

愛滋病毒感染者

常見的肺部病變



◎洪健清／台大醫院內科部感染科主治醫師

當病人得到愛滋病毒 (human immunodeficiency virus; HIV) 感染後, CD4 淋巴球逐日被破壞減少; 再加上吸菸等造成的肺部結構的變化, 當 CD4 淋巴球數將低於 200 cells/ μ L 時, 會比一般人更容易發生社區型肺炎 (community-acquired pneumonia), 同時也會發生一般人不容易發生的伺機性感染 (opportunistic infections) 或腫瘤。過去高效能抗病毒藥物 (highly active antiretroviral therapy; HAART) 尚未大規模使用之前, 或儘管在廣泛開始使用高效能抗病毒藥物的年代, 仍不少人已經發生愛滋病毒感染, 但是延遲就醫, 或延遲接受檢驗與治療, 造成就醫時已經發生嚴重肺部感染或腫瘤病變。肺部病變是愛滋病毒感染者就醫最常見的併發症, 也常常是致命的原因。常見病因包括: 細菌感染、分枝桿菌感染 (mycobacterial infection)、黴菌感染、巨細胞病毒感染 (cytomegalovirus infection)、肺部腫瘤 (含卡波西氏肉瘤 [Kaposi's sarcoma]、肺淋巴瘤 [lymphoma] 和肺癌等)。據臺大醫院感染科統計, 愛滋病毒感染患者發病時合併的感染主因, 最常見的肺部感染是肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia), 其次是肺結核 (tuberculosis)、

細菌性肺炎及其它非結核分枝桿菌感染 (non-tuberculous mycobacteriosis)。雖然, 現今許多愛滋病毒感染越來越早被診斷, 並在適當時機使用抗微生物製劑預防後, 和大規模使用高效能抗病毒藥物後, 與其他伺機性感染一樣, 肺部感染或者腫瘤併發症發生率已大幅下降, 然而, 肺部併發症仍然是國內外愛滋病毒感染患者初被診斷愛滋病毒感染時最常見的表現病症之一, 也是目前發病的愛滋病患最主要死因。

愛滋病毒感染患者常見的肺部病變

造成愛滋病毒感染患者產生肺部病變病因很多, 這些病因往往會在胸部 X-光 and 電腦斷層造成不同類型, 或合併不同類型變化。因此, 依影像變化作分類, 粗略限縮可能病因種類, 提供可能病因診斷和開始經驗性療法的參考。當然, 若要確認病因或病原, 往往需倚賴胸部超音波或電腦斷層導引下肺部切片、支氣管鏡檢 (bronchoscopy) 和 video-assisted thoracoscopy 等取得肺部組織或氣管深部痰液檢體, 進行完整微生物學、血清學、分子生物學和組織病理學等檢驗。在國內, 過去往往因受限於病患有愛滋病毒感染的狀態, 臨床醫師或檢驗單位不



願意使用這些診斷工具或進行肺部切片等，因此許多肺部病變的病原診斷與治療，都是憑藉 X-光 和電腦斷層的影像變化，猜測病因，容易造成診斷和治療錯誤。例如，胸部 X-光 和電腦斷層所見間質性肺炎的影像學變化，可能是因為肺囊蟲肺炎、巨細胞病毒感染、弓蟲感染 (toxoplasmosis)、隱球菌肺炎 (*Cryptococcus neoformans pneumonia*) 等。雖然，會引起間質性肺炎 (interstitial pneumonitis) 的病因，在愛滋病毒感染患者中，主要以肺囊蟲肺炎和巨細胞病毒感染最為常見，但是兩者無法藉由影像學診斷參考做鑑別診斷。再者，臨床醫師往往在使用抗肺囊蟲肺炎藥物治療過程中，往往因為病患血氧過低，必須加入類固醇減少肺部發炎和改善存活。但是，如果患者併有肺囊蟲肺炎和巨細胞病毒肺炎，或者僅有巨細胞病毒肺炎，巨細胞病毒感染可能會因為使用類固醇而惡化。因此，如何及早鑑別診斷肺囊蟲肺炎和巨細胞病毒肺炎，或者，提前預測續發巨細胞病毒肺炎的風險，是目前臨床醫師面臨處理間質性肺炎的愛滋病患必須接受類固醇時的最大難處。

