

# 職業因素罹患結核病之認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國 108 年 3 月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託蔣惠棻醫師主筆修訂】

## 一、導論[1-7]

結核病(Tuberculosis, TB)是一個相當古老的疾病，可由古埃及木乃伊的結核性脊椎疾病證實。在 17-18 世紀的工業革命及都市化時期，結核病在歐洲造成流行，1650 年在英格蘭及威爾斯引起的死亡佔總死因的 20%。1882 年 Robert Koch's 發現結核菌，20 世紀初社會經濟環境的改善，以及感染病患的隔離療養，結核病有降低的情形。

台灣自民國四十六年起每五年進行一次結核病盛行率調查。民國四十六年第一次盛行率調查時，二十歲以上人口肺結核（X 光診斷）盛行率為 5.15%，傳染性肺結核（細菌學證實）盛行率為 1.02%。民國八十二年十月最後一次盛行率調查之結果，結核病死亡率為每十萬人口 7.54 人。二十歲以上人口中肺結核的盛行率為 0.65%。而目前台灣地區管理中之疑似結核菌感染案例約有 7651 人，其中確診的病患約有 6500 名。根據衛生福利部衛生統計資料，民國 106 年結核病的新發生率為每十萬人口 41.4 人，結核病死亡率為每十萬人口 2.2 人。雖然肺結核新發生率及死亡率有下降之趨勢，台灣亦達到世界衛生組織(WHO)中低肺結核負擔之國家(定義為發生率每十萬人口小於 100 人)，但醫護人員基於照護病患之故也將暴露在潛在危險中，因此罹患肺結核的風險亦高於一般民眾。

結核菌（Mycobacterium tuberculosis）是常感染肺部，導致乾酪性壞死發炎，形成肉芽腫，並且可能侵犯身體其他系統。醫療人員得結核菌感染是非醫療人員的 2 到 3 倍，暴露於結核菌的實驗室人員，感染的發生率是非暴露者的 3 倍[6,7]。

## 二、具潛在暴露之職業

- (一) 醫療人員（醫院，安養中心，洗腎中心）
- (二) 難民或移民中心之工作人員
- (三) 菸毒勒戒所之工作人員
- (四) 矯正機關工作人員

(五) 與靈長類或家畜接觸的相關職業

(六) 結核菌實驗室工作者

### 三、醫學評估與鑑別診斷[8-19]

#### (一) 醫學評估

結核菌 (*Mycobacteria tuberculosis*) 可能出現在痰液、胃液、腦脊髓液、尿液，病人在咳嗽，打噴嚏或談話時，菌體會藉由細小的液滴 (droplet nuclei) 散播至空氣中，停留數小時之久。易感性宿主吸入後，感染者約有 5-10% 終身發病的機會，感染通常是潛藏的而不會發展成活化性的疾病，然而 Tuberculin skin tests (TSTs) 皮膚試驗將會轉呈陽性。此外，由潛藏疾病發展成活化性的肺結核，約在感染後 2 年內有較高的風險。

飛沫核 (Droplet nuclei) 吸入上呼吸道，人體會藉由纖毛細胞排除，但有小於 10% 會到達肺泡，肺泡的巨噬細胞吃掉結核菌，而接下來的免疫反應，大量活化巨噬細胞包圍病灶，形成肉芽腫 (granuloma)，如此雖限制結核菌生長，卻未能殺死它。

在某些特定年齡如嬰兒、16-21 歲，營養不良，免疫疾病如 HIV 感染者，特定基因群如 HLA-Bw15 組織抗原，已有的慢性疾病如矽肺症、腎病末期、白血病、淋巴瘤、上腸胃道癌、糖尿病等發生活動性結核病的危險性較高。PPD 是結核菌蛋白質萃取產物，目前廣為各國所使用的結核菌素有 PPD-S、及 PPD RT23 兩種，自民國 90 年 9 月 1 日起，台灣採用 PPD RT23 皮下注射結核菌素 2 個單位，在 48-72 小時內，結核菌受感染者不論有無臨床症狀，注射部位會有遲發性過敏反應，TSTs 皮膚試驗可用於高危險群初期感染的篩檢。

