

微生物培養結果對診斷黴菌性肺炎的意義

賴美珠 1,2 許國忠 2

嘉義基督教醫院 1 實驗診斷科 2 感染管制小組

前 言

黴菌感染在過去十年來有增加的趨勢，已造成全世界共通的醫療問題，在 台灣也不例外。因廣效性抗生素的使用，會造成人體內正常菌叢的改變，而導致 黴菌在胃腸道的增生，增加內源性感染的機率；且醫療上侵襲性裝置的使用增加，如中心靜脈導管、導尿管等，也增加黴菌感染的風險，再者免疫力下降的病人增加，如器官移植病人、血癌患者或長期服用類固醇者，其身體 T-淋巴球功能 受抑制，施用 fluconazole 預防器官移植病人的侵襲性黴菌感染時，雖然對白色 念珠菌症(candidiasis)有不錯的預防效果，但對侵襲性麴菌症(invasive aspergillosis)感染預防效果較差[1]。

黴菌在身體無菌部位的感染診斷並不困難，但在非無菌部位的感染如生殖 道、呼吸道等，因其為該部位的正常菌叢，故臨床診斷上光是靠培養結果並無法 提供充分的鑑別依據，尤其是在黴菌性相關肺炎的診斷，一般細菌培養結果幾乎 沒有臨床診斷價值[2]。

痰液培養結果的臨床意義

病人以自咳方式收集之痰液，容易受到口腔正常菌叢的污染，分離 *Candida spp.*的機率非常高，其中高達 70-80%不具臨床意義[3]，只有藉由組織病理切片檢查法[2]，才能以此為依據診斷由黴菌所引起的肺炎。一般痰液檢體培養對 黴菌性肺炎的診斷幫助不大，除非分離菌株為致病性較高的菌種，如組織包漿菌(*Histoplasma capsulatum*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、皮炎芽生菌 (*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、*Penicillium mameffi*、申克氏孢子絲菌(*Sporothrix schenckii*)等，可作為診斷依據 外，其他分離菌株還是須靠病理學檢查才能確診，較特殊的情況是，當由免疫力 不全病人的痰液分離出 *Aspergillus spp.*時，其具有>60%的陽性預測率[1]。

實驗室有必要評估其有關於呼吸道檢體分離之黴菌的報告方式。因為經由實驗證明，實驗室如將原本呼吸道檢體分離之 *Candida species*，由完整 鑑定菌種 改為只報告 yeast, not *Cryptococcus*，更改後可降低病人的平均住院天數、平均 住院花費，尤其是抗黴菌藥物的使用更有明顯下降[3]。因為完整鑑定菌名，較 容易誘導醫師誤以為此菌為肺炎病原菌。尤其是當痰液檢體在顯微鏡下做品質篩 檢時，如果在低倍放大時，每個視野表皮細胞數目大於 25 個，不管分離菌株為何， 應報告為「不適當檢體」，對其結果之判讀，醫師應特別小心。

避免痰液檢體收集過程遭到口腔正常菌叢污染的方式有支氣管肺泡沖洗液 (bronchoalveolar lavage; BAL)、用雙層套管收集避免污染的支氣管刷液(protected specimen brushes; PSBs)、支氣管沖洗液或穿刺收集液 (bronchial washing or aspirate)等。這些檢體除定性培養外亦可做定量方式培養，培養結果較具臨床診 斷價

值。但因為這些收集方法操作較病人自咳方式麻煩，且對病人具有一定的風險存在，故臨床上真正用此方法收集的檢體並不多。對診斷細菌性肺炎而言，以 PSBs 方式採集檢體時，如為單一分離菌株且分離菌量 $>10^3$ CFU/mL，則此分離菌可能為致病菌株；如果以 BAL 方式收集檢體，則致病菌量應 $>10^4$ CFU/mL，小於此數目之分離菌較可能為呼吸道污染菌[2]。但細菌性肺炎的定量培養之判定閾值，不適用於黴菌引起的肺炎[5]，尤其是針對白血球數目正常的病人(白血球數目大於 4,000/mL)，即使支氣管鏡收集的痰液檢體有 $>10^4$ CFU/mL 的黴菌被分離，大多數只是呼吸道的移生菌，而非導致肺炎的病源菌。最具特異性的診斷方式還是非病理學檢查莫屬。

