

肺白黴菌病(Pulmonary Mucormycosis)--一病例報告

錢尚道 胡 璟 許競文*

國軍高雄總醫院 病理部 *外科部

摘 要

肺白黴菌病雖是一種不常見的疾病，但在免疫失調（immunocompromise）的病人卻是重要的伺機性黴菌疾病(opportunistic mycoses)。鼻腔腦白黴菌病(rhinocerebral mucormycosis)及肺白黴菌病(pulmonary mucormycosis)是兩大主要疾病表現。由於肺白黴菌病與一般肺部感染疾病之臨床表現相似，而痰液的培養又常獲得陰性結果，臨床醫師對高危險群病人，應提高警覺，並且藉由侵犯性檢查取得檢體，以獲得組織病理的檢查報告便成爲此疾病最重要的診斷工具。本篇文章報告一位有糖尿病十多年的 50 歲男性，出現咳嗽，咳血症狀，X-光檢查發現左上肺葉有空洞化，經電腦斷層導引下經胸壁針穿刺切片檢查結果爲肺白黴菌病。病患接受手術切除後病癒出院。

關鍵詞：肺白黴菌病(Pulmonary mucormycosis),
糖尿病 (Diabetes mellitus)
肺空洞化 (Lung cavitation)

聯絡人:錢尚道 通訊處:高雄市中正一路二號國軍高雄總醫院病理部

TEL: 07-7491013 Fax: 07-7491013

前 言

肺白黴菌病是一種罕見的伺機性黴菌感染症，但較常發生在有血液腫瘤病患如白血病，淋巴瘤¹⁻²，或糖尿病控制不良的病人³⁻⁴，器官移植後或其他原因使用免疫抑制劑病人⁵，腎衰竭並長期注射 deferoxamine⁶，及其他腫瘤病患或術後衰弱的病人^{1,7}。白黴菌病有六種主要疾病形態⁸：鼻腦部 (rhinocerebral)，肺部，腸胃道，皮膚，全身散佈和中樞神經系統疾病等。最常見的病原菌屬為酒麴菌 (*Rhizopus*)，其次為棘鬚黴菌 (*Absidia*)，白黴菌 (*Mucor*) 和 *Cunninghamella*^{1,7}。臨床上白黴菌病以鼻腔腦白黴菌病 (rhinocerebral mucormycosis) 及肺白黴菌病 (pulmonary mucormycosis) 為兩大主要疾病表現，死亡率甚高。病人常在死後解剖才獲得正確診斷，因此要增進病人的存活率，先決條件在於能早期診斷，以提供病人適當治療，如此才有治癒的可能。然肺白黴菌病與一般肺部感染疾病之臨床表現相似，而痰液的培養又常獲得陰性結果，因此藉由侵襲性檢查取得檢體，以獲得正確的組織病理診斷便成為此疾病最重要的診斷方式^{1,7}。以下我們報告一位糖尿病控制不良病人，出現咳嗽，咳血等症狀，X-光影像為空洞化病灶，病人最後接受侵襲性檢查，經組織病理證實為肺白黴菌病，並成功手術切除。

