

結核病與卡介苗

紀鑫 邱南昌 黃富源

一、結核病

（一）流行概況

儘管世界各國皆聯手致力於結核病的防疫工作，但在全球主要致病因與死因排行榜上，結核病仍居首位。根據世界衛生組織2007年的估計全球約有20億人曾感染過結核病，其中約十分之一會發病。在2005年全球每年一百六十萬人死於結核病，其中合併感染HIV者約有20萬人死於結核病，當年約有八百八十萬個新的案例發生。其中約80%的結核病案例發生於22個開發中國家[1]。

臺灣在民國36年時，結核病死亡率為每10萬人口294.44人，死亡人數18,533人，佔總死亡人數的16.23%。民國39年，臺灣成立結核病防治機構，致力改善工作與居住環境、公共衛生、營養及結核病人的隔離，再加上抗結核病藥物的進步，使結核病的控制逐漸進步。其間，民國41年起，陸續推行學齡前幼兒及學童接種卡介苗，民國54年，更進一步配合世界衛生組織的建議，推行全面嬰兒接種卡介苗，使嬰幼兒的結核病死亡率快速下降[2]。民

國41年結核病死亡率尚為每10萬人口91.56人，到了民國74年起，結核病已在國人十大死因的排名中除去。至民國75年起，死亡率降至每10萬人口10人以下。民國84年再降至每10萬人口6.93人，佔總死亡人口的1.24%，居死亡原因第12位。50年間，臺灣的結核病死亡率下降了97.65%，顯然在結核病的防治是相當有成效[3]。就過去三、四十年的統計，臺灣最主要的結核病死亡病例是出生於1891至1921年間的人口[4]。

從民國46年起，臺灣每5年即進行一次肺結核盛行率調查。民國46年第一次調查時，X光診斷的二十歲以上人口的肺結核病，盛行率為5.15%，細菌證實的傳染性結核盛行率為1.02%。此後盛行率逐漸下降，在民國82年第8次盛行率調查時，肺結核盛行率降為0.65%，而傳染性肺結核盛行率降至0.06%。歷年調查皆顯示：年齡越大，盛行率越高，且男性約為女性之2.2~3.3倍。臺灣之山地鄉結核病盛行率和死亡率明顯高於平地地區[5]。

結核病從感染至發病，期間可從數週至數年不等。成人症狀較明顯，而孩童則較不明顯且不易診斷，因此兒童的結核病盛行率甚難調查，只能以其他指標推測。臺灣在民國41年做過大規模的皮膚結核菌素測驗，根據陽性反應推測，當時1歲以下兒童的感染率為3.1%，6歲兒童感染率為20.4%，20歲以上則為74.8%。民國41年開始推行卡介苗接種後，則僅能就調查樣本區內無卡介苗疤痕之兒童作皮膚結核菌素測驗來推測感染情形。民國88年度國小一年級學童，無卡介苗疤痕率2.65%，皮膚結核菌素測驗陽性率2.98%，換算成結核病年感染率為0.47%[3]。

歐美先進國家在1970年代後期，結核病因抗結核藥物的發展，使病患數大為減少。不料在1980年代，愛滋病（AIDS）出現後，結核病又有復燃的趨勢。在90年代，臺灣AIDS病患中有1/4合併有結核病[6]。但結核病患中僅有不到0.3%有人類免疫不全病

毒（HIV）感染[7]，這是因臺灣結核病盛行率遠高於HIV感染率之故。2006年的通報資料顯示，在所有通報HIV的病人中，5.6%曾通報為結核病，而結核病患中，0.71%有人類免疫不全病毒（HIV）感染。

（二）結核病的病原體和感染相關因素

結核菌是長 $1\sim 10\mu\text{m}$ ，寬 $0.2\sim 0.7\mu\text{m}$ 而略為彎曲的細長桿菌，無鞭毛、無芽胞、無莢膜，有時呈現多形性，如近乎球形或長鏈狀。其細胞壁富於脂質而會妨礙色素的通過，因而不易染色。染色時要以填加媒染劑之色素溶液，加溫染色。結核菌的染色一般推薦Ziehl-Neelsen法，染色標本中常可見到濃染的顆粒。若增加染劑之色素濃度，不必加溫也可染菌，如Kinyoun法。分枝桿菌一旦染色，不易被強酸脫色，故又稱耐酸菌（acid-fast bacilli）。結核菌屬於偏性好氣菌（strict aerobes），發育最宜溫度為 37°C ，最宜酸鹼度pH為 $6.4\sim 7.0$ 。自臨床檢體培養結核菌，一般常使用以全卵為基礎的固態培養基，如：Löwenstein-Jensen（LJ）培養基。結核菌的分裂速度很慢，大約每20小時分裂一次。痰中結核菌在此培養基中孵養發育，經3～8週形成R型菌落。近年來液態培養基、不含蛋基的瓊脂平板培養基也常用來檢出結核菌。構成結核菌性狀特徵的成分是脂質，佔乾燥菌體重量之40%。細胞壁成分呈示具增強免疫反應能力特性等生物活性，脂質佔其60%。結核菌素活性物質是蛋白質。結核菌對外界抵抗力甚強，在陰暗處結核菌可生存2～3個月不死。

結核病主要的病原是*Mycobacterium tuberculosis*，另外由*Mycobacterium bovis*和*Mycobacterium africanum*感染引起的結核病，也曾被報告過。其他的分枝桿菌則很少在免疫系統正常的孩童身上引起肺部疾病，但可引起淋巴腺病變。

