目錄

會務報告 P. 2

學術專欄

臨床議題

快速結核菌抗藥性檢測法 鄭世隆 P. 3
合併藥物於結核病的治療角色 簡榮彥 P. 6
肺結核會遺傳嗎？
從基因變異的角度去探討肺結核的致病因子 歐芷瑩 P.10

鳥型複合分枝桿菌的分型 張祐汪 P.12
結核病的錯誤診斷相關研究探討 楊志勻 P.14
未來防治重心 - 探討潛伏結核感染與其診斷 鄒長志 P.17

公衛議題 -

台灣多重抗藥性結核病政策與照護成效 李翠鳳 P.23
DOTS 之後：下一個十年的結核病防治 葉彥伯 P.25

病審專欄 -

結核病診療諮詢小組病歷審查案例討論 防疫醫師 P.28

經驗分享 -

多重抗藥性肺結核病患不遵從服藥之護理經驗 伍芳青 P.30

醫訊測驗回函卡 P.34

附　件

附件一 入會申請表 P.39

出刊資訊

發 行 人：蘇維鈞
總 編 輯：黃忠智
副總編輯：王振源
編輯委員：杜宜霖、林榮祿、索任、許衍道、郭秋萍、陳婉青、馮嘉毅、鄭世隆、樹金忠、謝孟哲

編輯部 : 台灣結核病醫學會秘書處
秘書長 : 馮嘉毅
發行所 : 台灣結核病醫學會 發行
E-mail: tb990328@gmail.com
網址 :http://www.tstb.org/

會務報告

1. 請會員多留意其專科證書期限，尚未完成專證展延之會員，請記得儘速完成專證展延程序，欲查詢相關積分事宜請致電本學會秘書處洽詢。
2. 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，本會將提供繼續教育積分 10 分，來稿如經採用，將酌予稿酬，字數以 2000-4000 字為限，欲知相關投稿須知請至本會網站瀏　。
3. 明年年會暫訂於 102 年 3 月 23 日舉辦，因適逢第七屆理監事會改選，敬請會員留意本會通知並踴躍參加，詳細舉辦地點及時間，待秘書 處公告，。
4. 請多利用本會網站 http://www.tstb.org/ 瀏覽各項會務公告。

快速结核菌抗藥性檢測法

亞東紀念醫院胸腔內科　鄭世隆醫師

目前臨床上診斷結核病的方法，主要靠塗片耐酸性染色鏡檢及結核菌培養，方法雖然簡單，但是塗片檢查的敏感度 (Sensitivity) 只有 50% 至 60%，通常在 1mL 的痰檢體中，需要至少一萬隻的結核菌，才可以在顯微鏡下被發現。至於結核菌培養方法，其特異性雖然很高，但是需要至少六到八週的時間才能得到確定診斷，在時效上幫忙不大，且在培養過程中發生任何變化皆可能導致無法確定診斷，而影響臨床診斷與治療。

因此，為有效掌握結核病患，加強結核病的防治工作，我們需要改進已使用多年的傳統塗片染色鏡檢及結核菌培養，研發更快速、準確的診斷方法，以提早發現結核病例，鑑定感染菌種，評估對藥物之抗藥性，及早給予適當的治療。近年來，分子生物學技術的發展，聚合鏈反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 與核酸探針 (DNA probe) 的應用，可直接從檢體中測出分枝桿菌的 DNA 或 RNA，大幅縮短了診斷的時間。而限制酵素片段長度多型性 (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) 提供快速準確的菌種分型資料，對結核病之流行病學具臨床價值。利用這些方法臨床醫師可以從各種檢體中直接偵測出結核菌的感染，及早給予病人適當有效的治療。

一、 PCR 在結核菌診斷的應用 -

PCR 自 1989 年應用於結核病的診斷以來，立即成為結核病細菌學診斷領域中備受關注的焦點。經過多年的努力累積了大量的資料和經驗，技術方法不斷改進，其反應靈敏、特異、快速的特性在多數報告中已得到肯定。目前已有許多針對各種特定。

結核菌核酸片段所合成的引子被運用於結核病的診斷，其中 IS6110 為結核菌特有的重複序列，在結核菌基因組中具有 10 至 20 個拷貝，敏感度相對地提高許多，是設計結核菌 PCR 檢測方法的首選基因。PCR 的技術操作並不複雜，但是由於對技術質量的要求很高，且因 PCR 產物的污染而導致的偽陽性率 (約 1-2%)，與因標本中抑制物質存在而導致的偽陰性等問題，以及各種 PCR 缺乏標準化等因素皆是影響 PCR 結果可信度的關鍵。雖然如此，PCR 技術的高敏感性、高特異性、高再現性、簡便、快速等優點，是診斷結核病的一項重要工具。至今已開發出許多新的高敏度和高特異性的 PCR 方法，如反轉錄 PCR 法、巢式 PCR 法、單管巢

式反轉錄 PCR 法、即時螢光 PCRE、多重式 PCR 等，在一定程度上提高了 PCR 方法的敏感性和特異性，可使聚合鏈反應技術成為一項理想的診斷方法，造福更多的病人。

二、限制酵素片段長度多型性 (Restriction Fragment Length Polymorphisms, RFLP)-

RFLP 方法利用限制酵素切割多變重覆序列片段旁，兩邊固定的切位 (其切位不可在重覆序列內)。由於重覆序列數目不同，所產生的 DNA 片段長度就不同，經 DNA 電泳分離可在不同位置上產生不同大小的核酸片段，藉由這些電泳圖上所產生的限制酵素片段長度多型性是否相同或相似來幫助判斷不同來源之 DNA 的差異與否。最近以結核菌獨有的 IS6110 片段為標記探針之 RFLP 方法是目前應用於流行病學及院內感染的研究，最常被應用的分型方法。近年來，由於 PCR 的應用，吾人可以從極少量的檢體中複製出大量具特定序列的核酸以供分析，顯著地提高了 RFLP 的臨床價值。藉由 PCR-RFLP 方法鑑定各結核菌種基因序列的異同，吾人可以省略費時、費力的養菌步驟，快速準確的掌握感染原，鑑定感染原間的相關性，建立地方性的菌種資料，是控制傳染病的流行及院內感染管制不可或缺的重要方法，近來逐漸受到廣泛的重視，認為此法敏感度高，且較傳統生化方法省時、省力，對提升結核病的防治與公共衛生的品質將有極大的助益。

三、目前應用核酸擴增技術 (Nucleic acid amplification，NAA) 之常用分子檢驗試劑 -

(一) Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test 或 E-MTD 這項檢驗是利用複製 RNA 的原理，以結核菌的 rRNA 為偵測對象，採用 TMA(Transcription-Mediated Amplification) 方法複製 rRNA，及 HPA (Hybridization Protection Assay) 技術偵測複製出的 RNA 產物，最後再以 Gen-Probe luminometer 來測定雜交探針上 acridiniumester 所釋出的冷光信號，可直接檢測出臨床檢體中的結核菌存在。E-MTD 擁有相當不錯的敏感性和特異性，對於呼吸道檢體的敏感度可達 90.9%~95.2%，特異性約 98.8% ~100%，尤其對於塗片染色鏡檢為陰性的檢體，其敏感性高達 83%~100%。檢體經過標準去污染方法處理過後，利用 E-MTD test 只須耗時 2.5 個小時即可得到結果。

(二) The Roche Amplicor Test 這項檢驗試劑是利用 PCR 複製 DNA 的方法及核酸雜交技術，直接偵測臨床檢體中的結核菌。整個實驗包含了四個

主要的步驟：檢體的處理、標記 Biotin 的引子來進行 DNA 複製放大、再與特定的核酸探針進行雜交、最後利用呈色反應，在波長 450 nm 下測其吸光值來偵測結果。整個試驗從處理過的檢體開始，約需 6.5 小時，其特色是利用 dUTP 代替原有的 dTTP，及添加 Uracil-N-glycosylase 酵素，可避免因實驗操作時造成污染而出現偽陽性；另外因含有 internal control，可防止在 PCR 複製過程中，因含有抑制物而影響 PCR 反應，導致偽陰性的結果出現。美國 FDA 在 1996 年核准上市至今，其臨床評價與 MTD 相近。

目前這兩種方法皆僅適用於呼吸道檢體，雖然有些文獻報告使用在非呼吸道檢體的檢驗上，但結果不盡理想。此外，由於這些分子檢驗技術敏感度高，使用者必須提供充份的臨床資料，再配合實驗室細菌學檢查的結果，才能作最後的判斷。

四、結論

雖然分子檢驗技術可提高結核病診斷的速度，但它仍不能取代傳統的抗酸性染色鏡檢及結核菌培養方法。主要原因是目前多數 NAA 方法只針對結核菌群 (Mycobacterium tuberculosis complex) 的診斷而設計，至於其它的非結核分枝桿菌 (NTM) 及藥敏試驗，還是得仰賴傳統培養方法來確定診斷。由於 NAA 方法無法區別所測得的菌體為活菌或死菌，因此它也無法用來評估治療的效果，尚必須根據病人的臨床症狀，才能進一步解讀 NAA 檢驗的結果。目前診斷結核菌的分子生物學方法很多，雖然能對部份分枝桿菌進行快速診斷，但仍缺乏統一的標準化方法，致使每個實驗室之間的資料無法進行比較。今後，如何針對分枝桿菌設計出一套全面性、準確且更有效率的方法，將是未來發展 NAA 方法所要努力的方向。

分子生物技術的領域十分浩瀚，本文僅介紹兩種最常用的方法，提供大家作為參考，希望不久的將來，吾人可以發展出更快速、更準確的新方法，使結核病的診斷更上一層樓，則杜絕結核病的夢想即可早日實現。

合併藥物於結核病的治療角色

行政院衛生署胸腔病院 簡榮彥主任

結核病的治療需要同時給予多種藥物，以避免抗藥性的發生。然而，傳統同時給予多種僅含單一藥物成分藥物的治療處方 (separate formulations)，藥物總顆數動輒 9-10 顆以上，造成服用上的不適和不便，導致不佳的服藥順從性。同時，複雜的藥物種類，也增加了處方藥物的困難度和錯誤率。因此，早從 1950 年代開始，就開始出現合併型藥物，試圖改善這個問題。

