

# 諾卡氏菌症：全身性紅斑狼瘡病人之機緣性感染

吳明瑞 呂聆音 鄭賀雄 劉永慶

高雄榮民總醫院內科部

## 摘 要

全身性紅斑狼瘡( Systemic lupus erythematosus, SLE )的病人，因使用類固醇或免疫抑制劑以及其內生性免疫機制受損，使得感染成爲此類病人最常見的死因。諾卡氏菌症發生於全身性紅斑狼瘡的機率雖然不高，但是其造成的死亡率卻是相當驚人。本文介紹諾卡氏菌症於全身性紅斑狼瘡病人中的臨床表現、診斷方法、治療方式及其預後，瞭解這類疾病的特性後，最終目的是要醫者有高度的警覺心，積極的診斷力以及早期施予適當的治療，以期減少死亡率並增進病人的預後。

**關鍵字：**諾卡氏菌症( Nocardiosis )、全身性紅斑狼瘡( Systemic lupus erythematosus)、機緣性感染( opportunistic infection )

## 前言

過去二十年來，在診斷及治療全身性紅斑狼瘡( systemic lupus erythematosus, SLE )上已經有相當大的進步。即使如此，全身性紅斑狼瘡的病人因爲使用類固醇或免疫抑制劑治療，使得體內免疫功能受損，加上此類病人其內生性的免疫錯亂，如淋巴球減少或功能異常、補體缺乏或功能變差等，容易有感染發生，以致感染成爲此類病人最常見的死因。據統計，在全身性紅斑狼瘡的病人中因感染而致死的比率可達百分之三十至五十<sup>1,2</sup>。這些感染的病原主要包括革蘭氏陰性菌( gram-negative bacteria )、肺囊孢菌( *Pneumocystis* )、單純性病毒( Herpes virus )、念珠菌( *Candida* )、麴菌( *Aspergillus* )等，多屬於機緣性感染( opportunistic infection )<sup>2</sup>。而諾卡氏菌( *Nocardia* )感染雖然發生的比例不高，但是在近幾年紛紛有病例報告出。本文藉由本院之一病例報告，介紹諾卡氏菌症於全身性紅斑狼瘡病人中的臨床表現、診斷、治療方式及其預後。