結核菌的散播以飛沫為主。近年來常常使用空氣傳染（airborne infection）一詞，強調即使離開感染源甚遠，也可能受到感染，不能掉以輕心。開放性肺結核的病人在咳嗽、打噴嚏、大聲談話時，可將含結核菌的飛沫散布在空氣中，抵抗力稍差的人如吸進夠量的含菌飛沫後，就可能感染。

從得到感染到初發病灶出現，或對結核菌素測驗呈現有意義反應，大約須4~12週；而受到感染後的6~12個月是發展成臨床疾病最危險的時期。一旦受到感染，終其一生均可能成為一潛在發病源。只要痰裡含有活的結核菌就算是可傳染時期，而傳染力的大小取決於排出的結核菌數目、毒性、結核菌有無曝曬在陽光下或紫外線下、環境通風程度，以及病人在談話、咳嗽、打噴嚏時造成飛沫的機會大小等因素，一般來說開放性肺結核每年約可傳染10~15人。有效的抗結核藥物治療，通常在二星期內即可大大的降低其傳染力。小孩的初發性肺結核病灶（primary tuberculosis）通常不具傳染性。

3歲以下的小孩及60歲以上的老年人是易患病的兩個年齡層。其他易罹病的危險因素包括：糖尿病、矽肺症、接受過胃切除手術、營養不良、免疫機能不全者、長期服用免疫抑制劑如類固醇及山地居民等。

（三）臨床表現

結核病的臨床表現變化多端，完全視結核菌侵入的人體器官、系統而定。結核桿菌初感染時，大約95%的人會因自身的免疫力而自癒，但會有終身再活化（reactivation）的潛在危險，只有5%的人在初感染後結核菌會經由血行或淋巴液之散播造成肺內或肺外結核。當感染結核菌後，患者的皮膚結核菌素測驗將轉為陽性，但還不會產生症狀，只有在初期感染未受控制，或潛伏的

感染再被活化後，患者才會發病。

肺結核是由外在再感染（*exogenous reinfection*）或初感染保留下的潛在病灶再活化（*endogenous reactivation*）所造成。由於結核病大多由於吸入含結核菌的飛沫所引起，因此在成人及孩童的結核病，都以肺結核的案例為最多，約佔孩童案例75%及成人案例85%[8]。在呼吸系統結核病，以咳嗽最為常見，發燒和體重減輕次之。雖典型的發燒為微燒或午後發燒，但並不一定如此表現。

粟狀結核（*miliary tuberculosis*）是經由血行散播的感染狀況，好發於嬰幼兒、免疫功能缺失者、營養不良者和糖尿病患者。胸部X光的特徵為散發於整個肺部直徑小於2公釐的小結。若未治療有極高的死亡率，需特別注意身體其他器官是否同時也受結核菌侵犯[9,10]。

肺外結核的發生率遠比肺結核來的低，它可以發生在人體任何器官或組織，其中以肋膜感染最常見，其次為淋巴、泌尿生殖系統、骨關節系統[11,12]，腹部消化道的結核也非罕見[13-16]。症狀則依感染的部位不同而有各種臨床表現。有時在特殊部位受犯，而有特異的症狀出現[17-19]。

結核性腦膜炎的案例雖僅佔肺外結核病的2~4%，但卻佔孩童肺外結核病的1/6~1/7，也是造成孩童結核病死亡或有後遺症的最主要原因[20,21]。結核性腦膜炎的死亡率高達20%，存活者近70%有重大的神經後遺症，是甚具破壞性的兒童結核病。臨床上以發燒、意識改變、嘔吐、頭痛為主要表現，與其他病原體導致的腦膜炎不易區分。腦脊髓液檢查以淋巴球數目上升、蛋白質上升、葡萄糖下降為主，但非特異性。較特別的是顱底易受犯而導致阻塞性水腦和低鈉血症。偶亦有形成顱內結核瘤

(tuberculoma) 的病例發生[22]。

對於健康的成人，受感染後僅約5~10%患者會發病；但兒童的發病率則較高，尤其是4歲以下兒童期危險性更高。近一半的受感染嬰兒及1/4的1至5歲受感染兒童會有X光變化，相較於成人患者的15%，顯示兒童是屬於高危險的族群。同時兒童患者也較易發展為嚴重性的結核病，約一半的患兒會發生進行性肺結核、粟狀結核或肺外結核病，尤其是腦膜炎[23]。

HIV感染是促使結核菌感染後發病的極強因素。相較於免疫良好者感染結核菌後，一生的發病率為5~10%；HIV感染者結核病之發病率增加為每年7~10%。HIV感染者之結核病易有肺外感染之情形，增加診斷上困難[24]。

(四) 診斷

結核病的診斷非常重要的是和其他結核病病患接觸的病史。臨床表現固然是重要的依據，但有時症狀很不明顯。皮膚結核菌素測驗也是重要的依據，但受先前卡介苗接種的影響，且有些病患尤其是嚴重感染、高年齡及粟狀結核之病患並不一定呈現陽性反應[25]。

胸部X光是肺結核重要的檢查項目，易受犯部位為肺上葉，有時會形成空洞化，有時則僅出現浸潤陰影；不過肺結核的胸部X光也可以是各種其他的變化。其他的影像學檢查如超音波、電腦斷層、核磁共振攝影等，則對肺外結核的診斷有所助益。結核性肋膜炎的診斷通常靠胸部穿刺取得肋膜液做鑑別診斷或是做肋膜切片以獲取病理學或細菌學證據。

檢體中以Ziehl-Neelsen法或auramine-rhodamine染色染出抗酸性桿菌（acid-fast bacilli）是結核病診斷最簡單、快速又便宜的方式，但檢出率和檢查者之經驗、技術和耐心有很大的關係。從臨

