

嚴重之粟粒狀肺結核合併巨細胞病毒感染： 一病例報告

蘇思憶^{1,3} 余文良^{2,4}

奇美醫療財團法人奇美醫院 ¹護理部 ²加護醫學部
³高雄醫學大學護理學系碩士班
⁴台北醫學大學醫學系內科

摘要

據統計重症病人巨細胞病毒感染發生率為0-36%，且通常發生於入住加護病房後4至12天之間。研究指出重症病人巨細胞病毒感染，其呼吸器留置與加護病房住院天數都高於無巨細胞病毒感染病人。然而文獻僅表示免疫功能不全病人，如：癌症、器官移植與後天免疫不全症候群，檢測巨大細胞病毒去氧核糖核酸定量擴增試驗為陽性，即要及早治療，方能降低死亡率。對於原本非明確免疫功能不全之重症病人，若巨大細胞病毒去氧核糖核酸定量為陽性者，是否投予抗病毒製劑則尚無定論。本病人為74歲男性，因發燒與呼吸困難至本院急診，當時呼吸衰竭放置氣管內管，住入加護病房。住院後因胸部X光影像呈現雙側肺野呈瀰漫性粟粒狀的浸潤，痰液抗酸性細菌染色與肺結核菌之去氧核糖核酸定量擴增試驗均為陽性，故以肺結核為治療方向。然而病人血氧濃度持續不穩定，雙側肺炎未見改善。因血液與痰液之巨大細胞病毒去氧核糖核酸定量擴增試驗亦呈現陽性，故吾人思考活動性巨細胞病毒感染的可能性，投予ganciclovir治療5日後，病人仍宣告不治。面對如此危及生命之嚴重病例，吾人有感於治療之困難，故提醒粟粒狀肺結核與巨細胞病毒合併感染的可能性，並建議應可嘗試及早檢測、及早治療，以控制巨細胞病毒感染的惡化程度，進而爭取治癒的機會。

關鍵詞：肺結核(Pulmonary tuberculosis)
巨細胞病毒(Cytomegalovirus)
再活化(Reactivation)
重症病人(Critically ill patient)

前言

巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)屬於 *Herpetoviridae* family，為雙螺旋DNA結構¹。根據統計約有40-80%的成人有血清學的證據可以證明曾感染過此種病毒。巨細胞病毒可以存

在於宿主的血液，尿液，精液，母乳、唾液、或糞便中。其急性感染過後，CMV通常會呈潛伏無症狀狀態，與宿主共存。爾後一旦宿主的免疫力降低，無法抑制病毒之複製，CMV出現再活化(reactivation)狀態，就可能會發病²。因此於免疫功能不全(immunocompromise)的

病人，如癌症、接受化學治療或骨髓移植者、接受器官移植者、與後天免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndromes, AIDS) 等，均容易引發局部組織、器官或全身的感染性CMV疾病³。全身性的巨細胞病毒感染如果控制不佳，於免疫功能不全時會有致命的危險，因此處置上除了矯正免疫力低下之因素，應儘早治療病灶，如投予病人 ganciclovir 之抗CMV病毒的藥物，為降低或治療CMV感染症的有效方法⁴。

除此以外，在重症疾病的壓力下，CMV的原發性感染或潛伏的再活化也常出現於加護病房病人。而延遲消散(delayed resolution)之非典型的雙側肺炎、肝功能異常、不明原因的血小板減少症、不明原因的發熱、出血性腹瀉，和加護病房住院時間延長(prolonged stay)等，即是誘發重症病患CMV原發性感染與再活化的危險因素，而上述症狀也可能是CMV感染本身造成的疾病與癥候⁵⁻⁷。Limaye等人統計加護病房內的CMV感染，發現120位重症病患中，有33位(30%)CMV血清呈現陽性反應⁶。

