

## 臺灣地區腦膜炎球菌感染症的流行病學與影響預後之危險因子探討

賴伊貞<sup>1,2</sup>、陳國東<sup>3</sup>、黃政華<sup>4</sup>

1. 國泰綜合醫院新竹分院
2. 衛生署疾管局應用流行病學專業人員訓練班
3. 國立成功大學 公共衛生研究所
4. 國泰綜合醫院 感染科

### 摘要

近 20 多年來台灣地區每年的腦膜炎球菌感染症個案數皆在 20 例以下，但在民國九十年感染及死亡個案有增加的情形，為了解該傳染病的流行病學特徵及造成個案死亡的相關危險因子而進行本研究。本研究收集民國八十四年一月一日至九十年六月三十日台灣地區所有通報至疾病管制局(疾管局)之腦膜炎球菌感染確定個案，以回溯性的病例對照研究探討死亡相關的危險因子。結果符合腦膜炎球菌感染症定義的確定個案為 115 例，平均致死率為 16.5%。與個案死亡相關的危險因子包括：求診時之症狀有發燒、頭痛、頸部僵硬、身上有瘀斑、僅有腦膜炎球菌菌血症之臨床表現。實驗室診斷發現血液白血球計數正常或較低及肝功能指數(GOT)較高與個案死亡相關。研究發現對已感染的病患能早期診斷及早期使用抗生素治療，可降低死亡率及後遺症的發生，並透過大眾教育宣導此病的傳播途徑及預防方法，方能避免流行的發生。

關鍵字：腦膜炎球菌感染症、流行病學、危險因子

### 前言

腦膜炎球菌感染症 (meningococcal diseases)，即我國傳染病防治法中所  
西元 2007 年 11 月 29 日受理；西元 2008 年 1 月 2 日接受刊載  
通訊作者：賴伊貞；聯絡地址：新竹市中華路二段 678 號 5 樓感染管制室  
e-mail：c5120@cgh.org.tw

稱之「流行性腦脊髓膜炎」。此感染症在台灣地區是屬於散發性的，民國八十五年以前每年感染個案數都在 10 例以下，且極少發生死亡個案。但在民國九十年感染個案有增加的情形，根據疾管局法定傳染病通報系統統計資料，上半年已有 7 名死亡個案發生。此症在台灣雖然是屬於散發性的傳染病，一年的個案數僅 20-30 例，但平均致死率約為 15%，年致死率 (fatality rate) 在民國八十八年曾高達 38%。國內在對於造成腦膜炎球菌感染病患死亡的危險因子方面的相關文獻非常少，因此本研究除了分析台灣地區腦膜炎球菌感染病患的流行病學特徵，並以回溯性的病例對照研究，探討腦膜炎球菌感染病患死亡的危險因子。

## 材料與方法

本研究設計為一回溯性的病例對照研究。個案定義為有臨床感染症狀，並從個案之無菌部位（如血液或腦脊髓液）中培養出腦膜炎球菌 (*N. meningitidis*) 者。研究對象為民國八十四年一月一日至民國九十年六月三十日，所有台灣地區通報至疾管局之腦膜炎球菌感染個案，且符合上述定義者。

資料收集方式是由作者親自至個案的通報醫院以查閱病歷的方式進行資料收集，而偏遠地區且只有一個個案的醫院，則請該院寄病歷影本。資料收集內容包括：人口學資料、入院時的臨床症狀、實驗室數據、醫師的診斷及醫療處置、是否有潛在性疾病或合併其他感染症、入院後的治療情形、是否有併發症、後遺症或死亡，個案之血清型分型則由疾管局所提供。

對於所收集的個案以 Epi Info 2000 軟體鍵入、除錯及確認每一筆收集之資料，依個案死亡之有無分為病例組及對照組，病例組為符合上述個案定義且因此次疾病死亡的個案，對照組為符合上述個案定義但未因此次疾病死亡的個案。在類別變項以卡方檢定分析，連續變項以 t 檢定分析。分別比較兩組間在個案人口學資料、住院情形、是否早期使用抗生素、來院時症狀、合併其他疾病、理學檢查、實驗室數據、入院後治療、菌株血清型等變項的差