床檢體（如痰液、體液）分離出結核桿菌能證實感染，但培養費時需一個月以上。經由基因探針或經由高壓液相層析法，配上質譜儀可縮短至一天內鑑定出結核桿菌。抗酸性染色及結核菌培養檢查是確定診斷的重要方式，可以區分病人是否為開放性肺結核病患，同時也是評價治療結果的重要指標。藥物敏感性試驗檢查則是評估整個地區抗藥性結核流行情況及病患治療情形的重要參考。經由鑑定檢查，才能正確的區分結核桿菌或非結核性分枝桿菌。而各種新的結核檢驗技術，如PCR、血清學、BACTEC 460及MGIT960等，也正迅速發展[26]。但受限於敏感性、特異性、健保給付及技術要求等因素，目前仍未能廣泛應用。病患血清之CRP弱陽性居多，活動性結核病上升幅度較非活動性高，強陽性時應懷疑其他細菌的混合感染[27]。

疑似為結核病應做傳染性通報，並考慮開始投藥治療。符合以下之臨床病例定義和實驗室診斷標準之病患，通報時註明為確定病例；尚未完成診斷評估或仍等待培養結果的註明為疑似病例。疑似病例應於三個月內歸類為確定病例或非活動性病例。臨床病例之定義，病患需符合下列標準：（1）與結核病相符合的臨床症狀或病徵，如與肺結核相符合的胸部X光變化、長期咳嗽、體重減輕、發燒等；（2）以兩種或兩種以上的抗結核藥物治療；及（3）有完整的診斷評估資料。實驗室之診斷標準：（1）從臨床檢體（如痰液、體液）分離出結核桿菌；或（2）尚未或無法培養出結核桿菌但從檢體中染出抗酸性桿菌（3）組織切片顯示典型病理報告。

（五）治療

選擇結核藥物主要從3個面相來考慮：

1. 殺菌的能力（bactericidal activity）：藥物可藉由殺死細菌，

迅速降低病人的傳染性。結核藥物中isoniazid、rifampin、streptomycin屬於此類，而ethambutol及大多數二線藥物則僅具抑菌（bacteriostatic）效果。

2. 滅菌的能力（sterilizing activity）：治療藥物的滅菌能力，決定病人治療所需的時間。結核藥物中滅菌能力強者首推rifampin，另外pyrazinamide也對特定族群（巨噬細胞內酸性環境的緩慢生長菌群）有滅菌效果。處方中如含這兩種藥物，可以分別在6（治療加強期合併rifampin及pyrazinamide，再併用isoniazid及ethambutol）及9（僅用rifampin，再併用isoniazid及ethambutol）個月完成治療。
3. 預防抗藥性菌株的能力（preventing drug resistance）：結核菌不待人為藥物揀選，光靠自然突變就會產生對結核藥物的抗藥性，其中isoniazid的自然抗藥機率約一百萬分之一；rifampin約一億分之一；而二線藥物約一千分之一，因此結核病的治療強調不可以單一藥物治療，必須搭配2種以上有效的藥物組合（二線藥物要4種以上），才能避免篩選出更嚴重的抗藥性菌株。

短程化學治療的最基本原則是多種抗結核藥物混合治療與規則服藥。目前短期化療大都是以isoniazid（INH, H）、rifampin（RMP, R）、pyrazinamide（PZA, Z）、與ethambutol（EMB, E）等四種藥物為主要內容，且治療期間也已由80年代的9個月縮短到90年代的6個月。除了少數的肺外結核需要延長治療時間外，大部份的結核病都可經標準的六個月短程化學治療處方（2HRZ/4HR，即以INH、RMP和PZA治療兩個月後，繼續以INH和RMP治療4個月）完成治療。在INH原發抗藥性比率高於4%的地區，或病患是抗藥性結核病的高危險群，則建議應加上EMB（即2HERZ/4HER），臺灣地區目前建議採用此種治療方式。如

果病人規則服藥，此6個月化學治療的3個月痰陰轉率大於90%，成功率接近100%，復發率也在5%以下[28]。即使對有INH抗藥性的菌株，此種短程化學治療也有近95%的成功率[29]。對新病人的另一治療方式為，直接以HER治療9個月。

在某些情況下化學治療的期間需加以延長。肺外結核的治療原則上與肺結核相同，但粟狀結核、骨關節結核或結核性腦膜炎的孩童需接受至少12個月的治療；其中，結核性腦膜炎前兩個月為HRZ加上streptomycin，隨後10個月為HR；其它則使用HRZ2個月+10個月的HR，僅在危及生命之感染可加上第四種藥物。當病人併有愛滋病毒感染或處於明顯免疫功能不全狀態時，服藥期間可能需要延長至少3個月，或是至結核菌轉陰6個月後才停藥。伴有矽肺症的病人，由於肺部遭受矽塵沉著而引起一連串的反應，導致局部的免疫功能不全，服藥期間也需延長2~3個月。若病人因故無法使用PZA，則HER應治療至少9個月。無法使用INH，則以ERZ 6~9個月或12~18個月的ER治療。RMP無法使用，則HEZ應使用18個月，HE則至少18~24個月。

治療後應複查胸部X光及痰液結核菌檢查。在治療3至4個月後，若痰仍呈陽性，則需檢視病人是否規則服藥，或發生抗藥性的可能。治療失敗，最常見的原因是不規則服藥，此時治療方式不需改變。若是發生抗藥性，則選擇至少三種以上有效且副作用較小之藥物給予治療，切忌加入新的單一藥物於治療方式中；不含INH及RMP，則治療時間至少需18個月以上[30,31]。通常在適當的藥物治療數週後，結核病患者即不具傳染性，但若病人未配合治療或患者感染的是具抗藥性菌株，則病患仍具有傳染性。治療藥物的劑量和副作用見〈表一〉。