## 病例報告

病患是一名四十五歲女性，於 1991 年因表現頰部紅斑與兩下肢水腫，經診斷

為全身性紅斑狼瘡而開始接受口服類固醇治療。1993 年因水腫、蛋白尿加重至本院就醫並安排入院，經腎臟病理切片確定為紅斑性狼瘡腎炎第四型。同時病人診斷出肺結核，其後接受抗結核菌藥物治療共計九個月。待肺結核治療穩定後，為此紅斑性狼瘡腎炎共接受六次的脈衝治療（ pulse therapy, methyl-prednisolone + cyclophosphamide ）。其狼瘡腎炎對此脈衝治療反應不佳，導致慢性進行性腎衰竭。此後病人在門診追蹤病情並規則服用藥物。2000 年 2 月，病人因全身水腫及兩側肋膜積水再度入院。住院期間施予緊急血液透析治療，並為病人做了動靜脈瘻管，開始接受規則血液透析治療。出院後，繼續在門診追蹤。同年 4 月間，因斷斷續續發燒 2 至 3 個星期來本院急診室求診。生命徵象為血壓 120/68mmHg，呼吸速率 28/min，脈搏 111/min，體溫 38.5 度。理學檢查發現病人全身瘦弱，微喘，聽診胸部呼吸聲粗糙且兩側下肺部有明顯濕囉音，心臟呈規則快速心跳，並無心雜音。實驗室檢查值如下：白血球 11900/Cumm，血色素 8.3 g%，血小板 58000/Cumm，白蛋白 2.7 g/dL，鈉離子 144 mmol/L，鉀離子 4.0mmol/L，肝功能指數 GOT/GPT 40/49 U/L，腎功能指數 BUN/Cr 43/4.8 mg/dL，血糖 119 mg/dL，免疫球蛋白 IgG 1290 mg/dL; IgA 138 mg/dL; IgM 68.8 mg/dL，補體 C3 111 mg/dL; C4 29.0 mg/dL，紅血球沉降速率(ESR) 137 mm/hr，發炎反應蛋白( CRP ) 26.5 mg/dL。胸部 X 光發現有肺水腫及兩側肋膜積水，左側多於右側，於是予以抽肋膜液檢查和血液透析，然後住院治療。住院後病人持續低度發燒，使用 cefazolin 一星期後體溫稍有降低。肋膜液培養呈陰性結果。然而，數日後再度發燒。在懷疑肺結核再活化( reactivation )的情況下，我們給予抗結核藥物( rifampin, isoniazid, ethambutol)治療。同時，因多套痰液及肋膜液檢驗無法確定診斷，我們施行胸腔鏡( thoracoscopy )進一步檢查。胸腔鏡檢測下高度懷疑是肺結核肋膜炎，取得肋膜組織的病理報告是肉芽腫性發炎( granulomatous inflammation )，雖然此抗酸性染色呈陰性，仍考慮是肺結核感染。於是抗結核藥物繼續使用。之後還使用過 ciprofloxacin 及 vancomycin 治療一個星期，以防瘻管感染。但是病人仍一直持續高燒一個多月之久，我們再度施予超音波導引抽取肋膜液檢查，意外抽出膿液。經玻片染色顯微鏡證實為諾卡氏菌( 如圖 )，即刻停止抗結核藥物，改以 Baktar ( sulfamethoxazole- trimethoprim ) 治療並引流肺膿瘍。三日後高燒即退，臨床改善許多。之後血液培養呈陰性，而膿液培養出諾卡氏菌。兩個星期後拔除引流管並追蹤病人胸部 X 光片。因病況改善且穩定，予以出院改由門診長期追蹤治療。病人於門診繼續服用 Baktar 半年後已獲痊癒。

## 討論

諾卡氏菌首先由一名叫諾卡( Nocard )者於西元 1889 年發現描述。它是一種革蘭氏陽性、嗜氧、弱抗酸染色陽性( weakly acid-fast positive)的放射線細菌( actinomycete )。這類微生物常呈分枝狀，遍存於泥土及腐化物之中。諾卡氏菌包含許多種，然而會造成人類疾病的只有少數，如 *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N.*

*otitidiscaviarum*( 之前稱 *N. caviae* ) , *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. pseudobrasiliensis* 及 *N. nova*。其中以 *N. asteroides* 造成的感染最常見，約占諾卡氏菌症的 85-90%<sup>3</sup>。所謂諾卡氏菌症( Nocardiosis )意指與諾卡氏菌相關的侵犯性疾病。諾卡氏菌病原體可經由吸入傳染或皮膚傷口的直接接觸而進入人體，其為細胞內病原體，可影響體內氧化毒殺機制，抑制噬球體和溶體融合 ( phagosome-lysosome fusion )及噬球體酸化，被吞噬細胞吞噬後可免受到破壞。宿主體內是否能抵抗此病原體端視其嗜中性白血球、單核球及淋巴球的功能<sup>4,5</sup>。若體內細胞媒介免疫力( cell-mediated immunity )受損，如接受類固醇或免疫抑制劑治療或後天免疫不全症候群( AIDS )，便容易得到諾卡氏菌症<sup>6</sup>。其它的危險因子還包括淋巴網狀系統的惡性腫瘤( 如 lymphoma )，血中伽瑪球蛋白異常 ( dysgammaglobulinemia )，慢性肺病，器官移植及酗酒。另外有報告指出，接受脾臟切除手術( splenectomy )亦是一引起因子<sup>7</sup>。諾卡氏菌感染最常見的部位在於肺臟，約占七成。其表現的型態包括壞死性肺炎( necrotizing pneumonitis )，肺炎 ( pneumonia )，多發性節結(multiple nodules )，粟狀膿瘍(miliary abscesses )，肺膿瘍(empyema )。像本篇所舉即為一諾卡氏菌感染造成肺膿瘍的病例。除了肺部感染，約有 50%的病人可發生血行性散佈。中樞神經系統是血行散佈最常見的感染部位，產生腦膿瘍( brain abscess )者可達 30%。並無特定的大腦部位喜受感染，小腦、橋腦、延腦的侵犯皆有人報告<sup>8</sup>。皮膚的感染造成足菌腫( mycetoma )，約占 20%。除此之外，全身的器官包括關節、骨頭、皮下組織、腎臟、心臟、鼻竇等都可能受到侵犯。也有因角膜創傷受此菌感染而造成的角膜炎。諾卡氏菌症一般是慢慢發作，但是在免疫不全的病人身上有可能急性發作且快速進展。

