

# 非結核分枝桿菌肺病診治的新進展

文、圖 / 潘聖衛 馮嘉毅 蘇維鈞

台北榮民總醫院 胸腔部

## 前言

非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacterium, NTM) 是一種廣泛存在環境中的微生物，至今已知有約 200 種菌株分型，相對於結核菌分枝桿菌所受到醫界的重視，NTM 則因人傳人的感染風險極低，而較少受到注意。NTM 大多存在於自然界的水源及土壤中，不同 NTM 菌株分型之致病力不同，NTM 除了可在人體產生肺外感染及肺部移生 (pulmonary colonization) 外，更能造成肺部疾病 (NTM-pulmonary disease, NTM-PD)，NTM-PD 尤其好發生在有慢性呼吸道疾患如 COPD 及肺結核病史者，或免疫功能不全的族群包括營養不良、免疫抑制劑使用及自體免疫疾病等<sup>(1,2)</sup>。

本文回顧近十年來 NTM-PD 之相關文獻，從 2007 年美國胸腔醫學會 (ATS) 及感染症醫學會共同制定的 NTM 診治指引開始，介紹台灣本土資料及 2017 年由英國胸腔醫學會 (BTS) 編撰之 NTM-PD 指引，為臨床醫師溫故知新，期許醫界同好對 NTM-PD 的診斷治療有更多了解與共識。

## NTM 之流行病學

近二十年來，世界各地 NTM-PD 的發生率已越來越高，台灣本土的研究報告也指出，NTM-PD 發生率在 2000 至 2008 年間，已從每年每十萬人 1.26 人上升到 7.94 人之多<sup>(3)</sup>。一份台灣多醫學中心的 NTM-PD 研究更指出，在 2010 至 2014 年間，NTM-PD 發生率上升至每十萬人年有 46.0 人<sup>(2)</sup>。全球 NTM-PD 發生率上升的原因，除了是臨床醫師對 NTM-PD 的診斷認知增加外，還

包括 NTM 細菌檢測方法進步、生活環境變化 (水或土壤接觸增加及結核發生率下降) 及宿主因素 (人口老化及抗生素濫用) 等可能原因<sup>(1)</sup>。但全球 NTM-PD 發生率上升的現象，確實無法用檢測方法的進步來完全解釋，因此 NTM-PD 是需要正視且需積極診治的臨床問題。

NTM 菌種眾多，在傳統分類上 (如 Runyon classification) 多以菌株生長速度、形狀與對光線色素沉著 (pigmentation) 來做區分。依 NTM 培養是否在一週內形成菌落，可區分為慢速或快速生長型。慢速生長型中常見的分型 (species) 有 *Mycobacterium avium* complex (MAC，鳥型分枝桿菌複合群)、*M. kansasii* 及 *M. goodii* 等；而快速生長型常見的有 *M. abscessus* complex (Mabs，膿腫分枝桿菌群)、*M. fortuitum* 及 *M. chelonae* 等。台灣同大多國家一樣，最常見的 NTM-PD 菌種是 MAC 和 Mabs<sup>(3,4)</sup>；最近台灣多家醫學中心的研究也指出，2010 至 2014 年間 NTM-PD 主要盛行的菌種，在北台灣是 MAC (42.3%) 為主，而南台灣是 MAC (27.3%) 及 Mabs (27.7%) 二種共同盛行<sup>(2)</sup>。

## NTM-PD 之表現及診斷

根據 2007 年 ATS 制定的 NTM 診治指引，對於 NTM-PD 的診斷需先排除 NTM 在肺部的移生及其他共病症造成的肺部症狀，最後的診斷仍需要綜合臨床表現、影像變化及微生物上的證據來確立 (表 1)<sup>(5)</sup>。NTM-PD 症狀包括咳嗽、血痰、氣喘、發燒、夜間盜汗、食慾不振及體重減輕等。影像變化包括 1. 開洞病灶 (fibro-cavitary pattern)，常見於吸菸病人，且痰液抗酸

