

結核病

臨床表徵

多數的被感染兒童沒有明顯症狀。代表初期肺結核的初期病徵也可能不會表現在X光檢查上。大部分兒童的原發性結核病是自限性的。早期的臨床表現出現在感染後1至6個月，包括發燒、體重減輕、咳嗽、盜汗及畏冷。肺部X光的表現：肺門、中膈的淋巴腺腫；肺部一葉或一節的實變或擴張不全；粟狀結核；肋膜積水及開洞。結核性腦膜炎也可能發生。肺外結核症可以發生在感染後一年或更久的任何時間，包括中耳、乳突、骨關節及皮膚的結核症。感染結核病的嬰兒或兒童約有20%會發生肺外結核症。腎臟或肺部的再發性結核症通常好發於青少年或成人。

致病原

病原是*Mycobacterium tuberculosis*，一種耐酸性桿菌。*M. bovis*偶而引起胸或腹部的結核。*M. africanum*很少引起人類的疾病。對免疫功能正常的兒童，其他的分枝桿菌不會引發肺疾，但可能引起淋巴腺病變。

流行病學

雖然任何年齡的兒童都有可能感染結核病，但其中以嬰兒及青春期後的青少年危險性最高。全世界約有17億人(佔全球人數1/3)感染過結核病，每年約有八百萬新病患發生，非洲地區發病率最高。全球每年因結核病死亡者約有三百萬人，95%的結核病人和99%的結核病死亡案例發生在開發中國家。

台灣地區自民國46年起每5年進行一次肺結核病盛行率調查，民國82年第8次盛行率調查結果顯示，20歲以上成人之肺結核病盛行率為0.65%，傳染性肺結核盛行率為0.06%(見圖1)。就死亡率而言，民國41年時，死亡率為每10萬人口91.56人，到了民國87年，死亡率已降至每10萬人口6.93人。(見圖2)由此看來，台灣地區四十多年來雖然無論是結核病的患病率或死亡率，均有顯著下降，但是開放性肺結核報告病例每年仍高達六千例以上，為目前報告傳染病中，病例數最多之傳染病。

因為初期感染的症狀不明顯，因此兒童的結核病確實發生率並不容易得到。只能以其他指標來看其流行的趨勢。民國四十年做過一次大規模的結核菌素測驗，當時五歲兒童的感染率為15.4%，十五歲時為50.6%，二十歲以上就高達約80%。民國四十一年以後開始推動卡介苗的接種，所以只能在進行結核病盛行調查時對樣本區

內無卡介苗疤痕之五歲以下兒童作結核菌素試驗來推測感染情形。民國六十六年時，五歲以下兒童之自然感染率為10.02%，民國七十一年時為5.15%。自七十二年，一年級學童無卡介苗疤痕者會先作結核菌素試驗，由此結果可獲得一部分感染率的資料，七十九年度陽性率為2.42%，八十一年度為2.26%。八十八年度為2.98%，換算成年感染率為0.74%。民國八十七年十四歲以下兒童的發生率為每十萬人口2.65人。從民國七十三年迄今，十四歲以下兒童占有報告病例的百分比在1.3至0.7之間。由於兒科醫師對結核病的警覺性較低，實際的病患數應該更高。

低社經地位的流動人口，原住民及兒童是將來結核病防治上需要特別加強之處。

會使已感染結核病者再度被活化的危險因子包括：最近曾親密接觸具感染力的患者；最近結核菌素測驗陽轉；免疫功能不全者，尤其是伴隨HIV感染；淋巴瘤、糖尿病、慢性腎衰竭、極度營養不良，以及因為使用藥物或病毒感染所導致的免疫功能下降。

結核病的傳染主要是靠吸入開放性肺結核病患所咳出的微粒。經治療後，感染力持續的時間視病人痰中抗酸性桿菌的菌數及其咳嗽的程度而定，通常可以持續數週。大部分的專家認為經過足夠的藥物治療2至4週後，病人可視為非感染性。而患原發性肺結核的兒童，因其肺部的病灶很小，咳嗽也很輕微甚至沒有，因此他們很少成為傳染源。也可能經由被污染的氣管鏡、針筒、器具及衣物等途徑而傳染但很少見。

