

## 2017年Ciprofloxacin抗藥之B型流行性腦脊髓膜炎 軍營群聚事件調查

江雪美<sup>1</sup>、邱乾順<sup>2</sup>、江春雪<sup>2</sup>、姚淑滿<sup>2</sup>、鄔豪欣<sup>3\*</sup>、范育寧<sup>1</sup>、魏欣怡<sup>4</sup>

### 摘要

2017年7月23日桃園市政府衛生局接獲轄區醫院通報一例流行性腦脊髓膜炎個案，為現役軍人(指標個案)，調查後發現其隸屬之連隊另有兩名疑似症狀個案。因有人、時、地相關，此三名個案血液培養菌株經鑑定均為血清型B型腦膜炎雙球菌，且脈衝式電泳圖譜皆相同，研判為一群聚事件。共114位接觸者投予預防性抗生素(ciprofloxacin或rifampin)。惟7月28日後因指標個案分離出ciprofloxacin抗藥菌株，故針對已接受預防性投藥之54名接觸者再次投予azithromycin。此群聚事件調查顯示腦膜炎雙球菌抗藥性監測有其重要性，當疑似流行性腦脊髓膜炎群聚發生時，除儘速給予接觸者預投性投藥外，尚需衡量確診個案之藥敏報告，以評估預防性投藥之合適性與採行因應對策。

**關鍵字：**流行性腦脊髓膜炎、群聚、預防性投藥、抗藥性

### 事件緣起

2017年7月23日桃園市政府衛生局接獲轄區A醫院通報一例流行性腦脊髓膜炎個案。個案(指標個案，案一)為北部某營區軍人，7月22日就醫，隔日死亡。衛生單位疫調時發現該案所屬連隊另有1名軍人(案二)於B醫院診斷細菌性腦膜炎，亦於7月23日通報。為掌握疫情規模及防止疫情擴大，疾病管制署(以下簡稱疾管署)北區管制中心(以下稱區管中心)於7月24日偕同地方衛生單位至該營區進行調查，發現該連隊有第3例軍人(案三)亦有發燒與四肢無力等症狀。因三案皆屬同一連隊，有人、時、地之流行病學相關，初步研判為一腦膜炎群聚事件，衛生單位展開後續調查及防治工作。

### 疫情描述與調查

#### 一、確診個案之工作、生活環境與人員互動調查

群聚事件發生之連隊共54人，平時執行勤務地點分為山上及山下兩個營區。平日用餐地點為同一餐廳，寢室分為2人一間之軍官房及30人一間之士兵房通舖，餐廳與寢室均位於山下營區。

<sup>1</sup> 疾病管制署北區管制中心

通訊作者：鄔豪欣<sup>3\*</sup>

<sup>2</sup> 疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

E-mail: wuhaushing@cdc.gov.tw

<sup>3</sup> 疾病管制署感染管制及生物安全組

投稿日期：2017年09月28日

<sup>4</sup> 疾病管制署臺北區管制中心

接受日期：2017年12月29日

DOI: 10.6524/EB.201804\_34(7).0002

3 例確診個案均屬同一連（表一）。案一及案三為士兵房之室友，案二睡軍官房。案一與案三平時於山下營區執行勤務，但案三偶爾會至山上營區佈靶，案二平時則於山上營區執勤。然此連隊每 2-3 週須至山上營區進行戰車演訓，每一戰車上有 4 人。演訓期間，人員搭帳野宿於山上營區，無固定之同帳人員。

