

免疫不全患者之退伍軍人桿菌肺炎重症： 個案報告暨文獻回顧

李婉瑄¹ 林武甫¹ 錢穎群¹ 沈玠好¹ 陳宜君^{1,2}

¹ 台大醫院 內科部

² 國立台灣大學醫學院 內科

摘要

退伍軍人桿菌為社區性肺炎病原菌之一，輕可為自限性疾病 (self-limiting disease)，重則可能為肺炎重症並造成死亡。臨床症狀及影像學變化雖有其獨特性，但仍難與流感病毒肺炎區分。而早期治療可以顯著降低死亡率。本篇提出一位系統性紅斑性狼瘡患者，初始疑似流感病毒感染的肺炎重症，隨後確診為退伍軍人桿菌感染的社區性肺炎死亡案例。藉此案例進一步了解退伍軍人桿菌感染之各種臨床表現及與流感病毒感染之異同。

關鍵詞：退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*)
流感病毒感染 (Influenza virus)
社區型肺炎 (Community-acquired pneumonia)
全身性紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythematosus, SLE)
免疫低下宿主 (Immunocompromised hosts)
噬血症候群 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

前言

造成社區型肺炎 (Community-acquired pneumonia) 常見的病原菌包括肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)、退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*)、A 型及 B 型流感病毒 (influenza A and B)、副流感病毒 (parainfluenza)、呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus) 等等。其中退伍軍人桿菌造成之肺炎重症死亡率高，早期治療則可以顯著降低死亡率並改善預後。此外，免疫低下宿主

(immunocompromised hosts) 尤其是全身性紅斑性狼瘡的患者，感染退伍軍人桿菌的臨床表現可能會與免疫正常宿主 (immunocompetent hosts) 之臨床表現大相逕庭。因此，更深入了解退伍軍人桿菌感染，熟悉其在免疫低下宿主可能出現之「非尋常」表現，將有利於和其他社區型肺炎病原菌之鑑別診斷及其臨床處置。

個案報告

42 歲未婚女性，台北市人，從事美容行業相關工作，於 30 歲時診斷全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 合併狼瘡性

腎炎，並於 40 歲時進展至慢性腎臟病第五期，長期使用必賴克瘦 (hydroxychloroquine)、免疫抑制劑 mycophenolic acid 50mg/day 以及口服類固醇 (prednisolone 10mg/day)。於民國 106 年 01 月 30 日至民國 106 年 02 月 02 日與友人至上海自助旅遊，旅遊期間皆在市區活動，住宿於飯店，否認有泡溫泉或與禽鳥、土壤接觸。返回台灣後於第五天出現發燒、寒顫、乾咳、呼吸喘、噁心嘔吐及腹瀉等症狀，上海同行的朋友或同住家人並沒有出現類似症狀。

