

細菌性肝膿瘍併發肺部敗血性栓塞之處置

國軍左營總醫院臨床藥劑科藥師 陳立材、呂春輝、饒明元

國軍左營總醫院醫師 蔡文正

摘要

在台灣由克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 引起之原發性肝膿瘍，常發生於糖尿病患者；且可能併發肺部敗血性栓塞。本文之案例，即為一長期血糖控制不佳之69歲男性糖尿病患者，因出現噁心、嘔吐、食慾不佳、發燒等病狀持續四天後就醫，並由它院轉入本院急診而收入加護病房住院，之後診斷為 *K. pneumoniae* 肝膿瘍合併肺部敗血性栓塞 (septic pulmonary embolism, SPE)。該病患於加護病房治療期間因感染了全抗藥性之鮑氏不動桿菌 (pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, PDRAB)，在接受廣效抗生素的治療後，引發了念珠菌菌尿症 (candiduria) 及嚴重偽膜性腸炎 (pseudomembranous colitis) 的併發症。在感染科醫師的積極適當治療下，於住院約4週後病情獲得控制進而轉入一般病房持續治療。

關鍵字：肝膿瘍、肺部敗血性栓塞、糖尿病、liver abscess、septic pulmonary embolism、diabetes mellitus

壹、前言

細菌性肝膿瘍常見的臨床症狀有發燒、右上腹部壓痛、噁心、嘔吐、肝腫大、黃疸及白血球增多、ALP、AST、ALT 上升等檢驗數據異常。通常是由腹內或膽道感染症之致病菌，沿著門脈循環、膽道向上散播至肝臟而引起，有些則是因全身性感染的菌血症，使致病菌透過血液循環散播至肝臟。然而克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)

引起之原發性肝膿瘍則不存在有腹內或膽道感染，尤其常見於糖尿病等免疫力低下的病人，且通常僅由單一致病菌所造成，在台灣為最常見的致病菌種。

貳、病例報告

69歲男性病患，每日抽煙3-4根已30年，無藥物過敏史，具有第二型糖尿病合併神經、視網膜及腎臟病變病史。最近6個月

以來陸續曾於診所就醫並服藥治療。本次因噁心、嘔吐、食慾不佳及發燒持續4天，而至診所就醫後發現血糖值異常升高 (384 mg/dL)。診所醫師建議轉診至某醫學中心就醫後，腹部超音波檢查發現在肝臟S8部分出現4.5公分低回音的結節病灶；及在S7部分亦呈現6.3公分的產氣性損傷，經該院診斷為肝膿瘍，並給予退燒藥及抗生素使用；但由於當時該院無病床，因而於2010年3月2日轉至本院急診。

在本院急診室的理學檢查顯示血壓99/59 mmHg，體溫37.4°C，心跳136次/分，呼吸次數30次/分，胸部聽診呼吸音顯示雙側囉音，右上腹有壓痛但無腹肌僵硬或反彈痛，其餘理學檢查正常。血液學檢查結果顯示，WBC：13,830 mm³、neutrophils：84.9%，platelets：70,000 mm³等之異常值。血清生化檢查結果顯示，glucose：342 mg/dL，BUN：62 mg/dL，creatinine：2 mg/dL，ALP：160 IU/L，AST：277 IU/L，ALT：144 IU/L，CRP：51.9 mg/dL，K⁺：5.2 mmol/L等之異常值。胸部X光攝影亦發現有雙側下肺浸潤現象及腹部電腦斷層顯示有肝膿瘍跡象，因此先初次投予 ceftriaxone 1000 mg q12h 加上 ciprofloxacin 400 mg q12h 做為經驗性抗生素治療。隨後由本院急診進入加護病房做進一步的評估與治療，入院診斷為：肝膿瘍、肺炎、第二型糖尿病合併急慢性病變。