此外全血丙型干擾素釋放檢驗 interferon-gamma release assays (IGRA) 亦可用為潛伏性結核感染的診斷方法，IGRA 為免疫診斷方法，偵測 T 細胞免疫對結核的反應，但是無法區別潛伏性結核和活動性結核。此方法可以克服 TST 部分的缺點，包括經由儀器判斷，具有客觀性，

且不會因卡介苗施打或非結核分枝桿菌感染產生偽陽性。目前市面上有兩種 IGRA，包括 QuantiFERON-TB GOLD (QFT-G) (Cellestis Ltd., Melbourne, Australia) 和 T-SPOT.TB (Immunotec Ltd., Oxford, UK)。目前文獻顯示其敏感度和 TST 相當，QFT-G 其特異性在非卡介苗族群高達 100%，卡介苗族群亦可達 96%。

## (二) 臨床症狀及理學檢查

臨床症狀非專一性，咳嗽是最常見的呼吸道症狀，特別是大於 3 星期以上的咳嗽，咳痰、咳血亦為呼吸道相關症狀，其餘的全身性症狀有發燒、夜間盜汗、厭食、虛弱、體重下降等。理學檢查發現肝，脾腫大，淋巴腺病，粟粒性結核病 (military tuberculosis) 患者有 30% 其眼睛可見脈絡膜結核節 (choroidal tubercles)。

## (三) 實驗室檢查

1. 抗酸性染色 (acid-fast stain)：做為診斷的參考，以病人的痰或組織 (如淋巴結切) 抹片染色，顯微鏡下看是否染色。較現代的實驗室常用 auramine-rhodamine 染色及螢光顯微鏡檢。疑肺結核者，於清晨收取 3 套痰檢體送檢 (每日收集一套)。
2. 分枝桿菌培養 (Mycobacteria culture)：作為決定性的診斷，以病人咳出的痰當檢體。接種於蛋或洋菜培養基 (如 Lowenstein-Jensen 培養基或 Middlebrook 7H10 或 7H11 等固體培養基) 在 37°C，5 %CO<sub>2</sub> 下培養。由於 *M. tuberculosis* 長得很慢，4-8 週才能測得；而自動化液體培養基系統 BACTEC MGIT 960 及核酸探針鑑定菌體可在檢體培養 2 至 3 星期左右即可知道是否陽性。同樣收集 3 套檢體，若病人無痰，可用超音波霧化的高張性食鹽水促使痰產生。
3. PCR (polymerase chain reaction)：對於含菌量少的肺結核或肺外結核病可放大及測定菌體特定的 DNA 片段，執行結核菌核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test, NAA test)。利用聚合酶鏈鎖反

應 (polymerase chain reaction, PCR) 可偵測臨床標本之結核菌低至 10 隻細菌，且於幾小時內完成。

4. 分子生物方法或抗原免疫檢測:目前實驗室已廣為應用側向流量免疫層析檢測法 (lateral flow immunochromatographic test, ICT) 偵測是否含有結核菌群分泌的特定 MPB64 抗原，可在 15 分鐘內完成試驗及判讀 (菌量太少時可能會有偽陰性，須以其他方法輔助判定)。
5. 胸部 X 光：潛伏感染 X 光正常，若免疫不全患者可能發生活動性結核病時，胸部 X 光可能完全正常。初發結核病的胸部 X 光通常於肺部中葉或下葉產生浸潤性病灶，且常合併同側肺門淋巴病變。潛伏結核感染之再復發時，常為多發性病灶，且容易產生空洞。通常好發於單側或雙側的上肺野，特別是肺上葉(upper lobe)浸潤及開洞，然而某些情形可能有單獨孤立的肺結節或擴散性的肺泡浸潤如急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ;粟粒性結核病可見粟粒性網狀形態。
6. 電腦斷層：對於肺結核的診斷，特別是偵測空洞，胸腔內淋巴病變，粟粒狀病變，支氣管擴張，支氣管堵塞及肋膜疾病等有其重要價值。高解析電腦斷層掃描(High resolution computed tomography, HRCT)對於偵測是否有胸部 X 光不易發現的 tree-in-bud 及 micronodules 等病變，更是能提供有用的診斷資訊，幫助判定是否為活動性肺結核。
7. Tuberculin skin tests(TSTs)皮膚試驗：從 2016 年起，TST 僅用在未滿 5 歲的接觸者或極少數無法完成 IGRA 檢驗的民眾，其判讀標準維持在 10 mm (接種過卡介苗者)為陽性。直徑 $\geq 5\text{mm}$  為陽性者如下：
  - (1) 未接種過卡介苗者
  - (2) 人類免疫不全病毒感染
  - (3) 惡性疾病

