

結核病漫談

台灣微生物學會 周如文 理事

楔子

結核病 (tuberculosis, TB) 是古老的人畜共通疾病，在有歷史記載前就已經盛行，至今仍是全球重要傳染病之一，臺灣亦列入法定傳染病。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 將每年3月24日訂為世界結核病日，以持續提醒世人對此病在人類健康之威脅與挑戰。於2014年5月世界衛生大會 (World Health Assembly, 簡稱 WHA) 通過 WHO 提案，期盼全球以「終止全球結核病流行」為目標，齊心力共同邁向「零死亡、零個案、零負擔」之願景，可望在2035年將結核病發生率降低到2015年發生率之90%以下、減少95%死亡個案，並希望0%個案或家庭因病而面臨重大財務負擔。臺灣為呼應 WHO 之倡議，疾病管制署自2015年起以跨部會合作方式，推動行政院核定之「我國加入 WHO 2035消除結核計畫」；並於2020至2025年執行第二期計畫，持續由「優化檢驗」、「安心診療」及「細緻管理」三大面向，加強與落實結核病

之防治。新案數目由2015年10,711例 (發生率每10萬人口46例) 降至2024年之預估6,222例 (發生率預估每10萬人口27例)，成效不斐；但為了達成2035年發生率降至每10萬人口10例以下，仍需群策群力。

結核病是可以預防及可治癒之疾病，但基於民眾對結核病仍多所疑慮及可能對病人產生之歧見，遂簡要說明結核病之通識：

結核病致病原是什麼？

致病原是結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)，結核菌群最早是在1882年3月24日，由德國羅伯特柯霍 (Dr. Robert Koch) 醫師發表以特殊染色在結核病人肺中以顯微鏡觀測到細菌，並成功在體外 (in vitro) 培養後，再以動物實驗證實為結核病之病原菌，命名為結核菌 (*Bacterium tuberculosis*)；直至1896年才由 Lehmann 及 Neuman 納入 *Mycobacterium* 菌屬，此屬只有 *Mycobacterium tuberculosis* 及

Mycobacterium leprae。其實，結核菌群是一株系細菌群 (clonal bacterial group)，核苷酸組成相近似度高達99.9%，不易使用傳統檢驗方法 (例如：抗酸菌抹片顯微鏡檢查及培養鑑定) 鑑別細菌群中之每一成員。結核菌群大致上可以劃分為感染人類及動物之菌種 (species)/ 生態型 (ecotypes)：(1) 感染人類之演化分支 (clade)：結核菌 (*M. tuberculosis*) 及非洲型結核菌 (*M. africanum*)；(2) 感染動物之演化分支：牛型結核菌 (*M. bovis*)、*M. orygis*、*M. caprae*、*M. pinnipedii*、*M. mungi*、*M. microtii*、*M. suricattae*、*Dassie bacilli* 及 *M. canettii*。結核菌生長緩慢，約20小時分裂一次，造成傳統細菌學檢驗極為耗時，恐有延遲診斷之虞。所幸，近年已有分子檢驗方法可輔助以快速確診，可降低結核病對公共衛生之衝擊，確保人民健康。2023年臺灣整體使用分子檢驗率為74%。WHO期望於2027年時，達成100%疑似結核病個案初次診斷時，皆使用分子檢驗工具。

人如何感染到結核菌？

結核病主要傳染方式是經飛沫 (aerosol droplet) 傳播。一般體內帶有結核菌病患會藉由唱歌、說話、咳嗽、打噴嚏、吐痰等，因產生飛沫而散播結核菌。感染方式包含：密切接觸 (同居住所、工作場所等)、偶然 (casual)

接觸、人畜共通 (如：牛型結核菌)、醫療使用高劑量卡介苗 (BCG) 或疫苗接種副作用等。結核菌致病力主要取決於三個重要因素：結核菌本身之毒性 (virulence)、宿主免疫過敏反應之強弱及組織破壞與乾酪性壞死之致病機轉。因此，吸入菌量濃度 (如：接觸嚴重肺部空洞肺結核病患) 及曝露時間長短 (如：處於通風不佳環境) 都是風險因子。再者，一般兒童接觸者之致病風險高於青少年及成人。

