台灣結核防治：回顧過去，立足現在與展望未來

賴君宇

新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院　內科部胸腔內科

結核病是個歷史悠久的疾病，即便在發現病原菌，發明抗結核藥物，發展新的診斷工具後，結核在今日仍是影響著全世界眾多人口的傳染病，而愛滋病人口增加以及多重抗藥性的問題讓今日的人類在面對這個古老的敵人，並不比先人輕鬆。結核分枝桿菌經由空氣傳播，在陰暗的環境可以存活許久，等待下一次傳染的機會，維持結核不易生存的環境可以降低感染的機會。卡介苗主要是降低感染後疾病惡化的可能性，目前尚沒有能提供完全保護的疫苗。找出具有傳染性的病人給予有效的治療，是降低盛行率的最有效方法，適當的痰液檢體塗片與培養，搭配影像工具是診斷活動性結核的主要方法，然而非結核分枝桿菌的盛行率增加的確增加臨床上正確診斷的困難度，然後相對多的藥物，相對高的副作用機率與相對長的治療時間，讓診斷後的完治變成一件困難的挑戰，都治計畫是幫助醫師治療病人的利器，可以提升病人的服藥順從性與降低抗藥性的產生，正確的防護與適度的隔離也是避免醫護人員在照護病人時被傳染或是病人再傳染給別人很重要的關鍵。當上述措施都已臻完美，找出潛伏性結核的病人並治療，是邁向根除結核病的方法下一步。（**感控雜誌 2015:25:267-273**）

關鍵詞： 結核

前　言

結核病 (Tuberculosis) 是個古老的疾病，考古學家在新石器時代的遺跡中，發現結核分枝桿菌 (*Mycobacteria tuberculosis*) 的去氧核醣核酸，在約西元五千年前的人類遺骸就在脊椎骨發現有骨結核感染

民國 104 年 9 月 1 日受理
民國 104 年 10 月 12 日接受刊載

通訊作者：賴君宇
通訊地址：台北市士林區文昌路95號
連絡電話：(02) 2833-2211

DOI: 10.6526/ICJ.2015.604

的證據，在十八、十九世紀曾經於歐洲有大流行，造成很多人死亡，被稱為「白色瘟疫」，得到這種病的病人，常常都是瘦骨嶙峋、面色蒼白，最後咳嗽吐血身亡，當時的人只知道有這種病，但不知道為什麼，也無藥可醫，一旦開始咳血，幾乎只能慢慢等待死亡，一直到羅伯特・柯霍 (Robert Koch) 於 1882 年發現結核分枝桿菌並證實結核是由此細菌所引起，才解開了千年的謎題，這位被尊稱為細菌學之父的人也因對於結核的研究成果，在 1905 年獲頒諾貝爾生理醫學獎；但即便知道引發疾病的病原菌，一直到 1944 年才有第一個有效的抗結核藥物鏈黴素 (Streptomycin) 被發現，而發現者瓦克斯曼 (Selman Abraham Waksman) 也因此得到了 1952 年的諾貝爾生理醫學獎，由此可見肺結核對人類的影響甚鉅[1]。

肺結核在台灣，從日據時期開始，就設置了結核療養院，也同步進行預防，登記以及治療的工作；到國民政府時期，接受外援開始卡介苗接種，成立結核病防治中心以及防癆病院，之後成立台灣省防癆局做為防癆業務主管機關，到 1985 年結核病首次自國人十大死因排除，政府認為結核病防治工作已達階段性目標，於 1989 年將防癆局改制為台灣省慢性病防治局，1995 年全民健保開辦後，開始試辦都治計畫，2001 年之後防癆工作回歸行政院衛生署疾病管制局[2]，衛生署於 2006 年提出結核十年減半計畫，雖然以目前的進度來看達成的機會已經是微乎其微了，但此計畫還是成功的讓每年的新診斷個案由當初的 16,472 人下降四分之一至 2012 年 12,338 人左右，而新診斷的多重抗藥性結核的病人則是成功的減至 140 人左右，然後死亡率持續的下降至 2012 年的每十萬人口 2.7 人，於全國死因排名於 2012 年已下降至第 19 名，目前超過 65 歲的病人仍占每年新診斷病人的一半以上，而在死亡的個案中，更是占了八成，所以老年人口是我國的感染肺結核的最大族群，而他們在治療中常因其他原因造成病人往生而無法完治，也是我國目前結核治療成功率仍無法到達預期目標的主要原因[3]，結核病目前仍是全球性最重要的健康問題之一，疾管署實行了一連串的措施來降低結核病的發生率，以後也會持續下去，配合並響應世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的呼籲，希望能持續漸進的達到我國在 2035 年的結核病發生率每十萬人只有 10 人的目標。

