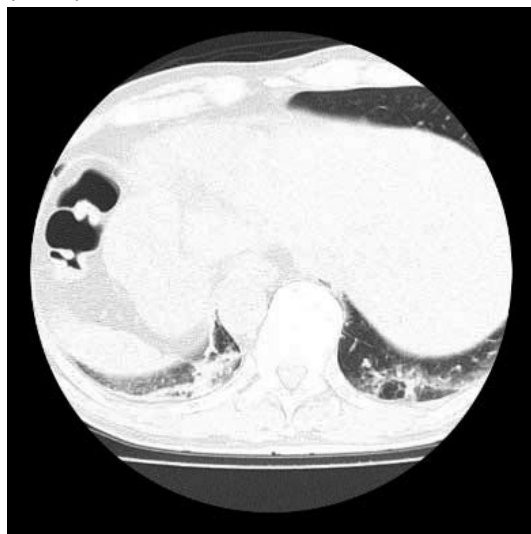


牛型分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 的人類病例

■ 花蓮慈濟醫學中心 李仁智 醫師

病例報告

連先生 61 歲，是一位卑南族的傳統工藝木雕師，於 2018 年 10 月 17 日住進骨科病房，主訴為頸部疼痛與兩上肢痠麻，持續兩個月。過去病史是他從年輕時意外發現患有先天性疾病「臟器完全異位」(situs inversus totalis)，此外，兩年前患有下咽喉鱗狀細胞癌 (hypopharyngeal squamous cell carcinoma)，曾接受放射化學綜合治療 (Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT)。住院後的磁振造影檢查 (MRI)，發現 C5 / C6 的脊椎間盤炎 (spondylodiscitis)。他在 10 月 29 日接受頸椎手術。住院時的胸部 X 光片顯示右心症和氣管造口，並無肺部浸潤 (圖一)，但是胸椎的電腦斷層掃描 (CT) 發現右肺下葉有輕微的浸潤 (圖二)。



圖一 胸部 X 光片顯示右心症和氣管造口，沒有肺部浸潤 (2018 年 10 月 17 日)。

圖二 胸椎的電腦斷層掃描發現右肺下葉有輕微的浸潤 (2018 年 10 月 13 日)。

感染科照會疑為感染性脊椎炎併肺結核，因此建議送三套痰做耐酸性染色和結核菌培養，耐酸性染色皆為陰性。10 月 24 日送驗的痰在 11 月 28 日長出結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis complex*)。脊椎的病理報告也發現肉芽腫(*granuloma*)發炎反應，符合結核性脊椎炎的診斷。

病人於 11 月 28 日開始四種藥(INH、EMB、RIF 和 PZA)的抗結核藥物治療。但是第一線藥物感受性試驗在 12 月 20 日完成，發現該菌株對 INH 抗藥，對 EMB、RIF、SM 敏感。同時該菌株送抵臺灣衛生福利部疾病管制署結核菌實驗室的鑑定發現為牛型分枝桿菌(*Mycobacterium bovis*)。追問患者的接觸史，病人自述童年時家中飼養了 2 至 4 頭牛幫忙農耕，他經常照顧家中牛隻。由於牛型分枝桿菌先天對 PZA 抗藥，因此原先的四合一治療只剩下兩種有效的藥(EMB 和 RIF)。

後續從 2019 年 2 月開始將治療藥物改為 RIF、EMB、Moxifloxacin 和 Kanamycin 四種藥物。其中 EMB 在使用三個月後，由於視力減弱而停藥；KM 在使用三個月後，因病人無法承受肌肉注射的疼痛而停用。最後病人於 2019 年 11 月底治療一年後全部停藥而治癒。

疾病簡介

根據世界衛生組織(WHO)發表的全球結核病報告(Global Tuberculosis Report 2018)估計，在西元 2017 年約有 142,000 例牛型分枝桿菌引起新增的人類病例，大部份出現於未開發國家，非洲最多，約有 70,000 個新病例；東南亞地區其次，約有 44,900 個新病例。它造成了 12,500 人死亡(非洲佔 9,270 人；東南亞佔 2,090 人)。

在 19 世紀末和 20 世紀初期，預估有 25%的人類結核病患者是感染牛型分枝桿菌。現今使用巴斯德殺菌法(Pasteurisation)且長期推廣感染牛隻根除計畫，人類由於牛型分枝桿菌造成的結核病比例，目前在已開發國家僅佔 1 - 2%。根據美國在 1995 - 2005 年期間的全國性調查，從人類結核病患者培養出的菌株中，只有 1.4%(165 / 11,860)是由牛型分枝桿菌所引起的，調查採用分子生物學(Molecular biology)的 Spoligotyping 和 MIRU 方法，來鑑別出牛型分枝桿菌。(Haves HC, Clin Infect Dis. 1995;47:168 - 175.)

