

非結核分枝桿菌感染之治療

林聖翔 蘇連益

一、前言

非結核分枝桿菌 (Nontuberculous mycobacteria, NTM)，廣泛地分佈於環境中，如：土壤、水源、動物、塵埃……等，由於經由人傳人的感染機率甚低，且有別於結核菌在臨床治療的重視，非結核分枝桿菌時常被忽略，導致其感染盛行率有日漸攀升的趨勢。近年來檢驗技術進步，使得NTM分離率不斷上升，目前已經可以鑑別出超過200種菌株分型，不同分型的NTM其致病力及治療方式也不盡相同，NTM也

容易產生多重抗藥性，所以導致有些分型難以根除。NTM菌種的鑑別是依據細菌培養時生長速度的快慢來區別，如：慢速生長的鳥形分枝桿菌 (*Mycobacterium avium* complex, MAC)...等，或生長快速的膿腫分枝桿菌 (*Mycobacterium abscessus*)，治療上必須知道病人的致病菌屬於何種分型，再選擇合適的抗生素種類、並判斷需不需要合併外科手術的治療。

二、流行病學

在大多數開發中國家，都已發現NTM的感染疾病，其中MAC是引發NTM感染最常見的菌種。發病率大約每十萬人1.0到1.8人不等¹。在已開發國家中，發病率大多相近。NTM感染最常見的臨床表現是肺部疾病，在美國疾病預防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 公共衛

衛生實驗室系統 (Public Health Laboratory Information System, PHLIS) 數據庫中，1993年至1996年，分離出的NTM有75%來自肺部、5%血液、2%皮膚及軟組織、0.4%在淋巴結²。由於NTM所造成的疾病並不會互相傳染，缺乏完整的監測及統計數據，所以數據庫中的監測數據仍有可能被低估。

三、菌種分類

目前NTM的分類一般是採用Runyon分類(表一)，是依據菌種生長速度的快慢以及照光後的產色作為分類。主要是分成四類：第一類Photochromogens (有光的情況下才會產生色素)、第二類Scotochromogens (無光的情況下才會產生色素)、第三類

類Nonchromogens (不論有無光照機會產生色素)、第四類Rapidly growing mycobacteria³，其中第一到三類屬慢速生長的類型，通常培養需要數周以上，而第四類屬生長快速之類型，培養時間通常在一周內即可培養出來。

表一、Runyon的NTM分類

Classification of mycobacterial species causing human disease

| | |
|--|---|
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex | Slowly growing nontuberculous mycobacteria |
| <i>M. tuberculosis</i> | Photochromogens |
| <i>M. bovis</i> | <i>M. kansasii</i> |
| <i>M. africanum</i> | <i>M. marinum</i> |
| <i>M. microti</i> | Scotochromogens |
| <i>M. canetti</i> | <i>M. goodii</i> |
| <i>M. leprae</i> | <i>M. scrofulaceum</i> |
| Rapidly growing nontuberculous mycobacteria | Nonchromogens |
| <i>M. fortuitum</i> complex | <i>M. avium</i> complex |
| <i>M. fortuitum</i> | <i>M. avium</i> |
| <i>M. peregrinum</i> | <i>M. intracellulare</i> |
| <i>M. porcinum</i> | <i>M. chimaera</i> |
| <i>M. chelonae</i> | <i>M. terrae</i> complex |
| <i>M. abscessus</i> | <i>M. ulcerans</i> |
| <i>M. abscessus</i> subspecies <i>abscessus</i> | <i>M. xenopi</i> |
| <i>M. abscessus</i> subspecies <i>bolletii</i> | <i>M. simiae</i> |
| <i>M. abscessus</i> subspecies <i>massiliense</i> | <i>M. malmoeense</i> |
| <i>M. smegmatis</i> | <i>M. szulgai</i> |
| <i>M. mucogenicum</i> | <i>M. asiaticum</i> |
| | <i>M. haemophilum</i> |

