# COVID-19 疫情與結核病

陳季玉 醫師
高雄市立大同醫院

## 摘要

結核病 (TB disease) 的歷史，可追溯到幾千年前。據估計，世界上約有四分之一的人口感染了潛伏性結核分枝桿菌 (latent Mycobacterium tuberculosis infection, LTBI)。結核菌可以導致結構性和免疫學肺部併發症，包括肉芽腫組織形成、肺部組織纖維化和 T 細胞衰竭。而 2019 年底出現的 COVID-19 的長期副作用同樣造成患者肺部出現纖維化損傷。由於感染結核病時，人體對結核分枝桿菌反應牽涉一系列細胞激素，包含 IL-10、TNF-α、IFN I-III、TGF-β、IL-35 和調節性 T 細胞 (T-regs)。而在人體感染 SARS-CoV-2 時同樣牽涉上述細胞激素和 T-regs，其方式與對結核菌的反應有部分類似。總結來說，這兩種病原體都可能導致宿主失調的發炎免疫反應。所以若是潛伏性結核病和嚴重急性呼吸冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 患者的合併感染是否會進一步導致肺部加速纖維化，而加速活動性結核菌發病？目前的研究顯示，合併感染可造成免疫反應失調且有較高疾病的嚴重程度。所以我們針對這個有趣的問題來談談，目前兩種疾病致病性的生物分子效應，以及目前關於結核病 /COVID-19 合併感染的研究，以及在 COVID-19 大流行期間治療結核病的挑戰。

關鍵詞：tuberculosis, COVID-19；潛伏性結核病 (LTBI)；支氣管擴張；纖維化；IL-10;TNF-α；IFN；TGF-β；IL-35；調節性 T 細胞 (T-regs)；合併感染。

## 前言

自 2019 年起由冠狀病毒（SARS-CoV2, 以下簡稱 COVID-19）引起的急性呼吸系統疾病冠狀病毒疾病，最初是局限於地區流行，但在幾個月內演變為具有高發病率和死亡率的全球大流行病。世界衛生

組織在 2020 年 1 月 30 日宣布進入全球大流行[1]。COVID-19 在本身患有糖尿病、高血壓、癌症、慢性腎病、心臟衰竭和精神障礙者中容易引起重症，及較高的死亡率[1]。之後各國緊急發展疫苗及抗病毒藥物企圖降低感染案和引發重症患者人數。COVID-19 引起的自然免疫反應和病毒在下呼吸道的複製，以及感染後所引發的繼發性細菌和黴菌感染，常導致嚴重肺損傷以及急性呼吸窘迫綜合症 (Acute Respiratory Distress Syndromes)[2]。這些合併感染已被確定為致命的預測因子。由於 COVID-19 的大流行，尤其對開發中國家的公衛系統造成了嚴重的負擔，這使得一些未被診斷出感染結核病的患者被延誤及延後診斷和就醫[3]。

世界衛生組織 (WHO)《2021 年全球結核病報告》推測，COVID-19 的大流行改變了全球結核病狀況[3]。雖然記錄在案的結核病診斷從 2019 年的 710 萬下降到 2020 年的 580 萬，但據估計，2020 年約有 1,000 萬人新感染結核病。另外，抗藥性結核病仍然是一種威脅。例如，2020 年全球報告了 132,222 例多重抗藥性和利福平 (rifampicim) 抗藥性結核病 (MDR/RR-TB) 和 25,681 例廣泛和廣泛抗藥前期結核病 (XDR-TB, pre-XDR-TB)。但據估計只有三分之一的 MDR/RR-TB 患者實際參加了治療計劃，這使得 WHO 根除結核病計畫因而延遲[3]。同時感染 COVID-19 及結核病會有那些狀況？本文將進行一系列探討。

## 結核病的宿主免疫反應和致病機轉

結核菌進入人體後，首先被巨噬細胞、自然殺手細胞 (natural killer cell) 吞噬，但未被這些免疫細胞殺死及破壞的結核菌可以在這些免疫細胞中繼續繁殖不被消滅。然而人體的免疫系統產生的腫瘤壞死因子 α (TNF-α)、干擾素 (IFN)、T 細胞和上調蛋白等細胞激素可以在肺實質中產生慢性促炎反應，在感染部位被嗜中性球及肺泡巨噬細胞吞噬而造成滲出性病灶。滲出性病灶的中心部分迅即發生乾酪性壞死，病灶周邊的巨噬細胞受結核分枝桿菌細胞壁成分的抗原之非特異性刺激，分化成類上皮細胞及 Langhans 氏巨細胞而形成肉芽組織，形成肺部肉芽腫，防止結核菌進一步擴散，這即是所謂“潛伏”感染[4]。另外，T 淋巴細胞也會產生對結核分枝桿菌具特異性反應，產生記憶 T 細胞 (M. tuberculosis specific T cell)，這些慢性發炎反應可以持續多年。