除間質性肺炎外，肺部 X 光上出現腫塊 (mass)、實質化 (consolidation)、開洞 (cavitation)、肋膜積水 (pleural effusion) 等單獨或者合併的病變，也不算少見。台大醫院感染科的同仁，在 2009 年 7 月至 2011 年 10 月間，針對所有出現肺部病徵而需要住院治療的愛滋病毒感染患者，依據一般臨床判斷，進行適當的微生物學和血清學檢驗、周邊血液的巨細胞病毒定量並每週追蹤一次；如果胸部 X-光 和電腦斷層的影像變化顯示出 consolidation、mass

或 cavitation，則評估進行支氣管鏡檢、超音波或電腦斷層導引下切片，取得沖洗液和組織以進行微生物學培養和病理檢查；對於間質性肺炎，則評估支氣管鏡檢，取得沖洗液和組織以進行微生物學培養、巨細胞病毒定量、PCR 檢測 *Pneumocystis jirovecii* 和病理檢查。若前述診斷或檢驗無法進行，或仍無法達到病原診斷時，則考慮進行 video-assisted thoracoscopy，取得組織以便進行微生物學培養和病理檢查。在這研究期間，一共有 157 位愛滋病毒感染患者發生 173 人次因肺部病徵住院而納入研究分析。所有病人的平均血液 CD4 細胞數為 124 cells/ μ L；以周邊血液 CD4 細胞數來分組，32 人次 (18.5%) 的病人 CD4 細胞數大於 >200 cells/ μ L，63 人次 (36.4%) 的病人 CD4 細胞數介於 50 至 200 cells/ μ L，78 人次 (45.1%) 的病人 CD4 細胞數小於 50 cells/ μ L。在 CD4 細胞數小於 200 cells/ μ L 的病人中，肺囊蟲肺炎為最主要的診斷，佔 61%；而在 CD4 細胞數大於 200 cells/ μ L 的病人中，造成肺部病徵的診斷相當多元，肺結核 (18.8%) 為最常見的診斷，其次是細菌性肺炎及肺水腫 (各佔 12.5%)。肺囊蟲肺炎及巨細胞病毒肺炎幾乎只發生於 CD4 細胞數小於 200 cells/ μ L 的病人；反之，膿胸 (empyema)、退伍軍人症 (legionellosis)、肺癌、肺高壓 (pulmonary hypertension)、及肺水腫 (lung edema) 較常見於 CD4 細胞數大於 200 cells/ μ L 的病人；肺結核則少見於 CD4 細胞數小於 50 cells/ μ L 的病人。此外，CD4 細胞數小於 50 cells/ μ L 的病人死亡率較其他兩組 (CD4 細胞數介於 50 至 200 及大於 200) 為高。



以下將介紹幾種愛滋病毒感染患者常發生的肺部疾病，供臨床醫療同仁參考。



肺囊蟲肺炎

(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia)

肺囊蟲在分類上較像黴菌類。大部分人都會在年幼時得到初次肺囊蟲感染，隨著愛滋病毒感染後免疫力下降，肺囊蟲會再度活化造成肺炎。發生肺囊蟲肺炎的愛滋病毒感染者的 CD4 淋巴球數幾乎都低於 200 cells/ μ L。當病患初期表現出口腔念珠菌感染(oral candidiasis)、反覆性細菌性肺炎、體重下降及高愛滋病毒量等，病患發生肺囊蟲肺炎的機會也會增加。在高效能抗病毒藥物使用及預防性抗生素使用下，肺囊蟲肺炎的發生率已日趨下降。但還是有病人的愛滋病毒感染，是在診斷有肺囊蟲肺炎為才發現。這意味這臨床上病患就醫或者醫療人員診斷的延遲。