表1 美國胸腔醫學會於2007年發表之NTM-PD診斷要件<sup>(5)</sup>

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>臨床上 (第1及2點皆必備)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 呼吸道症狀，影像學在胸腔X光有 nodular 或 cavitory opacities，或在電腦斷層有 multifocal bronchiectasis with multiple small nodules 變化。</li> <li>2. 適當地排除了其他可能診斷。</li> </ol>                                                   |
| <p>微生物 (1至3點中任一成立)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 至少二套痰培養出 NTM，若需要可重覆驗痰。</li> <li>2. 至少一次支氣管沖洗液培養出 NTM。</li> <li>3. 經氣管或其他肺切片呈現分枝桿菌感染的組織病理變化 (有 granulomatous inflammation 或 acid-fast bacilli) 加上 (a) 切片培養出 NTM 或 (b) 至少一套痰或支氣管沖洗液培養出 NTM。</li> </ol> |

性抹片多呈陽性；2. 氣管擴張變化為主 (nodular bronchiectatic pattern)，病人多為無肺病痼疾的女性。微生物學上，需要有二套以上痰液培養 NTM 陽性才成立，或者需經由支氣管鏡檢查得到氣管肺泡沖洗液 (bronchoalveolar lavage) 培養長出一套 NTM，或有肺部切片檢體等侵入性檢查的微生物學證據<sup>(1)</sup>。過去有許多研究探討血清學的檢驗是否能正確診斷或排除 NTM-LD，但多數仍證據力不強或尚未被驗證。在 2007 ATS 的指引也指出，NTM-PD 的診斷確立並不代表病人一定要開啟治療，因為開啟治療與否，仍需考量個案接受治療的必要性、好處及風險來決定<sup>(5)</sup>。

## NTM 菌種鑑定、次分型及抗藥性

不同 NTM 分型有不同的致病力，如痰培養出 Mabs 有較高的機會為 NTM-PD 而非單純肺部移生；而培養出 *M. gordonae* 則多為短暫肺部移生或檢體染污<sup>(1)</sup>。近來許多研究想針對 NTM 之菌種做次分型 (subspecies) 鑑定，輔以其他影像變化支持 NTM-PD 的診斷，或鑑別移生和有意義之肺部感染。一篇 2015 年的研究指出，可將 MAC 行次分型鑑定出 *Mycobacterium avium*、*M. intracellulare* 及新分型 *M. chimaera* (分別佔有 54%、18% 及 28%)，分析發現帶有 *Mycobacterium avium* 和 *M. intracellulare* 的個案有較高比率符合 ATS 定義的 NTM-PD，而帶有 *M. chimaera* 的個案常見為免疫抑制劑使用者，雖較少為符合 NTM-PD 定義，但其復發或再感染的機會高<sup>(6)</sup>。

相較於 MAC 次分型研究著重臨床治療的預後分析，Mabs 次分型研究則因治療效果較差而多著重於抗藥性分析。目前 Mabs 可鑑定出三種次分型，分別為 *M. abscessus subsp. abscessus* (*M. a. abscessus*)、*M. abscessus subsp. massiliense* (*M. a. massiliense*) 及 *M. abscessus subsp. bolletii* (*M. a. bolletii*)，比例上為 *M. a. abscessus* 次分型及 *M. a. massiliense* 分別佔有 45-65% 及 20-55%，而 *M. a. bolletii* 所佔比率很少<sup>(7,8)</sup>。重要的是，因 Mabs 次分型皆可因 23S rRNA 基因突變而對巨環黴素 (macrolide) 有先天抗藥性 (constitutional macrolide resistance)；加上 *M. a. abscessus* 次分型帶有 functional erm(41) 基因，故有機會在於使用巨環黴素 1-2 週後產生誘發抗藥性 (inducible macrolide resistance)；相反地，*M. a. massiliense* 是帶有 dysfunctional erm(41) 基因，故不太有機會產生誘發性抗藥性。因此，巨環黴素之治療效果在 *M. a. massiliense* 比其他 Mabs 次分型較佳。

## 診斷流程及評估建議

### 一、懷疑 NTM-PD 時要做什麼檢查？

依據 2007 年 ATS 之 NTM 指引，診斷 NTM-PD 首重排除其他可能造成病人肺病的可能病因；病人合併其他肺部痼疾時，應評估並優先治療共病症，若仍無法改善時，再判定肺病是否為 NTM 所致。