進入人體的管道通常是經由呼吸道。皮膚、胃腸道及黏膜也是可能的途徑。在極罕見的情況，結核症可以經由胎盤由母親傳給胎兒。

從被感染到結核菌素測驗變成陽性的潛伏期約2至12週。感染後的六個月到兩年內是疾病發生率最高的時間。但是也有可能經過數年之後才發病。絕大部份情況下，結核菌蟄伏在體內但從不會發病。

診斷

胸部X光檢發現肺門淋巴腺腫大，表示病人可能患有結核病。確定診斷要靠從胃液、痰、胸水、腦脊髓液、小便及其他體液或組織中分離出結核菌。兒童病患因為常咳不出痰，所以最好的檢體是連續送檢三次清晨抽取的胃液。

結核菌生長得很慢，一般的培養方式可能需要8至10週。如果採用放射性同位素的方法可以縮短至2至6週，若再併用DNA probe，可以使時間更為減少。但是僅有少數的研究實驗室才有這種設備。Polymerase chain reaction(PCR)也限於敏感度，標準化及費用等因素目前只被認可使用於抹片陽性的呼吸道檢體。在體液中或各種組織

如淋巴結、肋膜、肝或骨髓中，利用Ziehl-Neelsen方法或auramine-rhodamine染色來尋找抗酸性桿菌(Acid-fast bacilli, AFB)的存在是很有診斷價值的。

***結核菌素測驗：**

感染結核菌後，通常在2-10週後會產生陽性的結核菌素反應。目前使用的結核菌素是purified protein derivative(PPD)，以往台灣使用的是WHO建議的由丹麥State serum Institute生產的PPDRT23原液再由預研所稀釋成1 tuberculin unit (TU)/0.1毫升。民國八十年以後，原供應廠商因故不再售我原液。經專家審慎研究，選擇了日本製造的青山B株，其結果判定也是以大於10mm以上為陽性。不過若是以這兩種PPD作結核菌素試驗來比較。日製PPD可能對弱陽性者產生較高之敏感度。

所有的結核菌素應保存在陰涼的暗處，稀釋後當天要使用完畢。

***施打的方法：**

目前有Mantoux test及multiple puncture test兩種方法。但是multiple puncture test施打的劑量不易標準化，判讀較為困難，同時其敏感度及特異度均較差。因此目前我們只使用Mantoux test。使用時抽取0.1毫升適當濃度的PPD試劑至針筒，用27號針頭做皮內注射至前臂掌側，使其產生一個6-10mm的突起。在48到72小時之後判讀其硬塊的大小。對於硬塊直徑的測量，應避免用目測，而是以觸覺來感知其大小。

***Mantoux test的判讀：**

只要大於10mm即可視為陽性，比較小的反應可能是感染非結核性分枝桿菌的交叉反應。至於近期感染的孩童，其反應可能更不明顯。約有5-10%細菌培養陽性的病童，其結核菌素測驗呈陰性反應。所以在某些結核菌素測驗呈10mm大小的病患或是孩童表現出疑似結核病的症狀，我們就應對其做詳細的詢問及檢查。而至於小於6個月以下的嬰兒，免疫功能不全，患病初期及曾接種BCG疫苗者的評估，則需個別考慮。

已被非結核性分枝桿菌致敏(sensitized)的患者，其結核菌素反應通常小於10mm。但有時在感染初期，其反應可以較強。目前並沒有可分別*M. tuberculosis*及其他分枝桿菌的皮膚試驗。

***卡介苗接受者的皮膚試驗反應：**

孩童在接種卡介苗後，多可對結核菌素產生反應，其大小由3-19mm不等。影響反應的因素很多，包括:接種疫苗的年齡，疫苗的劑量，接種的次數及曾做皮膚試驗約次數。此時反應的大小並不代表保護力的強弱。皮膚試驗的反應會隨時間而減弱。在疫苗注射3至10年後，其反應多不明顯。只要不是在剛接種卡介苗兩年內的情況下，若是硬塊大於15mm最好將其視為已被感染。