Osawa和Singh整合相關研究表示重症病人一旦CMV感染，其呼吸器留置天數(約21-39天)與加護病房住院天數(約33-69天)都相對高於未有CMV感染者的呼吸器留置天數(約13-24天)與加護病房住院天數(約22-48天)⁵。亦有統合研究分析顯示約1,000位重症病人中，有CMV感染病人其死亡率有意義地高於無CMV感染病人(41.7%比31.7%，危險值1.81， $p = 0.0003$)⁸。有鑒於此，重症病人一旦原發性CMV感染或再活化，理應投予抗病毒藥物，治療CMV感染症。然而加護病房的重症病人若非屬於明確免疫不全之病人，傳統上並不需要給予抗CMV病毒藥物，因為其住加護病房的根本疾病改善後，CMV的再活化就可能自然消失。但仍然有臨床醫師支持高風險CMV感染的重症病人，應預先治療(preemptive therapy)或預防給予抗病毒藥物，以期能停止感染器官或全身CMV疾病的進展⁹。但亦有許多臨床醫師質疑給予非免疫功能低下的重症病患抗病毒藥物，是否會額外暴露骨髓抑制的風險⁷，因此重

症病人是否需要接受ganciclovir之治療仍有諸多爭論。故本文即提出一例成人粟粒狀肺結核合併急性呼吸窘迫症候群之重症病患，檢討其併發巨細胞病毒肺炎時之處置過程。

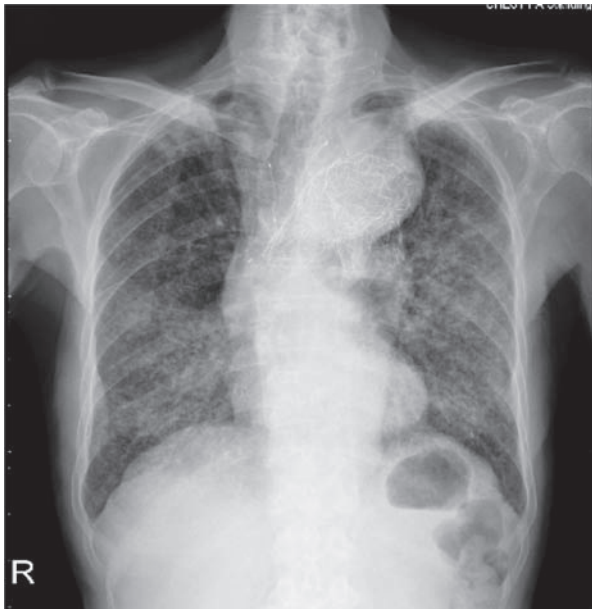
病例報告

病人為74歲男性，過去病史為高血壓，手術史於2010與2012年分別接受腹主動脈瘤手術。2012年8月8日，病人因在家發燒3日併發呼吸困難至本院急診求治，當時呼吸衰竭予放置氣管內管並接上呼吸器使用。血液檢查初步結果有white blood-cell count (WBC): 11,500/uL，platelet count: 285,000/uL，lactate: 3.9 mmole/L。血液微生物培養結果為陰性。胸部X光影像發現雙側肺野呈瀰漫性粟粒狀的浸潤(圖一)。首次痰液acid-fast bacilli (AFB)染色為陰性；痰液微生物培養為混合性的正常菌叢。血清學檢查包括*Mycoplasma pneumoniae* Ab titer: <40 (正常, <40)，*Chlamydia pneumoniae* IgM ratio: 0.05 (正常, <1)，*Legionella pneumophila* IgM ratio: 0.50 (正常, <1)。尿液*Legionella* Ag測試呈陰性反應；尿液微生物培養結果為陰性。因血壓不穩，故初步診斷為疑似非典型肺炎合併敗血性休克，給予經驗性之抗生素治療，包括piperacillin-tazobactam (tazocin)與moxifloxacin (avelox)。爾後8月10日，痰液AFB染色發現陽性細菌，故開始投予病人抗結核藥物，包括rifater複合錠(isoniazid 80mg；rifampin 120mg；pyrazinamide 250mg)，和ethambutal。