在 2017 年 BTS 的 NTM-PD 指引中，針對微生物學證據之取得，需積極得到痰液 (必要時引痰)、或在痰培養陰性時進行氣管鏡檢查取得呼吸道檢體做抹片及培養檢查。而檢體培養出 NTM 時建議至少要進行菌種分型鑑定，若初步分型為 Mabs 時，則進一步做次分型鑑定 (subspecies identification)。針對有考慮治療的 NTM-PD 病人，於開啓治療前及治療反應不佳時，建議在 MAC 至少進行 clarithromycin 及 amikacin 藥物敏感性檢查；*M. kansasii* 進行 rifampicin 藥物敏感性檢查；Mabs 進行 clarithromycin 及 amikacin 藥物敏感性檢查。但為避免不必要之檢驗浪費，只在確認 NTM-PD 時建議做藥敏檢查。

在微生物學檢查後，如圖 1，建議對所

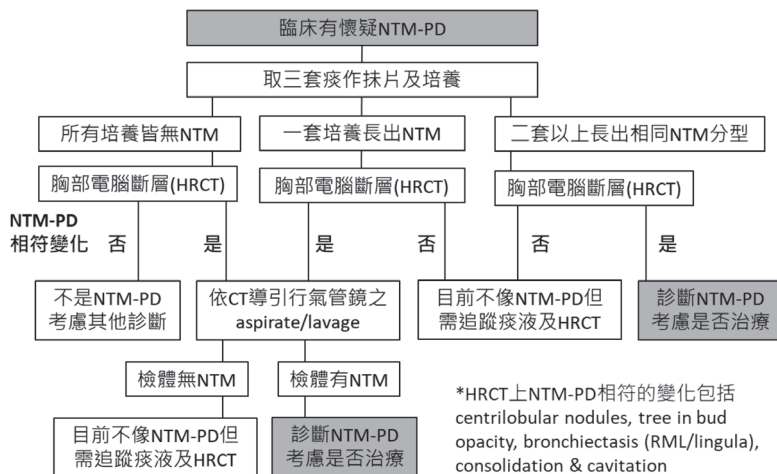


圖1 英國胸腔醫學會於2017年NTM-PD指引建議之診查流程圖<sup>(1)</sup>。

表2 NTM-PD開啟治療的參考依據<sup>(1)</sup>

| 病況惡化的指標                                         |                                                     | 考慮治療的需求                                                                                   |                    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 微生物學                                            | 影像學                                                 | 病人因素                                                                                      | 細菌因素               |
| 培養陽性率上升、抹片由陰轉陽性、或價數增加、MGIT長菌時間縮短、培養長出NTM為致病力強菌種 | 肺部病灶變大變多、開洞病灶產生或惡化、新生之實質化或tree-in-bud病灶、氣管擴張病灶變多或惡化 | 症狀或影像學上之嚴重度及惡化速度、暨存之肺病、共病症、需求是現在(如使用免疫抑制劑如anti-TNF- $\alpha$ )或未來(如預計做肺移植)、目標是清除細菌或減緩病況惡化 | 不同菌株分型之不同致病能力、菌量多少 |

有疑似NTM-PD病人進行胸部電腦斷層(high resolution computed tomography, HRCT)，來查明是否有相符的影像學變化，包括開洞性病灶、實質化、氣管擴張及centrilobular nodules或tree in bud opacity等，但需注意胸部電腦斷層無法分辨肺結核及NTM-PD，也無法區別不同之NTM分型，故檢體培養及菌種鑑定仍需進行。

## 二、診斷NTM-PD後如何決定開啟藥物治療？

從NTM-PD診斷確定到決定啟動治療有時相當困難，原因之一乃NTM-PD診斷較複雜且病程發展也較難預測；例如痰培養為MAC或Mabs的陽性個案，半數以上可為無症狀的肺部移生或有狀態但沒有病況惡化的肺病，其餘3-4成才屬臨床上有持續病況惡化的NTM-PD。換言之，NTM-PD有臨床症狀加劇、影像學惡化或微生物菌量變多等病況惡化(disease progression)的情形，較需要考慮開啟抗生素治療<sup>(1)</sup>；近期國外研

究即顯示，鳥型分枝桿菌肺部感染(MAC-PD)病人約有6成在3年內會有病況惡化，因而需要啟動抗生素治療，其餘個案並無惡化而不需用藥<sup>(9)</sup>。原因之二乃NTM-PD缺乏良好的處方；據統計國內外臨床醫師針對NTM-PD治療的比例只有約20-65%不等，一份國內研究則顯示在MAC-PD病人第一年近五成有影像學上的惡化，但只有約一成多有啟動治療<sup>(10)</sup>，這種以觀察追蹤為主而不治療之原因，乃因NTM-PD缺乏具實證的標準治療處方，且藥物治療副作用頗多。

