

嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型社區感染型肺炎病例報告及用藥探討

行政院衛生署桃園醫院藥劑科藥師 史書婷、黃美鈴、林美麗、林華美

摘要

這是一篇嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型社區感染型肺炎病例報告，本文評估其用藥及病程進展並探討疾病之治療與預防。從流行病學觀之，嗜肺性退伍軍人桿菌是導致社區感染型肺炎最常見的致病菌，所引起的症狀有咳嗽、呼吸困難、高燒、頭痛、腹瀉、低血鈉，但如能及早診斷積極治療則預後佳。由於 β -lactam類及aminoglycoside抗生素對其無效，故疑似感染嗜肺性退伍軍人桿菌之急重症患者宜及早優先考慮以用於上呼吸道感染的quinolones（如levofloxacin）或新一代的macrolides（如azithromycin）作為第一線用藥，通常三至五天後即可顯著緩解。

關鍵字：社區感染型肺炎、嗜肺性退伍軍人桿菌、急性呼吸窘迫症、community acquired pneumonia、*legionella pneumophila*、acute respiratory distress syndrome

壹、前言

社區感染型肺炎（Community acquired pneumonia, CAP）的致病菌傳統分為典型及非典型兩種，典型社區感染型肺炎為肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*），非典型社區感染型肺炎則包括嗜肺性退伍軍人桿菌（*Legionella pneumophila*）、肺炎黴漿菌（*Mycoplasma pneumoniae*）及肺炎披衣菌（*Chlamydia pneumoniae*）¹。本

文探討一嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型社區感染型肺炎確診病例。1976年美國費城爆發嗜肺性退伍軍人桿菌大規模感染，此菌因此被發現是導致社區型感染肺炎最常見的致病菌之一，一旦感染則引發退伍軍人症（Legionnaires' disease），其潛伏期2-18天，呼吸症狀一開始不顯著，僅輕咳微痰，患者呈倦怠、頭痛、遲鈍及低血鈉。幾乎所有患者都會在第三天出現胸部X光異常並持續惡化，完全緩解則往往需耗時數個月。診斷準則有

腹瀉、意識不清、 $>40^{\circ}\text{C}$ 高燒、低血鈉症、肝功能異常、血尿、 β -lactam類及 aminoglycoside 抗生素對其無效。引發另一症狀稱為 Pontiac 熱 (Pontiac fever)，其主要因感染了密西根 Pontiac 健康部門一度爆發大規模發燒而分離出的另一支嗜肺性退伍軍人桿菌而得名，潛伏期短，僅 36 小時，故無需治療，亦不會引發任何呼吸道症狀²。

貳、病例摘要

病患為 54 歲男性，是一名上海台商，身高 170 公分、體重 75 公斤。到院主訴腹瀉、高燒不退、意識不清、上呼吸道感染、呼吸困難。病患有 5 年以上 type II 糖尿病病史，並無高血壓、心血管、慢性呼吸道疾病、氣喘、結核病等病史。亦無過敏史及動物接觸史，不吸煙、一日飲用數杯紅酒或啤酒。入院前一個月自 2/14 至 3/20 曾因上呼吸道感染、肺炎而於上海住院。

此次住院治療經過：3/20 自大陸返國，由疾管局專車送至本院急診處。入院診斷為白血球過高、缺氧、呼吸衰竭、type II 糖尿病、上呼吸道感染，X 光報告呈多肺葉肺炎，因屬境外移入疑似 H5N1

