

結核病診療指引

索任 醫師

solo@seed.net.tw

行政院衛生署桃園醫院內科

台灣結核病醫學會理事長

<http://www.tstb.org>

2003 年 9 月

結核病基礎知識

病原

人類結核病由結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 引起的。結核菌是長 1~10 μm ，寬 0.2~0.7 μm 而略為彎曲的細長桿菌，無鞭毛、無芽胞、無莢膜，有時呈現多形性，如近乎球形或長鏈狀。其細胞壁富於脂質而不易染色，一旦染色，不易被強酸脫色，故又稱耐酸菌 (acid-fast bacilli)。

結核菌屬於偏性好氣菌 (strict aerobes)，繁殖最適溫度為 37°C，最宜酸鹼度 pH 為 6.4~7.0。自臨床檢體培養結核菌，一般常使用以全卵為基礎的固態培養基，如：Löwenstein-Jensen (LJ) 培養基。結核菌的分裂速度很慢，大約每 20 小時分裂一次。痰中結核菌在此培養基中孵養發育，經 3~8 週可形成表面粗糙的菌落。近年來液態培養基、不含蛋基的瓊脂平板培養基也常用來檢出結核菌。

構成結核菌性狀特徵的成分是脂質，佔乾燥菌體量之 40%。細胞壁成分呈示具增強免疫反應能力的特性等生物活性，脂質佔其 60%。結核菌素活性物質是蛋白質。結核菌對外界抵抗力甚強，在陰暗處結核菌可生存 2~3 個月不死。

傳染途徑

結核病是人傳給人，藉由空氣傳播 (Air-borne transmission) 的傳染病。傳染性肺結核病患在吐痰、咳嗽、或打噴嚏或講話、唱歌時，將含有結核菌的痰液變成細小的飛沫噴濺到空氣中，這些飛沫的中心含有結核菌，四周是痰液，當痰液在空氣中逐漸蒸發，形成直徑小於 5 μm 以下的飛沫核 (droplet nuclei) 時，便可經由呼吸道進入正常人的肺泡，造成感染。這些微小的飛沫核可在空氣中漂浮

很久，可藉著空氣漂浮很遠，即使離傳染源很遠，也有機會受到感染。

感染

因為結核菌飛沫核很不容易到達肺的末梢部位，加以結核菌的分裂繁殖速度很慢，並不容易造成感染。感染常發生在較親密的接觸者，如長期生活或工作在同一房舍或辦公室者。

結核菌進入體內後經過約 6-8 週的結核菌繁殖、宿主細胞型免疫反應激發、結核菌受到宿主免疫控制等感染過程後，初發病灶通常自然好轉，並不立即發病，然而此時結核菌並未消滅，少數結核菌仍潛伏在體內伺機發病。受過初次感染的人，仍有可能受到結核菌的再次感染 (reinfection)。

發病

經過初次感染之後，結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test) 呈陽性反應；初感染之後，一般人終其一生體內結核菌再度活化而發病 (reactivation) 的機率約為 10%，其中約有一半是在感染後的前 5 年發病，第 1 年的危險性最大，以後每年發病機會逐年遞減，但終生均有發病可能。尤其於免疫力衰退時，再發機率增高，如為 HIV 陽性者，則每年結核病發病的危險性高達 7-10% (Selwyn, 1989)。

結核病好發在肺部，而全身各器官，如淋巴結、骨、腎、腦、皮膚、生殖器官....等，都會發病，特別是含氧量較豐富的器官。得了肺結核初期並不會有明顯症狀，疾病逐日加重而在數月後發展成具傳染性的肺結核，再傳染給別人。傳染性肺結核病人若未接受治療，五年後約有一半的人會因而死亡，約有 1/4 仍在散播疾病，因此，傳染性肺結核若未能及時診斷及時治療，將可持續數年甚至數十年在社區傳染結核菌。傳染性的肺結核病人平均每年約可使 10-15 個人受到新的感染。