然而，治療有其必要性，因不治療的NTM-PD病人，其肺功能及存活率也往往較差<sup>(11,12)</sup>，但開啟治療與否需考量NTM-PD嚴重程度、其病況惡化的風險、病人有否共病症及其預期治療目標等，這些項目都需一段時間的追蹤評估(包括症狀、影像學及培養結果)，以決定是否開啟治療。

在2017年的BTS指引比ATS指引進一步強化病況惡化(disease progression)的概念，即確認病人是否有因NTM造成病況惡化可做為開啟治療的依據，有病況惡化的NTM-PD病人有較高的治療需求<sup>(1)</sup>。有關病況惡化的指標及考慮治療的因素條件於表2。

## NTM-PD個別化治療

根據2017年BTS之NTM-PD指引，NTM-PD診斷時需同時確認NTM菌株分型及檢定藥物敏感性，一旦病人有病況惡化及治療需求時，才能依NTM不同分型作治療建議。以下針對最為常見之MAC、Mabs及*M. kansasii*造成的肺病，依其分型、次分型及抗藥性，做個別化治療處方的介紹。

### 一、鳥型分枝桿菌肺部感染(MAC-PD)治療

針對MAC-PD，首先建議要區分個案為

表3 MAC-PD 治療分類及處方<sup>(1,13)</sup>

| 2017 年 BTS 指引之 MAC-PD 診療分類及建議抗生素處方 (治療需持續至培養陰轉後 12 月)                                                              |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Non-severe MAC-PD<br><br>(無任何嚴重感染之指標因子)                                                                            | Severe MAC-PD<br>(有任一指標因子: acid-fast bacilli (AFB)-smear positive respiratory tract samples, radiological evidence of lung cavitation /severe infection, or severe symptoms/signs of systemic illness) | Macrolide-resistance MAC-PD                                                                                                                                           |                                                                                                       |
| 每週三次之 (A/CER TIW)<br>Azithromycin 500mg (或 Clarithromycin 500mg bid)<br>加 Ethambutol 25mg/kg<br>加 Rifampicin 600mg | 每日一次之 (A/CER QD)<br>Azithromycin 250mg (或 Clarithromycin 500mg bid)<br>加 Ethambutol 15mg/kg<br>加 Rifampicin 600mg<br>考慮針劑之 Amikacin 至少 3 個月或吸入型的 amikacin                                              | 每日一次之 (H/MER QD)<br>Isoniazid 300mg (+Pyridoxine 10mg) (或 Moxifloxacin 400mg)<br>加上 Ethambutol 15mg/kg<br>加上 Rifampicin 600mg<br>考慮針劑之 Amikacin 至少 3 個月或吸入型的 amikacin |                                                                                                       |
| 2018 年 David E. Giffith 回顧 MAC-PD 診療分類及建議抗生素處方                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |                                                                                                       |
| Nodular/bronchiectatic disease                                                                                     | Cavitary disease                                                                                                                                                                                       | Severe or previously treated disease                                                                                                                                  | Macrolide-resistance MAC-PD                                                                           |
| 每週三次 macrolide 加 Ethambutol 加 rifamycin (TIW)<br>(嚴重或開洞病灶不適用)                                                      | 每日一次 macrolide* 加 Ethambutol 加 rifamycin, 考慮使用針劑。大病灶或困難治療可考慮手術。                                                                                                                                        | 每日一次 macrolide* 加 Ethambutol 加 rifamycin 加針劑如 Amikacin。                                                                                                               | 每日一次 Ethambutol 加 rifamycin** 加針劑如 Amikacin, 並考慮手術。Rifamycin 中雖 Rifabutin 對病人較難適應, 但抗菌性優於 Rifampicin。 |

\* 依 2007 年 ATS 指引每日 macrolide 建議用 azithromycin 250–300 mg 或 clarithromycin 500–1,000 mg (體重 <50kg 可用 500mg)。\*\* 每日 rifamycin 建議用 Rifabutin 150–300 mg (體重 <50kg 用 150mg) 或 rifampin 450–600 mg (體重 <50kg 用 450mg)。