臺灣於 1956 年起即執行乳牛牛隻結核病(Bovine tuberculosis)檢驗，每年進行例行性監測及防治工作，根據臺灣疾病管制署於 2004 至 2005 年的調查(也採用 Spoligotyping 和 MIRU 方法)，臺灣結核病病患中約有 0.5%(15 / 3,321)是由牛型分枝桿菌的感染所造成，常發生於東臺灣和原住民患者。(Jou R Rtd Emerg Infect Dis. 2008; 14:515 - 517)

牛型分枝桿菌本身為分枝桿菌屬(*genus Mycobacterium*)的一員(表一)，是牛隻結核病的主要致病菌，但所有溫血脊椎動物(常見的是牛、羊與鹿)均可能感染，感染途徑包含：接觸未消毒的乳製品或食用未處理的動物肉類、接觸感染的動物、較少見的有吸入病菌、人傳人等；某些職業較易罹患此病，如：農民、獸醫、屠宰業者...等。此外，也有報導指出，零星案例因施打卡介苗疫苗或是膀胱癌的卡介苗灌洗治療，而罹患牛結核病。臨床症狀、影像學變化與病理學檢查和人型結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)類似，感染牛型分枝桿菌者會有較多的肺外侵犯。

按分枝桿菌屬(*Mycobacterium*)，源自希臘語，*myces*(fungus)，*bacterion*(little rod)像黴菌的小桿，是分枝桿菌科(*Mycobacteriaceae*)中唯一的細菌屬(*Genus*)。1882年德國科學家柯霍(Koch)報告在肺的結核發現引起結核病(*Tuberculosis*)的桿菌，稍早挪威的研究者漢生(Hansen)，鑑別類似的細菌會引起癩病(*leprosy*)。在1896年學界提倡將這兩種類似黴菌的細菌分別命名為 *Mycobacterium tuberculosis* 及 *M. leprae*。這名稱並不表示分枝桿菌是黴菌，只是結核菌生長在液態培養基表面時，會有像黴菌一般的薄膜，這菌屬裡的細菌，可引起許多人類和動物的疾病。

分枝桿菌是地球上最古老的細菌之一，環境中到處都有。在土壤、動物糞便、鹽水、淡水，沼澤中自由生活，而且黏附在草類、藻類上，而且對許多動物、鳥禽都可能發生疾病。

人類的結核病及其他動物的結核病，可能由幾萬年前的同一祖先演變而來。由於細菌分類學的發展，近年已知有210種(*species*)以上的細菌歸在分枝桿菌屬。

分枝桿菌可分為：結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)和非結核性分枝桿菌(*Nontuberculous mycobacteria*，*NTM*)及癩病菌 *M. Leprae*。結核菌群包括：結核桿菌(*M. tuberculosis*)、牛型分枝桿菌(*M. bovis*)、齧齒型分枝桿菌(*M. microti*)、非洲型結核菌(*M. africanum*)、卡氏分枝桿菌(*M. canetti*)。 *M. caprae*、*M. pinnipedii*、*M. mungi*、*M. orygis* (Jakko van Ingen et al. *Emerg Infect Dis* 2012；18: 653-5)這十種分枝桿菌非常類似，大部份結核菌實驗室(如慈濟醫院結核菌實驗室)只能鑑別到結核菌群。進一步的區分只有在頂尖結核菌實驗室(如臺灣疾管署結核菌實驗室)才能鑑別。常見使用在檢驗結核病的耐酸性染色、結核菌培養、結核菌 DNA 測試(例如：GeneXpert)、結核菌素測驗 / 丙型干擾素釋放試驗均無法區分人型分枝桿菌或牛型分枝桿菌。目前區分兩者的生化方法有四種：(1) Nitrate 還原試驗；(2) Niacin 菸鹼酸試驗；(3) Pyrazinamidase 活性試驗和(4) TCH 生長抑制試驗。結核桿菌在這四種試驗皆為陽性反應，而牛型結核菌皆為陰性反應。但較為可信的是分子生物學方法，如細菌基因分型(*Spoligotyping*)。目前臺灣會將通報個案的結核病菌株抽樣做相關鑑定。

牛型分枝桿菌先天對 Pyrazinamide(PZA)具有抗藥性，因此，如果使用六個月的短程藥物治療(4HERZ + 2HR)，藥量會不夠，必須延長到九個月。

討 論

牛型結核桿菌引起的人類結核病在臺灣已經很少見。此病例是由於菌株抽樣鑑定才知道是牛型結核桿菌。根據患者自述的接觸史，可推測病人是由童年照顧牛隻而被感染。患者上了年紀之後，又因癌症接受治療，整體免疫機能下降，才導致潛伏感染進展為活動性結核病，同時侵犯肺部和脊椎。

患者此菌株又對 INH 抗藥，造成治療上的困難。臺灣的結核病診治指引(第六版)建議對 INH 抗藥的菌株，可採用「每天服用 RIF、EMB、PZA ± INH 加上一種近代的 Fluoroquinolones、KM ± Prothionamide」[5]，因為牛型結核桿菌對 PZA 先天抗藥，因而選用 RIF、EMB、FQ 和 KM 治療，成效不錯。

註：讀者若對人畜共通結核病有興趣，請參閱本雜誌 2017 年冬季號，周如文：人畜共通結核病 (第 7-12 頁)

域(Domain)：	細菌域(Bacteria)
界(Kingdom)：	細菌界(Bacteria)
門(Phylum)：	放線菌門(Actinobacteria)
綱(Class)：	放線菌綱(Actinobacteria)
目(Order)：	放線菌目(Actinomycetales)
亞目(Suborder)：	棒桿菌亞目(Corynebacterineae)
科(Family)：	分枝桿菌科(Mycobacteriaceae)
屬(Genus)：	分枝桿菌屬(<i>Mycobacterium</i>)
種(Species)：	牛型分枝桿菌(<i>Mycobacterium bovis</i>)

表一 牛型分枝桿菌的生物科學分類