

肺結核

蘇文麟 醫師

一、導論：

結核病是一個相當古老的疾病，可由古埃及木乃伊的結核性脊椎疾病證實。在 17、18 世紀的工業革命及都市化時期，結核病在歐洲造成流行，1650 年在英格蘭及威爾斯引起的死亡佔總死因的 20%。1882 年 Robert Koch's 發現結核菌¹⁻³，20 世紀初社會經濟環境的改善，以及感染病患的隔離療養，結核病有降低的情形。

台灣自民國四十六年起每五年進行一次結核病盛行率調查。民國四十六年第一次盛行率調查時，二十歲以上人口肺結核(X光診斷)盛行率為 5.15%，傳染性肺結核(細菌學證實)盛行率為 1.02%。目前台灣地區約有 9 萬名疑似結核菌感染案例，其中具傳染性的病患約有 8000 名。民國八十二年十月進行第八次盛行率調查之結果，結核病死亡率為 7.54 人/每十萬人口，二十歲以上人口中傳染性肺結核的盛行率為 0.65%⁴，肺結核盛行率有下降之趨勢。但與世界衛生組織(WHO)所定的肺結核死亡率(2 人/每十萬人口)與盛行率(0.143%)標準相距仍遠。顯示台灣地區仍屬於傳染性肺結核盛行地區之一，醫護人員基於照護病患之故也將暴露在潛在危險中。

結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)是常感染肺部，導致乾酪性壞死發炎，形成肉芽腫，並且可能侵犯身體其他系統。醫療人員得結核菌感染是非醫療人員的 2 到 3 倍，暴露於結核菌的實驗室人員，感染的發生率是非暴露者的 3 倍。

二、具潛在性暴露之職業：

1. 醫療人員(醫院、安養中心、洗腎中心)
2. 難民或移民中心之工作人員
3. 菸毒勒戒所之工作人員
4. 與靈長類或家畜接觸的相關職業
5. 礦工(矽肺症患者)

三、醫學評估與鑑別診斷：

醫學評估：

結核菌(Tubercle bacilli, T.B.)可能出現在胃液、腦脊髓液、尿液、痰液，病人在咳嗽、打噴嚏或談話時，菌體會藉由細小的液滴(droplet nuclei)散播至空氣中，停留數小時之久。易感性宿主吸入後，潛伏期約 4-12 星期，感染通常是潛藏的而不會發展成活化性的疾病，然而 PPD(purified protein derivative)皮膚試驗將會轉呈陽性(在台灣有施打卡介苗，以 $\geq 15\text{mm}$ 為陽性)。

Droplet nuclei 吸入上呼吸道，人體會藉由纖毛細胞排除，但有小於 10% 會到達肺泡，肺泡的巨噬細胞吃掉結核菌，而接下來的免疫反應，大量活化巨噬細胞包圍病灶，形成肉芽腫 (granuloma)，如此雖限制結核菌生長，卻未能殺死它。

在某些特定年齡如嬰兒、16-21 歲，營養不良，免疫疾病如 AIDS，特定基因群如 HLA-Bw15 組織抗原，已有的慢性疾病如矽肺症、腎病末期、白血病、淋巴瘤、上腸胃道癌、糖尿病等發生臨床症狀的危險性較高。PPD 是結核菌培養皿的化學萃取產物，皮下注射結核菌素 5 個單位，在 48-72 小時內，結核菌受感染者不論有無臨床症狀，注射部位會有遲發性過敏反應，PPD 皮膚試驗可用於高危險群初期感染的篩檢。

臨床症狀及理學檢查：

臨床症狀非專一性，大部份的症狀有發燒、夜間盜汗、厭食、虛弱、體重下降等，侵犯肺部會有咳嗽或其他呼吸道症狀

理學檢查發現肝、脾腫大，淋巴腺病，粟粒性結核病 (military tuberculosis) 患者有 30% 其眼睛可見脈絡膜結核節 (choroidal tubercles)

實驗室診斷：

酸性快速染色 (acid-fast stain)：做為診斷的參考，以病人的痰或組織 (如淋巴結切片) 抹片染色，顯微鏡下看是否染色。較現代的實驗室常用 auramine-rhodamine 染色及螢光顯微鏡檢；疑肺結核者，於清晨收取 3 套痰檢體送檢 (每日收集一套)。

分枝桿菌培養 (Mycobacteria culture)：作為決定性的診斷，以病人咳出的痰當檢體。接種於蛋或洋菜培養基 (如 Lowenstein-Jensen 或 Middle brook 7H10) 在 37°C，5% CO₂ 下培養。由於 M. tuberculosis 長得很慢，4-8 週才能測得。而比較現代的液狀培養基，用放射性生長探測 (BACTEC-460) 及核酸探針鑑定菌體，可在 2-3 星期測得。

