

結核話說從頭

結核話說從頭

范姜宇龍

行政院衛生署桃園醫院 內科

自從天花、鼠疫與瘧疾逐一淡出後，目前結核病可說是世上分布最廣且最持久的人類傳染病。從十九到二十世紀這二百年約奪走了十億人的性命，目前全世界每年死於結核病的仍高達三百五十萬人左右。而對這有白色瘟疫之稱的惡疾，據考古與歷史典籍記載，可能早自西元前四、五千年前的古埃及時代即與人類結下不解之緣。

這幾千年來至一百多年前，人類對結核病的成因與治療仍是一籌莫展，醫理上都徒託空論，頂多只是描述症狀，因無細菌致病概念，自然將結核的病源偏重內因，而不重外來的傳染，以為是身體虛弱所致。而且中外皆同，民間多以為是受邪氣或鬼神作祟引起，故求神問卜、收驚伏魔等民俗療法就應運而生。幸好結核病致死率並非極高，有些免疫力強的病人自可痊癒，還算給當時的醫生或巫師一些面子。多數錯誤如今已被遺忘，雖然有些嘗試或說法令人可笑，但更多的是令人可悲與可敬的英雄事蹟。微生物學的許多先驅既勇敢又聰明，其中有不少人都因自己所研究的細菌而喪生。而在對抗結核病的戰爭中，更充滿了英雄、烈士與天才。

在 1860 至 1870 年代間，巴斯德(Louis Pasteur)證明特定的細菌會導致特定的疾病，並說服世界開始接受細菌傳播疾病的原理。1882 年柯霍(Robert Koch) 在經過無數次的染色後終於看見結核菌，並向世界證實結核病由此菌造成，自此解開了白色瘟疫的千年之謎。

但不幸的是當時雖然知道了病因，卻無藥可治。幾個世代的醫師在嘗試了無數的臨床試驗失敗後，普遍認為結核菌是不可能被擊敗的。陸續研發出的梅毒特效藥 606、磺胺藥與青黴素均曾被

嘗試治療結核，但皆無臨床療效。甚至有胸腔科名醫認為一切企圖發現治療肺結核的努力全是白費心機。因為這種病菌有一層任何藥物都無法攻破的外囊，所以藥物治療是無效的。

相反的，報導肺結核被治好的消息都被渲染誇張的色彩，有太多看似有效但療效不佳的藥物出現，每次都是先給人無限的希望，但最後總是失望以終。結核病病程進展很緩慢，所以要很長的時間才能觀察出治療結果，有些可能是不知所然的自然癒合，如果自然癒合與藥物治療同步發生，我們就很難區分誰的功勞大些。

第一個被証實的結核特效藥鏈黴素(streptomycin)遲至 1947 年才上市，距離柯霍看見結核菌已過了 65 年(而柯霍早已作古 37 年)。而鏈黴素的發現者瓦克斯曼(Selman Abraham Waksman)也在柯霍拿到諾貝爾醫學獎之後 47 年的 1952 年，因為此成就而得到諾貝爾醫學獎。之後對苯胺水楊酸(PAS)及異菸鹼醯肼(INH)陸續於 1950 年左右上市，同時併用以上藥物後結核病才得到初步控制。(因單一處方常易復發)。到了 1960 年初 rifampin 及 ethambutol 相繼問世，取代了 streptomycin 及 PAS 的角色，結核的治療才大放異彩。

結核療養院的角色在有藥可治之後亦逐漸式微，在此之前唯有靠療養院隔離臥床休息與充足營養供應，病患才有一線生機，有點類似現今的安寧病房照護。在 1947 年之前，肺結核病房被視為危險與悲戚之地，對那些躺在床上奄奄一息、高燒不退、呼吸困難與咳嗽發抖的病人，醫生除了給他們鴉片止咳外也一籌莫展。但我們仍不得不對當時結核療養院的醫護人員致上最高敬意，因他們不懼自身的安危仍願獻身結核病患的照顧，尤其在尚未有藥物可治之前。試想若愛滋病也可飛沫傳染，不曉得現在有多少人敢踏進愛滋病房！

