

多重微生物感染之反覆性感染性心內膜炎在一 靜脈注射成癮患者病例報告

黃增裕 李聰明 曾祥洸 劉昌邦

台北馬偕紀念醫院 感染科

摘 要

這是一個41歲女性靜脈毒癮患者有感染性心內膜炎及接受心臟瓣膜置換術病史，但仍持續靜脈藥物注射。這次又因多重微生物(*Comamonas acidovorans* 及 *Candida parapsilosis*) 的感染性心內膜炎而住院。在治療過程中，由於抗生素及抗黴菌藥物治療無效，且持續性黴菌血症，病人再度接受心臟瓣膜置換術，手術後，發燒狀況隨即改善。病人在住院期間共接受約4星期 fluconazole 和6星期 amphotericin B 的抗生素治療，發燒和水腫等其他症狀改善，在住院第10週後病人出院。多重微生物的感染性心內膜炎是少見的，一般常發生在患有多種慢性疾病住院病人身上，且常伴隨血管內導管使用，發生時會有較高的死亡率。我們介紹此少見案例因長期靜脈藥物濫用，產生反覆性感染性心內膜炎，針對不同的致病菌給予長時間抗生素和抗黴菌藥物，並再次接受瓣膜置換術後，終讓病患順利出院。故當靜脈毒癮患者發生難以根治菌血症時，應將多重微生物的心內膜炎列入考慮。

關鍵詞：感染性心內膜炎 (Infective endocarditis)
食酸叢毛單胞菌 (*Comamonas acidovorans*)
副口炎念珠菌 (*Candida parapsilosis*)
靜脈藥物濫用者 (Intravenous drug abuser)

前言

食酸叢毛單胞菌 (*Comamonas acidovorans*) 普遍存在於泥土和水中，一般認為它們無致病性。但已有報告指出 *Comamonas acidovorans* 會引起角膜潰瘍¹ 和因侵入性導管所產生的菌血症感染²。副口炎念珠菌 (*Candida parapsilosis*) 可在皮膚表面發現³ 且喜歡附著在血管內導管或人工裝置 (prosthetic devices)，所以可出現於因心

臟手術或藥物毒癮注射導致的心內膜炎⁴。此外合併細菌及黴菌之多重微生物的心內膜炎是少見的，一般常發生在患有多種慢性疾病病人身上，且常伴隨血管內導管使用，發生時會有較高的死亡率^{5,6}。我們介紹此少見案例因長期靜脈藥物濫用，產生反覆性感染性心內膜炎，針對不同的致病菌給予長時間抗生素和抗黴菌藥物，並再次接受瓣膜置換術後，終讓病患順利出院。故當靜脈

毒癮患者發生難以根治菌血症時，應將多重微生物的心內膜炎列入考慮。

病例報告

一個41歲女性有長期靜脈藥物濫用病史(包括安非他命、海洛因等)以及在5年前因三尖瓣心內膜炎而施行心臟(豬)瓣膜置換術。這次住院前一年，她又因三尖瓣心內膜炎(金黃色葡萄球菌, *Staphylococcus aureus*, MSSA)再施行(豬)瓣膜置換術並接受4星期的靜脈注射 teicoplanin 和 gentamicin 治療(包括術後兩星期)。出院時有數隻左右腳趾仍然呈現壞疽現象。當時血液檢查顯示 Cr : 1.5 mg/dL , total bilirubin : 1.6 mg/dL , C 型肝炎抗體陽性。病人否認出院後仍有使用毒品。住本院前，病人已在另一家醫院治療過，當時血液培養是 MSSA ，且使用 oxacillin 治療約兩個星期，但臨床症狀仍逐漸惡化(持續發燒、喘、下肢水腫、腳趾壞疽)而轉至本院。

生理檢查方面，病人有發燒 38 °C，呼吸次數 35/min，心率過速 116/min，血壓 91/43 mmHg，頸靜脈怒張，呼吸音降低，泛收縮期心雜音 IV/VI，沒有明顯肝脾腫大或腹水，雙腳嚴重水腫。