隔天3月3日，因病人雖為糖尿病患者且強烈懷疑其為G(-) *K. pneumoniae* 感染之肝膿瘍；但仍無法排除同時具有G(+) 球菌感染的可能性，且因肝膿瘍常造成轉移性的感染，考量 *K. pneumoniae* 可能轉移至腦部造成腦膜炎，故將經驗性抗生素換為抗菌範圍可以涵蓋G(±) 及對中樞穿透力較佳的 cefepime 2000 mg q8h 來做降階治療。3月6日，因前一天膿瘍引流液的結果顯示出

現G(-) bacilli，且證實為 *K. pneumoniae*，雖僅 ampicillin 呈現抗藥性，但仍持續以對於G(-) bacilli 有良好抗菌效果之 ceftazidime 2000 mg q8h 來治療，並加上 ciprofloxacin 400 mg q12h 治療其肺炎。但因患者晚間胸部X光顯示肺部浸潤情況惡化，且已產生肺部敗血性栓塞；並出現急性呼吸窘迫症候群伴隨呼吸衰竭，因此予以插管及使用呼吸器。又因患者生命徵象不穩定 (BP：69/37 mmHg，HR：130-160次/分，RR：30-40次/分)，且感染狀況持續惡化，同時也考量患者插管後可能會增加G(-)、厭氧菌及院內感染的風險，所以隔天3月7日將 ceftazidime 停藥，換成抗菌範圍更廣效之 meropenem 500 mg q6h 持續治療。患者於加護病房治療期間，因原先即存在有糖尿病及慢性腎臟疾病，且因嚴重感染造成敗血性休克，以及肺炎造成急性呼吸窘迫症候群之缺氧狀況，均使得腎臟的血液灌流不足，因而出現急性腎衰竭現象，於3月9日因腎功能的持續惡化 (BUN/Scr：72/2.8 mg/dL)，將抗生素劑量調降為 ciprofloxacin 400 mg qd、meropenem 500 mg q8h。3月11日患者腎功能仍持續惡化 (BUN/Scr：108 5.0 mg/dL)，因此再度調整抗生素劑量為 meropenem 500 mg q12h、ciprofloxacin 200 mg qd。直至3月15日時，雖患者病況逐漸改善，肺部X光浸潤現象也緩解，但腎功能仍不斷惡化 (BUN/Scr：177/7.5 mg/dL) 中，經照會腎臟科醫師評估後，開始血液透析治療。3月20日因肺部浸潤情況持續改善，CRP 及 WBC 數值近幾天也有降低之趨勢，故將 meropenem 停藥，降階以 ceftazidime 2000 mg q12h 持續治療。但此時尿液培養結果出現 *Candida tropicalis*，且先前 (3月6日) 痰液培養亦曾出現 *Candida albicans*，因此懷疑有念珠菌菌尿症之可能

性，因而加入 fluconazole PO 50 mg q12h 治療，並持續觀察之。3月26日腹部超音波顯示肝膿瘍病況有明顯改善，膿瘍部分有縮小；但此時患者痰液培養結果卻出現院內感染之 PDRAB (pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*)，因患者仍殘留有肝膿瘍及肺炎之問題，並不適合單獨以高劑量之 sulbactam 做治療，故先選擇以 tigecycline 50 mg q12h 合併 sulbactam 500 mg q8h 治療之。同時患者在今日開始出現大量腹瀉的情況，使用止瀉劑仍無法有效緩解，因此懷疑為抗生素治療引起之腹瀉，而在3月29日將 tigecycline 停藥，換成也能夠治療 PDRAB 之 imipenem 500 mg q12h 替代之，觀察腹瀉症狀是否能夠得到緩解，此時仍持續併用 sulbactam。3月30日因患者近日肝膿瘍引流量極少，且肺炎之肺浸潤有明顯改善 (已5天沒發燒)，狀況穩定，因此除去肝膿瘍引流管及拔除呼吸器。此時雖尿液培養結果仍存在有 *Candida tropicalis*，但因在此期間內並無其它疑似念珠菌感染之病況發生，因此視為無症狀之移生現象，而將 fluconazole 停藥。但因患者出現腹瀉症狀已4-5天，且使用止瀉藥物或更換抗生素後均未得到改善，因此懷疑可能為 pseudomembranous colitis，隨後並加入 metronidazole inj 500 mg q12h 治療。

