台灣結核暨肺部疾病醫學會 Taiwan Society of Tuberculosis and Lung diseases
1994 TAIWAN

結核醫訊

民國112年12月出刊

Tuberculosis Bulletin

52期

52期

目錄

◆ 主編園地 2

◆ 新知導讀 3

◆ 學術專欄 .....

多重抗藥結核的治療現況與 linezolid 的治療角色及安全監測 李文珍藥師 9
漫談重症結核病：歷史，臨床與影像 耿立達醫師 13
COVID-19 疫情與結核病 陳季玉醫師 20
人工智慧在分枝桿菌肺病影像判讀之應用 劉家榮醫師 27

◆ 研討會摘要 33

◆ 附件 .....

入會申請表 36
答案卡 37

出刊資訊

發 行 人：王振源
總 編 輯：馮嘉毅
編輯委員：王才郁、王振源、王傑永、李孟叡、李枝新、張立禹、莊閔鈞、陳永哲、陳崇裕、馮嘉毅、黃虹綾、黃偉彰、潘聖衛、樹金忠
編 輯 部：台灣結核暨肺部疾病醫學會秘書處
秘 書 長：張立禹
發 行 所：台灣結核暨肺部疾病醫學會 發行
E-mail：tb990328@gmail.com
網　　址：https://www.tstld.org/

主編園地

責任編輯 黃偉彰 / 總編輯 馮嘉毅

本期結核醫訊在新知導讀的部分，收錄了最近幾個月發表於著名期刊的四篇分枝桿菌相關的文章，第一篇研究在印度進行，探討營養補充是否能減少家庭接觸者的結核病發病率，第二篇屬於回顧及統合分析文章，探討上呼吸道檢體採樣對於肺結核的診斷之準確性，第三篇是由台大李孟叡醫師所發表探討電子鼻對於非結核分枝桿菌肺部疾病的診斷效力，第四篇則是探討四種短程治療處方於肺結核的治療效果，尤其是在 bedaquiline 與 linezolid 在縮短結核病療程的可能效益。相信這四篇文章能夠帶給我們的讀者最新及實用的知識，並提供照護病人更多不同的做法。

在學術專欄部分我們也邀請了四位結核病領域的專家分享他們的經驗。首先是由李文珍藥師幫我們介紹多重抗藥結核的治療現況，同時李藥師也幫我們整理分析了 linezolid 在多重抗藥結核的治療角色及安全監測的經驗。耿立達醫師則是從重症的角度為我們介紹結核病的歷史、臨床與影像的表現，內容豐富又實用。陳季玉醫師針對新冠肺炎疫情對於結核病的影響做了相當精闢的探討。最後是由台大新竹分院的劉家榮醫師幫我們介紹了時下最流行的人工智慧在分枝桿菌肺病影像判讀之應用。相信讀者透過這一期的新知導讀跟學術專欄所帶來的精彩內容，必能對於我們的結核病及非結核分枝桿菌肺部疾病的臨床照護帶來實質上的幫助。

最後，”結核醫訊”未來也將開設一個 " 讀者迴響 " 的專欄，各位讀者先進對於本醫訊刊登的學術文章有任何的想法與評論，都歡迎寫成一個 600 字以內的短文，我們會刊登在後續的醫訊中，也會酌予稿費感謝大家的投稿，歡迎各位讀者先進發表您的高見，一起交流。

新知導讀

1

主題：結核病的預防

論文出處：Lancet. 2023 Aug 19;402(10402):627-640. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01231-X. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37567200.

論文標題：Nutritional supplementation to prevent tuberculosis incidence in household contacts of patients with pulmonary tuberculosis in India (RATIONS): a field-based, open-label, cluster-randomised, controlled trial

背景及目的：這項研究在印度進行，結核病 (TB) 和營養不良是緊密相關的健康問題。研究主要目的是調查確診肺結核患者的家庭接觸者進行營養補充對結核病發病率的影響。

方　　法：本研究是一項開放性的隨機對照試驗。來自印度賈坎德邦四個地區的 28 個結核病行政單位，共有 2,800 名已確認肺結核患者的家庭接觸者被納入研究。這些結核病行政單位以 1:1 的比例被隨機分配到對照組或試驗組。兩組皆提供結核病患者食物配給（每天 1,200 大卡、52 克蛋白質和礦物質微量元素）長達 6 個月。只有試驗組提供家庭接觸者每月食物配給和微量元素（每天 750 大卡、23 克蛋白質和礦物質微量元素，微量元素內容物如 Table S5）。參與者在開始時接受結核病篩檢，並進行隨訪，直到 2022 年 7 月 31 日，以評估主要結果，亦即各種形式的結核病的發生率。

結　　果：研究期間共收案 10,345 名家庭接觸者，其中試驗組病人 5,328 名 (94.8%) 完成主要結果的評估，對照組病人中 4,283 名 (90.7%) 完成主要結果的評估。2/3 家庭接觸者居住於原住民社區，34% 患有營養不良。有 0.3% 的參與者並存有結核病。在追蹤期間，218 例 (2.1%) 受試者被診斷出患有各種形式的新發結核病，其中對照組受試者有 122 例 (2.6%)，試驗組受試者有 96 例 (1.7%)。試驗組受試者的各種形式的結核病發生率比例為 0.61，有細菌學證據的結核病發生率比例為 0.52，顯示試驗組受試者的各種形式的結核病發生率降低了 39%，有細菌學證據的結核病發生率降低了 48%。預計需要為 30 個家庭（111 名家庭接觸者）提供營養補充能夠防止一個新發結核病病例。

可 能 應 用：這項研究是首個隨機試驗，主要是在探討結核病患者家庭接觸者透過補充營養對結核病發生率的影響。結果顯示，進行兩年的追蹤，接受營養補充家庭的結核病發病率顯著降低 (39-48%)。希望這樣的介入措施有望加速結核病發病率的降低，尤其是在結核病和營養不良緊密相關的地區。

編 輯 評 論：本研究可以提供證據證明營養補充對於結核病防治的重要性，結果可以作為制定公衛政策的參考。但對於像台灣這樣營養不良比例偏低的地區，營養補充對降低結核病盛行率的公衛效益仍需進一步研究確認。

Table S5: Composition of micronutrient supplement pill provided with the food-basket

Micronutrient	
Vitamin A	5000 IU
Vitamin D3	400 IU
Vitamin E	15 mg
Vitamin B1	5 mg
Vitamin B2	5 mg
Nicotinamide (Vitamin B3)	45 mg
D-panthenol	5mg
Vitamin B6	2 mg
Vitamin C	75 mg
Folic Acid	1000 mcg
Vitamin B12	5 mcg
Dibasic Calcium phosphate	70mg
Copper sulphate	0·1 mg
Manganese sulphate monohydrate	0·01 mg
Zinc sulphate monohydrate	28·7 mg
Potassium iodide	0·025 mg
Magnesium oxide	0·15 mg

2

主題：肺結核診斷

論文出處：Lancet Microbe. 2023 Oct;4(10):e811-e821. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00190-8. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37714173; PMCID: PMC10547599.