病人出現的臨床症狀，有持續進行性呼吸困難、發燒、乾咳、嚴重時會出現發紺(cyanosis)、呼吸急促、心搏加快；實驗室檢驗以低血氧濃度(hypoxemia)最常見，也會有血中乳酸去氫酶(lactate dehydrogenase)上升，嚴重時往往 PaO₂<70 mm Hg。胸部 X 光會呈現肺門對稱性雙側瀰漫浸潤，如同 butterfly pattern(圖三)。在早期時病人有可能會出現正常 X 光，也可以出現不對稱性浸潤、上肺葉浸潤、肺部結節或囊腫、有時甚致會出現氣胸(pneumothorax)；並少見肺積水或開洞性病灶。若有肺積水時需考慮其它診斷。此外約 15%~18% 的病人在診斷為肺囊

蟲肺炎時，合併有其它肺部感染。胸部電腦斷層檢可見到 ground-glass attenuation 或囊狀變化。

肺囊蟲肺炎的適切診斷則需靠組織切片、支氣管鏡沖刷液及痰液的特殊染色來確立。在各種呼吸道檢體中，痰液的偵敏感度可從低於 50% 到接近 90% 不等，支氣管鏡沖刷液偵測敏感度為 90%~99%，而氣管鏡鏡檢切片與肺部切片偵測的敏感度則介於 95%~100%。臨床上處置這樣的間質性肺炎，往往是在高度懷疑診斷為肺囊蟲肺炎時，就必需開始給予藥物治療。治療的首選藥物是 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)，使用 TMP 15 mg/kg/day 加上 SMX 75 mg/kg/day 每日分 3 至 4 次注射。若病人帶有低血氧狀況時，在藥物治療開始 72 小時內要加上類固醇。開始的 1 到 5 天內給予口服 prednisolone 每天 40 mg 兩次；接下 6 到 10 天每天口服 prednisolone 40 mg 一次，隨後每五天 prednisolone 劑量減半一次。一般而言療程至少需 21 天。

為了預防肺囊蟲肺炎的發生，當病人 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ L 以下時，給予每日口服 TMP/SMX，稱為初級預防(primary prophylaxis)。當病人肺囊蟲肺炎治療過後給予 TMP/SMX 預防復發則稱為次級預防(secondary prophylaxis)。隨著有效抗病毒藥物治療免疫功能得以部分重建之際，研究顯示當 CD4 淋巴球數目增加到 200cells/ μ L 以上時，肺囊蟲肺炎復發的機會則降低許多。現在病人若 CD4 淋巴球數目提升到 200cells/ μ L 以上並維持 3 個月時，即可停止肺囊蟲肺炎的預防性用藥。



細菌性肺炎 (Bacterial pneumonia)

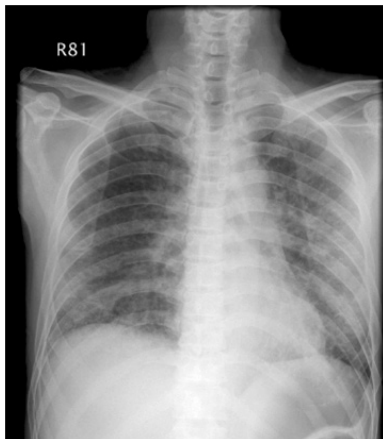
細菌性肺炎在醫療資源較缺乏的地區，也是引起愛滋病毒感染者常見死亡的原因之一。愛滋病毒感染者比起一般人有較高的機會（約 7.8 倍）得到肺炎，原因和抽菸、慢性肝炎導致肝功能異常甚至肝硬化、CD4 細胞數目與功能降低，以及 B 細胞的調控失常相關。對於原先身體健康的人，若發生反覆細菌肺炎，臨床上就須懷疑病患免疫缺損，並與病患討論和提供愛滋病毒感染檢測。

在引起細菌性肺炎的致病菌中，最常見的則是肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (圖四)，愛滋病毒感染者比非感染者有 150 到 300 倍的機會會出現肺炎鏈球菌菌血症；在得到感染後六個月內，復發或再度感染到肺炎鏈球菌肺炎的機會為 8% 到 25%，又以新得到不同血清型肺炎鏈球菌肺炎較多。除了肺炎鏈球菌，其次依序是流行性嗜血