黴菌性肺炎的診斷方式

黴菌性肺炎的診斷方式為：肺部 X-ray 檢查發現有肺炎症狀，再加上下列兩者之一：(1)以開胸術、胸腔內視鏡、或經皮下穿刺取得的組織或檢體，經病理切片檢查發現有黴菌菌絲或酵母菌芽體存在；或此檢體經培養後分離出黴菌；(2)從血液或肋膜液培養出黴菌而又證明無身體其他部位的感染[6]。除了上述的診斷方式之外、電腦斷層掃描亦是良好的快速診斷方式[7]。即使是 AIDS 病人，雖然其症狀表現較一般病人更不典型，電腦斷層掃描仍有不錯的診斷效果。雖然由免疫力不全病人的痰液分離出 *Aspergillus* spp. 具有不錯的陽性預測率，但是此培養方式的敏感度低於 30%[1]，其他偵測 *Aspergillus* spp. 感染的方法尚有：(1)利用酵素免疫分析法(ELISA)，測定病人血清中的乳甘露糖 (galactomannan)，因為 galactomannan 為 *Aspergillus* 的細胞壁成份，故可以此為感染的依據，但其敏感度及特異性，目前各實驗結果並不一致。(2)利用核酸放大技術(Polymerase chain reaction)偵測早期的 *Aspergillus* 感染，敏感度非常高但特異性不佳。故以上兩種測試方法並不足以單獨作為診斷依據，仍須佐以病理學或放射學所發現的感染證據[1]。

流行病學

肺部黴菌感染發生的機率很低，即使在高危險群病人，如 AIDS 患者發生的機率亦只有 1.5%[7]。而在其他非免疫抑制的病人則發生機率更低。對 AIDS 的患者而言，除非病人有併發白血球過少症、或正使用腎上腺類皮質素治療中、或是有肺部空洞化疾病，否則很少會感染黴菌性肺炎。依據台大醫院的統計 [6]指出，台灣常見的黴菌性肺部感染菌株為 *Aspergillus* spp.(57%)、*Cryptococcus* spp.(21%)、*Candida* spp. (14%)參考表二。*Aspergillus* spp.、*Cryptococcus* spp.肺炎多數為社區感染而來[5,6]，*Candida* spp.相關肺炎則為院內感染較多。黴菌性肺炎平均死亡率高達 67%，其中又以 *Candida* spp.感染死亡率最高。因為 *Candida* spp.感染常與醫療裝置有關，如中心靜脈導管、導尿管等，*Candida* spp.容易在造成菌血症後又擴散性感染到肺部[2]。而 *Aspergillus* spp.菌株的肺部感染可能與先前或現行性的肺結核菌感染有關。*Cryptococcus* spp.感染的肺炎死亡率較低。而其他會造成身體系統性感染的黴菌如組織包漿菌(*H. capsulatum*)、粗球孢子菌(*C. immitis*)等，其疾病傳播具有特定的地理區域，而台灣並非其流行區域，故幾乎沒有病例。但要注意的是，近年來旅行觀光人口大增，從東南亞歸國而又有非細菌性肺炎症狀時，要特別鑑別其是否為 *P. marneffei* 感染性肺炎。

黴菌抗藥性問題

因為病理切片的檢體取得不易，因而造成黴菌性肺炎的確診不易。導致許多抗黴菌藥物的過度使用，不僅浪費醫療成本，也導致黴菌抗藥性的增加。目前治療黴菌常用的藥物包括：*amphotericin B*、*fluconazole* 等，

但 amphotericin B 因具腎毒性，故腎病患者較不適宜使用，而又常見對 fluconazole 呈抗藥性的黴菌[2]。故以經驗性療法選擇治療藥物，無法確保用藥的有效性。黴菌的藥物敏感性試驗除 fluconazole 針對 *Candida albicans*、*Candida krusei*、*Candida parapsilosis*、*Candida tropicalis* 具有紙錠操作法外，其他藥物必須採用最低抑濃度(MIC)試驗[8]，除成本高外，操作方法也不如一般細菌的抗生素紙錠擴散試驗方便及普遍。所以目前各實驗室多未操作黴菌的藥物敏感性試驗。但 *C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae* 對 amphotericin B、fluconazole 皆有呈中等抗藥性或絕對抗藥菌株被分離出[2]參考表二。而針對侵襲性麴菌感染而言，使用 amphotericin B 治療的有效率為 40-60%；itraconazole 的有效率為 33-60%。另一研究則證實 amphotericin B 的有效率為 34.2%，而 voriconazole 則為 54.5%。caspofungin 主要作用機轉為抑制黴菌細胞壁的合成，治療肺部麴菌感染的有效率為 50%[1]。藥物治療效果的決定性因素，並非只有麴菌對該藥物的感受性，影響力更大的是，宿主的免疫能力及藥物對感染部位的穿透力。