結核菌感染後，一定會造成結核病？

不一定！全球預估每4人中就有1人受到結核菌感染，幸好感染者不見得會發病。但是，如果病患未加以適當治療，每年平均會再傳染給10至15人，包含傳染給曾經發病並且完成治療之病人。結核病之致病機轉為：含有結核菌之小於5 μ 飛沫殘核，若避開宿主之呼吸道纖毛 (mucociliary) 系統，會直接與肺泡巨噬細胞接觸；若是巨噬細胞不足以殺死結核菌，則會造成持續感染。如果結核菌順利繁殖，則會使宿主引起細胞型免疫反應 (cellular mediated immunity) 中之遲發型過敏反應 (delayed-type hypersensitivity) 及造成乾酪性壞死 (caseous necrosis)。經過初次結核菌感染後，結核菌素皮膚測試 (Mantoux tuberculin skin test, TST)

或丙型干擾素血液檢驗 (Interferon-gamma release assay, IGRA) 有些人會呈陽性反應。

初感染後，一般人約有2-5%會在2年內發病；再者，也會因體內結核菌再度活化而發病 (reactivation)，終生風險約為2-5%。但如果是免疫不全者 (如：HIV 感染者或使用免疫抑制劑者)、營養不良、糖尿病及洗腎病人等之發病風險會提高。此外，初次感染者，也可能後續受到結核菌再度感染 (reinfection) 而發病。

結核病自然病史為何？

(1) 潛伏性結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI)：結核病由結核感染期進展至臨床結核病期的時間差變異大，短則數週，長可達一生。進展時間呈指數分布，約70%至80%的臨床結核病在感染後5年內發生。停留於結核感染期者，無臨床症狀也不具感染性，稱為潛伏性結核感染。結核菌感染的評估，常使用TST及IGRA血液免疫測試方法。在1890年開始使用的TST測試，可協助診斷接觸者是否感染，及粗估族群的年感染率。一般在結核菌自然感染或注射卡介苗之後的4-8星期，TST試驗出現反應。臺灣自2002年起採用RT23 2 tuberculin 單位的純

化蛋白質衍生物 (purified protein derivative, PPD)，以皮內方式注射後，48 - 72小時判讀。新一代的IGRA免疫測試法檢測血液中特殊細胞免疫反應，並無法正確區分潛伏感染及活動性 (active) 結核病。

(2) 亞臨床結核病 (subclinical tuberculosis)：可能缺乏典型臨床症狀，但可能胸部X-光異常或微生物檢測陽性，可藉由結核病主動篩檢發現。由具有代表性之結核病盛行率調查顯示，一般具細菌學證據的結核病患中，有50.4%為亞臨床結核病。雖然，只有大約50%的亞臨床結核病患最終會變為臨床 (clinical) 結核病，但其可能仍具傳播力 (35%)，對公共衛生及全球消滅結核病有嚴重影響。其實結核菌感染者於亞臨床階段時，就具病理變化；因此，及時鑑別及有效治療至關重要。

(3) 臨床結核病：一般感染後五年內發病者，為原發性 (primary) 結核病，超過五年者為次發性 (secondary) 結核病。臨床結核病患痊癒後，可能會再重新停留在結核感染期。已發病過的潛伏性結核感染仍會復發 (relapse)，其復發之風險性是未發病潛伏性結核感染續發之1.5至7倍。初發病時往往無明顯或特異性的症

狀，很容易因忽略而延誤病情，咳嗽是最常見之呼吸道症狀，特別是3星期以上之慢性咳嗽。偶而胸部X光檢查會發現異常陰影；病程發展到中度或重度的肺結核，會有全身性症狀：發燒、食慾不振、體重減輕、倦怠及夜間盜汗等。最常見的血像變化為末梢血液的白血球數增加及貧血，發生率約10%。依結核發生部位：約80%以上為肺內結核及約20%為肺外結核。