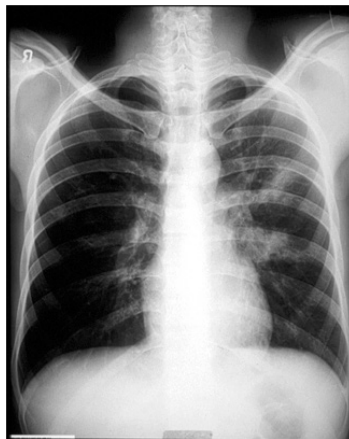
桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、綠膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 及金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)；其他病因還包括：退伍軍人症、和 *Nocardias pp.* (圖五)、*Rhodococcus equi* (圖六) 等細菌所致肺炎。後者兩種病原所致的肺炎，除多發性肺炎和肋膜積水外，也易造成空洞肺炎 (cavitary pneumonia)。

病患如果是使用海洛英的靜脈藥癮者，會因共用注射用具和稀釋液感染愛滋病毒和慢性 C 型肝炎。因個人衛生維護差、監獄受刑和出獄後又反覆在沒有消毒清潔的情況下注射毒品，容易造成金黃色葡萄球菌感染所致的皮膚與軟組織感染、骨髓炎、多發性膿瘍、心內膜炎、肺部細菌性栓塞與肺炎等 (圖七)。

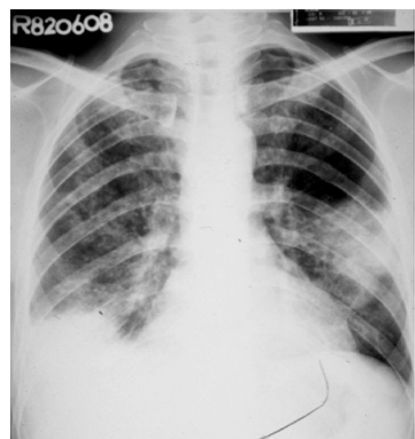
當病人產生肺炎時，會出現一般典型肺炎症狀，如發高燒、畏寒、顫抖、咳黃痰、胸部呼吸疼痛、呼吸加快、心跳加速等症狀。若胸部 X 光檢查出現大葉性肺炎時，會有較差癒後。



圖三、*Pneumocystis jirovecii* 引起的間質性肺炎



圖四、*Streptococcus pneumoniae* 引起的社區性肺炎



圖五、*Nocardia* 引起的雙側肺炎

由於病人在 CD4+ 淋巴球低下時，可能會合併其他伺機性肺部感染，痰液抹片染色除 Gram stain 外還需加上 acid-fast stain 檢驗。若染色及痰液培養無法確立診斷時，可考慮侵襲性檢查，如支氣管鏡沖刷術、肺部切片等方法來幫助診斷。

細菌性肺炎的抗生素治療則以微生物實驗室的抗生素藥物敏感測試的結果作為依據。為了預防再發或再度感染肺炎鏈球菌肺炎，可建議病人接受一劑 13 價蛋白結合肺炎鏈球菌疫苗 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine) 注射，兩個月後再追加接種一劑 23 價多醣體肺炎鏈球菌疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine) 注射。也應建議病人每年接受流行性感冒疫苗預防注射。

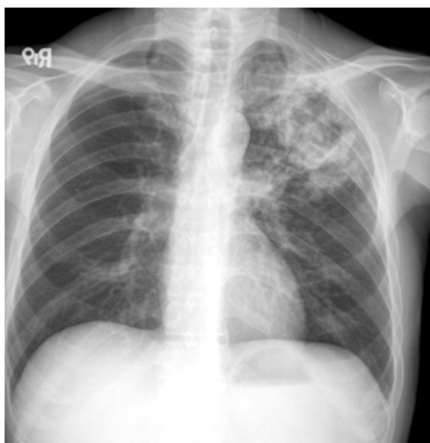
肺結核 (Pulmonary tuberculosis)

