台灣兒童肺炎黴漿菌感染暨抗藥性現況及治療建議

林明儒[1]　陳志榮[2]

林口長庚醫院　[1]兒童一般醫學科　[2]兒童感染科

在全面施打接合型肺炎鏈球菌疫苗後，嚴重肺炎鏈球菌感染之兒童肺炎病例急遽減少，肺炎黴漿菌成為台灣兒童社區型肺炎重要的致病菌之一，雖然大多數患者症狀輕微，近年來嚴重的黴漿菌肺炎兒童病例有增加趨勢。一般而言，黴漿菌肺炎之患童的精神活動力不會受到太大影響，素有「行走型肺炎」(Walking pneumonia) 之稱。傳統以巨環黴素為主要治療藥物。然而，在 2000 年開始由日本逐漸遍及全世界的巨環黴素抗藥肺炎黴漿菌，是一個急需注目的公衛議題，台灣由 2010 年開始至 2018 年的流行病學研究結果顯示，巨環黴素抗藥肺炎黴漿菌在兒童族群中有顯著上升的現象，很可能是兒科大量使用長效型巨環黴素下的結果。隨著抗藥性增加的情形，治療的困難度也隨之上升。在針對巨環黴素治療反應不佳的患者，可以考慮其年齡與臨床表徵嚴重度，使用多喜黴素 (doxycycline) 或氟奎諾酮類 (fluoroquinolone) 的抗生素治療。臨床上，仍需合理使用抗生素，避免濫用巨環黴素治療慢性咳嗽或上呼吸道感染，以減緩抗藥性之產生。（**感控雜誌 2020:30:43-48**）

關鍵詞： 台灣、兒童、肺炎、肺炎黴漿菌、巨環黴素、抗藥性

前　言

肺炎黴漿菌是一種不具細胞壁，大小介於細菌與病毒之間且是目前發現最小並且能自行繁殖的病原體，可以在動植物身上發現，分佈很廣。此菌為兒童非典型肺炎常見致病菌之一，一年四季均可見感染案例，唯好發於春、夏之交及秋天，主要感染途徑是經由飛沫傳染，感染後潛伏期

民國 108 年 9 月 2 日受理
民國 108 年 9 月 9 日修正
民國 108 年 12 月 18 日接受刊載

通訊作者：陳志榮
通訊地址：333桃園市龜山區復興街5號
連絡電話：(03) 3281200轉8202

DOI: 10.6526/ICJ.202002_30(1).0005

為 1~4 週。感染後臨床症狀可由毫無症狀，到上呼吸道感染、咽炎、細支氣管炎及肺炎。感染初期患童會出現輕微發燒、全身疲倦無力及頭痛等類流感症狀，接著 2~4 天會出現持續性乾咳，有些氣喘的病童，可以因為黴漿菌感染而使氣喘發作症狀變的更嚴重。即使造成肺炎，一般而言，患童的精神活動力不會受到影響，故此菌造成的非典型肺炎素有「行走型肺炎」(Walking pneumonia) 之稱。除了下呼吸道感染以外，少部分肺炎黴菌可以造成肺外症狀進而侵犯中樞神經、心臟、肝臟、腸胃道、血液、肌肉關節病變及皮疹 (如多型性紅斑)。

流行病學

根據美國在 2015 全國性施打肺炎鏈球菌疫苗後 (Post pneumococcal conjugate vaccine era) 針對兒童社區型肺炎流行病學的研究中，可以發現除病毒感染外，總體而言肺炎黴漿菌所佔致病率約為肺炎鏈球菌的 2 倍，而從年齡分佈上來看，肺炎黴漿菌主要好發在 5 歲之後的學齡兒童族群[1]。