表一、2017 年北部某軍營流行性腦脊髓膜炎群聚事件個案資料

案號	案一（指標個案）	案二	案三
<b>基本資料</b>			
性別／年齡	男／20 歲	男／22 歲	男／23 歲
軍階	士兵	士官	士兵
<b>臨床資訊</b>			
發病日	7/22	7/22	7/15
通報日	7/23	7/23	7/24
症狀	發燒、嘔吐、 全身痠痛、皮膚紅斑	發燒、喉嚨痛、 全身痠痛、倦怠	發燒、咳嗽、喉嚨痛、四肢 無力、全身痠痛、嘔吐
個案預後	死亡	痊癒	痊癒
<b>醫院檢驗結果</b>			
1.腦脊髓液	未及執行		
壓力 (mmH <sub>2</sub> O)	-	300	300
外觀	-	混濁	混濁
白血球(/mm <sup>3</sup> ) 及比例(%)	-	15,000 (嗜中性球 90%)	12,000
葡萄糖 (mg/dL)	-	69	0
蛋白質 (mg/dL)	-	313	336
培養	-	腦膜炎雙球菌	腦膜炎雙球菌
2.血液培養 (報告日期)	腦膜炎雙球菌 (7/26)	腦膜炎雙球菌 (7/27)	葛蘭氏陰性菌 (7/27)
<b>疾管署檢驗結果</b>			
(報告日期)	7/26	7/27	7/31
血瓶培養 <sup>a</sup>	腦膜炎雙球菌(7/26)	-	-
全血培養 <sup>b</sup>	-	陰性(7/31)	陰性(7/31)
腦脊髓液培養	-	陰性(7/31)	陰性(7/31)
醫院疑似菌株鑑定	腦膜炎雙球菌(7/26)	腦膜炎雙球菌(7/27)	腦膜炎雙球菌(7/31)
菌株血清分型 <sup>c</sup>	Serogroup B	Serogroup B	Serogroup B
<b>菌株抗生素敏感性試驗 MIC(μg/ml)／敏感性判定[1]</b>			
Azithromycin	1/S	1.5/S	1/S
Cefotaxime	0.002/S	0.004/S	0.003/S
Ceftriaxone	0.016/S	0.016/S	0.016/S
Ciprofloxacin	0.125/R	0.125/R	0.125/R
Penicillin	0.047/S	0.047/S	0.047/S
Rifampicin	0.023/S	0.064/S	0.064/S

a.檢體為醫院之血液培養瓶 b.檢體為醫院所採之病人全血管 c.由醫院送至疾管署之疑似菌株進行鑑定  
血清分型，案一為血瓶培養之菌株，案二與案三為腦脊髓液培養之菌株  
MIC: minimum inhibitory concentration; R: resistant; S: sensitive

## 二、傳播情況推估

案三於 7 月 15 日出現咳嗽、喉嚨痛等症狀，7 月 18 日與案一及其他同寢士兵共 17 人上山參加演訓，當日即因高燒下山就醫休養。案三於演訓期間並無與案二接觸，但案二演訓期間曾與多名案三之同寢士兵於同一戰車中操演以及同帳就寢，而後案一與案二陸續發病。

指標個案之血瓶培養、案二及案三腦脊髓液培養出之菌株於 7 月 26 日後由疾管署檢驗及疫苗研製中心（以下簡稱檢驗中心）陸續鑑定為血清型 B 型之腦膜炎雙球菌，研判為群聚事件。依據調查後的發病日，推估案三應為 3 案中最早感染之個案。而案一平時與其同寢及同營區執行勤務，故為發病之高風險族群。案二平時與案一、三互動較少，推測於戰車演訓期間，與案二同一戰車或營帳等較密閉空間之軍人中，有與案三相關聯之無症狀帶菌者，案二可能與這些無症狀帶原者密切接觸而被感染。

### 三、接觸者調查

流行性腦脊髓膜炎屬飛沫傳染，潛伏期為 2–10 天，故公衛單位分別就三案發病前 10 天至入住醫院隔離病房前之行程進行調查，匡列期間內可能與個案有近距離接觸之接觸者，對象包含同連軍人、離營休假時曾同住之親友、及曾照護過三名個案之醫護人員共 171 人，以進行接觸者預防性投藥評估。

### 四、菌株抗生素敏感性試驗

案一於 A 醫院檢出菌株之抗生素敏感性檢測顯示對 ciprofloxacin 具抗藥性，對 ceftriaxone 及 azithromycin 具敏感性，衛生單位即依醫院檢驗結果再次進行接觸者預防性投藥。檢驗中心為了解 3 案菌株對抗生素之最小抑制濃度 (minimum inhibitory concentration) [1]，再對下列抗生素進行檢驗：azithromycin, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacin, penicillin, rifampicin。結果顯示三案菌株均具 ciprofloxacin 抗藥性（表一）。

### 五、菌株基因圖譜分析

檢驗中心針對 3 案之菌株以脈衝式電泳(pulse-field gel electrophoresis, PFGE)及多位點序列分型(multilocus sequence typing, MLST) [2,3]分析其 PFGE 圖譜（圖一），並與國內腦膜炎雙球菌基因資料庫中 2016 至 2017 年之菌株進行比對。結果顯示 3 案菌株之基因圖譜相同，且與其他兩名個案菌株（2016 年花蓮縣以及 2017 年新北市）之 PFGE 圖譜亦同，而除 2016 年花蓮縣個案菌株外，其餘 4 株之 MLST 分型均屬 ST-6928。然 2016 年花蓮個案發病時間過久，2017 年新北個案經疫調後並不認識本次群聚 3 名個案，且於潛伏期內活動亦未有交集，研判兩案均與此群聚事件無流行病學相關。



