非移植、非愛滋病人隱球菌腦膜炎

嘉義長庚紀念醫院藥劑科藥師　林季伶、戴慶玲

嘉義長庚紀念醫院醫師　黃琮輿

摘要

本文介紹非移植及非感染愛滋病毒的患者，隱球菌腦脊髓膜炎 (cryptococcal meningoencephalitis) 的藥品治療，並探討隱球菌抗原反應是否可作為療效評估的指標。一般建議先給予誘導治療，包括 amphotericin B 加上 flucytosine 療程至少4週。然後開始鞏固性治療，建議使用 fluconazole 持續治療8週。誘導與鞏固性治療之後開始維持性治療，以 fluconazole 持續使用6-12個月。

隱球菌抗原反應是診斷隱球菌腦膜炎的一項重要的輔助性檢驗。效價若大於1:8代表有隱球菌感染；效價1:4則可高度懷疑。目前隱球菌腦膜炎治療後死亡率仍偏高，藥品的選擇相當有限。醫師應加強此症之臨床判斷，並及時給予抗黴菌藥品。雖有治療準則作為依循，但最佳的藥品組合、治療期間、評估療效準確的指標等，仍缺乏實證醫學之佐證資料。

關鍵字：隱球菌腦膜炎、cryptococcal meningitis、amphotericin B、flucytosine、fluconazole

壹、前言

隱球菌 (Cryptococcus)，因其外圍環繞獨特的多醣體莢膜構造，被稱為「裹著糖衣的殺手」；因感染後病程進展緩慢，亦被稱為「沉睡的巨人」。早在1894年首度被 Otto Busse 與 Abraham Buschke 兩位醫師發現；爾後在1900年代初期確認其為腦膜炎的致病菌之一[1]。不同於麴菌與念珠菌，新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 對正常的宿主會引起疾病，在免疫缺乏的病人也會造成死亡或嚴重的症狀。近年免疫抑制劑的普遍化及愛滋病盛行，全球病例日漸增多，因而引起醫界的重視。本文著重於非人類免疫不全病毒感染 (non-HIV) 且非移植的患者，感染隱球菌腦膜炎的藥品使用原則，並探討隱球菌抗原反應是否可作為療效評估的指標。

貳、臨床表徵與流行病學

隱球菌腦膜炎的臨床表現通常是一種亞急性或慢性發作的形式，且不具有獨特性，可能有頭暈、頭痛或輕度發燒。這些早期症狀可能持續數星期至數月之久，才會引起嚴重不適，因此早期診斷極不容易。其臨床症狀包括長時間的頭痛、發燒、噁心、嘔吐、意識不清、視力障礙、視乳突水腫、癲癇、

言語障礙等[2]。根據台大醫院的研究，在1977-1996年間被診斷為隱球菌腦膜炎的94個非愛滋病人者中，死亡率約19%，成功治療後復發病例極少 (2%)[3]。馬偕醫院的研究顯示65歲以上老年組與非老年病人，其死亡率差異並不顯著[4]。

參、診斷

隱球菌擁有典型的酵母菌圓形結構及特殊的多醣體莢膜，在致病性及診斷上相當重要。腦脊髓液檢查可提供快速之診斷依據。腰椎穿刺時可發現病人顱內壓上升；腦脊髓液呈混濁或無色狀；白血球數50-500/mm^3，很少超過1000/mm^3，且大部分為淋巴球或單核球；糖份濃度降至40 mg/dL 以下；蛋白質含量往往超過100 mg/dL[2,5]。

印度墨汁染色法 (India ink test) 用於偵測腦脊髓液中的新型隱球菌，因其莢膜不會被染色，在黑色背景中可顯示清晰且有莢膜的隱球菌，但常見偽陰性反應。之後應以細胞培養加以確認。經由乳膠凝集試驗 (latex agglutination test)，用以偵測隱球菌莢膜抗原，當抗原加入表面附著抗體之乳膠粒子會形成凝集現象，稱為隱球菌抗原反應 (cryptococcal antigen test)，其靈敏度相當高而且有90%的可信度[2,5]。