而在台灣兒童社區型肺炎流行病學方面，在 2001 年全面性施打肺炎鏈球菌疫苗前林口長庚醫院陳志榮教授的研究中可以看出，肺炎黴漿菌 (約佔 38%) 為僅次於肺炎鏈球菌 (約佔 42%) 的致病原[2]。在年齡分佈上面，台灣兒童肺炎黴漿菌感染於 3 歲之後比率便有顯著上升，略早於歐美地區的兒童，5 歲之後一樣為最常見的致病原。而在全面施打肺炎鏈球菌疫苗後，根據台灣兒童感染症盟 (Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance, TPIDA) 在 2011 年到 2012 所做的全國性流行病學調查，總體而言肺炎黴漿菌依然為第二常見的致病原 (約佔 22%)，僅次於肺炎鏈球菌 (約佔 30%)，5 歲之後的學齡兒童族群為最好發族群，唯 2 歲之後所佔比例便逐漸有上升的趨勢，顯示肺炎黴漿菌在台灣兒童社區型肺炎好發族群似乎有年輕化的趨勢。

診斷方法

黴漿菌可以在洋菜膠或肉汁培養皿上自由生長，對有經驗的人員來說是相當容易的。然而由於黴漿菌的生長十分的緩慢，所以培養病原菌，在臨床的使用上通常幫助不大。過去臨床會由偵測冷凝集素 (Cold agglutinins) 來診斷肺炎黴漿菌感染，然而僅 50% 病人在感染 1 週後有冷凝集素 titer 上升的現象，且此現象許多其他細菌及病毒感染後均會發生，故敏感性及特異性均不高，並不建議用於肺炎黴漿菌感染的確診。

現今臨床上最常使用的實驗室診斷工具為偵測血清抗體 IgM 及 IgG，然而需注意的是，兒童感染肺炎黴漿菌之後約 7~10 天血液中 IgM 及 IgG 才會逐漸上升，並於感染後 3~6 周

達到高峰，且感染後 IgM 可維持陽性 6~12 個月之久，而 IgG 更可以維持陽性數年之久，故目前確立診斷的標準為急性期及恢復期 (間隔 2~4 周) 偵測 IgG titer 上升 4 倍為準，並不建議以單次檢驗結果來確立診斷。

近年來，可以藉由呼吸道檢體使用 Real-time polymerase chain reaction (PCR) 偵測肺炎黴漿菌的 genomic DNA 來診斷感染，此方法有極高的敏感性及特異性，不過此方法所需價格較高且在醫療機構並不十分普及，然而，有研究顯示，*mycoplasma* 可以在無呼吸道症狀的兒童咽喉部由 PCR 偵測到帶菌長達 6 個月之久[3]，故在臨床診斷判讀上仍須十分小心。

綜合上述而言，臨床上診斷肺炎黴漿菌感染需根據病人族群、接觸史及臨床症狀並合併實驗室診斷，以避免過度診斷的現象。

亞洲地區及台灣肺炎黴漿菌抗藥性現況

針對巨環黴素產生抗藥性的黴漿菌 (Macrolide resistant *Mycoplasma* pneumoniae, MRMP) 首次於 2000 年在日本被鑑定出來，由於此菌因生長速度緩慢，因此不適合用傳統抗生素感受性試驗檢測其抗藥性。血清學檢查亦無法分辨出抗藥性菌株。此菌抗藥性與 23S rRNA domain V 肽基轉移酶環產生點突變有關，最常見的突變位點為 A2063G、A2063T、以及 A2064G。日本在 2008~2015 年間共檢測 1,448 件肺炎黴漿菌感染病患，具抗藥性者達 70.2%，其中各突變點百分比分別為 A2063G mutation (95.8%)、A2063T (3.1%)、A2064G (0.6%)、A2063C (0.3%)、C2617G (0.2%) 以及 C2617T (0.1%) [7]。近年日本抗藥性逐漸降到 40% 可能和 macrolide 謹慎使用，而改用日本製造的氟奎諾酮 tosufloxacin 有關。

