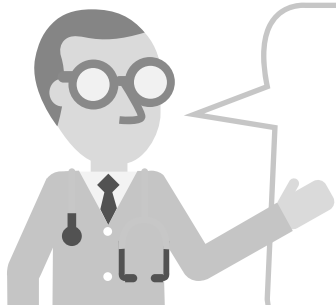


痰培養出非結核分枝桿菌 甚麼時候該治療？

◎王振源／臺大醫院胸腔內科



結核病 (tuberculosis) 是世界上最重要的傳染病之一，在全世界公共衛生與臨床醫護共同努力之下，結核病的發生率已逐年下降。但同屬分枝桿菌屬 (Mycobacterium) 之非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria, 簡稱 NTM)，在過去的 20 年當中，在世界各地造成的疾病盛行率卻有增加的趨勢，逐漸演變成人類健康的另一項威脅。



非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria)，也稱為“非典型 (atypical)”、“伺機性 (opportunistic)”、或是“環境中的 (environmental)”分枝桿菌，普遍存在於人類的生活環境，包括土壤、自來水、和塵土中。

過去曾被視為是呼吸道檢體中的汙染菌 (contaminants)，漸漸被醫學界發現可以在人類身上造成慢性惡化的肺部疾病，尤其是在一些特別容易感染的族群 (susceptible hosts)，像是支氣管擴張 (bronchiectasis)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease) 這些慢性肺部疾病 (chronic lung disease) 病人。

與結核菌不同的是，絕大多數的非結核分枝桿菌並不會造成人與人之間的傳染。非結核分枝桿菌引起的人體感染中，大約百分之 75~94 發生在肺部，但也可以發生在淋巴腺、軟組織，甚至造成全身性散佈感染 (disseminated infection)。

確切造成非結核分枝桿菌感染盛行率上升的原因仍不是很確定，但推測與診斷鑑定技術之進步、使用免疫抑制劑、罹患自體免疫疾病、慢性肺部疾病、或人類免疫不全病毒感染者的增加都有相關。

因為不像結核病一樣需要通報衛生機構，加上非結核分枝桿菌肺部感染的診斷除了需要符合細菌學的條件之



外，還需要臨床症狀與影像表現綜合判斷，大規模的流行病學資料仍舊不足，大部分現有的報告，都是單一中心（single-center）、橫斷面（cross-sectional）的研究。

臺灣地區雖然是非結核分枝桿菌的盛行地區，目前多中心的研究資料仍舊相當有限。

在最近發表的一個臺灣地區南北兩大醫學中心共六家醫院的長期觀察研究中，作者估計非結核分枝桿菌肺部感染的發生率約為每年每十萬人口 46.0 人次，與國外報導不同的是並沒有女性居多（female predominance）的情況。而最常見的肺部共病（pulmonary comorbidity）是陳舊性肺結核和慢性阻塞性肺病；感染的菌種北台灣以 *M. avium intracellular complex* (MAC) 為主，而南台灣則以 MAC 和 *M. abscessus* 不分上下。

而在所有痰檢體中培養出非結核分枝桿菌的病人中，原本就有陳舊性肺結核或慢性阻塞性肺病、菌種鑑定為 *M. kansasii* 或 *M. abscessus* 的病人，較容易產生非結核分枝桿菌肺部感染。這樣的資料告訴大家，縱使是像臺灣這樣的一個小島，不同的地區、緯度、環境，非結核分枝桿菌肺部感染的流行病學特徵仍會有不同，凸顯出本土研究的重要性。

不同於結核病診治上的清楚單純、文獻資料豐富，非結核分枝桿菌肺部感染的臨床處理，有不少的模糊、灰色地帶，照顧上更困難決斷。以下筆者提出三個臨床上最常見的問題加以論述，供讀者參考。

痰中有非結核分枝桿菌就是肺部感染 (pulmonary infection) 嗎？

痰檢體中培養出非結核分枝桿菌，可能是檢體、實驗室操作過程中的汙染（contamination），也可能僅僅是肺部寄生（pulmonary colonization），不一定是肺部感染（pulmonary infection）。與結核菌不同的是，非結核分枝桿菌的致病性一般較低。

痰中出現結核菌，除非證實檢體汙染，否則應該視為活動性結核病（active tuberculosis）治療；相反的，如果沒有相對應的臨床症狀與肺部影像表現，單單只有痰中出現非結核分枝桿菌，應該都不能算是“感染”的狀態。

近 20 年來，每十年有一次非結核分枝桿菌肺部感染診治指引的出版或翻新，最早的是 1997 年美國胸腔科醫學會（American Thoracic Society）和感染症醫學會（Infectious Disease Society of America）共同發佈的指引，刊登在 American Journal

of Respiratory and Critical Care Medicine；這份指引歷經 10 年後，在 2007 年有了第二版，同樣刊登在 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 這本當時胸腔科的首席國際醫學雜誌。這一版已使用超過 10 年，目前未有再版。而英國胸腔醫學會（British Thoracic Society）則在 2017 年初次針對非結核分枝桿菌肺部疾病發佈診治指引，刊登在 Thorax 這本國際知名期刊。

