第一章　結核病的基礎知識

1.1 病原菌

人的結核病是由成長緩慢的結核分枝桿菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)所引起的疾病，其中以結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)最常見。牛型結核菌(*Mycobacterium bovis*)曾經在歐美引起許多家畜的結核病，一部分病人係因飲用來自病牛的牛奶而得腸結核，再擴散至身體其他器官。由於積極撲殺病牛以及牛奶消毒普遍化，目前此菌引起人的結核病非常罕見。非洲型結核菌(*Mycobacterium africanum*)在西非較常見，此菌與結核分枝桿菌重大區別在於對 thiacetazone 有抗藥性。卡介苗(Bacille Calmette–Guérin, BCG)是將原本強毒的牛型結核菌，接種在含有牛膽汁及甘油 glycerine之馬鈴薯培養基，經 13 年間，繼代培養 230 代後作成弱毒菌株。

結核分枝桿菌是長 1~10 μm，寬 0.2~0.7 μm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。染色時要以添加媒染劑之色素溶液，加溫染色。結核分枝桿菌的染色一般推薦 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，故又稱耐酸性桿菌(acid-fast bacilli)。

結核分枝桿菌屬於偏性好氣菌(strict aerobes)，發育最宜溫度為 37°C，最宜酸鹼度pH為6.4~7.0。自臨床檢體培養結核分枝桿菌，一般常使用以全卵為基礎的固態培養基，如：Löwenstein-Jensen (LJ)培養基。結核分枝桿菌的分裂速度很慢，大約每 20 小時分裂一次。痰中結核分枝桿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分枝桿菌。

構成結核分枝桿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。結核分枝桿菌對外界抵抗力甚強，在陰暗處結核分枝桿菌可生存2~3個月不死。

1.2 傳染途徑

結核病的傳染方式過去曾有飛沫傳染(droplet)、塵埃(dust)、及飛沫核(droplet nuclei)傳染等學說，而以飛沫核傳染論最為人所接受。帶菌的結核病人常在吐痰或藉在公共場所講話、咳嗽、唱歌或大笑時產生的飛沫排出結核分枝桿菌。這些飛沫在塵埃中，乾燥後飛沫殘核飛揚飄浮在空中，直徑小於 5 μ 的飛沫殘核便可經由呼吸道到達正常的肺胞，造成感染。近年來常常使用空氣傳染(air-borne 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。然而結核病感染的另一特徵是感染很難發生，因為結核分枝桿菌很不容易到達肺的末梢部位。流行感冒或麻疹病

毒一旦附著在呼吸道上皮就會發生感染，但結核分枝桿菌並非如此。傳染最常發生在較親密的接觸者，常常發生在親近的人，或居住在同房屋者。結核病通常不會經由衣服或食器傳染。直接吸入病人咳出的飛沫也是傳染途徑之一。飲用未經適當消毒之牛奶亦可能得到腸結核，再擴散至身體其他器官，但目前幾乎沒有這種情況發生。

1.3 結核病的自然史

瞭解結核病的自然史，對臨床診斷及治療評估很有幫助。

1.3.1 感染與發病

結核分枝桿菌感染者只有 10~20% 會發病，其餘的人都平安無事度過一生，因此「感染與發病不同」這是向來的常識。但是嚴密思考「怎樣才算發病」這問題，並不容易下定義。習慣上大都以「臨床上或胸部影像可以診斷」或「胸部影像異常而臨床上有活動性」為發病的定義。然而由於耐酸菌檢查、影像診斷技術的進步，例如以前傳統胸部 X 光未能發現的微小異常變化，若以電腦斷層檢查會呈現可能需要治療的病灶。與以前相比，感染與發病的間距已較狹小。近年WHO認為胸部 X 光診斷的信賴度不高，因而將結核個案定義如下：一、疑似結核個案：呈現暗示結核病症狀與病徵之任何人，尤其是長期咳嗽（超過三週）；二、結核病個案：細菌學證實或由醫師診斷之病人（任何給藥治療的病人都要記錄為個案，用藥試試看絕不可作為診斷的方法）；三、確診結核個案：結核分枝桿菌培養陽性之病人（在不能例行培養結核分枝桿菌之國家，痰塗片耐酸菌染色結果兩次陽性者，亦可考慮為〝確診〞個案）。

雖然感染後不易發病，但是有些人發病的危險性較高。例如乳幼兒、青春期男女、罹患糖尿病、矽肺症、慢性腎衰竭進行洗腎者、接受胃切除、腸改道手術、器官移植者、吸毒成癮者、愛滋病人、長期使用類固醇、抗癌藥、免疫抑制劑或接受放射線治療者、有精神壓力、多量吸菸者、感染後一年之內，被多量排菌者傳染者、因密切接觸而感染者，以及胸部X光片上有纖維鈣化病灶者，發病的危險性較高。

1.3.2 初次感染病灶(Primary focus)