表一、第一線抗結核藥物劑量與副作用

藥名	每天劑量 (mg/kg/day)	最大 劑量	副作用
Isoniazid ⁺ (INH)	10-15* (5) [#]	每天： 300mg	輕微肝功能異常、肝炎、周邊神經炎 ⁺ 、過敏。
Rifampin (RMP)	10-20 (10)	600mg	橘色尿及分泌物、嘔吐、肝炎、皮疹、類感冒症狀、血小板減少、溶血性貧血、急性腎衰竭、避孕藥失效。
Pyrazinamide (PZA)	20-40 (15-30)	2g	肝毒性、高尿酸血症、關節痛、皮疹、胃腸不適。
Ethambutol (EMB)	15-20 (15-25)	2.5g	視神經炎、視力模糊、紅綠色盲、腸胃不適、過敏。
Streptomycin	20-40 (15)	1g	耳毒性、暈眩、聽力障礙、腎毒性。

⁺病人合併有糖尿病、尿毒症、酗酒或營養不良時易發生周邊神經炎，需同時給予pyridoxine。孕婦及癲癇患者最好亦給予pyridoxine。兒童除非營養不良，通常不需補充pyridoxine。

^{*}當INH與RMP合用時，若INH劑量大於10mg/kg/day，會增加肝毒性的發生率。

[#]未括號為小兒劑量，括號內為成人劑量。

（六）多重抗藥性結核病

近年的調查顯示，臺灣地區分離出的結核桿菌菌株近三成對一種或一種以上第一線抗結核藥物有抗藥性。多重抗藥性（multiple drug resistance）指同時對INH及RMP抗藥者稱為多重抗藥性結核病者從1～2%上升到5.1%[32-34]，需治療一年半以上，或治療至痰陰轉後一年以上。多重抗藥性結核病是結核病治療失敗的重要因素之一。發生多重抗藥性結核病的原因很多，除了少部分病患是因一開始即感染已具抗藥性的菌株所致外，大部分的多重抗藥性結核病和病患的服藥順從性有關：例如不規則服藥、服藥期間不足就自行停藥、選擇性服藥等等，都可能增加結核菌產生藥物耐受性的機會。醫護人員的治療與處理觀念也影響到多

重抗藥性結核病的發生。在面對這些已証實或懷疑為多重抗藥性結核病的病人時，臨床醫師一定要蒐集病人之結核病史與用藥史，以判斷是否需調整處方的藥物組合。若決定改變處方，則必須根據抗藥性試驗的結果，選擇至少四種有效的藥物投予；若無抗藥性試驗可供參考，則應選擇至少四種未曾用過的藥物同時加入，以避免新的抗藥性產生[35]。

（七）固定成分複方製劑

為減少因病人選擇服藥，只服單一抗結核藥物，而發生任何抗藥性結核菌的機會，治療結核病應儘可能採用固定成分複方製劑。固定成分複方製劑增加服藥的簡便性，讓病人便於記憶，使病人較易按規定服藥，且便於以尿液顏色監測病人的治療順服性。

定量組成複合劑，即Rifater（INH、RMP、PZA複合劑）和Rifinah（INH、RMP複合劑）。Rifater（RFT）每錠含INH 80mg、RMP 120mg、PZA 250mg，適用於短程療法的前兩個月加強治療期，用法為每10公斤體重每日一錠，最多5錠，一次口服，最好空腹服用。Rifinah（RFN）有兩種定量組合：〔RFN300〕每錠含INH 150mg、RMP 300mg、〔RFN150〕每錠含INH 100mg、RMP 150mg，適用於短程治療法後四個月的持續治療期，用法為體重滿50公斤者，每日服用〔RFN300〕2錠，未滿50公斤者，每日服用〔RFN 150〕3錠，一次口服，最好空腹服用。對於小於15歲之病人，若體重大於40公斤，則以成人劑量給藥。

體重不足的兒童，請依體重計算劑量，依單方給予，避免藥量不足的問題。

（八）第二線抗結核藥物

第二線抗結核藥物包括kanamycin、amikacine、

prothionamide、para-amino salicylate、cycloserine、levofloxacin、moxifloxacin、prothionamide、capreomycin等。第二線抗結核藥物藥效較差、易發生續發抗藥性、副作用較大、價格十分昂貴、而且治療期間更久，治療成功的機會卻不甚樂觀，非必要不建議使用。其治療成功與否，仍繫於處方藥物組合是否適當、治療期間是否足夠及病人是否按規定服藥。

（九）類固醇

類固醇做為輔助性治療藥物，仍具爭議性。結核性腦膜炎、肋膜積水、心包膜積水、粟狀結核、氣管內結核等情況下，可考慮與有效的抗結核藥物併用[36]。建議劑量為prednisolone每天1至2mg/kg或等效度之其他類固醇，治療6～8週。

（十）潛伏結核感染之預防性治療

目前建議對與活動性肺結核病患接觸而且結核菌素測驗陽性之小於12歲之嬰幼兒及學童，給予九個月INH預防治療。建議每天服藥INH（10mg/kg, max: 300mg）；若病人有HIV感染，亦建議每天服藥INH（10mg/kg, max: 300mg）9個月。若病人因其他原因需使用類固醇或其他免疫抑制藥物時，此時段需繼續服用INH。接受isoniazid預防性治療者，應至少每個月追蹤一次，追蹤時應詢問可能副作用並做肝炎相關的身體檢查。使用INH時，如果AST或ALT超過正常值3倍以上且有症狀，可考慮停止治療；如果AST或ALT超過正常值5倍以上，無論有無症狀均可考慮停止治療。

