

淺談結核病

哈佛醫學院教學醫院布萊根婦女醫院全球健康平等部門
黃傳景博士

前言

結核分枝桿菌 (*Mycobacterium Tuberculosis*) 屬分枝桿菌屬，亦稱結核菌。德國醫學家 Robert Koch 在 1882 年確認了該菌為結核病的病原體，並於 1905 年由於此貢獻而獲得諾貝爾醫學獎。結核菌主要經由病人咳嗽或說話時經由飛沫傳播。感染後的病徵主要出現在肺部，故俗稱肺結核，早年在台灣俗稱為肺癆，但結核菌可以侵害人體的所有組織導致肺外結核，如骨結核，結核性腦膜炎，甚至式瀰漫性全身結核感染，肺外結核尤其特發於免疫不全 (愛滋病患者) 或免疫發展尚未完全的兒童或幼兒。結核病的主要臨床症狀包含咳嗽、咳痰、體重下降、疲倦、體重減輕等。台灣近年來因為控制結核病工作的推展及國民公衛知識的提高均有助於降低結核病流行，結核病發生率從 2000 年的約 70 人每十萬人年降至 2022 年的 28 人每十萬人年。

結核病的歷史

抗結核藥物出現之前

結核病是一個歷史相當悠久的疾病，考古學家在三千年前的埃及木乃伊上就有觀察到結核菌感染的痕跡，在世界各地的考古紀錄或是歷史文獻資料都有出現結核病的痕跡或紀錄。這些歷史紀錄顯示，結核病曾在不同時期於世界各地出現多次的流行，在歐洲最近一次的大流行主要與 14-17 世紀，此次的大流行一般推測主因為都市化與工業化導

致人口聚集，利於肺結核的傳播有關。在沒有抗結核藥物的年代，約有一半的結核病患者會在兩到三年內死亡，就算僥倖康復的人也常常會有一定程度呼吸系統相關的結核病後遺症。

抗結核藥物出現之後

Alexander Fleming 於 1928 年發現的抗生素對大部分細菌型的傳染病都有一定程度的療效，但由於結核分

枝桿菌的細胞壁結構與大部分的其他細菌不同，多數廣效性抗生素對結核病幾乎沒有任何治療功效，直到1943年 Albert Schatz 和 Selman Waksman 才發現了第一個對結核病有相當療效的抗生素 Streptomycin (鏈黴素)。之後的20-30年間，又有一些對肺結核有療效的抗生素陸續被發現，包含 Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, Pyrazinamide, Para-aminosalicylic acid 與 fluoroquinolone。大部分肺結核病人在服用抗結核藥物後，病情都有大幅度的改善。儘管在使用抗結核藥物不久之後，臨床研究就已經察覺並描述了結核菌在病人治療過程中產生了抗藥性，但抗藥性結核菌的問題一直沒有受到太大的關注。進入1970-1980年代，已開發國家對於肺結核的傳染控制已經卓見成效，結核病人的發生率大幅下降，存活率也大幅上升。但到了1980年代後期，由於愛滋病會大幅增加該病人在被結核菌感染後發病的風險，結核病也因此隨著愛滋病的全球蔓延在未開發國家中廣泛的流行，並在已開發國家中捲土重來。為有效控制結核病的進一步擴散，超過1500個來自世界各地的政府衛生部門與民間健康組織於2001年成立了”終止結核病協作團體”(Stop TB Partnership)，並與世界衛生組織合

作，試圖控制結核病在世界的傳播，20年多年的努力，雖然未達到本來預期的成效，但仍大大降低了全球結核病的發生率與死亡率。

結核病的自然史

瞭解結核病的自然史，對於臨床工作人員對於病人的診斷與治療評估是極為重要的。

1. 傳播

肺結核病人飛沫或痰液中的結核菌在乾燥後隨著飛沫殘骸飄揚於空氣中，理論上吸入此帶菌飛沫的人就有可能因此而被感染，但實際上結核菌傳染大多發生在較長時間的親密接觸者，比如同住家人，同在一工作場域的同事，或是在同一個封閉空間飲酒聊天的客人。