異。P<0.05 為具有統計學上的差異。

## 結果

在資料收集期間所有通報之腦膜炎球菌感染確定個案為 117 例，其中有 2 例在查閱病歷後發現不符合個案定義予排除，共 115 例確定個案。在這 115 例個案中男性有 67 例，女性有 48 例。死亡個案共有 19 例，平均致死率為 16.5%。由個案發生的月份別分佈（將同月份之個案數作年平均）時，可發現從十月份開始個案數增加，至隔年四月達高峰，之後個案數很快減少。由感染個案所分離出的腦膜炎球菌血清型分型在往年只有 B、W135 兩群被分離出來，且以 B 群較多。而民國九十年則出現多例其他血清型（如 A, C, Y）之腦膜炎球菌（圖一），且在民國八十九、九十兩年以 W135 群較多。

而在這 115 例的確定個案中，排除 8 例未能取得完整病歷資料者，依個案死亡之有無分為病例組（19 例）及對照組（88 例）進行分析與探討。

在年齡分佈的比較，以年齡分層各組的個案數以一歲以下者最多，共 38 例；致死率最高的是 19-25 歲（為 27.8%）。在性別方面，病例組中男性 9 例，女性 10 例，對照組中男性 51 例，女性 37 例（P value = 0.556）。對於個案所從事的職業分析，有 21 例病歷中未記載予以排除，以無職業者 52 例最多（多是年幼及年老者），致死率則以從事特種行業、軍人及學生三者較高。

在個案求診時的症狀中發現發燒（>38°C）、頭痛、頸部僵硬、身上有瘀斑是與個案是否死亡的相關因子。在臨床表現中，發現僅有腦膜炎球菌菌血症之臨床表現者有 36 例，其中 14 例死亡（致死率為 38.9%），較有腦膜炎症狀者（致死率為 7.6%）高且在統計上有顯著差異（P<0.001）。在個案的實驗室診斷結果中，白血球計數及肝功能指數是與個案是否死亡相關的危險因子（表一）。

在個案就醫及治療情形的分析，以個案就診前後分別統計，發現「就診前未曾在他處求醫」、「就診前未曾使用抗生素治療」及「就診後未曾使用抗

生素治療」經統計發現為與個案死亡相關的危險因子。個案在就診前是否及時接受適當抗生素治療，在這 107 個個案中排除 19 例抗生素使用情形不明者後，依「開始使用抗生素治療距發病日數」作分層比較其致死率，發現症狀出現第五天後才開始接受抗生素治療者的致死率為 28.6%，高於症狀出現第一天即使用抗生素者（致死率 10.5%）。

個案就診後所使用的抗生素在病例組及對照組都是以 penicillin 與第三代的 cephalosporin 合併使用為最多。主要治療之抗生素使用期間中位數個案組為 1 天（range 0-13 天），對照組為 12 天（range 0-56 天），P 值<0.001 具有統計上的差異。共有 95 個個案在原通報醫院有對其檢體所分離出之 *N. meningitidis* 作抗生素感受性試驗，在血液及腦脊髓液所分離出的檢體之抗生素的感受性有些許差異（表二），整體來看對 penicillin 的感受性為 50%，對於第三代的 cephalosporins（cefotaxime, cefuroxime, ceftriaxone）的感受性則皆在 90%以上。

在使用腎上腺皮質類固醇（dexamethasone）治療部份，只有 32 個病患（個案組 7 例，對照組 25 例）曾接受此項藥物治療。對於存活個案在使用腎上腺皮質類固醇與產生後遺症的統計發現，有 11 個個案於病歷中記載產生後遺症，其中 5 位曾使用腎上腺皮質類固醇，而有 6 位不曾使用，兩者在統計上皆無顯著差異。所產生的後遺症包括局部性神經病變 5 例、聽力喪失 5 例及手部截肢 1 例（此個案為 4 個月大的個案，因手部及皮膚壞疽而進行手部截肢切除左手至手掌及植皮）。