相關而投與 Tamiflu。雖以 ceftriaxone 及 clarithromycin 抗生素經驗療法處置，但宣告治療失敗。3/22 送進 ICU 插管，診斷為急性呼吸窘迫症 (ARDS)、低血鈉症、肝指數過高，疑似一境外移入之嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型肺炎病例，抗生素更換為 erythromycin 及 levofloxacin，相關檢體採集送檢，痰液細菌培養及流感病毒檢測均呈陰性反應，故停用 Tamiflu。3/24 疾管局血清學細菌培養檢驗報告呈 Legionella Ag(+) 而告確診為嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型肺炎病例 (即退伍軍人病)。之後病況一度告急，曾出現急性腎衰竭須緊急血液透析，所幸聯絡上台大 ECMO 團隊，故於 3/25 順利轉院至台大醫院繼續醫治。病患住院期間用藥紀錄、TPR、血壓、血糖值請參考表一、表二。一般生化檢查、CBC、ABG、血清學及痰液檢驗請參考表三、表四、表五。退伍軍人病確診 (病患住院期間尿液檢體經酵素免疫分析結果為 *L. Pneumophila* / 尿液抗原陽性；血清檢體經間接螢光免疫分析結果為陽性) 與 H5N1 流感排除 (病患住院期間鼻咽擦拭檢體經 RT/PCR 檢驗結果為陰性) 請參考表六疾管局檢驗報告。

表一 住院期間用藥紀錄

藥名 / 劑量	用量	用法	3/20	3/21	3/22	3/23	3/24	3/25
Tamiflu (oseltamivir phosphate) 75 mg/cap	1 #	Bid	←→					
Rocephin (ceftriaxone diodium) 0.5 g/vial	4 vial	Q12h	←→					
Klaricid (clarithromycin) 500 mg/tab	1 #	Bid	←→					
Erythrocin (erythromycin lactobionat) 500 mg/vial	1 vial	Q6h				←→		
Fadin (famotidine) 20 mg/vial	1 amp	Q12h				←→		

Primperan (metoclopramide HCl) 10 mg/amp	1 amp	Q8h				←→
Cravit (levofloxacin) 500 mg/vial	3/2 vial	QD				←→
Albumin 25%50 mL	2 btl	QD				←→
Nimbex (cis-atracurium besylate) 2 mg/mL	5 amp	QD				←→
Midazo (midazolam) 5 mg/mL	12 amp	ST				←→
Fentanyl injection	5 amp in NS	10 mL/hr (IVD)	←→			
Kinax (alprazolam) 0.5 mg/tab	1#	Bid	←→			
Humulin R (insulin, regular)	8 IU	TID AC	←→			
Humulin N (insulin, NPH)	6 IU	HS	←→			
Humulin N (insulin, NPH)	12 IU	HS				←→
Trandate (labetalol HCl) 25 mg/amp	0.2 amp	PRN (ifSBP>180 mmhg)				←
Lodipine (amlodipine besylate) 5 mg/tab	1#	QD				←→
Adalat OROS (nifedipine) 30 mg/tab	1#	QD				←→
Stin (lysine aspirin) 1g/vial	1vial	PRN(if BT>39°C)				←→
Panamax (acetaminophen) 500 mg/tab	1#	PRN(if BT>38°C)				←→

表二 體溫、血壓、呼吸、心搏、血糖

檢驗項目\日期	3/20	3/21	3/22	3/23	3/24	3/25
體溫 (°C)	38.9	39.2	40.3	39.6	39.4	39.2
血壓 (mmHg/dL)	209/48	131/68	131/60	137/70	112/80	167/87
呼吸 (次/分)	48-50	18	20	26	24	25
心搏 (次/分)	128	100	116	98	128	130
血糖 (mg/dL)	370	254	349	340	359	528

表三 一般生化檢查及CBC

檢驗項目\日期	3/20	3/24	3/25
Albumin (3.5-5.0 g/dL)	-	2.1	-
ACTH (0.0-46.0 pg/mL)	-	23.8	-
Cortisol (4.0-12.0 μg/dL)	-	27.7	-
BUN (8-20 mg/dL)	20	-	52
Creatinine (0.4-1.2mg/dL)	1	-	2.5
AST (SGOT , 12-40 IU/L)	121	-	49
ALT (SGPT , 5-40 IU/L)	60	-	50
Na (136-144 mmol/L)	126	-	146
WBC (4.00-10.8×10 ³ /mL)	18.38	-	22.99
RBC (4.5-5.9 10×10 ⁶ /mL)	4.18	-	4.14
Neutrophil (40.0-74.0%)	94.3	-	-
Lymphocyte (19-48%)	4.6	-	-
HGB (13.5-17.5 g/dL)	11.6	-	11.4
HCT (40.5-50.5 %)	33.4	-	36.1

