

新形隱球菌腦膜炎之回顧及病例報告

陳盛煊 劉祥仁*

新形隱球菌 (Cryptococcus Neoformans) 在自然界中分佈極廣已為各研究機構所證明，又加上抗生素及免疫抑制劑使用之發達，因此，它對人類生命之威脅當愈來愈嚴重。而新形隱球菌之感染中又以腦中樞之感染為最多；腦炎或腦膜炎之報告，在外國文獻中約佔 58 ~ 65 % 左右^(1,2)，在台灣的比例似乎更高^(3,4)。

新形隱球菌之感染，不管是否是診斷技術之進步或者臨床工作人員注意力之增加，確有愈來愈多被發現之趨勢；如台大醫院范等於西元 1957 年第一次報告後至 1974 年已有 51 例之發現⁽⁴⁾。榮民總醫院在 1971 年以前只發現兩例，至 1978 年時卻有 33 例之報告⁽⁵⁾。

近來各大醫院中，亦不乏有關新形隱球菌感染之病例報告。北醫附設醫院於 1979 年 4 月亦曾發現一例新形隱球菌腦膜炎之病例，治療後並追蹤一年六個月，情況良好。因此，吾等在從事臨床診斷時，對此菌所引起之腦膜炎等實應多加注意。

病例報告

邱××，24 歲女性，電子工廠女工，未婚，台灣大甲鎮人。於 1979 年 4 月 29 日入院，北醫病歷 33409 號。入院前一個月左右，她在工作中突然覺得頸部疼痛，並且頭部無法向左側轉動。自此以後，頸部疼痛及頸部轉動困難一直存在。一星期後，前額疼痛、視力模糊、複視，左眼臉下垂及流淚等症狀相繼出現。且頭痛現象在眼球聚合 (Convergency) 時會加劇。因此，她便前往開業醫師處診察，並被診斷為腦部發炎。4 月 26 日並作了腦部核子掃描檢查，但無異常發現。因此，在親戚之介紹下被送來本院就診而住院。病人近月來曾

嘔吐了五次，噁心感在清晨時較為明顯。雙腿無力，無法自行站立。有時左臂有輕度之痙攣發生。病史中無發燒之現象，亦無肺結核或和鴿子接觸之情形。不過其母愛好飼雞，約四十隻左右。病人體重於一個月中掉了 7 公斤，也有夜間盜汗之現象。

初診時之理學檢查所見如下：意識清楚，發育及營養狀況中等，體溫 36.8°C，血壓 120/80 mmHg，脈博每分鐘 68 次，呼吸每分鐘 16 次。全身軟弱無力，且無法自行站立。外觀無黃疸或貧血，左眼淚液增加。頸部無靜脈曲張，亦無淋巴腺可摸到。不過頸部向左轉動困難。胸部、肺臟、心臟、腹部等之理學檢查皆在正常範圍之內。四肢無水腫或杵狀

台北醫學院附設醫院內科
*台北醫學院神經學科
民國六十九年十月受理

指。神經學檢查發現兩側外旋神經痲痺，(圖一)左眼臉下垂，頸部僵直檢查陽性，Kernig氏徵候陽性，Brudzinski 徵候陽性，Barbinski 徵候兩側皆陰性反應。四肢深部肌腱反射減弱。四肢肌肉強度正常。眼底檢查可見雙側視乳頭水腫。

實驗室檢查的結果顯示血紅素 13.7 gm %，紅血球 $398 \times 10^4 / \text{cmm}$ ，白血球 7950 / cmm；嗜中性球 89%，淋巴球 11%，尿液及糞便檢查正常。ESR 58 mm / 1 hr，95 mm / 2 hr。血液生化學所見是飯前血糖 75 mg %。肝功能及腎功能皆在正常範圍之內。胸部 x 光所見正常，腹部及顱骨之 x 光所見亦正常。眼科會診(5月2日)證實有雙側之視乳頭水腫，並同時實行眼底攝影(圖二)，雙側外旋神經痲痺，但無眼臉下垂之現象。腦脊髓液檢查結果如下：初度腦壓 $> 500 \text{ mm H}_2\text{O}$ ，腦脊髓液清澈無混濁現象。白血球 $97 \times 10 / 9$ ，淋巴球和嗜中性白血球之比為 94 : 3。新形隱球菌之墨汁塗片陽性 23 / cmm (圖三)。Pandy 試驗(++)。糖質 51 mg %，蛋白質 50 mg %，氯離子 125 mg / l。腦脊髓液、痰、糞便之培養皆為陰性，血液及尿液因檢體遺失而無培養結果。因設備關係抗原抗體之滴定無法檢查。

至此，新形隱球菌腦膜炎之診斷已經確立。當天便擬好了治療計畫如下：①選擇使用 Amphotericin B (AB)併用 5-Fluorocytosine (5-FC)之法。前者每天每公斤用 0.45 mg，每天一次靜脈給藥 4~6 小時。後者每天每公斤 150mg，分四次口服使用。若有何副作用出現時，再機動增減之。②每星期做血液常規檢查(ESR, WBC, Hb, RBC, Platelet)，肝功能(GOT, GPT, Alk. P-tase, acid P-tase)，腎功能檢查(BUN, creatine)及電解質(Na^+ , K^+)③腦脊髓液每 2~3 星期檢查一次，同時作抹片、培養及生化檢查(Sugar, Protein, Cl^-)。另外，規定使用之 5% 葡萄糖液之 PH 應為 $>$

4.2。

由 1979 年 5 月 1 日至 6 月 30 日，病人在本院內科接受為期 9 個星期之治療。但因副作用之出現，因此減少了劑量或者停用的關係，AB 之總計量為 1220 mg，而 5-FC 為 74 g。病人因臨床症狀已解除，而於 6 月 30 日出院。

治療期間中所有之臨床症狀皆逐漸改善(表一)，大部份的症狀皆在治療後半個月左右消失，只有視力模糊於第 28 天時消失，頸部僵硬及出疹於第 36 天時消失。體溫上昇一直存在，出院時切有 38°C 左右之體溫；治療期間曾使用 Aspirin, Benadryl 及 Sulpyrin 等藥物來控制體溫。治療第 13 天時，病患曾有恐懼感、譫妄、不眠、幻覺等精神症狀出現，當時即使用 Primidone 0.25 mg $1^{\#} / \text{tid}$ 及 Chlorpromazine HCl (25 mg / Amp) 1 Amp im qid，雖然病患之精神症狀於治療後第 4 天即消失，不過這些藥減量後仍使用了兩星期才停止。這同時 AB 及 5-FC 亦停用。由於白血球之極端下降 ($2800 / \text{cmm}$) (表二)。因此，5-FC 於 5 月 23 日後便停用了 4 個星期，此時期只每天給予 30 mg 之 AB，但 5-FC 在 WBC 上昇後即 6 月 22 日 (WBC : 9100) 又開始使用。肝及腎功能在治療期間並無特別異常之報告(表三)。不過，鉀離子曾下降至 1.6 meq / l。我們曾以果汁及 Aspara-k 錠來補充之。因此，鉀之下降只是一過性而已(表三)。