結核分枝桿菌與結核病

結核分枝桿菌為細長型的桿菌，屬好氧菌 (strict aerobes)，沒有鞭毛不會自行運動，不會產生芽孢或莢膜，但其細胞壁富含脂質而使得染色相對不容易，因此無法用一般的革

蘭氏染色 (Gram stain) 抹片來發現細菌，但一旦染色之後，反而不易被強酸脫色，因為此特色，所以一般使用耐酸染色 (acid fast stain) 抹片來做結核病的第一線檢查，但若脫色的過程不夠完全，可能會造成某些病原菌像是土壤絲菌 (Norcardia) 或是紅球菌 (Rhodococcus) 屬等產生偽陽性的結果，結核分枝桿菌大約每 20 小時才分裂一次，在陰暗的環境可以維持存活 2~3 個月[4]，相反的，在陽光或紫外線的曝曬下[5]，結核菌很快就會死亡，因為結核分枝桿菌本身的特性，肺部成為人體內最容易被感染的器官。

結核病的自然病程分為初次感染 (primary infection)，潛伏性結核 (latent tuberculosis) 以及結核的再活化 (reactivation)，在初次感染發生之後，身體內的免疫開始啟動，經過一連串的機制將結核控制於身體內休眠，此即為潛伏性肺結核，在台灣因為結核的盛行率不低，所以大部分的人都曾經初次感染而進到潛伏性結核，而九成的人就這樣維持無事一輩子，但仍有一部份的人的初次感染未能被自己的免疫控制下來，或是體內的潛伏性結核在免疫力下降時又再度活化 (reactivation)，因而成為發病的結核病人[6]，而這些人就是需要接受標準藥物治療的病人，如果這些病人沒有被診斷或是治療，體內的菌量就會隨時間增加而提高傳染給別人的機會，然後結核菌可能經由血行性傳播到身體的其他地方，造成肺以外器官的結核感染，因為症狀不明確，檢體不易取得，菌量少不易培養等原因，肺外結核的診斷並不容易，但一旦確定，考量肺外結核常常是肺結核未控制惡化的結果，一定要再留痰檢查肺結核，因為肺部有無發病關係著病人傳染力的高低，以及是否需要接受隔離。

感染結核病不會形成終身免疫，除了再活化造成的發病，潛伏性結核的病人仍然可能是因再度感染到新的肺結核細菌而發病[7]；雖然結核有預防針卡介苗 (Bacelle Calmette-Guèrin, BCG) 可以注射，但是只能降低一半的危險性，並沒有辦法達到完全保護效果，但因為可以降低疾病惡化至瀰漫性結核，結核性腦膜炎甚至死亡的風險[8]，在高盛行率的地區還是建議施打，而施打的效果可以持續五六十年[9]；在沒有有效藥物治療的時代，一旦感染到肺結核，有一半的病人會死亡，四分之一的病人會自己好而剩下四分之一會成為持續有傳染性的慢性病人，但若可以接受完整的治療，則有九成的人可以被治癒，7% 的病人會死亡而 3% 的病人會變成慢性病人[10]。

結核病的診斷

對於結核病的診斷，以痰的檢查為第一線，第一次要能留到連續三天的痰檢體，其中必須至少有一套是清

晨第一口痰，檢體好壞對於檢查的結果影響很大[11]，痰的耐酸染色塗片為第一線檢查，好處是快速，壞處是敏感性並不高，菌量要超過每毫升有5,000~10,000 隻細菌才會呈現陽性，如果先經過離心濃縮的檢體處理動作，可以再進一步增加敏感性[12]，分枝桿菌培養相對於痰塗片，因為每毫升只要有 10 隻細菌就可以得到陽性的結果，所以擁有較高的敏感性，而培養出的菌落可以進一步進行藥物敏感性的試驗，對於診斷多重抗藥性的結核以及萬一後續治療需要調整藥物時也是很重要的參考，相對於傳統常需要四到六週才能培養出菌落的固態培養基，液態培養基可以較快速培養出菌落，但目前的建議是兩者要一起做[13]。