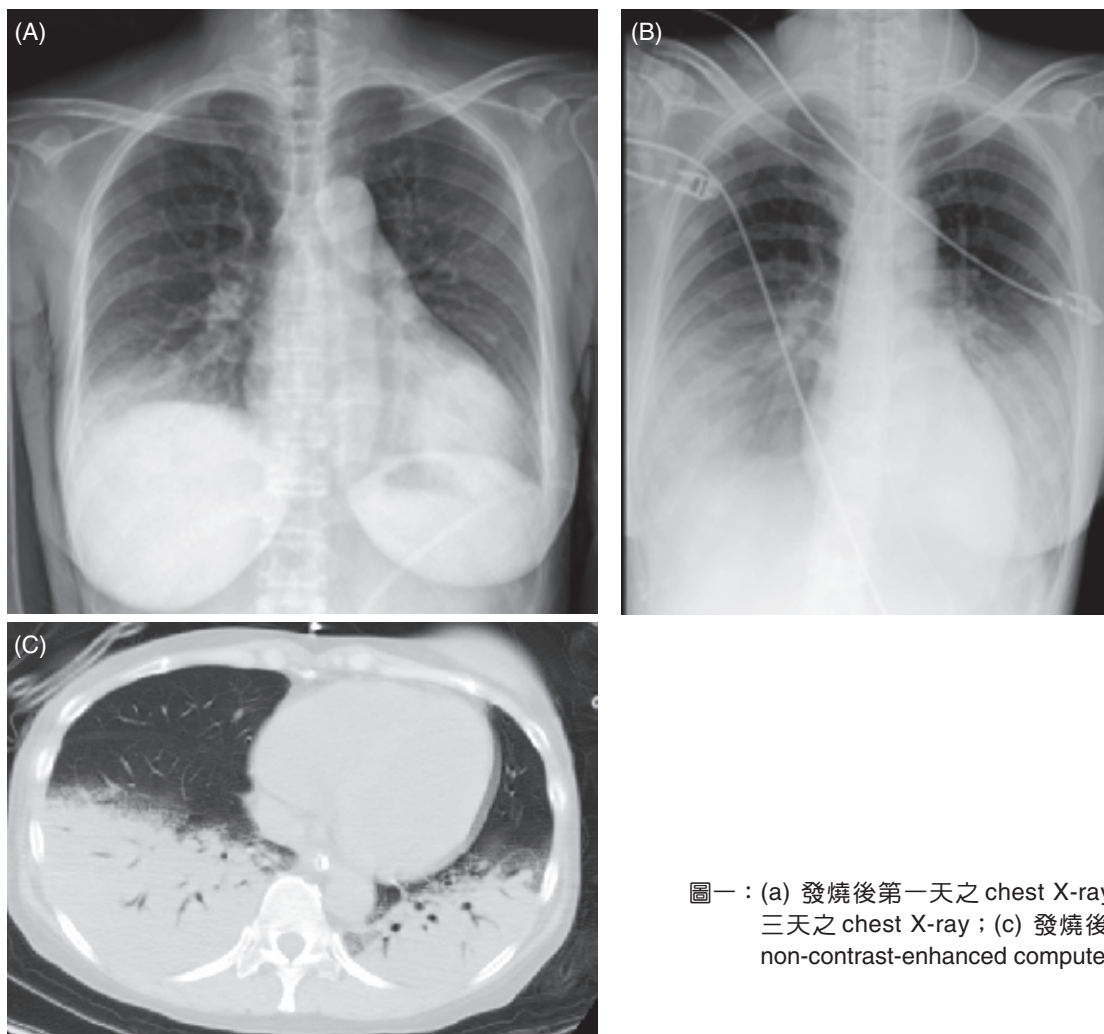
病人於發燒當日至本院急診就診，當時生命徵象如下：體溫攝氏 39.9 度、心跳每分鐘 117 次，呼吸速率每分鐘 22 次，沒有使用醫療氧氣之下的血氧濃度為 94%。身體診察發現肺部兩側濕囉音。抽血檢驗數據顯示嗜中性球低下 (white blood cell 0.53 k/uL、metamyelocyte 5.0%、band 8.0%、neutrophil 11.0%、lymphocyte 18.0%、atypical lymphocyte 1.0%)、正球性貧血 (normocytic anemia, hemoglobin 5.2 g/dL)、低血鈉 (hyponatremia, Na 131 mmol/L)、高氮血症 (azotemia, BUN 96.2 mg/dl; normal range: 7-25 mg/dl) 及第五期慢性腎病 (creatinine 8.3 mg/dl; normal range: 0.6-1.3 mg/dl, eGFR 5.6 ml/min/1.73m²)，此外，C-反應蛋白 (c-reactive protein, >40 mg/dl; normal range: <0.8 mg/dl) 及前降鈣素原 (procalcitonin, >600 ng/dl, normal range: <50 ng/dl) 皆顯著上升。胸部 X 光顯示雙側下肺野實質化 (consolidation)，如圖 1a。由於病人有明確的新型流感疫區旅遊史，臨床表現亦符合流感病毒肺炎合併次發性細菌感染，加上低嗜中性球發燒 (neutropenic fever)，因此抗病毒藥物 oseltamivir 及針劑抗生素 cefepime 被選擇作為白血球低下之經驗性治療。然而病人在隔天發生急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome) 合併呼吸衰竭，在接受插管及機械通氣治療後轉送加護病房，並針對嚴重肺炎開始接受針劑 levofloxacin 合併治療。隨後尿液檢驗顯示退伍軍人桿菌抗原陽性，而流感快速篩檢 (influenza rapid test) 為陰性。本院另向疾病管制局通報退伍軍人桿菌及新型流感 H7N9，痰液培養確診為退伍軍人