至於腦脊髓液之檢查，一共做了五次(表四)。除第一次我們發現了典型的新形隱球菌外，其他各次之檢查皆未再找到菌體。蛋白質五次皆呈昇高狀態，糖質五次亦皆輕微下降。腦脊髓壓力第一次檢查時超過 $500 \text{ mm H}_2\text{O}$ 以上，出院前之檢查已降至 $300 \text{ mm H}_2\text{O}$ 左右。

病人出院後情況一直很好，在一年半之追蹤下除視力輕微減弱外，一切正常；沒有再復發之現象。

表一 治療期間，各種臨床症狀之變化

症 狀 日 期	頭	頸僵*	視模	複	嘔	腹	頭	出	畏	發	精異
	痛	部硬	力糊	視	吐	瀉	量	疹	寒	燒	神常
5月 1日	++	4-5	++	++	+	-	+	-	-	+	-
7日	+	3	+	+	+	-	+	-	-	+	-
14日	+	2	缺	缺	-	-	+	+	-	+	++
21日	-	2	±	-	-	-	-	-	-	+	-
28日	-	1	-	-	+	-	-	+	-	+	-
6月 4日	-	0	-	-	-	-	+	+	-	+	-
11日	-	0	-	-	-	-	-	-	-	+	-
18日	-	0	-	-	-	-	-	-	-	+	-
25日	-	0	-	-	-	-	-	-	-	+	-

* 頸部僵硬：以下巴和胸骨上端之距離之指數為測量標準。

表二 治療期間血液常規檢查之變化

檢 查 項 目	4月29日	5月7日	5月15日	5月17日	5月21日	5月27日	6月3日	6月11日	6月20日	6月25日	6月29日
1. ESR											
mm/1hr	58	71	51	-	75	80	95	40	-	99	-
mm/2hr	95	101	90	-	-	112	132	90	-	-	-
2. Ht (%)	41	38	-	-	-	-	-	25	25	23	22.5
3. Hb (gm%)	13.7	13.6	13.3	11.7	10.6	10.9	9.4	8.8	9.6	8.5	8.5
4. RBC ($\times 10^4$ /cmm)	398	402	422	386	309	310	338	278	251	222	299
5. WBC (/cmm)	7950	4650	6200	2900	2800	3400	3000	3000	9100	5950	4650
6. Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	18	-	10.3	8.1	33	11.0	-	17.5	-	24.2	19.1

表三 治療期間生化檢查之變化

檢 查 項 目	日期	5月6日	5月14日	5月21日	5月27日	6月11日	6月25日
1 BUN (mg/dl)		32	27.5	5.8	7.7	13.5	10
2 creatinine (mg/dl)		1.3	1.5	1.1	1.0	1.09	1.2
3 GOT (SFU)		19	33	32	39	23	32
4 GPT (SFU)		16	18	20	27	23	30
5 Alkaline-Ptase (BLU)		1.7	1.4	1.1	1.6	1.4	1.5
6 acid phasphatase (BLU)		0.49	0.48	0.49	-	0.44	0.56
7 Na (meg/l)		131	135	134	134	145	146
8 K (meg/l)		4.3	3.6	3.7	1.6	2.4	3.2

表四 治療期間腦脊髓液檢查之變化

檢 查 日 期 項 目	5月1日	5月16日	5月31日	6月15日	6月29日
1. Pressure(mmH ₂ O)					
Initial	> 500	380	400	300	300
Terminal		230	280	230	200
2. Outline	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear
3. Pandy test	++	++	+	++	+
4. Cell count(cmm)					
RBC	—	2	—	—	—
WBC	97 × 10/9	57 × 10/9	43 × 10/9	21 × 10/9	23 × 10/9
L : N	94 : 3	54 : 3	39 : 4	20 : 1	22 : 1
5. Sugar (mg/dl)	51	49.5	40	47	48
6. Protein(mcg/dl)	50	80	100	115	87
7. Chloride(meg/l)	125	102	105	129	117
8. Cryptococcus(cmm)	23	—	—	—	—
9. Culture	—	—	—	—	—

歷史之回顧

遠在西元1861年時Zenker就曾報告有一患中樞神經系真菌症之死亡例，其病原菌極可能為隱球菌。1894年Bussue才由人身上之病灶中分離出隱球菌。1905年Von Hausemann首先觀察到此菌可引起腦膜炎。1914年Verse報告了死亡前診斷之新形隱球菌腦膜炎。1952年Ladder才命此菌名為新形隱球菌(Cryptococcus Neoformans)。1956年Amphotericin B (AB)開始在臨床上被使用於治療新形隱球菌症⁽⁹⁾。1968年5-FC成功地使用於人類^(7,8)。1971年AB及5-FC之合併使用開始⁽⁹⁾。至此，新形隱球菌症之治療進入了另一個新的境界。

菌 學

新形隱球菌可分為二種不同之菌種，一種仍叫Cryptococcus Neoformans，另一種則叫Cryptococcus bacillisporus。二者之生化學，流行病學及血清型雖有不同，但臨床之表現及對治療之反應卻是相同的。因此，我們仍沿用新形隱球菌之名稱來探討之⁽¹⁰⁾。

我們若將病人之體液，濃液或腦脊髓液等檢體加上墨汁(India Ink)等，以顯微鏡在蓋玻片下檢查，則可見該菌呈橢圓形或球形，大小約5-12um之直徑，常可見出芽繁殖及硬厚之細胞膜包被著寬厚莢膜，而形成透明帶為其特徵⁽¹¹⁾。

此菌在許多培養基中皆可生長，但在含 1 ~ 2 % 葡萄糖之培養基中可快速生長。在 Sabouraud 氏培養基內，於 20 ~ 37°C，經 4 ~ 12 天可生成褐色之集落。此菌對熱之抵抗力不強，於 50°C 42 分鐘或 60°C 5 分鐘之加熱可將其殺死⁽¹²⁾。

因莢膜抗原性反應之不同，可分 A、B、C、D 四種血清型⁽¹¹⁾。

到底新形隱球菌在自然界中存在於何處呢？依歷年來之報告中；最常見的仍是鴿子的排泄物中或者鴿巢裡面。自 1955 年報告以來世界各地皆有報告出來。另外桃汁 (San Felice, 1894)、蘋果 (Clarke, D. S., 1954)、牛乳 (Pounden, W. D., 1952)、樹木 (McDonough, E. S., 1961)、其他鳥類之排泄物如麻雀 (Muchmore, H. G., 1963)、日本雲雀 (Tsubura, E., 1962)、雉 (Hajsig, M., 1965) 等、或者土壤 (Ajello, L., 1958) 皆可分離出此菌。因此，在自然界中，新形隱球菌之分佈極廣^(13~15)。