表四 Artery Blood Gas Analysis

檢驗項目\日期	3/20	3/21	3/23	3/25
PH (7.350-7.450)	7.385	7.393	7.448	7.249
PCO ₂ (32.0-45.0 mmHg)	23.2	27.5	38.1	60.4
PO ₂ (83.0-108.0 mmHg)	63	78.0	64	47.0
HCO ₃ (19.0-25.0 mmol/L)	14	17.0	26.7	26.8
BE (-3.0-3.0 mmol/L)	- 8.3	-5.8	-3.2	- 1.2
%SatO ₂ (95.0-100.0 %)	92.1	95.7	93.1	74.7

表五 血清學及痰液檢驗

檢驗項目\日期	3/20	3/25
L.pneumonia Ag test	(+)	(+)
CRP (0-0.8 mg/dL)	30.4	-
Sputum culture	(-)	-

表六 疾病管制局檢驗報告

檢體種類	尿液	鼻咽擦拭	血清
檢驗疾病	退伍軍人病	H5N1流感	退伍軍人病
檢驗方法	酵素免疫分析	RT/PCR	間接螢光免疫分析
檢驗結果	L.Pneumophila/ 尿液抗原陽性	陰性	陽性

註：檢驗日期：98.03.24，發病日期：98.03.13

參、討論

一、嗜肺性退伍軍人桿菌與疾病表現

土壤、水源中的嗜肺性退伍軍人桿菌是社區感染型肺炎的主要致病菌，遭污染之水源可透過淋浴或冷氣氣化被吸入體內。中老年、吸煙、男性、免疫力差、慢性支氣管炎患者皆為好發族群。病程進展極為快速，初期症狀有腹瀉、身體不適、疲倦、虛弱、厭食等。乾咳會惡化為大量濃痰、久咳不癒。病患常因高燒超過40度而陷入遲鈍虛幻狀態，X光診斷呈現雙側肺葉浸潤。

二、實驗室診斷與敏感性試驗 (sensitivity tests)

常規細菌染色培養或顯微鏡檢均無法對*Legionella*作出有效檢查，目前多採更為迅速可靠的直接螢光抗體檢測法或尿液抗原檢測法。

三、死亡率

未經治療或抗生素選用不當，常導致感染此菌的住院病患死亡率高達50%。若能早期診斷及有效治療，則死亡率可大幅

降至10%以下。曾有一些臨床試驗持續監測此類病患預後長達17個月，結果顯示患者健康狀況已受到嚴重影響，77%患者出現疲勞、66%患者出現神經症狀^{3,4}。

四、抗生素的選擇 (表七)

儘管 β -lactam類抗生素及aminoglycoside的體外敏感性試驗呈陽性反應，但應用於病患身上已證實無效。抗生素之得以發揮藥效必須取決於對細菌的穿透能力，也就是說在細菌細胞內的濃度務必高於最低抑菌濃度 (Minimal inhibitory concentration, MIC)。具嗜肺性退伍軍人桿菌細胞穿透力的抗生素包括：macrolides、quinolones、tetracycline、rifampin、doxycycline、tigecycline、trimethoprim-sulfamethoxazole。接受長期照護、醫院型感染或器官移植患者應先投與fluoroquinolone，不但可以涵蓋G(-) bacilli等其他菌種之感染，亦可同時避免macrolides與免疫抑制劑發生藥物交互作用。