在中國大陸方面，近年因巨環黴素濫用情形，其黴漿菌抗藥性更已高達 90% 以上[8]。

在台灣，在 2010~2011 年台灣因社區型肺炎住院之兒童的研究中發現，*M. pneumoniae* 對於巨環素出現抗藥性的比例為 12~23%，明顯低於周圍亞洲其他國家如中國、日本及南韓[9,10]。而台大醫院張鑾英教授團隊在 2010~2017 的研究中顯示肺炎黴漿菌抗藥性比例為 19~30%，其中 91% 突變為點為 A2063G11，而林口長庚兒童醫院郭貞孍醫師在 2015~2018 年針對肺炎黴菌肺炎住院的兒童研究中，巨環素的抗藥性更高達 50~60%，此研究中最常見的突變為點依然是 A2063G，顯示台灣抗藥性肺炎黴漿菌的比例近年來有顯著上升的趨勢。

根據日本及中國大陸的經驗，抗藥性肺炎黴漿菌多和臨床上濫用巨環黴素抗生素有關，台灣醫師在診斷肺炎黴漿菌感染上應更加謹慎以避免抗

生素濫用的情形。

治療方法

肺炎黴漿菌因不具細胞壁，傳統盤尼西林類 (penicillin) 或內醯胺類抗生素 (beta-lactam) 對肺炎黴漿菌無效，故傳統治療選用抗生素為紅黴素 (Erythromycin, 30~50 mg/kg/day，每天 4 次，治療 10~14 天)。目前根據 2018 年台灣肺炎治療指引[4]，治療兒童黴漿菌感染首選藥物為巨環黴素 (Macrolides)，包括 Azithromycin (10 mg/kg/day，每天 1 次，治療 3~5 天) 及 Clarithromycin (15 mg/kg/day，每天 2 次，治療 7~10 天)。

在針對對巨環黴素產生抗藥性的黴漿菌感染 (Macrolide resistant *Mycoplasma* pneumoniae, MRMP)，可以選用 doxycycline 及氟奎諾酮 (fluoroquinolone) 類的抗生素。過去研究顯示四環黴素 (tetracycline) 在 8 歲以前兒童使用會造成牙齒琺瑯質的染色及象牙質萎縮的現象，然而，近期研究在新型四環黴素 doxycycline 短期 (21 天內) 使用於 8 歲以下的兒童，並不會造成牙齒琺瑯質的染色或象牙質萎縮的現象[5]，不過仍需注意的是，四環黴素類抗生素的副作用往往和累積計量有關，故臨床上仍需避免過度診斷及抗生素濫用的情形。

而在氟奎諾酮 (fluoroquinolone) 類抗生素的副作用方面，初期新型氟奎諾酮試驗於年幼老鼠使用高劑量時，會導致關節毒性，所以這類抗生素大多沒有兒童族群的臨床試驗，於上市之初也不建議用於 18 歲以下兒童，然而在抗藥性細菌盛行的現況下，世界各國均有使用此類抗生素於特殊病童之情形。在使用經驗中，新型氟奎諾酮在兒童可以引起與成人一樣的可恢復性關節病變，但至今並無永久性關節病變之報告。另一方面，針對 fluoroquinolone 類的抗生素在兒童的副作用上，2014 年發表在 Pediatrics 的研究顯示，使用 Levofloxacin 在兒童在臨床幾乎不會造成軟骨及肌肉骨骼的損傷，且少部分 (約 3%) 疑似氟奎諾酮相關的肌肉骨骼損傷案例中，在停藥 1~5 年內就觀察到可逆性的恢復[6]。

儘管如此，在使用 doxycycline 或 fluoroquinolone 治療兒童黴漿菌感染時，臨床醫師必須謹慎衡量治療的好處及可能的副作用。台灣雖然 MRMP 比例上升，在病情沒有急迫性的情況下，仍可先使用 macrolide 作經驗性治療，若使用 macrolide 48 至 72 小時之後仍持續發燒或出現呼吸窘迫，則可使用 doxycycline 或 fluoroquinolone 等替代藥物治療之。