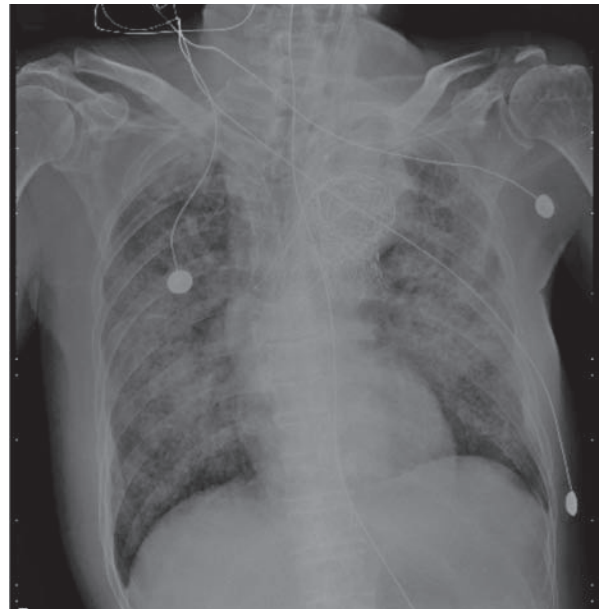
8月11日，病人動脈血氧濃度仍不穩定，SpaO₂約87-88%，胸部X光影像雙側肺部浸潤更為明顯(圖二)。8月13日，痰液微生物培養結果為類酵母菌(yeast-like)，並無發現典型細菌性肺炎的致病菌，更換抗生素tazocin與avelox為ciprofloxacin併抗結核藥使用。8月15日，病人持續血氧濃度不穩，SpaO₂降為70-80%，予高頻震盪式呼吸器(high frequency oscillator ventilator, HFOV)使用。另因胸部X光影像呈現雙側肺部瀰漫性浸潤惡化，痰液微生物培養結果為*Candida albicans*，考量病人為免疫功能不全之狀態，故檢驗血液CMV-PCR。8月16

日，生命徵象不穩，尿量變少(<30ml/hr)，動脈血氣體分析(arterial blood gas, ABG)呈現代謝性酸中毒，PH: 7.197，PCO₂: 49.7mmHg，PO₂: 171.6 mmHg，O₂ Saturation: 98.8%，HCO₃:18.9 mmol/L，Base Excess: -9.4mmol/L，予連續性靜脈對靜脈血液過濾術(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)使用。再度追蹤血液微生物培養結果仍為陰性。8月17日，血液巨

大細胞病毒去氧核糖核酸定量擴增試驗(CMV-PCR)結果呈陽性，同時痰液結核分枝桿菌聚合酶連鎖反應(TB-PCR)呈陽性反應，至此，因肺結核之診斷更為明確，且病人的肺部氧合功能已有些微進步(表一)，故持續給予抗結核病治療，暫緩抗巨細胞病毒之治療。8月20日，胸部X光影像呈現雙側肺野瀰漫性浸潤已有改善(圖三)，但是WBC: 27,800/uL，platelet