愛滋病毒感染者是結核病好發的族群。關於愛滋病毒感染者常見結合的臨床表現在

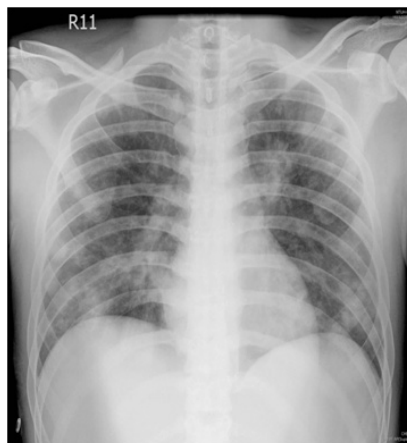
先前 2014 年防癆雜誌上已經介紹過，在此不再贅述。

非結核分枝桿菌肺炎 (non-tuberculous mycobacterial pneumonia)

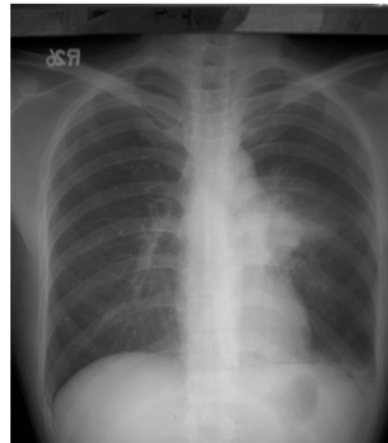
愛滋病毒感染者發生非結核分枝桿菌感染，病症的嚴重程度與 CD4 淋巴球數相關，CD4 淋巴球數高的病患，這些菌會在腸胃道或者呼吸道移生 (colonization); 但是 CD4 淋巴球數當越低，病患越容易出現全身的病症。根據台大醫院從愛滋病患檢體分離出來的分枝桿菌，以禽型分枝桿菌 (*Mycobacterium avium* complex) 最為常見，其次是 *M. kansasii*。以禽型分枝桿菌為例，它可藉由腸胃道及呼吸道接觸後進入人體。在過去沒有高效能抗病毒藥物治療的年代，愛滋病毒感染者有 20%-40% 會發生播散性感染 (disseminated *M. avium* complex infection)。大部份病人出現感染症狀時，CD4+ 淋巴球數值通常都低於 50cells/ μ L。



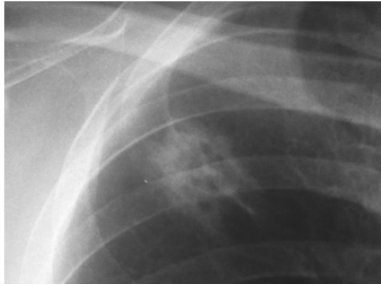
圖六、*Rhododocceaequi* 引起的開洞性肺炎



圖七、*Staphylococcus aureus* 在靜脈毒癮者所造成的多發性肺炎



圖八、*Mycobacterium avium* complex 引起的肺門部位肺炎



圖九、*Cryptococcus neoformans* 引起的開洞性肺炎



圖十、*Penicillium marneffeii* 引起的開洞性肺炎



圖十一、類似肺炎和引起肋膜積水的 *Kaposi's sarcoma*

病人感染播散性禽型分枝桿菌感染時，可會出現多重器官感染，如局部或者多處淋巴腺腫大、肺炎（圖八）、心包膜炎、骨髓炎、皮膚及軟組織膿瘍、生殖道潰瘍、中樞神經感染、肝脾腫大；會發燒、夜間盜汗、體重下降、倦怠、腹瀉、腹痛。實驗室檢查常見貧血、肝功能異常、磷酯酶上升；確認診斷須有無菌組織或體液培養長出分枝桿菌。

愛滋病毒感染者發生非結核分枝桿菌感染所致的肺炎，在臨床上單單靠著臨床病症與影像醫學的檢查要和肺結核區分，其實是很困難的。



黴菌肺炎

愛滋病毒感染者的黴菌感染主要和病患所居住的地理相關。新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 較沒有地理分布的差異，它除了由呼吸道進入人體，先在肺部引起間質性、實質化或者開洞性肺炎