傳染及致病性

(一) 傳染途徑：

其感染之確實途徑並不清楚，不過一般以爲其侵入道爲呼吸系統⁽¹⁶⁾，其次爲消化道⁽¹⁷⁾之可能性爲最大。再由此經血液循環而進入腦、腦膜或脊髓^(1, 2, 10, 18)，而引起腦膜炎。由於在死後解剖的病例中發現有淋巴腺被感染之現象⁽²⁾，因此淋巴系也許也是一個傳送途徑。除此以外，身體其他部份之器官或組織如肺臟、腎臟、心臟、脾臟、胰臟，腎上腺、卵巢、淋巴腺、骨骼肌、肝臟、腸胃系及皮膚等亦可同時見到散播感染⁽²⁾。

(二) 致病性：

據文獻之報告，其主要之侵犯爲男性^(4, 15)；男女之比約爲 2 ~ 3 : 1⁽²⁾，年紀以中年人爲多 (33 歲 ~ 55 歲)⁽¹⁶⁾，三分之二超過 40 歲以上⁽²⁾。但台大醫院范等 1974 之報告

中，30 歲以下者爲多數，約佔 58.8 %⁽⁴⁾。和外國之報告不同。而榮民總醫院黃等 1978 年之報告中，以中年人爲多，30 歲以下者只佔 21.2 %⁽⁶⁾。與外國之報告相近。

對於中樞神經之感染；Lewis 等 1972 年之報告爲 65 % (21 / 32)⁽³⁾，佔新形隱球菌感染之第一位。其他研究者之報告爲 50 ~ 58 % 左右⁽¹⁾。其次才是肺部之感染。而台大醫院 1974 年報告之 51 人中有 43 人侵犯中樞神經，佔 84.3 %⁽⁴⁾；榮民總醫院 1978 年之統計 33 人中有 26 人侵犯中樞神經，佔 78.8 %⁽⁶⁾。由二大醫院之報告中可知；台灣之隱球菌感染，主要在於中樞神經系之感染。

在中樞神經系受侵犯之病例中常不見有肺部之感染^(1, 2)。肺部之感染常可自行抑制，而對中樞神經之侵犯，若不及時治療常可致命⁽¹⁹⁾。

(三) 與原在性疾病之關係：

在某些原在性疾病 (Underlying disease) 之存在下，人類特別易於感染此菌⁽¹⁸⁾；尤其是對中樞神經系之感染。例如有何杰金氏病 (Hodgkin's disease)⁽²⁰⁾、淋巴瘤 (lymphoma)^(2, 28)、淋巴性白血病 (lymphatic leukemia)⁽¹⁸⁾、系統性紅斑性狼瘡 (SLE)⁽²¹⁾、膠原性疾病 (Collagen disease)⁽²¹⁾、結節病 (Sarcoidosis)⁽¹⁴⁾、糖尿病 (DM)^(14, 28)、惡性腫瘤 (malignant disease)^(22, 23)、風濕性關節炎使用 Prednisolone 及 Chlorambucil 時⁽²⁴⁾、慢性活動性肝炎使用 Aza thiopurine 時⁽²⁵⁾、或者在使用其他免疫抑制劑藥物的時候⁽¹⁶⁾。不過，在看起來完全健康的人亦可感染此症⁽²⁶⁾。

外國文獻報告中，有原在性疾病者約佔 50 %⁽²⁷⁾。而台大醫院之統計佔 23 %，榮民總醫院只佔 9 %，與外國之報告相去甚遠。這個現象似乎與衛生和生活水準之提高及個人生命之延長和醫學之進步有關。不過，由於台灣生活水準及醫藥保健之日益提高，疾病形勢所佔之比例亦在改變之中。相信此種比例也會慢慢提高才對。

病理變化

新形隱球菌侵犯到中樞神經系統時可產生腦膜炎、腦膜腦炎或者是空間佔有性之病灶 (Space Occupying lesion) (28)。

對於腦膜炎之解剖病例；腦及脊髓之變化極輕微；外觀上我們可見多量之纖維化滲出物包被於大腦底部、小腦及脊髓之蜘蛛膜下腔 (18)。有時亦侵犯到腦神經 (20)。鏡下呈慢性肉芽腫性炎症，極似結核性腦膜炎之變化。滲出物中有巨細胞、單核細胞、嗜中性白血球及菌體等。有時亦可見肉芽腫性反應物 (Granuloma) 之出現 (18, 20, 30)，臨床上可出現類似腦腫瘤之症狀；依其所佔有之位置，亦可生各種形式之水腦症 (18, 31)。

隱球菌體可由血管周圍鞘 (Perivascular sheath) 或者由栓塞 (embolism) 進入腦組織內 (18, 20)，而引致腦膜腦炎之發生，並於腦組織內形成許多充滿菌體之小空腔。有時亦可並存有動脈炎之現象。

臨床症狀

新形隱球菌腦膜炎為漸近性發作之疾病，臨床上呈亞急性或慢性腦膜炎或腦膜腦炎之症狀 (6, 11, 15, 18)。所以，病人常有數週或數月才被診斷出來。有些病人有肺部感染之病史，有些卻沒有 (1, 2, 10)。主要之臨床症狀為頭痛 (2, 18, 31)；間歇性發作，然後時間愈來愈長而慢慢加重。頭痛之位置常見於額顳部，而少見於枕部 (18)。另外常見伴隨之症狀有頭暈、噁心、嘔吐、厭食、複視、懼光、耳鳴、運動失調 (Ataxia) 及 Jackson 氏驚厥等 (2, 15, 18, 20)。有時病人也可呈昏迷狀態，或者以精神異常之情況出現而被視為精神病 (18, 32)。病人可能有輕微之體溫升高 (3) (50% 左右) 或者體溫正常 (18)。

物理檢查可見到頸部僵硬，Kernig 氏及 Brudzinski 氏徵侯陽性等腦膜症狀 (2, 15, 18)，深部肌腱反射減弱或者闕如。對眼睛之侵犯頗為特別 (20)；除視乳頭水腫為最常見外 (33)，眼肌

痲痺 (尤其第六對視神經)、視神經萎縮、眼臉下垂、睫狀體異常及眼震、網膜出血等亦可出現 (18, 33)。脊椎穿刺可見腦壓上升 (64 ~ 70%) (2, 38)，一般為 150 ~ 300 mmH₂O，但亦有高達 700 mmH₂O 者 (18)。國內之新形隱球菌腦膜炎感染，約有 72 ~ 75% 之病人腦壓為 > 300 mmH₂O (4, 6)。