表4 Mabs-PD 治療導向之抗藥性分型(phenotype)<sup>(4)</sup>

|                          | Macrolide 無抗藥性            | 具有誘發性抗藥性                                       | 具高度先天抗藥性              |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|
| Clarithromycin 第 3-5 天藥敏 | Susceptible               | <i>Susceptible</i>                             | Resistant             |
| Clarithromycin 第 14 天藥敏  | Susceptible               | <i>Resistant</i>                               | Resistant             |
| 可能相符的抗藥基因                | erm(41) 基因為 dysfunctional | erm(41) 基因為 functional                         | 23S ribosomal RNA 點突變 |
| 可能相符的菌株分型                | <i>M. a. massiliense</i>  | <i>M. a. abscessus</i> 或 <i>M. a. bolletii</i> | 任何次分型皆可               |

severe或non-severe MAC-PD。其中，severe MAC-PD為有任何嚴重感染之指標因子者(表3)，每日口服用藥包含macrolide、ethambutol及rifampicin藥，並考慮使用針劑之amikacin至少3個月或吸入型的amikacin。反之，若無任一因子則為non-severe NTM-PD，可以採用每週三次之口服治療，直至培養陰性後12個月。若痰培養之MAC為macrolide resistance，則macrolide可以isoniazid或moxifloxacin取代，同時考慮使用amikacin。因2017年之BTS建議治療分類和2007年ATS稍有不同，表3加上David E. Giffith教授

(2007年ATS指引作者之一)在2018年一篇文獻回顧的建議<sup>(13)</sup>。詳細之MAC-PD治療分類及用藥劑量如表3。

## 二、膿腫分枝桿菌肺部感染(Mabs-PD)治療

依據2017年BTS指引，Mabs-PD治療首先要區分Mabs是否為對macrolide無抗藥性(clarithromycin susceptible isolates)、具有誘發性抗藥性(inducible macrolide resistance)或是對macrolide高度先天抗藥性(constitutional macrolide resistance)者。此治療導向之抗藥性分型(phenotype)，各自有特別之藥物敏感性、抗藥

表5 Mabs-PD 治療分類及處方<sup>(1,14)</sup>

| 2017 年 BTS 指引之 Mabs-PD 診療分類及建議抗生素處方 (治療需持續至培養陰轉後 12 月)                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mabs 對 macrolide 無抗藥性 或 具有誘發性抗藥性                                                                                                                                                                                                                                              | Mabs 對 macrolide 生天高度抗藥                                                                                                                                                                                                       |
| <b>在 initial phase (用藥至少 1 個月*)</b><br>每日使用針劑 Amikacin 15 mg/kg (或 15–25 mg/kg tiw**)<br>加針劑 tigecycline 50 mg bid<br>加針劑 imipenem 1 g bid (若可以適應才使用)<br>加口服 Azithromycin 250-500 mg qd<br>(或 Clarithromycin 500 mg bid)                                                      | <b>在 initial phase (用藥至少 1 個月*)</b><br>每日使用針劑 Amikacin 15 mg/kg (或 15–25 mg/kg tiw**)<br>加針劑 tigecycline 50 mg bid<br>加針劑 imipenem 1 g bid (若可以適應才使用)                                                                         |
| <b>在 continuous phase</b><br>吸入型的 amikacin**<br>加口服 Azithromycin 250-500 mg qd<br>(或 Clarithromycin 500 mg bid)<br>加以下 1-3 種口服藥 (依藥敏及病人適應): clofazimine 50-100 mg qd, linezolid 600 mg qd or bid, minocycline 100 mg bid, moxifloxacin 400 mg qd, co-trimoxazole 960 mg bid   | <b>在 continuous phase</b><br>吸入型的 amikacin**<br>加下列 2-4 種口服藥 (依藥敏及病人適應): clofazimine 50-100 mg qd, linezolid 600 mg qd or bid, minocycline 100 mg bid, moxifloxacin 400 mg qd, co-trimoxazole 960 mg bid<br># 不建議使用 macrolide |
| 2018 年 Kevin Winthrop 回顧 Mabs-PD 診療分類及建議抗生素處方                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                               |
| 一般治療原則                                                                                                                                                                                                                                                                        | Macrolide 抗藥議題                                                                                                                                                                                                                |
| <b>在 induction phase(用藥至少 4-8 週)</b><br>使用 3-4 處方 (包含 2 種針劑), 一般至少包含 Imipenem 或 Cefoxitin 加上 Amikacin 使用 4-8 週 (Amikacin 10-15 mg/kg, 於年紀大或長期治療可用 10mg/kg, 考慮 TIW 減少毒性), 同時加上 macrolide。<br>若 Amikacin 或 Imipenem/Cefoxitin 無法使用, 可選用 Tigecycline 替代 (建議 50mg/day, 以降低腸胃道副作用) | 用藥建議不明, 但指出 Macrolide 抗藥機轉很多, 不限於 erm(41) 基因。<br><br>但比起 clarithromycin, azithromycin 可能較少產生誘發性抗藥性。<br>此外, 因 azithromycin 更有活性、病人耐受較佳、有較少藥物交互作用、可一日服用一次及其在呼吸道的抗發炎效果等, Azithromycin 在 Mabs-PD 治療上是比 clarithromycin 較佳選擇。       |
| <b>在 suppressive phase</b><br>使用至少 2 種口服或吸入型抗生素。吸入型 amikacin 在 Mabs-PD 效果的相關研究乃在進行中。                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                               |