除了免疫細胞之外，針對結核菌的感染，人體還會產生一系列細胞激素的反應：腫瘤壞死因子 α (TNF-α)，丙型干擾素 (IFN-γ)，轉化生長因子 β (TGF-β)，白細胞介素 -6 及 35(IL-6 and-35)，和調節性 T 細胞 (T-regs)。在這些細胞激素之中，TNF-α 由巨噬細胞產生，TNF-α 進一步導致 IL-1 和前列腺素 E2 (PGE2) 的產生增加，導致發炎反應產生炎症的主要症狀（熱，腫脹等）。IFN 是在免疫反應中扮演進一部基因反應。其中 INF 的 IFN-γ 由殺手細胞，Th1 和 Th8 細胞產生，是巨噬細胞的重要活化劑。IFN-γ 啟動 JAK-STAT 通路，增加巨噬細胞上的抗原呈現和溶酶體活性，加強白血球和肺泡巨噬細胞對抗繼發性細菌感染。IFN-γ 可加強巨噬細胞內吞噬溶酶體反應而殺死胞內的的結核菌[5]。T-regs，也稱為抑制性 T 細胞，是 T 細胞的分型，主要負責識視自身抗原和預防自體免疫性疾病。T-regs 主要防止人體過度的免疫發

炎反應。T-regs 利用 IL-10，TGF-β 和 IL-35。IL-10 和 TGF-β 抑制各種細胞激素（如 IFN-γ 和 TNF-α）的活性，達到抑製免疫反應的目的[6]。

只要宿主的免疫系統功能維持沒有下降，這些防禦就可以使細菌無限期被壓制。為維持無症狀的感染，一旦這些防禦功能被削弱，潛伏的結核菌將變得“活躍”並能夠從肉芽腫擴散出來至身體其他部位[7]。

### SARS-CoV-2 感染牽涉的免疫反應

SARS-CoV-2 是具有外膜單鏈陽性 RNA 病毒，其中病毒 S 蛋白為一種細胞膜上的醣蛋白，是一種橫跨細胞膜結構，這一結構使病毒具有皇冠狀外觀[8]。人類體內的血管緊張素轉換酶 2(angiotensin II receptor) 蛋白是冠狀病毒 S 蛋白的受體。而 ACE2 是一種蛋白質，分布在人體中多個器官中扮演調節血壓的角色[9]。

TNF-α 和 TGF-β 同樣在對 COVID-19 病毒的感染中也扮演著關鍵作用[4]。TGF-β 表現量的高低會引起截然不同的結果。如果是低到中量的 TGF-β 會抑制免疫反應。而高量的 TGF-β 會引起發炎反應和肺纖維化而破壞肺部[10]。T-regs 則是防止過度的免疫反應。COVID-19 感染導致 IL-6 和 IFN-γ 的分泌的增加，然後啟動 JAK/STAT 途徑誘導發炎反應，最終導致細胞激素風暴[11].

許多研究顯示，與對照組相比，嚴重 COVID-19 感染患者的細胞激素 TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-6 和 IL-10 分泌較高。研究表明，疾病嚴重程度與 IL-6 和 IL-10 的量相關，同時也可以經由這些細胞激素上升的程度來預測疾病嚴重程度[12]。IL-6 是促進發炎反應，而 IL-10 則是抑制發炎反應。

## 合併感染

### 對潛伏性結核的影響

在 COVID-19 大流行的時候，需要別注意的 LTBI 和 COVID-19 合併感染。兩者的合併感染可能會對於那些結核病發病後發生後遺症的疾病嚴重程度增加[13]。另一項動物模型的實驗中發現，COVID-19 可能是會啟動原本的潛伏性結核菌[14]。在一位非愛滋病的合併感染者身上也發現 CD4 細胞數量減少的現象[10]，此外，在一些 COVID-19 重症患者身上也發現了 T 細胞、CD4+ 和 CD8+ T 細胞數量顯著減少。這些因素都造成免疫系統無法維持潛伏感染時候肉芽腫組織而讓 TB 菌擴散出來而導致發病[12]。