早期合併型藥物，只是簡單地把多種抗結核藥物包裝在一起，讓病患同時服用，稱為 Combo-packs，以增加病患服藥的方便性，降低病患服藥時遺漏某些藥物的機會。然而，病患仍然可以從包裝中挑選出某些藥物服用，故意避免服用某些不喜歡的藥物。同時，因為 Combo-packs 藥物來自不同的製藥廠，無法達成藥物品質的一致性。而同一顆藥含多種藥物成分的固定劑量複方藥物 (Fixeddose combinations, FDCs)，則真正將所需要的多種抗結核藥物成分合併在同一顆藥中，除了避免病患刻意挑選藥物，因藥物成分及包裝由單一藥廠進行，可進一步確保藥物成分、製造及包裝品質。因此，世界衛生組織 (WHO) 於 1997 年[1]，開始將 2 合 1(RH、HE) 及 3 合 1(RHZ) FDCs 列在治療 TB 的必備藥物名單中，並建議其劑量和劑型，1999 年更進一步建議 4 合 1 (RHZE) FDCs 及小兒劑量的 FDCs。

相較於傳統同時使用多種單一藥物處方 (separate formulations)，FDCs 可大幅減少病患需服用的藥物顆數，以 50kg 病患為例，若採用同時使用多種單一藥物成分藥物的處方 (separate formulations)，需 Rifampicin(300mg)2 顆 , isoniazid(100mg)3 顆 , Pyrazinamide(500mg) 2 顆及 Ethambutol(400mg)2 顆 , 共 9 顆。若採用 3 合 1 FDC 藥物 Rifator(120 mg rifampicin + 80 mg isoniazid + 250 mg pyrazinamide)， 需 5 顆 Rifator + 2 顆 Ethambutol(400mg) 共 7 顆，若採用 WHO 建議的 4 合 1 FDC 藥物 (150 mg rifampicin + 75 mg isoniazid + 400 mg pyrazinamide + 275 mg ethambutol)，則可更進一步降低至僅需 3 顆。

FDCs 亦降低單一藥物劑量計算上的複雜性，使劑量計算更加單純，降低劑量計算錯誤的機會。避免劑量過量可以避免發生副作用，增加病患對於藥物順從性，改善醫病關係，避免醫療糾紛。避免劑量不足可避免挑選出抗藥菌株。同時，較為單純的藥物種類，使得第一線醫療單位藥物儲存、運送和配送上更為容易，避免第一線醫療單位藥物短缺及使用到品質不良的藥物。然而，當服用 FDCs 發生藥物副作用時，仍然需要單方藥物，才能鑑別診斷造成副作用的藥物成分，因

此，第二線的轉診中心仍需準備單方藥物。

FDCs 可避免病患挑選藥物、避免藥物供應不足、避免錯誤劑量、避免 rifampcin 被濫用於非 TB 的治療上，因此可能可以降低次發性抗藥菌株的出現。一個早期間接的觀察發現[1]：英國約有 73-79% 的 rifampicin 是以 FDCs 的方式給予，而美國，卻僅有 15-18% 的 rifampicin 是以 FDCs 的方式給予，作者推論 FDCs 可能間接導致英國結核菌株的抗藥性較美國為低。更重要的是，不論是 2002 年，台北榮總[2]的研究或是 2004 年，Moulding 等人[3]的研究，發現使用 FDCs 的個案，較少發生次發性抗藥。

Rifampicin 水溶性較差，許多因素皆會影響其生體可用率 (bioavailability)，如原料選擇、製造過程中的結晶改變、賦形劑的影響、腸胃道降解、吸收的差異、代謝、藥物交互作用 (如：Isoniazid 可能會導致 Rifampicin 分解成 inactive form[4])…. 等等[5]。因為 FDCs 同時合併多種成分於單一藥物，是否可達相同的生體可用率及生體相等性 (bioequivalence)，於製造時需特別加以注意。文獻指出，和單獨使用單一 rifampicin 藥物比較起來，大約 41% 的 FDCs 可達到 rifampicin 生體相等性，大約 17%FDCs 血中濃度高於服用單一 rifampicin 藥物，但有 42% 低於服用單一 rifampicin 藥物。和同時使用多種單一藥物的處方 (separate formulations) 比較起來，有 65% 的 FDCs，其 rifampicin 可達到生體相等性，大約 3%FDCs 血中 rifampicin 濃度高於 separate formulations，但有 32% 低於 separate formulations。另一項研究也指出[6]，雖然 FDCs 劑型配製不良的比率仍高達 21%(5/24)，但仍有 13%(2/16) 的單一 rifampicin 藥物配製不良，因此單一 rifampicin 藥物並非絕對優良。目前，WHO 建議所有的 FDCs 皆必須通過生體可用率及生體相等性 (bioequivalence) 的檢測，同時不可僅使用溶解測試 (dissolution test) 取代生體可用率檢測。

一項系統性回顧發現[7]，共有 11 個研究針對 2-month sputum conversion rate 或是 2-month culture conversion rate 進行研究，發現 FDCs 和 separate formulations 比較起來，效果不分軒輊或更佳。共有 7 個研究針對復發率進行研究，其中，1991 年新加坡的一個研究發現使用 3 合 1 FDCs 的病患比起 separate formulations，似乎有較高 18months(6%,*n* = 8 vs. 1%,n = 2; p=0.04) 及 60 months(7.9%, *n*=12 vs.2.2%,n=3; p=0.03) 復發率。然而，不論 1990-1995 Algiers, 1991 Hong Kong, 2008 Indonesia 及 2009 一個 multicenter 研究，皆無再發現 FDCs 有較高的復發率。最近由世界抗癆聯盟發起，於非洲、亞洲和拉丁美洲完成的一個大型多中心研究[8](於 9 個國家，11 個研究中心) 亦發現 4 合 1 合併藥物的效果不亞於分離式單方藥物，同時，並無較高的復發率。

FDCs 可大幅減少病患需服用的藥物顆數，提高藥物順從性，降低劑量錯誤，

使第一線醫療單位藥物管理上更為容易。雖然可以降低次發性抗藥的發生，仍應配合良好的都治療法 (direct observation therapy)，否則病患仍可能中斷或自行降低劑量，導致次發性抗藥菌株的出現。FDCs 藥物必須使用通過生體可用率及生體相等性 (bioequivalence) 檢測的藥物，以確保其品質。第二線的轉診中心仍需準備單方藥物，以鑑別診斷造成副作用的藥物。除了依據 WHO 建議的藥物劑量設計的 FDCs 外，尚有其他 FDCs，如 Rifater、Rifinah，不但歷史悠久，並已在許多地區有相當多的使用經驗。治療結核病時，應依病患及抗藥性等，選擇適當藥物，打造適合每個人的專屬處方。

1. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization 2001;79(1):61-68.
2. Su WJ, Perng RP. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2002;6(11):1029-1032.
3. Moulding TS, Le HQ, Rikleen D, Davidson P. Preventing drug-resistant tuberculosis with a fixed dose combination of isoniazid and rifampin. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2004;8(6):743-748.
4. Singh S, Mariappan TT, Shankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem. International journal of pharmaceutics 2001;228(1-2):5-17.
5. Panchagnula R, Agrawal S. Biopharmaceutic and pharmacokinetic aspects of variable bioavailability of rifampicin. International journal of pharmaceutics 2004;271(1-2):1-4.
6. Laserson KF, Kenyon AS, Kenyon TA, Layloff T, Binkin NJ. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2001;5(5):448-454.
7. Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2011;15(4):433-439.
8. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs

for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2011;305(14):1415-1423.

肺結核會遺傳嗎？
從基因變異的角度去探討肺結核的致病因子

成大醫院胸腔內科 歐芷瑩醫師

肺結核桿菌至今被發現已經長達一百多年之久，陸續各式各樣的抗結核合併藥物在最近五十多年來持續被使用；儘管如此，對於結核病感染的控制仍然是世界衛生組織一項很重要的議題，WHO 藉由訂定每年 3 月 24 日為世界肺結核日來呼籲全世界控制肺結核感染的重要性。了解更多宿主免疫系統與肺結核菌兩者間的交互作用對於肺結核抗藥性的治療和疫苗的研發將有更顯著的成效。

我們都知道，當結核桿菌進入人體肺部後可能面臨三種命運：細菌被健全的免疫系統所消滅、或是免疫系統缺陷造成原發性肺結核 (佔少數，小於 10%)、或是形成伺機性的肺結核感染。而絕大多數 (大於 90%) 伺機性的肺結核感染並不會有症狀發生；只有小於 10% 的情形因為免疫系統的低下造成肺結核感染被活化 (Reactivation disease)。而這些造成免疫系統低下的原因包含了像是 HIV 感染、洗腎族群、糖尿病、癌症、老化、使用類固醇或是免疫抑制劑。除了宿主的因素以外，一些環境因素的影響像是壅擠或是中低開發國家；也是肺結核病盛行的危險因子之一。儘管諸多危險因子的影響，仍有少數感染的族群沒有這些危險因子；顯示了基因的變異可能扮演了其中某些致病的角色。

宿主基因的變異導致個體間對結核菌感染的免疫反應和耐受性的差異理論可以從過去五十多年來的許多研究證實獲得，而這些研究包括了同卵雙生的雙胞胎比異卵雙生的雙胞胎得到肺結核感染的機會大上兩倍之多；或是某些原發性免疫系統低下的疾病得到肺結核感染的機率和孟德爾遺傳的模式相關；或是來自一些整個基因組相關性研究和候選基因相關性研究的發現。藉由發現不同的基因變異來進一步探討其蛋白質產物是否對肺結核的免疫致病機轉有所關聯。