- (4) 接受 anti-lymphokines 者
  - (5) 器官移植或其他免疫功能不全疾病（包括使用類固醇劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月）者
8. 丙型干擾素釋放試驗(IGRA): IGRA 則是利用結核分枝桿菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素(M.tuberculosis specific Interferone- $\gamma$ ), 加以定量來判定是否有潛伏結核感染, 可減少卡介苗及環境中非結核分枝桿菌所帶來的偽陽性。此外, 只要抽血檢驗, 不必像 TST 回診判讀。此檢驗對活動性結核病的預測不佳, 與 TST 有類似的缺點。從 2016 年起, 凡是五歲以上的接觸者, 都優先使用 IGRA, 以減少因大量接種卡介苗引起的偽陽性和不必要的潛伏結核感染治療。
9. 肺部以外的活動性結核病, 常用一些侵犯性的檢查
- (1) 結核性腦膜炎: 檢查腦脊髓液 (CSF)
  - (2) 結核性肋膜炎: 肋膜液 (pleural fluid) 及切片
  - (3) 粟粒性結核病: 骨髓, 肝臟的切片及培養
  - (4) HIV 感染疑有結核病: 血液培養
  - (5) 生殖泌尿道結核: 尿的細菌學檢查或是組織的病理切片
  - (6) 腹部結核: 切片組織或糞便的結核分枝桿菌培養

#### (四) 鑑別診斷

- 1. 支氣管性肺癌 (bronchogenic carcinoma): 由支氣管鏡取得支氣管肺泡灌洗液, 或經支氣管鏡切片可見癌細胞
- 2. 類肉瘤症 (sarcoidosis): 和粟粒性肺結核的胸部 X 光相類似
- 3. 其他肺炎 (pneumonia)
- 4. 矽肺症 (Silicosis)
- 5. 塵肺症 (Pneumoconiosis)



#### 四、流行病學證據

在 1990 年初，世界衛生組織每年接獲近 3800 萬個新結核病患，90 %是來自開發中國家。而 1995 年，估計全世界有 8800 萬結核病患，95 %在亞洲，非洲，中東，及拉丁美洲等開發中國家，並且估計 300 萬人死於結核病。2015 年，1040 萬人患有結核病，180 萬人因該病死亡（包括 40 萬愛滋病毒感染者）。超過 95%的結核病死亡發生在低收入和中等收入國家[5]。

Wekty C 等人研究榮民醫院的慢性病房，在 588 位無結核感染病史的病人中有 139 位 TSTs 試驗呈陽性，陽性率高達 23.6%[20]，Macintyre CR 等人依據 1948 年至 1992 年在澳洲結核菌感染的情形分析，結果高危險群為國外出生者（尤其來自東南亞國家），無家可歸者，HIV 受感染者[21]。

美國 CDC 於西元 1990 年提出抗酸性染色細菌（acid-fast stain bacteria, AFB）隔離病房措施來預防結核菌的院內感染，包含單人病房，室內負壓，室內空氣直接排放至戶外等措施；Fridkin SK 等人針對美國健康照護者做自願性的問卷調查，認為 CDC 的措施可有效減少健康照護者的院內感染率[22]。SinkowitzRL 等人在 1989 至 1992 年於 3000 個急性病照護機構的研究，結核病患較多的醫院其健康照者在雇用時或例行的 TSTs 皮膚試驗陽性率也較高[23]。