目前對於與抗藥性病人接觸後，若接觸者已感染，該使用何種處方來做預防性藥物治療仍缺乏實証醫學的證據。和具INH抗藥性結核菌患者接觸者的預防性藥物治療，則除了RMP（10mg/kg）外，還需加上PZA（20mg/kg，每天一次），直到細菌敏感測

驗結果出來。若確定對RMP為完全感受性，可停用PZA，以RMP治療4個月，或用PZA和RMP治療2個月；若對INH和RMP均有抗藥性，則使用PZA和EMB或PZA和quinolone治療6～12個月[37]。目前根據疾病管制局的建議，若可能接觸之結核菌具isoniazid抗藥性時，不建議預防性治療。

（十一）直接監督治療法

近年來世界衛生組織大力倡導實施短程直接監督治療法（Directly Observed Treatment, Short-course, DOTS），並視之為近20年來人類對抗結核病之重大突破。根據各地區實施後的初步報告顯示，此種治療方式雖然需耗費較多的人力物力，但卻可能倍增治癒的人數，使治療率達95%，並減少多重抗藥性結核病發生的機會。

DOTS的原則是「送藥到手，服藥入口，吞了再走」，由醫護人員或可信賴的相關人員，將每一劑抗結核藥物交給病人，確實看著病人把藥吞下。如能作到直接監督治療，可考慮採用每週2次或每週3次的間歇治療以節省監督的人力。

二、卡介苗

（一）卡介苗接種

卡介苗（bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG）的發明開啓了預防結核病的新紀元。卡介苗是從致病株的*Mycobacterium bovis*經過一系列減毒程序所產生的活菌減毒疫苗。1921年時，以口服的方式首次將BCG應用嬰兒身上。1927年更進一步採用皮內注射接種。自此之後，BCG被廣泛地應用在預防結核病，至今全球每年有約1億的孩童接種BCG。目前全球最常使用的卡介苗有三種，分別是Glaxo-1077、Tokyo-172及Pasteur-1173P2。臺灣所使用的卡

介苗為Tokyo-172的菌液，經冷凍乾燥而成白色的粉末，復原後成為乳白色的懸浮液，每1ml含0.5mg的懸浮液，接種劑量為0.1ml於左上臂三角肌中央皮內注射。因為容易污染，且因疫苗中不含制菌劑易失去效力，經稀釋後的卡介苗超過5至6小時即不可使用。

臺灣的卡介苗接種時程，訂定為（1）新生兒出生24小時後，體重達2,500公克以上，身體狀況正常即可接種；（2）一歲以內嬰兒若無結核病接觸史，可直接接種；（3）幼兒一歲以上，六歲以下，無接種紀錄且皮膚結核菌素測驗陰性（ $<10\text{mm}$ ）者，予以補接種；（4）國小一年級學童，無接種紀錄且皮膚結核菌素測驗陰性（ $<10\text{mm}$ ）者，予以補接種。

卡介苗的接種，在下列情形時，不可注射疫苗：（1）發高燒；（2）患有嚴重急性症狀及免疫不全者；（3）出生時併有其他嚴重之先天性疾病；（4）新生兒體重低於2,500公克；（5）可疑之結核病患，做結核菌素測驗，呈陽性反應者；（6）皮膚有嚴重濕疹者；（7）有症狀的HIV感染者或正在接受免疫抑制劑藥物治療者；（8）孕婦。至於營養不良則非不能接種疫苗的原因。

卡介苗接種後的正常反應是在7~14天，注射部位呈現出小紅結癰。之後，結癰逐漸長大，但不會發燒，局部略有痛癢，4~6週後可變成膿泡或潰爛，此時不可擠壓，不必擦藥或包紮，只需保持清潔，若有膿流出時可用無菌棉花或紗布拭除。迨2~3個月間，潰爛會自行癒合，留有一微紅的疤。

（二）卡介苗的效力

全球有六十多個國家以政策制定的方式來推動卡介苗接種，最主要的是新生兒的預防接種，希望藉此來達到控制結核病的目的。然而在歐洲大部分工業國家及北美國家，並不採用全面新生兒接種卡介苗的方式，而多強調疾病案例的發現與早期治療及環

境的改善[38]。

在早期觀察學童的結核病疫情時，發現卡介苗接種能降低原發性結核病的發生率，然而後來的一些前瞻性研究卻有不同的結果。由各地所進行的研究來看，卡介苗的預防保護效果差異很大，從完全沒有作用到具有80%保護效力之間；綜合而言，卡介苗的預防效力僅約50%，對結核性腦膜炎和粟狀結核病的預防效力，則在50%至80%之間[39-41]。另一方面，卡介苗對於兒童的結核性腦膜炎的預防有很好的效力。在有些地區的研究，新生兒卡介苗接種對結核性腦膜炎的預防甚至高達85~100%[42]。

雖然卡介苗不能預防結核菌的原發性感染，但對於抑制結核菌在體內的散佈，卻相當有效，顯然卡介苗可抑制結核菌的繁衍與血行傳佈，但究竟卡介苗是如何引發人體的免疫系統達到這種防衛功能的，目前其機轉尚不明瞭[43]。

全球各地對卡介苗效力的研究，其差異相當大，可能的原因包括：使用的疫苗不同、接種方式的差異、結核菌的致病性差異、結核病感染盛行率不同、感受性差別、遺傳、年齡、營養狀況、研究方法等等。各種可能原因都被深入地探討，但尚未有一致的共識。因此對於以卡介苗接種來預防結核病，一直有爭議。