結 論

微生物培養報告，可提供臨床醫師有用的診斷及治療依據，但有時確也可能誤導醫師的判斷。尤其是黴菌性肺炎的診斷須靠組織病理切片檢查，一般的痰液培養結果，幾乎沒有參考價值，不可因微生物培養分離出黴菌，即對病人投與抗生素。正確的培養報告方式，及醫療人員再教育，不僅可降低醫療成本，更可達到避免抗藥性提高的目的。病理切片檢體的取得不便且操作時具有潛在的危險性，故臨床上很少操作此項檢查。將來如能發展其他非侵入性的診斷，則確診較容易後，可確定抗黴菌藥物使用的正當性，以避免抗藥性菌株不斷的增加。而所有抗黴菌藥物的有效性測試，如能皆以簡便的紙錠擴散性試驗偵測，則可提供臨床醫師正確的用藥參考，避免使用無效的治療藥物。

表一 臺大醫院 1988-1997 年間
140 例黴菌性肺炎菌株分布

Fungus species	No.
<i>Aspergillus</i> spp.	80
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12
<i>Aspergillus flavus</i>	9
<i>Aspergillus niger</i>	2
<i>Aspergillus terreus</i>	1
<i>Cryptococcus</i> spp.	30
<i>Cryptococcus neoformans</i>	30
<i>Candida</i> spp.	20
<i>Candida albicans</i>	9
<i>Candida tropicalis</i>	4
<i>Candida glabrata</i>	4
<i>Candida parapsilosis</i>	2
Others	
Mycelium sterila	3
<i>Penicillium marneffeii</i>	2
<i>Coccidioides immitis</i>	1
<i>Mucor</i> spp.	1
<i>Rhizopus</i> spp.	1
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1
<i>Rhodotorula glutinis</i>	1

摘自參考文獻 [6]

表二 常見黴菌菌株的藥物感受性情況

<i>Candida</i> species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole ³	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S(toI)
<i>C. glabrata</i>	S-DD to R ¹	S-DD to R ²	S-DD to I ³	S	S to I ⁴	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD to R ²	S-DD to I ³	I to R	S to I ⁴	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S to R ⁵	S

摘自參考文獻 [2]

備註：S: Susceptible、I: intermediately、R: resistant、S-DD: susceptible-dose/delivery dependent

1：10-15% *C. glabrata* 對 Fluconazole 呈抗藥性。

2：46-53% *C. glabrata* 及 31% *C. krusei* 對 Itraconazole 呈抗藥性。

3： *C. glabrata* 及 *C. krusei* 對 Voriconazole 最低液菌濃度值 (MIC) 較其他菌株高，但通常小於 1µg/mL，還是可以選用 Voriconazole 作為治療藥物。

4：不管是臨床使用結果或體外試管試驗結果，皆顯示 *C. glabrata* 及 *C. krusei* 對 Amphotericin B 的有效度下降。

5：雖然不是所有 *C. lusitaniae* 皆對 Amphotericin B 呈抗藥性，但已有抗藥菌株被分離出來。

參考文獻

1. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP: Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1592-610.
2. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-86.
3. Barenfanger J, Arakere P, Cruz PD, et al: Improved outcomes associated with limiting identification of candida spp. in respiratory secretions. *J Clin Microbiol* 2003;41:5645-9.
4. Carroll KC: Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol* 2003;40:3115-20.
5. Rello J, Esandi ME, Diaz E, et al: The role of candida spp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic

patients. Chest 1998; 114:146-9.

6. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, et al: Pulmonary fungal infection. Chest 2001;120:177-84.

7. Rizzi E B0, Schinina V, Bellussi A, et al: Pulmonary mycosis in AIDS. Eur J Radiol 2001;37:42-6.

8. 楊昀良，陳佳君，羅秀容：抗黴菌藥物感受性測試法。感控雜誌 2003;13:36 2-5。