目前我們所謂的基因變異一般是泛指三大類：拷貝數變異 (copy number variation)、微衛星重複序列 (microsatellite repeats) 和單一 DNA 序列的多型性 (single nucleotide polymorphism)；其中又以最後一項最為常見。和肺結核感染耐受性相關的基因變異研究多半還是從目前已知的免疫系統作用途徑來切入；包括從結核菌進入到人體肺部之後與肺泡巨嗜細胞表面的受器反應開始，進一步被吞噬到胞內後與相關細胞介質的交互作用，甚至是免疫系統活化後釋放的細胞激素等等，這些都屬於基因變異的研究對象範疇之內。而 DNA 變異的區域不同；例如可能是在 DNA coding region 的話就會影響蛋白質的結構、而如果是在 DNA promoter

region 的話就會影響蛋白質的濃度，利用這些結果可以從基因變異的角度更深入到蛋白質的層面去探討，進而找出肺結核菌改變人體免疫系統的原因。

至今已經知道有好幾百個基因的變異點和肺結核的致病性有關，儘管這些研究設計多半是 case-control studies，但是考慮到不同種族之間的本身差異或是受限於研究規模不夠龐大；套用這些研究的結論到我們台灣族群還是要十分小心；也期待台灣將來可以擁有自己本國的肺結核宿主基因變異的資料庫。

鳥型複合分枝桿菌的分型

行政院衛生署胸腔病院 張祐汪醫師

分枝桿菌 (Mycobacterium) 是一嗜氧性、 不動性的細菌，它不含內孢子，屬於格蘭氏陽性菌 (Gram-positive)，在分枝桿菌中有很多致病菌，其中包含了結核分枝桿菌 (Mycobacterium tuberculosis) 可導致肺結核，痲瘋桿菌 (Mycobacterium leprae) 引起痲瘋病，像這兩種菌株都屬於法定傳染性疾病，另外有一群分枝桿菌稱為非結核性分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria，NTM)。在早期，非結核性分枝桿菌曾被命名為副結核桿菌、假性結核桿菌、無名分枝桿菌、未分類分枝桿菌、野種分枝桿菌、機會性分枝桿菌、環境分枝桿菌、非典型抗酸桿菌等，目前最常見的名稱為非結核性分枝桿菌 (NTM)。

於 1950 年代，非結核性分枝桿菌首次被 Timpe 和 Runyon 所描述，根據這類菌在固體培養基上的生長速度與光線對其產生色素的影響來做一分類，培養需大於七天的被列為生長緩慢；反之，若培養小於七天的則是生長快速。Timpe 和 Runyon 分類法則將其分為以下四個群：(1) Ⅰ群為光產色菌 (photochromogen)：此類細菌需光產色，其菌落在暗處為奶油色，曝光一小時以後再培養即成橘黃色，生長緩慢，菌落光滑 (2) Ⅱ群為暗產色菌 (scotochromogen)：此類細菌為兼性產色，菌落不論在有光或無光條件下均能產色，在暗處產黃色，在有光處產橘黃色，生長緩慢，菌落光滑 (3) Ⅲ群為不產色菌 (achromatic mycobacterium)：此類細菌在有光或暗處均不產色素，生長緩慢 (4) Ⅳ群為快速生長菌 (rapid grower) ：此類細菌在 25 ～ 45℃生長，生長快，培養 5 ～ 7 天即可見到菌落，菌落粗糙，有些也能產色。

非結核性分枝桿菌廣泛分布於自然界的土壤、塵埃、溪流、河川、水循環系統、和生牛奶中，在鳥類和一些哺乳類動物身上也可發現。在過去大家都把這一群菌視為非致病性，若在人的痰液中培養出非結核性分枝桿菌，常被視為移生 (colonization: 細菌只是附著於黏膜表面而不被視為疾病過程) 或是培養過程中發生汙染 (contamination)，一直到了 1980 年代在愛滋病病人身上發現有鳥型複合分枝桿菌 (Mycobacterium avium complex，MAC) 之感染而造成嚴重疾病，之後非結核性分枝桿菌的致病性開始受到注意。

以台灣而言，在所有的非結核性分枝桿菌中，導致肺部疾病的菌株，以鳥型複合分枝桿菌所佔的比例最高。在影像學上的研究探討，可歸類出鳥型複合分枝桿菌所致肺部疾病在電腦斷層表現的型態可分成五種類型：(1) 支氣管擴張 (2) 開

洞性病灶 (3) 多發性小結節病灶 (大小在 5 mm) (4) 堅實化病灶 (5) 較大的結節 (直徑大於 10mm)，其中以第一類的支氣管擴張和第二類的開洞性病灶較為常見。有些研究指出會影響鳥型複合分枝桿菌所致肺部疾病預後的因子為 (1) 在發現時已經是很嚴重之病程 (2) 發病時年紀已較老 (3) 存在開洞性病灶 (4) 體質指數 (Body Mass Index，簡稱 BMI) 偏低 (5) 肺活量低 (肺活量是最大吸氣後進行最大吐氣時所吐出的氣體量)。以電腦斷層的影像來看，若有肺部塌陷、開洞性病灶、肋膜增厚，則治療的反應不好且預後較差

在探討鳥型複合分枝桿菌的分型，過去有很多專家和學者提出了各種方法，早期以噬菌體 (phage) 為一種分型的方法，也有以質體 (plasmid) 為分型的方法，這兩種方法雖不能完全分型出不同的菌株，但卻讓後人思考出各種的方法來探討鳥型複合分枝桿菌的分型。有些專家曾以去氧核醣核酸 - 去氧核醣核酸雜交法 (DNA-DNA hybridization) 將其分離出兩隻菌，一為鳥型分枝桿菌 (Mycobacterium avium)、另一為細胞內分枝桿菌 (Mycobacterium intracellulare)，之後利用限制性片段長度多態性 (restriction fragment length polymorphism，RFLP) 和脈衝場凝膠電泳 (pulsed field gel electrophoresis) 的方法將鳥型分枝桿菌分出三隻亞種：鳥型分枝桿菌鳥型亞種 (Mycobacterium avium subsp. avium)、鳥型分枝桿菌副結核型亞種 (Mycobacterium avium subsp.paratuberculosis 、鳥型分枝桿菌 silvaticum 亞種 (Mycobacterium avium subsp. silvaticum)。另有一群研究人員利用可變數目串聯重複 (variable numbers of tandem repeats，VNTR) 將鳥型複合分枝桿菌做一分群，因為 VNTR 可得到數位化的結果，所以在分析結果時非常方便。後來有人找到一些序列如 IS901、IS1245 或某基因序列如 hsp65 來當作分型的方法。

目前以分子生物去探討鳥型複合分枝桿菌分型的方法越來越多，在諸多的方法中如何達到快速、方便、省錢、又精確，乃是目前研究之方向。

結核病的錯誤診斷相關研究探討

高雄榮總台南分院一般內科 楊志勻主任

結核病是全世界一直想治療及消滅的重要疾病之一，但每年仍有八百多萬人得到結核病，一百多萬人死於此一疾病。世界衛生組織因此推動了一些計畫來降低結核病的傳播，政府及醫療界也配合執行，推動了十年減半計畫。大家都知道，十年減半計畫，要做的事很多，如何去發現病人、治療病人、增加服藥順從性、啟動防疫調查，以期治療於未發病之際等等，只有透過種種方式才能真正防堵結核病。

但是，其中最重要的只有兩個數值：分子跟分母。如何減少分子是當務之急，隨之而來的就是細菌檢查沒發現結核菌，就要求改診斷，細菌學培養為非結核分枝桿菌，也可能遭質疑。這也要求改診斷，那也要求改診斷，醫師乾脆等結核菌培養陽性再通報，要說延誤通報，要罰款嗎？就說醫師認為是非結核分枝桿菌肺病，要有兩套以上同一隻細菌才能確定診斷（病歷當然也得這樣打），分子當然就下降了。否則，萬一病人吃出副作用，而到時又要改診斷，尤其提出改診斷的不是原通報醫師，可能會有糾紛產生。又基層人員可能一天到晚叫他去問醫師可不可以改診斷，醫病關係破壞殆盡，這種防禦性醫療，相信大家會慢慢看到，其後果則可能要一段時間以後才會顯現。

看看世界衛生組織對結核病的診斷條件：1.抹片、培養或其他結核菌證據2.細菌學陰性但胸部X光為典型結核病灶、經廣效抗生素治療無效且臨床醫師決定給予抗結核療程。再看看改診斷條件，沒找到。那麼，怎麼會有改診斷呢？既然臨床醫師可以決定給予抗結核療程，當然就可以再找一些人是後來否認這個診斷，而這些醫師卻常常沒見過病人一面，健保最為人詬病的審查機制，每位醫師都深受其害，卻也常出現在其他場合而不自知。

但這有沒有問題呢？讓我們看看兩個例子。第一位病人是藍姓老榮民，左肩痠痛，長期在神經外科治療，在機緣巧合之下，來到胸腔科門診，胸部X光顯示左上腫塊合併開洞病灶。予以痰液檢測，發現抗酸染色陽性，給予抗結核治療，後來於他院診斷肺癌，同時改診斷，並建議化療。後來此一病患，連續結核菌培養陽性，衛生機關要求再次通報，而非恢復上一次通報，改診斷到要求再通報時間不到一個月，幸而病患得以延續用藥。第二位病患是陳姓魚販，在肺結核完治兩年內胸部X光顯示右肺浸潤增加，抗酸染色陽性，再次通報，其後培養三套為

Mycobacterium fortuitum，改診斷後半年內病情惡化，診斷為多重抗藥性肺結核。

香港一個研究追蹤 457 個 X 光懷疑肺結核而抹片陰性者，一半的人於 12 個月內發病，可見 X 光懷疑肺結核而抹片陰性者仍有一定的發病率，作者針對 1994 年胸腔病院細菌學陰性而 X 光診斷為肺結核病患者加以分析發現 193 個病人中只有 72 人為培養陽性，培養陽性率為 37%，26 人改診斷，改診斷率約為 13.5%，其差異原因為何？ Colebunders 在 2000 年發表的文獻回顧中，列出了一些 X 光診斷為肺結核，但抹片陰性的原因分為檢體及其他診斷兩大部份，檢體部份包括無檢體、檢體不足、痰液檢體品質不佳、抹片技術不良，而其他診斷則包括細菌性肺炎（肺膿瘍）、間質性肺炎、肺癌、肺囊蟲肺炎、土壤絲菌肺炎及卡波西氏肉瘤等等。在分析這 193 病患中發現這些改診斷者中，改診斷原因也大約是這些疾病。然而在這些改診斷者中有 2 名在日後追蹤的兩年內，又重新開案治療，占全部改診斷者 8%，意味著這些改診斷的人在當初的檢驗中出了一些差錯。如同前述第二個患者，在混有快速生長的非結核分枝桿菌的結核痰液中，結核菌不易被培養出來。