（圖九）、縱膈腔淋巴腺腫、肋膜積水以外，它最為人所重視的還有造成隱球菌腦炎、腦膜炎。

台灣和泰國、越南、中國廣西省等也是馬氏青黴菌 (*Penicillium marneffeii*) 流行區。青黴菌如同分枝桿菌一樣由呼吸道進入人體，先在肺部造成感染，形程肺炎、淋巴腺腫和肋膜積水等，在免疫功能缺損的愛滋病毒感染者會繼續發展成全身性感染，擴及血液、皮膚、骨髓、肝脾胃腸、淋巴結等。在肺部的感染也容易產生空洞性肺炎（圖十）。

類似有地域橋線的黴菌感染，例如 histoplasmosis 組織漿菌症、coccidioidomycosis 孢子黴菌症，等感染在台灣依然極為罕見，目前確認的案例都是由境外移入。

和一般白血球低下的血液腫瘤病患不同的是，麴菌 (*Aspergillus spp.*) 所引起的肺炎在高效能抗病毒藥物的年代極為罕見。

腫瘤引起的肺部病變

卡波西氏肉瘤 (Kaposi' s sarcoma) 和非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma) 是愛滋病毒感染最為常見相關的腫瘤，卡波西氏肉瘤是由人類第八型皰疹病毒 (human herpes virus type 8) 感染再加上免疫功能缺損後產生的惡性腫瘤，腫瘤可以在皮膚、口腔、肝脾腸道、氣管和肺部、淋巴結等造成病變。腫瘤在氣管內與肺部實質生長，會在胸部 X 光上出現多處類似肺炎的病灶，也會長在肋膜上產生肋膜積水 (圖十一)。病患可能會有氣促、發燒、咳嗽、咳血等病徵。經皮下抽取肋膜積水可能會引流出血水，這裡面可以偵測到高量的人類第八型皰疹病毒。淋巴瘤可長在肺部的實質形成多發性腫塊 (圖十二)，或長在縱膈腔造成淋巴腺腫。通常病患也都有肺外的器官或組織等處的淋巴瘤。這些淋巴瘤絕大多數都是 B 淋巴細胞的腫瘤，而且和 Epstein-Barr 病毒感染有關。但是，如果是長在肋膜腔內造成肋膜積水或者腹腔內造成腹水的淋巴瘤，稱為原發性積水淋巴瘤 (primary effusion lymphoma)，這些也是跟人類第八型皰疹病毒感染相關。



圖十二、肺部多發性的 *non-Hodgkin lymphoma*

肺腺癌或扁平細胞癌等，過去在愛滋病毒感染病患並不常見，主因是多數感染的年紀輕，在過去沒有高效能抗病毒藥物治療下感染者至多存活十年。隨著病患規則服用抗病毒治療，存活的延長以後，肺癌在國外的愛滋病毒感染的世代觀察研究中已經逐漸在非愛滋病毒相關癌症中佔有重要地位。一般認為和較高的吸菸比率也有關係。在台大醫院的橫斷面調查中，主要以男性為主愛滋病毒感染者中大約 35-40% 病患仍持續吸菸。

肺部的感染或者腫瘤依然是愛滋病毒感染者重要的病發症，不僅威脅病患的生命，也可能造成長期的合併症。因此，當病患出現肺部病症求醫之際，儘早診斷病因和正確的治療是降低合併症發生的唯一方法。愛滋病毒感染的潛伏期很長，唯有透過全面性的篩檢，而非僅著重所謂高風險群的篩檢，才能有效地儘早診斷愛滋病毒感染。國際與國內的愛滋病毒感染治療指引都已經修正為一經診斷感染愛滋病毒，就開始投予高性能抗愛滋病毒藥物治療。越早投藥治療越能保存免疫系統的功能，同時也減少伺機性感染與腫瘤的發生，進而改善感染者生活品質與存活。