桿菌第一型 (serogroup 1)，而自痰液及鼻腔拭子採檢之 H7N9 PCR (polymerase chain reaction) 檢查為陰性。治療期間血液檢驗發現高鐵蛋白 (ferritin, 11482 ng/ml, normal range: 5-148 ng/ml)、高乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH, 2069 U/L, normal range: 140-271 U/L)，且骨髓切片檢查觀察到噬血現象 (hemophagocytosis)，疑似併發噬血症候群 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。即使持續使用針劑 levofloxacin 治療並給予靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)，該病人仍在三周後因多重器官衰竭死亡。

文獻回顧及探討

本案例為流感期間具有明確新流感疫區旅遊史之社區型肺炎重症個案，就診時的臨床症狀及影像學表現，皆無法明確分辨是流感病毒或是細菌感染，同時因病患本身患有系統性紅斑性狼瘡且長期服用類固醇，宿主因素不同於免疫健全的成人，使起初的低嗜中性球發燒 (neutropenic fever) 更增加診斷難度。希望藉此案例，分析退伍軍人桿菌與流感病毒感染在臨床上與影像學上之異同，並深入了解退伍軍人菌之特性以及它在免疫不全的病患上的特殊表現。

退伍軍人桿菌是一種嗜氧、革蘭氏染色陰性的桿菌，有 58 種 (species)，70 個血清型 (serogroup)，適宜生長在 35°C 的水中，最常造成人體疾病的是 *Legionella pneumophila* (*L. p*)¹。三分之二的臨床感染源自血清第一型及第六型，其中第一型又佔九成¹。*L. p* 於自然界中可寄生於阿米巴原蟲體內，釋出後污染水源，水氣蒸發後被人體吸入而感染，人與人間不會互相傳染²。此菌常因儲水系統保養不佳而在醫療院所、飯店、溫泉等地區造成大規模群聚感染，因此相關的危險因子包括發病前 2-10 天的旅遊史，是否有接觸到可能感染的水源包括：景觀噴泉、道路灑水清潔、修繕水管、溫泉、水療² 等等。好發族群為 50 至 64 歲的壯年及大於 80 歲的老年人。臨床表現可以較為輕症且可自行痊癒的龐蒂亞熱 (Pontiac fever) 表現，也可



圖一：(a) 發燒後第一天之 chest X-ray；(b) 發燒後第三天之 chest X-ray；(c) 發燒後第三天之 chest non-contrast-enhanced computed tomography。

造成肺炎重症 (Legionaire's disease)，後者死亡率可達 10-30%^{1,3}。

感染退伍軍人菌常見症狀包括發燒、寒顫、喘、頭痛、肌肉痠痛、噁心嘔吐、腹瀉等，此外常可發現相對性心跳過緩〔relative bradycardia〕及低血鈉的現象²。影像學表現可為實質化、間質性浸潤、兩側肺部侵犯、肋膜積水等²，極為多樣化。標準診斷方法為痰液培養陽性，不僅緩不濟急且驗出率低³，需特殊培養皿方能成功培養。尿液抗原檢測相對速度快且方便取得，缺點是除了血清第一型 (sensitivity 80-90%) 外，其他血清型的敏感度皆不高 (sensitivity 14-69%)。聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 可檢測出所有血清型，敏感度及特異度皆高 (sensitivity 80-100%，specificity ~100%)，缺點是檢測儀

器普及度低³。治療以 fluoroquinolone 及 new macrolide 為主，研究指出此二者抗生素對於死亡率的影響無顯著差異，但使用 fluoroquinolone 的病人平均較早退燒，後續併發症也較少⁵，重症病人則可考慮併用兩種抗生素。在免疫正常的宿主，治療時間建議為 10-14 天；類固醇在這類病人的使用上目前沒有定論⁵。