圖一、2017 年北部某軍營流行性腦脊髓膜炎群聚事件菌株基因圖譜分析\*

\*案一為血瓶培養出之菌株，案二與案三為腦脊髓液培養出之菌株

## 防治作為

### 一、接觸者健康監測

公衛單位每日主動追蹤同連接觸者至案三離營就醫後 20 日，針對其餘接觸者則追蹤至與本案中個案最後一次接觸後 10 日，並衛教接觸者，後續如有出現類似症狀，應儘速就醫。追蹤期間 171 名接觸者均無出現疑似流行性腦膜炎感染症狀。

### 二、預防性投藥

- (一) 除 57 名照護個案時著適當防護裝備之醫護人員外，公衛單位於 7 月 23 日起，針對其餘 114 名接觸者進行預防性投藥；其中 98 人接受 ciprofloxacin (500mg 單次投予)，16 人接受 rifampin(600mg 每日 2 次，連續投予 2 日)，7 月 28 日前均完成第一次預防性投藥。
- (二) 7 月 28 日案一檢體分離出 ciprofloxacin 抗藥之菌株，疾管署依菌株抗藥性及國外相關文獻重新評估後，自 7 月 30 日起開始針對已服用 ciprofloxacin 之接觸者中告知相關感染風險後，54 人加投一劑 azithromycin，均於與其指標個案最後一次接觸後 14 天內完成且服藥後均無不適。另 44 名接觸者經衛教後仍則無意願接受第二次投藥。
- (三) 環境改善作為：建議至少每日使用酚化合物 Lysol 或漂白水進行消毒，範圍除一般區域外，應包括營帳及戰車，並保持教室及寢室等開窗通風。
- (四) 疫情揭露與民眾衛教：7 月 26 日及 28 日發布新聞稿[4-5]，提供大眾相關疫情資訊，並呼籲民眾留意自身健康，保持良好衛生習慣，維持室內通風。

## 討論與建議

腦膜炎雙球菌無症狀帶菌率約 5%–10%，軍隊等密集生活群體可能更高[6]。國內一研究顯示，年齡介於 20–24 歲之入伍新兵之腦膜炎雙球菌鼻咽帶菌率約 2.3% [6]，經三週之團體生活後，帶菌者之接觸者其帶菌陽轉率為 5.9%，顯示經由共同生活後，接觸者有較高風險成為帶菌者。後續當營中帶菌者數量增加，易感人群暴露於病原及發病機會自然也增加。我國 2006–2013 年間，流行性腦脊髓膜炎確定個案共 78 人，以血清型 B 型(79%)最多[7]；國外如美國、紐西蘭、巴西等因使用四價流行性腦脊髓膜炎疫苗 (A、C、Y 及 W 型) 防治，故 B 型亦成為其主要流行血清型[8–10]。目前國外已有數種流行性腦脊髓膜炎 B 型疫苗研發成功[9]，然我國流行性腦脊髓膜炎群聚事件罕見，最近為 2008 年之一起校園群聚事件[11]，2012–2016 年散發性病例每年平均亦僅約 5 例[7]。國內以抗生素治療發病個案及給予密切接觸者預防性投藥為防治主軸，未來是否需採流行性腦脊髓膜炎 B 型疫苗做為防治措施，尚待評估[7]。



腦膜炎雙球菌基因圖譜分析並未於散發病例確診時常規執行，較常應用於群聚事件調查，提供除血清型別外更充足之分子流行病學證據，以利群聚事件研判。2008年之校園群聚事件即曾出現與指標個案未有密切接觸之病例，然依據基因圖譜相同之分子流病證據，而能進一步掌握疫情輪廓，並展開後續防疫作為[11]。2016年國內即曾分離出與此3名個案同型別之菌株，顯示該菌株已在國內傳播流行。其MLST基因型別為ST-6928，為中國流行之ST-4821 complex之分支[2,12]，為一具高侵襲性之基因型別，且曾在中國引發流行疫情。建議未來可考量對通報菌株進行基因型別監測計劃，以了解該型別菌株之國內流行情形、臨床特徵與預後等。

區管中心能在案一之細菌培養尚未有結果前，即建議相關單位進行預防性投藥，端賴地方衛生單位之詳實疫調，以及收治個案醫院之高度警覺。而軍方亦於案二通報當日即針對該連隊提供預防性投藥，且配合衛生單位之防治，故此群聚事件能迅速控制實為多方團隊合作之成果。