Davidson, J. A 等人於英國的回溯性研究，分析了 2009-2013 年間的結核病監測和基因分型，發現在 2320 例感染肺結核的健康照護者中，有 85% 出生在國外。結核病率在健康照護者中每十萬人為 23.4 人，相較於非健康照護者每十萬人有 16.2 人略高。而使用基因分型和流行病學數據綜合分析後只有 10 例確診為院內感染，而由健康照護者傳播給病患有 2 例[24]。

台灣某醫療中心比較了 2004 - 2012 年健康照護者中與一般人口活動性結核病的發病率的差異，發現醫療照護者的標準化結核病發病率為一般人口的 1.9 倍。而與一般人口相較，感染肺結核的健康照護者較沒

有潛在疾病，較無延誤診斷，延遲治療的情形，且治療效果明顯優於非健康照護者[25]。

## 五、暴露證據收集方法

(一) 是否有暴露的工作史：如照顧過開放性 T.B. 的病人

(二) 暴露的證據

### 1. 結核菌的採樣分析

Schafer MP 等人，利用 PCR 技術合併酶化所產生的顏色反應來測定 *M. bovis* BCG (和 *M. tuberculosis* 類似)，首先製造霧化的 *M. bovis* BCG 當暴露源，以 37mm polytetrafluoroethylene 濾紙及六層段粒徑的 Anderson 採樣器收集，此法 1 至 1.5 天內便可分析出 *M. bovis* BCG，不需做培養。Mastorides 等人，研究 10 位疑似結核菌感染的隔離病人，以 0.2 毫 polycarbonate membrane 濾紙及小幫浦於隔離病房的病床附近採樣持續 1 年，再以 PCR 技術來分析。結果在 7 位痰結核菌培養陽性的病人中有 6 位其採樣後 PCR 分析可測得結核菌，另外 3 位痰液培養陰性者 PCR 結果也是陰性。

### 2. 分子技術:

是否測得的 TB 基因型 (Genotyping) 與病人的一樣。

限制片段長度多形性模式 RFLP (restriction fragment length polymorphism typing)，即用 IS6110 的結核分枝桿菌插入序列的標準方法。一般用於社區結核菌的傳播追蹤，院內感染，HIV 相關的結核菌追蹤，結核菌的再一次感染 (reinfection) 或再復發 (relapse) 的區別。

其餘利用 PCR 進行的分析方法，如：間隔寡核酸分子分型法 (spacer oligonucleotide genotyping, spoligotyping) 及結核菌散置重複單元 - 可變重複序列 (mycobacterial interspersed repetitive units-variable number tandem repeats, MIRU-VNTR) 等，亦被利用來檢測基因分型，可縮短鑑別時間。



## 六、結論

### (一) 主要基準

1. 職業上有暴露於傳染性肺結核病患，結核菌實驗室，受感染的靈長類或家畜的暴露史。
2. 臨床症狀，理學檢查，抗酸性染色，分枝桿菌培養符合結核菌感染。
3. 因果關係符合時序性及感染的潛伏期。

### (二) 次要基準

1. 單位其他人也有感染或發病。
2. 患者胸部 X 光或電腦斷層見到上肺葉浸潤及開洞或單獨孤立的肺結節或擴散性的肺泡浸潤。
3. Tuberculin skin tests(TSTs)皮膚試驗呈陽性或由陰轉陽性及丙型干擾素釋放試驗(IGRA)可作為輔助診斷參考。
4. PCR 對於含菌量少的檢體做菌體測定，有助於建立診斷。
5. 病患及醫護人員檢體比對結核菌之基因序列相符，可作為職業暴露判定之依據。