針對抹片陰性而培養陽性的患者中，Fernanda 等人以迴歸分析方式，發現典型肺結核 X 光表現的風險為 2.63；咳痰表現的風險為 0.53；體重減輕的風險為 1.59；年齡介於 26 歲至 60 歲的風險為 60 歲以上者的 2.70 倍而小於 26 歲的風險更高達 3.07 倍。作者分析亦發現 52 個 X 光顯示肺部開洞被改診斷的機率約為未開洞的三成，只有三個被改診斷，而這三個均為肺癌，Wickle 等人在丹麥的研究分析 X 光懷疑肺結核而肺部開洞者，有 89% 抗酸染色陽性，若無開洞則有 53%。40 歲以下以 52 人中只有 2 人改診斷，佔 3.8%，其中一人是肺炎，而另一人是肺癌，特別的一點是此肺炎患者，有一套痰液培養為肺結核，但經治療後有明顯改善，且追蹤後續並無肺結核復發。相對於 60 歲以上者 91 人中有 15 人改診斷，佔 16.5%，其原因分別為非結核分枝桿菌肺病、肺炎、肺癌、間質性肺病。顯示 40 歲以下者若胸部 X 光懷疑是肺結核者，診斷正確率高達 95%。而大於 60 歲者得到肺結核、非結核分枝桿菌肺病及肺癌的機會均增加，但由此篇研究顯示，若病人胸部 X 光懷疑肺結核，而痰液抹片呈陰性反應，則應注意是否為其他疾病。

肺結核的診斷若要以結核菌抹片及培養為依據常會出現一些問題，比如痰液抹片陽性常為非結核分枝桿菌，若只要痰液抹片呈陽性，就通報治療，則會出現許多改診斷的情形，而在胸腔病院，非結核分枝桿菌的培養陽性量約等於結核菌培養陽性量，意味著會有許多抹片陽性患者會有錯誤診斷。若要等培養，總是需多花些時間等待。而抹片及培養真的是黃金標準嗎？就算實驗室再嚴謹，都可能容許百分之五的誤差，在改診斷者中有極少數曾有結核菌培養出，但均非日後重

新開案之個案，可見實驗室誤差的存在。而依一般現行門診取痰方式，造假情形也時有所聞。

由於醫學的進步，電腦斷層、TB-PCR 等檢查方式被運用在結核病的診斷，會增加診斷的正確性，但是不是意味著問題不會發生？其實不然，近日有位患者胸部 X 光顯示左上肺腫塊且無開洞，痰液抹片抗酸染色陽性，TB-PCR 陽性，但因仍強烈懷疑腫瘤，轉至其他醫院，術後診斷為肺腺癌，且檢體並無抗酸菌檢出，結果等待最後培養結果，但會不會在結果出現之後仍是一個無解之謎呢？

未來防治重心－探討潛伏結核感染與其診斷

行政院衛生署胸腔病院一般內科 鄒長志

結核病的傳染控制，最主要的方式便是以完善的策略治療具傳染性的肺結核病人，這對於一些結核病高盛行率的國家，是最基礎且根本的策略。然而，當隨著整體結核病的盛行及傳染獲得滿意的控制時，此時策略的重心，便由治療轉變為預防，也就是設法找出有可能成為活動性結核病的新病人，並減少其發展成為傳染性肺結核的機會。

肺結核和一般的傳染性疾病有一明顯的不同之處：在大多數免疫功能健全的人身上，結核菌的初次感染會因為身體免疫功能的對抗而受到壓制，無法造成疾病，病人大部分在一到兩個月後，身體即對結核菌形成免疫，但是此時卻可能有少數的結核菌仍隱伏在體內，既無法被免疫細胞完全殺死，也不會增殖而對人體造成疾病，和人體達成一微妙的平衡關係，此時便是所謂的潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI)。但是這樣的微妙平衡，在人體的免疫力因為各種原因下降而不足以壓制結核菌的反擊時，卻有可能使致病菌在隱伏性狀態下再次活動起來，開始增殖並在人體內形成病灶，產生臨床症狀，此時便稱為再活動性結核 (reactivation tuberculosis)。事實上，找出可能的潛伏結核感染病人並且加以治療可以有效減少這些病人發展成再活動性結核的可能性，成功率可達 90% 以上，並且因此間接減少一般健康者暴露於可能感染源的機會 [1]。

檢測潛伏結核感染是要找出日後發展成結核感染的高危險群，並在其發病前先加以治療。高危險群有兩種情形：一種是近期有遭受感染的高風險族群 (increased risk of new TB infection)，另一種是原已遭受感染者因為一些原因使體內的隱伏性病灶有轉變成活動性的可能 (increased risk of reactivation)。近期有遭受感染的高風險族群包括近期有和活動性肺結核病人有密切接觸史 (例如共同居住)，或是和高度傳染性的病人有經常性接觸史 (例如共同工作者)。因為在感染到結核菌後，大部分的發病病例皆會集中在感染後的一到兩年內，因此這類型病人自然是成為活動性肺結核的高危險族群。值得注意的是，年齡是評估發病風險的重要因子；兒童在受到結核菌感染後，其發病的機率比同年齡層族群高出 240 倍，遠高於一般成年接觸者的 10 到 50 倍。這代表病人年齡越小，人體尚未發展完全的免疫功能會增加結核病發病的機會 [2]。尤其是小於一歲的嬰幼兒：在感染結核菌後，其整體發病率達到 50%；絕大部分皆在 1 年內發病，而且較容易出現肺外結核病 (extrapulmonary tuberculosis) 與散播性感染 (disseminated infection)。除此之外，成年人 50% 發病多集中在暴露後兩年內，而兒童更有文獻統計發現 9 成以上的發病

多集中在暴露後的 12 個月內[3]。因此，兒童於暴露後比一般人更容易發病，不論是短期內或是終身的發病機率，且發病後的侵犯性遠大於成人。另一方面，在排除所有的危險因子以及共病性的情況下而單純以年齡來看，老年人於暴露後的兩年內發病率並沒有發現到比一般成年人高的趨勢；其兩年內發病率皆約為 4.66%，之後每年約增加 0.09% 的機率[4]，但這僅止於理論上而言。無論如何，感染後的發病率大部分皆集中在一開始的兩年內，因此近期有遭受感染的高風險族群皆應該接受潛伏結核感染的評估，尤其是兒童，除了較高的發病率外，進展成散播性感染機會也大大增加，更應該格外小心[5]。國外是建議近期有遭受感染的高風險族群皆應該接受潛伏結核感染的評估；而台灣治療準則是以 13 歲以下兒童 (衛生署疾病管制局自今年 4 月起補助年齡放寬到 25 歲以下) 或是在醫療院所工作的高風險醫護人員為必須接受潛伏結核感染的評估的主要對象。

已遭受感染者欲評估其轉變成活動性的可能，則須了解有哪些危險因子會造成潛伏性感染轉變為活動性肺結核。在一正常健康的個體身上，潛伏結核感染 (LTBI) 轉變成活動性肺結核的機率大約是每年 0.09%[4]。而在某些情況下，病人轉變成活動性的機率會大大提升，例如在有接受血液透析或是做過器官移植的病人身上，其每年轉變為活動性肺結核的機率約為 1% 到 2%；而在患有愛滋病毒感染的病患身上，其每年轉變活動性肺結核的機率更大於 10%[8]。除此之外，像是糖尿病或淋巴癌等會影響免疫功能的疾病、因各種原因而使用免疫抑制藥物的患者、或是矽肺症 (Silicosis) 的病患等，皆是誘發潛伏結核感染活化的危險族群。至於單單具備這些危險因子的病患是否有必要進行通盤全面性的篩檢則是令人質疑的。雖然國外有許多文獻皆列出相關危險因子並建議施行潛伏結核感染檢驗，但是這樣大規模群體的通盤篩檢，不僅會使成效不彰，且花費過於龐大，並不符合實際效益。針對台灣目前現階段仍是結核病中度負擔國家的狀況而言，最有效率的方法，還是直接在結核病個案的密切接觸者中尋找，也就是所謂接觸者篩檢。一旦病人確定為活動性肺結核，則立即進行接觸者篩檢；一般會以每天曝露達 8 小時，或累計曝露達 40 小時以上的接觸者做為檢查的對象[10]。首先先進行胸部 X 光片篩檢以及評估臨床相關症狀，以找出已經發病但未診斷的個案；而對於胸部 X 光判讀正常以及臨床無疑似症狀的 13 歲以下兒童 (衛生署疾病管制局自今年 4 月起補助年齡放寬到 25 歲以下) 或是在醫療院所工作的高風險醫護人員，則進一步進行潛伏結核感染的評估。除此之外，對於具有高發病風險因子的族群，像是 HIV 感染者或是有接受長期免疫抑制治療者，也需考量其高發病率的風險，或者醫生對於特定族群、特定情況而有額外考量時，也可考慮給予潛伏結核感染的評估。

目前用來診斷潛伏結核感染有兩種，分別為結核菌素皮膚測驗 (tuberculin

skin test, TST) 以及丙型干擾素血液測驗 (interferon gamma release assay, IGRA)。其中，丙型干擾素血液測驗是近幾年發展出來較為新穎的檢驗方法；事實上，這兩種診斷方法就目前而言各自有其優劣之處，且都是利用人體對於結核菌的細胞性免疫反應而加以評估。目前於臨床上，雖然丙型干擾素血液測驗的重要性與日俱增，但仍是以結核菌素皮膚測驗作為主要的診斷依據，而以丙型干擾素血液測驗作為輔助性判斷工具，因為目前對於丙型干擾素血液測驗的應用仍未普及、在加上其應用於臨床上的經驗遠不如結核菌素皮膚測驗，於使用上仍有許多疑問、雖然可避免對卡介苗等造成偽陽性的問題，但使用上仍有其誤差的變因存在、還有價格昂貴……等等，所以目前在台灣，結核菌素皮膚測驗仍是診斷依據的主流。要注意的是，這兩種工具是檢測潛伏結核感染的方法，並不適合用來當作一般活動性肺結核的診斷依據。