免疫功能不全者，尤其是伴隨HIV感染，會使已感染結核病再被活化。因此對於HIV感染患者的卡介苗接種成為全球防疫的新課題。世界衛生組織建議，對於已確定或不確定HIV感染的無症狀兒童，及父母罹患HIV感染的兒童，應給予卡介苗預防接種。對於有症狀的HIV感染者或愛滋病患，則不可接種卡介苗。迄今已有不少的文獻報告HIV感染者，於接種卡介苗後，產生併發症，這些併發症多在接種後一年內發生，但有個案例是在接種後30年才發生[44-46]。因此對於HIV感染者，若已接種卡介苗則

應注意其可能的併發症，包括局部反應、膿瘍、淋巴腺炎及較少見的骨髓炎和瀰漫性卡介苗感染。

（三）卡介苗之併發症

接種卡介苗後，有的人會產生併發症，最常見的是淋巴腺炎，大多發生在新生兒的預防接種。在歐洲其發生率在每1千次注射中0.01~17.2個，在亞洲及非洲的發生率較高。研究顯示這併發症跟使用的疫苗菌株種類、注射方式、劑量、體質等有關[47,48]。卡介苗的淋巴腺炎多發生在同側的腋下及鎖骨上方部位，大小約1~2公分，多半在注射後5個月內發生。治療的方式根據嚴重程度有所不同，從不治療、藥物治療、手術引流及手術切除，都有文獻報告，其療效也不一[49,50]。一般認為若淋巴結腫大太快、膿瘍超過1公分、外圍皮膚併隨感染及瘻管形成，則可考慮以外科切除來治療。其他較少見的併發症有多形性紅斑、尋常性狼瘡及骨髓炎。另外在免疫不全的患者，曾有發生瀰漫性卡介苗感染的案例報告[51]。瀰漫性卡介苗感染發生率小於5/1,000,000，主要與免疫不全有關；而骨髓炎則約為1~700/1,000,000不等，與接種之卡介苗菌種有關，其中哥本哈根株或蘇俄的菌株發生率較高，而臺灣使用的Tokyo172是報告中最安全的菌株之一。

（四）皮膚結核菌素測驗

對於沒有症狀的結核病患者，皮膚結核菌素測驗是臨床上唯一可作為診斷的方法。通常在感染結核菌後2~10週，會產生陽性反應；對大部分兒童而言，多在感染後3~6週，有時甚至3個月左右，會產生陽性反應。一旦感染結核菌後，雖經藥物治療，終其一生仍然呈現陽性結核菌素測驗。

目前臺灣採用結核菌素是PPD (purified protein derivative) RT23 2 tuberculin units。施打的方式有Mantoux test及multiple puncture tests (MPT) 兩種。MPT由於施打的劑量不易標準化，同時敏感度及特異性較差，故目前多採用Mantoux test。

Mantoux test的判讀標準與受測者個人及流行疫情因素有關。判讀方法為測驗後72小時測量與前臂長徑垂直之方向反應硬結之橫徑。結核菌素測驗陽性之定義為：

1. $\geq 5\text{mm}$ ：人類免疫不全病毒感染、惡性疾病、器官移植與其他免疫功能不全病患（包括類固醇治療劑量相當於prednisolone 15 mg/day以上超過1個月）。
2. $\geq 10\text{mm}$ ：>6歲兒童且與最近卡介苗注射時間間隔>6年、或未曾接種卡介苗、或具有如下述罹患結核病之危險因素者：
 - (1) 最近接觸具傳染性之結核病患。
 - (2) 有結核病家族史。
 - (3) 糖尿病、慢性腎衰竭、胃部切除、小腸繞道手術等高危險臨床狀況。
 - (4) 生長遲滯、營養不良。
 - (5) 胸部X光有疑似肺結核感染之變化。
 - (6) 注射藥癮。
3. $\geq 15\text{mm}$ ：曾經接種卡介苗，並且 ≤ 6 歲或與最近卡介苗注射時間間隔 ≤ 6 年，並且不具有罹患結核病之危險因素[52]。

接種卡介苗後所引皮膚結核菌素測驗，其硬塊多小於10mm，並且在疫苗注射3~5年後，皮膚測驗的反應漸不明顯。然而至今仍無很好的方法，可分辨由卡介苗接種或自然感染後所引發的結核菌素反應。判別接種過卡介苗的結核菌素測驗，最好仍然參酌個人及流行疫情因素來作決定[53]。

即使皮膚測驗陰性反應並不能排除結核菌感染的可能。約十分之一的免疫健全的結核病兒，對首次的皮膚結核菌素測驗不會產生反應。另外有些因素也會影響測驗的反應，例如：年齡、營養不良、免疫不全、病毒感染（尤其是麻疹、水痘等）及嚴重的瀰漫性結核病，都會降低對結核菌素的反應。

近年來由於抗藥性結核病的增加，使得置身防疫第一線的醫護人員，增加了被感染的機會。在預防醫護人員感染的研究裡，有的認為應以定期皮膚結核菌素測驗來篩檢出可能感染者，再給予預防性藥物治療；有的研究則認為卡介苗預防接種的效果較好[54]。在工業國家，則大多採用前一種作法。在美國，疾病控制與預防中心認為對高危險區域應採取全面疾病防治來降低傳染，並以皮膚測驗篩檢受感染者，予以治療；另外若病患為抗藥性結核病，或醫護團隊中有散佈感染的可能，以及疾病預防措施實行不理想時，則可考慮給醫護人員施行卡介苗接種。

