

死灰復燃的結核病

周翠雲 林金絲

三軍總醫院院內感染管制委員會

前言

結核病 (tuberculosis) 在沉寂多年後，再度成為美國公共衛生重要問題之一。從 1985 年至 1991 年結核病患在美國增加了 18%，據美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control, CDC) 的評估報告指出在這段時期有超過 39,000 的結核病例發生，Brudney 也表示僅在 1990 年間結核病例上昇 9%，而紐約也上昇 38%。在其它許多大城市中發現這些問題是嚴重地發生在醫院的醫護人員及被人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染的病患，因為被人類免疫缺乏病毒感染的病患血液中的淋巴球 (CD4) 已失去功能而無法消化或吞噬肺結核菌體；所以愛滋病患感染結核病的機率比一般人高出數百倍。同樣的，結核病例在其它的羣體中，如無家可歸的流浪漢、罪犯、不定期農場工作者及移民者，亦有增加的跡象。

實際上診斷出結核病是有賴於病菌的分離及鑑定，如肺結核桿菌的分離，而適當的治療更必需依靠正確的抗結核藥物試驗結果。如果實驗室未能快速的由檢體中檢測出耐酸菌 (acid-fast bacilli) 和及時的鑑定菌株，或在短時間內提供藥物測試資料的話，那麼病患的照顧可能遭受到

延誤，甚至讓已受感染的病患再傳染給其它的人。如何終止結核病的蔓延和管制院內間的互相傳染，微生物實驗室扮演著極重要的角色，對所有給予醫生耐酸菌染色、菌株培養及藥物試驗等結果的報告，必需有適當的規劃。

結核病所造成的問題

結核病是屬於細菌性的疾病，藉由結核桿菌複合體 (如 *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) 引起，而傳染的途徑大都是經空氣傳播，如與病患對談，病患咳嗽或打噴嚏時將帶菌的飛沫散佈在空氣中，致使其他人吸入而遭受感染。一旦感染一段時間後，患者的痰液經耐酸性染色後可能呈現陽性反應。感染過程是當易感宿主吸入帶菌飛沫後發生，結核桿菌可以感染人體的任何器官，只有 5 至 15% 的感染個體在感染的兩年內轉變成活動性肺結核病，此時甚具傳染力。肺結核病高危險羣包括醫療助手，低收入者，從結核病高流行區移入者，和需長時間看護的人以及附屬的設備等。結核病的潛在威脅者尚包括 HIV 感染者，與感染病患有密切接觸者，五歲以下的小孩，腎臟衰竭的病人，矽肺症患者，糖尿病患和正在接受免疫抑制劑治療的病人。

以美國為例，1953年至1985年結核病患的人次每年都持續的銳減，但在1986年肺結核病的新病例比往常高出1.1%。而這個現象有逐年上升的趨勢，在1991年向美國CDC通報的肺結核新病例就有26,283個，其發生率比在1985年提高了18.4%。

自從1990年CDC發現有200多個院內羣突發病患對多數藥物產生抗藥性(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的結核病患。經調查顯示產生MDR-TB的病患大都是感染HIV的病人。病患若證實是活動性的MDR-TB，死亡率高達72-89%，而從診斷到死亡的時間非常短，大約為4到6星期。

MDR-TB的特徵為：至少對isoniazid和rifampin是產生抗藥性，或是對其它藥物也有抗藥性的菌株，這些藥物如ethambutol, streptomycin, ethionamide, kanamycin, rifabutin。罹患MDR-TB的致死率非常高，用藥的緊急性也就相對的增加，所以藥物測試的結果，就比菌株的分離及鑑定更重要了。

實驗室的檢體處理

當檢體送到微生物實驗室要求作抹片染色及培養時，應事先將此檢體視為已含有結核菌體或可能帶有MDR-TB的菌體，必需特別小心的處理，因為在微生物實驗室作結核菌培養的醫檢師的感染率是一般實驗室的醫檢師的三倍。所以工作人員必須穿上保護衣，使用合格的無菌操作箱，工作環境的限制與標準最好也參照CDC建議的安全設備標準。

檢體採集後，最理想是在30分鐘內送至實驗室，不然至少也要在24小時內送到。實驗室診斷結核病的最初步驟是以顯微鏡檢視有無耐酸性菌，顯微鏡檢視的敏感性非常的低，檢體的菌量需要每毫升有5000隻才可測出。鏡檢的結果是檢視病患是否需要住院隔離最主要的依據。目前較常用的耐酸性染色法有兩種：一種是以basic fuchsin染料染色後用光學顯微鏡檢視的Ziehl-Neelsen或Kinyoun法，另一種是以螢光劑(auramine-rhodamine)染色後用螢光顯微鏡檢視的flouochrome法；螢光法的敏感度比複紅的染色法要高。標準的傳統方法是以固體培養基需要培養3至6星期，Mayo Clinic表示初步的培養以液體培養基為佳，如BACTEC radiometric系統應用含棕櫚酸帶放射線物質的液體培養基，只需7-14天即可測試出菌株；Septic Chek AFB系統以雙相培養基培養菌株。而菌株的鑑定可利用p-nitro- α -acetylamino- β -hydroxy-propiophenone(NAP), high-performance liquid chromatography (HPLC), deoxyribonucleic acid (DNA)探針或標準生化試驗(如nitrate reductase, niacin, catalase)的測試。但是在時效性上來說有非常大的不同如：NAP需要3到5天，HPLC及DNA探針需要一千萬隻菌株可在2至4小時完成，其準確性也趨近於100%，可是其所需設備及試藥非常昂貴並需要技巧純熟的技術人員才能達成目的，然而生化試驗必需等3至6星期，菌株成熟後方可進行測試。