病例報告

一位 50 歲的男性，因為間歇性咳嗽、咳血、偶感發燒有二十天之久，至地區醫院檢查發現胸部 X 光異常，故轉至本院進一步檢查治療。病人為一電焊工，有抽煙習慣一天一包已逾二十年。十年前發現有糖尿病，此次住院前使用 Euglucon 每天一顆控制血糖。七年前因車禍導至右手腕關節骨折開刀。女兒於半年前死於肺部肉瘤。入院當時，病人的血壓為 120/70mmHg，心跳 80/min，呼吸速率 20/min，體溫 36.4°C。理學檢查：除呼吸音粗糙外，其餘並無特殊異常發現。實驗室檢查：血紅素 14.0 gm/dl，白血球 6700/μL，尿糖++++，尿蛋白+，空腹血糖 233gm/dl，糖化血紅素 11.5%，白蛋白 2.9gm/dl，肝功能，腎功能及電解質皆正常，室內下動脈血氧濃度 PaO₂ 91.3mmHg。胸部 X 光檢查發現左上肺部有一空洞化的實質 (cavitary consolidation) 病灶約 4 公分直徑 (圖 1)。胸部電腦斷層檢查，同樣發現在左上肺的邊緣有一軟組織合併空洞化病灶約 4.2x3.1 公分，壁厚約 1.0 公分，病灶周圍伴有發炎的現象 (圖 2)，放射科懷疑有肺癌的可能，然由黴菌或結核菌所引起的肺膿瘍亦須考慮。痰液檢查：嗜酸性桿菌及黴菌染色為陰性，細菌培養為正常的口腔菌種。纖維支氣管鏡檢並無氣管內之異常發現。肺功能檢查正常。由於上述檢查皆無法提供確定診斷，安排病人接受電腦斷層導引下經胸壁針穿刺切片檢查，結果在顯微鏡下發現有許多寬的，無分節的，呈直角分枝的菌絲 (圖 3) 符合白黴菌病診斷。因而照會外科，施予左側胸廓切開術及左上肺葉楔形切除 (wedge resection)。檢體為一邊界清楚，大小約 3x3x2.5 公分的腫塊。切開後，肉眼可見此腫塊為內含膿樣物及壞死組織的空腔 (圖 4)，組織學檢查同樣是白黴菌特徵。病人術後觀察並無發燒，咳血等症狀，在傷口癒合良好，血糖控制穩定下出院。此次住院並未使用 amphotericin B 治療。

討 論

白黴菌病(Mucormycosis)其病原體屬於接合菌綱 (Zygomycetes) 的白黴菌目 (Mucorales) , 包括酒麴菌 (*Rhizopus*) 、白黴菌 (*Mucor*) 、酒麴白黴菌 (*Rhizomxor*) 、棘鬚黴菌 (*Absidia*) 、*Cunning-hamella* , *Saksenaea* 等⁸。其中最常見的感染菌屬為酒麴菌 (*Rhizopus*) , 幾乎有 90% 的鼻腦膜感染和超過 50% 的肺部感染是由 *Rhizopus arrhizus* 所引起^{1,7}。這些白黴菌 (*Mucorales*) 在顯微鏡下具有寬闊而罕分節且呈直角分枝的菌絲, 直徑自 6-50 微米粗細不等⁸。若要進一步加以區分為何一菌種, 則需要加以培養, 根據菌落外觀及顯微鏡下其繁殖構造的形態上的差別加以鑑定。

白黴菌在自然界中無所不在, 空氣中, 麵包, 水果, 蔬菜, 土壤, 肥料都有它的蹤跡。甚至健康人的鼻腔, 糞便, 痰液等排泄物也可見此菌⁸。雖然它無所不在但甚少引起疾病, 即或在免疫失調的病人, 它仍是少見的伺機性感染。曾有報告指出; 吾人週邊血液所含中性白血球, 單核球/巨噬細胞是對抗白黴菌的基本防禦細胞^{6,8}。健康人體所分離的血清在實驗室中有抑制白黴菌生長的功能^{1,8}, 同時血中的多形核白血球會附著在菌絲上並加以破壞¹。因此當這些防禦功能被破壞或抑制時, 感染就可能發生。雖然正常健康的人亦有被感染的報告, 但與白黴菌感染有關的情況主要還是中性白血球低下、細胞吞噬能力不佳或是局部有酸中毒現象^{1,9}。臨床上血液腫瘤病患如白血病或淋巴癌病人, 可能因疾病本身或化學治療結果造成中性白血球低下而引起感染^{2,7}。糖尿病病人本身則因多形核白血球的趨化性 (chemotaxia) 降低而容易感染¹⁰。此外白黴菌喜愛在酸性的高糖環境下生長, 糖尿病酮酸中毒的病人除了提供此生長環境外, 酮酸中毒亦會降低中性白血球的趨化作用及破壞血清抑制黴菌生長的功能^{1,6,8}, 因此糖尿病酮酸中毒的病人也較容易受感染。器官移植後接受免疫抑制劑治療, 其他原因接受類固醇治療的病人, 愛滋病患也都有病例報告。尿毒症病患的感染常與 deferoxamine 的使用有關⁶。Deferoxamine 為一螯合劑, 用於鐵或鋁過多的病人。一般細菌在生長時都需要鐵離子, 但在體內的鐵離子幾乎皆與蛋白質結合, 游離狀態很少, 需藉著分泌螯鐵素 (siderophores) 來螯合鐵離子才能為細菌所利用。而白黴菌生長時亦需要鐵離子, 但它只能分泌很少量的螯鐵素, 因此需要利用其它細菌所產生的螯鐵素。臨床上使用的 deferoxamine 與細菌 *Streptomyces pilosus* 所產生的螯鐵素一樣, 可以讓白黴菌利用, 提供白黴菌繁殖所需的鐵離子, 增加感染機會。