結核菌素皮膚測驗 (Tuberculin skin test, TST) 的原理，是偵測身體的免疫系統是否曾經遭遇過分枝桿菌抗原的活化。將分枝桿菌的相關物質 (tuberculin material) 注射入待檢者的皮內組織，若免疫系統保有之前遭受過分枝桿菌抗原的活化記憶，則會在 2 到 3 天內誘發延遲型過敏反應 (delayed type hypersensitivity response)，使注射處呈現紅腫。結核菌素是由結核菌分離出來的一些物質 (Purified protein derivative , PPD)。目前被廣為使用的結核菌素有 PPD-S, PPD RT23 兩種，而 PPD-S 用 5 tuberculin units 和 PPD RT23 用 2 tuberculin units 的效力基本上是相當的；台灣目前是採用丹麥製 PPD RT23 with Tween 80。檢測是採統一的方式，即用皮內注射法 (Mantoux tuberculin test)：習慣上會將固定量的結核菌素注射於左前臂掌側中點，與皮膚成一平行刺入，每次注射劑量為 0.1cc，在注射後的 48 到 72 小時內進行判讀。判讀時要注意是以硬結 (induration) 範圍的橫徑長度 (transverse diameter) 為準，而不是發紅 (erythema) 範圍。判讀的標準也會因病患本身的風險大小而不同：由於將判斷標準值定為 5mm, 10mm, 15mm 的敏感度分別為 98%, 90%, 50-60%，而隨著特異度上升，檢測敏感度自然會下降，因此為了兼顧檢測的敏感度和特異度，針對不同風險的族群採用不同的標準是必要的辦法 [11]。

由於國內和國外的結核病發生率和盛行率有所不同，對於結核病的防治策略也大不相同，再加上美國等國家並未將卡介苗 (BCG vaccination) 作為疾病防治的方式，因此台灣目前在結果的判讀上和其他國家存有些許差異性。在國外例如歐美等低盛行率國家，由於全面性的將潛伏結核感染當作重點防治策略，其篩檢的對象較為廣泛性，再加上沒有卡介苗造成判讀上的困難，判讀標準主要以 5mm、10mm、15mm 作為分界：

1. 硬結橫徑 >5mm: 此標準主要是針對有極高風險的病人，例如有人類免疫不全

病毒感染的病人、本身有長期使用類固醇 (每天大於 15 mg 的 prednisone，持續 1 個月以上) 或是其他免疫抑制藥物的患者 (例如 TNF-alpha inhibitors)、胸部 X 光有疑似的纖維化病灶，以及最近有和活動性肺結核病患有密切接觸史的人，皆屬於這類高風險的人。

2. 硬結橫徑 >10mm: 此標準主要是針對有中度風險的病人，其涵蓋的族群便相當廣泛，包括前面文章所提及的會造成潛伏性感染轉變為活化的危險因子皆在此列，像是矽肺症、接受血液透析患者、糖尿病、特定癌症 (如血癌或淋巴癌)、靜脈藥物使用者、小腸繞道減肥手術者 (Jejunoileal Bypass)。另外像是小於四歲的兒童、來自高盛行率國家的外來移民者、醫療院所的醫護人員、或是無業遊民，皆比一般人有較高的感染機會，也是屬於這一分類。

3. 硬結橫徑 >15mm: 此標準是針對不具有特殊感染風險的一般健康成人。

在國內，因為盛行率較高，篩檢的對象主要是以有指標個案的接觸者為主，再加上有卡介苗的全面施打政策影響，因此判讀上會有所不同：

1. 針對指標個案的接觸者，以≧ 10mm 作為判讀陽性的標準值。若是接觸者本身為如上述有極高風險的病人，例如人類免疫不全病毒感染、惡性腫瘤、器官移植、或其他免疫功能不全情形，則改以≧ 5mm 作為判讀陽性的標準值。

2. 國小一年級的學童，如過去無接種卡介苗記錄者，若接種後反應≧ 10mm 則也應當做陽性的判斷標準，代表其體內的免疫系統早在接種前即已暴露過結核菌的抗原物質。

另一方面，對於潛伏結核感染的診斷流程，國內外也有其差異性：美國是傾向於把結核菌素皮膚測驗當成是初期的篩檢工具，而再從陽性反應者進行活動性肺結核的評估；而台灣則是先針對有疑似接觸感染風險的病人進行活動性肺結核的臨床評估，再針對無臨床症狀且判讀 X 光片正常者進行潛伏結核感染的評估 [9]。

雖然結核菌素皮膚測驗是潛伏結核感染主要診斷工具，但是結核菌素皮膚測驗於臨床應用上仍存在許多問題，其中常見的便是偽陽性 (false positive) 的狀況，像是卡介苗的施打，非結核分枝桿菌的感染 (nontuberculous mycobacteria infection) 皆會造成偽陽性 [9]。由於非結核分枝桿菌感染所誘發的免疫反應也會造成結核菌素皮膚測驗呈現陽性，因此若病人無明顯的活動性肺結核接觸史，此時測驗呈現陽性便須考慮到非結核分枝桿菌感染造成的偽陽性可能。根據國外統計資料，結核分枝桿菌感染造成的偽陽性約占整體試驗陽性的 0.1% 到 2.3%，比率和國家整體肺結核盛行率成反比，也就是盛行率越高的國家比重越低，反之亦然 [6]。

卡介苗的施打是造成偽陽性的重要原因。其對於測驗的影響大小會因注射

卡介苗的時間點而不同。在出生後一年內注射卡介苗者其 10 歲後對於結核菌素皮膚測驗的影響會隨著時間而顯著下降。但若是在出生一年後才注射卡介苗者，其產生的影響會較強且持續時間更久；出生一年後才注射卡介苗者，約有 20% 的人 10 年後仍會使測驗呈現陽性[6]。台灣目前仍針對新生兒全面施行卡介苗注射，因此對於一些年齡較小的結核菌素皮膚測驗者需考量到卡介苗可能帶來的影響。再者，台灣一直到 1986 年以後才開始對新生兒施以單一一劑的卡介苗，在此以前出生者，多半接受過兩劑以上的卡介苗，且接種時間也不一定是在新生兒時期，所以難以預測卡介苗對於結核菌素皮膚測驗的影響大小，會造成判斷上的困難。此時丙型干擾素血液測驗便可以克服結核菌素皮膚測驗所遭遇的困擾，不會對卡介苗產生偽陽性，且對於結核分枝桿菌也較專一，但是對於其他分枝桿菌 (如 M. kansasii) 的感染仍可能呈陽性反應。另外一個需要考慮的便是偽陰性 (false positive) 的問題，像是 HIV 感染的病人、本身有長期使用類固醇或是其他免疫抑制藥物的患者，還有像是嬰幼兒或老年人，都有可能因為本身免疫反應的問題造成結核菌感染後呈現偽陰性的可能。

另外，針對近期有和活動性肺結核密切接觸的高度風險者，若是第一次的結核菌素皮膚測驗呈現陰性，則需考慮在 2 個月後再做一次結核菌素皮膚測驗。因為結核菌素的延遲性過敏反應需要在結核菌感染後的 3 到 7 週內才會呈現陽性，因此在這段時間內會變成皮膚測驗的空窗期[7]。另一方面，針對從事高風險行為的相關醫療人員，若是要以結核菌素皮膚測驗作為每年感染與否的追蹤觀察，則第一次的結核菌素皮膚測驗若呈現陰性時，需要在 2 到 4 週後再做一次測驗，以避免所謂的增強效應 (Booster effect)。因為在某些人身上，可能會因為以前卡介苗的注射，或是很久以前的肺結核或非結核分枝桿菌的感染，使身體對結核菌抗原已有免疫的記憶性，但是反應很弱，因此第一次的結核菌素皮膚測驗會呈現陰性；但是第一次的結核菌素皮膚測驗會使免疫的記憶性再度活化，而使之後的結核菌素皮膚測驗可能呈現陽性，此時便很難判斷這樣的陽性轉變，是近期感染的證據，還是增強效應所造成的。所以為了避免於臨床上針對這類病人由陰性轉陽性時判讀上的困難，我們會對第一次檢驗呈現陰性的人員重複進行第 2 次，而以第 2 次的檢測結果當作人員日後追蹤與否真正的基礎值，以避免增強效應所帶來的干擾。

近幾年台灣結核病在傳染控制上獲得不錯的成效，雖然目前仍然是以治療具傳染性的肺結核病人為主要策略，但隨著傳染控制逐漸奏效，防治的重心已開始由治療轉變成預防，因此潛伏結核感染在未來會轉變成為台灣的肺結核防治重心是可以預期的，這點由衛生署疾病管制局自今年 4 月起開始將潛伏結核感染預防治療的補助年齡放寬到 25 歲以下便可看出端倪。在診斷方面，雖然近 10 年來由

於丙型干擾素血液測驗的發展，許多的專家皆把心力放在針對丙型干擾素血液測驗的研究上，也試著評估以丙型干擾素血液測驗取代結核菌素皮膚測驗的可行性；但是以目前來看，不論是價格、方便性、普遍性還是對於試驗本身的臨床應用經驗，結核菌素皮膚測驗都有著無法取代的地位性。不論未來是否會有其他的檢驗方法研究出來，或是對於丙型干擾素血液測驗的應用有突破性的進展，結核菌素皮膚測驗對目前的結核病防治仍是不可或缺的一部分。

參考資料

1. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med. 2004;350(20):2060.
2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1078.
3. Gedde-Dahl T. Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. Am J Hyg 1952;56:139 - 214.
4. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. Am Rev Respir Dis 1974; 110:572.
5. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221-S247.
6. Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(11):1192.
7. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):15.
8. Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e , 2008:1006-1020
9. Fern R. Hauck, Brain H. Neese, Amiesha S. Panchal. Identification and Management of Latent Tuberculosis Infection. American Family Physician.. May 15,2009 Volume 79, Number 10
10. 行政院衛生署疾病管制局 . 結核病防治工作手冊第二版
11. World Health Organization, Tuberculosis Research Centre. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. Bull World Health. 1955; 22:63.