圖一：2012年8月8日，胸部X光影像發現雙側肺野呈瀰漫性粟粒狀的浸潤。

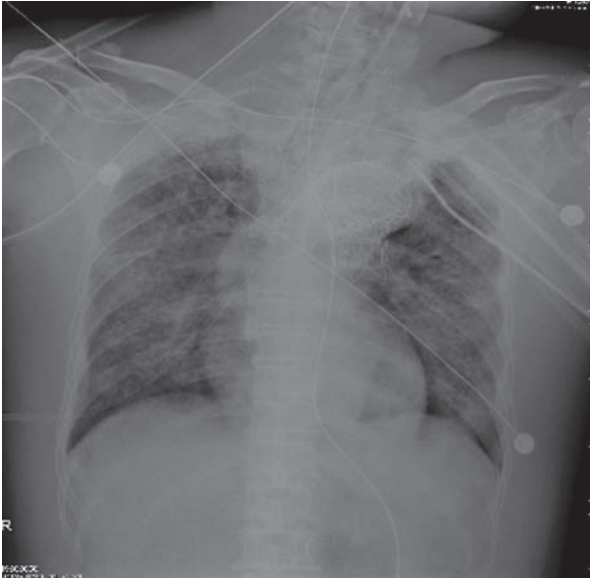


圖二：2012年8月11日，胸部X光影像發現雙側肺野瀰漫性浸潤更為明顯。

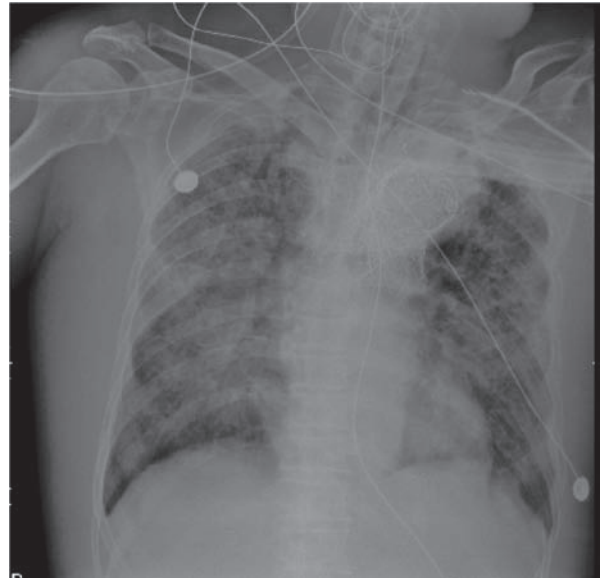
表一：病人之動脈氣體分析在使用HFOV前與後之變化

日期	FiO ₂ (%)	PH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	SpaO ₂ (%)	HCO ₃ (mmol/L)	BE (mmol/L)
HFOV前							
8-10	60	7.354	35.8	74.6	94.5	19.5	-5.2
8-11	30	7.383	28.1	91.8	97	16.4	-7.1
8-14	55	7.329	40.9	55.2	86.7	21	-4.6
8-15	80	7.301	36.8	66.5	91.4	17.7	-7.9
HFOV後							
8-16	60	7.197	49.7	171.6	98.8	18.9	-9.4
8-17	40	7.171	51.4	97.4	95.6	18.4	-10.4
8-20	50	7.455	35.1	60.5	92.5	24.1	0.7
8-23	100	7.359	45.2	167.0	99.1	24.9	-0.9

註：HFOV, high frequency oscillator ventilator.



圖三：2012年8月20日，胸部X光影像發現雙側肺野瀰漫性浸潤已有改善。



圖四：2012年8月23日，胸部X光影像發現雙側肺野瀰漫性浸潤再度惡化。

count:16,000/uL，考量是否CMV感染引起血小板低下症，故再追蹤痰液CMV-PCR，並投予抗病毒製劑ganciclovir。8月21日，肝功能指數上升，SGOT：136 IU/L，SGPT：41 IU/L，bilirubin (total)：8.48 mg/dl，bilirubin (direct)：8.01 mg/dl，更改抗結核藥物為ethambutal、streptomycin和續用ciprofloxacin。8月22日，痰液CMV-PCR結果確為陽性。8月23日，胸部X光影像呈現雙側肺野浸潤反而再度惡化(圖四)，且病人痰液AFB染色檢查仍是陽性結果。8月25日，病況未改善且生命徵象持續不穩，家屬決定辦理病危自動出院。9月17日，TB微生物培養菌種報告顯示*Mycobacterium tuberculosis complex*，而藥物敏感試驗結果對streptomycin、isoniazid、rifampin和ethambutol均呈敏感性。

討 論

本病患入院時，胸部X光影像呈現雙側肺野浸潤為瀰漫性粟粒狀分佈情形，疑似粟粒性肺結核(miliary TB)，但首次痰液AFB染色為陰性，故追蹤非典型肺炎之血清學檢查，*Mycoplasma pneumoniae* Ab、*Chlamydia pneumoniae* IgM、*Legionella pneumophila* IgM、

