耿立達 醫師
台大醫院新竹台大分院胸腔內科

漫談重症結核病：歷史，臨床與影像

I、前言

結核病在台灣醫護、公衛、政府的通力合作下，發生率逐年遞減；2021 年台灣結核病發生率已降至每 10 萬人口 30.1 人。然而身為一名重症醫師，仍偶遇結核病患者需要入住加護病房，或是在加護病房內甚至是轉出加護病房後才新診斷出結核病。重症結核病不管在結核病界或是重症界都算是小眾議題，病患數目約只佔所有住院結核病患的 3.4% 而已[1]。以 PubMed “英文”且，“人類”的研究文獻為例：標題為 tuberculosis (TB) 的文章數有 71,402 篇，但是交集(“intensive care” or “critical care” or “respiratory failure” or “mechanical ventilation”)的重症標題後只出現了 106 篇文章，佔所有文章數的 0.15% 而已。為提高大家對重症結核病的關注，筆者斗膽拋磚引玉，藉此一隅介紹重症結核病的相關點滴。重症結核病的相關重要資訊如表一所示。

II. 歷史

最早出現 tuberculosis 合併 critically ill 的標題研究是在 1946 年的 American Review of Tuberculosis 期刊，也就是現今的美國胸腔醫學會官方期刊 American Journal of Critical Care Medicine (AJRCCM) 的前身[2]。不過當時其實是研究結核病患的死亡前的結核菌素測試 (tuberculin test) 變化，所謂的 critically ill 指的是死亡前的病危狀態，並非目前所稱之重症。最早真正的重症結核病研究是在 1975 年的 Chest 所發表的個案報告，描述了一位 58 歲女性因急性雙側肺炎導致呼吸衰竭而接受葉克膜治療，死後解剖 (autopsy) 才發現病因是粟粒性結核 (miliary tuberculosis)[3]。

經過 2 年後，Agarwal 在 Chest 發表了第一個重症結核病的世代研究 (cohort study)，描述在 1973-1975 年的 2 年間入住 Cook County Hospital 的 852 位結核病患者中，有 16 人 (0.19%) 發生呼吸衰竭，導致 5 人死亡[4]。接下來大約每 10 年就會在胸腔或重症的重量級期刊發表重症結核病的世代研究。1987 年 Frame 在 Critical Care Medicine 報告了底特律 Henry Ford Hospital 在 1969-1984 年的 15 年間約 6,000 位入住加護病房的病患，其中 61 位 (1%) 有結核病，院內死亡率高達 67%[5]。1995 年，Penner 在 AJRCCM 報告了加拿大曼尼托巴省 10 年來的 13 名接受呼吸器治療的急性呼吸衰竭重症結核病患者，當中 8 人 (61.5%) 產生急性呼吸窘迫症 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)；而 69% 的院內死亡率也遠比非結核肺炎的呼吸衰竭患者死亡率 (36%) 高[6]。

於是，經歷了 20 年的時光，在 20 世紀的末期，人們終於初步揭開了重症結核病那不常發生、然一旦發生便會有高死亡風險的神秘面紗。

III. 重症結核病的臨床特徵

2022 年發表於 Pulmonology 的一篇系統性回顧文獻，分析了 1995-2018 年間 17 個重症結核病研究共 947 人，其中絕大部分 (16/17) 是回溯性研究。此文獻提供了我們鳥瞰全球重症結核病的機會：

A. 診斷與治療易延誤：只有 38% 病人的結核病診斷是在入加護病房前發現。平均抗結核藥物治療延遲時間在 0 - 45 天之間。

B. 呼吸衰竭多與死亡率高：入加護病房主因多是呼吸衰竭 (36.3%)。在加護病房中平均有 67.2% 的病人需要使用呼吸器。住院死亡率在 29% - 95.1% 之間，平均為 52.9%。

C. 疾病嚴重度與器官衰竭嚴重度高：平均的疾病嚴重度評分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 為 20.2 分，器官衰竭嚴重度 (sequential organ failure assessment, SOFA) 為 5.8 分。南韓的回溯性研究發現，即使 APACHE II 與 SOFA 相仿也同樣使用呼吸器，重症結核病患者的住院死亡率也比社區型肺炎患者來的高 (95.1% vs 62.7%)[7]。作者推測可能與重症結核病患者有較廣泛的肺部破壞 (destructive lung lesion) 有關。