建議抗生素完整療程如下：可選用azithromycin 7-10天併用或不併用quinolones 10-14天。另因rifampin與quinolone易發生藥物交互作用，故不宜併用。口服投與至少須10-14天的完整療程，azithromycin因半衰期較長 (40-68小時)，故縮短為7-10天，levofloxacin療程500 mg qd 10-14天或750 mg qd 5天，免疫力差的急重症病患則治療至少21天。若依不同感染類型或特殊疾病

用藥考慮其可能之交互作用，抗生素選擇及療程亦有不同的考量。若用於社區感染型肺炎經驗性療法則可選用新一代 macrolides 或 quinolones (levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin) 即可同時涵蓋 *Streptococcus pneumoniae* 及 *Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae*；用於醫院感染型肺炎經驗性療法則選用同時對 G(-)bacilli 有效的 levofloxacin 或 ciprofloxacin，因

G(-)bacilli 是院內感染好發菌種；對於器官移植患者則宜選用 levofloxacin 或 ciprofloxacin，因器官移植患者必用的免疫抑制劑 cyclosporine、tacrolimus 易與 macrolides 發生藥物交互作用；用於嗜肺性退伍軍人桿菌引發心內膜炎患者則選擇併用 quinolone 及 azithromycin 3-6 個月；用於 HIV 感染患者因愛滋病患罕見嗜肺性退伍軍人桿菌感染，一旦感染，死亡率相當高，建議投與口服抗生素數週³⁻⁵。

表七 嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型社區感染型肺炎的抗生素選擇^{3,5}

抗生素		劑量*	
一、Macrolide類	Azithromycin	500 mg**	Q24 hr 口服或靜注
	Clarithromycin	500 mg	Q12 hr 口服或靜注
二、Quinolone類	Levofloxacin	750 mg	Q24 hr 口服或靜注
		400 mg	Q8 hr 靜注
	Ciprofloxacin	750 mg	Q12 hr 口服
		400 mg	Q12 hr 口服或靜注
		400 mg**	Q12 hr 口服或靜注
Moxifloxacin	200 mg	Q24 hr 口服	
三、Tetracycline類	Doxycycline	100 mg**	Q12 hr 口服或靜注
	Minocycline	100 mg	Q12 hr 口服或靜注
	Tetracycline	500 mg	Q6 hr 口服或靜注
四、其他	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	160 mg/800 mg	Q8 hr 靜注
		160 mg/800 mg	Q12 hr 口服
	Rifampin	300-600 mg	Q12 hr 口服

*：劑量根據臨床經驗而非控制試驗組

**：第一次投與之建議劑量應予劑量加倍

五、預防

預防此感染為有效的公共衛生政策，可採三方面措施：(1) 醫院感染型 - 嗜肺性退伍軍人桿菌感染之非典型社區感染型肺炎不經人傳人，無需隔離。由於菌源來自住院期間飲用水，其預防措施可採痰

培養、尿液抗原試驗、積極性抗生素經驗療法、出現一兩個病例即應立刻進行環境採檢細菌培養。(2) 水源消毒—由於二氧化氯污水消毒法價位高、成效有限及具水管腐蝕性而慘遭淘汰。可大大減少化學藥劑使用及費用的銅-銀游離系統在美國與西班牙頗為風行，全世界已設置三百台

以上，至今已使用十年。若爆發大流行，應即刻採取緊急因應措施，在出水口處將水加熱到70°C殺菌30分鐘²。（3）社區感染型 - 自來水廠的氯消毒法若能改由monochloramine來取代chlorine，則可望有效控制嗜肺性退伍軍人桿菌感染³。