4月1日醫師將 imipenem 停藥，換成

meropenem 500 mg q12h 與 sulbactam 併用來治療 PDRAB；其考量為雖懷疑可能是偽膜性腸炎且已使用 metronidazole 治療，但是因患者 stool routine 中並未出現白血球，故仍認為可能僅是單純的抗生素造成之腹瀉，因此再度更換抗生素，觀察腹瀉能否得到緩解。4月3日痰液培養結果仍出現有 PDRAB，但因近日患者肺浸潤、感染情況持續穩定改善中，僅腹瀉病狀仍持續嚴重，評估後先不予繼續投予治療 PDRAB 之抗生素，故將 meropenem 及 sulbactam 停藥，而以 ceftazidime 2000 mg q12h 治療殘餘之肝膿瘍及肺炎；主要是考量 ceftazidime 至少不會抗厭氧菌，可使腸內正常菌叢不會被破壞的那麼徹底。4月5日 WBC: 8,600 mm³，Neutrophils: 77.5%，已降至正常值範圍，但 stool routine 中已出現大量白血球 (>100/HPF)，因此認為偽膜性腸炎之可能性確實很高，且此時已使用 metronidazole 第7天，腹瀉狀況仍無改善，因而會診大腸直腸外科排定乙狀結腸鏡檢查。4月7日腹部電腦斷層顯示仍有殘餘肝膿瘍，但已有明顯縮小、改善，患者除持續有腹瀉外，其他疾病狀況及生命徵候皆穩定進展中，因此轉入一般病房持續接受治療。4月8日乙狀結腸鏡結果發現嚴重的偽膜性腸炎，因已持續2周保守性治療無效，故建議手術切除大腸病灶。相關主要用藥紀錄及檢驗數據，參見表一~二。

表一 主要用藥紀錄

學名 (規格)	劑量/使用日期
Cefuroxime (1000 mg/vial)	1000 mg/Q12h;3/2-3/3
Ciprofloxacin (200 mg/vial)	400 mg/Q12h; 3/2-3/3;3/6-3/9 400 mg/QD;3/9-3/10 200 mg/QD;3/11-3/20
Cefepime (1000 mg/vial)	2000 mg/Q8h;3/3-3/6
Ceftazidime (2000 mg/vial)	2000 mg/Q8h;3/6-3/7;3/21-3/26;4/3-4/8

學名 (規格)	劑量/使用日期
Meropenem (500 mg/vial)	500 mg/Q6h;3/7-3/9;3/31-4/3 500 mg/Q8H;3/10-3/11 500 mg/Q12H;3/12-3/20
Fluconazole (50 mg/cap)	1 # /Q12h;3/20-3/30
Fluconazole (100 mg/vial)	100 mg/QD;4/8-4/9
Tigecycline (50 mg/vial)	50 mg/Q12h;3/26-3/29
Sulbactam (500 mg/vial)	500 mg/Q8h;3/26-4/3
Imipenem+Cilastatin (500 mg/vial)	500 mg/Q12h;3/29-3/31
Metronidazole (500 mg/bot)	500 mg/Q12H;3/30-4/6 500 mg/Q8H;4/7-4/11

表二 主要檢驗數值

項目 (正常值) /日期	3/9	3/15	3/22	3/27	4/2	4/5	4/7	4/8
WBC (3.8~9.8×10 ³ /uL)	18.25 ↑	19.22 ↑	13.51 ↑	16.55 ↑	16.15 ↑	8.6	6.2	6.82
Neutrophils (37~80 %)	87.8 ↑	87.7 ↑	80.5 ↑	81.3 ↑	76	77.5	74.5	71.5
Lymphocyte (10~50 %)	5.8 ↓	6.8 ↓	7.0 ↓	8.1 ↓	15.3	10.3	16.5	18.9
CRP (<0.5 mg/dL)	23.8 ↑	3.9 ↑	6.6 ↑	19.4 ↑	7.8 ↑	6.9 ↑	7.1 ↑	4.6 ↑