治療

預防性治療：

所有六歲以下的兒童若PPD反應大於15mm雖沒有臨床症狀又從未接受抗結核藥物治療者，或最近結核菌素試驗陽轉者，或開放性病患的接觸者都應服用isoniazid(INH)來治療，許多資料顯示INH對於結核菌素試驗陽性的人可以提供相當好的保護力(成人有54-88% protection，兒童可達100%)，使其免於發生活動性疾病達20年以上。治療開始時，應同時做胸部X光檢查，若結果為正常且病人無症狀，則不需再照。

兒童除非有營養不良，通常不需補充pyridoxine。

*預防性治療的時間：

最佳的治療期目前尚不確定，但對嬰兒及兒童來說，應該給予9個月的治療，若是病人有HIV感染，則至少要給12個月。給藥的方式為INH10mg/kg(最大量為300mg)，一天一次。如果病人服藥的可信度不佳，可以讓病人以每週兩次由醫護人員直接觀察服藥的方式(DOT)來治療，每次的劑量為20mg/kg(不要超過900mg)。此種方式的實施最好在病人已接受一個月的每天治療之後。如果完成一期的治療後，病人因其他原因需要繼續使用類固醇藥物或其他免疫抑制藥物時，這段期間需要繼續使用INH。

*INH抗藥性結核菌患者接觸者的預防性治療：

對於可能被已知INH-resistant的結核病患者傳染且有可能產生嚴重病症者(如3歲以下的兒童居家感染者)，除了每天服用INH10mg/kg之外，還要加上rifampin (RIF)(10mg/kg，最大量為600mg，每天一次)，直到細菌的敏感性試驗的結果出來為止。若確定指示病例(Index case)排出的細菌是對INH有抗藥性，則只用RIF治療6個月。

*對活動性疾病患者的治療：

治療的目標在於以最短的時間消滅所有的細菌。如此可以增加病人的合作度、減少費用、同時降低發生抗藥性菌株的機會。病人服藥約合作度不夠是治療成功最大的障礙。

對於單純的胸腔內結核病的嬰兒，兒童及青少年病患，目前建議的治療方式是給予總共6個月的藥物治療，前兩個月使用INH，RIF及pyrazinamide(PYZ)，隨後的四個月使用INH及RIF。若懷疑有抗藥性，則應加上ethambutol (EMB)或streptomycin，直到獲得敏感試驗的結果。單純的肺門淋巴腺腫大，若沒有抗藥性菌的疑慮，通常只要6個月的INH及RIF就足夠了。

致於藥物的劑量，前兩個月使用的三種藥物，分別為INH 10mg/kg/day(極量

300mg)，RIF 10-15mg/kg/day(極量為600mg)，及PYZ 20- 40mg/kg/day (極量2g)。後面的4個月中，可以用每次INH 20-40mg/kg(極量為900mg)及RIF 10-20mg/kg(極量為600mg)，每週兩次的方式給予。尤其是病人的服藥合作度不好時，可以使用此法讓病人在醫護人員的直接監視下服用藥物。

***抗藥性結核症的治療：**

根據最近慢性病防治局針對民國85年1091個分離株的研究顯示，結核菌的抗藥性在台灣已是日趨嚴重的問題。其中至少對一種藥物有抗藥性的有35.5%。從未曾治療過的病人所分離出的249株中，16.1%至少對一種藥物有抗藥性，而1.6%對INH及RIF有抗藥性。從已治療過的病人所分離出的200株中，67.0%至少對一種藥物有抗藥性，而46.0%對INH及RIF有抗藥性。對於所有兒童的病例，應盡力培養結核菌，並做敏感性試驗。若懷疑有抗藥性要加上streptomycin或ethambutol，直到獲得敏感性試驗的結果。治療這種病人至少要使用兩種有效而具殺菌力(bacteriocidal activity)的藥物。殺菌性藥物包括INH，RIF，streptomycin或是另一種aminoglycoside及pyrazinamide或是高劑量(25mg/kg/day)的ethambutol。確定為對INH或RIF有抗藥性時，12-18個月的治療才能達到痊癒，同時也不適用每週兩次的治療方式。

***肺外結核症：**

一般來說，肺外的結核症，包括頸部淋巴腺腫大，可以使用和肺結核一樣的治療方法。例外的情況包括骨、關節感染、瀰漫性疾病及腦膜炎。這些嚴重感染的治療須包括頭兩個月使用INH，RIF，pyrazinamide及streptomycin，隨後使用7-10個月的INH及RIF。起初使用四種藥物的原因是可能有抗藥性的考慮。