2. 感染與發病

研究估計世界上有四分之一的人口曾被結核菌感染，在被感染的人群中，約只有10-15%的人會發展出具臨床症狀的結核病，在所有發病的人中，約有50-60%的發病者會在被感染後的一至兩年內發病。其餘沒有馬上發病的被感染者，過去普遍認為會轉化成終身潛伏性感染，在其他共病(如愛滋

病或是糖尿病)或是免疫低下(如自然老化)等身體健康狀況改變時才再轉化發展為有臨床症狀的結核病。但近年來的研究顯示,儘管部分被感染者會轉化為終身潛伏感染,相當程度的被感染者的自身免疫系統會在被感染後清除體內的結核菌。

因只有部分人在被結核菌感染後發病,結核菌感染與結核病發病就臨床的觀點來說是完全不同的兩件事情,但近來因為檢測病徵的工具提供更高的解析力(如 computed tomography scan 與 positron emission tomography (PET-scan)),許多研究發現結核菌感染與結核病發病從病理進程的角度可能是一個連續性且可逆的。臨床上的診斷與治療是否要針對不同的病理進程做相對應的改變,仍待更多的臨床研究加以佐證。

抗結核藥物與抗藥性結核菌

續發性抗藥性

在結核病人接受抗結核藥物的治療過程中,體內的結核菌在藥物的選汰壓力下,產生了對該抗結核藥物的抗藥性,我們稱之為續發性抗藥性,續發性抗藥性通常於用藥失當有密切的相關性。在 streptomycin 被發現並用於治療肺結核後不久,Bradford Hill 就已

經藉由臨床研究發現,超過百分之三十的結核病人身上在 streptomycin 的療程中發現了 streptomycin 抗藥性菌株。後來許多研究發現,由於結核病人體內的細菌量巨大,使用單一藥物治療結核病,結核菌株發展出續發性抗藥的風險極大,因此在1950年代,就開始使用複數抗結核藥物治療結核病 (Para-aminosalicylic acid 與 streptomycin)。目前結核病治療處方建議使用3種以上確定對結核菌有效的抗結核藥物;在藥物敏感性試驗報告尚未出來(或沒有報告)的情況下,依據2022年3月衛生福利部疾病管制署出版的結核病診治指引建議,初次治療標準處方,加強期(intensive phase)2個月,使用 INH(H) + RMP(R) + PZA(Z) + EMB(E);持續期(continuation phase)4個月使用 HER。

原發性抗藥性

若結核病人被抗藥性結核菌感染並在之後發病,我們稱之為原發性抗藥性,在1950-1980年代,雖然臨床上也觀察到不少原發性抗藥性的病人,但大多群聚於醫院或是醫療相關的機構中,當時的公衛學家普遍認為原發性抗藥性在社區大幅傳播的風險很低。如上所述,已開發國家對於肺結核的傳染控制在1970-1980已經卓見成效,因此在1960年代發現並使用 rifampin

作為治療結核病的新藥後的40多年間，儘管有不少基於舊的抗結核藥衍伸而來或其他抗微生物新藥（如新型 fluoroquinolone）被應用於治療抗藥性結核藥物被發現。然而在1980末，結核病的病例伴隨愛滋病的蔓延也在全球各地大幅度的上升，抗藥性結核菌、多重抗藥性結核菌（對 isoniazid 與 rifampin 抗藥）、甚至廣泛抗藥性肺結核（對 isoniazid 與 rifampicin 抗藥，且對 quinolon 類藥物以及至少對二線治療結核藥物中 kanamycin、capreomycin、和 amikacin 之一具有抗藥性）的結核病的發生率也因為抗結核藥物的使用失當而攀升，臨床的資料也

顯示原發性抗藥性已經在社區中廣泛的傳播，甚至臨床上也觀察到一些全抗藥結核病人（對所有已知的抗結核藥物均有抗藥性）。因應這突來的變化，幾個重要的藥廠在1990代末期才重新投入抗結核菌新藥的開發，在將近50年的新抗結核藥物空窗期後，Bedaquiline 與 Delamanid 終於在2010年代初期被正式用於治療多重抗藥性結核病。有鑑於後許還有許多新的抗結核藥物已進入臨床實驗，期待不久的將來能有更多的新的抗結核藥物能幫助控制降低抗藥性肺結核的發生率。