論文標題：Accuracy of upper respiratory tract samples to diagnose Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

背景及目的：由結核分枝桿菌引起的肺結核在無法取得痰液樣本的情況下可能很難診斷，這在兒童和老年人中尤其棘手。 本研究系統性地評估了上呼吸道採樣診斷活動性肺結核的特徵和診斷準確性。

方　　法：在這個系統性回顧和統合分析中，本研究搜尋了自資料庫建立以來直到 2022 年 12 月 6 日之間發表的研究，這些研究報告了上呼吸道採樣診斷結核病的準確性，與痰或胃抽吸的微生物學檢測作為參考標準進行比較。本研究包括了評估上呼吸道採樣（喉拭子、鼻咽抽吸、口腔拭子、唾液、口腔漱口、鼻拭子、牙菌斑樣本和鼻咽拭子）用於結核病的微生物學診斷（透過培養和核酸擴增測試）準確性的研究，並將其與以痰或胃抽吸為微生物學檢測的參考標準進行比較。本研究包括了從任何社區或臨床環境中招募的參與者、病例對照、橫斷面和隨機對照研究。

結　　果：本研究篩選了 10,159 個標題以納入研究，審查了 274 份全文，最終在系統性審查中納入了 71 項研究，其中包括了 119 個結果參數比較，這些研究的數據發表於 1933 年 5 月 13 日至 2022 年 12 月 19 日之間。 其中 53 篇納入了統合分析。分析顯示不同上呼吸道採樣方法的診斷效能有差異：

- 喉部拭子：合併敏感性為 57.8%，特異性為 93.8%，diagnostics odds ratio (DOR) (odds of a positive test with disease relative to without) 為 20.7。
- 鼻咽抽吸：合併敏感度為 65.2%，特異性為 97.9%，DOR 為 91.0。
- 口腔拭子：合併敏感性為 56.7%，特異性為 91.3%，DOR 為 13.8。

結果顯示不同的採樣方法，其診斷準確性存在明顯差異，可能是因為參考標準的不同所導致。

可 能 應 用：上呼吸道採樣方法有望作為一種擴大結核病診斷途徑的手段，特別是在無法獲得痰液樣本的情況下。研究現代微生物學技術的歷史方法可能會增加替代樣本類型的選擇。需要進行前瞻性研究以優化採樣方法在臨床應用中的準確性和實用性。

編 輯 評 論：本研究結果提供臨床醫師在懷疑肺結核的病人，若無法取得痰液樣本時，上呼吸道檢體的採樣是一個可以考慮的替代做法。但其敏感性與特異性都跟痰液檢查有相當程度落差，若病人狀況許可，仍應考慮安排侵入性檢查，如支氣管肺泡沖洗術，來增加診斷的準確性。

3 主題：非結核分枝桿菌肺部疾病的診斷

論文出處：J Infect. 2023 Sep;87(3):255-258. doi: 10.1016/j.jinf.2023.06.012. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37348565.

論文標題：Electronic nose in differentiating and ascertaining clinical status among patients with pulmonary nontuberculous mycobacteria: A prospective multicenter study

背景及目的：管理非結核分枝桿菌 (NTM) 肺部疾病的工作量很大，並且隨著時間的推移，對患者和醫院服務的需求正在增加。此外，儘管從呼吸檢體中分離出 NTM 不一定表示是臨床 NTM 肺部疾病，但它仍然在臨床決策和管理方面帶來重大挑戰。綜合考慮，需要新穎有效的工具來管理 NTM 患者。

方　　法：電子鼻 (eNose) 是一種新穎的呼吸分析方法，它使用化學感測器的組合來模仿人類嗅覺系統。本研究評估 eNose 是否能夠區分具有 NTM 痰液培養陽性的患者之間的臨床狀況（肺部疾病或肺部移生）。我們在台灣的兩家醫學中心於 2020 年 9 月 18 日至 2021 年 12 月 27 日期間，前瞻性收集痰液培養 *Mycobacterium avium* complex (MAC)、*M. abscessus* 和 *M. kansasii* 呈現陽性的參與者，並收集了他們的吐氣檢體。

本研究根據美國胸腔學會 / 美國感染病學會的診斷標準進行指引，確定了 NTM 肺部疾病 (NTM-PD) 和 NTM 肺部移生 (NTM-PC) 的診斷。在對 NTM 患者的初始評估中，由四名醫生組成的專家小組評估了患者的臨床狀況。NTM 狀況確認的患者，是指所有四名專家必須就每個患者的臨床狀況達成一致意見。如果有任何一名專家有不同的判斷，則將患者分類為 NTM 狀況未確認。對於 NTM 狀況未確認的患者，在六個月的追蹤後進行了重新評估。

本研究使用的是 SEXTANT 電子鼻系統。我們應用了三種方法來分析 eNose 呼吸圖，包括機器學習 (support vector machine, SVM with feature set) 和深度學習方法 (SimVGGNet-5 以及 SimResNet-5 模型)。

結　　果：在 NTM 狀況確認的族群中 (n = 106)，數據集被隨機以 8:2(84:22) 的比例，分為訓練和驗證數據集。在 NTM 狀況確認的族群中所建立的最佳模式在 NTM 狀況未確認的族群 (n = 27) 上進行測試。

在 NTM 狀況確認的患者中 (n = 106)，有 62 名 (58.5％) 患者被判定為 NTM-PD，有 44 名 (41.5％) 患者被判定為 NTM-PC。

在 27 名 NTM 狀況未確認的參與者中，6 個月後進行了重新評估。有 25 名 (92.6%) 患者，所有專家作出了相同的判斷。對於其餘的兩名患者，由於有三名專家認為他們是 NTM-PD，只有一名專家認為他們是 NTM-PC，因此被歸類為 NTM-PD。結果，有 18 名 (66.7%) 被認為是 NTM-PC，9 名 (33.3%) 被認為是 NTM-PD。

機器學習 SVM 模型的敏感性、特異性和 Area under ROC (AUROC) 分別為 0.84、0.82 和 0.87；SimVGGNet-5 模型的敏感性、特異性和 AUROC 分別為 1.0、0.97 和 0.97；SimResNet-5 模型的敏感性、特異性和 AUROC 分別為 0.88、0.80 和 0.90。對於驗證數據集，eNose 的敏感性、特異性和 AUROC 分別為 SVM 模型 0.75、0.70 和 0.68；SimVGGNet-5 模型 0.69、0.78 和 0.74；SimResNet-5 模型 0.85、0.67 和 0.73。