血清型分型及各型的致死率分析發現，以血清型 B 群的感染個案數最多，致死率 22.4%；其次為血清型 W135 群，致死率為 12.5%；而血清型 Y 群為民國九十年才開始被分離出的血清型，個案數有 5 例，其致死率為 40%。

## 討論與建議

腦膜炎球菌感染症為世界性疾病，而在溫帶及熱帶地區較常發生，尤其

以非洲的疫情最為嚴重，自 1970 年至 1992 年之間約有 80 萬個感染個案而有腦膜炎流行帶 (meningitis belt) 之稱 [1]。英國在 1993-1998 年共有 937 個感染個案被報告，而美國從 1980 至 1993 年間共 21 次群突發被報告 [2-5]。此症的發生率在非流行區小於 1~5/每十萬人口，在非洲的腦膜炎流行帶可高達 20 以上/每十萬人口 [1]；根據疾管局的統計，台灣地區的發生率小於 0.2/每十萬人口 [6]。

在過去的 50 年間，在非洲撒哈拉沙漠以南 (sub-Saharan) 的腦膜炎流行帶約每 8 至 12 年有一次大流行，在其他地區並無規則的流行期 [1]。台灣地區在日據時代曾有兩次流行，當時平均每年報告的個案數約 300 名，最高曾達 600 多名 [7]，近 20 年來，每年都在 10 例以下 [8]。但是從民國八十五年起，報告個案數有增加的趨勢，約在 10-20 例之間，而民國九十年在疾管局的法定傳染病通報統計中，確定個案已超過 40 例以上 [6]，進一步調查發現皆為單獨的感染事件。台灣地區在民國九十年六月公布「傳染病防治法」後，對於法定傳染病的通報有了明確的規範及罰則，疾管局亦加強對於各醫療機構通報的宣導及檢體的正確運送方式，如此皆有可能增加腦膜炎球菌感染症的通報及確定個案數。

氣候變化在腦膜炎球菌感染的流行上扮演一重要因素，在本研究中發現台灣地區感染個案數從每年十月份開始增加，到隔年的四月達到高峰，之後個案數很快減少；但要注意的是此季節的流行趨勢和其他病毒性及細菌性的呼吸道感染相似 [1]，須列入作為鑑別診斷。而在非洲的「腦膜炎流行帶」感染的流行期開始在有大量沙塵暴 (harmattan) 的乾季，而在雨季來臨後個案即減少。因較低的絕對濕度及含塵的空氣會直接破壞上呼吸道黏膜障壁、抑制黏膜免疫防禦能力，使病菌易侵入人體而造成感染 [1,9]。在其他散發性的地區流行季節在冬、春兩季，一般在十二月份個案開始增加至隔年的三、四月到達高峰，五月後個案開始減少 [1]，本研究的結果和此種流行趨勢相似。

由感染個案所分離出的腦膜炎球菌血清型分型在往年只有 B、W135 兩群被分離出來，且以 B 群較多。而民國九十年則出現多例其他血清型（如 A、C、Y）之腦膜炎球菌，且在民國八十九、九十兩年以 W135 群較多。同時國外有文獻報導在西元 2000 年歐洲國家發生到麥加的朝聖者所引發的大規模腦膜炎球菌血清型 W135 群感染群突發，這在以往都是以血清型 A 群為主〔10〕。由於近年來國際間的交通便捷，國民旅遊日增，因為與他國的接觸漸增或是國內本身的腦膜炎球菌感染血清型開始產生變遷是值得注意的地方。同時，經由血清流行病學的調查，可以作為將來疫苗使用的參考依據。