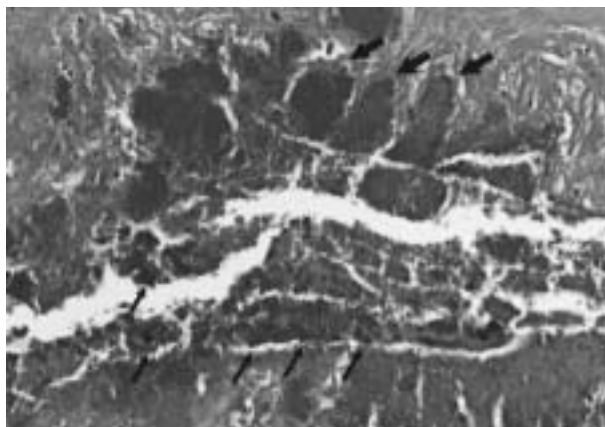
實驗數據顯示 WBC : 15,700/mm³，Hb : 7.2 g/dL，PLT : 44,000/mm³，PT : 14.1s (control, 11.0s)，PTT : 32.3s (control, 30.0s)，CRP : 24.7 mg/dL，BUN : 49 mg/dL，Cr : 2.6 mg/dL，albumin : 2.5 g/dL，GOT : 311 IU/L，GPT : 100 IU/L，total bilirubin : 1.0 mg/dL。尿液分析顯示 RBC : 32/HPF，WBC : 13/HPF，無蛋白尿或 cast，尿液細菌培養結果是 *Klebsiella pneumoniae*。胸部 X 光顯示心臟變大，兩側肺葉浸潤。心電圖顯示正常心律。心臟超音波(2D mode)顯示輕度的三尖瓣逆流 (TR)，中度的僧帽瓣逆流 (MR)，和一個贅生物(vegetation)在三尖瓣上。而且和一年前的心臟超音波相比，其贅生物是由 (0.70 x 1.60 cm²) 變大成 (1.87 x 2.49 cm²)。

在血液細菌培養後，一開始給予每 4 小時 oxacillin 2 g，每天 cefotaxime 2 g。在 5 套血液培養中，每套均長出 *Comamonas acidovorans*，且對 cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, lev-

ofloxacin, imipenem, meropenem 有感受性。此外其中一套長 *Candida tropicalis*，而另一套長 *Enterobacter cloacae*。此時抗生素改為每 12 小時 meropenem 500 mg，每天 fluconazole 400 mg。

在住院後 10 天，發燒和喘漸改善。此外雙下肢嚴重水腫逐漸改善，但仍伴隨數個腳趾有壞疽現象，沒有新的皮膚斑點出現。不幸的住院第 11 天起病人開始發燒，微喘，尿量正常，胸部 X 光顯示兩側肺葉浸潤，沒有明顯肺水腫。WBC : 7,800/mm³，Hb : 6.4 g/dL，PLT : 264,000/mm³，CRP : 9.2 mg/dL。心臟超音波追蹤(2D mode)仍然顯示輕度三尖瓣逆流，中度僧帽瓣逆流，和一個稍微變小的贅生物(1.07 x 1.97 cm²)在三尖瓣上。再度血液培養後，我們先增加抗生素每天 teicoplanin 400 mg 使用。在另外的 3 套血液培養報告顯示 *Candida parapsilosis*，fluconazole 最低抑菌濃度 MIC (E-test) : 0.75 ug/ml。由於持續發燒，我們使用 amphotericin B。隨後另外 3 套血液培養報告顯示仍是 *Candida parapsilosis*，fluconazole MIC : 2.0 ug/ml。在住院第 28 天，因臨床症狀未改善且持續性黴菌血症，病人再度接受瓣膜置換術。我們置換新的三尖瓣(Hancock II porcine heart valve)。病理報告顯示壞死組織並有細菌和黴菌菌落出現(圖一)。手術後，發燒狀況隨即改善。手術後抗生素繼續使用 teicoplanin, meropenem, amphotericin B 直到手術後 2 星期。

因術後一週內的 6 套血液培養報告沒有長



圖一：許多壞死組織並含有黴菌和細菌菌落出現 (HE stain, 200 X)
黴菌菌落 (粗箭頭)，細菌菌落 (細箭頭)