在 NTM 狀況未確認的族群中，三個模式的敏感性、特異性和準確性，使用 SVM 方法的準確性最高 (19/27，70.4%)，其次是 SimResNet-5 (16/27，59.3%) 和 SimVGGNet-5 (15/27，55.6%)。在 NTM-PD 組中，三個模型在識別中均達到 100%的準確性。三個模式在女性 (SVM/SimVGGNet-5/SimResNet-5:83.3 % / 66.7 % / 83.3%)、不吸煙者 (SVM/SimVGG Net-5/SimResNet-5:76.5% / 58.8% / 70.6%)、MAC 組 (SVM/SimVGGNet-5/ SimResNet-5:77.8% / 66.7 % / 77.8%) 和 M. kansasii 組 (SVM/ SimVGGNet-5/SimResNet-5:83.3 % / 66.7 % / 50.0%) 中的準確性也較高。

可能應用：雖然 eNose 已經被用於診斷許多疾病，但在先前的文獻中尚未用於評估 NTM 疾病狀況。eNose 易於操作、成本低廉，可以作為現實世界實際應用中的即時檢測工具。

編輯評論：eNose 可能是一種潛在的輔助工具，可以幫助臨床醫師更好地追蹤和管理這一組在臨床和放射學上難以區分的 NTM 培養陽性患者。

4

主題：肺結核短程治療

論文出處：Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med. 2023 Mar 9;388(10):873-887. doi: 10.1056/NEJMoa2212537. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36808186.

論文標題：Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

背景及目的：肺結核通常以 6 個月的利福平 (Rifampin) 為基礎進行治療。採用較短期的治療策略是否也能夠達到類似的結果尚未清楚。

方　　法：在這個調整性、開放性、非劣性試驗中，我們隨機分配了具利福平敏感性的肺結核患者，分為接受標準治療（24 週的 HR，前 8 週合併 EMB 及 PZA）或採用初始治療為 8 週的策略，對於持續表現出臨床病症則採取延長治療、治療後監測和復發時重啟治療。共有四個試驗組 (high dose of rifampin-linezolid, high dose of rifampin-clofazimine, rifapentine-linezolid, and bedaquiline-linezolid, each in combination with isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol. In the strategy group with rifapentine–linezolid regimen, ethambutol was replaced with levofloxacin)，具有不同的初始療程；其中兩個試驗組 (initial regimens of high-dose rifampin–linezolid and bedaquiline–linezolid) (each with isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol) 進行非劣性比較。主要評估結果是在第 96 週時的死亡、持續治療或活動性疾病的綜合結果。

結　　果：在 674 名意圖治療的參與者中，有 4 名 (0.6%) 撤回同意或失訪。 標準治療組的 181 名參與者中有 7 人 (3.9%) 發生了主要結果事件，而採用初始 high dose of rifampin-linezolid 療程的 184 名參與者中有 21 人 (11.4%) 發生（調整後與標準治療組的差異為 7.4%，未達到非劣性）；在初始 bedaquiline–linezolid 療程的 189 名參與者中有 11 人 (5.8%) 發生（調整後與標準治療組的差異為 0.8%，達到非劣性）。 標準治療組的治療總持續時間平均為 180 天，high dose of rifampin-linezolid 試驗組為 106 天，bedaquiline–linezolid 試驗組為 85 天。 三組中 3 或 4 級不良事件和嚴重不良事件的發生率相似。

可能應用：初始治療為 8 週的 bedaquiline–linezolid 療程策略在肺結核的臨床結果方面不遜於標準治療。此策略有較短的總治療時間，且沒有明顯的安全性問題。

編輯評論：這個研究成果，採用包含 bedaquiline–linezolid 的短期療程，或許可以考慮應用於容易失落或需強制隔離之族群。此外，本研究採用依據病人治療反應來決定治療時間的策略，好處是可以更有效率使用醫療資源外，再搭配高效藥物處方的情況下，也可以做為未來發展短程處方的參考方向。

多重抗藥結核的治療現況與 linezolid 的治療角色及安全監測

李文珍 藥師
臺北市立萬芳醫院 藥劑部

前言

結核病感染 (tuberculosis, TB) 是世界性關注的議題， 1882 年科學家找出此感染係由結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 所致[1, 2]。結核病發病具高度死亡率，未接受治療的結核病患者死亡率可達 50%[3]。在新冠疫情爆發前，結核病是每年引起的死亡人數最多的傳染病，高於人類免疫缺陷病毒感染。

根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 統計， 2018 到 2022 年間約有四千萬人需接受結核病治療，然僅有 66% 接受藥物治療。在相同區間內，感染抗藥性結核菌株的病人約佔 4%，超過一百五十萬人。雖然標準結核處方 (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide) 對一般結核病有很好的療效，但面對更加頑固的抗藥性結核感染，所需要的治療時程延長（平均 9-18 個月）且藥物處方及副作用複雜，無疑是巨大的挑戰。近年各國持續投入臨床研究，以找出更好的治療方法，朝向「終止結核病時代」的目標邁進。

抗藥結核的流行現況與治療

根據世界衛生組織的定義，抗藥性結核針對不同藥物的抗藥又可分成單一抗藥結核 (monodrug-resistant TB)、多種抗藥結核 (polydrug-resistant TB)、多重抗藥結核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)、前驅廣泛抗藥結核 (pre-extensively drug-resistant tuberculosis, pre-XDR-TB) 與廣泛抗藥結核 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)。相較於 2020 年，2021 年全球的抗藥性結核發生率上升了 3.1%[4]，雖然新冠疫情降低了很多結核病感染者主動就醫治療的意願，但卻因為大家對呼吸道疾病的重視與詳細檢測，反而增加了抗藥性結核被發現的機率。隨著診斷儀器及治療藥物的進步，抗藥性結核病的全球治療成功率從 2012 年的 50% 上升到 2019 年的 60%。根據台灣疾病管制署的統計，2020 年台灣的新案治療成功率高達 70.7%[5]，領先全球。

多重抗藥性結核係指感染的菌種對於第一線藥物

中效果最佳的兩種藥物 isoniazid 跟 rifampin 同時產生抗藥性，導致治療上必須選用二線藥物進行治療。二線藥物不僅副作用較多，且療效不如前者，以致於治療時間必須延長。

目前世界衛生組織將抗藥結核的治療藥物分成三組[6]，Group A, B & C（如表一）。治療建議至少併用四種以上有效藥物進行治療，總療程建議完成 18 到 20 個月。最有效的處方為 Group A 三種藥物加上一種 Group B 或 C，但若發生對於 Group A 中的藥物產生抗藥時，則建議增加其他組藥物的使用，以達到四種以上的藥物併用組合。在藥物選擇的考量上，除了療效之外，藥物副作用及病人服藥順從性也是影響治療成功率的關鍵。因此，療效與毒性之間的衡量，也是治療現況的挑戰之一。