流感病毒與退伍軍人桿菌同樣為造成社區肺炎重症的重要病原菌，根據台灣流行病學，流感年侵襲率在幼童為 20-30%，在成人約為 5-10%。在台灣門診就醫之流感病患中，約有 0.5% 需住院治療，其中約 7% 的病患出現嚴重併發症需住加護病房治療，而流感併發重症個案中，死亡率約 2 成⁶。流感病毒與退伍軍人桿菌會造成類似之臨床症狀包括發燒、紅疹、咳嗽、噁心嘔吐及腹瀉等，然流感病毒感染者較

常伴隨有鼻炎、聲音沙啞 (hoarseness)、喘鳴聲 (diffuse wheezes) 及喉嚨痛等症狀，而相對性心搏過緩則是退伍軍人桿菌感染的一大特色；兩者皆可能造成心肌炎及無菌性腦炎，但相對於流感病毒，退伍軍人菌較容易影響病患意識狀態。實驗室檢查方面，兩者皆可能導致肝功能異常及低血鈉。血小板低下 (thrombocytopenia) 多發生在流感病毒感染，而退伍軍人菌則較常造成前降鈣素原 (procalcitonin)、鐵蛋白 (ferritin) 上升、血磷下降 (hypophosphatemia) 及血尿⁷。影像學表現方面兩者非常相似，皆以雙側間質浸潤性表現為主，但退伍軍人菌也可造成肺葉實質化 (lobar consolidation)，而在流感病毒則罕見⁷。此外，初始感染流感病毒的患者也可合併續發性細菌感染，好發於病毒感染後第 4 至 14 天。另有文獻指出，若病患之前降鈣素原 (procalcitonin) 低於 0.29 ng/ml，則可初步排除續發性細菌感染⁸。然而，高前降鈣素原並無法作為排除流感感染之依據。退伍軍人桿菌也可與流感病毒共同感染，其比率根據不同文獻，發生率約為 0.86%~18%^{9,10,11}。

現代醫學的一大挑戰在於宿主免疫狀態多樣化，免疫低下的宿主增多。若宿主為器官移植後、癌症病患接受化學治療、長期使用類固醇 (≥ 10 mg/day 或累積劑量 ≥ 700 mg)¹²、洗腎或後天免疫缺乏症候群 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的患者，罹患流感病毒的風險不僅增加，且感染後的併發症 (例如：流感病毒肺炎、續發性細菌或非細菌感染以及慢性阻塞性肺疾合併急性發作) 及死亡率，皆較免疫正常的患者為高¹²。除了較易感染流感病毒，免疫低下的患者感染退伍軍人桿菌的比例亦較高，並可觀察到非血清第一型的比例增加¹，且影像上可能有非典型表現如開洞性病灶 (cavitary lesion)、結節性變化 (round nodule)，甚至可造成肺膿瘍 (abscess) 或膿胸 (empyema)；肺外表現可為中樞神經系統感染，造成腦膜腦炎 (meningoencephalitis)、小腦炎 (cerebellitis)、橫貫性脊髓炎 (transverse myelitis) 等，亦可能造成皮膚病灶。在治療上，建議延長治療時間到至少 21 天⁴。

噬血症候群是一種少見、高死亡率的全系統性發炎疾病。由於巨噬細胞 (macrophage)、自然殺手細胞 (natural killer cell) 及毒殺性 T 淋巴球 (cytotoxic T lymphocyte) 過度活化，分泌大量細胞激素，導致細胞激素風暴 (cytokine storm) 及免疫系統紊亂，造成器官損傷、血球吞噬。可導因於先天基因異常 (genetic) 或後天續發 (acquired)。噬血症候群不易診斷，常見的續發性原因包括病毒感染 (29%)，其他細菌、黴菌、寄生蟲感染 (20%)，惡性腫瘤 (27%)，自體免疫疾病 (7%)¹³ 等。自體免疫疾病中，全身性紅斑性狼瘡引發噬血症候群相對有較多案例報導¹³，同時亦有文獻指出退伍軍人菌感染也可引發噬血症候群¹⁴。雖然就此個案而言，其噬血症候群與全身性紅斑性狼瘡及退伍軍人菌嚴重感染的相關性並無法釐清，但藉此案例可學習將噬血症候群作為鑑別診斷之一。