菌，故停用 teicoplanin, meropenem，抗生素降階為 cefpirome，而 amphotericin B 續用。病人在住院期間總共接受約 4 星期 fluconazole 和 6 星期 amphotericin B，發燒和水腫等其他症狀改善，WBC：5,000/mm³，Hb：10.7 g/dL，BUN：33 mg/dL，Cr：1.2 mg/dL，GOT：34 IU/L，GPT：33 IU/L。住院第 10 週後病人出院，仍然每天口服 fluconazole 100 mg。

討論

Comamonas acidovorans (舊名 *Pseudomonas acidovorans*) 是一種非葡萄糖發酵性，格蘭氏陰性，非產孢子性 (non-glucose-fermenting, Gram-negative, nonsporeforming) 桿菌。它原本屬於 *Pseudomonas* 屬。但因根據遺傳表現型、生物化學和 DNA 而將 *Comamonas terrigena*, *Pseudomonas acidovorans* 和 *Pseudomonas testosteroni* 等歸於 *Comamonas* 屬。

抗生素的感受性試驗能用來分類。*C. acidovorans* 常只對 quinolones, tetracycline, broad-spectrum cephalosporins, ureidopenicillins, trimethoprim-sulfamethoxazole 有感受性。然而 *C. testosteroni* 和 *C. terrigena* 卻對大多數抗生素有效，包括 aminoglycosides。在我們的病例中，*C. acidovorans* 的分離出來是藉由遺傳表現型和抗生素的感受性試驗。

C. acidovorans 已被報告會因中央導管而引起菌血症²。*C. acidovorans* 也曾報告會引起角膜潰瘍¹。因其他低致病性的 *Burkholderia cepacia* 和 *Stenotrophomonas maltophilia* 發生的社區型感染性心內膜炎，也曾有報告指出它們和靜脈毒癮患者有關^{7,8}。此病例中，共有 5 套血液培養長出 *Comamonas acidovorans*，可看出仍有其致病性。*C. acidovorans* 的來源是不清楚的，推測可能是因藥物注射用的水被病菌所污染。但也可能和院內感染有關，因病人仍有使用中央靜脈導管。此外先前因金黃色葡萄球菌感染的心內膜炎會造成心瓣膜的缺損，導致低致病性病菌容易生長在瓣膜上^{7,8}。

Candida parapsilosis 所引起的心內膜炎是少見的。近幾年因靜脈毒癮者增多，而有上升趨

勢。在許多研究報告顯示因抗生素或全靜脈營養注射而須長期使用中央靜脈導管，是 *Candida parapsilosis* 黴菌血症和黴菌性心內膜炎的重要危險因子^{4,9}。

Candida parapsilosis 對外來物質的有好的親合力 (affinity)，可由腹膜透析導管感染和人工心臟瓣膜感染可被發現，可能與其黏附力和形成的生物膜相關 (biofilm)。當生物膜形成時，會使得傳統的抗黴菌製劑 (azole) 產生抗藥性。而抗藥性的產生是多因素的，其中包括排出唧筒 (efflux pump) 和酯醇 (sterol) 的合成^{10,11}。因此在我們的病例中，可看到 *Candida parapsilosis* 對 fluconazole 的 MIC 值是隨病程而增加的，顯示抗生素感受性的下降，且臨床感染控制不佳，故併用 amphotericin B。理論上對於黴菌性人工瓣膜的心內膜炎應考慮 amphotericin B，但初期病人腎功能不佳且 fluconazole MIC 值是 0.75 ug/ml，故先使用 fluconazole 治療。此外頑固性黴菌性人工瓣膜的心內膜炎治療除了 amphotericin B 有時會嘗試合併 5-fluorocytosine 使用。但台灣無此藥物多年，臨床上想合併兩種抗黴菌藥物時會有此困境。故當感染控制不佳時，或可考慮此種方法。近來台灣東洋藥廠已有重新生產 5-fluorocytosine，應可改善此種狀況。