結核病防治

防治結核病在於有效減少進而阻絕結核菌的傳染機會。而現今阻絕結核菌傳染最有效的方法即在早期診斷盡速治癒傳染性肺結核病人。

結核病診斷評估

評估的目的在於

1. 確認疑似結核病人為活動性病人或陳舊性結核
2. 作治療前的評估

病史

現病史

肺結核病人初發病時往往沒有明顯或特異性的症狀，且症狀經過緩慢，時好時壞，具有傳染性的肺結核病人則常有反復咳嗽咯痰等症狀。常見症狀有：

1. 全身性症狀：如倦怠、體重減輕、發燒、夜間盜汗等。
2. 呼吸道症狀：如長期（三週以上）咳嗽、咯痰；咯血、呼吸短促、胸痛等。
3. 其他系統症狀：如合併喉結核時可能會喉痛聲音嘶啞；合併結核性腦膜炎時可能會頭痛昏迷；合併腸結核時可能會腹痛腹瀉等。

過去史

1. 肺結核病好發因素：糖尿病？粉塵史？胃切除？服用成分不明中藥或類固醇藥物？其他疾病？老年？男性？
2. 過去結核病史及詳細治療經過，有沒有可能是抗藥性病人？
3. 懷孕？

家族史及接觸史

1. 結核病接觸史？原住民？是否曾長期與抗藥性病人接觸？

理學檢查

肺結核病人偶有發燒，長期患病常見消瘦羸弱、貧血；病重者可發生呼吸衰竭；肺外結核的理學所見，則視結核侵犯部位而定。

結核菌素測驗

PPD RT23 with Tween 80, 2 tuberculin unit (0.04mcg) / 0.1ml, 採 Mantoux test (皮內試驗) 於左前臂掌側中段，72 小時後判讀 (48-96 小時) 反應大小，記錄硬結橫徑。 $\geq 10\text{mm}$ 者為反應陽性。

結核菌素測驗主要在分辨病人是否曾受到結核菌感染，由於台灣早年結核病盛行率高，50 年前的 20 歲以上成人已有 80% 的結核菌素測驗陽性(結核感染) 率，現今年紀愈大，結核菌素測驗對結核病的診斷幫助愈小。

胸部 X 光檢查

每個病人均須作胸部 X 光檢查，5 歲以下的兒童須作正面及側面照，其

他人須照正面像，醫師依實際狀況判斷是否須加照側照或仰照。

孕婦在懷疑有活動性肺結核時，即使在妊娠前期，也應接受胸部 X 光檢查，胎兒部位應作適當保護。

肺外結核也應作胸部 X 光檢查，以評估是否同時合併肺結核。

當胸部 X 光有疑似陰影時（包括肋膜結核），應連續 3 天作 3 次痰液結核菌檢查（塗片及培養）。

肺結核的胸部 X 光特徵：

- 1 好發部位：肺上葉（Upper Lobe）的頂小葉（Apical Segment）及後小葉（Posterior Segment）、肺下葉（Lower Lobe）的上小葉（Superior Segment）。
- 2 散在性及多發性病灶，常同時發生在不同的肺葉，也常兩側肺同時有結核病灶。
- 3 新鮮病灶常呈不規則及不均勻的斑駁狀肺實變陰影。
- 4 常同時存在不同程度的陳舊性纖維化陰影。
- 5 常有空洞形成。

結核菌學檢查

痰液塗片耐酸性染色

痰塗片陽性者為傳染性肺結核。直接痰塗片或前處理後離心濃縮法，後者可提高陽性率。常用的耐酸菌染色法有 Kinyong stain/Ziehl-Neelsen stain 或 Auramin fluorescent stain。

分枝桿菌培養

採痰液；喉頭拭子；胃洗出液；支氣管洗出液或體液、生檢標本等檢體作結核菌培養，培養陽性者為經細菌學確診的結核病例。惟耗時較久，傳統採用 Löwenstein-Jensen 培養基或 BBL 7H10、7H11 等洋菜培養基約需 3 到 8 週才有結果。MGIT960 液體培養基自動化系統，可在 2 週得知培養是否陽性。

分枝桿菌菌種鑑定及結核菌藥物敏感性試驗

以下菌株均須作分枝桿菌菌種鑑定及藥物敏感性試驗：

1. 第 1 次的培養陽性菌株
2. 陰轉後再度陽轉的菌株
3. 治療 4-5 個月後仍陽性的結核菌株

其他影像學檢查：

電腦斷層攝影或超音波檢查等，可補胸部 X 光之不足。

病理學檢查

如臨床症狀、胸部 X 光、痰結核菌檢查、其他影像學檢查綜合判斷仍難以診斷結核病者，如粟粒性結核病、支氣管內結核、心包或肋膜結核及其他肺外結核，常須要作支氣管生檢、肺生檢或其他部位生檢等病理學檢查來診診結核病。