表一

藥物分類	藥物常用劑量 (成人每日劑量)
Group A	
Levofloxacin or moxifloxacin	Levofloxacin 750-1000 毫克
Moxifloxacin 400-800 毫克	
Bedaquiline	400 毫克使用 14 天，再 200 毫克一週三次
Linezolid	600-1200 毫克
Group B	
Clofazimine	100 毫克
Cycloserine or terizidone	250-750 毫克
Group C	
Ethambutol	15-25 毫克 / 公斤
Delamanid	200 毫克
Pyrazinamide	25-40 毫克 / 公斤
Imipenem-cilastatin or meropenem	3000 毫克
Amikacin (or streptomycin)	15 毫克 / 公斤
Ethionamide or prothionamide	15-20 毫克 / 公斤
P-aminosalicylic acid	6-12 克

Linezolid 是一種抑制細菌蛋白質合成的抗生素，因其對結核病具有良好的治療成功率且在人體多處組織的穿透性佳，為最新 WHO 治療指引[6] 建議治療多重抗藥性結核菌感染全口服藥物組合的首選藥品之一。

根據一篇 2016 年發表的系統性回顧及統合分析，使用含 linezolid 治療的病人痰液培養陰轉率超過 88%，完治的治療成功率超過 77%[8]。另一篇 2012 年研究，分析 11 個國家不同的研究結果也證明了 linezolid 具結核病優異的治療效果（93.5% 的痰液培養陰轉率及 81.8% 的治療成功率）[7]。針對使用劑量，依據藥效學及藥物動力學考量，單日劑量 1200 毫克應比 600 毫克具有更好的治療效果，但在副作用的發生率及病人耐受程度上較難被接受。因此，在漫長的治療過程中，如何確保具有最佳療效的劑量下還能避免藥物毒性的產生，是目前 linezolid 在治療結核病的最大課題。

藥物 Linezolid 的安全性監測

Linezolid 抑制結核菌的蛋白質合成的同時，也會影響人體細胞內的粒線體蛋白質合成，可能導致骨髓抑制、周邊神經炎、視神經炎等藥物副作用發生。治療期間如出現噁心嘔吐、貧血、血小板或白血球低下、四肢發麻、視覺受損等，應立即通知醫療人員以評估是否調整藥物劑量或者暫停用藥。目前證據針對 linezolid 藥物的副作用已證實與劑量高低有關，但發生副作用的時機及劑量耐受程度都不盡相同，故尚未有明確的毒性劑量共識。

由於病人對於藥品吸收、分佈、代謝、排除各有差異，與日常飲食或其他藥物也可能有交互作用。在臨床評估安全性及有效性時，血中濃度的檢測能最直接反應藥物在體內的狀況。因此，長期使用 linezolid 治療結核病的病人，建議定期抽血檢測藥物在體內的濃度，來降低藥物副作用的發生。一般感染症使用 linezolid 治療，當藥物血中最低濃度（波谷濃度）超過 8mcg/ml 時，副作用發生率較高；另有研究指出，若能將波谷濃度維持在 <2mcg/ml，能降低更多長期使用 linezolid 患者因藥物副作用而導致停藥的比率[9,10]。

針對 linezolid 造成的藥物副作用是否可逆、停藥後多久恢復、是否能復原到用藥前的狀態等問題，學界尚無定論。因此，主動藥物安全監測，預防嚴重不良反應的發生，是大家共同努力的目標。

總結

現今對於結核病的治療發展比過去完善許多，治療成功率與降低復發率都有顯著的進步。但漫長的治療時程、藥物副作用的干擾、需病患長期配合回診以及不良反應監測回報，無疑是一場艱困的持久戰。醫學界致力於開發新的治療方針，以降低治療負擔，朝向治療效果更佳且更為安全的治療目標前進，期待「終止結核病時代」的到來。

References

1. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. Tuberculosis (Edinb). 2015;95 Suppl 1:S122-S126. doi:10.1016/j.tube.2015.02.021
2. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. Thorax. 1982;37(4):246-251. doi:10.1136/thx.37.4.246
3. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. PLoS One. 2011;6(4):e17601. Published 2011 Apr 4. doi:10.1371/journal.pone.0017601
4. Global tuberculosis report 2022. World Health Organization. https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022. Accessed January 10, 2023.
5. 2021 年台灣結核病防治年報 .PDF. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/a8AcZDHxcdoTI9jKkyfZCg. Accessed December 23, 2022.
6. Who consolidated guidelines on tuberculosis. module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. World Health Organization. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240063129. Accessed December 22, 2022.
7. Sotgiu G, Centis R, D' Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2012;40:1430–1442.
8. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016;15(1):41. Published 2016 Jun 22. doi:10.1186/s12941-016-0156-y
9. Song T, Lee M, Jeon HS et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. EBioMedicine 2015; 2: 1627–33.
10. Millard, J.; Pertinez, H.; Bonnett, L.; Hodel, E.M.; Dartois, V.; Johnson, J.L.; Caws, M.; Tiberi, S.; Bolhuis, M.; Alffenaar, J.-W.C.; et al. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: A systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation. J. Antimicrob. Chemother. 2018, 73, 1755–1762.

[試題]

1. 針對多重抗藥結核病治療的敘述，下列何者正確？

   A. 多重抗藥結核病的治療時程長，用藥需組合多項藥品同時治療。
   B. 現行世界衛生組織的治療指引將多重抗藥結核的治療藥物分為四組 (Group A, B, C, D)。
   C. 根據現行世界衛生組織的治療指引，多重抗藥結核治療的藥物選擇建議在所有藥物中任選藥物達四種以上品項併用。
   D. 根據世界衛生組之 2022 年報公告，隨著診斷儀器及治療藥物的進步，抗藥性結核病的全球治療成功率目前已超過 90%。

2. 下列何者非長期使用 linezolid 可能發生的副作用？

   A. 血小板低下。
   B. 四肢麻刺感。
   C. 貧血。
   D. 口腔念珠菌感染。

3. 以下針對 linezolid 在結核病的治療角色與安全性監測敘述，何者有誤？

   A. 根據最新世界衛生組織治療指引，linezolid 為治療多重抗藥結核的首選藥品之一。
   B. 臨床評估 linezolid 使用療效性與安全性時，藥物的血中濃度監測能直接呈現藥物在體內的狀況。
   C. 針對治療結核病的 linezolid 建議劑量為單日總劑量 250-750 毫克。
   D. Linezolid 劑量越高，治療效果越好，但副作用發生率也隨之增加。