Pyrazinamide對瀰漫性的結核症或結核性腦膜炎的治療特別有價值。因為它比streptomycin或ethambutol更容易通過blood brain barrier，而達到較高CSF濃度。

***類固醇：**

用類固醇做輔助性藥物來治療結核病，目前仍有爭議。用類固醇治療結核性腦膜炎可以減輕血管炎、炎性反應及降低腦壓。最近的研究結果顯示併用dexamethasone可以降低結核性腦膜炎的死亡率，並減輕長期的神經性損傷。其他可以併用類固醇的情況包括有肋膜積水，心包膜積水，嚴重的瀰漫性結核病及氣管內疾病。

***結核症和HIV感染：**

感染HIV的成人發生結核病的比率較常人為高。HIV病童結核病的表現和一般免疫功能正常的兒童一樣，但也可以有不尋常的表現如併有肺外多處器官的感染。肺部的表現可能類似*Pneumocystis carinii*的感染，即為多處的浸潤，但不開洞。中膈或肺門的淋巴腺腫是常見的表現。結核菌素試驗可能出現陰性。因為非結核性分枝桿菌也很可能感染這些病人，所以敏感性試驗是決定藥物治療的一重要參考。適當的

檢體包括，呼吸道的分泌物、血液、小便、糞便、骨髓、肝、淋巴結或是其他被感染的組織。大部分感染HIV的成人的結核病患者，對抗結核藥物有不錯的反應。

HIV陽性的兒童其結核病的最佳治療方式目前尚無定論。治療最初應包括3種藥物，至少要治療9個月，且在培養轉為陰性後至少持續6個月。

*評估治療結果：

治療的時間是由每個病人其臨床及X光變化，抹片及培養及敏感性試驗結果來判斷。痰液陽性的病人應每個月做一次痰液檢查。培養陰性的肺結核病患則需在治療開始的頭兩個月及治療結束時各做一次X光檢查以評估其治療的反應。

若治療曾經中斷，則治療停止的日期就要往後延長。需要考慮的因素包括：(1)中斷時間的長短；(2)中斷的時期(治療的初期或後期)；(3)中斷前、中及以後病人的臨床症狀，X光和細菌學檢查的結果。

INH引起的不良反應，兒童比較少見。因此不需要常規地檢測其aminotransferase。但是對腦膜炎或瀰漫性感染等嚴重感染時，在治療初期應該監測其肝功能。其他需要檢查肝功能的情況包括：同時或最近曾患肝疾，高劑量的INH及臨床上有肝毒性出現時。在多數情況下，初期的3個月每個月檢查一次，以後每3個月檢查一次是一理想的追蹤方式。

經常的醫 - 病接觸，以評估其服藥合作度，藥物的療效及副作用是處理病人的重要手段。

抗結核藥物的使用可以殺死或抑制結核菌的繁殖。因此使結核病停止進行，也可防止併發症的發生。但這些藥物並不能使已經乾酪樣化或結節化的病癥快速消失。

*預防注射的接種：

除非病人同時接受類固醇或因其他原因以致免疫功能不全，否則可以接受如麻疹等的活體疫苗。

*懷孕或哺乳期的結核：

一般應立即使用INH，RIF及EMB治療6個月，以保護母親及胎兒。若孕婦並無症狀只是最近曾接觸感染源或PPD Test陽性則只需服用9個月的INH。在這種情況下治療可以延至first trimester後或生產後才開始。

母親在哺乳時服用INH應補充pyridoxine。

*先天性結核症：

若母親在懷孕時只有肺結核通常不會感染胎兒但會感染新生兒。一旦懷疑新生兒有子宮內或週產期的感染，就要作各種必要的檢查包括血液、骨髓、腦脊髓液、及胎盤的培養和病理檢查，並要接受與腦膜炎一樣的治療。