## 參考文獻

- [1] Lin TM, Chao SL, Luan HW, Chen KP: An analytical study on the mortality and prevalence rates of pulmonary tuberculosis in the aboriginal area in Taiwan. *Taiwan yi xue hui za zhi Journal of the Formosan Medical Association* 1981, 80(3): 359-368.
- [2] 台灣疾病管制局：肺結核統計資料。取自：<http://daily.cdc.gov.tw/stoptb/caremagchart.aspx?nowtreeid=d3a2ca330934be69&treeid=3f2310b85436188d>
- [3] World Health Organization: The Global Plan to Stop TB, post-2015 <http://www.who.int/tb/en/>
- [4] World Health Organization: Latent tuberculosis infection, <http://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/ltbi/en/>
- [5] Jelip J, Mathew GG, Yusin T, Dony JF, Singh N, Ashaari M, et al. Risk factors of tuberculosis among health care workers in Sabah, Malaysia. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 2004, 84(1-2): 19-23.
- [6] Wiggam SL, Hayward AC: Hospitals in England are failing to follow guidance for tuberculosis infection control - results of a National Survey. *The Journal of hospital infection* 2000, 46(4): 257-262.
- [7] 柯景馨, 蘇文麟, 陳永煌, & 周稚傑. (2001). 醫護人員生物性危害：職業性肺結核病例報告. [Biological Harm of Medical Personnel: Case Report of Occupational Pulmonary Tuberculosis]. *中華職業醫學雜誌*, 8(2), 101-105.
- [8] 結核病診治指引第六版，衛生署疾病管制 民國 106 年 10 月
- [9] 結核病防治工作手冊，衛生署疾病管制 民國 106 年 3 月
- [10] CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. *MMWR* 2005 ; 54: RR17
- [11] CDC. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with

- Infectious Tuberculosis. MMWR 2005; 54: RR-15
- [12]CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013
- [13]Menzies D, M Pai, and G. Comstock, Metaanalysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146(5): 340-54
- [14]Lee JJ, Chong PY, Lin CB, et al. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiology* 2008; 67: 100–4
- [15]Schafer MP , Femback JE , Jensen PA Sampling and analytical method development for qualitative assessment of airborne mycobacterial species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex , *Ann Ind Hygiene Asso J* 1998; 59 : 340-546.
- [16]Mastondes SM , Oehler RL , Greene JN et al . The detection of airborne *Mycobacterium tuberculosis* using micropore membrane air sampling and polymerase chain reaction . *Chest* 1999 , 115 : 19-25.
- [17]Behr MA , Small PM , Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* : how can it help the clinician ? *Clin InfDis* 1997 , 25 : 806-810.
- [18]Cohn DL , O'Brien R. The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries . *Int J Tuberculosis Lung Disease* 1998; 2 : 16-26.
- [19]Singh SP , Salamon H , Lahti CJ , et al . Use of pulsed-field gel electrophoresis for molecular epidemiologic and population genetic studies of *Mycobacterium tuberculosis* . *Clin Microbiol* 1999; 37 : 1927-1931 144.
- [20]Welty C , Burstin S , Muspratt S , Tager IB , Epidemiology of tuberculous infection in a chronic care population , *Am Rev Respir Dis* 1985; 132 : 133-136.
- [21]MacIntyre CR , Dwyer B , Streeton JA . The epidemilolgy of tuberculosis in

Victoria Med J Aust 1993 : 159 ( 10 ) : 672-677.

- [22]Fridkin SK, Manangan L, Bolyard E, Jarvis WR SHEA-CDC TB survey , Part 1 : Efficacy of TB infection control programs at member hospital , 1992 , Society for Healthcare Epidemiology of America . Infection Control & Hospital Epidemiology 1995; 16. 135-140.
- [23]Sinkowitz RL, Fridkin SK, Manangal, et al. Status of tuberculosis infection control programs at United States hospitals , 1989 to 1992. APIC , Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology . Am J Inf Control 1996 , 24 : 226-234.
- [24]Davidson JA., Lalor MK, Anderson LF, Tamne S, Abubakar I, & Thomas, HL (2016). TB in healthcare workers in the UK: a cohort analysis 2009-2013. *Thorax*.
- [25]Pan SC, Chen YC, Wang JY, Sheng WH, Lin HH, Fang CT, et al. (2015). Tuberculosis in Healthcare Workers: A Matched Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*, 10(12)