結論

退伍軍人桿菌為社區肺炎重症的重要病原菌，與流感原發病毒肺炎在症狀及影像學上不易區分，社區性肺炎經驗性療法應選擇對退伍軍人桿菌有效的抗生素，儘早確診並給予正確的治療可以顯著降低死亡率。在現代醫療發達，臨床病人之宿主免疫狀態多樣化的情況下，退伍軍人桿菌感染的表現將更為多變，臨床醫師應將此感染列入社區型肺炎之鑑別診斷，以免錯失早期診斷與治療之機會。

參考文獻

1. Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and epidemiology of legionnaire's disease. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 7-27.
2. Edelstein PH, Roy CR. Legionnaire's Disease and Pontiac Fever. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA; 2015; 2633-44
3. Cunha CB. Legionnaire's disease and its mimics: a Clinical perspective. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 95-109.
4. Lanternier F, Ader F, Pilmis B, et al. Legionnaire's disease in compromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 123-35.
5. Chahin A, Opal SM. Severe pneumonia caused by *Legionella*

- pneumophila*: differential diagnosis and therapeutic Considerations. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 111-21.
6. 台灣衛生福利部疾病管制署(Taiwan CDC)網站. Retrieved 23 April, 2017 from [Http://www.cdc.gov.tw](http://www.cdc.gov.tw).
 7. Magira EE, Zakyntinos S. Legionnaire's disease and influenza. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 137-53.
 8. Rodri'guez AH, Avile's-Jurado FX, Di'az E, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect* 2016; 72: 143-51.
 9. Rizzo C, Caporali MG, Rota MC. Pandemic influenza and pneumonia due to *Legionella pneumophila*: a frequent underestimated coinfection. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 51: 115.
 10. Renner ED, Helms CM, Johnson W, et al. Coinfections of mycoplasma pneumoniae and *Legionella pneumophila* with influenza a virus. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 146-8.
 11. Liu J, Ai H, Xiong Y, et al. Prevalence and correlation of infectious agents in hospitalized children with acute respiratory tract infections in central China. *PLoS One* 2015; 10: e0119170.
 12. Kunisaki KM1, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504.
 13. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014 12; 5: 69-86.
 14. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 713-27.

A Case Report of Legionaire's Disease in an Immunocompromised Patient

Wan-Hsuan Lee¹, Wu-Pu Lin¹, Ying-Chun Chien³, Chieh-Yu Shen³, and Yee-Chun Chen^{1,2}

¹*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital;*

²*National Taiwan University College of Medicine*

Legionella pneumophila is one of the most important pathogens that can cause severe community-acquired pneumonia. It may present as Pontiac fever, a mild and self-limiting disease, or Legionnaire's disease, which usually causes severe pneumonia with high mortality. Although there are several unique features of Legionnaire's disease, it remains a challenge to differentiate Legionnaire's disease from influenza pneumonia due to the clinical and radiological similarities or overlapping between these two diseases. However, early initiation of appropriate therapy reduces mortality. Here, we present the case of a 48-year-old female patient, who had systemic lupus erythematosus and underwent long-term steroid treatment. She presented with severe community-acquired pneumonia during the influenza season. Influenza pneumonia was suspected initially according to her travel history and clinical presentation, but Legionnaire's disease was confirmed according to urine antigen assay and sputum culture. The patient died of multiple organ failure in three weeks despite aggressive antibiotic treatment. This article reviewed the clinical features of legionellosis in both immunocompetent and immunocompromised hosts, and compared the difference in clinical presentation between legionellosis and influenza infection. (*J Intern Med Taiwan* 2017; 28: 304-308)