實驗室檢查

(一) 血液常規檢查：可見輕度，非特異性之貧血，白血球增加及紅血球沈降速率增加等。

(二) 腦脊髓液之檢查：

(1) 檢體可由腰椎或腦池 (Cisterna) 穿刺來抽取。每次取 2 ~ 3 c.c. 在 3000 ~ 3500 rpm 下離心分離 20 分鐘。沈澱部份再以墨汁混合檢查，抹片至少十片 (34)。此檢查之陽性率一般只有 50% 左右 (35, 66)。不過，其在新形隱球菌腦膜炎之診斷，治療及預後之預測上非常重要。在腰椎穿刺所得的檢體中，有時無法找到菌體。此時若改由腦池穿刺抽取，幫助很大 (36)。尤其在脊髓液之抗原抗體反應陰性，培養或抹片亦陰性時 (37, 39)。

(2) 常規檢查：腦脊髓液一般為澄清或略濁，細胞數增加者佔 97%，範圍在 100 ~ 800 / mm³，大部為單核球 (38)。生化檢查可見 90% 有蛋白質增加之現象，範圍在 60 ~ 350 mg %。糖質約 55% 下降。氯離子亦有下降現象 (2, 13, 18, 38)。

(三) 抹片檢查 (stain methods)：

利用滲出液 (exudate)、體液、或腦脊髓液加上染劑直接抹片檢查，又快又正確。臨床上雖以墨汁 (India ink) 使用較多 (15)；不過其他之染劑如 Grocott's Methenamine Silver Nitrate (10, 40)，Periodic acid-Schiff (2, 10)，Mayer's Mucicarnine (10, 13) 及 Kinyoun's Stain (41) 等皆可使用。

鏡下可見寬厚透明莢膜之酵母菌狀球形或橢圓形體。有時並可見出芽繁殖之現象。

四菌體培養：

利用 Sabourand agar 來培養菌體，須費時 4 ~ 6 星期，陽性率亦只有 25 ~ 35 % 左右^(11, 31)。檢體則可由腦脊髓液、血液、尿液、糞便、痰、胃液、濃汁、腹水、骨髓或肋膜積水等得到。

(四) 抗原及抗體之檢查：

自從西元 1926 年，隱球菌之抗體在血液中被發現以來，各種測驗抗體或抗原之方法陸續出現⁽¹⁵⁾。不過目前較常用的方法有乳液凝集試驗 (Latex agglutination test)，補體結合試驗 (Complement fixation test)^(42, 44) 或間接螢光抗體試驗 (Indirect fluorescence test)^(24, 43, 45) 等。利用乳液凝集試驗測定抗原，在腦脊髓液培養陽性的病例中，約 75 ~ 100 % 之病例可測得抗原之存在^(41, 42, 44)。若利用補體結合試驗，則有 66 % 可測得抗原之存在⁽⁴³⁾。雖然，抗原之測定診斷率高，尤其在墨汁抹片及培養皆陰性時特別有用^(35, 46)，不過，抗原滴定陰性者，並不表示沒有隱球菌感染之可能性⁽⁴¹⁾。

一般抗原以血清或腦脊髓液之乳液凝集滴定度 1 : 8 者為陽性^(13, 24, 46)，需要治療。然而，由於血清中可能有風濕因子 (Rheumatic factor) 之存在，所以可能會有 10 % 之假陽性出現^(5, 41)。

感染初期，抗原存在於血液中，但後來抗體慢慢增加後，則抗原愈來愈少，以致消失^(15, 47)。因此，抗原濃度之滴定可反應出此症之活動性及需要治療性。而抗體濃度之增加或減少亦可反映出此症之治療效果及預後如何^(42, 43, 47, 49)。

(四) 其他檢查：

腦脊髓液之乙醇定性試驗 (CSF Alcohol determination)，因準確性及特定性不大，因此利用價值少⁽⁴⁸⁾。另外，氣體層析法 (CSF Chromatography) 之使用，目前仍在進一步研究中。利用 Technetium 之腦核子掃描、腦波或腦血管攝影之幫助不大。不過，利用電腦斷層攝影術 (CT scan) 卻偶爾可以找到一兩

個中間密度低而邊緣密度高之腫瘤⁽¹⁰⁾。

診 斷

詳細之病史及仔細之理學檢查，可以提供不少的資料，以供正確之診斷；例如：病人居家附近是否有雞舍或其曾涉足鴿舍或鴿排泄物之歷史否？另外，再加上前面所提之各種檢驗室之檢查，新形隱球菌腦膜炎應可診斷出來。不過，在解剖時才診斷出來之病例亦曾發現⁽³⁾。

中樞神經之新形隱球菌感染亦應和結核性腦膜炎、腦腫瘤、腦膿瘍、神經梅毒、腦炎、腦膜下出血或其他之慢性腦膜炎來區別^(18, 31) (表五)。其中和結核性腦膜炎之鑑別診斷

表五 與慢性腦膜炎相似之疾病

1. 無菌性腦膜炎
2. 濾過性病毒性腦炎
3. 非病毒性腦炎
4. 治療過之細菌性腦膜炎
5. 腦膿瘍
6. 副腦膜感染
7. 硬腦膜下血腫
8. 蜘蛛膜下腔出血
9. 腦腫瘤
10. 多發性硬化症
11. 惡性高血壓
12. 血栓性血小板減少性紫斑症
13. 系統性紅斑性狼瘡
14. 鱗葉動脈炎

(參考：Ellner : Medicine 55 : 341, 1976.)

有①後者臨床病程較短且發作較急性②後者較常見於小孩③可在肺部或淋巴腺看到結核病灶④由腦脊髓液中分離出之菌種不同⁽¹⁸⁾。

治 療

可分一般治療、藥物治療及手術治療等。

(一)一般治療原則：

- (1) 保持呼吸道之暢通，保持血壓及血流之正常，並隨時觀察生命徵候之變化，如呼吸、脈搏之改變、瞳孔及反射之變化等，以早期發覺腦壓之上升，而迅速治療。
- (2) 若腦壓上昇太高，可合併使用腎上腺皮質素來治療⁽³⁾。

(二) 藥物治療：包括 Amphotericin B (AB) 或 5-Fluorocytosine (5-FC) 之單獨使用及合併使用等，另外有 Trichothecin 及 Miconazole 之使用。

(1) Amphotericin B (Fungizone[®])^(34, 51)：

西元 1956 年開始，由於此藥之使用，使隱球菌治療有了一線曙光^(38, 50)。死亡率由未治療之 90% 降至 27%⁽²⁷⁾。

② 使用方法⁽⁵¹⁾：一般由靜脈給藥，不過亦可由鞘內注射給予 (Intrathecal injection)。由靜脈給藥時，第一天給 1mg，第二天給 5mg，以後每天增加 5mg，直至每天給 30~35mg 之量。此時即可保持血中之濃度為最低抑菌濃度之兩倍 (Drutz, 1966)。不過，亦有人主張一開始即使用維持劑量；即使用每天每公斤體重 0.45~1.0mg。亦可減少死亡率，且無太大之副作用。總計量在中國人約為 1800~2500mg 左右即可^(5, 34)。