在本研究中發現個案來求診時的臨床症狀有發燒、頭痛、頸部僵硬、身上有瘀斑是與個案是否死亡的相關因子，而其中前三項為保護因子，「身上有瘀斑」為危險因子。在實地查閱病歷時發現，當個案至醫療院所求診時，臨床症狀有前述之前三項者，臨床醫師容易懷疑到患者可能有腦膜炎或其他感染症，會立即給予抗生素治療，因而減少個案發生死亡的情形。而當病患在求診時身上已有瘀斑出現，則可能是病情已較嚴重而預後不佳。在國外的研究中亦顯示個案身上有瘀斑者會增加其死亡率〔11〕。

在個案的臨床表現中，發現僅有腦膜炎症狀而無腦膜炎球菌血症者的預後較佳，在本研究中 32 例僅有腦膜炎症狀之臨床表現者皆無死亡個案，在 Flægstad 等人的研究中亦有相同的結果〔12〕。發生瀰漫性血管內凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）時，血液中的白血球會被血栓（thrombi）吸附使白血球計數降低〔13〕，當白血球計數減少時其死亡率有上升的現象〔14〕。在本研究中發現，個案其血液的白血球計數在  $10,000 \text{ cells/mm}^3$  以下時是與造成個案死亡之相關危險因子，且具有統計上之差異；而在 Tüysüz 等人在 1993 年的研究也有相似的結果〔11〕。

在個案就醫及治療情形的分析發現個案在「就診前未曾在他處求醫」、「就診前未曾使用抗生素治療」及「就診後未曾使用抗生素治療」是個案死亡相關的危險因子，而在個案症狀出現愈多天後才開始接受抗生素治療的致

死亡率愈高。在許多研究中亦証實對於懷疑中或已證實的腦膜炎球菌感染症都應儘早給予抗生素治療，如此可以降低致死率的發生〔9,11,15-18〕。在本次調查中發現，因為病況危急或延遲診斷而致未能及時給予感染個案抗生素治療時的致死率相當高。因此對於臨床醫師，特別是在急診及小兒科較常診治到此類急症病患的醫師，應予加強腦膜炎球菌感染症的臨床症狀判斷，以期能在第一時間對於此類病患作出正確判斷並及時給予抗生素治療以降低死亡的發生。

而另一方面，在本研究中之個案所分離出的腦膜炎球菌的抗生素感受性試驗中發現對 penicillin 的感受性為 50%，對於第三代的 cephalosporin（cefotaxime, cefuroxime, ceftriaxone）的感受性則皆在 90%以上。而臨床醫師在抗生素的選擇是以 penicillin 與第三代的 cephalosporin 合併使用為最多。

在感染腦膜炎球菌的宿主細胞和巨噬細胞會釋放 cytokines，特別是 TNF- $\alpha$  和 interleukin-1 $\beta$ ，會造成多重器官衰竭，而腎上腺皮質類固醇的使用可抑制 cytokines 的釋放，使用時機以在投與抗生素前 20~30 分鐘投藥效果較佳，有研究指出在感染初期短時間（2~4 天）的使用腎上腺皮質類固醇可能不能降低死亡率，但可減少發生後遺症的危險〔19,20〕。而在本次的調查中，接受腎上腺皮質類固醇治療與死亡率並無相關；在對照組的個案中是否產生後遺症亦與此藥物的給與無關，再進一步分析對照組個案的臨床症狀時發現未用腎上腺皮質類固醇治療者，其入院時的臨床症狀較不嚴重，有可能因此臨床醫師未給予該藥物治療。

曾有人質疑是否因為健保制度限制一般抗生素的使用後，造成腦膜炎球菌感染病患的增加及致死率的上升？但在本次的研究中並未能發現上述情況的關聯。雖然對於此症儘早開始使用抗生素可以降低致死率，但此症在台灣的發生率極低，年發生率不超過 0.2/每十萬人口〔6〕。我們並不鼓勵抗生素的過度使用，因為如此會造成抗藥性細菌的快速增加，這將是公共衛生防治上另一場更大的浩劫。因此，只有在特定的族群及情況下（例如在腦膜