肺白黴菌病其臨床症狀和一般細菌性肺炎症狀相似, 常見的有咳嗽, 發燒, 胸痛, 咳血, 咳痰, 喘及全身倦怠等非特異性的症狀^{1,7}。其中咳血的症狀比細菌性肺炎常見, 此因白黴菌菌絲喜愛侵犯血管特別是小動脈, 易造成出血或缺血性組織壞死。物理檢查發現亦是與一般的肺炎相似, 有發燒, 心跳快, 呼吸音為濕囉音或喘鳴音或呼吸音減低等^{1,7}。在 X-光放射線檢查上, 有超過八成病例皆具異常發現, 然都無法直接診斷肺白黴病¹。常見的胸部 X-光表現有肺侵潤或實質化, 空洞化或肺膿瘍, 或以腫瘤、節結形態表現, 而肋膜積水, 縱膈腔病變則是

較少見的^{1,7,10-12}。比較特別的發現是 air-crescent sign 這是典型血管侵犯引起組織梗塞的 X-光表徵^{1,7}，當 X-光出現此特徵時，臨床醫生應提高警覺，爭取時效給予適當的診斷和治療，避免病人因大咳血而死亡。電腦斷層檢查常能配合 X-光的發現，同時能顯示出病灶的所在，與周邊組織的關係，是否有血管的侵犯。比較特別的是 halo sign¹¹，在肺白黴菌病的節結病灶中很常在電腦斷層顯影劑的對比下呈現出來。

雖然白黴菌生長快速，培養 24 小時後即可觀察，但實際的痰液培養，卻大多呈現陰性結果^{1,7}。因此要正確診斷出肺白黴菌病，最主要還是靠組織病理檢查的發現。最常用的診斷工具是利用支氣管鏡行穿支氣管切片檢查（transbronchial biopsy）^{1,7}，然而直接手術切除（surgical extirpation），開胸肺切片檢查（open lung biopsy），經胸壁針穿刺切片檢查（transthoracic needle biopsy）等也可提供正確診斷。不過需要與麴菌（*Aspergillus*）鑑別診斷，麴菌在肺部感染的臨床表現與肺白黴菌病相似，唯顯微鏡下可見直徑較小（15 微米以下）、有節、呈銳角分枝的菌絲，這與寬的、無分節、呈直角分枝的白黴菌菌絲不同，可為鑑別診斷的依據⁹。