尿液*Legionella* Ag test以鑑別診斷，結果均呈陰性。爾後發現病人痰液AFB染色檢查多次呈現陽性結果，評估其血液、痰液與尿液均未培養出感染菌種，因此以對抗結核病為主要治療方向。然而病人病況持續變差，對抗結核藥之反應不佳，胸部X光影像雙側肺野瀰漫性浸潤亦未見改善，仍疑惑合併非典型肺炎的可能，因此反轉思考是否有其他病毒感染，於是先檢驗血液CMV-PCR，結果顯現為陽性反應。但是同日痰液TB-PCR檢驗結果也出爐，仍是陽性反應，更加確認結核病的可能性。因此權衡文獻指出CMV-PCR敏感度高，以及確定活動性的CMV感染證據尚不足⁷，若要得到直接的證據要靠肺部的組織病理切片才能證實CMV肺炎，自有其侵入性的風險。若保守性地取得間接的證據，可以先考慮血液與痰液的CMV-PCR檢查(表二)，較為快速得到結果。為避免病人只是CMV再活化而未必真有CMV感染器官組織的可能，導致不必要的抗病毒製劑造成毒性與藥害的發生，如骨髓造血受抑制情形，故暫不立即給予抗病毒製劑治療。之後病人病況依舊未見改善，生命徵象持續不穩，即使使用HFOV改善了氧合機能，胸部X光影像雙側肺野瀰漫性浸潤也有消散，但仍持續血小板低下，乃反

表二：Criteria for Diagnosis of CMV Pneumonitis^{5-8,11,12}

-
- **Direct evidence of CMV pneumonitis**
 - Typical CMV intranuclear or intracytoplasmic inclusions in lung biopsy specimen
 - Positive CMV immunohistochemical stain and in situ hybridization in lung biopsy specimen
 - **Indirect evidence of CMV pneumonitis**
 - CMV-PCR positive for sputum and/or BAL fluid specimen
 - CMV viral culture positive in sputum and/or BAL fluid specimen
 - CMV inclusions in BAL fluid specimen
 - **Evidence of CMV reactivation**
 - CMV-PCR positive for blood specimen
 - CMV viral culture positive for blood and/or urine specimen
 - Positive CMV pp65 antigenemia for blood specimen
 - **Essential evidence of pneumonitis on CXR**
 - Ground-glass infiltration
 - Air-space consolidation
 - Small or miliary nodules
-

註：BAL = bronchoalveolar lavage, CMV = cytomegalovirus; PCR = polymerase chain reaction.

思根本原因是否同時合併CMV感染所致？因此開始投予ganciclovir，追蹤痰液CMV-PCR亦呈陽性，不過只治療5日，病人仍是宣告不治。

文獻表示器官移植病人處於免疫力低下，應定期檢測血液CMV-PCR，以及早發現，及早使用抗病毒製劑，能有效降低併發症與死亡率¹。反思本病例8月8日發病入院至疑似病毒感染，8月15日檢測血液CMV-PCR，為期已7日，是否有延遲檢測CMV-PCR的問題？雖然文獻建議應定期檢測CMV-PCR的族群為免疫功能不全病人而非重症病人。然而研究統計重症病人巨細胞病毒感染發生率為0-36%，且通常發生於入住加護病房後4至12天之間⁵。加上重症加護單位的病人，合併多重活化CMV感染的危險因素(以本病患為例有敗血症、休克，與血小板低下等)，因此臨床上即使無法常規定期檢測CMV-PCR，但是當初評估病人胸部X光影像，發現雙側肺野出現不明的瀰漫性浸潤，是否即要警覺病人伺伏CMV感染的危機？並及早檢測CMV-PCR，勿待使用抗生素與抗結核治療無效時，才思考是否合併有其他病毒感染問題，值得進一步探討！