PCR

此項檢查還不普遍，僅建議在難診斷的生檢標本或體液標本如腦脊髓液等；塗片陽性肺結核，若急於用分子方法鑑定是否為抗藥性結核菌，或非結核性分枝桿菌時，可考慮 PCR 檢查。

結核病通報

每個診斷為結核病決定開始治療時，須於 1 週內向醫院所在地的衛生局作傳染病通報。

結核病的治療

治療目標

治療的目標，在以最安全有效的治療方式在最短的時間內治癒結核病，早日消滅傳染源：

1. 快速減少病人體內結核菌數量，以迅速遏止傳染及改善病人症狀。
2. 杜絕續發性抗藥性的發生。
3. 持續殺滅緩慢分裂的結核菌，預防日後的復發。

病人體內結核菌的分布

1. 細胞外快速分裂繁殖的結核菌，常分布在空洞內，數量最多，約 10^{9-12} ，是造成傳染性和抗藥性的主要部分。
2. 吞噬細胞內的酸性環境中，分裂緩慢的結核菌，數量約 10^{2-5} 。
4. 固態乾酪壞死組織中的中性環境下，分裂緩慢的結核菌，數量約 10^{2-5} ，不易殺滅，是將來結核病復發的主要族群。

治療原則

結核病治療的原則，在 (1) 多種有效的抗結核藥物合併使用、(2)藥物須按規服用、(3)治療期間須夠長。

1. 多種有效抗結核藥物合併使用

依病人體內結核菌數目的多寡，及結核菌對所使用的藥物因突變而產生抗藥性的機率，決定使用多少種有效的抗結核藥物。對一個有空洞的病人，至少應合併使用三種以上有效的抗結核藥物。由於胸部 X 光對肺內空洞的鑑別力不是頂好，有些不明顯的空洞常會被忽略，宜均當成有空洞病人來治療，即至少應合併使用三種以上有效的抗結核藥物。

2. 規則服藥

3. 治療期間須夠長

治療期間，視合併使用之有效藥物種類而定，至少須 6 個月，若治療期間不夠長，停藥後結核病易復發。傳染性病人經標準抗結核治療 2 週後即不再具傳染性。

治療前評估

治療前須分辨病人屬那一類病人，以決定如何治療；第 1 類新案適用標準初次短程治療方式，2-6 類病人之治療，應尋求專科醫師協助。

1. 新案 (new case)：不曾接受過抗結核藥治療或曾接受少於四週抗結核藥治療之病人。
2. 復發 (relapse)：曾接受一個完整療程之抗結核藥治療並經醫師宣告治癒而再次痰塗片陽性之病人。
3. 失敗復治 (treatment after failure)：治療五個月後依然痰塗片陽性的病人，或者治療前痰塗片陰性、治療二個月後變成痰塗片陽性的病人。
4. 失落復治 (Treatment after default)：中斷治療兩個月以上而再次痰塗片陽性之病人。
5. 轉入(transfer in)：在其他機構登記開始治療之結核病人，轉來繼續接受治療。
6. 慢性病人(chronic case)：在監督下接受完整之複治處方治療後依然痰塗片陽性之病人。

抗結核藥物介紹

Isoniazid (INH,H)

7. Isoniazid 是使用最廣泛的抗結核藥物，殺菌 (bactericidal)、安全、便宜、且易於投藥。
8. 最低抑菌濃度為 0.05-0.20 mg/ml，口服 3-5 mg/kg 後約 1-2 小時可達最高血中濃度 5mg/ml，在體液及空洞中之藥物濃度與血中濃度相近。

9. 成人每日劑量 5 mg/kg，最多 300-400 mg，一次口服。
10. 肝炎為 INH 的主要副作用，發生 INH 藥物性肝炎的機率和年齡有關：20 歲以下者發生率為 0%、20-34 歲 0.3%、35-49 歲 1.2%、50-64 歲 2.3%。
11. 周邊神經炎在每日 5mg/kg 的劑量時並不常見，當病人合併有糖尿病、尿毒症、酗酒或營養不良時易發生周邊神經炎，須同時投予 pyridoxine。孕婦及患有癲間症者最好亦給予 pyridoxine。
12. 同時服用 INH 和 phenytoin 時，兩者的血中濃度都會增高，應監測 phenytoin 的血中濃度以調整其劑量。

