

# 感染性心內膜炎—念珠菌心內膜炎的治療

盧怡穎 劉人璋

## 一、前言

感染性心內膜炎 (infective endocarditis, 簡稱 IE) 在臨床上是一種不常見, 但卻很重要的一種疾病。顧名思義, IE 指的就是在心臟的瓣膜上或其他心臟內組織受到微生物感染的疾病。如果沒有正確的診斷與適當的治療, 是可能致命的。若是可以即時、正確地診斷, 並給予合適的治療, 絕大多數病患可以完全康復, 並且回到發病前的健康狀態。

IE 的形成原因包含了一連串複雜過程, 最後在瓣膜表面上會形成一個感染性贅生物(vegetation)。常見的微生物種類是革蘭性陽性球菌, 例如: *Streptococcus viridans*、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus spp.*; 其他的革蘭性陰性細菌或黴菌, 如 *Pseudomonas aeruginosa*、*Candida albicans* 雖然較不常見, 但是也有可能是感染源<sup>1</sup>。

IE 的發生率跟性別、年齡、本身疾病、接受過醫療處置有關係。男性的發生率比女性來的高, 年紀較大的病人發生率也比較高。其他常見的風險因子如: 濫用藥物者 (injection drug use; IDU)、裝置人工瓣膜 (prosthetic heart valves)、結構性心臟疾病 (structural heart disease)、退化性瓣膜病灶 (degenerative valvular lesions)、主動脈瓣膜疾病 (aortic valve disease)、先天性心臟疾病 (congenital heart disease)。

常見的臨床表徵如發燒, 但在患有先天性心臟病、嚴重衰弱、慢性肝腎衰竭、有使用過抗生素的患者身上可能表現不明顯。其他的表徵如厭食、體重減輕、夜間盜汗等等。大部分的病人還會出現心雜音 (heart murmur)。有些病人在皮膚、結膜、口腔黏膜上也可能出現出血 (petechiae, 1mm 的小出血點)。IE 的診斷需要依據病人的病史、身體檢查、血液微生物培養結果、實驗室檢查值、ECG、胸部 X 光片、心臟超音波的結果來判斷。

常見的併發症有腎衰竭、感染部位擴大、急性心肌梗塞、充血性心衰竭、全身性的栓塞、肝膿瘍、神經學症狀、持續的發燒等等的問題。

在過去, IE 的分類是以“急性細菌性心內膜炎”(臨床症狀在 3~10 天內出現) 和“亞急性心內膜炎”(臨床症狀在數月到數週出現) 來區分。但是這樣的分類系統沒有專一性, 無法將非細菌性的感染源 (例如 *Chlamydiae*、*Rickettsiae*、*Fungi*) 做分類, 所以目前比較常用致病的微生物種類來分類。

## 二、黴菌性心內膜炎(Fungal endocarditis)

黴菌性心內膜炎(簡稱 FE, Fungal Endocarditis)很少見, 但是致死率很高, 常常是手術或醫療處置後的併發症。診斷不易, 治療也不簡單。FE 主要發生在免疫低下、裝有人工瓣膜、身上有靜脈導管或是注射藥癮的患者 (見表 1)。主要的感染菌種是 *Candida* 和 *Aspergillus species*。其中, *Candida* 的比例又比

*Aspergillus* 來的高 (見表 2)。

FE 的處理方式一般來說，需要盡快進行瓣膜置換手術以及積極的抗黴菌藥物治療。治療是分成兩部分進行 (2-phase therapy)，剛開始先控制感染狀況，之後合併注射的抗黴菌藥和瓣膜手術。因為 FE 的復發率很高，所以需要長期服用口服的抗黴菌藥來避免復發。對於沒有做瓣膜置換手術的病人，則需要終身服用抗黴菌藥物。

(表 1)

風險因子	發生機率
潛在心臟功能異常	47.3%
人工瓣膜	44.6%
中央靜脈導管	30.4%
使用廣效型抗生素	20.3%
有 IE 病史	2.7%
HIV	2.7%
靜脈營養	0.4%
注射藥癮者	0.1%

(表 2)