\* 2017 年 BTS 指引建議對 macrolide 具有誘發性抗藥或生天高度抗藥之 Mabs-PD 病人, 可依病人耐受性, 考量在 initial phase 延長 IV form 藥物的時間至長 3-6 個月。若針劑 amikacin 無法使用或需長期治療者, 可考慮以吸入型 amikacin 替代 (未來台灣若引進此藥物後, 可依指引選用治療)。\*\* 若個案為 amikacin resistance (如最小抑菌濃度 MIC >64 mg/L 或菌株基因檢測為 16S rRNA 基因有抗藥突者), 則以其他藥物替代 amikacin。

基因鑑定及菌株次分型鑑定結果。詳細區分如上表 4。

依據 2017 年 BTS 指引, 若 Mabs 對 macrolide 無抗藥或具有誘發性抗藥性, 則病人用藥在 initial phase 可給口服 macrolide 加上針劑 amikacin、tigecycline 及 imipenem (若可適應), 建議針劑至少 1 個月 (誘發性抗藥性者可延長針劑 3-6 個月), 之後用吸入型的 amikacin 及續用 macrolide, 並選用其他 1-3 種口服藥物, 直至培養陰性後 12 個月。若對 macrolide 高度先天抗藥, 則其用藥在 initial phase 可選用 IV amikacin、

tigecycline 及 imipenem (若可適應) 至少 1 個月, 並考慮延長 IV form 藥物的時間至長 3-6 個月, 之後用吸入型的 amikacin 及選用其它 2-4 種口服藥物, 直至培養陰性後 12 個月。因 2017 年之 BTS 建議治療處方和 2007 年 ATS 稍有不同, 表中附上 Kevin Winthrop 教授 (2007 年 ATS 指引作者之一) 發表在 2018 年一篇文獻回顧的建議<sup>(14)</sup>。詳細用藥劑量如表 5。

### 三、*M. kansasii*-肺部感染治療

針對 *M. kansasii* 造成的肺病, 在無 rifampicin 抗藥時, 治療可每日給予口服 rifampicin 600mg、

ethambutol 15mg/kg 及 isoniazid 300mg，其中 isoniazid 可用 macrolide 替代 (azithromycin 250mg qd 或 clarithromycin 500 mg bid)，持續直至培養陰性後 12 個月<sup>(1)</sup>。

#### 四、外科治療的角色

當 NTM-PD 診斷確定或治療反應不佳時，皆需考慮外科切除肺部病灶的角色。外科切除適應症包括 NTM-PD 是局部且是嚴重的或開洞性病灶。在 Mabs-PD 若需手術切除時，建議至少經過 4-8 週藥物治療後再手術。若切除的是單一個 NTM 感染的肺節結，後續的抗生素治療可以考慮不使用<sup>(1,13,14)</sup>。

#### NTM 病人治療預後及追蹤

NTM-PD 治療成功，指的是病人的治療發生培養陰轉 (culture conversion) 後 12 個月都沒有復發，依 2017 年 BTS 指引定義培養陰轉為最少在 3 個月的時間內有連續三套痰檢體培養沒有長出 NTM，而沒痰病人有一次支氣管沖洗液 (bronchial wash) 培養陰性即可。但在培養陰轉後若有二套培養又長出 NTM，則稱為再發 (recurrence)，而基因比對可以區別是復發 (relapse) 或再感染 (reinfection)。若治療 12 個月都沒有培養陰轉則稱為治療困難 (refractory disease)。