Rifampin (RMP,R)

1. 殺菌性。最低抑菌濃度為 0.5mg/ml，口服 600mg 約 1.5-2 小時後可達最高血中濃度 6-7 mg/ml。血液中約 75% 的藥物與蛋白質結合；當腦膜炎時，腦脊髓液中可達治療濃度。
2. 成人每日劑量 10 mg/kg，最多 600mg，一次口服。
3. 常見的副作用有胃腸不適、皮疹、肝炎，少見血小板過低的副作用。
4. 以大於 10 mg/kg 的劑量作間歇治療時偶有血小板過低、類感冒的症狀、溶血性貧血及急性腎衰竭等副作用。在 10 mg/kg 的建議劑量下，鮮少發生上述症狀。
5. RMP 會加速肝臟對藥物的代謝，同時服用其他經肝代謝的藥物時，須注意可能影響其效果，口服避孕藥可能避孕失敗。

Pyrazinamide (PZA,Z)

1. 在酸性環境中為殺菌性，對吞噬細胞內的結核菌最具殺菌力。口服 20-25 mg/kg 後 2 小時可達最高血中濃度 30-50 mg/ml，對組織穿透力佳，pH 5.5 時最低抑菌濃度為 20 mg/ml。
2. 成人每日劑量 15-30 mg/kg，最多 2 g，一次口服。
3. 主要的副作用為肝毒性，在結核病初次治療標準治療方式的前二個月治療中與 INH 及 RMP 同時使用，會增加其發生肝毒性的機會。高尿酸血症經常發生，偶爾發生關節痛，急性痛風則較為少見，以 salicylates 即可緩解 PZA 引起的關節痛。皮疹及胃腸不適亦曾發生。

Ethambutol (EMB,E)

1. 一般劑量下為抑菌 (Bacteriostatic) 性。口服 15mg/kg 後 2-4 小時可達最高血中濃度 4mg/ml，最低抑菌濃度為 1-5mg/ml。CSF 中藥物濃度低，腦膜炎時，以 25mg/kg 劑量只能達到 1-2mg/ml 的 CSF 中濃度。主要經腎臟排泄。
2. 成人每日劑量 15-25 mg/kg，一次口服。

3. 球後視神經炎 (Retrobulbar Neuritis) 是較常見的副作用，和劑量有關，以每日 15 mg/kg 的劑量其發生率小於 1%，腎衰竭的病人較易發生。症狀包括視力模糊、中央盲點 (Central Scotoma) 及紅綠色盲，症狀往往在檢查到明顯視力減退之前發生。8 歲以下兒童不易監測視力，宜避免使用。

固定成分複方製劑

為杜絕因病人選擇性服藥，只服單一抗結核藥物，而發生任何抗藥性結核菌的機會，治療結核病應儘可能採用固定成分複方製劑。病人便於記憶，增加病人按規服藥的機會；且便於以尿液顏色監測病人的治療順服性。

Rifater(RFT) = [INH+RMP+PZA]

每 1 錠中含 INH 80mg、RMP 120mg、PZA 250mg。成人依體重每增加 10 kg，則加服 1 錠，如體重 35 kg，則應每日一次服用 3 錠。每日最多 5 錠。

Rifinah(RFN) = [INH+RMP]

每 1 錠 [RFN300] 中含 INH 150mg、RMP 300mg；每 1 錠 [RFN150] 中含 INH 100mg、RMP 150mg。體重 50kg 以上者每日服 [RFN300] 2 錠，未滿 50kg 者每日服 [RFN150] 3 錠。

標準初次治療方式

適用所有新案

2HRZE/4HRE

前二個月採 [RFT (INH+RMP+PZA) + EMB] 每日一次口服，後四個月採 [RFN (INH+RMP) + EMB] 每日一次口服。

治療中之評估

臨床症狀

結核病相關症狀多在1-2週內明顯改善。

結核菌檢查

痰檢查結核菌陽性者，第一次培養均應作菌種鑑定及藥物敏感性試驗，治療後每月應作痰液結核菌培養檢查，直至陰轉，服藥期滿時應再作痰液結核菌培養檢查；在標準治療方式治療下，90%以上的病人痰檢查應在治療滿 3 個月內陰轉。如治療中痰陰轉後又陽轉者，應再作菌種鑑定及藥物敏感性試驗。