治療白黴菌病基本上需同時矯正病人潛在疾病的狀況，如血糖控制，酸中毒的矯治，評估減少免疫抑制劑的使用等。主要治療藥物為 amphotericin B，以高劑量靜脈注射 1.0-1.5mg/kg/day，累積劑量須高達 2-5gm 才能獲得滿意的效果⁸。然有許多統計資料顯示：單獨使用 amphotericin B 治療比合併手術或單獨手術切除的治療效果差^{1,3,7}。在 1977 年 Murray 統計了過去 100 年來 70 個局部肺侵犯的肺白黴菌病患，有 6 個存活，存活率僅 9%，大多數的病例都是死後解剖才獲得正確診斷¹³。1999 年 Francis 收集自 1970 年以來 87 個局部肺侵犯的肺白黴菌病患，有 38 個存活，存活率已達 44%⁷，其中生前即診斷出此病者有 62 人（診斷率 71%），診斷後僅接受藥物治療者其存活率 45%，而有接受手術切除者其存活率 73%。存活率的提高主要與生前正確診斷率提高有關。除了正確診斷外，積極的藥物治療及外科手術介入，都能有效改善病人的預後。病人若無法獲得正確診斷和積極適當的治療，常因黴菌引起之敗血症、肺功能破壞或大量咳血而死亡¹。

本文所報告的病例是一個有糖尿病 10 多年的 50 歲男性，血糖控制不良，出現咳嗽，咳血的症狀，胸部 X-光檢查發現左上肺有空洞化病灶，臨床上並無明顯發燒及白血球增生，考慮的可能疾病有肺結核，壞死性肺炎，惡性腫瘤（特別是鱗狀上皮癌），黴菌感染，肺泡或囊泡（bullae or cyst），肺梗塞，或血管炎（如 Wegener's granulomatosis）。然一般肺泡或囊泡的壁較薄，而肺梗塞常出現在長期臥床，手術後，下肢受傷，深部靜脈栓塞，心臟衰竭等危險因子存在下，症狀可能有咳嗽及咳血，但以喘和胸痛最常見，而血管炎如 Wegener's granulomatosis 常是多器官疾病，此病人較不可能。至於肺結核，壞死性肺炎，惡性腫瘤（特別是鱗狀上皮癌）及黴菌感染則需進一步鑑別診斷。我們在痰液染色、培養及纖維支氣管鏡檢查皆無法獲得正確診斷下，安排病人接受電腦斷層導

引下經胸壁針穿刺切片檢查，組織病理報告為肺白黴菌病。臨床考慮這是一個孤立性且呈空洞化病灶，藥物可能很難進入中心壞死部分，因此決定施與外科手術治療，同時控制血糖。術後病人症狀改善，復原良好，病人在出院後的兩個月門診追蹤中亦無異常發現。至於抗黴菌藥物則暫緩給予。

白黴菌病是一個罕見的伺機性感染疾病，主要發生在免疫失調的病人。在肺部的感染，其臨床表現與一般細菌感染相仿並無特異性，唯痰液的培養很少能獲得正確診斷。因此在高危險群的病人出現肺部感染的症狀，經一般抗生素治療後，其臨床症狀或胸部 X-光仍無改善，而非侵入性檢查又不能提供足夠的診斷，則支氣管鏡檢或外科手術的介入是必要的，如此才能獲得正確診斷及治療方向。許多報告指出合併外科手術治療可以增加存活率^{1,3,7,9}，特別是孤立性病灶，甚至包括本病例在內，也有單獨手術切除成功的例子^{3,4}。雖然如此，靜脈抗黴菌藥物仍是主要治療方式，特別在不適合手術的情況下²。因此肺白黴菌病最理想的治療應包括早期正確診斷，同時治療病人潛在的疾病，給予抗黴菌藥物並積極外科手術介入，如此才能增加病人存活的機會。