感染菌種	發生機率
<i>Candida albicans</i>	24%
Non-albicans species of <i>Candida</i>	28%
<i>Aspergillus</i> species	24%
<i>Histoplasma</i> species	6%
Ref. Uptodate : <i>Candida</i> endocarditis	%

Ref. Fungal Endocarditis, 1995-2000, *Chest* 2002;122:302-310

### 三、念珠菌心內膜炎(*Candida* Endocarditis)治療藥物(見表 3)

2009 年 IDSA( Infectious Diseases Society of America)的治療指引建議對於患有念珠菌心內膜炎的病人 (不論是否置換人工瓣膜)都應該接受手術合併抗黴菌藥物治療，不過也有少數案例僅接受藥物治療，治療也算成功。

抗黴菌藥物，首選藥物為 Amphotericin B，可合併使用 Flucytosine，以增加 Amphotericin B 的效果。也有使用 Caspofungin 合併 (或不合併)使用 Amphotericin B 治療成功的案例。像 Caspofungin 這類的 echinocandins 類藥物在治療 FE 的角色未明，不過因為其殺黴菌 (fungicidal effect)以及對於多種的念珠菌都有活性的特性下，可以考慮用在心內膜炎的病患上。Caspofungin 用於心內膜炎的劑量還未有明確的定論，不過一般會建議使用較高的劑量。念珠菌心內膜炎復發率很高，即使病人有接受過手術合併藥物的治療，所以在治療後，定期追蹤是有必要的。

對於無法接受手術的病人，剛開始會以 Amphotericin B 合併 Flucytosine 來治療，之後終身服用口服的 Fluconazole。不過也有學者認為，有接受手術的病人也應該長期服用 Fluconazole，以避免復發，特別是已經裝有人工瓣膜而感染的病人。

最常見的治療方式為:手術前給予 Amphotericin B 合併(或不合併)使用 Flucytosine，之後進行手術;手術後再給予六週相同的抗黴菌藥物治療。不過因為復發率非常高，所以大部分的醫師在術後會給予大於六週的藥物治療。若是病人

血液中的感染都處理完，且病人的狀況穩定，此時就會將藥物由 Amphotericin B 轉換成 Fluconazole(Step down therapy)。對於一些有出現併發症的病人，全部的療程大於六週是有必要的。

表 3

治療藥物	劑量範圍	常見或嚴重副作用	註
<b>Amphotericin B (Fungizone)</b>	0.7 ~ 1mg/kg/day IVF over 4 ~ 6 hrs	低血鉀、低血鎂、低血壓、體溫升高、腎毒性、骨髓抑制	腎功能不全患者須調整劑量
<b>Liposomal Amphotericin B (AmBisone)</b>	3 ~ 5mg/kg/day IVF over 1 ~ 2 hrs		腎功能不全患者不須調整劑量
<b>Flucytosine</b>	25-37.5 mg/kg PO Q6H	低血鉀、光敏感性、腎毒性、骨髓抑制、心毒性	腎功能不全患者須調整劑量、須與 Amphotericin B 合用
<b>Caspofungin</b>	Initial dose: 70 mg on day 1; subsequent dosing: 50 mg/day	低血壓、週邊水腫、心搏過速、體溫升高、低血鉀、低血鎂、腎毒性、肝毒性、血液學病變	肝功能不全患者須調整劑量
<b>Fluconazole</b>	400 ~ 800 mg/d [6 to 12 mg/kg/d]	心毒性、肝毒性、血液學病變	腎功能不全患者須調整劑量

#### 四、結論

黴菌性心內膜炎最理想的處理方式為瓣膜置換手術加上一段時間的抗黴菌藥物治療;對於無法開刀的病人，則需要終身的藥物控制。在藥物治療的這段期間，須定期做肝腎功能、血液學檢查，以避免可能出現的藥物副作用。

#### 參考資料

1. Applied therapeutics 8<sup>th</sup> edition; Chapter 59 Endocarditis
2. Infective Endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices ; n engl j med 357;12
3. Uptodate : Epidemiology, risk factors and microbiology of infective endocarditis  
Amphotericin B、Fluconazole、Caspofungin drug information

Complications and outcome of infective endocarditis

Diagnostic approach to infective endocarditis

Candida endocarditis

4. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America