台灣多重抗藥性結核病政策與照護成效

行政院衛生署疾病管制局第四分局 李翠鳳分局長

世界衛生組織在2007年提出警告，指「抗藥性肺結核蔓延」是未來威脅全球的重大公衛問題，而我國初發病人多重抗藥性結核(MDR-TB)之比率，已由1990年代的0.2%，十幾年間增加數倍，至2005年為1.0%，截至2011年底，現管多重抗藥性結核病人約有近250名。考量這些病患分散於全國各醫療院所治療，而這些醫療院所卻大都未具備治療此類病患之能力，所以疾病管制局建置「多重抗藥性結核病醫療照護體系」，提供資源建立一專門的、集中的醫療照護體系，並自2007年5月1日起正式開始運作，期能有效控制多重抗藥性結核病疫情。

多重抗藥性結核病人必需接受18-24個月持續治療，比起一般結核病患，治療成功率更低，一旦治療失敗，將會引起更大的公共衛生問題，所以所有多重抗藥性結核病人都必需接受結核病「進階」都治計畫(DOTS-plus)，克服多重抗藥性結核病人出院後社區醫療照護的困難，提升抗藥性結核病患服藥順從性及治療成功率，有效控制多重抗藥性結核病疫情，避免演化成超級多重抗藥性(XDR)結核病的危機。

我國目前的「多重抗藥性結核病醫療照護體系」共有五個團隊(32家醫院)組成。收治對象分為二類，第一類指依疾病管制局實驗室檢驗結果確認結核菌對INH及RMP抗藥(不含單純肺外結核及慢性傳染性結核個案)，且完成「中央傳染病追蹤管理系統」登錄者。第二類指實驗室藥物敏感性試驗檢驗結果確認結核菌對RMP單一抗藥或對任三種抗結核藥物抗藥且仍管理中之個案(不含單純肺外結核及慢性傳染性結核個案)。新發現多重抗藥性個案，應將菌株送疾病管制局昆陽實驗室進行分子複驗確認，約需3-7天。另為加速個案確診時間，以利儘早給予適當處置，疾病管制局委託三軍總醫院及衛生署胸腔病院，針對結核病再治個案(含失落、失敗、復發)，多重抗藥性結核病患接觸者疑似發病，及花蓮縣卓溪鄉、萬榮鄉、秀林鄉及台中市潭子區新案，提供Genotype檢驗，至少2次Genotype結果一致，視同確診報告。

世界衛生組織對於有關結核病與搭機旅遊的健康指引中明確的建議：如果於旅程前發現傳染性結核病病患，應延遲其搭乘大眾航空器計畫，直至都治14天或有其他不具傳染性證據為止；或傳染性之多重抗藥性結核病患，毋論搭乘時間長短，均應該延遲其旅行計畫，直至培養結果為陰性。

根據疾病管制局2009/7/1-2010/3/31結核病抗藥性監測資料顯示，新案多重抗

藥性結核病約為 1%，再治多重抗藥性結核病約為 6%。至團隊成立後，我國每年通報管理的多重抗藥性結核病逐年下降，從 2007 年 440 人到 2012/6/14 為 244 人，管理人數逐年下降。本次納入分析的 866 人，有 91% 為多重抗藥性結核病，8% 為 RMP 單一抗藥，及 1% 的任三種抗藥個案。以收案診斷年齡來看，約 30.5% 個案為 60 歲以上族群，20-59 歲的中壯年生產勞動力族群約佔 66.5%，0-19 歲個案約佔 3%。多重抗藥性結核病個案分類可分為新病人、復發、失落、初次治療失敗、再治治療失敗及其他。以 2007-2012 年收案個案分類比例來看，新案比例年年上升，從 2007 年的 31% 上升到 2012 年的 70%，顯示多重抗藥性結核病個案加入團隊後，由於獲得正確有效的治療，因此復發、失落及失敗再治的比例下降，令人憂心的是新案比例上升，應從加強個案管理及落實接觸者檢查著手。再看各團隊使用二線藥治療 24 個月的成果，其治療成功率約在 73-87% 左右，意即加入團隊並搭配 DOTS-plus，能讓大多數個案成功治療，顯示整體成效良好。

多重抗藥性結核病之治療，需有經驗豐富的結核病醫療團隊、能執行高品質檢驗的實驗室、來源穩定的二線藥物及具備完善院內感染控制的病房可收治住院等資源到位，並搭配 DOTS-plus，多管齊下才能讓個案儘可能完治。隨著多重抗藥性結核病議題越來越受重視，我們對於多重抗藥性結核病有必要積極處理，並隨時檢討，對個案才是最好的！

DOTS 之後：下一個十年的結核病防治

彰化縣衛生局 葉彥伯局長

如同結核病再起的世界性趨勢，台灣結核病疫情自 1991 年起亦急遽上升。從 1991 年至 2002 年，結核病通報率自每十萬人 42.6 驟升至 74.6，上升了 75%。2002 年之後，結核病通報率緩降，至 2010 年止，降幅雖達 22%，但迄今仍未回復到 1991 年的水準。綜觀過去二十年，我國結核病疫情的流行病學特性可歸納為以下幾點：

1. 2002 年後疫情趨緩主要來自 45-64 歲年齡群結核病發生率下降，其他如兒童及年輕人結核病發生率並未明顯下降，其潛在傳染動力學因素不可忽視。
2. 男性結核病通報率顯著高於女性，前者約為後者之 2 倍。且自 35 歲起，其相對危險性明顯升高。
3. 老人結核病佔所有結核病一半以上，其發生率高於每十萬人 300，約為一般人口發生率的 6 倍。
4. 山地鄉結核病疫情與平地之落差明顯。不論死亡率或發生率，皆約為 4 倍左右之差距。此外，山地鄉兒童結核病問題亦較嚴重。在十年減半計畫實施之後，山地鄉發生率與全台差距縮短，惟死亡率差距拉大，值得注意。
5. 外籍人士結核病例數及佔所有通報結核病例數之比率逐年上升。在西方結核病低盛行國家，外籍結核病在結核病疫情扮演重要角色。我國自 2000 年起外籍配偶人數漸增，其衍生的結核病問題，亟需密切監視。

根據世衛的定義，每年佔全球所有新通報結核病個案數之 80% 的國家，屬於高結核病負擔國家 (high-burden countries, HBCs)。結核病發生率低於每十萬人 50 者，屬於中度 (intermediate) 盛行國家，低於 10 者，屬於低盛行國家。不同盛行狀況的國家，其採行的結核病防治策略亦有所不同。當結核病發生率低於 20 時，則進入根除階段 (elimination phase)。早在 2002 年，世衛對結核病低盛行的歐洲國家便提出根除階段的防治策略建議。2006 年的 Stop TB Strategy (2006-2015) 也提出要在 2050 年讓結核病的根除成為可欲的公共衛生議題。

事實上，從結核病高盛行到中度盛行到低盛行是一連續的過程，防治策略亦漸進的轉化，此階段應為下一階段的策略預做準備。世衛建議，當一國家的發生率降至中度盛行時，亦即低於每十萬人 50 時，即可逐步導入根除階段的防治策略。依據世衛建議，相較於高盛行國家的防治策略，中低盛行國家向根除目標轉

化的策略主要強化三大重點：高危險群管理 (high-risk group management)、群聚事件處理 (outbreak management) 以及感染控制 (如人口密集機構)。其中，最重要的是從被動個案發現 (passive case-finding) 朝向主動個案發現 (active case-finding)，並運用流行病學方法與工具，例如 DNA fingerprinting 等分子流行病學工具以及新發展的 interferon-gamma release essay(IGRA) 等檢測方法，辨識出不同的結核病或 (潛伏) 結核感染的高危險群，給予 (定期的) 篩檢與治療，當然也包括傳染性結核病之接觸者追蹤與潛伏感染之治療。

衛生署十年減半計畫止於 2015 年，以目前趨勢推估，屆時我國之結核病通報率應可降至中度盛行水準，也是逐步導入主動個案發現等根除階段防治策略之適當時機。由於中度盛行之發生率屬於進入根除階段之前的準備階段，故稱之為根除準備期 (pre-elimination phase)。根除準備期結核病防治模式係以十年減半計畫所建立之整合性防治體系為基礎，應強化以下五大要件：

1. DOTS 策略的深化與擴展：十年減半計畫雖已逐步建立結核病防治的下層結構，但由於 DOTS 策略的應用對象多以高盛行率的開發中國家為主要考量，相關準則以及監測指標，未必完全適用於我國，必須以實證預防醫學重新加以檢視。此外，DOTS 策略對相關流行病學指標的中長期效應，除了衛生行政業務資料的排比之外，亦應有待較嚴謹的流行病學分析與探討。

2. 地區性的結核病防治網絡 (regional TB control network)：主要在強化診療、檢驗以及地方公共衛生主管機關之間的協同合作；並組成專家小組，定期檢視結核病防治計畫之進展；最後，應建立定期，例如五年一期，的評價活動，以衡量防治計畫之成效。

3. 結合傳統前瞻性與以分子流行病學為基礎的回溯性的接觸者追蹤，以提高接觸者追蹤的敏感度與篩檢介入效果：社區型分子流病研究 (DNA fingerprinting) 已證實，許多的新近傳染無法被傳統接觸者追蹤方式發現，後者對結核病個案發現的敏感度與特異性都不夠。如何將分子流病的方法與傳統的接觸者追蹤方法結合，以提高追蹤的效果，並在個案尚未發生前，提早採行更積極的介入措施，防止疫情擴大，仍值得努力。

4. 高危險群的流行病學探索及篩檢計畫之導入：包括結核病的高危險群以及 (潛伏) 結核感染的高危險群，兩者都需運用現有的結核病登記資料庫，以流行病學方法針對年齡、性別、職場、人口密集機構、社交場所、地理區位、外籍身分、合併慢性病等危險因子加以辨識，並採行符合成本效果的篩檢及介入措施 (包括潛伏結核感染的預防性治療)，再加上政策上的規定。特別值得注意的是，我國人口老化，老年結核病疾病負擔重，加上慢性病大流行 (chronic

disease epidemic) 與結核病疫情兩者合流，對於再發性結核病 (reactivation tuberculosis) 發病風險之影響，值得進一步評估其對結核病疫情及防治策略的影響。