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。

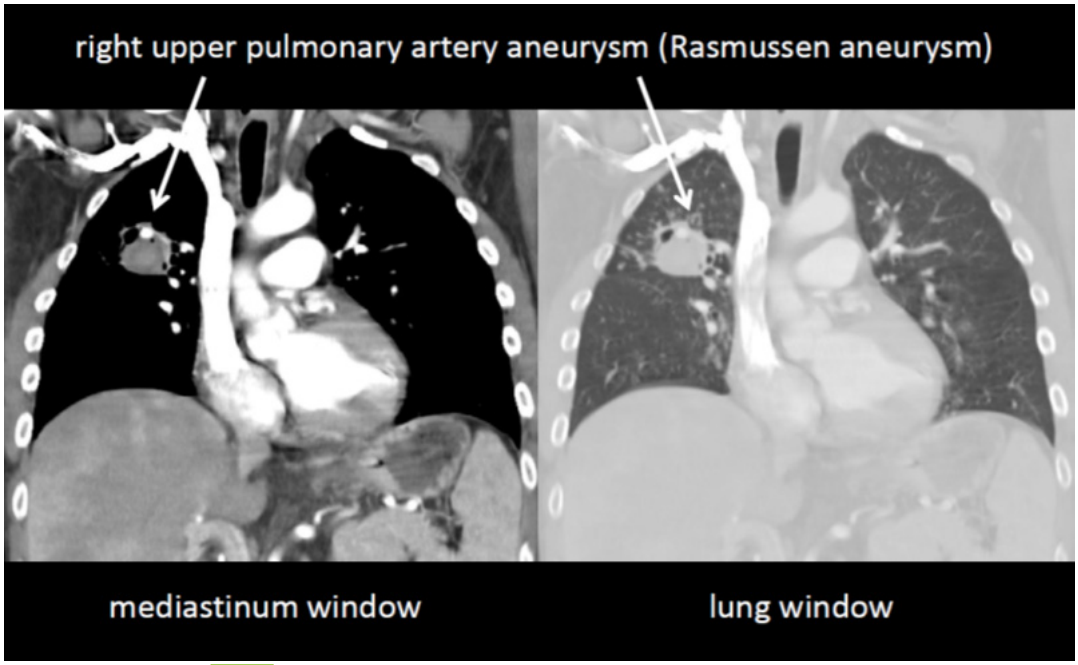
V. 結核病與肺炎、重症結核病與急性呼吸窘迫症的關係

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%

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

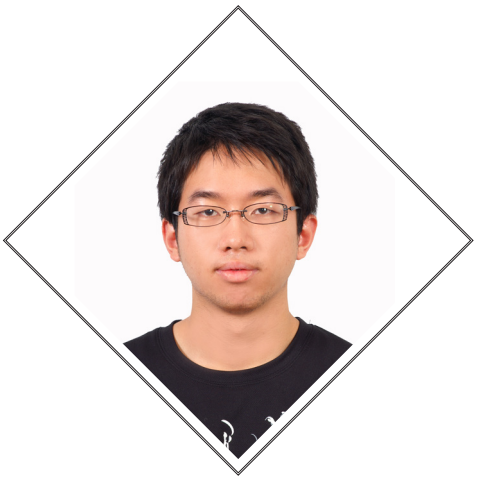
(A) 巨噬細胞。
(B) 嗜中性球。
(C) 結核分枝桿菌。
(D) 以上皆是。

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。



劉家榮 醫師
臺灣大學醫學院附設醫院新竹台大分院

人工智慧在分枝桿菌肺病影像判讀之應用

淺談人工智慧

2016 年，擁有多座國際圍棋賽事冠軍的韓國棋手李世石與人工智慧 AlphaGo 展開了五場圍棋對弈，最終結果相信讓許多人都大吃一驚，AlphaGo 以四比一的絕對優勢獲勝，在比賽結束之後，李世石甚至說出：「隨著人工智慧在圍棋比賽的登場，我意識到即使成為第一名，我也不會是最頂尖的。」經過這場對弈之後，也讓大家深刻意識到，人工智慧已經在一些領域上，有著比人類更好的表現。

人工智慧，簡單來說就是讓機器展現類似人類的智慧 [1]，而機器模型如何能展現類似人類智慧的方法又包含了機器學習和深度學習 [2]。以「機器學習」來說，今天我們如果想要訓練一個人工智慧模型來預測病人將來中風的機率是多少，我們需要先收集一組有中風跟一組沒中風的病人資料，接著透過人類的知識，將可能能夠拿來預測病患會不會中風的特徵（例如：年紀、性別、共病症）輸入訓練模型中，接著模型就會依據這些特徵去做運算及分類，最終得到病患中風的機率 [3]。舉個例子來說，大家很熟悉的 Logistic Regression 也可視為一種最簡單的機器學習模型。而「深度學習」算是機器學習的一個分支，它的設計理念是透過模擬人類的大腦神經網路，建立了多層次複雜的人工神經網絡模型，進而能產生遠比一般機器學習模型更強大的學習過程 [4]。「深度學習」的運作模式與「機器學習」最大的不同是，它不再需要依賴人類進行特徵擷取，我們人類只需要把資料輸入到訓練模型中，接著模型會自己進行特徵擷取、運算及分類，最終得到預測答案 [1]。

有了機器學習和深度學習這兩種不同的訓練模型方式之後，大家接著就想知道哪種學習模式比較好，

因而許多競賽便接踵而來，ILSVR (ImageNet Large Scale Visual Recognition Competition) 是由 ImageNet 所舉辦的大規模視覺識別挑戰賽，這個競賽會利用許多的圖片和影像，去測試人工智慧模型判讀圖像的能力，這個競賽每年都會舉辦，但從 2012 年之後，所有獲勝的人工智慧模型都是由深度學習的方式所建構，因此在近年來，若要判讀影像，深度學習所建構的人工智慧被視為較佳的模型 [5]。

人工智慧應用於肺結核之影像判讀

至今，肺結核仍是一個在世界上造成許多死亡的重要感染性疾病 [5]。一旦我們延遲幫病人診斷出肺結核，會增加傳染風險，也可能讓病人疾病嚴重度增加，造成治療更為困難，因此針對結核病高風險族群，結核篩檢是非常重要的 [6]。

根據世界衛生組織 (WHO) 和我們台灣的結核病診治指引，胸部 X 光檢查都是一項極為重要的結核篩檢工具，過去的研究指出，利用胸部 X 光檢查來偵測肺結核病灶的 sensitivity 和 specificity 可以高達 87% 和 89%[7, 8]，儘管胸部 X 光檢查的診斷表現良好，它仍然存在一些現實上的問題，像是要正確判讀胸部 X 光片常常需要胸腔科或影像科的專家，且判讀也需耗費許多時間和精力，而這樣的影像判讀專家在醫療資源匱乏的區域常常也會相對缺乏，導致無法進行適當的結核篩檢 [9]。為了因應這樣的臨床問題，在過去幾年間，學者們研發了許多人工智慧模型，希望透過這些模型自主判讀胸部 X 光片來抓出肺結核病患。舉其中的一個研究為例 [10]，此研究是在尼泊爾及喀麥隆進行，研究團隊收集了因懷疑肺結核而接受胸部 X 光片及 Xpert MTB/RIF 檢查的病人資料，並將這些胸部 X 光片輸入給三個利用深度學習所建構的人工智慧模型判讀（CAD4TB、qXR 及 Lunit INSIGHT），接著把人工智慧模型的判讀表現拿來和放射科醫師比較。此研究最終顯示，三個人工智慧模型對於肺結核都有極佳的鑑別力 (Area under the ROC Curve: 0.92-0.94)，更有趣的是，不論跟資深或資淺的放射科醫師比較，三個人工智慧模型都有著比放射科醫師更好的肺結核鑑別力。