應預備兩瓶 500 c.c. 之 5% 葡萄糖溶液，PH > 4.2-5 左右⁽³¹⁾。一瓶裝入 AB，另一瓶則裝入 Heparin 5-10mg。注射期間為每天 4~6 小時。其有效之血中濃度即可維持 24 小時以上⁽⁵²⁾。不過，亦有人以快速靜注於 45 分鐘內打完，發覺並無不妥⁽⁵³⁾。為了減少副作用之發生，也有以隔天注射法為之者^(2, 54)。

另外，每注射 AB 15 分鐘，即以

Heparin 液沖一分鐘，以防血栓靜脈炎之發生。注射期間，AB 之一邊亦應以黑布全部蓋住。在注射期間亦可酌量使用退熱劑、止痛劑及抗組織胺劑，必要時亦可使用副腎皮質荷爾蒙劑等^(55, 56)。

由靜脈給予之 AB，由於其對腦血管障壁 (Blood brain barrier) 之穿透力不高 (僅及血中濃度之 1/30~1/50 左右⁽⁵⁵⁾)。所以亦有以鞘內注射法給予者，或經由 Ommaya 氏裝置直接打入腦室內^(57, 58)。其方法為每次抽取腦脊髓液 5 c.c.，並將 AB 0.5~1.0mg 溶於其內。每星期打三次，總劑量為 15mg 即可。但有人亦反對由此給予，因其不認為可減少早期之死亡率⁽⁵⁹⁾。

對 AB 有反應之病例為 69~87%，但復發率高約佔 15~30% 左右^(27, 50)。不管如何，若光以 AB 來治療，在治療期間長於 4 星期以上，總劑量大於 1g 時，其治癒之機會大⁽²⁾。

③ 副作用：每次用藥則有發燒現象者佔 50% 左右。貧血者佔 76% (Hb < 10 gm%)，為正常細胞正常血色素性貧血，另外亦可發生血小板減少之現象⁽⁶¹⁾。最嚴重及主要之副作用是腎機能障礙，約 80% 之病人可發生^(42, 60)。且腎功能之變壞和使用劑量之大小有關。有些人在停藥後腎臟雖可回復正常，但腎功能檢查不正常卻可延續下去^(60, 60)。腎臟之主要病變在於腎小管之壞死、濃縮能力之下降、腎結石、腎小管酸中毒及鉀鹽下降。有些人在停藥後雖必可見腎小球過濾率之輕微下降；不過大致說來，腎臟之破壞，在早期發現及停藥後可完全回復正常功能^(56, 60)。

因此，為了減少副作用，應定期檢查血液常規檢查，腎功能和電解質等。若血中 BUN 高於 50 mg % 或 creatinine 高於 3 mg % 以上，即需立即停藥，俟 BUN 下降至上述範圍以下時

再行給藥⁽³⁴⁾。

對肝臟之毒性，結論不十分肯定⁽⁶²⁾；不過，GOT，GPT及Alk.P-tase可一過性升高⁽³⁰⁾。其他之副作用包括有靜脈血栓炎，頭痛、噁心、嘔吐、疲倦、下痢、胃腸痙攣、皮膚潮紅、耳鳴、心律不整、視力模糊及驚厥等⁽⁵⁶⁾。

(2) 5-Fluorocytosine (Ancotil[®])^(26, 61)：

此藥於西元1957年由Duschinsky等人首先合成。1968年開始成功地使用於人類，而且發現對AB有抗性之新形隱球菌感染，5-FC有效。

由於其可由口給予，並且血中及腦脊髓液中之濃度相同。所以，在治療隱球菌腦膜炎之藥物中，已佔一席之地，此藥在體內不生任何化學變化；90%由尿排出，10%由糞便排出。

③使用方式⁽⁶¹⁾：一般以口服方式，每天每公斤體重服用100~200mg（平均150mg）⁽¹⁴⁾，分四次口服使用，即可達血中之有效濃度10~30ug/ml。若出現氮血症，則以下面公式給予：每天總量（mg/kg）= 150/血清Creatinine⁽¹⁰⁾。靜脈注射僅適用於無法接受口服之病人。其劑量為每天每公斤100~150mg，分四次注射。使用日數以不超過四星期為原則。若情況許可應早日改用口服給予。至於鞘內注射，則用100mg/Amp in 10ml/one dose之方式，每星期注射兩次，分開給藥⁽⁶¹⁾。

對此藥有反應者達80%，但復發率亦達20%左右。因此，有人認為和AB併用較為理想。而且AB使用量亦可減少，防止AB之副作用發生^(21, 30, 53)。

⑥副作用：若和AB比較5-FC之副作用並不明顯。其主要之副作用為；骨髓機能抑制而引起貧血、白血球減少、粒性白血球缺乏症及血小板減少症（5%左

右）。另外，它亦可引起腎功能減退，若creatinine大於3mg%，則應減低藥量或停藥。約10%可引起一過性之肝機能異常。其他有腹瀉⁽¹⁴⁾、頭暈、頭痛、噁心、嘔吐、及皮膚發疹等。神智混淆及幻覺有時亦可見到。

(3) Amphotericin B和5-Fluorocytosine之併用：這是目前使用中，最有效，而副作用較少之方法^(21, 30, 40, 53, 59)。

④使用方式：AB每天每公斤使用0.3~0.6mg/kg^(10, 14)，或者20~50mg/天^(5, 6, 53)，靜脈給藥。（Utz. et al以爲，每天使用20mg即已足夠）⁽⁶⁵⁾。5-FC，則每天每公斤口服150mg，分四次使用。兩者併用共使用6星期。其益處有以下數點^(6, 59)①使用6星期比AB單獨使用10星期效果好②治癒率提高③減少復發率④腦脊髓液變成無菌之時間縮短⑤腎毒性比單獨使用AB為少。在動物實驗上M. R. Sneller et al.亦證明其有效率⁽⁴⁰⁾。

⑤副作用：主要之副作用為5-FC之骨髓抑制^(6, 59)（詳情見5-FC副作用）。但一般停藥後可慢慢回復。其他如腎功能異常等亦可出現。因此，每二星期定期檢查血液、腎功能、肝功能等亦屬必需，若須要則應降低劑量⁽⁵⁹⁾。不過，在有血液病之病人使用時應特別小心，因其有可能引起致命性之骨髓抑制（Marrow aplasia）⁽⁶³⁾。

(4) Miconazole之使用^(14, 64)：

此藥屬於一種Imidiazole，作用於細胞壁或原漿膜（plasmalemma），可抑制cytochrome C-Peroxidase及Catalase之作用，引起peroxide之積蓄作用而對細胞產生毒性。其可口服、靜脈注射或靜脈加鞘內注射使用。由於其由血中進入腦脊髓液之百分比不高，因此常須用鞘內注射法。在AB和5-FC使用失敗之病例，此藥不失為一種新的治療法。