D. 常見共病：除了一般重症病患也常出現的慢性心臟 / 肺臟 (包含慢性阻塞性肺病與陳舊性肺結核導致的肺部破壞 (TB destroyed lung)/ 肝臟 / 腎臟疾病、糖尿病與惡性腫瘤等共病外，早期（1995-2012 年）的研究發現酗酒 (10.3%-60.3%) 與營養不良 (51.7%-53.8%) 出現的比例也很高。另外，關於人類免疫缺乏病毒（愛滋病毒）感染，雖然某些國家的報告出現比例很高（法國：23.6%-41.2%；南非：53%），但是香港於 2023 年發表於 Thorax 期刊的重症資料庫研究發現，重症結核患者有人類免疫缺乏病毒感染共病者，只占 2.1%[8]。以種族與地域性而言，或許台灣會比較偏向香港的樣態。

E. 與死亡相關的危險因子：呼吸器使用、多重器官衰竭、敗血症、院內感染、高結核病盛行率國家、抗結核藥物治療延誤等。

另外，重症結核病還有 2 個特別的地方值得提出，分別是特別的併發症與特別的發病部位。筆者以 Otu 於 2018 年在 Journal of Critical Care[9] 以及 Hagan 於 2013 年在 Critical Care[10] 的論述性回顧 (narrative review) 內容來介紹：

F. 特別的併發症：

1. 氣胸：高達 13.8% 的重症結核病患者被報告過發生氣胸，大多與呼吸器使用相關。需住意重症結核病患者可能有肋膜沾黏或是支氣管肋膜瘻管，導致處理困難。
2. 大咳血：活動性或陳舊性肺結核都可能出現，機轉通常是因結核菌感染導致的支氣管動脈 (bronchial artery) 的血管壁壞死。但若是空洞性肺結核，則需要小心罕見的空洞內的肺動脈瘤 (pulmonary artery aneurysm)，又稱之 Rasmussen 動脈瘤 (Rasmussen aneurysm)[11]。除了支持性的咳血治療外，經動脈血管栓塞 (transarterial embolization, TAE) 是決定性治療的首選，務必與影像醫學部 / 放射科醫師密切聯繫。圖一為新竹台大分院張立禹醫師所照護的一位右上肺空洞型肺結核病患合併 Rasmussen 動脈瘤發生大咳血，接受經動脈血管栓塞而得到緩解。
3. 靜脈栓塞 (venous thromboembolism)：Lau 於 2020 年發表於 European Respiratory Journal 的加拿大回溯性研究分析了 11 年間的痰液塗片陽性且培養陽性的 18 位原本無靜脈栓塞的重症結核病患，即使是在使用預防性抗凝血劑的狀況下，仍有 6 人 (33.3%) 被診斷出新發生的靜脈栓塞。這個比例遠遠高於一般加護病房新發生靜脈栓塞的 1-2% 機會[12]。雖然東西方人形成體質靜脈栓塞可

能不盡相同，但照顧重症結核病患時，仍需要提高警覺小心可能出現的靜脈栓塞。

G. 特別的發病部位：除了肺結核外，重症結核病可能會遭遇到：

1. 粟粒性結核病 (miliary tuberculosis)：比單純肺內結核更容易變成急性呼吸窘迫症，也要小心是否影響多個器官形成瀰漫性結核病 (disseminated TB)。而當此類病人發生嚴重休克時，需要排除結核性敗血性休克 (tuberculous septic shock)，又稱 Landouzy 敗血症 (Landouzy septicemia) 以及因瀰漫性結核病侵犯腎上腺所導致的腎上腺功能不足 (adrenal insufficiency)。
2. 中樞神經系統結核病：雖然只佔所有結核病的 1%，卻佔了重症結核病的 6%-18%，包含了結核性腦膜炎與大腦結核瘤 2 種。重症結核性腦膜炎有 3 大特性：高死亡率、水腦、低血鈉，因此照護上需與神經內外科醫師密切合作。