診斷諾卡氏菌感染主要是由檢體培養出菌種或直接顯微鏡下看到分枝念珠狀的菌體。一般認為，全身性紅斑狼瘡的病人欲診斷出諾卡氏菌症有其困難之處。第一，諾卡氏菌症沒有臨床上或放射線上的病理特徵，可與全身性紅斑狼瘡發病的表現類似。第二，因病人開始可能已用過抗生素治療，而抗生素有部份抗菌效果，使得疾病變得不典型。第三，諾卡氏菌在培養皿中生長速度緩慢，通常需要 2 至 4 個星期的時間，且革蘭氏染片常會看漏此菌種。綜合上述原因，常常無法早期診斷，而使得死亡率增加。如本篇所舉病例，病人推測於感染發病 1-2 月後才診斷出來。

治療諾卡氏菌症的主要方法為適當的抗生素給予及感染源引流<sup>8</sup>。因許多全身性紅斑狼瘡的病人處於疾病活性期，必須予以類固醇，使得治療困難、感染變壞且治療時間延長。抗生素治療第一線用藥為 sulfonamides，初始劑量為每天 6-8 克以達血清濃度 12-15 mg/dL，病情控制後可改為每天 4 克。遇到有腎功能差或洗腎的病人，劑量應減為四分之一至三分之一。另外可用 Baktar( sulfamethoxazole-trimethoprim )，劑量為 trimethoprim 10-20 mg/kg/day 或 sulfamethoxazole 50-100 mg/kg/day，其後可調降至 trimethoprim 5 mg/kg/day 或 sulfamethoxazole 25 mg/kg/day。若病人無法使用 sulfonamides，如藥物抗性、過敏、或 glucose-6-phosphatase dehydrogenase ( G6PD ) 缺乏者，可改用其它抗生素。

Imipenem, amikacin, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacin 或 minocycline 對於諾卡氏菌症皆有效<sup>8,9</sup>。使用 amikacin 時，對於全身性紅斑狼瘡併有腎炎及腎功能不全者須注意其腎毒性。至於抗生素治療的時間，大多數建議長時間使用(6-12個月)以避免復發，這當然也要看疾病的嚴重度及病人本身免疫狀況而調整。除了抗生素治療，手術引流也相當重要。例如諾卡氏菌感染造成的腦膿瘍或腦膜炎，使用抗生素可能無法穿過腦組織以達療效，此時便須實施手術引流或膿瘍切除<sup>8,9</sup>。對於肺膿瘍、皮下膿瘍、肺膿腫實施手術引流亦是必須的。本案例便是以抗生素治療加上肺膿瘍引流，病人於三日後即退燒且臨床症狀明顯改善。

在沒有施用抗生素的情況下，諾卡氏菌症在全身性紅斑狼瘡病人的死亡率相當高，超過 75%。影響預後的不良因子包括類固醇及免疫抑制劑的使用、瀰漫性感染侵犯超過兩個器官、侵犯中樞神經系統及延遲診斷與治療<sup>10</sup>。因此，抱持高度的懷疑心，積極的診斷，儘早施予適切的治療，才能增進此類病人的預後及延長其生存。