同樣收集 3 套檢體，若病人無痰，可用超音波霧化的高張性食鹽水促使痰產生。

PCR (polymerase chain reaction)：對於含菌量少的肺結核或肺外結核病，可放大及測定菌體特定的 DNA 片段，目前尚在建立實驗室的標準方法。

胸部 X 光：

患者的 X 光片可能完全正常，最典型的病灶可見上肺葉浸潤及開洞，然而某些情形可能有單獨孤立的肺結節或擴散性的肺泡浸潤如急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)；粟粒性結核病可見粟粒性網狀結節形態。

4. PPD 皮膚試驗：最廣泛用於結核菌感染的篩檢

在台灣有施打卡介苗，PPD 結核菌素試驗結果的判定應有修正⁵
直徑 ≥ 10mm 為陽性者如下：

1. 高危險群：注射藥物患者，HIV 血液呈陰性
2. 受測者有其它疾病，報導上認為有加速 T.B. 由潛伏性至活動性的危險 (如矽肺病、胃切除術或空迴腸繞道術；體重低於理想體重 10% 以上；慢性

腎衰竭並且洗腎；糖尿病、高劑量類固醇或其他免疫抑制劑使用者；白血病或淋巴瘤；其他癌症)

3. 年齡小於 4 歲，或和高危險群接觸的嬰兒、小孩、青少年
4. 高盛行率群：來自高盛行率國家未滿 5 年的外國人（亞洲、非洲、加勒比海、拉丁美洲），醫療服務缺乏，低收入群，長期照護的患者及受雇人員，來自高危險群的社區

直徑 $\geq 15\text{mm}$ 為陽性，受測者不屬於上述情形

陰陽轉 (converter)：兩年內做兩次試驗

年齡小於 35 歲者，由陰性轉成陽性直徑 $\geq 10\text{mm}$

年齡大於 35 歲者，由陰性轉成陽性直徑 $\geq 15\text{mm}$

健康照顧工作者 health-care worker (HCW)

1. 如果 HCW 沒有暴露於 T.B 的危險性，或極低危險性，以 15mm 為準，若 HCW 是照顧 T.B. 的病人，以 10mm 為準
2. HCW 在 2 年內由陰轉陽以 10mm 為準，若 HCW 沒有暴露於 T.B. 的危險，以 15mm 為準。(此類的陽性預測值較低)

肺部以外的結核病，常用一些侵犯性的檢查：

1. 結核性腦膜炎：測腦脊髓液(CSF)
2. 肋膜疾病：肋膜液 (pleural fluid) 及切片
3. 粟粒性結核病：骨髓、肝臟的切片及培養
4. HIV 感染疑有結核病：血液培養

鑑別診斷：

1. 支氣管性肺癌(bronchogenic carcinoma)：由支氣管鏡取得支氣管肺泡灌洗液，或經支氣管鏡切片可見癌細胞
2. 類肉瘤症(sarcoidosis)：和粟粒性肺結核的胸部 X 光相類似
3. 其他肺炎(pneumonia)
4. 矽肺症(Silicosis)
5. 塵肺症(Pneumoconiosis)

四、流行病學證據：

在 1990 年初，世界衛生組織每年接獲近 3800 萬個新結核病患，90%是來自開發中國家。而 1995 年，估計全世界有 8800 萬結核病患，95%在亞洲、非洲、中東、及拉丁美洲等開發中國家，並且估計 300 萬人死於結核病。

Wekty C 等人研究榮民醫院的慢性病房⁶，在 588 位無結核感染病史的病人中有 139 位 PPD 試驗呈陽性，陽性率高達 23.6%；MacIntyre CR 等人依據 1948 年至 1992 年在澳洲結核菌感染的情形分析⁷，結果高危險群為國外出生者(尤其來自東南亞國家)、無家可歸者、HIV 受感染者。

美國 CDC 於西元 1990 年提出酸性快速染色細菌(acid-fast stain bacteria, AFB) 隔離病房措施來預防結核菌的院內感染，包含單人病房、室內負壓、室內空氣直接排放至戶外等措施；Fridkin SK 等人針對美國健康照護者做自願性的問卷調查⁸，認為 CDC 的措施可有效減少健康照護者的院內感染率。Sinkowitz RL 等人在