IV. 重症結核病的影像特徵為何？

2013 年發表在 European Respiratory Journal 的一篇系統性回顧 (systematic review)，分析了包含 9 個低結核病盛行率研究在內的 13 個研究，發現上肺葉浸潤與空洞是預測病人為肺結核的相關因子。但是單純使用胸部 X 光的評分系統 (scoring systems) 來診斷肺結核，雖有高敏感性（平均 96%），但特異性卻很低（平均 46%）[13]。惠群醫師研究 2000-2002 年間入住台中榮總加護病房時診斷為嚴重肺炎的病患，發現最終診斷為重症肺結核病患與重症非肺結核病患相比，在胸部 X 光上有較多的小結節與空洞變化 [14]。相反的，巫震宇醫師分析台大醫院 2004-2006 年間入住加護病房病患，發現不論診斷是肺結核或是非肺結核，兩者胸部 X 光的型態皆無顯著差別。不過在此研究中，並無肺結核患者的胸部 X 光有空洞變化 [15]。因此想要只透過胸部 X 光就診斷出重症結核病患者，目前仍有難度。

至於重症肺結核在胸部電腦斷層上常見的特徵，則有 2 篇小規模的個案系列報告。第 1 篇的南韓研究個案數為 11 人，發現常見變化為粟粒狀微結節 (miliary micronodules)、沿支氣管性播散變化 (bronchogenic spread of tuberculosis with disseminated centrilobular nodules and tree-in-bud appearance) 或瀰漫性毛玻璃狀變化 (diffuse areas of ground-glass attenuation)[16]。第 2 篇的伊朗研究個案數為 146 人，發現常見變化前 3 名為類似急性呼吸窘迫症的雙側肺浸潤 (17.1%)、肺結節 (13.6%) 與空洞 (10.9%)[17]。因為缺乏對照組，故不知這些影像變化的診斷力為何。但是胸部電腦斷層除了提供更詳細的肺部影像資訊判斷肺結核活性程度外，還可引導重症醫師安排後續支氣管鏡檢查時該對哪一個分支部位進行採樣，以提高細菌學診斷率。

近年來，人工智慧與深度學習被廣泛應用於醫學領域中的影像診斷輔助。2022 年發表於 Clinical Infectious Diseases 的一篇使用個別病人資料的統合分析 (individual patient data meta-analysis) 發現，利用電腦輔助偵測軟體來判讀胸部 X 光片，診斷肺結核的匯總敏感性為 90%，而匯總特異性為 54.1%-60.5% 間，與人類胸部 X 光片判讀者的結果類似 [18]。然而現實醫療的胸部 X 光判讀並非只要判讀肺結核或非肺結核就好，還有其他診斷需要考量，例如非結核分枝桿菌肺部疾病。劉家榮醫師利用台大醫院與新竹台大分院的胸部 X 光資料庫透過人工智慧進行深度學習。在判斷診斷為肺結核、非結核分枝桿菌肺部疾病或是其他肺部疾病的部分，人工智慧的診斷正確率 (66.5%) 不但高於資淺胸腔科醫師 (47.5%)，也高於資深胸腔科醫師 (50.8%)[19]。身為胸腔科醫師，面對人工智慧越來越準確的影像判讀能力，心中真是五味雜陳，既喜且憂。

