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：診斷與治療

前言

延續筆者在上期的文章，本期的文章內容，將從臨床表現跨入到診斷與治療，茲分述如下：

重症結核病診斷的特別之處

在重症結核病的診斷部分，有 2 點值得說明，一是在採檢的方式，二是送檢的項目：

A. 採檢方式：傳統上，插管的病人採檢方式以氣管內抽吸 (endotracheal aspirate) 為主。但如果病人痰不多，或是肺炎病灶分布以局部為主，便是使用支氣管鏡採檢進行沖洗 (bronchial washing) 或是肺泡灌注術 (bronchoalveolar lavage, BAL) 時機。如果病患因氧合或血行動力狀況不穩定無法接受支氣管鏡檢查時，可考慮使用迷你 - 支氣管肺泡灌注術 (mini-BAL)，如同 2017 年歐洲多學會的院內型肺炎與呼吸器相關肺炎診治指引所建議 [1]。Neves 等人的前瞻性研究也發現，在懷疑重症結核病的呼吸器使用病人中，將近 2 成病人的氣管內抽吸檢體量不足 1ml 而無法送檢，迷你 - 支氣管肺泡灌注術可增加 30% 的檢體回收量以便同時送檢結核菌培養與核酸增幅檢驗 [2]。不過，目前迷你 - 支氣管肺泡灌注術尚未成為台灣醫療常規。

B. 送檢項目：重症結核病越早診斷預後越好，也越能減少疾病傳播的影響。王振源醫師透過 2004-2009 年間的台灣健保資料庫發現重症結核病佔所有加護病房住院數的 1.2%，且不到 4 成病人在住院期間開始抗結核藥物治療。隨著結核菌核酸增幅檢驗的使用量逐年上升，院內可傳播期的時間長度也隨之逐年減少 [3]。2015 年發表於 Lancet Respiratory Medicine 的一篇於南非開普敦進行的隨機分派研究，發現針對懷疑重症結核病的呼吸器使用病人，以氣管內抽吸方式採檢後，使用 Xpert-MTB/RIF 檢驗，比抹片顯微鏡檢有更高的診斷敏感性 (100% vs 42.9%)，因此更能提早診斷結核病（0.2 天 vs 12.1 天），也讓更多培養陽性病患在 48 小時內開始接受抗結核藥物 (92%vs

53%)[4]。第七版「結核病診治指引」也建議臨床表現或影像變化懷疑為肺結核時，核酸增幅檢驗為肺結核的第一線的標準診斷步驟。台灣已有許多醫院（包含新竹台大分院）將結核菌核酸增幅檢驗升級為 Xpert-MTB/RIF 檢驗，相信對重症結核病的診斷定將有所助益。

重症結核病治療的特別之處

重症結核病的治療處方仍需依衛生福利部疾病管制署出版的第七版「結核病診治指引」，惟重症病患可能有以下幾點需要注意之處：

A. 重症病患可能因血行動力或腸道問題導致口服藥物吸收不良：Koegelenberg 在南非的前瞻性研究發現，10 位加護病房使用鼻胃管灌食病患接受抗結核藥物治療，其中 6 成病患的 rifamipicin 濃度無法達到治療範圍當中 [5]。Hagan 在 2013 年 Critical Care 發表的論述性回顧 (narrative review) 建議可以使用 isoniazid 與 rifamipicin 的針劑，以及提早進行藥物治療監測 (therapeutic drug monitoring, TDM)。Hagan 團隊的臨床照護是在重症病患入住加護病房的前 72 小時先使用針劑的抗結核藥物 [6]。Mer 等人也在 2018 年 Intensive Care Medicine 中的「重症新知」專欄中建議重症結核病患的抗結核藥物治療在傳統的「加強期 (intensive phase)」與「維持期 (continuation phase)」外，在一開始住在加護病房時應該先有個「起始期 (initiation phase)」使用全靜脈並合併高劑量的抗結核藥物 [7]，真是英雄所見略同。可惜針劑 isoniazid 與 rifamipicin 及抗結核藥物治療監測在台灣醫療並非常規。