Ciprofloxacin 用於流行性腦脊髓膜炎之預防性投藥僅需單次劑量，且副作用較少，故為各國所建議 [13–15]。然國外目前已有多起具 ciprofloxacin 抗藥性腦膜炎雙球菌之報告[13,14,16]。中國大陸一篇研究顯示，其於引入 fluoroquinolone 類藥物後之年代，培養出之腦膜炎雙球菌具 ciprofloxacin 抗藥性之比例顯著高於引入該類藥物前之年代[15]，顯示此類抗藥性菌株之出現可能與 fluoroquinolone 類藥物廣泛使用有關[15–17]。不過 ciprofloxacin 抗藥性腦膜炎雙球菌致死率約 10% [15]，與一般非抗藥性菌株致死率相近[14]。文獻建議若指標個案菌株對 ciprofloxacin 具抗藥性，仍應對已預防性服用 ciprofloxacin 之接觸者再次投予其他有效之抗生素[14]，故本案亦對已使用 ciprofloxacin 之接觸者再次給予 azithromycin [14,17]。此群聚事件調查顯示腦膜炎雙球菌抗藥性監測之重要，當疑似流行性腦脊髓膜炎群聚發生時，除儘速給予接觸者預防性投藥外，尚需衡量確診個案之藥敏報告，以評估預防性投藥之合適性與採取因應對策。

## 誌謝

感謝通報醫院醫療團隊提供臨床訊息及補充疫調資料，軍醫局、新竹縣及桃園市政府衛生局防疫科同仁協助疫情調查及追蹤，疾病管制署檢驗及疫苗研製中心進行相關檢驗協助、急性傳染病組及臺北區管制中心協助藥品調度。

## 參考文獻

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 18th information supplement. M100-S25. PA: Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
2. Chiou CS, Liao JC, Liao TL, et al. Molecular epidemiology and emergence of worldwide epidemic clones of *Neisseria meningitidis* in Taiwan. BMC Infect Dis 2006; 6(1): 25.

3. Hunter SB, Vauterin P, Lambert-Fair MA, et al. Establishment of a universal size standard strain for use with the PulseNet standardized pulsed-field gel electrophoresis protocols: converting the national databases to the new size standard. *J Clin Microbiol* 2005; 43(3): 1045–50.
4. 衛生福利部疾病管制署：國內發生軍營流行性腦脊髓膜炎群聚疫情，目前疫情已獲掌握並控制中。取自：<http://www.cdc.gov.tw/info.aspx?treeid=45da8e73a81d495d&nowtreeid=1bd193ed6dabae6&tid=D4C435F6816E1F32>。
5. 衛生福利部疾病管制署：軍營流行性腦脊髓膜炎群聚疑似個案全數完成檢驗，無新增疑似病例。取自：<http://www.cdc.gov.tw/info.aspx?treeid=45da8e73a81d495d&nowtreeid=1bd193ed6dabae6&tid=AD2FB8BB8071860B>。
6. 劉定萍、池宜倩、張佳琪等：我國入伍新兵流行性腦脊髓膜炎鼻咽帶菌率調查研究報告。《疫情報導》2006；23(3)：142–60。
7. 陳素幸、王恩慈、蘇韋如等：流行性腦脊髓膜炎之趨勢及疫苗在防疫上的角色。《疫情報導》2016；32(4)：68–77。
8. Panatto D, Amicizia D, Lai PL, et al. New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants & toddlers. *Indian L Med Res* 2013; 138(6): 835–46.
9. Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (suppl 2): 37–44.
10. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381: 825–35.
11. 雷永兆、楊効偉、李玉梅等：2008 年臺北縣某國中流行性腦脊髓膜炎群聚事件。《疫情報導》2010；26(10)：151–7。
12. Shao Z, Li W, Ren J, et al. Identification of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C clone from Anhui province, China. *Lancet* 2006, 367(9508): 419–23.
13. Lapadula G, Viganò F, Fortuna P, et al. Imported ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis* 2009, 15(11): 1852–4.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis*--Minnesota and North Dakota, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(7): 173–5.
15. Chen M, Guo Q, Wang Y, et al. Shifts in the Antibiotic Susceptibility, Serogroups, and Clonal Complexes of *Neisseria meningitidis* in Shanghai, China: A Time Trend Analysis of the Pre-Quinolone and Quinolone Eras. *PLoS Med* 2015; 12(6): e1001838.

16. Singhal S, Purnapatre KP, Kalia V, et al. Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(10): 1614–6.
17. Wu HM, Harcourt BH, Hatcher CP, et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. *N Engl J Med* 2009; 360(9): 886–92.