## **Nocardiosis: an Opportunistic Infection in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus**

Ming-Jei Wu, Ling-Ying Lu, He-Hsiung Cheng, and Yung-Ching Liu

Department of Internal Medicine, Veterans General Hospital-Kaohsiung

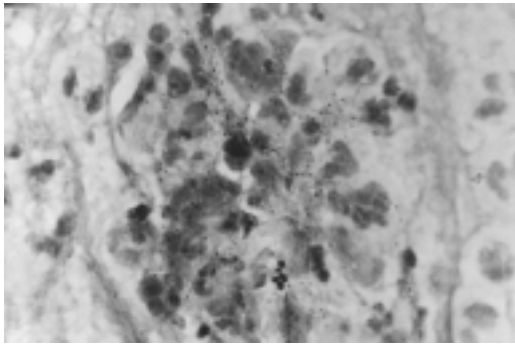
### **Abstract**

Nocardiosis is a uncommon opportunistic infection but has been increasingly recognized in patients with systemic lupus erythematosus ( SLE ). It is important because it is curable but still causes high mortality, which is usually contributed by delayed diagnosis and treatment. A high index of suspicion, an aggressive attitude in diagnosis, and early adequate therapy are necessary for management of nocardiosis in SLE. We report a 45-year-old woman with SLE who presented intermittent high fever, productive cough and general weakness. Initially, pulmonary tuberculosis was considered and antituberculous regimen was started. However, her symptoms did not subside by this regimen for one month. Repeated pleurocentesis yielded pus, and smear/cultures confirmed the diagnosis of nocardiosis. The patient received adequate antibiotic therapy in addition to adjunctive surgical drain for her empyema, and ended

up with complete recovery.

### 參考資料

1. Staples P, Gerding D, Decker J, et al: Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 1-10.
2. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al: Mortality studies in systemic lupus erythematosus: Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259-1264.
3. Chi Chiu Mok, Kwok Yung Yuen, Chak Sing Lau: Nocardiosis in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheum* 1997; 26: 675-683.
4. Beaman BL, Beaman L: *Nocardia* species: Host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 213-264.
5. Curry WA: Human nocardiosis: A clinical review with selected case reports. *Arch Intern Med* 1980; 140: 818-826.
6. Uttamchandani RB et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 18: 348.
7. Abdi EA, Ding JC, Cooper IA: *Nocardia* infection in splenectomised patients: Case reports and a review of the literature. *Postgrad Med J* 1987; 63: 455-458.
8. Jensen C, Frenay HME, Vandertop WP: Intracerebral *Nocardia asteroides* abscess treated by neurosurgical aspiration and combined therapy with sulphadiazine and cefotaxime. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93: 253-255.
9. Filice GA, Simpson GL: Management of nocardial infections. *Curr Clin Top Infect Dis* 1984; 55: 49-64.
10. Presant CA, Wiernik PH, Serpick AA: Factors affecting survival in nocardiosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1444-1448.



圖一：全身性紅斑狼瘡病人之肺膿瘍液染片，可見分叉絲狀、呈珠形之諾卡氏菌（革蘭氏染色，放大 1000 倍）。

**Title:**

（ 諾卡氏菌症：全身性紅斑狼瘡病人之機緣性感染 ）

**Authors:**

2,3: Division of Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Veterans General Hospital-Kaohsiung

4: Division of infectious Disease and Microbiology, Department of Internal Medicine, Veterans General Hospital-Kaohsiung and National Yang-Ming University

- 1.吳明瑞：高雄榮民總醫院內科部
- 2.呂聆音：高雄榮民總醫院內科部免疫風濕科
- 3.鄭賀雄：高雄榮民總醫院內科部免疫風濕科
- 4.劉永慶：高雄榮民總醫院內科部感染及微生物科與陽明大學

Address for correspondence: 吳明瑞

高雄市左營區大中一路 386 號  
高雄榮民總醫院內科部  
386 Ta-Chung 1<sup>st</sup> Road, Kaohsiung, Taiwan 813  
Department of Internal Medicine,  
Veterans General Hospital-Kaohsiung

TEL: 07-3422121-2000

E-Mail: [mingjei@kimo.com.tw](mailto:mingjei@kimo.com.tw) or [mmjwu@isca.vghks.gov.tw](mailto:mmjwu@isca.vghks.gov.tw)

**Running title: Nocardiosis: an opportunistic infection in SLE**