除了同為生長緩慢的結核分枝桿菌綜合群 (Mycobacterium tuberculosis complex)，有一大群存在於環境中，統稱為非結核分枝桿菌 (Nontubercuulosis mycobacteria, NTM) 的細菌，在近十年的培養結果數據中，發現這些結核菌的親戚的盛行率明確的有上升的趨勢，而符合致病診斷準則的病例數也是隨著這個比例上升，尤其是有支氣管擴張症或是免疫功能不全的人更是易感的族群[14]，雖然目前沒有任何證據指出非結核分枝桿菌造成的感染可以人傳人，所以並未造成進一步的公衛問題，但此疾病的治療跟結核相比，時間更長但治療效果常常不如預期，在臨床上的治療常常面臨到進退維谷的處境；另外，因為同屬分枝桿菌屬，所以在痰耐酸染色抹片的結果也是陽性，這讓臨床醫療人員常面對到是否要隔離以及開始投藥治療病人的抉擇，結核菌的核酸增幅檢驗 (Nucleic acid amplification test) 是利用新的分子生物技術發展出快速的偵測以及分型方法，新的技術也同時發展出抗藥性的快速檢驗方法，目前已經有商品化的模組上市，只要檢體有適當的去汙，對於痰塗片陽性的檢體區分是結核或非結核分枝桿菌的敏感性與特異性均超過九成[13]，而完成檢查的時間通常也只要一天，對於臨床的決策幫忙相當大。

除了細菌學的診斷，影像學包括胸部 X 光檢查或是電腦斷層掃描檢查，對於判斷病人是否為活動性結核有很大的幫忙，除了傳統的胸部 X 光，可以提供更多資訊，甚至包括肺部以外的病灶的電腦斷層，的確對於臨床決策有很大的幫忙[15,16]，但因為必須暴露更高的輻射劑量，只有在 X 光片無法確定時，才進一步安排電腦斷層的檢查。

若在細菌學，組織學或是影像學上都排除有活動性的結核，那剩下的兩種可能就是從來沒感染過結核與潛伏性結核兩種，在高盛行率的地區區分這兩者的意義不大是因為後者終其一生再活化成活動性結核的機率只有 10% ，跟此相比找出活動性結核的病人並治癒來降低人傳人的機會還更加

重要，但若盛行率低至一定程度，想要進一步根除結核時，則診斷出潛伏性結核以接受治療來避免再活化就是一件重要的事情，而目前在中度盛行率的台灣，則是進行持續治療減少活動性結核以及針對特接觸者進行潛伏性結核檢查並治療的雙頭並進策略。

結核菌素皮膚測試 (Tuberculin skin test) 是目前最廣為使用來診斷潛伏性結核的方法，相對便宜的花費是優點，但會受到卡介苗或感染非結核分枝桿菌的影響導致專一性下降，在免疫不全的病人敏感性會下降，必須請病人回診兩次且需有經驗的判讀者是其限制；現在已有兩種上市商品的丙型干擾素血液測驗 (Interferon-γ release assays, IGRAs) 是另一種用來診斷潛伏性結核的方法，跟結核菌素皮膚測試相比最大的好處是對結核分枝桿菌的高度專一性，但是相對的偽陽性或偽陰性的機會較常見，沒有完美無缺，只有相對合適的檢查，這兩種檢查都不能回答我們誰是會再活化的潛伏性結核，懂得選擇適合的檢查與判讀結果才是最重要的[16,17]。

防癆工作

在中高度盛行率的地區，找出並治癒活動性結核的病人是降低盛行率的最好方法，但是結核的治療至少需要六個月的時間，期間至少兩種甚至更多的藥物，實際上病人可能必須一次服用三到十顆的藥物，還不包括病人本身其他慢性病必須服用的藥物，加上藥物本身副作用發生機會不低，以及到了後期病人可能已經沒有不適症狀卻要持續服藥，以上種種都讓完成治療本身充滿了變數，可是胡亂的使用藥物或停藥是造成治療失敗以及抗藥性產生的最重要原因，所以世界衛生組織提出都治計畫 (Directly observed treatment, short course, DOTS) 希望治癒 85% 的病人，在台灣，「送藥到手，服藥入口，吃完再走」是大家琅琅上口的口號，但都治計畫並不只單純是看著病人把藥吃下去那麼簡單，包括前端國家資源的協調運用，確保有良好品質的診斷包括實驗室檢查的管控，維持治療中藥物品質的良好與供給的無匱乏，後端對於治療結果的追蹤與分析，以病人為中心，統合治療團隊的醫師，醫檢人員，公衛護士，給藥關懷員等全部人的資源，來達到最大的治療成果才是都治計畫的真正精神，目前都治計畫的實施對象已從所有痰培養陽性的病人，以及重開，街友，不合作病人，山地鄉或原住民籍病人，擴大至所有服用結核藥物治療的病人，而都治計畫也已經被證明跟沒有都治相比，的確有更高的完治率[16,18]。

對於有傳染性的結核病人如果接受有效的治療，兩週之後傳染性就可以看到有意義的下降，不是所有的病人都必須接受住院隔離，但是對於有傳染性又不願意配合居家隔離的病人，如果真的一直不聽勸阻，