*母親或其他居家接觸者有結核病的新生兒的處理：

需視個別狀況來做處理。如果可能盡量不要把嬰兒與母親分開。對於不同情況的建議如下：

- a. 母親或居家接觸者結核菌素試驗陽性，但目前無發病跡象：檢查家族其他成員是否感染結核病。若都沒有發病的證據，嬰兒在4-6週及3-4個月時要做結核菌素試驗。若無法迅速檢查其他家族成員，應考慮先給予INH(10mg/kg/day)，直到排除接觸中有發病者的疑慮。母親也應考慮給予預防性治療。
- b. 母親剛被診斷有結核病尚未接受治療或是已接受兩個禮拜以上的治療且被認為至生產時已無感染力者：仍是需要檢查其他的家庭成員。嬰兒應接受X光檢查及長期追蹤。若母親服從度很好，則不需將母親及嬰兒分開，母親也可以餵母乳。否則嬰兒最好服用INH。
- c. 母親正在發病，且生產時可能具有傳染性：母親及嬰兒應暫時分開直到母親不再有傳染性。
- d. 母親有血行性散佈結核病，例如：腦膜炎、粟粒性疾病或骨侵犯：有先天性感知的可能性。嬰兒應立刻做X光及結核菌素試驗，而且立即開始治療。如果檢查結果及臨床症狀不支持這個診斷，嬰兒應和母親分開，直到母親不具有傳染性。嬰兒亦應服用INH。

住院病人的隔離：

患原發性結核病的兒童通常不需要隔離。若是開放性肺結核的患者(即病人痰液檢查為陽性)應遵照AFB隔離注意事項直到病人已開始接受有效的治療並且不具有傳染性。AFB隔離注意事項包括：(1)接觸病人或其用具後要洗手，(2)若病人咳嗽厲害，探視者及病人都要帶口罩，(3)病人的病房最好有獨立的通風設施。

防治措施

*接觸者的預防性治療及流行病學調查：

開放性結核病患者的接觸者，免疫功能有問題者以及6歲以下的居家接觸者，均要做皮膚試驗及X光檢查，除非能排除被感染的可能性，否則應給予INH。一旦發現結核菌素試驗大於15mm或臨床上證實為結核病的兒童，應展開流行病學調查。親近的接觸者應做X光檢查是否有活動性疾病，若找到一可能的感染源，其接觸者也要繼續追查。

托兒所及學校：

在接受治療的患童，仍可以去上學或去日間托養中心。在臨床症狀消失及有效的藥物治療開始後，孩童即可參與正常的日常活動。

*卡介苗：

此疫苗是由減毒的*M. bovis*製成，因為疫苗本身無法標準化，且結核病本身是一慢性疾病，追蹤及認定疾病較為困難，所以對疫苗的有效性的評估有不同的結果。目前為大家所接受的結論是在結核病盛行的國家，卡介苗具有相當程度的保護效果，尤其是對結核性腦膜炎及瀰漫性感染更有顯著的效果。因此台灣現在是出生時接種一劑；到小學入學時，無卡介苗疤痕的學童，先作結核菌素試驗，陰性者要補種一劑。六年級時還會再對所有學童做結核菌素測驗(有兩個卡介苗疤及不正常疤者除外)，陰性反應者也須要再接再種一劑。自86年7月起六年級的追加接種已停止。