如何懷疑是否有結核病？

如果是結核病接觸者，有鑑於結核病接觸者之發病率，高於一般民眾之8至240倍。建議參酌自我身體狀況（如：慢性病或年齡），無論有無明顯症狀，皆應加強健康監測，並配合各項防治作為。

如果久咳，無法區別何種呼吸道疾病時，可參考疾病管制署建議：以「七分篩檢法」，進行自我評估：咳嗽兩週2分、有痰2分、胸痛1分、沒有食慾1分及體重減輕1分，而當上述症狀達5分以上，建議趕快就醫檢查，以及早診斷結核病及接受治療。

如何確定結核病？

最直接佐證是臨床檢體之細菌學檢驗結果，包含：塗片耐酸性染色鏡檢

（簡稱鏡檢）、結核菌群培養鑑定、核酸檢測及抗藥性試驗。疾病管制署公告之確定病例條件為：(1) 培養陽性且鑑定為結核菌群；(2) 接受抗結核藥物治療之結核病人，且胸部X光有進步或臨床症狀改善；(3) 鏡檢陽性且核酸檢測為結核菌群陽性。另，結核病確定病例，再依抗藥性檢測結果確定為抗藥性個案。

如何產生結核病抗藥性？

結核菌之抗藥性可大致分成：(1) 原發或初發抗藥性 (primary or initial resistance)，係直接受到抗藥性結核菌感染後發病；(2) 續發抗藥性 (secondary or acquired resistance)，係因為不當治療或服藥順從性不佳而造成抗藥。

不曾暴露於抗結核藥物之結核菌，在分裂時因自然之隨機突變產生對特定藥物抗藥性：一般發生在isoniazid (INH) 抗藥之機率為 3.5×10^{-6} ，對streptomycin (SM) 抗藥之機率為 3.8×10^{-6} ，對rifampin (RMP) 抗藥之機率為 3.1×10^{-8} ，對ethambutol (EMB) 抗藥之機率為 0.5×10^{-4} ；對第二線藥物p-aminosalicylic acid (PAS) 或kanamycin (KM) 抗藥之機率約為 1×10^{-6} 。當結核病人肺內有成空洞，內含 1×10^7 至 1×10^9 不具抗藥性之結核菌，若只用單一種抗結核藥物治

療，結核菌只須經過1次分裂，便可產生10至1,000隻抗藥性結核菌。抗藥性結核菌繼續繁殖之結果，病人體內最後全數是抗藥菌。2024年世界衛生組織將 RMP 抗藥結核菌納入公共衛生優先細菌性病原清單 (bacterial priority pathogen list) 中，強調監測及防治之重要性。

結核菌若至少同時對 INH 與 RMP 具有抗藥性，即稱為多重抗藥結核病 (multidrug-resistant TB, MDR-TB)；而2021年 WHO 對超級抗藥結核病 (extensively drug-resistant TB, XDR-TB) 之新定義為：MDR-TB 且對任一種 fluoroquinolone 抗藥，再加上對 bedaquiline 及 linezolid 任一種藥物具有抗藥性。若以初痰結核菌培養陽性個案為分母，2024年本國籍結核病抗藥性監測為：新案中，8.7% 對 INH (不含 MDR)，0.6% 對 RMP (不含 MDR) 及 16.5% 對任一抗結核藥物具抗藥性，而 MDR 為 1.1%。而再治療個案中，6.6% 對 INH (不含 MDR)，1.4% 對 RMP (不含 MDR) 及 20.6% 對任一抗結核藥具物抗藥性，而 MDR 約為 6.6%。

結核病可以治癒嗎？

可以的！只要與醫師及衛生單位配合、按規則服藥並定期回診，結核病是可以治癒的。

非抗藥性結核病治療，仍須6至9個月之治療期。至於新的使用藥物濃度短程治療處方之臨床試驗，因仍有安全之虞，持續發展中。至於抗藥性結核病治療，臺灣於2007年5月啟動抗藥性結核病醫療照護體系 (TMTC)，以經驗豐富醫療團隊為核心，搭配高階檢驗系統、新藥物處方及療程、全程督導照護及進階都治管理等，藉提高個案照護品質，2023年提升完治率至76%，優於全球之60%。