針對肺結核的胸部 X 光片篩檢，當大家發現人工智慧有比人類更好的表現之後，下一個問題就是人工智慧的好表現能不能拿來輔助人類，增進人類專家的肺結核診斷能力，因此在韓國就進行了這樣的一個研究 [11]，先讓人類專家判讀胸部 X 光片來判斷病患是否為肺結核，接著提供人工智慧模型判讀的結果給人類專家知道，後續再請人類專家作答一次，最終就比較人類專家在知道人工智慧預測結果之前和之後的肺結核診斷率是否有差異。此研究最終顯示出，針對非影像科的醫師，人工智慧可以顯著增加醫師診斷肺結核的診斷率和肺結核病灶的偵測率；而針對影像科醫師，人工智慧雖然不能增加醫師的診斷率，但仍可以顯著增加肺結核病灶的偵測率。

人工智慧應用於區分肺結核及非結核分枝桿菌肺病之影像判讀

近年來，已開發國家的肺結核盛行率是逐年下降；但相反的，非結核分枝桿菌肺病的患者卻有逐年上升的趨勢 [12]。然而醫療人員對於非結核分枝桿菌肺病的認知仍較少，導致了有些非結核分枝桿菌肺病的患者

在細菌培養結果出來前，就接受了肺結核的經驗性治療[13]，這樣的不適當治療可能會增加非結核分枝桿菌的抗藥性，導致後續治療更為困難[14]。此外，非結核分枝桿菌肺病患者不用進行空氣隔離和接觸者調查，若誤判為肺結核，也會導致不必要的醫療資源的浪費[15]。

因此，及時區分肺結核與非結核分枝桿菌肺病是非常重要的，然而這兩種疾病的臨床症狀和影像學變化都很相近，臨床上非常難以區分，大多還是要靠細菌培養的結果才能分辨，但細菌培養往往要花好幾週的時間才會有最終結果，導致目前要及時區分肺結核與非結核分枝桿菌肺病仍非常困難[16]。

為了解決這個臨床問題，學者們也開始嘗試研發人工智慧模型，利用判讀胸部影像來區分肺結核與非結核分枝桿菌肺病。在中國進行的一個研究指出[17]，使用深度學習所建構的人工智慧模型來判讀胸部電腦斷層影像，對於區分肺結核與非結核分枝桿菌肺病有相當不錯的鑑別力 (Area under the ROC Curve: 0.78-0.86)，且這個表現也比放射科醫師更好，更有趣的是，此研究也有進一步分析，判讀一位病人電腦斷層影像所需花費的時間，放射科醫師大約是 1 分鐘，而人工智慧模型只需 0.05 秒。

結論

隨著人工智慧的快速發展，人工智慧不再像過往一樣充滿距離感，反而已在各領域慢慢普及化。在分枝桿菌肺病的影像學判讀領域中，人工智慧模型在這幾年也開始展現了其強大的能力，甚至有著比人類專家更好的表現，不過值得一提的是，這些研究往往都是塑造了一個很合適人工智慧運作的環境，所以這些人工智慧模型能不能在現實世界中也維持這麼好的表現，仍待將來更多的研究來驗證。儘管如此，目前人工智慧模型發展的成果，仍是很令人期待，希望在不久的將來，人工智慧真的可以在分枝桿菌肺病的影像學判讀扮演一個重要角色，進一步幫助人類專家。

參考文獻

1. Y. Mintz, R. Brodie, Introduction to artificial intelligence in medicine, Minim Invasive Ther Allied Technol 28(2) (2019) 73-81.
2. R.Y. Choi, A.S. Coyner, J. Kalpathy-Cramer, M.F. Chiang, J.P. Campbell, Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning, Transl Vis Sci Technol 9(2) (2020) 14.
3. Y. Liu, P.C. Chen, J. Krause, L. Peng, How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature, JAMA 322(18) (2019) 1806-1816.
4. Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton, Deep learning, Nature 521(7553) (2015) 436-44.
5. P. Lakhani, B. Sundaram, Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks, Radiology 284(2) (2017) 574-582.
6. S. Paramasivam, B. Thomas, P. Chandran, J. Thayyil, B. George, C.P. Sivakumar, Diagnostic delay and associated factors among patients with pulmonary tuberculosis in Kerala, J Family Med Prim Care 6(3) (2017) 643-648.
7. S. den Boon, N.W. White, S.W. van Lill, M.W. Borgdorff, S. Verver, C.J. Lombard, E.D. Bateman, E. Irusen, D.A. Enarson, N. Beyers, An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys, Int J Tuberc Lung Dis 10(8) (2006) 876-82.
8. A.H. van't Hoog, H.K. Meme, K.F. Laserson, J.A. Agaya, B.G. Muchiri, W.A. Githui, L.O. Odeny, B.J. Marston, M.W. Borgdorff, Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms, PLoS One 7(7) (2012) e38691.
9. A.H. Hoog, H.K. Meme, H. van Deutekom, A.M. Mithika, C. Olunga, F. Onyino, M.W. Borgdorff, High sensitivity of chest radiograph reading by clinical officers in a tuberculosis prevalence survey, Int J Tuberc Lung Dis 15(10) (2011) 1308-14.
10. Z.Z. Qin, M.S. Sander, B. Rai, C.N. Titahong, S. Sudrungrot, S.N. Laah, L.M. Adhikari, E.J. Carter, L. Puri, A.J. Codlin, J. Creswell, Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: A multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems, Sci Rep 9(1) (2019) 15000.
11. E.J. Hwang, S. Park, K.N. Jin, J.I. Kim, S.Y. Choi, J.H. Lee, J.M. Goo, J. Aum, J.J. Yim, C.M. Park, D. Deep Learning-Based Automatic Detection Algorithm, G. Evaluation, Development and Validation of a Deep Learning-based Automatic Detection Algorithm for Active Pulmonary Tuberculosis on Chest Radiographs, Clin Infect Dis 69(5) (2019) 739-747.