肆、抗黴菌藥品使用原則

關於抗黴菌藥的使用建議，以下的資料來源是美國感染疾病協會 (IDSA, Infectious Disease Society of America) 所制定之「隱球菌疾病治療準則」[6]。截至目前，對於非感染愛滋病毒患者、非移植病人的藥品治療方面，研究資料仍有限。此一病人群囊括健康的宿主、血液腫瘤以及嚴重肝臟疾病的患者。因此，治療準則的建議不見得適合每一位病人。本段藥品使用原則僅節錄非 HIV 感染及非移植患者的隱球菌腦膜炎治療，而非全部隱球菌疾病的治療。文後括弧內的建議強度與實證等級請參照表一[7]。

表一　建議強度與證據等級[7]

等級 (Assessment)	證據的類別 (Type of evidence)
建議強度 (Strength of recommendation)	
Grade A	有好的證據支持此建議
Grade B	有相當的證據支持此建議
Grade C	沒有充分證據支持此建議
證據等級 (Quality of evidence)	
Level I	至少有一個設計良好的隨機對照臨床試驗
Level II	至少有一個設計良好的非隨機對照臨床試驗、世代研究 (cohort study)、個案控制研究 (case-controlled study)，或其他研究證據
Level III	共識觀點或專家意見

一、非 HIV 感染及非移植患者

（一）誘導治療 (Induction therapy)：建議先給予靜脈注射 amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/day) 加上口服 flucytosine (100 mg/kg/day)，療程至少為期4週。四週療程建議保留給治療兩週後無神經學併發症、且腦脊髓液培養為陰性者。若出現無法耐受 amphotericin B 毒性時，第三週起可以 liposomal amphotericin B 取代。若病人出現神經學併發症時，考慮將療程展延成6週。

（二）鞏固性治療 (Consolidation therapy)：完成誘導治療之後，建議使用口服 fluconazole (400 mg/day) 持續治療8週 (B-II)。

（三）若病人無法忍受 amphotericin B 副作用，可用 liposomal amphotericin B (3-4 mg/kg/day IV) 取代 (B-III)。

（四）若沒有合併使用 flucytosine 或

因其副作用，導致治療中斷時，考慮將 amphotericin B 或 liposomal amphotericin B 誘導治療延長至少兩週 (B-III)。

（五）若病人符合在發病時及早診斷、沒有無法控制的潛在疾病或免疫抑制情形、以及在藥品治療最初兩週成效良好等條件時，可歸類於治療失敗的低危險群，此時可以考慮將誘導治療縮短為2週 (amphotericin B ＋flucytosine)，接著給予鞏固性治療，口服高劑量 fluconazole (800 mg/day)，持續使用8週 (B-III)。

（六）維持性治療 (Maintenance therapy)：在誘導與鞏固性治療之後，建議繼續藥品以預防疾病復發，使用口服低劑量 fluconazole (200 mg/day) 持續6-12個月 (B-III)。

（七）目前對於疾病的治療期間，仍無明確的建議。研究顯示，使用6個月維持性治療後的復發率很低，因此6-12個月的治療期間應是合理的建議。另外，器官移植或是惡性腫瘤的患者，應持續使用到12個月的療程。

二、持續感染或復發的情況[6]

（一）持續感染 (Persistent infection)