B. 藥物交互作用與副作用監測：重症病患藥物使用種類既多種又常更換，因此對於抗結核藥物尤其是 rifamipicin 的藥物交互作用監測相當困難。建議重症結核病患的照護需要與加護病房臨床藥師保持密切合作。另外，重症病患常接受鎮靜止痛藥物或因病情關係導致意識受影響，對於評估視力或聽力較為困難；因此使用 ethambutol 或 aminoglycoside 要更加謹慎小心。

C. Fluoroquinolones 是朋友還是敵人 (friend or foe)？Fluoroquinolones 是重症各種肺炎都有治療角色的重要藥物，但是在結核病高盛行率使用經驗性 fluoroquinolones 來治療肺炎可能會有部分改善結核病症狀而導致結核病診斷延誤、以及使用超過 10 天情形下可能會有 fluoroquinolones 抗藥性結核菌的產生疑慮 [8]。然而，曾御慈醫師分析台大醫院 2005-2010 年間以嚴重社區型肺炎入住加護病房最後診斷為肺結核的 77 位病患發現，一開始有使用到經驗性 fluoroquinolones 者，有較低的 100 天死亡率 (40% vs 68%)[9]。或許經驗性 fluoroquinolones 治療讓一開始沒有被診斷出的重症結核患者有機會接受到部分抗結核藥物治療，快速減少菌量，以避免延誤治療。但是重症醫師需要在第一時間同時進行病患的痰液結核菌鏡檢培養甚至是結核菌核酸增幅 (nucleic acid amplification, NAA) 檢驗，以提早得到診斷，減少 fluoroquinolones 抗藥性結核菌的產生。

重症結核病使用類固醇有幫助嗎？

根據衛生福利部疾病管制署出版的第七版「結核病診治指引」，類固醇建議使用的時機主要是以結核感染的部位決定，包括結核性腦膜炎和結核性心包膜炎；但對於嚴重結核感染導致重症是否有幫助則無提及。2013 年的 Lancet Infectious Diseases 將過去的隨機或半隨機式分派試驗 (randomized or quasi-

randomized controlled trials) 進行統合分析 (meta-analysis) 發現，類固醇可以降低 17% 的結核病死亡率，且所有感染部位的趨勢皆類似。但若只看已排除高誤差風險的肺結核研究，則類固醇的存活助益在統計學上並不顯著（降低 7% 死亡率）[10]。

然而，如果是導致呼吸衰竭的重症肺結核，類固醇有幫助嗎？一篇發表在 2008 年 European Respiratory Journal 的 17 年間 (1989-2006) 導致急性呼吸衰竭的重症肺結核的南韓回溯性研究顯示，類固醇的使用在多變量分析中，是唯一與增加肺結核病患存活相關的預測因子 [11]。該團隊再接再厲，於 2016 年的 Clinical Infectious Diseases 再度發表了追蹤時間更久（1989-2014 年間共 25 年）且人數更多（124 位）導致急性呼吸衰竭的重症肺結核的回溯性研究，透過治療權重倒數機率 (Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) 的統計方式調整，再次發現類固醇的使用與較低的 90 天死亡率相關 [12]。可惜的是，於 2018 年發表的一篇統合分析，收錄了 8 篇在重症結核病患使用類固醇的研究，發現類固醇的使用並沒有顯著地與改善存活有相關（勝算比 =0.65，95% 信賴區間 =0.27–1.57）[13]。因此，重症結核病患使用類固醇與否，必須逐案 (case-by-case) 考量。

結核病與腎上腺功能不足 (adrenal insufficiency) 的關係相當複雜。一方面結核病患可能會有相對性腎上腺功能不足，如 Sharma 在印度發現有 49.5% 的結核病患在接受抗結核藥物之前對標準劑量的 ACTH 刺激試驗的反應不足，而此現象在經過至少 6 個月後的抗結核藥物後得到改善 [14]。但另一方面早在 1974 年的 Lancet 所發表的 case report 中，Edwards 等人就發現肺結核病患接受 rifampicin 時會造成 cortisol 的代謝增加，使得 cortisol 的藥理半衰期縮短 [15]。至於重症結核病患是否有較高的機會發生重症相關的腎上腺皮質功能不全 (critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI) 目前尚不清楚。最後需要提到的是，如果重症結核病患發生如敗血性休克 (septic shock) 或是急性呼吸窘迫症 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 時，使用類固醇治療的時機原則上不因結核病有所差異，因為當初相關的臨床試驗如 APROCCHSS[16] 或 DEXA-ARDS[17] 的排除條件並無結核病。