表六 Amphotericin B 治療失敗之險象因素 (Risk Factor)

A. 早期死亡之因素	B. 治療失敗之因素
1. 初次 CSF 抹片陽性 2. 初次 CSF 壓力上昇過高。 3. 初次 CSF 糖份下降明顯。 4. 初次 CSF 中 WBC < 20/mm ³ 。 5. 除 CSF 外之檢體培養陽性。 6. 無隱球菌抗體存在。 7. 初次 CSF 或血清之抗原濃度 ≥ 1 : 32。 8. 有原在性淋巴腫瘤或類固醇治療中。	1. 雖治療但 CSF 中糖份異常 ≥ 4 星期。 2. 初次 CSF WBC < 20/mm ³ 。 3. 由 CSF 外檢體培養陽性。 4. 無隱球菌抗體存在。 5. 治療後 CSF 或血清中抗原濃度 ≥ 1 : 8。 6. 治療後 CSF 之抗原濃度未見下降。 7. 治療後每日仍須服用 prednisolone 20mg

(參考 Diamond : Ann. Int. Med. 80 : 176 , 1974)

最近亦有人使用腦室內注射法來治療⁽⁶⁴⁾。此藥和 Amphotericin B 有相抗之作用，順便在此一提。

(三)外科治療：

利用外科手術來設置 Ommaya 裝置以利去除高腦壓及給藥之方便，在鞘內注射法之使用上是需要的^(57,58)。(圖四)

預後和併發症

沒有治療之病例在六個月中大部份死亡 (Mosberg 1950, 110/172 例)⁽¹⁸⁾。雖然 AB 併用 5-FC, 或 Miconazole 之使用已使死亡率大為降低。不過仍有些因素影響到此症之早期死亡和治療之失敗。美國國家衛生研究院 (N. I. H.) 之 Diamond 等人之研究可供我們參考 (表六)。

若血中或腦脊髓液中一直有較高濃度之隱球菌抗原、或陰性之抗體反應、或腦脊髓液中之白血球含量 > 15/mm³、糖質含量下降或墨汁抹片陽性，則以後復發之機會就加大了^(82,45)。但腦脊髓液中之蛋白質含量可五年之久不正常。

較常使用之治癒定義為：治療後一年內沒有再發之現象及檢驗室檢查無陽性發現者^(6,45)。

預防措施

雖然，新形隱球菌腦膜炎之流行率沒有比其他疾病來得高。但是，由於其死亡率高，再加上治療之副作用大。因此，預防感染仍然需要。

最重要的就是；防止鴿子和其排泄物對四周環境的污染⁽¹⁵⁾。在台灣地區之養鴿風氣很盛，鴿舍之消毒和排泄物之處理很重要。我們可使用石灰水或石灰粉等鹼性物品來定期噴晒或清洗受污染的房舍，排泄物等亦應加入石灰處理後才可丟棄。石灰水之泡法為 1 磅石灰粉加上 18 公克之氫氧化鈉後，倒入 3 加侖之水中，以此每加侖石灰水，可噴晒約 30 平方英尺面積之房舍。

結 論

新形隱球菌腦膜炎之發生率愈來愈高，另一方面診斷技術及治療方法也愈來愈新。只要早期發現後施以積極之 AB 及 5-FC 之合併治療，其死亡率當可大為減少。在腦膜炎之臨床症狀下，新形隱球菌腦膜炎之感染之可能性應多加注意。

(承蒙附設醫院眼科郭芳州主任幫忙眼底

攝影，謹在此致謝)

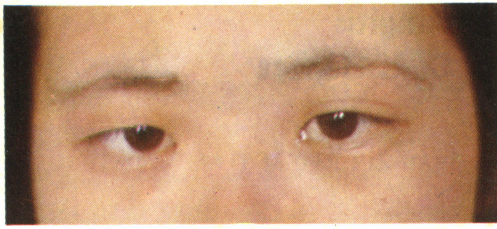
參考文獻

1. Gordonson J., Brinbaum W., Jacobson G. et al.: Pulmonary cryptococcosis. *Radiology* 112: 557-561, 1974.
2. Lewis J. L., Rabinovich S.: The wide spectrum of cryptococcal infections. *Amer. J. Med.* 53: 315-322, 1972.
3. Lee T. K., Chiu W. S., Hsu C. J. et al: Cryptococcosis: a review with two cases report. *JFMA* 58: 567-578, 1959.
4. Hsi M. S., Chen R. C., Hung T. P.: Treatment with cryptococcal meningitis with 5-fluorocytosine: report of two cases. *JFMA* 73: 313-323, 1974.
5. Hwang Z.W., Cheng T.L.: Mycotic meningitis. *Cli. Med. (Teipei)* 2: 359-364, 1978.
6. Utz J. P., Garriques I. L., Sande M. A. et al: Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. *J. Infect Dis.* 132: 368-375, 1975.
7. Tassel D., Madoff M. A.: Treatment of candida sepsis and cryptococcal meningitis with 5-fluorocytosine. *JAMA* 206: 830-832, 1968.
8. Utz J. P., Tynes B. S., Shadomy H. J. et al: 5-fluorocytosine in human cryptococcosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1968: 344-346, 1969.
9. Medoff G., Comfort M., Kobayashi G.S.: Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 571-574, 1971.
10. Isselbacher K. J., Adams R. D., Braunwald E. et al: *Harrison's principles of internal medicine*, New York, McGraw-Hill Book Co. p. 736-737, 9th ed. 1980.
11. Jawetz E., Meinick J. L., Adelberg E. A.: *Review of medical microbiology*, Calif., Large Medical Publications. p. 278-279, 13th ed. 1978.
12. Crone J. T., Degroat A. F., Wahlin J. G.: Torula infection. *Amer. J. Patho.* 13: 863, 1937.
13. Cryptococcal Infections. *Brit. Med. J.* 22: 1030-1031, 1978.
14. Treatment of cryptococcosis. *The Lancet* July 21: 132-133, 1979.
15. Littman M. L., Walter J. E.: Cryptococcosis: current status. *Amer. J. Med.* 45: 922-932, 1968.
16. Campbell G. D.: Primary pulmonary cryptococcosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 94: 236-243, 1966.
17. Takos M. J.: Experimental cryptococcosis produced by the ingestion of virulent organisms. *New Eng. J. Med.* 254: 598-601, 1956.
18. Littman M. L.: Cryptococcosis (Torulosis): current concepts and therapy. *Amer. J. Med.* 27: 976-998, 1959.
19. Littman M. L., Zimmerman L. E.: *Cryptococcosis (Torulosis)*, New York, Grune & Straton, Inc. 1956.
20. Scully R. E., Galdabini J. J., Mcneely B. U.: Case records of the Massachusetts G. H., Case 27-1976, Hodgkin's disease with cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 295: 34-42, 1976.
21. Speller DCE, Fakunle F., Cairns S. A. et al: Cryptococcal meningitis complicating systemic lupus erythematosus: two patients treated with flucytosine and amphotericin B. *J. Clin. Path.* 30: 254-262, 1977.