參、討論

肝膿瘍血液培養的致病菌大約只有50-60%的陽性率，所以超音波導引作膿液抽吸培養是必須的，致病菌大部分是由膽道而來的G(-) 腸內菌為主 (如：*Escherichia coli*、*K. pneumoniae*)，其中 *K. pneumoniae* 的感染，尤其常見於糖尿病等免疫力低下的病人，此可能起因血糖的控制不佳，而導致嗜中性白血球對 K1 及 K2 capsular serotype 的噬菌作用降低，而造成感染¹。肝膿瘍也常因釋放細菌栓子到身體其它部位而造成轉移性的感染，最常見的為眼內炎、腦膜炎、腦膿瘍或敗血性栓塞，其中發生肺部敗血性栓塞的比例為2.5-5.3%²。若肝膿瘍患者出現肺部浸潤、血氧濃度下降、生命徵象不穩定或咳嗽、氣促等呼吸道症狀，即應考慮是否有此併發症。在台灣，糖尿病合併 *K. pneumoniae*

感染與菌血症均為發生轉移性感染之危險因子；另因膿瘍通常具有一層厚的被膜，抗生素不易穿透，因此需要抗生素搭配引流膿瘍的治療，若膿瘍 > 5 cm 時則需要引流，且現今電腦斷層或超音波導引穿皮引流已取代手術引流的地位³。肝膿瘍的經驗性抗生素療法選擇為：(1) β-lactam/β-lactamase inhibitor，例如：*ampicillin/sulbactam* (3 g q6h)、*piperacillin/tazobactam* (4.5 g q6h) 或 *ticarcillin/clavulanate* (3.1g q6h)。(2) Third generation cephalosporin，例如：*ceftriaxone* (1~2 g IV q24h) + *metronidazole* (500 mg IV Q8~12h)。替代的經驗性抗生素療法選擇為：(1) Fluoroquinolone，例如：*ciprofloxacin* (400 mg IV q12h) 或 *levofloxacin* (500 mg IV qd) + *metronidazole* (500 mg IV q8~12h)。(2) Carbapenem，例

如：imipenem (500 mg q6h)、meropenem (1 g q8h) 或 ertapenem (1 g qd)；一旦培養結果出來後，即需針對致病菌及敏感性試驗選擇適當的抗生素治療，通常需要2~4星期的抗生素靜脈注射治療，接著改為口服直到膿瘍完全消解⁴⁻⁵。至於該使用前代或後代的 cephalosporins，目前仍有許多爭論，許多人認為第一代的 cephalosporins 價錢較低，且對於死亡率、感染的轉移及併發症發生機率的降低，均有良好的效果；但也有些研究顯示，使用 cefalozin 治療的患者，感染轉移的機率較使用第二、三代 cephalosporins 的患者來的高 (37% vs 6%)。因此，雖許多第三代較第一代 cephalosporins 價格高很多的區域，會傾向於使用 cefazolin 來治療；然而，假若價格允許或病患存在嚴重的感染時，還是建議使用第三代的 cephalosporins 治療較佳。此外，因 *K. pneumoniae* 的染色體具有產生 SHV-1 β -lactamase 的基因，ampicillin 很容易被 classical β -lactamase 水解而失去殺菌效力，使得抗生素體外敏感試驗呈抗藥性(R)。雖然 cefazolin 較不易被 classical β -lactamase 水解，但是在存在大量 classical β -lactamase 的情況下，cefazolin 仍可能會被水解而減弱；甚至是失去效力。因此，剛開始治療 *K. pneumoniae* liver abscess 時，應該使用對 *K. pneumoniae* 殺菌效力更可信的抗生素，等到病情較穩定後，再改為 cefazolin，或是改為口服型第二代的 quinolones⁶。由此可知，雖然此案例中 *K. pneumoniae* 的抗生素敏感性試驗僅對 ampicillin 呈現抗藥性，但醫師仍然選用較後線的第三代 cephalosporins (ceftazidime) 來治療，除了因患者還存在有肺炎且感染情況嚴重的考量之外，第一代 cephalosporins 的治療效果不若第三代的 cephalosporins 可