首次受到結核分枝桿菌感染就叫初次感染。通常含結核分枝桿菌的飛沫核被吸入後，經氣道到達肺末梢部位。在胸膜下之肺泡定著而成立感染。結核分枝桿菌在感染部位被嗜中性球及肺泡巨噬細胞吞噬而造成滲出性病灶，就是初次感染病灶。

滲出性病灶的中心部分迅即發生乾酪性壞死，病灶周邊的巨噬細胞受結核分枝桿菌細胞壁成分的抗原之非特異性刺激，分化成類上皮細胞及 Langhans 氏巨細胞而形成肉芽組織，即所謂結核結節。死菌亦會形成結核結節，結節內被感染的巨噬細胞死滅後，其周圍纖維化，中心部可見乾酪化。這是宿主受到結核分枝桿菌感染後初期的抗菌活動。結核分枝桿菌在沒有空氣的乾酪組織中不會增殖，但繼續生存。肉

芽組織最後轉化為膠原纖維，病灶被膜包住，即所謂增殖性反應。初次感染原發病灶在數月後，開始有鈣質沈著。乾酪物質次第失去水分成白堊狀，數年後成石狀。大部分的病人幾乎沒有或只有很輕微的症狀。

1.3.3 結核免疫，結核菌素過敏反應

結核免疫包括非特異性自然抵抗及感染後之特異獲得性免疫。參與免疫反應的細胞非常複雜，包括對結核分枝桿菌具特異性反應之 T 淋巴細胞(*M.tuberculosis* specific T cell)，及作用功能非特異性之細胞，例如自然殺手細胞(natural killer cell)、巨噬細胞、γ/δ T 細胞等。自然抵抗藉助於吞噬細胞之吞噬、體液的分解酶、炎症作用，因人種、性別、年齡而有差異，與發生獲得免疫之能力亦有關連。

獲得免疫之機轉甚為複雜。先是來自結核分枝桿菌、BCG或已吞噬結核分枝桿菌的巨噬細胞之抗原情報，傳達至 T 淋巴球，致敏 T 細胞成記憶細胞，在淋巴結旁皮質領域待機，若再遭遇結核分枝桿菌則活性化、增殖、釋放各種細胞激素，將巨噬細胞聚集、活化。活化巨噬細胞可增強阻止增殖或殺菌的能力。初次感染引起之獲得免疫通常伴隨致敏 T 淋巴球引起的遲延型結核菌素過敏症，兩者皆持續多年。

1.3.4 初次感染結核病的進展

初次感染時在胸膜下的初次感染原發病灶會形成滲出性病變，但在免疫成立前比較早期，含結核分枝桿菌之一部分巨噬細胞會沿著淋巴管移行至肺門淋巴結，於此亦發生病變，即初感染淋巴結(lymph node)。初次感染病灶和初感染淋巴結合稱為初感染變化群(primary complex)。初感染變化群之病灶，一般經由包被化、鈣化等過程而治癒。大部分的人沒有發病而平安渡過一生。一部分的結核分枝桿菌經淋巴管或血流到達易受攻擊的肺尖部。在此部位，有些結核分枝桿菌也會避過宿主細胞性免疫而繼續生存。

初次感染結核，有些人在初次感染肺原發病灶、肺門淋巴結或兩者，會繼續造成進行性病變(progressive primary tuberculosis)。通常在感染兩個月後而結核菌素反應陽轉起五個月後發生以下臨床病況：

1. 初感染變化群之一，或兩者都比較顯著，在臨床上可以診斷，例如肺門淋巴結腫脹，雙極性浸潤等。
2. 初感染原發病灶本身嚴重崩毀，發生支氣管內散播，形成滲透性很強的空洞性結核，叫作原發肺癆(primary pthisis)。
3. 淋巴結腫得很大，壓迫或破壞支氣管壁，造成肺塌陷，或阻塞性肺氣腫、或阻塞性肺炎、或經支氣管而散播至其他肺野，這種現象稱為上結核(epituberculosis)，胸部 X 光影像可見淋巴結腫大以及肺浸潤或類似大葉性肺炎的陰影。臨床上有時可見頸部淋巴結腫大。
4. 延續初次感染病灶，肺末梢部位小病灶有時會引發胸膜炎及胸腔積液。

5. 淋巴結病灶持續進展，結核分枝桿菌進入血流中而發生粟粒結核(miliary tuberculosis)。
6. 同樣以血行性散播至肺外器官，如骨髓、肝、腎、脾及中樞神經系統，形成肺外結核。

1.3.5 後初次感染(Post-primary infection)

人體在感染後 4~8 週，由於結核分枝桿菌成分之致敏而成立免疫。但是結核分枝桿菌可能不會自宿主完全根除。少數結核分枝桿菌常常潛伏著，沒有被殺死，也不會增殖或引起活動性結核病。部分病人還是有可能發展臨床上活動性結核病。某些病人由於結核分枝桿菌及宿主防禦機轉之間微妙的平衡終於打破，常常在多年以後，潛伏性病灶會變成活動性。在初次感染後隔一段時間病灶再活動起來的病人，稱為得到再活動性結核(reactivation tuberculosis)。