本病例由8月17日檢測血液CMV-PCR結果為陽性反應，至8月20日開始投予ganciclovir

治療。反思距離發病日已過12日，才開始抗病毒藥物治療，是否有延遲治療問題？文獻表示免疫功能不全病人，一旦檢測CMV-PCR結果為陽性，即要及早治療，方能降低死亡率。雖然多篇文獻強調免疫功能不全的病人，多以癌症、器官移植與AIDS為主。然而一般學者專家亦認為結核菌感染者本身的免疫功能亦屬不健全的狀態¹⁰。同時也有文獻指出敗血症與極端年齡，如：高齡等，為誘發活動性CMV感染因素⁷。本病例為高齡76歲、罹患嚴重肺結核導致呼吸衰竭與急性呼吸窘迫症後群，又處於敗血性休克狀況，可能體內免疫功能已無法有效對抗CMV，引發CMV肺炎(pneumonitis)、血小板低下或甚至全身性感染？因此一旦檢測病人血液CMV-PCR為陽性反應，評估病人潛藏免疫調節功能不全，如：肺結核病人，且同時合併多重活化CMV感染的危險因素，是否即要立即投予抗病毒製劑，以防治全身性的CMV感染發生。然而臨床上仍會隱憂單一CMV-PCR檢測，做為確認活動性CMV感染的證據是否不足？導致提供不必要的抗病毒製劑使用，因此是否需進一步進行巨細胞病毒pp65抗原血症檢測或肺部與骨髓組織切片病理檢查，提供鑑別活動性CMV感染的依據，值得省思！

研究建議對於接受移植器官呈現巨型細胞病毒陽性反應者，使用抗病毒製劑可降低CMV疾病發生以及降低CMV相關的死亡率¹。對於重症病人巨型細胞病毒呈現陽性反應者，是否投予抗病毒製劑尚無定論。然而回顧文獻，雖然嚴重之CMV肺炎很少發生於免疫機能正常之宿主¹¹，但若一旦發生危急生命之肺部感染，未使用抗病毒藥者顯示不好的臨床預後¹²。本病例雖然檢測CMV-PCR結果為陽性，然肺結核之診斷明確，初使用HFOV，氧合機能改善，胸部X光影像雙側肺野瀰漫性浸潤也有消散，故暫緩抗巨細胞病毒治療。但是之後感染指數持續上升，血小板低下，乃反思是否同時合併CMV感染？因此於8月20日開始投予ganciclovir治療，至8月25日宣告不治，估計ganciclovir治療約略5日。投藥過程未見病人病況好轉，反思是因為ganciclovir僅注射5日，藥物尚未發揮功效？還是過晚才投予抗病毒製劑，治療的黃金時期已悄然離去？有一研究表示有四名ARDS病例使用HFOV治療血氧嚴重偏低問題，結果三個病人成功移除呼吸器並順利出院。但是有一名病例雖在使用HFOV後，最初二十小時內血氧有明顯上昇，但之後仍死於巨細胞病毒肺炎合併大量肺出血¹³。相對應上述研究案例與本病人，並反思統合研究分析顯示重症病人一旦CMV感染，死亡率有意義高於未CMV感染重症病人(41.7%比31.7%，危險值1.81， $p=0.0003$)⁸，是否CMV感染重症病人在高危險死亡率下，病人即使使用HFOV讓血氧穩定上升或CXR浸潤消散，然無投予抗病毒製劑治療根本原因的CMV感染，病人仍存在高危險死亡率之風險？抑或因為對ganciclovir抗藥性的CMV或是CMV感染已引發全身性感染問題，僅給予ganciclovir已不具療效，應合併投予cytomegalovirus intravenous immune globulin (CMV-IVIG)？然而投予CMV-IVIG的健保適應症仍需確定為器官移植與免疫功能不全病人，故是否適用於本病人亦屬爭論性問題。此外病人生命徵象已越漸不穩定，甚至出現休克問題，倘若再投予CMV-IVIG，藥物成效真能發揮？是否造成醫療成本與資源的浪

費？相反地，本案若提前檢驗CMV，提早給予ganciclovir，發現反應不佳，及時能投注CMV-IVIG，是否能扭轉病勢？值得省思！

8月23日為本病人最後一次追蹤痰液AFB染色檢查，結果仍是陽性反應，因此經14日之抗結核藥物治療，亦未能成功讓痰液AFB染色檢查轉為陰性，可能與CMV再活化本身也會更進一步惡化免疫功能⁵⁻⁷，因此使得肺結核的控制更為困難，淪入惡性循環的不良後果。