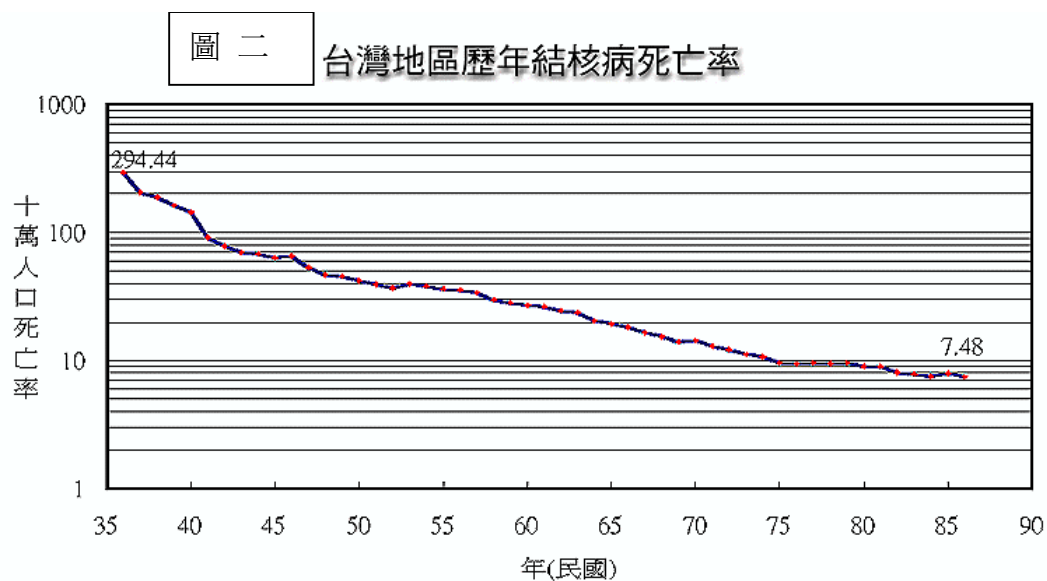
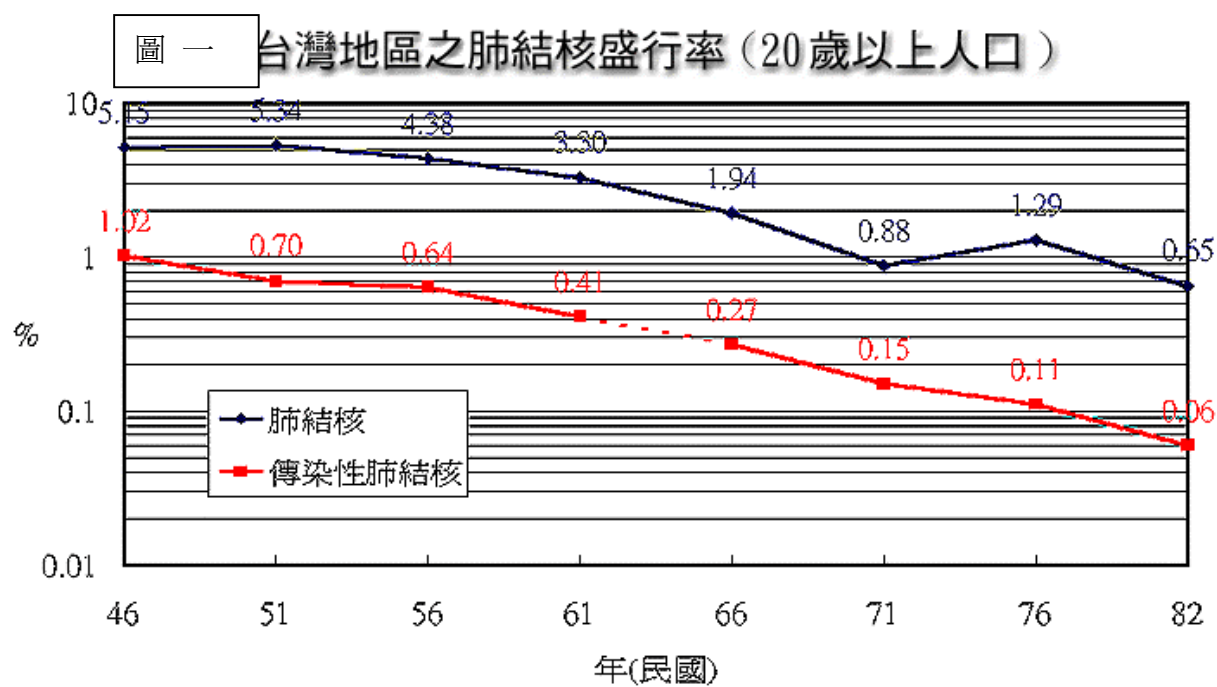
卡介苗很少造成嚴重的副作用，但有1-2%的接種者會發生較嚴重的局部潰瘍、局部性淋巴腺炎及尋常性狼瘡(lupus vulgaris)。罕見的併發症則包括骨炎及散發性甚至致命的感染。

禁忌：

下列情況不能使用卡介苗：個體身上有燒傷、嚴重的皮膚感染、細胞性免疫功能不全、有症狀的HIV感染者或正在接受免疫抑制藥物治療者。孕婦也不可接種卡介苗。至於營養不良則非不能接種疫苗的原因之一。

*病例的報告：

所有的結核病病例均需報告衛生當局，且醫師應協助找尋感染來源。



(資料來源：衛生署慢性病防治局)