後初次感染結核由於免疫學反應與初次感染結核不同，因而病程頗不相同。大體說來，初次感染者因結核分枝桿菌進入人體時，人體毫不設防，因此發生的病理變化波及全身的機會較多。而後初次感染(再活動性結核)由於細胞性免疫機轉運作，病變較常侷限於肺，發生淋巴性或血行性播散的情況較少。肺局部病變也不太相同，成人型慢性結核病，基本上是初次感染時即潛伏冬眠在體內的菌之發病。意即殘存的結核分枝桿菌醒過來開始增生。通常，自肺尖部(S^1，S^2) 或下肺葉的上肺段（S6）進展者多。

宿主免疫功能正常時，以結核分枝桿菌體蛋白為抗原之遲延型過敏反應的結果，導致組織的乾酪性壞死。這些乾酪物質液化後從所屬誘導支氣管排出，而形成空洞。結核分枝桿菌在開放性空洞內非常容易增殖。由於大量排菌，因此不但會傳染別人，也是自身健康組織受到感染的重要來源。肺內活動性病灶經支氣管以階梯式向健康肺組織進展。在肺部，一般自背側上方向前下方，自一側向對側擴展，逐漸嚴重。喉頭結核、支氣管結核、腸結核也都是支氣管播散所致。又成人的粟粒結核是疾病晚期蔓延，經血流散布所致。

初次感染後隨即發病的初次感染結核，以及因內因性再活化所致之後初感染結核，並不是本質上不同，而是時間相差、局部之菌量或菌之毒力，與人體細胞性免疫能力之間的平衡不同。接種卡介苗後，可以阻止初次感染變化群之後的淋巴管及血行性進展，尤其是阻止胸膜炎、粟粒結核、腦膜炎等。

人的結核病因外來再感染(reinfection)的機會過去都認為很低，但是如果菌暴露量很多或免疫功能顯著受抑制時，如 HIV 感染者，也可重新得另一次感染而再發病。近幾年由於分子生物學的發達，已有不少報告證實再感染並不是像以前所想的那樣稀少。

1.3.6 結核病灶治癒過程形態學變化

結核病的治癒過程中，其形態變化包括消退、纖維化、包被化及鈣化等四種方式。通常這種方式都混合進行。空洞性結核，如果其引流支氣管閉鎖，而壞死物質殘留著，嗣後乾酪病灶被包被，即為閉鎖性治癒。若壞死物質完全排出之後，空洞壁只剩下膠原纖維但空洞仍在者稱為開放性治癒(open negative)。有些空洞閉鎖後成為結締組織塊，即是瘢痕性治癒。不過，以上所述皆只是形態學上的治癒過程，若沒有給予殺菌性抗結核藥物治療，在治癒病灶內部之結核分枝桿菌仍然可以繼續生存，伺機再發病。

1.3.7 孩童結核病的時序表

感染後 2 至 8 週，主要的病灶是初感染結核複合群、結核菌素反應陽轉及結節性紅斑。3 個月時，血行性散播、發生粟粒性結核、結核性腦膜炎。3 至 6 個月，發生肋膜炎及肋膜腔積液。3 至 9 個月，自腫大的淋巴結直接散播、引發支氣管內結核、導致肺分葉萎陷。1 至 3 年初感染群消散，發生骨關節結核及肺部後初感染病灶。5 至 7 年，腎結核發生。其後因再活動或新感染而發生肺部後初感染病灶。

1.4 結語

結核病是可治癒的疾病，然而這古老的疾病仍然危害人類。防癆工作最重要的是找出病人徹底治療，同時更進一步，防範疾病於未然！要達到目標有許多措施，但看診醫師及其他醫療工作者，若能對結核病有充分的了解，對診斷與治療定有幫助。

參考文獻

1. Wayne LG. Kubica GP. The mycobacteria. In: Sneath PHA, et al., eds. Bergey’ s Manual of Systemic Bacteriology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p.1435 -57.
2. Nardell EA. Piessens WF. Transmission of Tuberculosis. In: Reichman LB., Hershfield ES. Eds. Tuberculosis: a Comprehensive International Approach. 2nd ed. New York: Marcel Decker, Inc; 2000. p. 215 -40.
3. Grange JM. Immunophysiology and Immunopathology. In: Davis PDO, ed. Clinical Tuberculosis, 3rd ed. London: Arnold; 2003. p. 88 –104.
4. Wallgren A. The time table of the tuberculosis. Tubercle 1948;29: 245 –51.
5. Davies PDO. Respiratory Tuberculosis. In Davies PDO, ed. Clinical Tuberculosis, 3rd ed. London; Arnold; 2003, p. 107 -24.