則可以依照傳染病防治法進行強制隔離的動作，又痰塗片陽性的病人，在完成直接觀察治療滿 14 天或有其他證據證實無傳染性之前，是不可以搭乘航程超過 8 小時的飛機，而多重抗藥性結核的病人，則是除非已經證實痰培養轉陰性之前，完全不能搭乘任何飛機；病人住院時若仍具有高度傳染性，應安置在負壓隔離病室，探訪家屬及照護的醫護人員進入病室應帶 N95 口罩，經至少 14 天的治療且證實已無傳染之虞時，可安置於普通病房，惟仍需請病人戴外科口罩，這樣才可以降低被傳染的機會[19]。

結　論

雖然不像過去有專門的單位來處理防癆工作，但結核仍是我國重要的傳染病以及公衛問題，只有正向的去面對，從診斷、治療、防護各面向多管齊下，才會真正有機會達到減半的目標，甚至進一步的讓台灣變成低盛行率地區，讓國民免除於得到結核的恐懼。

參考文獻

1. 范姜宇龍：結核話說從頭。感控雜誌 2003;13:180-2.
2. 索任：台灣防癆工作回顧。感控雜誌 2003;13:173-9.
3. 衛生福利部疾病管制署：2014 台灣結核病防治年報。衛生福利部疾病管制署 2014:111, 183.
4. 衛生福利部疾病管制署：結核病診治指引 (第五版)。衛生福利部疾病管制署 2013:1-6.
5. Nagin D, Pavelchak N, London M, et al: Control of tuberculosis in the workplace engineering controls. Occupational medicine: State of the art reviews 1994;9:609-30.
6. Peter MS, Paula IF: Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med 2001;345:189-200.
7. Annelies van R, Robin W, Madeleine R, et al: Exogenous Reinfection as a Cause of Recurrent Tuberculosis after Curative Treatment. N Engl J Med 1999;341:1174-9.
8. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. JAMA 1994;271:698-702.
9. Naomi E A, Mathuram S, George W C, et al: Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska NativesA 60-Year Follow-up Study. JAMA 2004;291:2086-91.
10. Stefan Grzybowski: Cost in tuberculosis control. Tubercle 1987;68:33-7.
11. Mase SR, Ramsay A, Ng V, et al: Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:485-95.
12. Thomas W R, Nelson P M: Increased sensitivity of acid fast stain. J Clin Microbiol 1980;11:618-20.
13. LFF Kox: Tests for detection and identification of mycobacteria. How should they be used? Respir Med 1995;89:399-408.
14. Kevin LW, Erin M, Brian K, et al: Pulmonary nontuberculosis Mycobacterial disease: Prevalence and clinical features An emerging public health disease. Am J Respir Criti Care Med 2010;182:977-82.
15. Andreu J, Caceres J, Pallisa E, et al: Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol 2004;51:139-49.
16. Haileyesus G, Alberto M, Richard E C, et al: Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. N Engl J Med 2015;372:2127-35.
17. 郭書辰：丙型干擾素血液測驗於潛伏性結核病感染之角色。感控雜誌 2013;23:46-50.
18. World Health Organization: Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmers 3rd edition 2003.
19. 衛生福利部疾病管制署：結核病防治工作手冊 (第二版)。衛生福利部疾病管制署 2009:175-242.

A Survey on Tuberculosis: Recall the Past, Gauge the Present, and Look into the Future

Chun-Yu Lai

Section of Pulmonary Diseases, Department of Internal Medicine,
Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

Historically, tuberculosis is an important disease that continues to affect large populations in spite of having identified the causative pathogen, discovering anti-tuberculosis drugs, and developing new diagnostic tools. Increasing acquired immune deficiency syndrome (AIDS) -associated tuberculosis and resistance to multiple anti-tuberculosis drugs have aggravated the scenario. As is known, Mycobacterium tuberculosis causes air-borne infections. BCG decreases the rate of progression to lethal tuberculosis but prevents all infections. The most effective strategy to decrease the prevalence of tuberculosis and cure the infected patients is to quarantine the latter. Accurate diagnosis of active tuberculosis depends on correct sputum collection, acid-fast stain, and culture accompanied by imaging. Unfortunately, increasing prevalence of non-tuberculosis mycobacteria confounds clinical judgment. Moreover, curing patients with tuberculosis is challenging owing to the number of medications that need to be taken for a long duration, and the frequent adverse effects caused by these medications. Directly Observed Treatment Short (DOTS) is effective in improving drug compliance of the patient and decreasing the development of drug resistance. However, it is important to bear in mind that preventive measures are also necessary. Seeking, elucidating, and curing the latent form of tuberculosis will be the next step to eradicating the disease.

Key words: Tuberculosis