定義為在適當的治療後腦脊髓液培養仍為陽性。處理的原則如下：1.檢查是否已採取適當的作法改善病人的免疫狀況 (如降低免疫抑制劑的劑量，若是愛滋病人者可重新給予高效能抗反轉錄酶病毒療法 [HAART（highly active antiretroviral therapy）]，並確認顱內壓上升情況已得到良好控制。2.重新給予原先的誘導治療，且持續更長的治療療程 (4-10週)。3.若 amphotericin B 的起始劑量小於0.7 mg/kg/day 時，考慮增加到1 mg/kg/day，或是 liposomal amphotericin B 劑量由3 mg/kg/day 增加到 6 mg/kg/day (B-III)；一般原則上建議使用合併治療 (B-III)。4.若病人無法耐受 amphotericin B 的毒性，考慮用口服 fluconazole (大於或等於800 mg/day) 加上口服 flucytosine (100 mg/kg/day)(B-III)。5.若病人無法耐受 flucytosine 的毒性，考慮用靜脈注射 amphotericin B (0.7 mg/kg/day) 加上口服 fluconazole (800 mg/day)(B-III)。6.因為臨床執行的困難度與副作用大，並不建議使用脊髓腔內 (intrathecal) 或腦室內給予 amphotericin B 的方式 (C-III)。7.在理想的情況下，持續感染或復發時應監測最小抑菌濃度值 (minimum inhibitory concentration, MIC)，並與最初菌株的 MIC 值比較，若數值大於3倍濃度時可能已產生抗藥性。除此之外，fluconazole MIC 大於16 μg/mL 或 flucytosine MIC 大於32 μg/mL 時亦可能出現抗藥性，此時應以其他藥物治療 (B-III)。8.在已經使用過 azole 類藥品的情況下，僅僅提高 azole 類藥品劑量並不足以讓疾病得到良好控制，故不建議 (C-III)。9.頑固型的案例可使用輔助性免疫療法，病人體重大於50公斤時，以每次 interferon (IFN)- γ100 μg/m^2，每週3次、持續10週的方式給藥；若病人體重小於50 kg 時，則給予50 μg/m^2 (B-III)。

（二）復發 (Relapsed infection)

復發定義為在疾病消退後，在原發部位再次出現隱球菌感染且有相關的症狀。處理的原則如下：1.重新給予誘導治療，且治療持續更長的療程 (4-10週)(B-III)。2.進行菌株的敏感性試驗以偵測是否有抗藥性菌株產生，方式如以上關於 MIC 的描述 (B-III)。3.在誘導治療之後，可以考慮給予

以下之援救性鞏固治療 (salvage consolidation therapy)：口服 fluconazole (800-1200 mg/day)、口服 voriconazole (200-400 mg bid) 或口服 posaconazole (200 mg qid 或400 mg bid)，持續治療10-12週 (B-III)。

三、治療中療效的監測

在診斷方面，隱球菌抗原反應 (cryptococcal antigen titer) 是一項重要的輔助性檢驗。在腦脊髓液培養報告出來以前，隱球菌抗原陽性反應效價若大於1：8代表有隱球菌感染；效價1：4則可高度懷疑。血清中的陽性率較腦脊髓液低，其效價與體內黴菌量呈正相關。目前，對於何時可以停止抗黴菌藥品治療並無定論。有學者認為，當腦脊髓液培養呈陰性、抗原濃度呈現明顯下降趨勢或效價少於1：8時，可考慮停止使用藥品[8]。然而，亦有學者認為隱球菌抗原數值的監測並非治療反應可靠的指標[9-11]。Singh 所發表的世代研究顯示，隱球菌抗原數值與治療後14天 CSF 轉為無菌狀態，或第180天的治療成果並無顯著相關[12]。因此，療效的評估仍以病人的臨床表現與腦脊髓液轉為無菌狀態為主。腦脊髓液轉為無菌狀態定義為培養不再長出隱球菌，且印度墨汁染色為陰性反應。

四、顱內壓升高時的處置

隱球菌腦膜炎死亡及出現後遺症的主要原因為顱內壓升高 (IICP, increased intracranial pressure)，因此需要積極控制 IICP。對於腦壓大於25 cm H_2O 的患者，建議應該每日作腰椎穿刺引流腦脊髓液。Mannitol 降腦壓的效果並不明確，因而不建議常規性使用 (A-III)。Acetazolamide 可能造成酸血症，而 steroids (除非是用來治療 IRIS，immune reconstitution inflammatory syndrome) 會使病情惡化，因此兩者都應避免 (A-II)[13]。