胸部 X 光檢查

開始治療時、治療滿2個月、滿6個月或完成治療時，至少應有三次胸部 X 光的檢查。新診斷的肺結核，若沒有併發症，在治療滿2個月後，胸部 X 光的病灶約可吸收50%；若治療滿2個月的胸部 X 光沒有變化且開始治療時痰液結核菌培養陰性，則可能為纖維鈣化病灶；若治療滿2個月的胸部 X 光惡化，須懷疑病人的治療順服性、抗藥性結核菌或診斷錯誤。

監視藥物副作用

結核病治療之初應檢查基本之肝功能，如 GOT、GPT、Bilirubin、Alkaline phosphatase；腎功能如 Creatinine；CBC、Platelet count；服用 PZA 者須檢查 Uric Acid；服用 EMB 者須檢查視力。

治療期間第1月宜複診2次，往後每月至少應複診1次，觀察臨床症狀，評估是否有可疑的副作用發生，如有症狀疑似藥物副作用時，即須再作適當的檢驗確認。

再治療

復發後再治療、治療中斷後再治療、或治療失敗後再治療，應尋求專科醫師協助。

肺外結核

中樞神經結核病如腦炎腦膜炎宜治療 1 年，其他肺外結核亦可適用 6-9 個的短程治療。

懷孕、授乳

1. 孕婦初次得到結核病，並不須作人工流產，以 INH，RMP 及 EMB 治療9個月可有效治療結核病，並不致造成胎兒的不利。最好併用 pyridoxine。
2. 孕婦不得使用 SM、KM 等 Aminoglycoside，可能造成胎兒先天耳聾。沒有足夠的資料顯示 PZA、T1321、CS 等藥對孕婦及胎兒是安全的，

故應避免使用。

3. 懷孕期間盡量不用胸部X光複查，如非照X光不可，必須對腹部作適當的保護。
4. 在乳汁中的抗結核藥物濃度很低，接受抗結核治療的母親可以授母乳。

合併症

免疫異常

如 HIV 感染、AIDS、血液病、Immunosuppressive therapy、慢性腎衰竭、糖尿病、營養不良、矽肺症等，常須延長治療時間。

腎功能異常

INH、RMP 及 PZA 均由肝臟排泄，於腎功能異常時不須改變劑量，腎衰竭時宜加用 pyridoxine 以預防周邊神經炎。SM 與 EMB 則須依肌酸酐廓清率 (Creatinine Clearance) 調整劑量，腎衰竭定期作血液透析時，在透析前8小時投藥。

慢性肝炎、肝硬化

並非結核病治療的禁忌，在治療中應密切注意肝功能的變化。

治療順服性

結核病治療成功的關鍵在病人的治療順服性，臨床醫師在治療病人當中，時時須留意病人可能沒按醫囑服藥。每個疾病管制局列管的結核病人，均由病人居住地的衛生所地段公共衛生護士負責管理，直至該病人完成治療為止。每個列管病人均持有他自己的結核治療經過摘要 — [結核就診手冊]，臨床醫師診治結核病人時，從病人的結核病就診手冊可得知病人大致的治療經過，使病人不管走到那個醫院都可得到連貫一致的照護。治療過程中，可隨時和公共衛生單位合作管理病人 (Case management)，避免病人失落。

治療成果 (Outcome) 的評估

1. 治癒 (smear negative, cured) :

菌陽病人，服藥期滿，病人於治療過程中至少一次痰塗片陰性且最後一個月之治療時痰塗片陰性。

2. 完治 (smear not done, treatment completed) :

病人已完成治療但其痰塗片檢驗無法歸類為治癒或治療失敗。

3. 失敗 (smear positive, failure) :

新病人於治療第五個月依然痰塗片陽性、復治病人於治療最後依然痰塗片陽性。

4. 死亡 (died) :

病人於治療過程中因任何死因死亡。

5. 失落 (defaulted, treatment interrupted) :

連續中斷治療兩個月以上、或在評估治療結果時仍在治療中[登記季(quarter)後15個月]。

6. 轉出 (transferred) :

病人轉到其他單位治療且其治療結果不詳。