綜合本病例治療經過之檢討，建議雖非屬癌症、器官移植與AIDS，然為加護病房重症病人、嚴重結核病人，或相關潛藏免疫功能不全之病人，臨床上一旦發現，疑似CMV感染的可能，應可嘗試及早檢測、及早治療，以控制CMV感染，避免引發全身性感染的問題。

參考文獻

- 楊淑珍、陳麗芬、余文良。移植病患感染巨型細胞病毒預防與治療之綜論。臨床藥物治療2008；24：1-5。
- 徐正明、黃純真、曾政峰。舌底癌病人口腔內自由皮膚之巨細胞病毒感染。台灣耳鼻喉頭頸外科雜誌2006；42：64-7。
- 廖永樑、楊義爵、洪鼎鈞等。人類巨細胞病毒感染與冠狀動脈疾病之相關性。內科學誌2007；18：88-96。
- Nomura K, Kamitsuji Y, Kono E, et al. Severe cytomegalovirus enterocolitis after standard chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 604-6.
- Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. Crit Care 2009; 13: R68.
- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. JAMA 2008; 300: 413-22.
- Jain M, Duggal S, Chugh TD. Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. J Infect Dev Ctries 2011; 5: 571-9.
- Kalil AC, Florescu DF. Is cytomegalovirus reactivation increasing the mortality of patients with severe sepsis? Crit Care 2011; 15: 138.
- Griffiths PD. The treatment of cytomegalovirus infection. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 243-53.
- 感染控制雜誌編輯部。人類免疫不全病毒感染者罹患結核病的存活率已上升(1991-2000年)。感染控制雜誌2003；13：187-9。
- Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 1997; 24: 52-6.
- Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. Clin Infect Dis 1998; 26: 1076-82.

13. Tang JR, Yau KI, Shih HH. High-frequency oscillatory ventilation for infants and children with adult respiratory distress syndrome. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1997; 38: 137-44.

Severe Miliary Tuberculosis Co-infected with Cytomegalovirus Infection: A Case Report

Szu-Huei Su^{1,3}, and Wen-Laing Yu^{2,4}

*Departments of ¹Nursing, ²Intensive Care Medicine, Chi-Mei Medical Center;
³Master's Student of Nursing, Kaohsiung Medical University;
⁴Department of Medicine, Taipei Medical University*

Cytomegalovirus (CMV) infection occurs in 0 to 36% of critically ill patients, mostly between 4 and 12 days after intensive care units (ICUs) admission. Research reported that the ICU stay and mechanical ventilation days of the critically ill patients with CMV infections were longer than those without CMV infections. Studies have suggested that immunocompromised patients such as cancer patients, organ transplant recipients and acquired immunodeficiency syndrome with positive CMV- polymerase chain reaction (PCR) results should be early initiated with anti-CMV therapy to reduce mortality. However, it remains controversial to treat the ICU patients without immunosuppression when the CMV-PCR results were positive. The 74 years old man was brought to the Emergency Room of the hospital due to fever and short of breath. He was intubated for acute respiratory failure and was admitted to the ICU. The CXR showed diffuse miliary lesions over bilateral lung fields. The acid-fast bacilli stain and tuberculosis (TB)-PCR of the sputum both showed positive, so he was mainly given anti-TB therapy. But the patient continued with instability of oxygen saturation, and bilateral pneumonia has not improved. Meanwhile, the CMV-PCR of the sputum and blood showed positive, thus active CMV infection was suspected and ganciclovir infusion was initiated. But after 5 days of ganciclovir therapy, the patient still passed away. We recognized a difficult-to-treat case while facing such a severely life-threatening illness, therefore, we remind the possible co-infection of miliary tuberculosis and CMV infection and suggest a trial of early diagnosis and early initiation of therapy to control progressive worsening of CMV infection, in order to cure the illness. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 220-226)