5. 新型檢測工具的評估及運用：以主動個案發現策略為重點，IGRA 為當今政策應用上最重要的新型檢測工具之一。由於 IGRA 的檢測工具特性 (operational characteristics) 在低盛行國家與高盛行國家大不相同，如何與現有的檢測工具如結核菌素測驗等結合，以提高其對潛伏結核感染者發病風險之陽性預測值，實為最值得評估其價值與定位的重點。

結核病審案例討論

疾病管制局第二分局防疫醫師 蘇家彬

個案簡介

個案為51歲男性，於100年11月診斷為膀胱癌（High grade infiltrative urothelial carcinoma），接受手術切除後於101年2月起接受六星期的卡介苗膀胱灌注 (intravesical BCG instillation) 治療。之後個案於101年7月接受膀胱鏡檢查發現腫瘤復發，故再度於101年7月19日起接受 intravesical BCG 灌注治療。但7月26日於門診接受治療後，個案出現發燒、畏寒、頭痛、呼吸急促、胸口疼痛等症狀，至急診就醫發現胸部X光疑似間質性肺炎 (interstitial pneumonitis)，肝功能亦升高，痰液耐酸性染色為陰性。住院使用抗生素治療後，個案呼吸急促與血氧濃度偏低狀況仍持續，使用類固醇治療後臨床上則有進步。個案出院後實驗室通知痰培養為 MTB complex 陽性故通報肺結核，門診時醫師開始使用抗結核藥物治療。經醫師要求，實驗室進一步以 PCR 檢驗確認為卡介苗菌株。

病審原因

診斷疑義。（是否排除診斷？）

討論

1. 卡介苗膀胱灌注之併發症

卡介苗 (Bacillus Calmette-Gurin, BCG) 是牛型結核桿菌 (M. bovis) 經繼代培養之弱毒性菌株。除兒童預防接種之外，最常被使用於膀胱灌注治療膀胱癌。卡介苗對抗癌症的確切機轉目前尚未確定，一般認為是灌洗引發局部免疫反應而有抗癌效果，故被歸類於免疫治療 (Immunotherapy)。研究顯示卡介苗灌洗治療可以減緩癌症進展，增加存活率。在過去的研究當中，卡介苗膀胱灌洗造成嚴重併發症的發生率低於5%，其中最常見的是卡介苗膀胱炎（BCG cystitis），症狀包括發燒及血尿、頻尿、排尿疼痛等。如卡介苗灌洗造成散播性感染（disseminated infection）則可能造成其他器官的併發症，包括敗血症、肝炎、肺炎（pneumonitis）、骨髓炎、關節炎等等，其中大部分為肺炎合併肝炎。初期症狀可能在卡介苗灌洗後8-12週內發生。這樣的病人在組織病灶中並不一定找的到 M. bovis，且白血球也不一定會升高。

2. 卡介苗肺炎之診斷與治療

在部分卡介苗散播性感染的病人，其胸部X光與電腦斷層會出現粟粒狀結節或間質性變化（miliary nodular or interstitial pattern），也可能會併發敗血症。可能症狀包括呼吸

急促合併發燒與倦怠，少數狀況會進展到呼吸衰竭。診斷上需要把相關檢體做耐酸性染色，結核菌培養以及 TB PCR 檢驗。部分實驗室已有能力以 PCR 方式確定細菌是否為 BCG 菌株。但還是有部分個案檢查結果全為陰性，故臨床上如有懷疑，還是應該先以藥物治療。

M. bovis 對 PZA 以外的抗結核一線藥物均有效，對於新一代的 fluoroquinolone 也有很好的感受性。對於散播性感染的病人，可比照 PZA 抗藥之結核病人以 INH+RMP 治療九個月，或視藥敏結果及臨床反應加入 EMB、amikin、fluoroquinolone 等藥物治療。由於一般認為這類病人的部分症狀是來自於過敏反應，故使用類固醇可能有助於治療。但建議使用時應與專家討論，症狀改善後也應逐漸減低類固醇劑量。

委員建議

排除診斷（BCG 排除）。

推薦讀物

1. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Gurin immunotherapy in superficial bladder cancer. Clin Infect Dis. 2000;31 Suppl 3:S86.
2. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, et al. Spectrum of bacille Calmette-Gurin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. Clin Infect Dis. 2003;36(2):140.
3. LoBue PA, Moser KS. Treatment of Mycobacterium bovis infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003.Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(3):333.

照顧一位多重抗藥性肺結核病患不遵從服藥之護理經驗

臺大醫院竹東分院 伍芳青 專科護理師

壹、引言

第一線抗結核藥物以 Insoniazid、Rifampicin、Pyrazinamide、Ethambutol 等四種藥物為主，而治療原則是選擇多種適當的藥物合使用，遵從醫囑持續治療六到九個月，成功率達 95%。但若產生抗藥性菌株，特別是針對 Insoniazid 及 Rifampicin 同時抗藥，則稱多重抗藥性結核 (MDR-TB)。多重抗藥性結核病人必須接受 18-24 個月的二線藥物持續治療，比起一般結核病患時間更久，藥物複雜度更高，即使有進階的都治計畫，要維持這些病患的服藥遵從度仍有相當的困難之處。北美護理診斷協會對「不遵從」定義為：「個人或照顧者無法與健康照護專家同意的健康促進或治療計畫達成一致性，即使同意但行為仍呈現不一致，導致臨床照護成果無效」。影響病患服藥遵從性的因素很多，歸納多位學者發表的研究發現，對疾病認知程度偏低、未感受疾病的威脅、藥物種類過多及副作用產生、治療時間過長、忘記服藥、未感受治療的有效性、缺乏家庭成員支持等原因將會影響服藥遵從性及造成治療中斷。多重抗藥性結核治療過程中，因藥物副作用、治療期間的長短、藥物的種類、和數量多寡等，都是影響病人服藥遵從行為的因素。不遵從行為是許多慢性病患常見的問題，不僅影響治療照護的成效，更對病患的健康帶來危害。因此醫護人員在提供衛生教育時，需加強藥物相關知識及強調治療不中斷的重要觀念，在其發生副作用時，給予適時的協助處理，加強心理建設，以降低未完治的機率發生。此外，文獻指出確實執行「送藥到手，服藥入口，吞了再走」之策略，可使病人的成功治癒機會超過 95%，因此，臨床護理人員應確實監督住院病患藥物治療之情形。

貳、護理過程

一、個案簡介

蔡先生，65 歲，泰雅族，未婚，慣用國語及原住民母語溝通，宗教信仰為基督教，每天抽一包煙及喝一瓶米酒或保力達。無藥物及食物過敏史。平常獨居山上，靠打零工維生，入院診斷為多重抗藥性肺結核，住院期間自 95 年 10 月 31 日至 96 年 4 月 2 日。

二、過去病史

個案有高血壓約三年，固定於診所及衛生所拿藥；痛風約十年以上，只有急性發作時才會到診所或衛生所拿藥服用。

三、本次入院與治療經過

個案於 92 年 3 月 6 日因咳嗽有痰約半年，曾至診所及衛生所治療，但不見改善，且

入院數天前，自覺呼吸喘且咳嗽情形越來越嚴重，故來院求診。聽診左上肺為粗呼吸音，胸部 X 光左側有一空洞且有散在性浸潤性變化，當時疑似肺結核，故入隔離病房治療，隔天抗酸菌塗片為陽性，開始予一線抗結核藥物治療。病患於 92 年 5 月 4 日出院，出院後即失落，無回診治療；直至 93 年 5 月 3 日因咳嗽黃痰情形加劇，且有胸悶及痛的情形，又入住隔離病房治療，於 93 年 7 月 2 日出院後病患即失落。因症狀未改善，於 94 年 3 月 24 日至 94 年 6 月 30 日斷斷續續至尖石衛生所及本院拿藥治療，94 年 7 月 7 日至 95 年 10 月 30 日，皆有固定回診拿藥，且依症狀及驗痰報告調整藥物，但因服藥後有副作用且自覺不適即未規則服藥。此次就診症狀及胸部 X 光皆未改善，且驗痰持續陽性，培養為多重抗藥性結核，故再次入住隔離病房。住院期間血液檢驗報告皆正常，胸部 X 光顯示雙上肺葉有空洞、浸潤增加及結節的情形，住院後即申請病審並決定使用二線藥如下：TBN (250) 1# tid, PAS (500) 5# qid, Avelox (400) 1# qd, cycloserine (250) 1# tid, Rifabutin (150) 2# qd and Kanamycin (750mg) im qd。

四、護理評估

自 95 年 10 月 31 日至 96 年 4 月 2 日之護理期間運用 Gordon 十一項健康功能評估進行資料的收集與分析。

〈一〉健康認知與健康處理型態：

個案表示之前病史只有痛風，但沒固定吃藥，只有發作時才去衛生所拿藥，三年前診斷肺結核後，同時也發現高血壓，高血壓有固定服降壓藥治療，肺結核部分表示「雖有咳嗽，但 92、93 年兩次住院治療後，都覺得有改善，應該已經好了，所以不想再吃藥，而且肺結核的藥很多又很大顆，不容易吞，吃藥後會覺得噁心、嘔吐及皮膚癢，所以不想再繼續吃了」，但是後來又陸續出現胸悶、胸痛、咳嗽加劇及呼吸喘，故斷斷續續至門診追蹤，「只是雖然藥經過調整後，副作用仍未改善，而且愈吃症狀愈嚴重，所以就不規則服藥，有想到才吃」，「此次住院是因為醫生說我的肺結核越來越嚴重，需要請專家來調整藥物，所以希望我再住院治療」，並告知此次需要二線藥物治療，個案表示「吃二線藥會像之前的藥一樣不舒服嗎？需要吃多久才會結束？會有像之前一樣的不舒服的情形出現嗎？聽說二線藥的藥量很多，我都不想再繼續吃藥了」。經評估個案有「不遵從」的問題。