12. O.M. Rivero-Lezcano, C. Gonzalez-Cortes, M. Mirsaeidi, The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis, Int J Mycobacteriol 8(1) (2019) 1-6.
13. M. Maiga, S. Siddiqui, S. Diallo, B. Diarra, B. Traore, Y.R. Shea, A.M. Zelazny, B.P. Dembele, D. Goita, H. Kassambara, A.S. Hammond, M.A. Polis, A. Tounkara, Failure to recognize nontuberculous mycobacteria leads to misdiagnosis of chronic pulmonary tuberculosis, PLoS One 7(5) (2012) e36902.
14. X. Wang, H. Li, G. Jiang, L. Zhao, Y. Ma, B. Javid, H. Huang, Prevalence and drug resistance of nontuberculous mycobacteria, northern China, 2008-2011, Emerg Infect Dis 20(7) (2014) 1252-3.
15. C. Swenson, C.S. Zerbe, K. Fennelly, Host Variability in NTM Disease: Implications for Research Needs, Front Microbiol 9 (2018) 2901.
16. W.J. Koh, C.M. Yu, G.Y. Suh, M.P. Chung, H. Kim, O.J. Kwon, N.Y. Lee, M.J. Chung, K.S. Lee, Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum, Int J Tuberc Lung Dis 10(9) (2006) 1001-7.
17. L. Wang, W. Ding, Y. Mo, D. Shi, S. Zhang, L. Zhong, K. Wang, J. Wang, C. Huang, S. Zhang, Z. Ye, J. Shen, Z. Xing, Distinguishing nontuberculous mycobacteria from Mycobacterium tuberculosis lung disease from CT images using a deep learning framework, Eur J Nucl Med Mol Imaging 48(13) (2021) 4293-4306.

[試題]

1. 在人工智慧中，機器模型是如何學習到類似人類智慧的能力？
   (A) 機器學習。
   (B) 深度學習。
   (C) 以上皆是。
   (D) 以上皆非。

2. 根據目前的研究，針對人工智慧在分枝桿菌肺病影像判讀之應用，以下何者敘述有誤？
   (A) 目前人工智慧已可完全取代醫師。
   (B) 人工智慧可能有著比醫師更好的診斷力。
   (C) 在有人工智慧的幫忙下，可能可以增加醫師的診斷率。
   (D) 相較於醫師，人工智慧判讀電腦斷層影像所需花費的時間較少。

3. 關於肺結核與非結核分枝桿菌肺病，以下何者敘述有誤？
   (A) 這兩種疾病的臨床症狀和影像學變化都很相近，臨床上非常難以區分，大多還是要靠細菌培養的結果才能分辨。
   (B) 已開發國家的肺結核盛行率是逐年下降；但相反的，非結核分枝桿菌肺病的患者卻有逐年上升的趨勢。
   (C) 肺結核患者須進行空氣隔離和接觸者調查，但非結核分枝桿菌肺病患者則不用。
   (D) 這兩種疾病的治療相同，因此無法及時區分肺結核與非結核分枝桿菌肺病也沒關係。

❖ 研討會摘要

李忠恕 醫師
新北市土城醫院

民國 112 年 3 月 18 日
Pleuroscopy in TB diagnosis

中文摘要：

這個主題”Pleuroscopy in TB diagnosis” 是想要針對結核性肋膜炎的診斷，我們是否還能有更好的介入方式。肺結核是一具有傳染性的疾病並造成健康和生命上的危害，除了有肺部感染，有時也有肺外結核。一般而言，我們知道肋膜積水 (pleural effusion)，分兩大類滲出液 (exudate) 和漏出液 (transudate)，我們會採取超音波指引下的針吸抽取 (aspiration) 來採檢區別，並等待培養結果或病理分析，若還是沒能做出鑑別診斷時，則考慮肋膜切片來檢查。切片方式分為兩種，一種是傳統的密閉式肋膜切片 (closed pleural biopsy)，一種是藉由肋膜腔鏡的輔助下，使用切片鉗 (forceps) 或冷凍探頭 (cryoprobe) 來切片，此方法的安全性是可以接受的，沒有過多的氣胸或出血的併發症。

在此介紹一下肋膜腔鏡，肋膜腔鏡可於一般的支氣管鏡檢查室下進行，人員配置除主要的肋膜腔鏡操作醫師外，需要兩名跟診技術員和一名輕中度鎮靜術執行醫師來確保整個過程的順利。過程一開始會先經過胸部超音波掃描定位，確定肋膜腔鏡進入的位點，待病人接受鎮靜術後，肋膜腔鏡則經由微創口進入肋膜腔內進行探查搜索不正常的肋膜病灶。肋膜腔鏡的末端除光源和鏡頭外，還有一個工作通道 (working channel)，能透過此通道採集肋膜積水，另切片鉗 (forceps) 或冷凍探頭 (cryoprobe) 也可藉由此通道來進行切片的動作。像在 2018 這篇 ERJ open research 文章中標題就提到，”結核性肋膜炎：經內科胸腔鏡診斷準確率能增加”，也啟發我們朝這方面努力，運用現今肋膜腔鏡在結核性肋膜炎診斷的臨床應用。我們的團隊發表了一篇重要的文獻[1]，可藉由運用肋膜腔鏡下的影像來即時評估是否有結核性肋膜炎 (tuberculous pleurisy) 的可能性。首先，在不明診斷的肋膜積水病人中可慎選適合進行內科性肋膜腔鏡者，在輕中度鎮靜無痛術輔助下，肋膜腔鏡可針對性地對可疑病灶進行肋膜切片，同時將切片檢體和胸水分別採行分枝桿菌培養。在肋膜腔鏡下，可見肋膜病灶有多種型態，如：壞死 (necrosis)、粟狀結節 (miliary nodules)、肋

膜結節 (pleural nodules)、水腫 (edematous) 肋膜、充血 (hyperemic) 肋膜、增厚 (thickened) 肋膜和沾黏 (adhesions) 等。因為這幾年設備器材的發展和團隊累積的經驗，看到的惡性腫瘤病變常見為不規則的隆起或增厚病灶，而我們將另外的三種型態 (A)sago-like nodules (Figure 1) or micronodules, (B)adhesion (Figure 2) and (C)discrete distribution (Figure 3) 選為結核感染的肋膜特徵。若單一 (A) 型態出現，結核性肋膜炎的 sensitivity 為 71.4%，specificity 為 93.3%；若單一 (B) 型態，則 sensitivity 為 71.4%，specificity 為 58.4%；若單一 (C) 型態出現，sensitivity 為 67.9%，specificity 為 100.0%，若是兩兩 (AB or BC or AC) 型態出現，則 sensitivity 為 78.6%，specificity 為 100.0%，意思就是這三種型態若恰出現其中二種，則結核性肋膜炎患者有近八成的人可以透過這樣的方式被診斷為此疾病，這種在肋膜腔鏡下經由肋膜型態的分類能提供一個簡易的評估法來立即判斷是否罹患結核性肋膜炎。