一般而言，*Candida parapsilosis* 比其他種類的 *Candida* 預後較好¹²。近來研究顯示抗生素治療加上外科手術治療有較高的存活率，特別當病人出現鬱血性心臟衰竭時，手術治療是需要的¹³。至於此案例為何於診斷後第 28 天才因持續症狀與黴菌血症而接受手術？因病人是毒癮患者且已接受兩次心臟瓣膜置換術，而病人曾多次戒毒失敗，外科醫師認為患者有再吸毒之虞，希望能再經過完整戒毒治療後，才施行手術。

合併細菌及黴菌之多重微生物的感染性心內膜炎是少見的，一般常發生在患有多種慢性疾病住院病人身上，且常伴隨血管內導管使用，發生時會有較高的死亡率^{5,6}。故當靜脈毒癮患者發生難以根治菌血症時，應將多重微生物的心內膜炎列入考慮。針對不同的致病菌給予長時間抗生素和抗黴菌藥物，必要時需外科治療及早介入，方可有效治療。

參考文獻

1. Stonecipher KG, Jensen HG, Kastl PR, Faulkner A, Rowsey JJ. Ocular infections associated with *Comamonas acidovorans*. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 46-9.
2. Weinstein RA, Stamm E, Kramer L, and Corey L. Pressure monitoring devices: an overlooked source of nosocomial infection. *J Am Med Assoc* 1976; 236: 936-8.
3. Gary PM, Derek JS, David CC. Emergence of non-*Candida albicans* *Candida* species as Pathogens. In: Richard AC, eds. *Candida and Candidiasis*. Washington DC: ASM Press; 2002; 47-8.
4. Saito Y, Takahashi M, Sato A, Katsuki T, Ikeda U, Shimada K. Isolated tricuspid valve endocarditis due to *Candida parapsilosis* associated with long-term central venous catheter implantation. *Intern Med* 2001; 40: 403-4.
5. Dyess DL, Garrison RN, Fry DE. *Candida* sepsis. Implications of polymicrobial blood-borne infections. *Arch Surg* 1985; 120: 345-8.
6. Pulimood S, Ganesan L, Alangaden G, Chandrasekar P. 2002. Polymicrobial candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 353-7.
7. Noriega ER, Rubinstein EM, Simberkoff MS, Rahal JJ. Subacute and acute endocarditis due to *Burkholderia cepacia* in heroin addicts. *Am J Med* 1975; 59: 29-36.
8. Yu VL, Rumans LW, Wing EJ, McLeod R, et al. *Pseudomonas maltophilia* causing heroin-associated infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1667-71.
9. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, et al. Epidemiology, risk factor, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infection: case-control population-based surveillance study of patient in Barcelona, Spain, from 2002-2003. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1681-5.
10. Kuhn DM, Ghannoum MA. *Candida* biofilms: antifungal resistance and emerging therapeutic options. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 186-97.
11. Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Meiller TF. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 14-9.
12. Horowitz H, Gilroy S, Feinstein S, Gilardi G. Endocarditis associated with *Comamonas acidovorans*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 143-5.
13. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 2005; 51: 230-47.

Polymicrobial Recurrent Infective Endocarditis in An Intravenous Drug Abuser : A Case Report

Tseng-Yu Huang, Chun-Ming Lee, Hsiang-Kuang Tseng, and Chang-Pan Liu

*Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

We report a 41-year-old female intravenous drug abuser with a history of infective endocarditis and tricuspid valve replacement. She was admitted to our hospital again because of polymicrobial recurrent infective endocarditis. Blood culture revealed a mixed culture of *Comamonas acidovorans* and *Candida parapsilosis*. Fungemia persisted despite aggressive antifungal therapy. The patient underwent another valve replacement as a result. Fever subsided rapidly after the operation and the patient received 4 weeks of fluconazole and 6 weeks of amphotericin B treatment. She was discharged on the 10th week of admission. Polymicrobial infective endocarditis is a rare disease with high mortality rate that occurs in hospitalized patients with multiple systemic disease and intravenous device implantation. We herein described such case of polymicrobial infective endocarditis in an intravenous drug abuser with tricuspid valve replacement who required appropriate antifungal therapy with a second valve replacement for successful treatment. This unusual etiology should be considered in intravenous drug abusers with refractory bacteremia. (*J Intern Med Taiwan* 2007; 18: 278- 282)