伍、預後

最重要的預後因子是病人的免疫狀態。以下特徵是預後不佳的危險因子：治療前患者 India ink test 為陽性，顱內壓升高，腦脊髓液白血球數值小於20/μL，血液或是腦脊髓液的隱球菌抗原效價大於1：32等。後遺症包括意識不清、智力缺陷、視力缺損、腦神經症狀、視乳突水腫等。水腦可在臨床症狀惡化早期或是晚期出現[13]。

陸、總結

隱球菌腦膜炎治療後的死亡率仍偏高，約為15-30%左右，因此仍需要更有效的治療藥品[3,4]。因發病初期的症狀缺乏獨特的臨床表徵，及早診斷並不容易，醫師應加強此症之臨床判斷，及時給予抗黴菌藥品，以降低死亡的發生。雖然有 IDSA 的治療準則作為依循，但這些建議大部分仍缺乏好的佐證資料。最佳的藥品組合、治療期間、評估療效準確的指標，以及顱內壓上升的處置等，都仍有問題尚待解決。在使用 fluconazole 作為維持性治療以前，復發率約在15-25%左右，且在治療後1年內發生[14]。因此，學者建議非愛滋病人在初次診斷及完成誘導治療之後6個月至1年期間，應以 fluconazole 作為維持治療的使用藥品[6]。

參考資料：

1. Casadevall A, Perfect JR. Cryptococcus neoformans. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1998: p 1-27.
2. Day JN. Cryptococcal meningitis. Practical Neurology 2004;4:274-85.
3. Shih CC, Chen YC, Chang SC, et al: Cryptococcal meningitis in non-HIV infected patients. Q J Med 2000;93:245-51.

4. 曾祥洸、劉昌邦、卓文龍等。新型隱球菌腦膜炎在老年人的研究：台灣北部一醫學中心十五年之經驗。台灣老年醫學雜誌 2000;3:12-24.
5. 鄧樂明。隱球菌腦膜炎。當代醫學 2002;29:186-93.
6. Perfect JR, Disnukes WE, Dromer F, et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:291-322.
7. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J 1979;121:1193-254.
8. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA at al: Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987;317:334-41.
9. Clinical manifestation and diagnosis of cryptococcal meningoencephalitis in HIV seronegative patients. Retrieved from UpToDate® on line database.
10. Singh N, Lortholary O, Alexander BD et al: Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with cryptococcus neoformans infection. Transplantation. 2005 27;80:1033-9.
11. Singh N, Dromer F, Perfect JR et al: Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science. Clin Infect Dis. 2008 15;47:1321-7.
12. Singh N, Lortholary O, Dromer F et al: Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplantation recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. Transplantation 2008;86:647-51.
13. Treatment of cryptococcal meningoencephalitis and disseminated infection in HIV seronegative patients. Retrieved from UpToDate® on line database.
14. Ronaldo R, Adrelirio J. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1994;18:369-80.

Cryptococcal Meningitis in Non-HIV and Non-Transplant Patients

Chi-Ling Lin[1], Ching-Ling Tai[1], Tsung-Yu Hung[2]

Department of Pharmacy, Chiayi Chang Gung Memorial Hospital[1]

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chiayi Chang Gung Memorial Hospital[2]

Abstract

Treatment of cryptococcal meningitis for non-HIV-infected, non-transplant hosts is reviewed and discussed whether cryptococcal antigen is a reliable indicator of response to therapy. Induction therapy consist amphotericin B plus flucytosine for at least four weeks were suggested. Consolidation with fluconazole should be administered for eight weeks. Subsequently, maintenance therapy with fluconazole should be administered for 6 to 12 months. CSF cryptococcal antigen is an important adjuvant for the diagnosis. With treatment, the mortality remains significant. Questions remain for the optimal combination of antifungal agents, duration of treatment and reliable indicators of response to therapy.