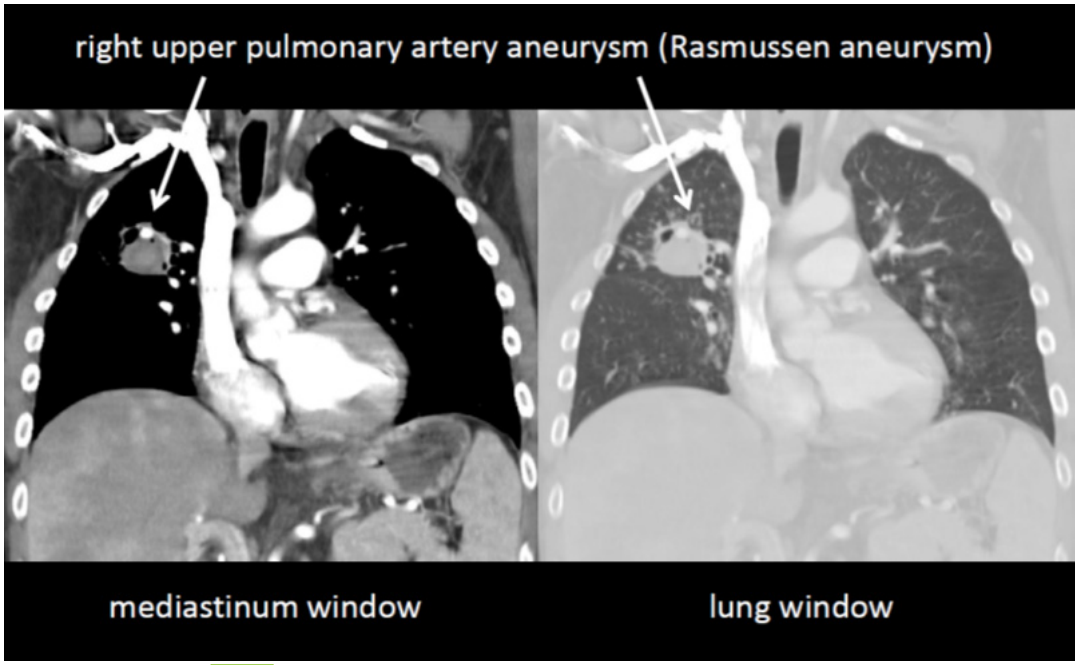
V. 結核病與肺炎、重症結核病與急性呼吸窘迫症的關係

馮嘉毅醫師統計 2007 年台灣 6 間醫學中心的住院肺炎病人，發現肺結核佔社區型肺炎 (community-acquired pneumonia) 的 2.7% 以及健康照護相關肺炎 (healthcare-associated pneumonia) 的 3%，但是佔比隨著肺炎嚴重度與器官衰竭嚴重度的增加而上升 [20]。在 2008-2009 年於亞洲 10 個國家 (包含台灣) 進行的前瞻性監測研究顯示，在 2,554 位院內型肺炎及呼吸器相關肺炎病患當中，沒有發現結核病診斷 [21]。但是在 2005 年發表於 Intensive Care Medicine 的印度報告顯示，在 1997-2004 年間在加護病房裡的 187 位急性呼吸窘迫症病患裡，有 4.9% 的病患有結核病 [22]。因此，面對加護病房中的嚴重肺炎甚至是急性呼吸窘迫症病患時，結核病是雖不常見但確實存在的重要可能疾病，不可忽視。

表一、重症結核病的重要資訊

臨床重點	
佔所有住院結核病人比例	1.5-3%
佔所有重症肺炎病人比例	2.7-3%
佔所有重症急性呼吸窘迫症病人比例	4.9%
入加護病房時尚未得到結核病診斷比例	62%
使用呼吸器比例	67.2% (37.5-100%)
住院死亡率	52.9% (29-95.1%)
抗結核藥物治療延遲時間	0-45 天
特殊併發症	氣胸 (13.8%)、大咳血 (小心 Rasmussen 動脈瘤)、靜脈栓塞 (33.3%)

圖一、右上肺空洞型肺結核病患合併 Rasmussen 動脈瘤（感謝張立禹醫師提供）



參考文獻

1. Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Sehgal IS: Outcome of Critically Ill Subjects With Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. Respiratory care 2018, 63(12):1541-1554.
2. Woodruff CE: Tuberculin allergy in patients critically ill with tuberculosis. American review of tuberculosis 1946, 53:583-588.
3. Homan W, Harman E, Braun NM, Felton CP, King TK, Smith JP: Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory failure: treatment by membrane oxygenator and ventricle pump. Chest 1975, 67(3):366-369.
4. Agarwal MK, Muthuswamy PP, Banner AS, Shah RS, Addington WW: Respiratory failure in pulmonary tuberculosis. Chest 1977, 72(5):605-609.
5. Frame RN, Johnson MC, Eichenhorn MS, Bower GC, Popovich J, Jr.: Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis. Critical care medicine 1987, 15(11):1012-1014.
6. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R: Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 1995, 151(3 Pt 1):867-872.
7. Kim S, Kim H, Kim WJ, Lee SJ, Hong Y, Lee HY, Lim MN, Han SS: Mortality and predictors in pulmonary tuberculosis with respiratory failure requiring mechanical ventilation. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2016, 20(4):524-529.
8. So C, Ling L, Wong WT, Zhang JZ, Ho CM, Ng PY, Shum HP, Yeung AWT, Sin KC, Chan J et al: Population study on diagnosis, treatment and outcomes of critically ill patients with tuberculosis (2008-2018). Thorax 2023, 78(7):674-681.
9. Otu A, Hashmi M, Mukhtar AM, Kwizera A, Tiberi S, Macrae B, Zumla A, Dunser MW, Mer M: The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. Journal of critical care 2018, 45:184-196.
10. Hagan G, Nathani N: Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. Critical care 2013, 17(5):240.
11. van den Heuvel MM, van Rensburg JJ: Images in clinical medicine. Rasmussen's aneurysm. The New England journal of medicine 2006, 355(16):e17.
12. Lau A, Sligl W, Sun K, Barrie J, Long R: Incidence and significance of venous thromboembolism in critically ill pulmonary tuberculosis patients. The European respiratory journal 2020, 56(6).

13. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR: Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. The European respiratory journal 2013, 42(2):480-494.
14. Hui C, Wu CL, Chan MC, Kuo IT, Chiang CD: Features of severe pneumonia in patients with undiagnosed pulmonary tuberculosis in an intensive care unit. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2003, 102(8):563-569.
15. Wu JY, Ku SC, Shu CC, Fan JY, Chen HY, Chen YC, Yu CJ: The role of chest radiography in the suspicion for and diagnosis of pulmonary tuberculosis in intensive care units. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2009, 13(11):1380-1386.
16. Choi D, Lee KS, Suh GY, Kim TS, Kwon OJ, Rhee CH, Han J: Pulmonary tuberculosis presenting as acute respiratory failure: radiologic findings. Journal of computer assisted tomography 1999, 23(1):107-113.
17. Hashemian SM, Tabarsi P, Karam MB, Kahkouee S, Marjani M, Jamaati H, Shekarchi N, Mohajerani SA, Velayati AA: Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients of intensive care units. International journal of mycobacteriology 2015, 4(3):233-238.
18. Tavaziva G, Harris M, Abidi SK, Geric C, Breuninger M, Dheda K, Esmail A, Muyoyeta M, Reither K, Majidulla A et al: Chest X-ray Analysis With Deep Learning-Based Software as a Triage Test for Pulmonary Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022, 74(8):1390-1400.
19. Liu CJ, Tsai CC, Kuo LC, Kuo PC, Lee MR, Wang JY, Ko JC, Shih JY, Wang HC, Yu CJ: A deep learning model using chest X-ray for identifying TB and NTM-LD patients: a cross-sectional study. Insights into imaging 2023, 14(1):67.
20. Feng JY, Fang WF, Wu CL, Yu CJ, Lin MC, Ku SC, Chen YC, Chen CW, Tu CY, Su WJ et al: Concomitant pulmonary tuberculosis in hospitalized healthcare-associated pneumonia in a tuberculosis endemic area: a multi-center retrospective study. PloS one 2012, 7(5):e36832.
21. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, So TM, Yasin RM, Hsueh PR, Carlos CC et al: High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. American journal of respiratory and critical care medicine 2011, 184(12):1409-1417.
22. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK: Experience with ARDS caused by tuberculosis in a respiratory intensive care unit. Intensive care medicine 2005, 31(9):1284-1287.

[試題]

1. 下列何者為重症結核病的臨床特徵？
   (A) 診斷與治療易延誤
   (B) 呼吸衰竭多與死亡率高
   (C) 疾病嚴重度與器官衰竭嚴重度高
   (D) 以上皆是

2. 下列何者為重症結核病的特別併發症？
   (A) 氣胸
   (B) 大咳血
   (C) 靜脈栓塞
   (D) 以上皆是

3. 下列何者不是重症結核病的典型胸部電腦斷層變化？
   (A) 粟粒狀微結節 (miliary micronodules)
   (B) 沿支氣管性播散變化 (bronchogenic spread)
   (C) 空洞 (cavity)
   (D) 間質性網狀構造 (interstitial reticulation)

4. 台灣住院的肺炎 (包含社區型肺炎與健康照護相關肺炎) 病人，大約有多少比例是肺結核？
   (A)0.5-1%
   (B)1-5%
   (C)5-10%
   (D)10-20%