肆、結論

關於*Legionella*的治療，疑似或經證實感染了嗜肺性退伍軍人桿菌之非典型社區感染型肺炎可先投與levofloxacin或azithromycin。所有macrolide類抗生素都可有效分佈在組織與吞噬細胞內達到比血漿內還高出許多的藥物濃度，依組織內的藥物濃度高低排序為telithromycin > azithromycin > clarithromycin > erythromycin。Telithromycin在肺泡巨噬細胞內的藥物濃度高達血中濃度的400倍，在多形細胞內亦高達血中濃度的200-300倍。Azithromycin在痰液與肺臟是血中濃度的10-100倍，clarithromycin則僅為6-8倍。比起erythromycin，新生代的azithromycin堪稱是較佳選擇，因為有更強的細胞活性，對肺組織、肺泡吞噬體、白血球更具穿透力，並具藥物動力學優勢可qd或bid使用，胃腸道副作用亦明顯減少⁵。

本病例患者初採ceftriaxone 2 gm Q12h IV及clarithromycin 500 mg 1 # Bid PO抗生素經驗療法處置，但因宣告治療失敗故轉而高度懷疑這是一個境外移入之嗜肺性退伍軍人桿菌感染非典型肺炎病例，抗生素因此更換為erythromycin 500

mg Q6h IV及levofloxacin 750 mg QD IV。對於此重症之退伍軍人病患者，就抗生素治療的合理性而言，我們認為建議用藥可優先考慮azithromycin 500 mg Q24 hr（第一次投與之建議劑量應予劑量加倍）或clarithromycin 500 mg Q12 hr口服或靜注7-10天，levofloxacin則維持原來的750 mg Q24 hr口服或靜注10-14天做為完整的療程。

參考資料：

1. Robenshtok E, Shefet D, Gafer-Gvili A, Paul M, Vidal L, Leibovici L : Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults This is a Cochrane review abstract and plain language summary, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration, currently published in The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 Issue 3, Copyright ©2009 The Cochrane Collaboration.
2. M Luisa Pedro-Botet, MD, PhD , Janet E Stout, PhD , Victor L Yu, MD : Clinical manifestations and diagnosis of Legionella infection ©2009 UpToDate® Last literature review version 17.1: Jan. 2009 | This topic last updated: May 1, 2008
3. M Luisa Pedro-Botet, MD, PhD , Victor L Yu, MD: Treatment and prevention of Legionella infection ©2009 UpToDate® Last literature review version 17.1: Jan. 2009 | This topic last updated: Feb. 17, 2009
4. JOSEPH T. DIPIRO, ROBERT L. TALBERT, et al : CHAPTER 111 Lower Respiratory Tract Infection Pharmacotherapy , A Pathophysiologic Approach , Seventh Edition, The McGraw - Hill Companies , 2008 ,

p.1769

5. Amy L Graziani, PharmD : Azithromycin, clarithromycin, and telithromycin© 2009

UpToDate® Last literature review version
17.1: Jan. 2009 | This topic last updated:
Nov.15, 2007

A Case Report on Atypical Community Acquired Pneumonia of *Legionella Pneumophila* Infection

Shu-Ting Shih, Mei-Lin Huang, Mei-Lih Lin, Hua-Mei Lin

Department of Pharmacy, Tao-Yuan General Hospital Department of Health

Abstract

For an atypical community acquired pneumonia of *Legionella pneumophila* infection case, we reviewed not only the patient drug profile and disease progression but also the therapy and prevention of disease. In epidemiologic studies, *Legionella pneumophila* is consistently reported as a common cause of community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. The symptoms of Legionnaires' disease include cough, dyspnea, fever, headache, diarrhea, hyponatremia. The prompt diagnosis of Legionnaires' disease can save lives. Early initiation of appropriate therapy is associated with improved outcomes. As failure to respond to beta-lactam and aminoglycoside antibiotics, suspected or proven Legionella pneumonia should be treated in most patients with levofloxacin or azithromycin. We recommend parenteral treatment given initially to all patients with suspected Legionella pneumonia. Patients with Legionella infection usually defervescence and experience symptomatic improvement within three to five days if treated early with the optimal choice of antibiotic therapy.