### 對活動性結核病的影響

合併感染 COVID-19 和結核菌，會引起肺部的高度發炎狀態，同時會加速結核病的進展[15]。加上部分臨床特徵類似，可能延誤結核的診斷。抗藥性結核病菌株的增加讓藥物選擇更困難[16]。在強烈的免疫系統反應之下，可能造成肺部壞死和空洞病灶，及可導致之後肺部的纖維化並影響呼吸道功能，增加肺炎和呼吸衰竭的風險[17]。一項菲律賓研究，比較有和沒有結核病的 COVID-19 患者的死亡和康復風險。研究發現，合併感染 COVID-19 的結核病患者的死亡風險是無結核病患者的 2.17 倍，康復率則比沒有結核病的患者低 25%[18]。其中大多數病例是患有高血壓和 / 或第二型糖尿病的男性患者，死亡病例多發生在患有多種共併症的老年人中。而另一個研究的結論則是，目前診斷為結核病的 COVID-19 合併患者較無結核病的患者死亡風險高 2.5 倍，之前有結核病史的患者的死

亡風險則較無結核病史患者高 50% [19]。此外，肺結核造成肺部壞死和空洞同時也更容易引起進一步侵襲性黴菌 COVID-19 相關性肺麴黴菌病 (covid associated pulmonary aspergillosis) 的感染，尤其是那些因感染 COVID-19 而出現急性呼吸衰竭的患者，須接受全身性皮質類固醇或單株抗體治療的患者。而有合併 CAPA 感染的死亡率更是估計超過 40% [20]。

## 目前的困境

結核病合併 COVID-19 感染相對於年齡、貧困、營養不良和共病多的病人有較高的風險 [21]。低收入族群往往更容易感染傳染病，原因包括獲得適當醫療保健的機會減少和生活條件欠佳。此外，為了更好地根除 COVID-19 的工作提供資金，許多國家減少了分配給其他醫療保健目標的資源 [1]。COVID-19 大流行並影響 WHO 根除結核病的速度。由於缺乏結核病診斷和治療資源，新診斷的結核病例下降了 [3]，但因結核病死亡人數卻增加了。加上有症狀的患者因疫情不願意就醫，導致延遲活動性結核病診斷治療，從而加重病情 [3]。而已知與結核病患者有過接觸的無 LTBI 症狀個體可能會在 COVID-19 大流行期間延遲就醫，也導致 LTBI 的診斷減少。

## 總結

如同美國 CDC 的報告，2020 年報告的美國結核病 (TB) 病例數量急劇下降，可能與 COVID-19 大流行相關的多種因素有關。報告的結核病發病率（每 10 萬人的病例數）增加了 9.4%，從 2020 年的每十萬人口 2.2 例增加到 2021 年的每十萬人口 2.4 例，但低於 2019 年的發病率（2.7 例）。不論是否在美國出生的患者都有所增加 [10]。

COVID-19 全球大流行延遲了 WHO 消滅結核病的速度。現今全球疫情趨緩，加上抗病毒藥物的出現，使我們能夠重新再出發，繼續朝實現 WHO 消除結核病的目標邁進。

然而，對於同時患有非結核分枝桿菌肺病和肺癌的病人來說，區分症狀或影像學變化是由哪一種疾病引起是非常困難的！我們於 2023 年發表的研究收集了 2015 年至 2019 年期間在台大醫院新診斷的肺癌患者 [16]，其中至少有一次呼吸道檢體培養出非結核分枝桿菌的比例為 2.5%。經過年齡、性別、病程和初步治療方式等方面的配對，共分析了 252 位患者。結果顯示接受化學治療的組別中，合併非結核分枝桿菌和肺癌的患者 2 年存活率較差 (Hazard ratio, 2.497; p-value =0.009)。這可能是因為呼吸道檢體培養出非結核分枝桿菌的患者常常表示肺部有結構性變化，而非結核分枝桿菌也可能損害肺部，導致痰液清除能力和免疫力較差。相較於其他抗癌治療方式，化學治療最容易導致患者免疫力下降，使得患者更容易感染，進而造成預後較差。

總結來說，肺結核所引起的慢性發炎確實會增加肺癌的風險。然而，隨著癌症治療的不斷進步，肺結核和非結核分枝桿菌與肺癌之間的相互作用變得更加複雜。對患者的影響仍需要進一步的研究來解答。