1989 至 1992 年於 3000 個急性病患照護機構的研究⁹，結核病患較多的醫院其健康照護者在雇用時或例行的 PPD 皮膚試驗陽性率也較高。

五、暴露證據收集之方法：

(一) 是否有暴露的工作史：如照顧過開放性 T.B. 的病人

(二) 暴露的證據

1. 結核菌的採樣分析：

Schafer MP 等人¹⁰，利用 PCR 技術合併酶化所產生的顏色反應來測定 *M. bovis* BCG(和 *M. tuberculosis* 類似)，首先製造霧化的 *M. bovis* BCG 當暴露源，以 37mm polytetrafluoroethylene 濾紙及六階段粒徑的 Anderson 採樣器收集，此法一至一點五天內便可分析出 *M. bovis* BCG，不需做培養。Mastorides 等人¹¹，研究十位疑似結核菌感染的隔離病人，以 0.2 毫米 polycarbonate membrane 濾紙及小幫浦於隔離病房的病床附近採樣持續一年，再以 PCR 技術來分析。結果在七位痰結核菌培養陽性的病人中有 6 位其採樣後 PCR 分析可測得結核菌，另外三位痰液培養陰性者 PCR 結果也是陰性。

2. PCR 技術：

是否測得的 T.B. 基因型與病人的一樣 (PCR matching)

是否確定有 T.B. 的感染

DNA 指紋^{12,13}，最常用的方法為限制片段長度多形性模式 RFLP(restriction fragment length polymorphism typing)，即用 IS6110 的結核分枝桿菌插入序列的標準方法。一般用於社區結核菌的傳播追蹤、院內感染、HIV 相關的結核菌追蹤、結核菌的再一次感染(reinfection)或再復發(relapse)的區別。Singh SP 等人建立 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)的技術[14]，以四種限制酶分析結核菌的不同基因型，且較 RFLP 分析易區別。

六、結論：

PPD testing 可測定結核菌的感染，兩年內的 PPD 系列測驗也可測得近期的感染。某些職業可做定期 PPD 試驗 (如接觸懷疑或已知感染的病患，工作上接觸可能感染的靈長類或家畜以及在其他高危險環境工作者)。

(一) 主要基準

1. 職業上有暴露於開放性肺結核病患、結核菌實驗室、受感染的靈長類或家畜的暴露史。
2. 臨床症狀、理學檢查、酸性快速染色、分枝桿菌培養符合結核菌感染。
3. 因果關係符合時序性及感染的潛伏期

(二) 次要基準

1. 單位其他人也有感染或發病
2. 患者胸部 X 光見到上肺葉浸潤及開洞或單獨孤立的肺結節或擴散性的肺泡浸潤。
3. PPD 皮膚試驗呈陽性或由陰轉陽性可作為輔助診斷。

4. PCR 對於含菌量少的檢體做菌體測定，有助於建立診斷。

七、參考文獻：

1. Jespersen A. Infection of *Microtus arvalis* (common vole) with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica - Section B, Microbiology* 1975; 83(3): 201-210
2. Grange JM. Koch's Tubercle Bacillus - a centenary reappraisal. *Zentralblatt Fur Bakteriologie, Mikrobiologie Und Hygiene - 1 - Abt -Originale A, Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten Und Parasitologie* 1982; 251(3): 297-307
3. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax* 1982; 37(4): 246-251
4. 結核病防治，衛生署疾病管制局。民國八十八年十二月
5. Center for Disease Control: Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk population. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995; 44(RR-11): 24
6. Welty C, Burstin S, Muspratt S, Tager IB. Epidemiology of tuberculous infection in a chronic care population. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 133-136
7. MacIntyre CR, Dwyer B, Streeton JA. The epidemiology of tuberculosis in Victoria. *Med J Aust* 1993; 159(10): 672-677
8. Fridkin SK, Manangan L, Bolyard E, Jarvis WR. SHEA-CDC TB survey, Part II: Efficacy of TB infection control programs at member hospital, 1992. *Society for Healthcare Epidemiology of America. Infection Control & Hospital Epidemiology* 1995; 16: 135-140
9. Sinkowitz RL, Fridkin SK, Manangan L, et al. Status of tuberculosis infection control programs at United States hospitals, 1989 to 1992. *APIC. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Am J Inf Control* 1996; 24: 226-234
10. Schafer MP, Fernback JE, Jensen PA. Sampling and analytical method development for qualitative assessment of airborne mycobacterial species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Am Ind Hygiene Asso J* 1998; 59:540-546
11. Mastorides SM, Oehler RL, Greene JN, et al. The detection of airborne *Mycobacterium tuberculosis* using micropore membrane air sampling and polymerase chain reaction. *Chest* 1999; 115: 19-25
12. Behr MA, Small PM. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*: how can it help the clinician? *Clin Inf Dis* 1997; 25: 806-810
13. Cohn DL, O'Brien RJ. The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries. *Int J Tuberculosis Lung Disease* 1998; 2: 16-26
14. Singh SP, Salamon H, Lahti CJ, et al. Use of pulsed-field gel electrophoresis for molecular epidemiologic and population genetic studies of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1927-1931