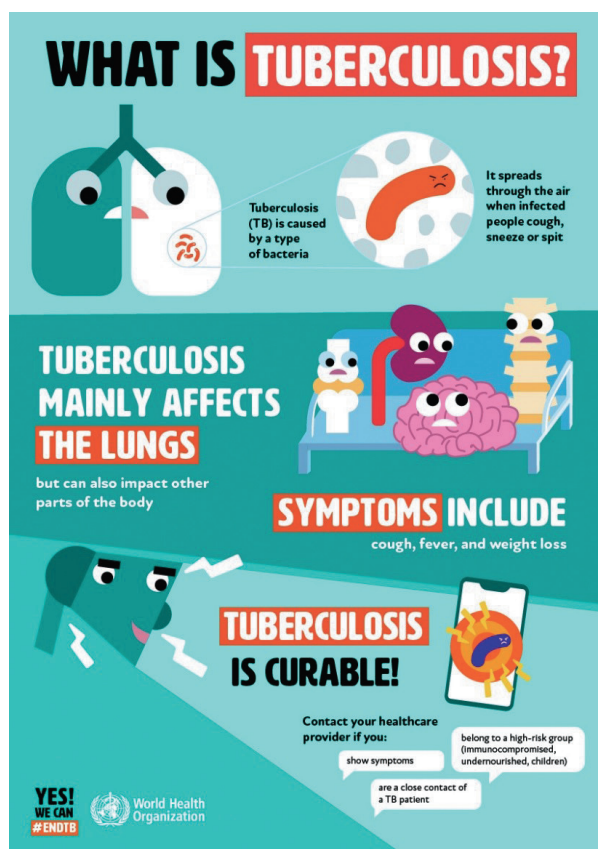
結核病可以預防嗎？

可以的！

在疫苗接種方面：臺灣實施新生嬰幼兒卡介苗 (BCG) 接種，可避免幼兒因感染結核菌發生腦膜炎。自1963年推行以來，成效相當顯著，幼童罹患結核性腦膜炎風險已大幅降低47倍。另由英國研究結果顯示：因為早期曾接種 BCG 之接觸者，其 IGRA 檢測結果較不會是陽性，推測 BCG 仍然具部分預防感染之功效。新的疫苗開發上，由 M72/AS01E 疫苗第二期臨床試驗結果證實，對預防結核病對 IGRA 檢測陽性者具50%保護力，刻正進行第三期臨床試驗。此外，預防結核感染及或復發之 H4:IC31 候選疫苗，刻正進行臨床試驗或開發中。

在藥物治療方面：若想預防結核病傳播，早期透過接觸者追蹤機制以找出 LTBI 個案甚是關鍵。雖然現有 LTBI 檢測方法不盡理想，但對高風險對象之鑑別及後續預防治療仍是有益。針對於不同抗藥性結核菌感染指標個案之接觸者，疾病管制署與協同合作醫療公衛單位推廣多種藥物處方（包含短期處方）供選用。並自 2022 年起推動 MDR-TB 個案接觸者的 LTBI 治療計畫，以預防抗藥之發生。

2024 年 WHO 結核病年報指出：2023 年因結核病死亡人數超過 COVID-19 死亡人數，再度成為頭號傳染病殺手。緣此，WHO 訂定 2025 年結核病日之主題為「是的！我們能夠終結結核病：承諾、投資、行動 (Yes! We Can End TB: Commit, Invest, Deliver)」，藉由強化防治政策、提供資源、支持創新、加強合作，以落實有效降低結核病發生率之關鍵策略：即早診斷發現病人、提供適當且安全之治療及阻斷結核病傳播。盼齊心協力，以人為本，消除結核！



▲ 世界衛生組織提倡「結核病可治癒，及早發現最重要！」