

## 2017年美國疾病防治中心： 成人與小孩 結核病診斷臨床操作指引概述

◎簡順添／衛生福利部胸腔病院醫師

由美國胸腔醫學會 (ATS)，疾病防治中心 (CDC) 和美國感染症學會 (IDSA) 共同研究評讀最新文獻，依實證醫學原則，為肺結核，肺外結核和潛伏性結核感染 (LTBI) 的診斷，提出 2017 年診斷建議。共有 23 項診斷建議，有 6 項為強烈建議，17 項為有條件建議。對於結核病或潛伏性結核的診斷，並無完美的工具，任何一項工具均有其受限性，故此些建議並非強制臨床醫師一定得遵守。臨床醫師可根據目前文獻證據，病人情況，做出合理的臨床決定。

### (一) 潛伏性結核感染的診斷

**建議1**：大於 5 歲以上，符合下列條件者，使用丙型干擾素釋放分析 (interferon- $\gamma$  release assay IGRA) 作為診斷工具：(1) 可能受到結核菌感染者 (2) 有低或中度之發病風險者 (3) 被要求須做 LTBI 試驗者 (4) 有打過卡介苗 (BCG) 或執行結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin skin test, TST)，但無法回診判讀者。(強烈建議，中等證據品質)。評論：在沒有 IGRA 下，或因經濟考量，結核菌素皮膚試驗 TST 是另一種選擇。

**建議2**：大於 5 歲以上，可能受到結核菌感染，具低度或中度發病風險且被要求須做 LTBI 試驗者，使用 IGRA 作為診斷工具。(有條件建議，中等證據品質) 評論：在沒有 IGRA 下，或因經濟考量，TST 是另一種選擇。

**建議3**：對於 5 歲以上，高度發病風險且被要求須做 LTBI 檢查者，並無證據顯示 IGRA 優於 TST。

**建議4**：低風險結核菌感染及發病者，建議不須做 LTBI 檢查。如果因法律上或取得某種證明而須執行 LTBI 檢查時，(1)5 歲以上建議使用 IGRA (有條件建議，低證據品質)。

**評論**

無法使用 IGRA 時，亦可用 TST (2)5 歲以上，建議採取雙陽認定（即 IGRA 及 TST 均為陽性）（有條件建議，極低證據品質）。

**建議5**：小於 5 歲之小孩，被認定須做 LTBI 檢查者，建議使用 TST 做為檢查工具（有條件建議，低證據品質）。

**評論**

某些專家認為 IGRA 可用在 3 歲以上小孩。

**建議6**：LTBI 之診斷及治療策略如表二及表三。TST 和 IGRA 均無法鑑別診斷活動性結核和 LTBI，須做進一步檢查以確認是為何者，可使用臨床症狀及胸部 X 光來做來做鑑別診斷。

## （二）結核病的診斷

**建議7**：懷疑肺結核者，須做抗酸菌（acid fast bacilli, AFB）塗片顯微鏡檢查（強烈建議，中等證據品質）。

**評論**

塗片陰性無法排除結核病。陽性亦無法確診結核病。由於普遍送痰品質不佳，美國 CDC 仍建議送 3 套痰，每套痰管至少須 3CC，最好能夠有 5-10CC。建議使用濃縮法和螢光顯微鏡。

**建議8**：疑似結核病的病人，每套檢體均須同時做液態和固態培養。（有條件建議，低證據品質）。

**評論**

實驗室須經認證，至少須做液態培養，為診斷結核病的黃金準則。培養陽性須做菌種鑑定。

**建議9**：懷疑結核病病人的呼吸道檢體，須做核酸增幅試驗 nucleic acid amplification test (NAAT)（有條件建議，低證據品質）。

**評論**

如果 AFB 陽性，但 NAAT 陰性，則不太像 TB。如果中度或高度懷疑 TB，AFB 陰性但 NAAT 陽性，可診斷為 TB，但 NAAT 陰性無法排除 TB。美國 CDC 認為合適的 NAAT 檢查包括 Hologic Amplified Mycobacteria Tuberculosis Direct (MTD) test (San Diego, California) 和 Cepheid Xpert MTB/Rif test (Sunnyvale, California)。

**建議10**：如果 AFB 陽性，或 MTD test 陽性者，如有下列情況，建議使用快速分子生物學來診斷 Rifampicin 抗藥或 / 和 Isoniazid 抗藥 (1) 過去史有結核病治療史 (2) 在中度結核病負荷國家（發生率每十萬人口高於 20 人），或高原發性多重抗藥性結核（Primary