台灣有關重症結核病的研究

重症結核病的研究雖然不算太多，但是台灣從未缺席；許多師長前輩的研究都共同推進了全球對重症結核病的了解。李佩玲醫師於 2003 年發表於 European Respiratory Journal 的回溯性研究分析了 1996-2001 年台大醫院 825 位使用呼吸器的急性呼吸衰竭病患，其中 41 位 (5.0%) 是重症結核病，其加護病房死亡率 / 住院死亡率 /180 天死亡率為 61.0%/65.9%/79.0%。Cox 比例風險模式顯示胸部 X 光實質化病灶與多重器官衰竭是院內死亡的顯著危險因子 [18]。無獨有偶，林恕民醫師於 2009 年發表於 The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 的回溯性研究分析了 2004-2005 年長庚醫院 612 位使用呼吸器的急性呼吸衰竭病患，其中 59 位 (9.6%) 是重症結核病，其加護病房死亡率為 67.8%。多變量分析顯示多重器官衰竭與院內型肺炎是院內死亡的顯著危險因子 [19]。不只是重症結核病，即使病患過去曾有肺結核病史，重症醫師們也要小心！林凡閔醫師於 2019 年發表於 Journal of Microbiology, Immunology and Infection 的回溯性研究分析了 2007 年台灣 6 間醫學中心的加護病房社區型肺炎與健康照護相關肺炎病人共 414 位，發現在社區型肺炎部分，如果病患過去曾有肺結核病史

者，有較高的 30 天死亡率 (38.9% vs. 16.5%)，也是多變量分析中 30 天死亡率的顯著危險因子 [20]。至於已在其他小節介紹過的台灣師長前輩的研究，則不贅述。

結語

重症結核病雖然不常見，卻是確實存在且預後不佳的嚴重疾病。重症結核病除了需要重症醫師與重症團隊的照護，還需與感染科、胸腔內外科、神經內外科、影像醫學科等專科密切合作進行跨領域照護，以提早正確診斷並給予最佳治療，同時注意相關併發症。

表一、重症結核病的重要資訊

診斷重點	
採檢方式	氣管內抽吸、支氣管鏡檢查（無痰、局部病灶）、迷你 - 支氣管肺泡灌注術 (不適合侵入性檢查時)
送檢項目	結核菌核酸增幅檢驗（尤其是 Xpert-MTB/RIF）、傳統痰液塗片與培養
治療重點	
口服藥物吸收不良	起始期或前 72 小時使用針劑（合併高劑量）藥物、提早進行藥物治療監測
藥物交互作用與副作用	與重症藥師密切合作、注意視力聽力神經學症狀
Fluoroquinolones 使用與否	經驗性使用與提高存活相關、同時搭配診斷程序
類固醇使用	逐案考量、有敗血性休克或急性呼吸窘迫症時可用、懷疑腎上腺功能不足可用

參考文獻

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I et al: International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). The European respiratory journal 2017, 50(3).
2. Neves CP, Costa AG, Safe IP, de Souza Brito A, Jesus JS, Kritski AL, Lacerda MVG, Viveiros M, Cordeiro-Santos M: The role of mini-bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in critically ill patients. BMC infectious diseases 2020, 20(1):229.
3. Wang JY, Lee MC, Chang JH, Yu MC, Wu VC, Huang KL, Su CP, Chao KM, Lee CH: Mycobacterium tuberculosis nucleic acid amplification tests reduce nosocomial tuberculosis exposure in intensive care units: A nationwide cohort study. Respirology 2015, 20(8):1233-1240.
4. Calligaro GL, Theron G, Khalfey H, Peter J, Meldau R, Matinyenya B, Davids M, Smith L, Pooran A, Lesosky M et al: Burden of tuberculosis in intensive care units in Cape Town, South Africa, and assessment of the accuracy and effect on patient outcomes of the Xpert MTB/RIF test on tracheal aspirate samples for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a prospective burden of disease study with a nested randomised controlled trial. The Lancet Respiratory medicine 2015, 3(8):621-630.
5. Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Irusen EM, Rosenkranz B, Seifart HI, Bolliger CT: The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 2013, 103(6):394-398.
6. Hagan G, Nathani N: Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. Critical care 2013, 17(5):240.
7. Mer M, Zumla A, Dunser MW: Limiting consumption in tuberculosis: current concepts in anti-tuberculosis treatment in the critically ill patient. Intensive care medicine 2018, 44(12):2229-2231.
8. Shen GH, Tsao TC, Kao SJ, Lee JJ, Chen YH, Hsieh WC, Hsu GJ, Hsu YT, Huang CT, Lau YJ et al: Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis? Controversies and solutions. International journal of antimicrobial agents 2012, 39(3):201-205.
9. Tseng YT, Chuang YC, Shu CC, Hung CC, Hsu CF, Wang JY: Empirical use of fluoroquinolones improves the survival of critically ill patients with tuberculosis mimicking severe pneumonia. Critical care 2012, 16(5):R207.

10. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P: Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases 2013, 13(3):223-237.
11. Kim YJ, Pack KM, Jeong E, Na JO, Oh YM, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS: Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. The European respiratory journal 2008, 32(6):1625-1630.
12. Yang JY, Han M, Koh Y, Kim WS, Song JW, Oh YM, Lee SD, Lee SW, Lee JS, Lim CM et al: Effects of Corticosteroids on Critically Ill Pulmonary Tuberculosis Patients With Acute Respiratory Failure: A Propensity Analysis of Mortality. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016, 63(11):1449-1455.
13. 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.
14. Sharma SK, Tandan SM, Saha PK, Gupta N, Kochupillai N, Misra NK: Reversal of subclinical adrenal insufficiency through antituberculosis treatment in TB patients: a longitudinal follow up. The Indian journal of medical research 2005, 122(2):127-131.
15. Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM, Hunter J, Tait AD: Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. Lancet 1974, 2(7880):548-551.
16. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C et al: Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. The New England journal of medicine 2018, 378(9):809-818.
17. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, Gonzalez-Higueras E, Conesa LA et al: Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet Respiratory medicine 2020, 8(3):267-276.
18. Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, Yang PC, Luh KT: Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. The European respiratory journal 2003, 22(1):141-147.
19. Lin SM, Wang TY, Liu WT, Chang CC, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Huang CD, Lee KY, Kuo HP: Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2009, 13(3):335-340.
20. Lin FM, Feng JY, Fang WF, Wu CL, Yu CJ, Lin MC, Ku SC, Chen CW, Tu CY, Yang KY: Impact of prior pulmonary tuberculosis in treatment outcomes of HCAP and CAP patients in intensive care units. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2019, 52(2):320-328.

[試題]

1. 下列何者為已插管的重症結核病患可進行的診斷採檢方式？
   (A) 氣管內抽吸
   (B) 支氣管鏡採檢進行沖洗或肺泡灌注術
   (C) 迷你 - 支氣管肺泡灌注術
   (D) 以上皆是

2. 下列何者為提早診斷重症結核病的最重要檢驗項目？
   (A) 抹片顯微鏡檢
   (B) 結核菌培養
   (C) 核酸增幅檢驗
   (D) 以上皆是

3. 下列何者是重症結核病在藥物治療上需考量的重點？
   (A) 考慮起始期或前 72 小時使用針劑 (合併高劑量) 藥物
   (B) 與重症藥師密切合作並提早進行藥物治療監測
   (C) 注意視力聽力神經學症狀
   (D) 以上皆是

4. 下列何者是重症結核病在使用 fluoroquinolone 的應有態度？
   (A) 會有部分改善結核病症狀而導致結核病診斷延誤，絕對不可以使用
   (B) 會有 fluoroquinolones 抗藥性結核菌的產生疑慮，絕對不可以使用
   (C) 經驗性 fluoroquinolones 治療可能降低該類病患的死亡率，但須搭配第一時間的痰液結核菌鏡檢培養與結核菌核酸增幅，以利提早診斷
   (D) 以上皆是

5. 下列何者是重症結核病在使用類固醇的應有態度？
   (A) 必須逐案 (case-by-case) 考量
   (B) 發生敗血性休克 (septic shock) 時可考慮使用
   (C) 發生急性呼吸窘迫症 (acute respiratory distress syndrome) 時可考慮使用
   (D) 以上皆是