依 2017 年 BTS 指引建議，治療中及完成治療後 12 個月內皆每 3 個月驗痰，若無痰可驗建議第 6 及 12 個月行氣管鏡檢查 (如 bronchoalveolar lavage)；影像學上建議開啓治療時及完治時建議都能有胸腔電腦斷層評估<sup>(1)</sup>。事實上，較早期研究顯示 MAC-PD 的治療成功率是只有約 50-60%，且治療停藥後微生物學復發者約三分之一<sup>(15-17)</sup>。而 Mabs-PD 治療雖有 7-8 成的影像學進步及症狀改善，但也只有 58% 病人能持續痰培養陰性超過 12 個月，治療停藥後微生物學復發者約四分之一<sup>(18,19)</sup>。因此，對 NTM-PD 病人，需有適當治療前評估及良好的預後說明。

另外，很重要的一點是，MAC-PD 的治療過程中約有 2-4 成病人因副作用而需調整用藥，而 Mabs-PD 治療中藥物副作用導致停藥者更達 6 成之多<sup>(18,20)</sup>。所以一旦決定開啓 NTM-

PD 治療後，除了心繫治療反應外，更要注意治療相關的副作用，以減少副作用造成病人傷害。其中，macrolide 可能會有腸胃道副作用、QTc prolongation 及聽力損傷 (在老人家需尤其小心)，一有內耳狀況即建議停藥；amikacin 則有耳毒性及腎毒性，需監測藥物濃度及腎功能；而 ethambutol 則要注意對視力損傷，尤其是每日使用時<sup>(1)</sup>。

#### 結語

目前我們仍以 2007 年 ATS 指引診斷 NTM-PD，但 2017 年 BTS 指引已明確提出 NTM 菌種分型鑑定之重要性，同時建議追蹤評估病人是否有症狀惡化需要開啓治療。我們選擇適當個案，依 NTM 分型及抗藥性資料，採取個別化之抗生素治療，必要時合併外科手術。雖然 NTM-PD 治療相對困難，若針對適當的個案積極治療，同時追蹤副作用，實能為 NTM-PD 病人改善病情，值得醫界同好共同努力。

#### 參考文獻

1. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al.: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017; 72(Suppl 2): ii1-ii64.
2. Huang HL, Cheng MH, Lu PL, et al.: Epidemiology and predictors of NTM pulmonary infection in Taiwan - a retrospective, Five-year multicenter study. Sci Rep 2017; 7: 16300.
3. Lai CC, Tan CK, Chou CH, et al.: Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. Emerg Infect Dis 2010;16:294-296.
4. Shu CC, Lee CH, Hsu CL, et al.: Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. Lung 2011; 189: 467-474.
5. 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:

- 367-416.
6. Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, et al.: Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1310-1317.
7. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, et al.: Oral macrolide therapy following short-term combination antibiotic treatment for *Mycobacterium massiliense* lung disease. *Chest*; 150: 1211-1221.
8. Kehrman J, Kurt N, Rueger K, et al.: Geno type NTM-DR for identifying *Mycobacterium abscessus* subspecies and determining molecular resistance. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1653-1655.
9. Hwang JA, Kim S, Jo KW, et al.: Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J* 2017; 49. pii: 1600537.
10. Pan SW, Shu CC, Feng JY, et al.: Microbiological persistence in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: The Predictors and the impact on radiographic progression. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 927-934.
11. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, et al.: Predictors of 5-year mortality in pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 408-414.
12. Lee MR, Yang CY, Chang KP, et al.: Factors associated with lung function decline in patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *PLOS ONE* 2013; 8: e58214.
13. Griffith DE: Treatment of *Mycobacterium avium* complex (MAC). *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 351-361.
14. Strnad L, Winthrop KL: Treatment of *Mycobacterium abscessus* complex. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 362-376.
15. Field SK, Fisher D, Cowie RL: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004; 126: 566-581.
16. Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al.: Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1283-1289.
17. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med* 2007; 101: 130-138.
18. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, et al.: Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 896-902.
19. Jarand J, Levin A, Zhang L, et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 565-71.
20. Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al.: Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 96-103.