就像佛萊明(Alexander Fleming)於 1929 年即發現青黴素，但直到 1941 年才廣為上市，抗結核最有效的藥物 isoniazid(INH)其實早在 1912 年就由兩位葡萄牙化學家發現了並寫成博士論文，只是沒用來實驗治療肺結核罷了。但當 INH 被發現有抗結核療效時(1950 年左右)，其藥品專利期限已過，每家藥廠均可生產，可謂物美價廉，四十年來多死了幾千萬人，但一旦上市即使窮人也買得起，這大概是天意吧？徒呼奈何！

在結核病有藥可治之後才五十多年的今天，我們尚未能將結核根除，反而在近二十年來拜愛滋病之助，結核在歐美國家反而有野火燎原之勢，多重抗藥性結核菌比例也慢慢升高。近半世紀來，人們始終理所當然地認為只要微生物對某種抗生素產生抗藥性，另一種藥便會迅速問世以拯救當

代人。但是抗生素可能也有用完的時候，爲了跟上微生物迅速進化的腳步，我們可能得發展出某些截然不同的藥品，並體認到微生物遲早也將適應它們。細菌憑藉的是它們的基因，而我們人類只能靠自己的聰明智慧與一點運氣。我們手上能對付結核菌的藥物並不算多，還能撐多久也不曉得。幾千年來，我們人類也只有在近五十年才對結核菌稍占上風，但這千年老怪在愛滋病毒的灌頂加持之下，功力似乎大進，實在不禁令人憂心忡忡。無論抗生素的使用是利是弊，都已無回頭路可走，未來我們仍將置結核菌於龐大的物競天擇壓力之下，使它們繼續產生抗藥性並影響它們的毒性。可是爲免自作自受，我們必須更謹慎地用藥，否則醫院勢將如十九世紀般擠滿無藥可救的結核患者。

站在二十一世紀的起點，現在的人們大概很難想像五十多年前令我們祖父母或父母輩驚惶失措而醫師卻束手無策的結核病是如何地肆虐，就是現在的愛滋病也不能相提並論。緬懷抗結核的先驅們，我們現在最需學習的就是他們的研究精神與屢敗屢試的毅力。柯霍可不是隨便染色就看見結核菌，他是在嘗試了無數種染色方法與技巧後才看見結核菌的，而這染色法百年來都是我們診斷結核病的最佳利器。但是臨床上目前還有很多我們只聞其名，未得一見廬山真面目的病菌，如黴漿菌，披衣菌與退伍軍人肺炎菌等常見呼吸道感染菌，何時我們才能有簡單的染色法讓其原形畢露呢？

此外結核病是在確定病因之後 65 年才找到特效藥的，其過程之艱辛與投入的人力與物力實在一言難盡，愛滋病的病因我們才知道不過二十年，雖未找到特效藥可根治，但至少藥物在六年內就已研發成功。真希望像 INH 一樣物美價廉的抗愛滋藥能及早上市。目前愛滋病的雞尾酒療法，窮人還真的吃不起呢！

結核病在台灣已排名在十大死因之榜外，但以單一菌種而言，其致死人數可能還是名列前茅，因爲多重抗藥菌株有逐漸升高之勢，加上結核之臨床表現千奇百怪，臨床上甚易誤診，如何加強臨床醫師的診斷能力與落實治療目標仍是目前醫界需持續努力的方向。

參考文獻

1.Ryan F: Tuberculosis: the greatest story never told. In: The Human Story of the Search for the Cure of Tuberculosis and the Global Threat. 1st ed. Big Apple 1993:276-388.

2.Karlen A: Men and Microbes. 1st ed. Quantum Research Associated Inc.1995:203-309.

3.羅時成等：諾貝爾的榮耀－生理醫學桂冠(初版)。台北：科學月刊出版社。1999:207-21。

4.史仲序：中國醫學史(初版)。台北：正中書局。1984:255-6。

5.McNeill WH: Plagues and Peoples. 1st ed. Gerard McCanley Agency 1976:329-39.