參考文獻

1. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hedge SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-50.
2. Pagano L, Ricci P, Tonso A, et al. Mucormycosis in patient with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *Br J Haematol* 1997;99: 331-6.
3. Wright RN, Saxena A, Robin A, Thomas PA. Pulmonary mucormycosis successfully treated by resection. *Ann Thorac Surg* 1980;29:166-9.
4. Lee CH, Lee CJ, Hsueh C, Lee MC. Pulmonary mucormycosis: the first case with preoperative diagnosis and successful surgical treatment in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1990;89:1096-8.
5. Tan HP, Razzouk A, Gundry SR, Bailey L. Pulmonary rhizopus rhizodiformis cavitory abscess in a cardiac allograft recipient. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:233-6.
6. Daly AL, Velazquez LA, Bradley SF, Kauffman CA. Mucormycosis: Association with deferoxamine therapy. *Am J Med* 1989;87:468-71.
7. Lee FYW, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis. *Arch Intern Med* 1999;159:1301-9.
8. Chun SFS, Stevens DA. Mucormycosis. In: Bennett JC, Plum F. eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1996; 1832-4.

9. Bigby TD, Serota ML, Tierney LM, Matthay MA. Clinic spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1986;89:435-9.
10. Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:621-7.
11. McAdams HP, de Christenson MR, Strollo DC, Patz EF. Pulmonary mucormycosis
:radiologic findings in 32 cases. *Am J Roentgenol* 1997;168:1541-8.
12. Murphy RA, Miller WT. Pulmonary mucormycosis. *Semin Roentgenol Vol XXXI*
No1(January), 1996:83-7
13. Murray HW. Pulmonary mucormycosis: one hundred years later. *Chest* 1977;72:1-2.