既然有了先前這個可視化 (visualized) 下的結核性肋膜炎評估，於是想要再分析現階段透過肋膜腔鏡取得的肋膜組織的結核培養陽性率為何？在 247 位有不明診斷的肋膜積水病人且接受肋膜腔鏡檢查者[2]，最後診斷為結核性肋膜炎者共有 46 位，肋膜積水的結核培養有 46 套，其中 16 套為陽性 (34.8%)，痰液的結核培養有 42 套，其中 15 套為陽性 (35.7%)，經肋膜腔鏡切片而來的肋膜組織結核培養有 23 套，其中 18 套為陽性 (78.3%)。在可視化下的肋膜腔鏡中的特徵，有 adhesion 型態者，其肋膜組織結核培養陽性率為 94.4%(17/18)，而在伴隨有 micronodules 和 adhesion 型態者，其肋膜組織結核培養陽性率則為 91.7%(11/12)。這種高表現的陽性率是可以在臨床上多加運用的。

此次的演講結論如下，肋膜腔鏡檢查是一種安全的檢查方式。肋膜腔鏡檢查憑藉可視化下的特徵應該有助於診斷結核性肋膜炎，而肋膜組織採檢後則建議進行肋膜組織培養來增加結核性肋膜炎的陽性率。

Figure 1

Figure 2

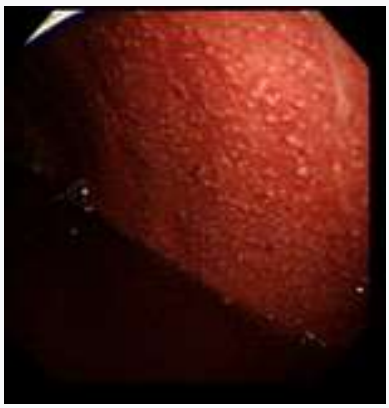


Figure 3

References

1. Lee CS, Li SH, Chang CH, Chung FT, Chiu LC, Chou CL, Wang CW, Lin SM. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with three endoscopic features via pleuroscopy. Ther Adv Respir Dis. 2021 Jan; 2021Jan-Dec;15:1753466621989532
2. Lee CS, Chiu LC, Chang CH, Chung FT, Li SH, Chou CL, Wang CW, Lin SM. The Clinical Experience of Mycobacterial Culture Yield of Pleural Tissue by Pleuroscopic Pleural Biopsy among Tuberculous Pleurisy Patients. Medicina 2022 Sep 15;58(9):1280.

台灣結核暨肺部疾病醫學會入會申請表

申請日期：　　年　　月　　日

會員編號：

打＊處請務必填寫

姓名	＊中文： 英文：		＊身分證號：	
性別	□男 □女	＊出生年月日	民國　　年　　月　　日	請貼二吋半身正面照片一張 並請另浮貼一張
通訊錄	＊中文	□□□-□□□　縣/市　區　路/街 段　巷　弄　號　樓之		
	＊E-mail			
現職	＊服務單位		＊職　位	
	＊地　址	□□□-□□□		
	＊電　話	公：（ ）	宅：（ ）	＊手機：
＊鑑於本會嗣後所有活動通知及醫訊刊物能順利寄送，請勾選您所希望收到本會通知的地址 □通訊地址　□服務單位地址				
學歷	＊（主要）　醫學院 專科學校　民國　　年　　月　　日畢業			
	（其他）			
＊醫師證書字號（請附證書影本）　醫字　　號				
＊參加學會或取得專科醫師書 1.　　醫學會　專科醫師證號： 2.　　醫學會　專科醫師證號： 3.　　醫學會　專科醫師證號：				
＊從事結核病相關工作之經歷： 自＿＿年＿＿月＿＿日在＿＿＿＿單位＿＿＿＿職務＿＿＿＿ 自＿＿年＿＿月＿＿日在＿＿＿＿單位＿＿＿＿職務＿＿＿＿ 自＿＿年＿＿月＿＿日在＿＿＿＿單位＿＿＿＿職務＿＿＿＿				
介紹人	(1)姓名簽章		(2)姓名簽章	

以下免填

		備註	收件日期：　　年　　月　　日
審查結果	年　月　日第　屆　次理事會（　通過）（　復議） 年　月　日第　屆　次理事會（　通過）（　復議）		

「通訊教育」答案卡

	題號	答案	題號	答案	題號	答案	題號	答案	題號	答案
一	1.		2.		3.		4.		5.	
二	1.		2.		3.		4.		5.	
三	1.		2.		3.		4.		5.	
四	1.		2.		3.		4.		5.	
五	1.		2.		3.		4.		5.	

姓 名：　　電 話：

會員編號：　　結核專字號：

答案卡請於民國 113年3月31日 前寄回本會

並請利用本網頁之答案卡作答：**http://www.tstld.org/online_test_list.php**

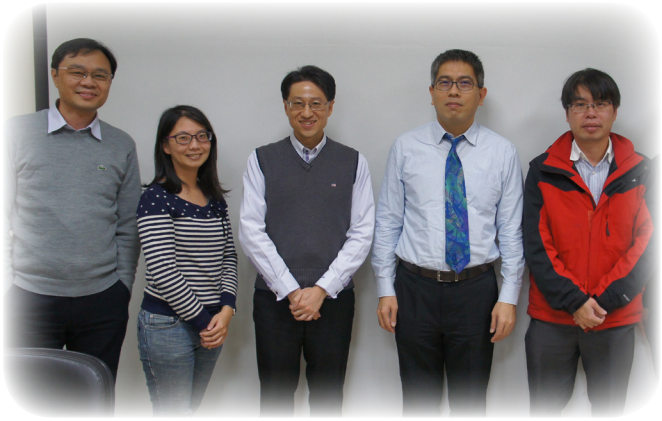
或郵寄或傳真寄至本學會，寄回之答案卡應註明

姓名、電話、會員編號、專科字號

台北市大同區民權西路104號3樓 台灣結核暨肺部疾病醫學會

TEL/Fax：(02)2550-2750

醫訊編輯委員



◆ 通訊教育積分

積分辦法：

台灣結核暨肺部疾病醫學會 (以下簡稱本會)，為提昇醫療服務品質並鼓勵在職或相關醫師進修，推廣結核暨肺部疾病教育積分，特訂定網路通訊教育積分辦法。積分辦法如下：

※ 期刊內文中每篇文章文末皆有試題，請會員上網填題，倘若通過，即可認證繼續教育積分 10 分，以下是學會通訊教育積分網址：https://www.tstld.org/online_test_list.php，並歡迎本會會員或對結核領域有高度興趣與研究者踴躍投稿，投稿者凡經審核刊載於醫訊者，本會將提供本會之繼續教育積分 10 分。來稿如經採用，將優予稿酬，字數以 2000-4000 字為佳，相關投稿須知請至本會網站瀏覽投稿須知。

ISSN 2410-4361
Key title: Jiéhé yixún
Parallel title: Tuberculosis bulletin
ISSN 2410-4361
9 772410 436007

ISSN 2410-4361
Key title: Journal of ...
Parallel title: ... Bulletin

ISSN 2410-4361