〈二〉營養代謝型態

個案身高約 163.5 公分，體重 63.5 公斤，標準體重為 58 公斤，平時無飲食特殊禁忌，咀嚼能力正常，觀察個案皮膚乾燥、口腔內有數顆缺牙，口腔黏膜無破皮、四肢無水腫，服用二線藥物後，有頭暈、頭痛、噁心、嘔吐、腹部不適及皮膚癢，每餐只能進食約 1/3 的量；自訴「改了藥後，食慾並沒有增加，反而更差」，「吃

完藥後，有時會有噁心感，很不舒服」予衛教高蛋白、高熱量飲食，體重從剛入院的 63.5 公斤下降至 48 公斤，低於理想體重 17.86%，屬於體重過輕。經評估個案有「營養少於身體所需」的問題。

〈三〉排泄型態

平時1~2天排便一次，成黃褐色柔軟，排尿順暢，色黃清澈;住院期間每天解便1~2次，解尿順暢無雜質，但尿液為橘紅色，無解尿疼痛或泌尿道感染的情形。

〈四〉活動、運動型態

個案住山上，平時在山上打零工，無任何運動的習慣，如有空也只是在家喝酒，日常生活可自理。住院期間四肢肌力五分，能自行活動及完成自我照顧。主訴:「如用力咳嗽會很喘，有時痰咳不出來。」

〈五〉睡眠與休息型態

住院前每天睡眠約 7~8 小時，無服用安眠藥習慣，偶因咳嗽厲害而半夜咳醒，但休息後仍可入睡，入院後，常因咳嗽嚴重而睡不著，個案白天打哈欠，偶精神疲憊，有時探視時，仍在睡覺，但如補足睡眠後，精神即恢復。

〈六〉認知及知覺型態

個案意識清楚，國語及原住民語溝通，可正確辨別人、時、地、視、聽、味、嗅等感官異常，主訴雙眼視力稍模糊，曾會診眼科，檢查有老花眼，但不影響日常生活。

〈七〉自我感受與自我概念型態

個案於山上打零工，原本就很少跟鄰居打交道，92 年罹患肺結核後，更少出門，只有姪子偶爾會到家中探視，個案表示「不願意讓鄰居知道他有肺結核，怕別人會有異樣的眼光看他」，住院後，因需在隔離病房治療，常問「我何時可以離開隔離病房，我想出去走走，在這裡很不方便」，住院期間觀察到個案常站在窗户邊，看外面的人及車，偶躺者或坐在床旁椅發呆。

〈八〉角色關係型態

個案未婚且獨居，住院期間只有姪子偶爾會帶日常用品及零食來探視，與姪子互動佳，但個案常表示「關在這裡都不知道是幾月幾日？星期幾？也不知道待多久了？之前在山上還比較自由」。根據〈七〉、〈八〉兩點經評估個案有「焦慮」的問題。

〈九〉性與生殖型態

個案未婚，個性內向，提及有關性方面的想法，個案顯得害羞不願正面回答。

〈十〉因應與壓力耐受型態

個案打零工維生，在經濟方面或生活遇困難時，會想辦法自己解決或找親戚幫忙，平時壓力大會唸聖經或偶爾上教堂，來緩解不適的情緒，住院期間探視時，偶看到個案拿聖經翻閱。

〈十一〉價值與信念型態

個案信仰基督教，偶爾上教會參與活動，認為宗教是一種精神上的寄託。

參、討論與結論

本文探討一位多重抗藥性肺結核因不遵從服藥而多次住院，造成其生理及心理上的影響。在住院隔離期間，個案因二線抗結核藥物治療的副作用導致食慾下降，也因缺乏對疾病及隔離的認知，產生焦慮、營養狀況改變及不遵從等健康問題。在照護期間，運用 Gordon 十一項健康功能評估，以觀察、會談及參與等方式進行資料的收集與分析，針對其個別性提供護理措施，除了讓個案達到認識肺結核疾病、藥物的資訊，定時服藥的重要性及藥物副作用的處理方法之外，也提供自我照顧方式與心理支持，藉以減緩病患生理上的不適及心理的擔憂。另外，在住院期間即與衛生所地段護士及關懷員聯繫，討論有關個案回社區後的照護，以達到連續性的照顧。

個案於出院後，筆者與衛生所地段護士及關懷員聯繫得知個案於出院後的幾天仍定時服藥，但之後個案又在家中酗酒，於是在副作用出現後，個案又開始不規則服藥，故衛生所地段護士在知會衛生局與主治醫師後，決定再把個案強制隔離至署立桃園醫院繼續治療。對此，所有照護過此個案的醫護人員認為，個案因獨居且未婚，平時又與鄰居互動少，只有一位姪子偶爾探視，缺乏家庭支持系統也許是造成不遵從服藥及酗酒的主因，而這也是筆者在照顧此個案時應再加強評估，如在照護期間有社工的介入，想必會讓照護團隊更完善。

測驗回函截止日：102 年 1 月 31 日

測驗回函請以郵寄方式作答，凡及格題數為答對十二題以上者，即可得通訊學分 10 分，敬請會員踴躍參與作答，以便累積學會積分。

本回函僅限台灣結核病醫學會會員作答。

是非題：

1.( ) 藉由 PCR-RFLP 方法鑑定各結核菌種基因序列的異同，吾人可以省略費時、費力的養菌步驟，快速準確的掌握感染原，鑑定感染原間的相關性。

2.( ) PCR 的技術操作並不複雜，但是由於對技術質量的要求很高，且因 PCR 產物的污染而導致的偽陽性率 (約 1-2%)，與因標本中抑制物質存在而導致的偽陰性等都不是問題。

3.( ) 肺結核感染宿主的基因變因多半以單一 DNA 序列的多型性 (single nucleotide polymorphism) 為主。

4.( ) 其中 IS*6110* 為結核菌特有的重複序列，在結核菌基因組中具有 10 20 個拷貝，敏感度相對地提高許多，是設計結核菌 PCR 檢測方法的首選基因。

5.( ) 肺結核感染的基因變異研究可以分成宿主本身和致病菌兩個層面。

選擇題：

6.( ) 我國目前的 MDR 團隊的收治對象，以下何者為非？

(A) 疾病管制局實驗室檢驗結果確認結核菌對 INH 及 RMP 抗藥

(B) 單純肺外結核及慢性傳染性結核個案

(C) RMP 單一抗藥

(D) 對任三種抗結核藥物抗藥

7.( ) 宿主基因的變異導致個體間對結核菌感染的耐受性差異理論可以從過去五十多年來的許多研究證實獲得，而這些研究包括了：

(A) 同卵雙生的雙胞胎比異卵雙生的雙胞胎得到肺結核感染的機會大上兩倍之多。

(B) 某些原發性免疫系統低下的疾病得到肺結核感染的機率和孟德爾遺傳的模式相關。

(C) 來自一些整個基因組相關性研究和候選基因相關性研究的發現。

(D) 以上皆是。

8.( ) 下列敘述何者正確？

(A) 年紀越大，肺結核發生率越高，所以年長者錯誤診斷率較低

(B) 40 歲以下的患者以 X 光診斷錯誤率極低

(C) 只要培養 2 套以上為同一隻非結核分枝桿菌，意味著其 X 光變化應該是非結核分枝桿菌肺病引起，之前的肺結核診斷應可排除。

9.( ) 鳥型複合分枝桿菌造成肺部疾病在電腦斷層可能有哪些型態？

(A) 開洞性病灶

(B) 支氣管擴張症

(C) 堅實化病灶

(D) 以上皆是

10.( ) 下列何者為非？

(A) FDCs 可大幅減少病患需服用的藥物顆數。

(B) FDCs 可降低劑量錯誤，使第一線醫療單位藥物管理上更為容易。

(C) 採用固定劑量複方藥物 (Fixeddose combinations, FDCs) 治療結核病時，對於 sputum conversion 的效果較傳統單一藥物成分藥物治療處方 (separate formulations) 差。

(D) WHO 建議所使用的 FDCs 藥物須通過生體可用率及生體相等性 (bioequivalence) 檢測的藥物，以確保其品質。

11.( ) 以 2007-2012 年收案的 MDR 個案分類比例來看，下列何者錯誤？

(A) 新案 MDR 比例逐年上升，卻找不到感染源，代表接觸者檢查應再加強

(B) 再治 MDR 比例逐年下降，可以說是由於診療醫師及團隊的努力，讓個案在初次治療時即可得到完善且正確的照護

(C) 為了避免 MDR 社區傳播，應加強個案管理及接觸者檢查

(D) 以上皆是

12.( ) 下列哪一項並非是肺結核感染的危險因子？

(A) 糖尿病。

(B) 癌症。

(C) 女性。

(D) 用類固醇或是免疫抑制劑。

13.( ) 何者不是世界衛生組織 (WHO) 建議的固定劑量複方藥物 (Fixed dose combinations, FDCs)?

(A) 2 合 1(RH)

(B) 3 合 1(RHZ)

(C) 4 合 1(RHZE)

(D) 以上皆是

14.( ) 世界衛生組織對於有關結核病與搭機旅遊的健康指引中的建議，何種正確？

(A) S(+) 個案完治前不能搭乘大眾航空器

(B) MDR 個案可搭乘小於 8 小時內航程的大眾航空器

(C) S(+) 個案有陰轉證據或都治 14 天，MDR 個案培養陰性，即可解除搭乘限制

15. ( ) 在台灣曾有統計過的資料中，非結核分枝桿菌中以何類的數量最多？

(A) MAC

(B) M.kansasii

(C) M.abscessus

(D) M.fortuitum

答案將於下期醫訊中公布 !!

✂----------

測驗回函

會員編號：　　姓名：

1.		2.		3.	
4.		5.		6.	
7.		8.		9.	
10.		11.		12.	
13.		14.		15	

※ 請務必填寫您的會員編號及姓名，未填寫者視同無效。

※ 請剪下測驗回函，郵寄至本會秘書處：

11217 台北市北投區石牌路二段 201 號胸腔部轉台灣結核病醫學會

第八期醫訊測驗答案

1.	A	2.	B	3.	A
4.	C	5.	E	6.	A
7.	D	8.	B		

台灣結核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	籍貫	省　縣 市	＊出生	民國　年　月　日	
通訊處	＊中文	□□□-□□　省　縣　市/區　路/街　段　巷　弄　號　樓之				請貼二吋半身正面照片一張 並請另浮貼一張
	＊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）		