圖 1：左上肺部有一空洞化的實質(cavitary consolidation)病灶約 4cm 直徑。

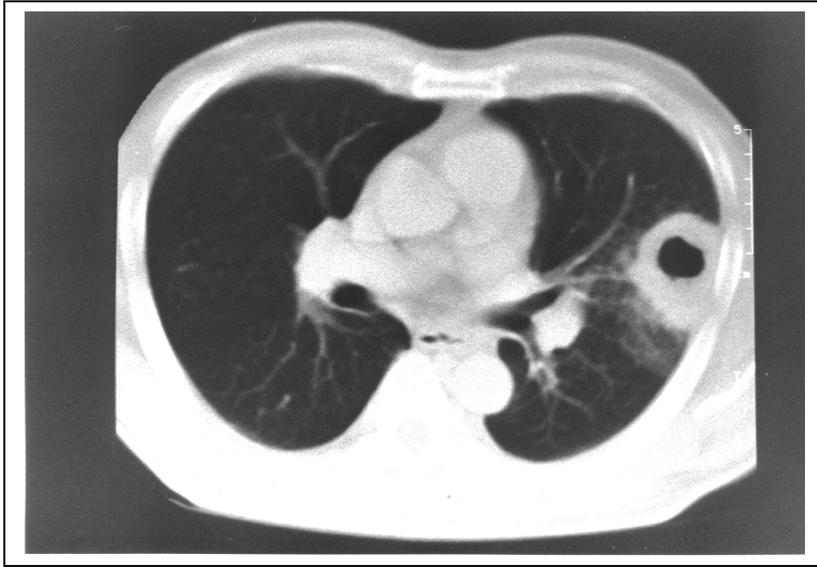


圖 2：左上肺的邊緣有一軟組織合併空洞化病灶約 4.2x3.1cm，壁厚約 1.0cm，病灶周圍伴有發炎的現象。

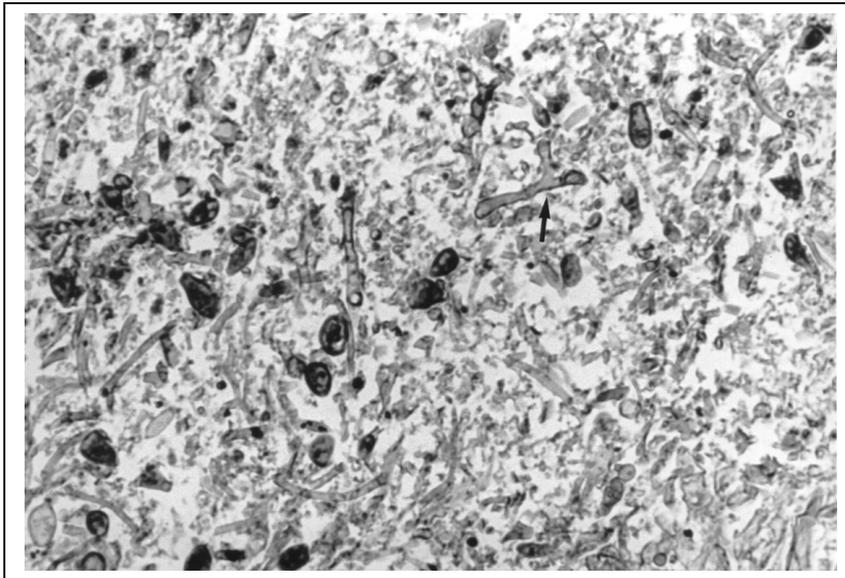


圖 3：有許多寬的，無分節的，呈直角分枝的菌絲（如箭頭所示），符合白黴菌病診斷（x200，PAS 染色）。

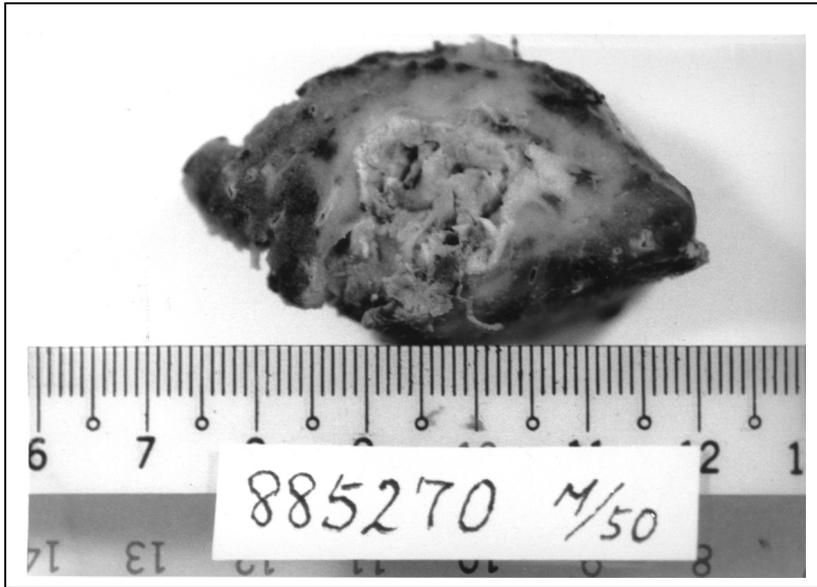


圖 4：檢體為一邊界清楚，大小約 3x3x2.5cm 的腫塊。切開後，肉眼可見此腫塊為內含膿樣物及壞死組織的空腔。

Pulmonary Mucormycosis—A case report

Shang-Tao Chien, Ching Hu, Jin-Wen Sheu*

*Department of Pathology, *Department of Surgery, Kaohsiung Military General Hospital, Kaohsiung, Taiwan, Republic of China*

Pulmonary mucormycosis is uncommon but important opportunistic mycoses in immunocompromised persons. The two most common clinical presentations of mucormycosis are the rhinocerebral and pulmonary forms. Patient with pulmonary mucormycosis often presents nonspecific symptoms and signs indistinguishable from bacterial pneumonia. Noninvasive diagnosis with sputum culture is difficult to achieve. It is very important to obtain histopathologic specimens and diagnosis by more invasive procedure. We present a 50-year-old diabetic male with cough, hemoptysis, and cavitary consolidation of chest film. The mucormycosis was diagnosed by CT-guiding transthoracic needle biopsy. The surgical resection was done.