另一方面，有一部分的研究學者認為黴漿菌肺炎的症狀是導因於感染呼吸道表面細胞產生發炎反應後釋放的細胞介素 (cytokine) 而非感染本身，因此，類固醇在治療黴漿菌肺炎上的角色也是一個重要的議題，目前，有許多的案例報告顯示類固醇在

臨床上對於巨環黴素反應不佳的病患中，不論使用高機量脈衝式類固醇或低劑量給予，都能有效減緩臨床症狀，縮短住院天數，並且可以在胸部X 看到肺炎明顯改善的現象[12-14]。然而，在 2017 年日本使用醫療大數據的研究中卻發現使用類固醇反而會增加黴漿菌肺炎病患的住院天數及整體花費[15]。

結　語

針對台灣兒童肺炎黴漿菌治療上，前衛福部長林奏延教授有下述建議：macrolide 抗藥性快速上升可能和過度診斷黴漿菌肺炎而輕易開立 macrolides，或者部分氣喘病長期使用紅黴素有關，而大部分的黴漿菌肺炎都屬輕微，不需過分使用後線藥物治療。另外，一般感冒或氣管炎不需使用抗生素，若懷疑非典型肺炎時可先使用 azithromycin 3 天，若治療效果不佳，此時建議送醫院確定診斷，再考慮使用 doxycycline。

參考文獻

1. Seema Jain, et al: Community-acquired pneumonia among U.S. children, NEJM 2015;372:2167-8.
2. Chen, et al: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in northern Taiwan. PIDJ 2012;31:E196-201.
3. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al: Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. PLoS Med 2013;10:e1001444.
4. 台灣肺炎治療指引，2018。第四章。
5. Poyhonen H, Nurmi M, Peltola V, et al: Dental staining after doxycycline use in children. J Antimicrob Chemother 2017;72:2887-90.
6. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, et al: Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. Pediatrics 2014;134:e146-53.
7. Takaaki Tanaka, Tomohiro Oishi, et al: "Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection, Japan, 2008-2015." Emerging Infectious Diseases 2017;23:1703-6.
8. Dong-Xing Guo, Wen-Juan Hu, Ran Wei: Epidemiology and mechanism of drug resistance of Mycoplasma pneumoniae in Beijing, China: A multicenter study. Bosn J Basic Med Sci 2019;19:288-96.
9. Wu HM, Wong KS, Huang YC, et al: Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in children in Taiwan. J Infect Chemother 2013;19:782-6.
10. Wu PS, Chang LY, Lin HC, et al: Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Taiwan. Pediatr Pulmonol 2013;48:904-11.
11. Tzu-I Yang, Tu-Hsuan Chang, Chun-Yi Lu, et al: Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter? Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2019;52:329e335.
12. Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al: Role of prednisolone treatment in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2006;41:263-8.
13. LuoZ, LuoJ, LiuE, XuX, LiuY, ZenqF, et al: Effectsof prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2014;49:377-80.
14. You SY, Jwa HJ, Yanq EA, et al: Effects of methyl-prednisolone pulse therapy on refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Allergy Asthma Immunol Res 2014;6:22-6.
15. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, et al: Recent trends in practice patterns and impact of corticosteroid use on pediatric Mycoplasma pneumoniae-related respiratory infections. Respir Investig 2018;56:158-65.

Current epidemiology of mycoplasmal pneumonia and antibiotic resistance trends in children in Taiwan

Ming-Ru Lin, Chih-Jung Chen

Department of Pediatrics, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

Mycoplasma pneumoniae is a causative agent of pneumonia in children, especially in the era of post-pneumococcal conjugate vaccination. The clinical symptoms range from a self-limited disease to severe lower respiratory tract infection. The emergence of macrolide resistance was first reported in Japan in 2000 and has extended worldwide thereafter. Macrolide-resistant M. pneumoniae (MRMP) infection in children in Taiwan ranged from 12% to 23% in 2011-2012 but gradually increased to 50% to 60% in 2015-2018. Treatment of MRMP infection is challenging, necessitating continuous surveillance.

Key words: Mycoplasma pneumoniae, Children, Drug resistance