

# 長期血液透析之尿毒症病人與結核病

班仁知<sup>1</sup> 游文瓊<sup>2</sup> 馮南雄<sup>1</sup>

國軍高雄總醫院<sup>1</sup> 感染管制委員會<sup>2</sup> 護理部

## 前言

在長期透析之尿毒症病人，肺結核發生率有增加傾向[1]。我國屬於結核病流行區，國人因尿毒症而需行血液透析治療者不在少數，與透析相關之結核病發生情況，應有屬於國人之資料可供參考。本文謹就國外文獻所探討的相關主題作一整理，俾能對結核病之發生，在尿毒症行血液透析治療病人之了解有所助益。

## 發生率

自1974年由Pradhan等之研究發現，尿毒症病人罹患結核病之比率增加，根據不同報告，其發生率由1%至23.6%[1-6]。結核病流行地區，長期透析病人肺結核發生率高於一般群眾。接受透析治療之尿毒症病人，患結核病之盛行率增加，但因臨床症狀不明顯及肺外侵犯性高，故有低估之虞[1]。根據20年前日本所做研究顯示，約半數病人，於開始接受定期透析治療之前6個月內發生結核病，而2年之後則無人發病[2]。亦有研究顯示，大多數病人發生結核病是在開始透析治療一年之內。地區性流行，宿

主抵抗力減弱，致使結核病復發，高度警覺心，使結核病早期發現，均可使與透析相關之結核病發生率增加[4]。根據高雄榮民總醫院之臨床研究發現長期血液透析之尿毒症病患，罹患結核病之機會約為一般人之七倍[7]。

## 致病機轉

肺結核之感染可為外因性或內因性。原發性肺結核是由於吸入結核菌後至通氣良好之部位，即肺中、下葉，然後形成病灶，直到組織過敏(hypersensitivity)或細胞免疫產生，結核菌由原發病灶經由淋巴血液徑路廣泛擴散，最常在高分壓之肺尖部位，當完成特殊過敏反應及組織免疫，原發及轉移病灶得痊癒。當免疫反應不良，原發病灶繼續進行，遂產生臨床疾病，破壞性肺結核或粟粒性擴散。通常原發病灶可完全復元。但又有少部份殘餘潛伏，俟機復發。成人之慢性活動性肺結核，多因年老及慢性疾病，宿主免疫防禦機轉缺陷，使得潛伏多年病灶復發[8]。

## 免疫反應

過去曾有多項研究證實尿毒症病

人之細胞免疫力降低，表皮對適當抗原無反應，對同種移植 (homograft) 拒斥反應延遲及淋巴球數目減低 [3]。體外實驗顯示，尿毒症病人之淋巴球對引起絲狀分裂 (mitogenic) 的刺激反應異常，而其血清亦使正常人之淋巴球對引起絲狀分裂的刺激反應受到抑制 [3,9]。尿毒症病人免疫反應是被抑制的，對免疫刺激反應明顯降低，包括對結核菌素之過敏反應 [10]。另有研究顯示，長期接受透析治療而呈穩定狀態者，其細胞免疫受阻程度不大 [3]。植物性血球凝集素 (phytohemagglutinin)，是非特異性引起絲狀分裂的物質，當受到特殊抗原刺激會引發許多細胞反應。研究顯示，腎衰竭病人之血清接觸植物性血球凝集素後，可降低由正常血中淋巴球刺激核酸之合成反應。但經透析後或急性腎衰竭恢復後即刻取出之血清，卻可使細胞反應改善，此證明腎衰竭病人血清內之抑制性物質是可透析的，亦證實經由抑制淋巴球功能，更易使病人受到感染 [9]。

### 結核菌素試驗

尿毒症病人細胞免疫力降低，因此活動性結核病之罹病率增加，未曾有以 PPD 做為評估篩選該病人罹結核病之報告。最近美國有一篇研究報告，是由一家血液透析中心進行 PPD 試驗，以標準 5 個結核菌素單位 (5 tuberculin unit) 做測試，經 48-72 小時判讀，以產生硬結 (induration) > 5

mm 判為陽性，結果發現陽性率 2.5%。當病人遺漏未接受試驗或拒絕接受試驗或反應陰性者，於 4 週後再行試驗，PPD 陽性率 5%，但經追蹤發現，此 PPD 陽性病人並無罹患活動性結核病。

此二階段試驗法適用於尿毒症病人，因其細胞免疫力降低，第二次 PPD 之追加 (間隔 1-3 週) 可促使原先陰性反應者轉為陽性。故建議除曾施打 BCG 疫苗者或過去 PPD 曾陽性者外之尿毒症病人，每年做 PPD 試驗，若為陰性反應，則追加第二次 PPD，如為陽性，則應做胸部 X 光檢查 [11]。活動性肺結核或擴散性結核，通常 PPD 試驗是陰性 [8]。隨著年齡漸增，對結核菌素反應亦逐漸衰退，尿毒症病人患結核病時，儘管在活動期，皮膚試驗仍可為陰性 [5,8]。