## 參考文獻


1. 1. Robinson, P.C., Robinson, P. C. Liew, D. F. L. Tanner, H. L.et al., COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022. 119(15): p. e2119893119.
2. Cyprian, F. Sohail, M. U. Abdelhafez, I., et al., SARS-CoV-2 and immune-microbiome interactions: Lessons from respiratory viral infections. Int J Infect Dis, 2021. 105: p. 540-550.
3. Deutsch-Feldman, M. Pratt, R. H. Price, S. F., et al., Tuberculosis - United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021. 70(12): p. 409-414.
4. Mousquer, G.T., A. Peres, and M. Fiegenbaum, Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace. Tuberculosis (Edinb), 2021. 126: p. 102020.
5. Robert, M. and P. Miossec, Reactivation of latent tuberculosis with TNF inhibitors: critical role of the beta 2 chain of the IL-12 receptor. Cell Mol Immunol, 2021. 18(7): p. 1644-1651.
6. Cardona, P. and P.J. Cardona, Regulatory T Cells in Mycobacterium tuberculosis Infection. Front Immunol, 2019. 10: p. 2139.
7. Guinn, K.M. and E.J. Rubin, Tuberculosis: Just the FAQs. mBio, 2017. 8(6).
8. Jackson, C.B. Farzan, M. Chen, B., et al., Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022. 23(1): p. 3-20.
9. Fagerberg, L. Hallstrom, B. M. Oksvold, P., et al., Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. Mol Cell Proteomics, 2014. 13(2): p. 397-406.
10. U.S. National Library of Medicine. ACE2 angiotensin converting enzyme 2 [homo sapiens (human)]-gene-NCBI. National Center for Biotechnology Information. 2021. Available at: ht tps://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272 (Accessed: 25 October 2021).
11. Luke, E. Swafford, K. Shirazi, G., et al., TB and COVID-19: An Exploration of the Characteristics and Resulting Complications of Co-infection. Front Biosci (Schol Ed), 2022. 14(1): p. 6.
12. Gopalaswamy, R. and S. Subbian, Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis. Int J Mol Sci, 2021. 22(7).
13. Diao, B. Wang, C. Tan, Y., et al., Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol, 2020. 11: p. 827.
14. Kant, S. and R. Tyagi, The impact of COVID-19 on tuberculosis: challenges and opportunities. Ther Adv Infect Dis, 2021. 8: p. 20499361211016973.
15. Pathak, L. Gayan, S.Pal, B., et al., Coronavirus Activates an Altruistic Stem Cell-Mediated Defense Mechanism that Reactivates Dormant Tuberculosis: Implications in Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Am J Pathol, 2021. 191(7): p. 1255-1268.

16. Singh, A. Prasad, R.Gupta, A., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis: convergence can be fatal. Monaldi Arch Chest Dis, 2020. 90(3).
17. Shabrawishi, M. AlQarni, A. Ghazawi, M., et al., New disease and old threats: A case series of COVID-19 and tuberculosis coinfection in Saudi Arabia. Clin Case Rep, 2021. 9(5): p. e04233.
18. Tham, S.M. Lim, W. Y. Lee, C. K., et al., Four Patients with COVID-19 and Tuberculosis, Singapore, April-May 2020. Emerg Infect Dis, 2020. 26(11): p. 2764-2766.
19. Sy, K.T.L., N.J.L. Haw, and J. Uy, Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. Infect Dis (Lond), 2020. 52(12): p. 902-907.
20. Davies, M.A., HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. medRxiv, 2020.
21. Prattes, J. Wauters, J., et al., Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. Clin Microbiol Infect, 2022. 28(4): p. 580-587.
22. Visca, D. Ong, C. W. M. Tiberi, S., et al., Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. Pulmonology, 2021. 27(2): p. 151-165.

# [ 試題 ]

1.Langhans 氏巨細胞形成肉芽組織的組成分為

(A) 巨噬細胞。
(B) 嗜中性球。
(C) 結核分枝桿菌。
(D) 以上皆是。

2. 以下何者正確：

(A) 感染 COVID-19 可是會啟動原本的潛伏性結核菌。
(B) 在一些 COVID-19 重症患者的 T 細胞、CD4+ 和 CD8+ T 細胞數量顯著減少。造成免疫系統無法維持潛伏感染時候肉芽腫組織而讓 TB 菌擴散出來而導致發病。
(C) 合併感染 COVID-19 的結核病患者的死亡風險是無結核病患者的 2.17 倍，康復率則比沒有結核病的患者低 25%。
(D) 以上皆是。

3. 以下何者錯誤：

(A) 結核病合併 COVID-19 感染相對於年齡、貧困、營養不良和共病多的病人有較高的風險。
(B) 患者因疫情不願意就醫，導致延遲活動性結核病診斷治療，從而加重病情。
(C) COVID-19 大流行病影響 WHO 根除結核病的速度。由於缺乏結核病診斷和治療資源，新診斷的結核病例下降了 18%，因結核病死亡人數也同時下降。
(D) 已知與結核病患者有過接觸的無 LTBI 症狀個體可能會在 COVID-19 大流行期間延遲就醫，也導致 LTBI 的診斷減少。