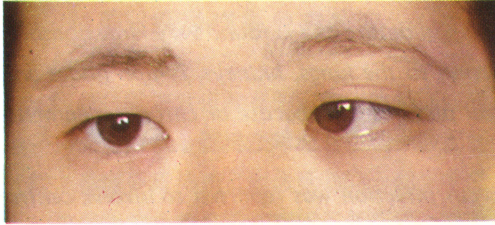
22. Chernik N. L., Armstrong D., Posner J. B.: Central nerve system infections in patients with cancer. *Medicine*(Baltimore) 52: 563-581, 1973.
23. Chernik N. L., Armstrong D., Posner J. B.: Central nerve system infections in patients with cancer. *Cancer* 40: 268-274, 1977.
24. Wolf: Immunofluorescence as a diagnostic aid in cryptococcal meningitis and other fungal infections. *Amer. J. Path.* 78: 17a, 1975.
25. Gauder J. P.: Cryptococcal cellulitis. *JAMA* 237: 672-673, 1977.
26. Watkins J. S., Campbell M. J., Gardner-Medwin D. et al: Two cases of cryptococcal meningitis, one treated with 5-fluorocytosine. *Brit. Med. J.* 3: 29-31, 1969.
27. Spickard A., Butler W. T., Andriole V. et al: The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. *Ann. Intern. Med.* 58: 66-83, 1963.
28. Carton C. A., Mount L. A.: Neurosurgical aspects of cryptococcosis. *J. Neurosurg.* 8: 143, 1951.
29. Gonyea E. F., Heilman K. M., Gainesville: Neuro-ophthalmic aspect of central nervous system cryptococcosis. *Arch Ophthal* 87: 164-168, 1972.
30. McDonald R., Greenberg E. N., Kramer R.: Cryptococcal meningitis. *Arch. Dis. Child* 45: 417-420, 1970.
31. Ellner J. J., Bennett J. E.: Chronic meningitis. *Medicine* 55: 341-369, 1976.
32. Martin R. A., Bates D., Shaw D. A.: Cryptococcal meningoencephalitis. *Brit. Med. J.* 12: 75-76, 1975.
33. Okun E., Butler W. T.: Ophthalmologic complications of cryptococcal meningitis. *Arch. Ophthal.* 71: 52-57, 1964.
34. Fan J. S., Tai T. Y., Hsieh W. C.: Application of new method of amphotericin B administration to cryptococcal meningitis. *JFMA* 69: 235-242, 1970.
35. Goodman J. S., Kaufman L., Koenig M. G.: Diagnosis of cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 285: 434-436, 1971.
36. Gonyea E. F., Gainesville: Cisternal puncture and cryptococcal meningitis. *Arch. Neurol.* 28: 200-201, 1973.
37. Berger M. P., Paz J.: Diagnosis of cryptococcal meningitis. *JAMA* 236: 2517-2518, 1976.
38. Butler W. T., Alling D. W., Spickard A. et al: Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 270: 59-67, 1964.
39. Jameson B., Wells D. G.: Cytologic diagnosis of cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 286: 1267, 1972.
40. Sneller M. R., Hariri A., Sorenson W. G. et al: Comparative study of Trichothecin, amphotericin B, and 5-fluorocytosine against *Cryptococcus neoformans* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 12: 390-394, 1977.
41. Goodman J. S., Kaufman L., Koenig M. G.: Diagnosis of cryptococcal meningitis: value of immunologic detection of cryptococcal antigen. *New Eng. J. Med.* 285: 434-436, 1971.
42. Bloomfield N., Gordon M. A., Elmen-dorf D. F.: Detection of *Cryptococcus neoformans* antigen in body fluids by latex particle agglutination. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 114: 64-67, 1963.

43. Bindschadler D. D., Bennett J. E.: Serology of human cryptococcosis. *Ann. Intern. Med.* 69: 45-52, 1968.
44. Gordon M. A., Vedder D. K.: Serological tests in diagnosis and prognosis of cryptococcosis. *JAMA* 197: 131-137, 1966.
45. Diamond R. D., Bennett J. E.: Prognostic factors in cryptococcal meningitis. *Ann. Intern. Med.* 80: 176-181, 1974.
46. Snow R. M., Dismukes W. E.: Cryptococcal meningitis: diagnostic value of cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid. *Arch. Intern. Med.* 135: 1155-1157, 1975.
47. Walter J. E., Jones R. D.: Serodiagnosis of clinical cryptococcosis. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 97: 275-282, 1968.
48. Dawson D. M., Taghavi A.: A test for spinal fluid alcohol in *Torula* meningitis. *New Eng. J. Med.* 269: 1424-1425, 1963.
49. Gordon M. A., Vedder D. K.: Serological tests in diagnosis and prognosis of cryptococcosis. *JAMA* 197: 961-967, 1966.
50. Sarosi G. A., Parker J. D., Doto I. L. et al: Amphotericin B in cryptococcal meningitis: long term result of treatment. *Ann. Intern. Med.* 71: 1079-1087, 1969.
51. Drutz D. J., Spickard A., Rogers D. E. et al: Treatment of disseminated mycotic infection: a new approach to amphotericin B therapy. *Amer. J. Med.* 45: 405-418, 1968.
52. Seabury J. H., Dascomb H. E.: Experience with amphotericin B for the treatment of systemic mycoses. *Arch Intern. Med.* 102: 960, 1958.
53. Tobias J. S., Wrigley PFM, Shaw E.: Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *Postgrad Med. J.* 52: 305-308, 1976.
54. Battock D., Grausz H., Bobrowsky M. et al: Alternative day amphotericin B therapy in the treatment of rhinocerebral phycomycosis(mucormycosis). *Ann. Intern. Med.* 68: 122-137, 1968.
55. Utz J. P.: Antimicrobial therapy in systemic fungal infections. *Amer. J. Med.* 39: 826, 1965.
56. Cartwright R. Y.: Use of antibiotics: antifungals. *Brit. Med. J.* 11: 108-111, 1978.
57. Witorsch P., Williams T. W., Ommaya A. K. et al: Intraventricular administration of amphotericin B. Use of subcutaneous reservoir in four patients with mycotic meningitis. *JAMA* 194: 699-702, 1965.
58. Ommaya A. K.: Subcutaneous reservoir and pump for steril access to ventricular cerebrospinal fluid. *Lancet* 2: 983-984, 1963.
59. Bennett J. E., Dismukes W. E., Duma R. J. et al: A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 301: 126-131, 1979.
60. Butler W. T., Bennett J. E., Alling D. W. et al: Nephrotoxicity of amphotericin B: early and late effects in 81 patients. *Ann. Intern. Med.* 61: 175-187, 1964.
61. Hsi M. S., Chen R. C., Hung T. P.: Treatment of cryptococcal meningitis with 5-fluoro cytosine: report of two cases. *JFMA* 74: 129-136, 1975.
62. Shurtleff D. B., Peterson W., Scherris