因此有許多實驗室正在進行直接由檢體測試結核菌之研究，如利用聚合酶鏈反應法。

結核菌的藥物敏感性測試

1989年前由病患分離出的肺結核桿菌菌株對藥物的抗藥性不到8%，而今天我們所見到的菌株有一部份已對一種以上的藥物產生了抗藥性。就以紐約來說，1991年四月由病患分離出的結核菌株對isoniazid及rifampin已產生抗藥性達23%。因此CDC建議由病患分離出結核菌株必需進行藥物測試，以確定化學治療預期的成效。若是病患已接受三個月的治療，而痰液內仍呈現陽性培養時，必需再作一次抗結核菌藥物的測試。如此一來可監視藥物抗藥性菌株的產生並有助於防止MDR-TB的滋長。初期的抗結核藥物包括：isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin，第二線的抗結核藥物包括：ethionamide, kanamycin, capreomycin, ciprofloxacin, cycloserine。傳統方法測試結核菌的藥物感受性是以disc agar dilution的方法，耗時費事；1991年Hawkins認為第一線的抗藥測試以BACTEC系統為佳，且可立即對病患給與藥物治療。

給實驗室的建議

基於MDR-TB在美的猖狂，大都認為加強結核菌株培養的技術有下列建議：

1. 加強推動快速將檢體於最短時間內送達實驗室。
2. 以螢光染色法進行檢體檢視法，一旦發

現陽性反應立即以電話通知醫師。

3. 若發現病患的抹片中有結核菌體，或臨床症狀有結核病特徵時，應直接向當地的衛生主管單位報備。
4. 以液相培養基當作初步培養的培養基，同時也接種至LJ(Lowenstein-Jensen)培養基上。
5. 除了利用耐酸性染色鑑定液體培養基上的結核桿菌，同時也儘可能快速的以DNA探針，NAP，HPLC的方法加以確定之。
6. 以BACTEC系統或相似之系統進行抗結核菌藥物試驗。
7. 儘可能在短時間內以電話通知醫師藥物測試的結果，若發現已產生抗藥性時，應立即進行結核病管制措施。
8. 維持每天最新的記錄結果，含品管步驟。
9. 隨時評估實驗室的設施操作流程，以確保工作人員的安全。
10. 若是依照Fred的建議，則發報告的時效如下：
 - (1)耐酸菌株片染色需在24小時內完成。
 - (2)鑑定菌株需在收到檢體的10到14天內完成。
 - (3)抗藥測試需在收到檢體的15至30天內完成。

台灣目前的現況

根據台北市慢性病防治院去年對一般民眾、學生、機關團體等十五萬人進行檢驗，發現有八百名疑似病例。而八十年度結核病死亡率為十萬分之五點五一，已超過世界衛生組織的防衛標準。又依據流行病學調查，台灣地區結核桿菌陽性率為1.

29% , 具傳染力但可經治療的開放性肺結核病患約 0.11% , 因此為有效防治結核病, 衛生署研定 < 結核病防治方案 > 的草案, 自民國八十三年度至八十七年度止, 防治策略包括七項:

1. 強化防癆工作體系。
2. 全面推展結核病預防發現及治療。
3. 加強結核病防治衛生教育。
4. 辦理醫事及衛生人員繼續教育。
5. 慢性開放性結核病人收容管理計畫。
6. 山地鄉肺結核病人住院治療補助計畫。
7. 防治機構改擴, 整建計畫。

參考文獻

1. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, et al: The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol 1993; 31:767-70.
2. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, et al: Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV-infected patients. JAMA 1992;268:1280-6.
3. Edlin BR, Tokars JJ, Grieco MH, et al: An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immuno-deficiency syndrome. N Engl J Med 1992;326:1514-21.
4. Huebner JE, Good RC, Tokars JJ: Current practices in mycobacteriology: results of a survey of state public health laboratories. J Clin Microbiol 1993;31:771-5.
5. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al: An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann Intern Med 1992;117:177-83.
6. Centers for Disease Control: Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system - New York, 1991. MMWR 1992;41:507-9.
7. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al: Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. Ann Intern Med 1992;117:191-6.
8. National MDR-TB Task Force: National action to combat multidrug-resistant tuberculosis. MMWR 1992; 41(RR-11):1-48.
9. Hawkin JE, Wallace RJ, Brown BA: Antibacterial susceptibility tests: mycobacteria. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, eds. Manual of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1991:1138-52.
10. Thinas Ed: *Mycobacterium tuberculosis*: a reviewed challenge for the clinical microbiology laboratory. Clin Microbiol News 1992;14:97-100.