四、臨床症狀

非結核分枝桿菌相關感染疾病主要可以分成四種⁴：

1. 肺部疾病：

通常在年紀較大的人（不論是否有肺部疾病）或是肺部有囊性纖維化的病人，主要是由 *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Mycobacterium abscessus subsp abscessus*, and *Mycobacterium kansasii*. 所引起。根據美國胸腔學會 (The American Thoracic Society, ATS) 及美國感染症學會 (Infectious Disease Society of America, IDSA)，在2007年分布的指引中提出如何診斷懷疑有NTM的肺部感染病患，最少需要符合以下三項診斷標準，(1) 胸部X光或是在肺部沒有開洞的情況下可以照高解析度電腦斷層掃描 (High-resolution computed tomograph, HRCT)。(2) 採三套以上的痰液樣本進行嗜酸桿菌培養及染色 (acid-fast stain, AFB)。(3) 須進行鑑別診斷以排除其他疾病，例如：肺結核等。臨床上，影像學也是相當重要，診斷NTM肺部疾病須滿足所有標準，這些標準只適用於 *Mycobacterium avium complex* (MAC), *M. kansasii*, and *M. abscessus*，

無法確定這些標準是否適用於所有的NTM菌種⁵。

2. 淋巴結疾病：主要是由 MAC, *Mycobacterium scrofulaceum* 所引起⁶。大多發生在1~5歲的孩童，臨床上的表現主要為頸部單側一至數個的淋巴結腫大，診斷為NTM所引起之淋巴結疾病主要是以細菌培養及病理組織的檢查。

3. 全身性感染：容易出現在嚴重免疫缺乏的患者，通常出現在人類免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染晚期的病人身上，在臨床上特別容易發生在CD4+ T-細胞小於50 cells/ μ L、血紅蛋白 (hemoglobin) 低於11g/dL⁷。目前除了MAC及 *Mycobacterium kansasii* 之外其他的NTM菌種的全身性感染的案例較少出現，所以治療的方式必須依病人狀況做調整。

4. 皮膚及軟組織感染：主要由 *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium ulcerans* 所引起⁸。此類感染大部分是由傷口所引發，臨床症狀可能有局部化膿、肌腱發炎，嚴重的話可能會誘發骨髓炎。

五、治療

1. 對於大部分肺部出現結節或是支氣管擴張的病患建議每週給與三次 clarithromycin (1000mg) 或是 azithromycin (500mg)，rifampin (600mg) 和 ethambutol (25mg/kg)。對於有纖維化或是嚴重結節、嚴重支氣管擴張的病人，每天使用 clarithromycin (500~1000mg) 或 azithromycin (250mg), rifampin

(600mg) 或 rifabutin (150-300mg) 和 ethambutol (15mg/kg)，建議治療初期使用 amikacin 或是 streptomycin 3mg/kg 每周三次。*M. kansasii* 所造成的肺部疾病，建議每天給予 isoniazid (300 mg), rifampin (600 mg), 和 ethambutol (15 mg/kg)，患者痰液培養轉陰性後仍需繼續接受一年以上的治療。(詳見表三)

表二、評估NTM的肺部感染

Clinical and microbiologic criteria for diagnosing nontuberculous mycobacterial pulmonary disease

| |
|---|
| Clinical and radiologic criteria (all required) |
| 1. Pulmonary or systemic symptoms |
| and |
| 2. Nodular or cavitary opacities on chest radiograph or bronchiectasis with multiple small nodules on high-resolution computed tomography |
| and |
| 3. Appropriate exclusion of other diagnoses |
| Microbiologic criteria (at least one required)* |
| 1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures. |
| or |
| 2. Positive culture result from at least one bronchial wash or lavage. |
| or |
| 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM; or biopsy showing mycobacterial histopathologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM. |
| Additional considerations |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are infrequently encountered or that usually represent environmental contamination. ■ Patients who are suspected of having NTM lung disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded. ■ Making the diagnosis of NTM lung disease does not, per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on potential risks and benefits of therapy for individual patients. |

AFB: acid-fast bacilli; NTM: nontuberculous mycobacteria.

* When 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies in the case of *M. abscessus*) in order to meet disease criteria.

Originally reproduced with permission from: Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367. Copyright © 2007 American Thoracic Society.

Updated with information from:

1. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis* 2020; 71:e1.