### 臨床症狀

慢性腎衰竭病人，因其免疫功能不全，皮膚黏膜障壁缺損，酸中毒而使感染發生率增加 [2]。多項研究顯示，酸血症使宿主抵抗力減低，慢性酸血症使細胞內鉀離子缺乏，易使感染增加 [12]。感染時之臨床症狀，如體重減輕、持續發燒、肺浸潤及腹水等，因與尿毒症臨床表現相似，而不易被察覺。尿毒症病人久臥床榻、體重減輕也難被發現 [5]。結核病發病過程緩慢，主要症狀為厭食、體重減輕、輕度發燒。據一項血液透析病人研究報告發現，肺結核佔 70%，而其

中半數以上是以肋膜腔積液表現，肺外表現則佔30%，ESR增高(>100 mm/hr)，週邊血液、肋膜腔及腹膜腔液淋巴球增生[4]，體重可減輕原體重之25-30%，亦有可能是低估的，使得已經有細胞外液聚積，而誤判為乾體重(dry weight)，易有肺水腫之危險[1]。

肋膜腔積水可因循環充血，肋膜炎及腎病症候群而產生，腎衰竭病人可能產生腹水，而不一定是感染[5]。

大多數病人在結核病診斷時之症狀，如倦怠、厭食、體重減輕、氣促、發燒皆可因尿毒症本身容積過量，透析物(dialysate)之致熱反應，或血管導管細菌感染所致，因症狀非典型，或是肺外結核引起全身散佈性疾病，故診斷延遲並非罕見[3]。

### 診斷與治療

結核病之診斷，大部份在慢性腎衰竭病人透析治療之前或透析治療6個月內，因此時宿主之防衛機轉受重氮血症影響[3]。臨床常見粟粒性結核病人，其肝腫大、肝功能異常合併貧血、白血球減低。當尿毒症病人胸部X光呈現類似肺水腫表現時，即使有粟粒性結節，亦可能隱而未顯，診斷相當不易。當使用抗生素，治療原先預測有效之肺炎而反應不佳時，應高度懷疑肺結核之可能。有腹水時，當腹水之蛋白質2.5g/L以上，白血球大於250/cumm，及中性球少於30%者，應高度懷疑結核性腹膜炎之可能

[8]。根據研究分析，透析病人患結核病之特性如下：ESR > 100 mm/hr, WBC > 10,000/cumm。肋膜腔積液佔50%，粟粒性結核病灶，可由X光發現者佔33%。痰液及胃液經細菌培養證實者為42%。由於診斷不易，死亡率高達75%，且粟粒性結核之診斷，通常是得自死後解剖[2]。

當病人行血液透析時，病情惡化，同時有發燒、厭食、體重減輕，而無其它診斷時，可考慮投與抗結核藥，經抗結核藥物治療後約2至3週內，病人食慾增加、體重增加、發燒緩解，即可為有反應之評估依據[1]。

抗結核藥物之使用，與一般結核病之治療並無不同，只是劑量需要作些調整。isoniazid: 200-300 mg/day，由尿中排泄，部份是以原型排出，且多為乙醯化(acetylation)後排出，藥物之半衰期延長，但可經透析移除過量藥物。rifampin不因腎衰竭或透析影響，劑量同一般之量600 mg/day。ethambutol: 80%經由腎臟以原型排泄，可被透析，劑量為5mg/kg/day(如非規則性透析，則為3mg/kg/day)。pyrazinamide 12-20 mg/kg/day [3,5,13]。

### 結 論

尿毒症病人罹患感染症很難察覺，白血球增加，不一定有感染，感染時未必發燒，甚至體溫過低。當血壓降低、心跳加快，即應考慮早期敗血症之可能，而經血液透析後，尿毒

症症狀持續，如神智不清、半昏迷狀態，或血鉀濃度仍然增高，就需懷疑有感染之可能 [12]。

結核病於慢性腎衰竭行血液透析之病人發生率較一般為高，原因是細胞免疫減低，再加上臨床症狀不明顯，實驗室檢查亦非典型，細菌學檢查又不易有結果，致診斷困難，故臨床診斷為結核病者，遠較實際病例少。二階段 PPD 試驗在尿毒症病人，或許可用做診斷參考，但仍需有針對國人之研究資料，才能得知是否對結核病之篩選及診斷有所幫助。因此，早期診斷早期治療，才有較好的預後。

### 參考文獻

- I. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, et al: Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979; 67: 597-602.
2. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, et al: Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron* 1979; 24: 141-5.
3. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59-65.
4. Cengiz K: Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 421-4.
5. Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, et al: Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA* 1974; 229: 798-800.
6. Rutsky EA, Rostand SG: Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 57-61.
7. 周康茹、鍾孝民：TB infection in maintenance dialysis patients. 中華民國腎臟醫學會八十八年度會員大會暨學術演講會 1999: A9-10。
8. Bobrowitz ID: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am J Med* 1982; 72: 650-8.
9. Newberry WM, Sanford JP: Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J Clin Invest* 1971; 50: 1262-71.
10. Wilson WEC, Kirkpatrick CH, Talmage DW: Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1-14.
11. Narsipure SS, Madan A: Optimal tuberculosis screening of hemodialysis patients. *Nephron* 1999; 82: 356.
12. Montgomerie JZ, Kalmanson GM, Guze LB: Renal failure and infection. *Medicine* 1968; 47: 1-32.
13. Papadimitriou M, Memmos D, Metaxas P: Tuberculosis in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1979; 24: 53-7.