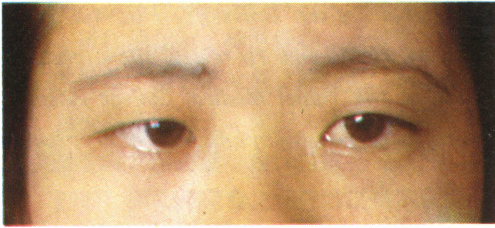
- J. C.: Systemic candida tropicalis infection treated with amphotericin B. *New Eng. J. Med.* 269: 1112-1115, 1963.
63. Bryan C. S., Mcfarland J. A.: Cryptococcal meningitis: fetal marrow aplasia from combined therapy. *JAMA* 239: 1068-1069, 1978.
64. Graybill J. R., Levine H. B.: Successful treatment of cryptococcal meningitis with intraventricular miconazole. *Arch. Intern. Med.* 138: 814-816, 1978.
65. Saunders A. M., Goolden AWG, Darrell J. H.: Cryptococcosis: survival attributed to combination antifungal treatment. *Brit Med J.* 22: 1030-1031, 1978.
66. Musher D. R., Goodman J. S.: Diagnosis of cryptococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 285: 1149, 1971.



(a)



(b)



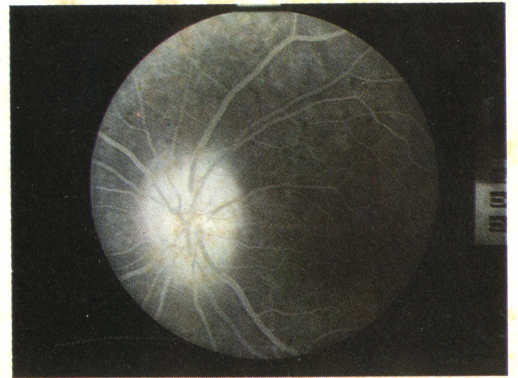
(c)

(圖一) 雙側外旋神經麻痺

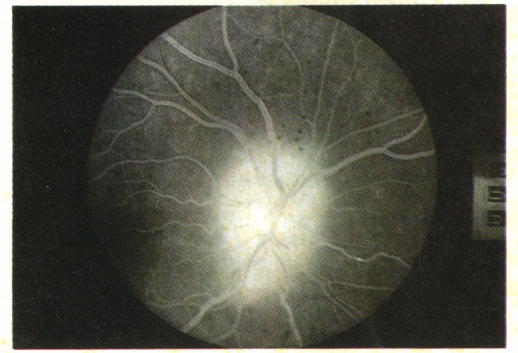
- a. 雙眼直視時，無特異性
- b. 眼睛向右看時，右眼無法向右移動
- c. 眼睛向左看時，左眼無法向左移動



(圖三) 本病例腦脊髓液中，以 India Ink 染色之新形隱球菌相



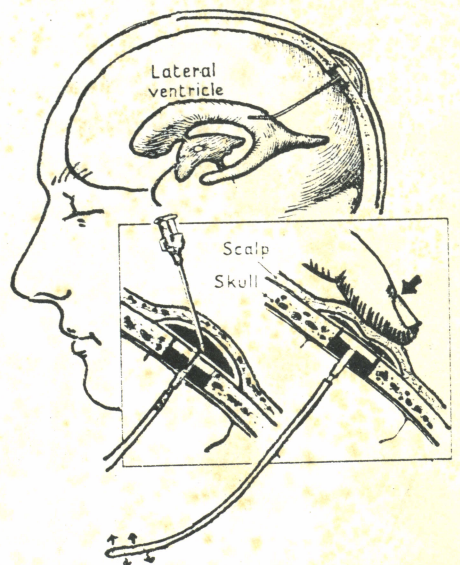
(a)



(b)

(圖二) 兩側眼底螢光攝影

- a. 右側眼底視神經水腫
- b. 左側眼底視神經水腫



(圖四) Ommaya 裝置圖

Cryptococcal Meningitis A Review with One Case Report

SHENG-SHUAN CHEN M. D.* AND SHAN-ZIN RYU M. D.**

Cryptococcus Neofromans is a yeast-like organism characterized by a wide carbohydrate capsule both in culture and tissue fluid. It exists widely in nature and is found very large numbers in dry pigeon feces or droppings. It produces infection to the lungs, kidneys, lymph nodes and mostly to the central nerve system with the clinical pictures of subacute or chronic meningitis or meningoencephalitis.

Although only fifty per cent of the cryptococcus infection was reported to involve central nerve system in foreign countries, it was found to be 78-85% in Taiwan. Since 1957, after the first case report of cryptococcal infection by the National Taiwan University Hospital, more than one hundred cases have been found in Taiwan. We would like to review the literatures and to report a case of cryptococcal meningitis found at the Taipei Medical College Hospital in April, 1979. That may direct our attention to the central nerve system infection of *cryptococcus neoformans*.

Case Report:

A 24-year-old female worker was admitted with the chief complaints of neck stiffness and frontal headache for about one month. Throughout the whole course, neck pain, headache, blurred vision, diplopia, nausea, vomiting, weakness, and unstable gait were noted. On the day of admission, physical examination revealed bilateral abducens paralysis, positive meningeal signs, increased CSF pressure (over 500 mmH₂O), and papilledema. *Cryptococcus neoformans* was found in CSF by direct smear with India ink.

She had been treated with Amphotericin B 0.45mg/kg/day IV and 5-Fluorocytosine 150mg/kg/day oral qid for 8 weeks. Totally 1220 mg of Amphotericin B and 74 gm of 5-Fluorocytosine were given. During the treatment, psychotic reaction, fever, skin rash, hypokalemia, agranulocytosis and thrombocytopenia were noted, but these signs and symptoms disappeared after discontinuing or decreasing the dosage of the drugs. The patient was in good condition except mild fever on the day of discharge. No clinical relapse has been noted 16 months later.

The incidence of cryptococcal meningitis has increased in recent years. Since there is an advance in diagnostic techniques and treatments, the mortality rate might be low as long as early diagnosis and immediate aggressive treatments with Amphotericin B and 5-Fluorocytosine are given. In a case of meningitis, therefore, a possibility of *Cryptococcus Neofromans* infection should be taken into consideration.

* Department of Internal Medicine, Taipei Medical College Hospital, R.O.C.

** Department of Neurology, Taipei Medical College, R.O.C.

Received for Publication: October 1980