MDRTB) 盛行率國家 (大於 2%) 出生或居住滿 1 年者 (3) MDRTB 的接觸者 (4) HIV 感染者 (強烈建議, 中度證據品質)。

**建議 11** : 所有懷疑肺結核的小孩, 須盡量取得呼吸道檢體並做結核菌培養 (有條件建議, 中等證據品質)。

### 評論

在結核病低盛行率國家如美國, 小孩接觸成人或青少年指標個案, 很少會有不同菌株。所以, 如果小孩有明顯指標個案且藥敏均有效, 細菌學確診可能沒有那麼須要。

**建議 12** : 對於懷疑肺結核成人, 但無痰或痰檢查結果為陰性者, 先使用誘痰 (Sputum Induction) 方式取痰, 而非先使用軟式支氣管鏡。(有條件建議, 低證據品質)。

**建議 13** : 對於懷疑肺結核成人, 如果誘痰無法取得適當痰檢體, 須做軟式支氣管鏡取痰。(有條件建議, 極低證據品質)。

### 評論

臨床上最常用支氣管肺泡沖洗 (bronchoalveolar lavage BAL) 加上刷拭 (brushing), 或單用刷拭。若須快速診斷, 可做經支氣管肺切片檢查 (transbronchial biopsy)。

**建議 14** : 對於懷疑肺結核的成人, 若做過支氣管鏡檢查, 須在做完支氣管鏡檢查後, 另外收集痰送檢。(有條件建議, 低證據品質)。

**建議 15** : 對於懷疑粟粒狀肺結核且無其他地方可取得檢體之成人, 如果誘痰 AFB 為陰性或無法取到痰, 須做支氣管鏡檢查。(有條件建議, 極低證據品質)。

### 評論

建議須做支氣管刷拭或 / 和經支氣管肺切片, 單純支氣管肺泡沖洗之陽性率極低。須快速診斷者 (如病人相當虛弱, 無法等待培養結果者), 建議多次經支氣管切片。

**建議 16** : 懷疑肺外結核且可得到液態檢體者, 須做血球計數 (cell count) 和生化檢查。(有條件建議, 極低證據品質)。

### 評論

可得到的液態檢體如胸水, 腦脊髓液, 腹水, 關節液, 心包膜積液等。

**建議 17** : 懷疑結核性肋膜炎, 結核性腦膜炎, 結核性腹膜炎, 結核性心包膜炎, 取得液態檢體須做 adenosine deaminase (ADA) 檢查。(有條件建議, 低證據品質)。

**建議 18** : 懷疑結核性肋膜炎及結核性

腹膜炎者，胸水或腹水須測 free IFN- $\gamma$  (有條件建議，低證據品質)。

**建議19**：懷疑肺外結核取得的檢體，須做 AFB 抹片鏡檢。(有條件建議，極低證據品質)。

#### 評論

如果 AFB 陽性，應可診斷肺外結核。若陰性，無法排除肺外結核。偽陰性極為常見。

**建議20**：懷疑肺外結核取得的檢體，須做分枝桿菌培養。(強烈建議，低證據品質)。

#### 評論

結核菌培養陽性可確診並得知藥物敏感性結果。培養陰性無法排除結核病，因偽陰性極為常見。

**建議21**：懷疑肺外結核取得檢體，須做核酸放大增幅試驗 (NAAT)。(有條件建議，極低證據品質)。

#### 評論

如果 NAAT 陽性，應可診斷肺外結核，因偽陽性機會不高。但是 NAAT 若陰性，無法排除結核病，因為偽陰性太高。使用痰以外檢體做 NAAT 是核准適應症外使用 (OFF-LABEL USE)。

**建議22**：懷疑肺外結核取得之檢體，須

做組織病理學檢查。(有條件建議，極低證據品質)。

#### 評論

結果須依臨床謹慎評估，因偽陽性和偽陰性的機會均很高。

**建議23**：建議每一個培養陽性病人的菌株，須送區域實驗室進行基因分型 (Genotyping) (強烈建議，極低證據品質)。

## 討論

宿主接觸結核菌後有極多面向，從具先天免疫能力而不被感染，到被感染後產生後天免疫進而把細菌根除，或無法根除而與之共存而進到平衡狀態的 LTBI，或因免疫能力不足或改變而發展成疾病等不同狀態。依病人感染部位，症狀，影像學，細菌學，免疫學而有不同的表現及診斷方式。

所有診斷方法各有其偽陽性及偽陰性的機會。雖細菌培養為黃金準則，但目前也只有 70% 左右的確診病例為細菌培養陽性。故臨床醫師須利用各種檢查結果，及參照臨床變化，病理生理學，免疫學及流行病學知識，做出最有利於病人的判斷。