炎球菌感染的高危險流行地區、與患有此症之病患接觸過或是有發燒且身上有瘀斑等情況)的病患來求診時才使用抗生素〔17〕。要降低此症的致死率應從基層醫師對於此病診斷能力的加強做起，透過相關的醫學會（如感染症醫學會、急救加護醫學會、小兒科醫學會等）舉辦關於此症之繼續教育，以使相關醫師對於臨床診治病患時能提高警覺，把握治療的黃金時機，藉以降低此症的致死率。

### 結論

在腦膜炎球菌感染症的感染流行期，衛生單位也應對民眾加強此症臨床症狀的教育宣導，以期讓民眾在可能感染時能有所警覺，儘速就醫以爭取治療的黃金時機。而對於較常見診治到此類急症病患的醫師（如急診及小兒科），應予加強此症的臨床症狀判斷，以期能在第一時間對於此類病患作出正確判斷並及時給予抗生素治療以降低死亡的發生，如此雙管齊下對於減少此症所造成的死亡情況俾能有所助益。

### 誌謝

此研究承行政院衛生署疾管局「應用流行病學人才訓練及養成計畫」經費補助，同時要感謝疾管局江大雄老師在研究進行期間給予之協助。

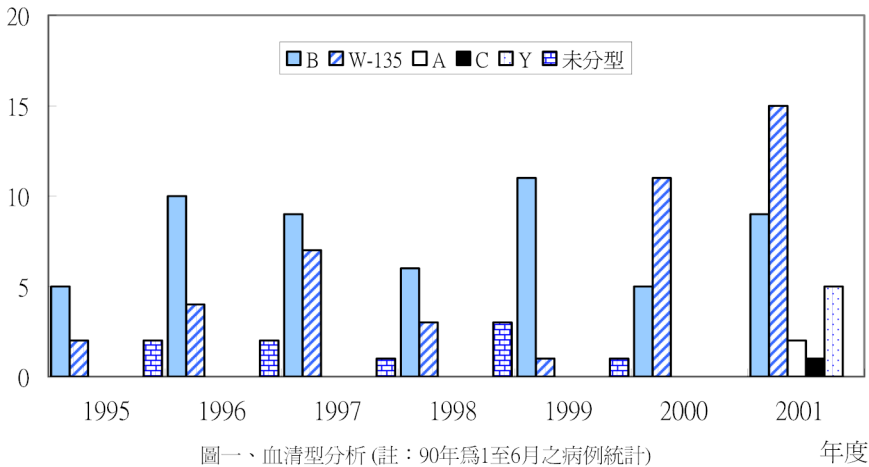
### 參考文獻

1. Tikhomirov E, Hallaj Z. Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines. 2nd. 1998: 1-48.
2. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, et al. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 2000; 355: 30-3.
3. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, et al. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent



- clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995; 273: 390-4.
4. Meningococcal disease - New England, 1993-1998. *MMWR* 1999; 48: 629-33.
  5. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, et al. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA* 1995; 273: 383-9.
  6. Taiwan Centers for Disease Control. Guidelines for the control and prevention of meningococcal meningitis. 2002 (In Chinese).
  7. The Department of Health. Health statistics, 1993 (In Chinese).
  8. The Department of Health. Health statistics, 1994 (In Chinese).
  9. The Department of Health. Health statistics, 1999 (In Chinese).
  10. The Department of Health. History of Taiwan's progress in public health, vol. 1. 1998 (In Chinese).
  11. Hausler Jr WJ, Sussman M. Meningococcal disease. In: Topley WWC, Wilson Sir GS, Collier L, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th. London: Arnold, 1998: 303-8.
  12. Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C et al. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 761-7.
  13. Tüysüz B, Özlü I, Aji DY, et al. Prognostic factors in meningococcal disease and a new scoring system. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1053-6.
  14. Flægstad T, Kaaresen PI, Stokland T, et al. Factors associated with fatal outcome in childhood meningococcal disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1137-42.
  15. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1: 355-7.
  16. Tesoro LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991; 145: 218-20.

17. Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *BMJ* 1992; 305: 141-3.
18. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 290-6.
19. Wang VJ, Malley R, Fleisher GR, et al. Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 556-60.
20. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-66.
21. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group. *Lancet* 1993; 342: 457-61.
22. Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen. *J Infect Dis* 1994; 169: 853-8.



表一、求診時臨床症狀／實驗室診斷項目與腦膜炎球菌感染症死亡個案  
相關之分析結果

臨床症狀／檢驗項目	病例組 病例數 N=19	對照組 病例數 N=88	OR	95%CI	P value
感染症狀					
發燒(Fever)*	14	82	0.20	0.06 - 0.76	0.034
Chills	4	13	0.78	0.21 - 2.93	0.972
2 週內有呼吸道感染	14	61	1.24	0.41 - 3.79	0.920
神經症狀					
Headache*	2	38	0.15	0.03 - 0.71	0.016
Neck stiffness*	1	45	0.05	0.01 - 0.42	0.001
Seizure	5	13	2.06	0.63 - 6.70	0.378
Coma	2	1	10.23	0.88 - 119.34	0.138
Drowsy	5	26	0.85	0.28 - 2.61	0.998
皮膚症狀					
Rash	2	11	0.82	0.17 - 4.06	0.882
Petechia/Purpura*	13	18	8.43	2.50 - 30.29	0.000
胃腸症狀					
Nausea/Vomiting	7	49	0.46	0.17 - 1.29	0.216
Abd. pain	2	11	0.82	0.17 - 4.06	0.882
Diarrhea	1	8	0.56	0.07 - 4.73	0.929
WBC count (cells/mm <sup>3</sup> )*					
<10000	10	24	3.75	1.12 - 12.89	0.026
>10000	7	63			
Platelet count (thrombocytes /mm <sup>3</sup> )					
<130,000	8	19	2.95	0.85 - 9.89	0.069
>130,000	9	63			
GOT (IU/L)*					
>50	8	10	4.90	1.24 - 18.9	0.017
<50	8	49			
Na (meq/L)					
<135 or >145	7	18	2.42	0.66 - 8.47	0.132
135-145	9	56			
K (meq/L)					
<3.5 or >5.3	4	16	1.21	0.25 - 4.73	0.748
3.5-5.3	12	58			
PT,PTT prolong					
Yes	10	12	2.50	0.57 - 11.81	0.289
No	5	15			

\*具備統計顯著差異，P value < 0.05。

**表二、所有個案檢體分離出之 *N. meningitidis* 之抗生素感受性**

血液培養	P	AM	CTX	CXM	C	SXT	RIF	CRO
R No.(%)	10(23)	2(7)	0	1(3)	0	26(79)	2(17)	1(3)
I No.(%)	12(27)	0	0	0	0	1(3)	0	1(3)
S No.(%)	22(50)	26(93)	22(100)	30(97)	14(100)	6(18)	10(83)	29(94)

腦脊髓液培養	P	AM	CTX	CXM	C	SXT	RIF	CRO
R No.(%)	7(20)	0	0	0	0	16(76)	2(25)	0
I No.(%)	11(31)	0	2(10)	0	0	0	0	1(4)
S No.(%)	17(49)	20(100)	19(90)	26(100)	11(100)	5(24)	6(75)	24(96)

P: penicillin, AM: ampicillin, CTX: cefotaxime, CXM: cefuroxime, C: chloramphenicol, SXT: Co-trimoxazole, RIF: rifampin, CRO: ceftriaxone, R: resistance, I: intermediate resistance, S: sensitivity.

No.:表示有做該項抗生素感受性試驗的檢體數