對於診斷的部分，三個診治指引的概念相似，同樣認為診斷非結核分枝桿菌肺部感染，必須要符合下面四個條件：

一、微生物學上的證據：概念上，這是希望能夠證明有非結核分枝桿菌的持續存在或者組織深部感染。所以，如果是痰檢體，會需要兩套不同時間的檢體培養出相同菌種的非結核分枝桿菌；或者，有一套支氣管沖洗液（bronchial wash）或灌洗液（lavage）證實非結核分枝桿菌存在肺部深層；抑或是肺部組織切片（lung biopsy）有典型非結核分枝桿菌感染之病理變化，例如肉芽腫性發炎反應（granulomatous inflammation）或者耐酸性菌（acid-fast bacilli），同時又有一套痰檢體培養出非結核分枝桿菌，藉此證實肺部組織感染。

二、典型的呼吸道症狀。

三、典型影像學變化：胸部 X 光或電腦斷層顯示有結節（nodular）或開洞（cavitary）病灶。

四、排除其他可能的診斷。


必須特別說明的是，所謂典型的呼吸道症狀指的並不是只要有咳嗽、咳痰、咳血、氣喘等就算是具有典型的症狀，因為大部分痰檢體培養出非結核分枝桿菌的病人，原本就可能有慢性肺部疾病，例如支氣管擴張，這樣的病人，原本就會有呼吸道症狀，不足為奇。

在這些病人身上，如何確定呼吸道症狀可以歸因於非結核分枝桿菌的感染，而不是原本的慢性肺部疾病、或一般常見細菌性感染？這一點，在各個診治指引中並沒有很好的描述，不過，基本上應該要先針對病人原本的疾病，做好最佳的照顧，像是營養支持（nutritional support）、肺部物理治療（chest physiotherapy）、化痰、一般抗生素治療等等，若臨床症狀仍舊無法改善，甚至有臨床、影像惡化的徵兆，此時才比較能夠確定病人的臨床症狀真的是因為非結核分枝桿菌感染所造成，也就是第四點所說的，排除其他可能的診斷。

此外，雖然診治指引當中並沒有特別要求一定要有胸部電腦斷層檢查，但

隨著設備的普及、醫療的進步，加上電腦斷層檢查所得到的詳細結果，有助於嚴重度、預後、甚至外科手術治療的判斷，因此，胸部電腦斷層檢查已漸漸被視為非結核分枝桿菌肺部感染病人的必要檢查。

診斷非結核分枝桿菌肺部感染，就一定要治療嗎？

A graphic of a stethoscope, with the earpiece and chest piece connected by a tube, positioned to the left of the text.

過去的報告告訴我們，不同的非結核分枝桿菌菌種，臨床重要性（clinical relevance）差別很大。來自於荷蘭的報導顯示，*M. malmoense*、*M. xenopi*、*M. szulgai*、*M. kansasii*、*M. celatum*、以及 *M. genavense*，比其他的菌種更容易造成肺部感染及疾病惡化。

這幾隻菌，在臺灣地區要以 *M. kansasii* 最為常見；在美國和日本，*M. kansasii* 則是非結核分枝桿菌中造成肺部感染的第二常見菌種。

一直以來，*M. kansasii* 就被認為是非結核分枝桿菌中致病力最強的一個菌種，最常感染的部位在肺部，臨床上的表現與結核病幾乎相同，甚至有些報告指出就像結核病一樣，檢體中只要出現 *M. kansasii*，就一定代表感染。然而在一篇文獻回顧中，作者統計了 19 篇報告，發現在所有呼吸道

檢體培養出 *M. kansasii* 的個案中，有 38% 的人臨床上不符合肺部感染的診斷。

而在臺大、高醫兩大醫療體系的資料回顧中也發現，由 2010 年到 2016 年的七年當中，符合診治指引中 *M. kansasii* 肺部感染的所有 225 個人次，在為期一年的追蹤過程中，只有 132（58.7%）個人次有影像學上的惡化（radiographic progression）。

也就是說，縱使是像 *M. kansasii* 這樣致病力高的非結核分枝桿菌，診斷肺部感染的病人，也有超過 40% 的個案不會有臨床的惡化！更何況是其他的非結核分枝桿菌菌種。

在另一個本土的病歷資料回顧研究中，臺北榮民總醫院與臺大醫院總共 126 位 *M. avium complex* 肺部感染的病人中，總共有 104 人後續有追蹤影像檢查，在這當中只有 49（47.1%）個病人於追蹤過程中發生影像學的惡化。