接種卡介苗後所產生的結核菌素測驗的反應大小，並不代表保護力的強弱。同時隨著時間而減退的反應，也不意味卡介苗的保護力減弱。雖然對於結核菌素測驗陽性的人，不論是因先前的卡介苗接種或自然感染所引起，其又接受卡介苗接種所可能引起的危險性是相當小，然而重複接種卡介苗並不會因此增加對結核病的保護。近來世界衛生組織並且建議，皮膚結核菌素測驗不應作為評估是否再次接種的依據。同時對於已接種過卡介苗者，也不建議實施再次接種。

（五）結核病預防的未來發展

卡介苗在人體的效價及免疫機轉尚未完全瞭解，需要更多的研究來深入地探討。另一方面，由於生化科技、基因工程及免疫、分子生物學等方面的進步，使得改良現有的卡介苗及發展新

疫苗成為目前的研發方針。目前英國研究團隊，有一以卡介苗為基礎，追加一劑新的疫苗（MVA85A），在英國的自願者有很好的安全性，目前phase II臨床試驗正在非洲進行中，期待在2015年之前，提供防治防治結核病更有效的策略[55]。將來比目前卡介苗更具效力的新疫苗，或許會成為降低全球結核病感染率的新利器。然而在此之前，儘早發現案例、有效地治療及對特定危險群患者的預防性治療，仍然是全球結核病防治的最有效方法。

【作者簡介】

紀鑫

◎現職

馬偕紀念醫院小兒感染科主任

行政院衛生署疾病管制局東區感染症醫療
網諮詢委員

◎學歷

臺北醫學院醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主治醫師



【作者簡介】

邱南昌

◎現職

馬偕紀念醫院小兒科主治醫師

行政院衛生署疾病管制局諮詢委員

行政院衛生署疾病管制局急性肢體麻痺監視計劃委員

行政院衛生署全國藥品不良反應通報系統評估專家

臺灣小兒神經醫學會常務理事

中華民國兒童保健協會秘書長

◎學歷

高雄醫學院醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主任

美國杜克大學小兒科研究員

馬偕紀念醫院小兒神經科主任

馬偕紀念醫院小兒感染科主任

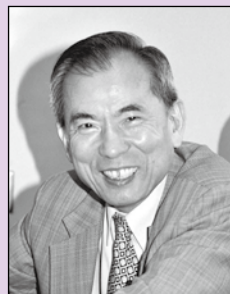
黃富源

◎學歷

國立臺灣大學醫科畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院醫務部主任、醫學研究科主任、副院長



臺大醫學院、臺北醫學院兼任教授、教育部部定教授
 衛生署預防接種諮詢委員會委員、衛生署醫院評鑑委員
 臺北市衛生局醫事評議委員會委員、臺北縣衛生局醫事評議
 委員會委員
 大臺北地區醫療網協調委員會委員
 中華民國小兒科神經醫學會監事、中華民國新生兒科醫學會
 常務理事
 中華民國感染症醫學會常務理事、中華民國周產期醫學會理
 事暨副理事長
 臺北市醫師公會監事、中華民國兒童保健協會常務理事
 中華民國早產兒基金會董事長、魏火曜兒科研究基金會董事
 陳炯霖兒科研究基金會董事兼秘書長
 財團法人李慶雲兒科感染暨疫苗發展醫學文教基金會董事
 純青嬰幼兒營養基金會董事、雅文兒童聽語文教基金會董事
 臺灣醫界聯盟基金會監事、佳音電臺董事

【參考文獻】

1. Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26: 167-82.
2. Taiwan Provincial Chronic Disease Control Bureau. A review of the tuberculosis control program in Taiwan 1949-1989. Taipei, Taiwan; 1991.
3. 行政院衛生署慢性病防治局：結核病防治年報，民國87年。
4. Lee LT, Chen CJ, Lee WC, Luh KT, Hsieh WC, Lin RS. Age-period-cohort analysis of pulmonary tuberculosis mortality in Taiwan: 1961 to 1990. J Formos Med Assoc 1994; 93: 657-62.
5. Lin TM, Chao SL, Luan HW, Chen KP. An analytical study on the mortality and

- prevalence rates of pulmonary tuberculosis in the aboriginal area in Taiwan. J Formos Med Assoc 1980; 80: 359-68.
6. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Chang SC, Hsueh PR, Luh KT, Chuang CY. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996; 95: 923-8.
 7. Chiang CY, Wu IH, Yu MC, Lee CN, Bai KJ, Suo J, Lin TP. Screening of human immunodeficiency virus infection in pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. J Formos Med Assoc 1998; 97: 66-8.
 8. Tsao, TCY, Tsai YH, Lan RS, Shieh WB, Lee CH. Clinical evaluation of tuberculosis: a series of 736 culture positive cases. Chang Gung Med J 1988; 11: 227-37.
 9. Wang NC, Chang FY. Pancytopenia and acute respiratory failure in patients with miliary tuberculosis: an analysis of seven cases. J Infect Dis Soc ROC 1997; 8: 127-31.
 10. Chen CC, Huang LM, Chang YL, King CC, Lin KH. Acute respiratory distress syndrome due to tuberculosis in a child after allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. J Formos Med Assoc 1999; 98: 701-4.
 11. Chen TM, Lee PY, Perng RP. Extrapulmonary tuberculosis: experience at Veterans General Hospital-Taipei, 1985 to 1987. J Formos Med Assoc 1991; 90: 1163-70.
 12. 余明治、索任、白冠壬、江振源、羅嬌芳、林道平：臺灣地區的肺外結核。胸腔醫學1997; 12: 99-104。
 13. Chang HT, Leu SY, Hsu H, Lui WY. Abdominal tuberculosis: a retrospective analysis of 121 cases. Chin Med J (Taipei) 1991; 47: 24-30.
 14. Yuan CY, Juan CC, Yuan TK, Tsai CY. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of 26 patients in a district general hospital or southern Taiwan. J Surg Assoc ROC 1995; 28: 190-6.
 15. Hsu CT, Cheng TC, Tang HS. Tuberculosis enteritis and peritonitis: the experience of 29 cases in TSGH. Chin Med J (Taipei) 1986; 37: 303-11.
 16. Tsai GL, Huang HC, Chen PH, Lin KY, Shiau CP. Tuberculosis of intestines: analysis of 13 cases. J Formos Med Assoc 1986; 85: 832-43.