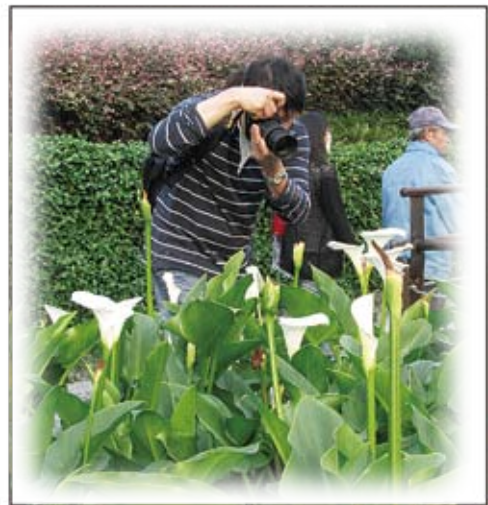
信，也是其中一項重要的考量。

肆、結論

雖然大多數的化膿性肝膿瘍患者都會痊癒，但還是有少數病患會因此喪失寶貴的生命。肝膿瘍病患於治療病程中如果出現生命徵象不穩定且感染症狀仍未改善時，應考慮是否有肺部敗血性栓塞的併發症產生；另在施予廣效性抗生素治療過程中，藥師應協助監測藥物之劑量適當性、不良反應與併發症之產生，以期病人能得到最佳之醫療照護。

參考資料：

1. Lin JC, Siu LK, Fung CP et al: Impaired phagocytosis of capsular serotypes K1 or K2 *Klebsiella pneumoniae* in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3084-3087.
2. <http://www.uptodate.com/home/index.html>: Joshua Davis, Malcolm McDonald: Pyogenic liver abscess.
3. Wang JH, Liu YC, Lee SJ et al: Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1434-1438.
4. Herlong HF. Pyogenic liver abscess. In: Schlossberg D, editors. *Clinical infectious disease*. USA: Cambridge University Press; 2008. p 327-329.
5. <http://www.uptodate.com/home/index.html>: Wen-Liang Yu: Invasive liver abscess syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae*.
6. 張進祿編著，Liver abscess。臨床使用抗生素手冊(第二版) 2007(pp. 434-437)，台北：合記。



Management of Pyogenic Liver Abscess Associated with Septic Pulmonary Embolism

Li-Chai Chen¹, Chun-Hui Lu¹, Wen-Zheng Tsai², Ming-Yuan Rao¹

Division of Clinical Pharmacy, Zuoying Armed Forces General Hospital¹

Division of Infection, Zuoying Armed Forces General Hospital²

Abstract

Klebsiella pneumoniae induced primary liver abscess with septic pulmonary embolism in Taiwan are more common in diabetic patients. The cases in this article shall be a poor glycemic control for long-term of diabetes mellitus patients, because of nausea, vomiting, poor appetite, fever for four days of 69-year-old male patient, which will turn into our emergency and hospitalized in an intensive care unit from other hospital, diagnosed were *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with septic pulmonary embolism. The patient during in intensive care units were infected with the Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* (PDRAB), and receiving broad-spectrum antibiotics for treatment, causing of candiduria and pseudomembranous colitis, but through the adequate treatment from physician, at the hospital about 4 weeks after the disease under control was transferred from the intensive care unit to a general ward and continuous treatment.



海芋