對於這種臨床症狀、影像檢查惡化的非結核分枝桿菌肺部感染，似乎有越來越多人以“非結核分枝桿菌肺部疾病（lung disease）”來稱呼。雖然有些零星的報告指出，痰抗酸性染色塗片（acid-fast smear）陽性、影像學上纖維空洞病灶（fibrocavitary lesion）、體重過輕、C 反應蛋白（c-reactive

protein) 過高等等,可能可以用來預測誰會進展為非結核分枝桿菌肺部疾病,無法穩定保持非結核分枝桿菌肺部感染狀態。

但目前仍然沒有任何一個預測因子經過反覆的印證確認可以有效預測病人的預後。

因此,臨床醫師目前除了透過審慎而持續的臨床追蹤,並沒有辦法在一開始就能夠準確挑出未來即將惡化的肺部疾病病人來早期投予有效治療。如果所有符合非結核分枝桿菌肺部感染的人都加以治療,當中可能會有接近一半的病人是根本不必服藥的!

另一方面,雖然不同的非結核分枝桿菌治療藥物略有不同,但不外乎是針劑的 aminoglycoside、tigecycline,以及口服的 macrolide 類藥物、rifamycin 類藥物、ethambutol、linezolid、tetracycline 類藥物等等,而且通常需要持續使用超過一年的時間。

因此在治療當中,可能會有高達兩成以上的病人會出現若干藥物副作用、甚至必須中斷治療。

因此,臨床醫師面對非結核分枝桿菌肺部感染的病人,縱然已經明確知道病人是肺部感染、而不是肺部寄生,也建議先觀察一段時間,通常是三個月到半年。

若在這段時間當中,發現病人的臨床症狀、影像檢查有惡化的跡象,才開始啟動非結核分枝桿菌的治療。

非結核分枝桿菌肺部疾病的治療,只靠藥物夠嗎?

這個問題,其實在前面已經有稍稍提過。

因為大多數非結核分枝桿菌肺部疾病的病人,都是因為肺部有結構上的不正常(最常見的是支氣管擴張)、或者是免疫力低下,才間接導致非結核分枝桿菌的感染。



因此,只靠藥物治療非結核分枝桿菌絕對是不夠的。在預期病人未來有可能必須接受非結核分枝桿菌治療時(或者是上一段當中所說的觀察期開始),一定得要先針對病人罹患的系統性和肺部共病、以及生活起居,給予最佳的照顧,包括下列幾點:

- 一、定時就醫,控制好原有的系統性疾病,例如糖尿病的病人必須好好控制血糖。
- 二、戒菸。這是一定必須要做到的改變,沒有戒菸,非結核分枝桿菌治療的效果會大打折扣。
- 三、建議照會營養師,補充足夠的營養,維持 body-mass index 在正常的範圍。

四、有慢性肺部疾病，例如支氣管擴張和慢性阻塞性肺病的病人，一定要衛教病人，讓病人知道如何進行肺部物理治療，包括姿勢引流、拍痰、氣霧治療（aerosol therapy）、吐納、清痰等等。除了病人之外，診治醫師應該進一步了解，誰可以協助病人進行肺部物理治療，這個人也必須一起接受衛教。

五、適度運動。

六、避免出入公共場所或人多的室內，或儘可能戴上口罩，以避免呼吸道感染。

七、接受肺炎雙球菌疫苗及流感疫苗，避免進一步呼吸道的傷害。

另外，診治醫師也應該儘可能照會胸腔外科醫師，確認是否有可能以微

創手術方式切除嚴重的局部病灶，例如右中肺葉廣泛而全面的囊狀支氣管擴張導致膿瘍（cystic bronchiectasis with abscess formation）。

因為這樣的病灶中，非結核分枝桿菌的菌量非常非常大，藥物的穿透力也不高，單單以藥物處理，不但效果不佳，更容易產生抗藥性。

再者，這些結構上的異常，如果不加以移除，就算這一次的非結核分枝桿菌肺部疾病可以成功治癒（cure），未來復發（relapse）、再次感染、或產生其他長期併發症（例如咳血）的機會也比較高。

因此，如果能夠以相對安全的手術方式切除這些嚴重的局部病灶，對於此次的治療與日後的肺部健康，應該都是有幫助的。

結論

雖然絕大多數的非結核分枝桿菌肺部感染，都不像結核病有人傳人的擔憂，但是處理這類的病人，往往有更多的考量，治療前需要更耐心的衛教、一段時間的觀察，治療時則有賴病人、家屬、醫療團隊間的相互合作。痰檢體中有非結核分枝桿菌，不代表一定是非結核分枝桿菌肺部感染，更不意味著一定會是日漸惡化的非結核分枝桿菌肺部疾病。

不論是醫師或者是病人，面對單純的非結核分枝桿菌肺部寄生，應該有和平共存的包容與耐心；面對非結核分枝桿菌肺部感染，就該有“勿恃敵之不來，恃吾有以待之”的警覺與準備；而面對非結核分枝桿菌肺部疾病，則該有背水一戰、長期奮鬥的體認與決心。