17. 邱南昌、彭輝、祝利燦、黃志人。結核菌中耳乳突炎合併腦膜炎：一病例報告。中華醫誌1992; 49: 131-4。
18. 范泉山、孫茂勝、林國川、林同森、葉坤土。食道結核：罕見的上消化道出血原因，病例報告。內科學誌1999; 10: 27-30。
19. 林永大、辛宗翰、蘇茂昌。扁桃結核：病例報告。中耳醫誌1999; 34: 155-7。
20. Chung JL, Lin TY. Extrapulmonary tuberculosis in children. Chang Gung Med J 1993; 16: 19-24.
21. Shian WJ, Chi CS. Central nervous system tuberculosis in infants and children. Chin Med J (Taipei) 1993; 52: 391-7.
22. Chen PJ, Lin CC, Kuo HT, Hsueh IH. Intracranial tuberculoma: the unusual presentation of extrapulmonary tuberculosis. Thorac Med 1994; 9: 218-24.
23. Waagner DC. The clinical presentation of tuberculous disease in children. Pediatr Ann 1993; 22: 622-8.
24. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. New Engl J Med 1993; 340: 367-73.
25. Lin FJ, Huo HT. Diagnostic value of tuberculin skin test in hospitalized tuberculous patients. Thorac Med 1994; 9: 160-5.
26. Jan IS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT. Evaluation of an automatic polymerase chain reaction assay for identification of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens. J Formos Med Assoc 1998; 97: 204-9.
27. Lin S, Liu WJ, Chong IW, Wang TH, Hwang JJ. Quantitative C-reactive protein (CRP) in pulmonary tuberculosis. Kaohsiung J Med Sci 1986; 2: 710-6.
28. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 460-2.
29. Bai KJ, Yu MC, Suo J, Chiang CY, Chiang IH, Lin TP, Luh KT. Short-course chemotherapy for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. J Formos Med Assoc 1998; 97: 278-82.
30. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, Orien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-74.

31. 陸坤泰。結核病新知。臺灣醫學1997; 1: 43-9。
32. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, Wu MP, Hsu CJ, Lin TP, Luh KT. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1998; 97: 581-3.
33. Yu MC, Chiang CY, Bai KJ, Lin TP, Luh KT. Initial drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1997; 96: 890-4.
34. Liaw YS, Hsueh PR, Yu CJ, Wang SK, Yang PC, Luh KT. Drug resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis in a university hospital in Taiwan, 1998-2002. J Formos Med Assoc 2004; 103: 671-7.
35. International standard of tuberculosis care, WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; 2006.
36. Chen KY, Liaw YS, Kao HL, Yang PC, Luh KT. Constrictive pericarditis in patients with tuberculous pericarditis. J Formos Med Assoc 1999; 98: 599-605.
37. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Care Med 2000; 161: S221-47.
38. Connelly KK. Prevention and public health aspects of tuberculosis. Pediatr Ann 1993; 22:605-11.
39. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271: 698-702.
40. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Clin Infect Dis 1995; 20: 126-35.
41. Tripathy SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1987; 62: 69-73.
42. Clarke A, Rudd P. Neonatal BCG immunization. Arch Dis Child 1992; 67:473-4.
43. Lin KT, Wang CR, Chang HY, Lin TP. In vitro immune responses of patients with pulmonary tuberculosis to BCG and its active components. J Formos Med Assoc 1989; 86: 833-7.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency

syndrome. MMWR 1985; 34: 227-8.

45. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, Francois A, Cornu G. Disseminated BCG in HIV infection. Arch Dis Child 1988; 63: 1268-9.
46. Armbruster C, Junker W, Vetter N, Jaksch G. Disseminated bacille Calmette-Guerin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination. J Infect Dis 1990; 162: 1216.
47. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv Tuberc Res 1984; 21: 107-93.
48. Victoria MS, Shah BR. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1985; 4: 295-6.
49. Oguz F, Mujgan S, Alper G, Alev F, Neyzi O. Treatment of bacillus Calmette-Guerin associated lymphadenitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:887-8.
50. Caglayan S, Yegin O, Kayran K, Timocin N, Kasirga E, Gun M. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? Am J Dis Child 1987; 141:1213-4.
51. Huang LH, Shyur SD, Weng JD, Chi H, Tzen CY, Huang FY. Disseminated Bacille Calmette-Guerin disease as the initial presentation of X-linked severe combined immunodeficiency: a case report. Asian Pac J Allergy Immunol 2005; 23: 221-6.
52. Starke JR. The tuberculin skin test. Pediatr Ann 1993; 22: 612-20.
53. 呂旭梅、黃富源。小兒卡介苗接種後之monotest。中兒醫誌1977; 18: 173-80。
54. Cohn DL. Use of the bacillie Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. Am Med Sci 1997; 313: 372-6.
55. Marris E. A dozen vaccine candidates bring shot of hope to TB epidemic. Nature Medicine 2007;13: 274.