2. 治療M. abscessus所造成的肺部感染，目前並無有效的證據或可以預測其治療有效果的藥物，clarithromycin為基礎的多重藥物療法也無證實可以使症狀改善。手術切除並且一起使用以clarithromycin為基礎的多重藥物治療為目前的最佳療法。

3. 對於患有AIDS且CD4+ T-細胞小於50 cells/microL成年人，應預防全身性的MAC感染，已證實Azithromycin 1,200 mg/week 或 clarithromycin 1,000 mg/day 是有效果的。Rifabutin 300 mg/day也有效果但耐受性較差。治療全身性MAC感染，其治療方式為 clarithromycin (1,000 mg/d) 或 azithromycin (250 mg/d) 和 ethambutol (15 mg/kg/d)，而 rifabutin (150–350 mg/d)可選擇使用或者是不使用皆可以。症狀緩解時或是重建細胞介導

免疫(Cell-mediated immunity) 功能時可終止治療。

4. 治療快速生長型非結核性分枝桿菌 (Rapidly growing mycobacteria; RGM) 包括M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum所造成的非肺部感染，通常治療所選用的抗生素是依據體外的藥物敏感性試驗結果做為選擇依據。治療M. abscessus所造成的疾病，最常使用的抗生素是以Marcolide類作為基礎使用，使用手術去除作為非肺部感染是一個重要的選擇。

5. 治療NTM所造成的頸部淋巴炎，NTM的頸部淋巴炎大部分多是由MAC所引起，最主要的治療方式為手術去除的方式，治癒率通常大於90%。對於廣泛性MAC淋巴腺炎或是對於手術反應比較差的病人，應考慮使用 Marcolide類抗生素作為治療使用。

表三、常見NTM之經驗性抗生素治療

| 菌種 | 建議的治療組合 |
|--|--|
| Slowly growing nontuberculous mycobacteria | |
| M kansasii | 首選：Rifampin / ethambutol / isoniazid *對rifampin有抗藥性的菌株，可考慮高劑量的isoniazid, ethambutol合併其他的藥物 (sulfamethoxazole, amikacin或streptomycin, macrolide, quinolone) 替代療法： macrolide / quinolone (需再加上ethambutol或sulfamethoxazole)。 |
| M szulgai | Rifampin, ethambutol, isoniazid ± pyrazinamide。 |
| Mycobacterium avium complex (MAC) | Non-severe：macrolide, rifampin, ethambutol TIW Severe：macrolide, rifampin, ethambutol QD 前2-3個月加上aminoglycoside TIW *對macrolide有抗藥性的菌株： isoniazid, rifampin(或rifabutin), ethambutol, (amikacin或streptomycin前3-6個月) |
| M malmoense | Rifampin, ethambutol, isoniazid ± macrolide/quinolone。 |
| M xenopi | Rifampin, isoniazid ± streptomycin(前3-6個月)； quinolone可能有效。 |
| Rapidly growing mycobacteria | |
| M abscessus | Macrolide + amikacin, cefoxitin, imipenem iv 若病兆侷限於一處，藥物合併手術治療 |
| M chelonae | Clarithromycin + 至少一種藥敏試驗有效的抗生素 At least one susceptibility antibiotics |
| M fortuitum | two susceptibility antibiotics 二種藥敏試驗有效的抗生素 |

六、結語

非結核分枝桿菌常見於環境中許多地方，會造成人體多處的疾病。隨著醫療技術及藥物治療的發展，全身性的非結核分枝桿菌感染發生率已日漸下降，但非結核分枝桿菌所造成的肺部疾病有日漸攀升的趨勢。非結核分枝桿菌相關感染不易治療，臨床上需合併多

種抗微生物製劑及較長的療程，此外針對特定菌種分型及病人感染狀況，有時需合併外科手術才能達到最好的治療效果，而此時藥師照護相關感染症病人時，須注意藥物相關副作用、藥物間交互作用，並透過衛教以提升服藥順從性，使病人能接受完整療程。

七、參考資料

1. Horsburgh CR Jr. Epidemiology of Mycobacterium avium complex. In: Korvick JA, Benson CA, editors. Mycobacterium avium complex infection: progress in research and treatment. New York: Marcel Dekker; 1996. pp. 1–22.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Nontuberculous mycobacteria reported to the public health laboratory information system by state public health laboratories: United States, 1993–1996.
3. Runyon EH (January 1959). "Anonymous mycobacteria in pulmonary disease". The Medical Clinics of North America. 43 (1): 273–90. doi:10.1016/S0025-7125(16)34193-1. PMID 13612432
4. American Thoracic Society. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Joint Position Paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. Am Rev Respir Dis 1987;136:492.
5. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases
6. David E. Griffith , Timothy Aksamit ,
7. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 1979; 119:107.
8. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. Clin Infect Dis 1995;20:954–963.
9. Wolinsky E, Ryneerson TK. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. Am Rev Respir Dis 1968;97:1032–1037.