以上建議為美國 CDC 建議，簡單說為適用於美國。相同準則亦為歐洲呼吸學會所承認，故適用於開發國家，

擁有多資源及結核低盛行率者。台灣應列為開發國家，但屬於中盛行率，是否適用，值得討論。但觀其建議，應大部分適合台灣，且也已在實施。

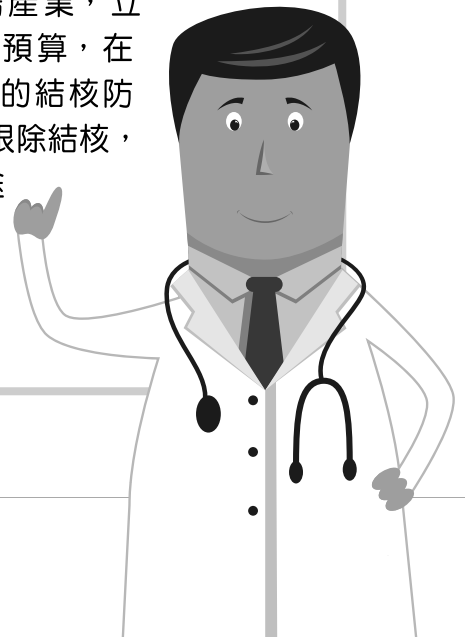
目前台灣所定準則或所依循的診斷方法。應與此 23 項建議符合，僅幾項可能未落實：

1. **建議10** 之快速分子生物學診斷 MDRTB 部分，台灣未列入來自中度盛行率國家及 HIV 陽性者，台灣 HIV 陽性之 MDRTB 的盛行率並不高，不過 HIV 病人若得到 MDRTB，其治癒率低且死亡率高，故可考慮將 HIV 病人也列入 MDRTB 快速篩檢的條件內。
2. **建議14** 其實是個老建議，在防癆體系中已實行多年，但可能最近被新近醫師所遺忘，應該確實執行，以提高陽性率。
3. **建議17** ADA 的使用，仍不普遍，大部分的醫院無法執行，須再改善。
4. **建議18** 胸水，腹水須做 free IFN- $\gamma$ ，台灣應很少醫院或醫師在做，臨床應用是否真的須要，可再評估。
5. 有關肺外結核之外科檢體部分，台灣送病理學報告是絕對沒問題，但送分枝桿菌培養即很少，AFB 和 NAAT

則更少，但至少應送 MTB 培養。外科檢體若 AFB 陽性，是否可診斷 TB 仍有商榷餘地，NTM 仍須考慮。可能出現的問題是外科醫師在開刀或切片前，根本沒有將結核病納入鑑別診斷，或有懷疑，但沒有送檢的概念，或是醫院無送檢流程，檢驗室無法提供相關服務等問題，到底問題出在何方，可能仍須進一步釐清。

6. **建議23** 所有菌株均作基因分型，可得知分子生物學的流行病學，或可知 TB 流行的樣態，得知群聚感染之傳染鏈，並加以預防，但除須有資金設備投入，仍須有流病人才介入，才能真有效益，是值得介入的一個領域。

結核病的防治相當複雜繁瑣，台灣結核防治可謂十年有成，但隨個案減少，也曝露出防治體系維持不易的窘境：個案減少使實驗室無法維持，負壓病房難以為繼，醫師不願投入夕陽產業，立委諸公刪減預算，在在衝擊台灣的結核防治，台灣要根除結核，想必仍路途艱辛，期待各界努力。



表二、LTBI 的診斷及治療策略

LTBI 風險 (越往上層越高)	治療 好處	LTBI 診斷策略		LTBI 結核發病風險		
		可能受感染 低度及中度 發病風險 TST ≥ 10mM	可能受感染 高度發病風險 TST ≥ 5mM	低	中等 (RR 1.3-3) 糖尿病	高 (RR 3-10) 小於 5 歲 慢性腎衰竭 HIV 靜脈毒癮者 免疫抑制治療
家庭接觸者或新近接觸者	是			無危險 因子		
分枝桿菌實驗室人員	未證實					
TB 高負荷國家境外移入 (每十萬口大於 20 人)	未證實					
高風險人口密集機構住民 或員工	是					
無	未證實	受感染風險 低 TST ≥ 15mM		治療好處		
					未證實	是

表三、LTBI 檢驗工具建議

組別	檢驗策略	考量
可能受感染 高度發病風險 TST ≥ 5mM	成人 可接受：IGRA 或 TST 可考慮兩者均作，任一種陽性即為陽性  小於 5 歲 建議：TST 可接受：IGRA 或 TST 可考慮兩者均作，任一種陽性即為陽性	是否打過 BCG 實驗室設備及人員能力 可取得的檢驗方式 病人認知 工作人員認知 整體計畫考量
可能受感染 低度及中度發病風險 TST ≥ 10mM	建議：IGRA 可接受：IGRA 或 TST	
受感染風險低 TST ≥ 15mM	不建議做 LTBI 檢驗 如果須要 建議：IGRA 可接受：IGRA 或 TST 如果須做連續測試可接受：IGRA 或 TST 可考慮重覆測試或雙重測試，任一陰性即 判定為陰性	