內科學誌　2010；21：344-349

糖尿病結核

陳美芳[1,2]　王瑞霞[1]　洪敏南[2]　林立人[2]　黃啓泉[2]　陳淑玲[3]　邱慧卿[2]

[1]高雄醫學大學 護理系
[2]衛生署疾病管制局 第五分局
[3]高雄市立聯合醫院 護理部

摘　要

糖尿病與結核病是21世紀常見的疾病，由於兩者常並存，合稱爲糖尿病結核。而當個案同時罹患此兩種疾病時，常使結核病治療與糖尿病的控制更加困難，進而影響個案的生活品質，甚至生命。本文綜合文獻，藉由探討糖尿病結核的致病機轉、分析糖尿病結核與非糖尿之結核個案的人口學、臨床表現與治療效果，進而提出對糖尿病結核個案的照護建議，希望藉此文章之分享，期作爲臨床、社區照護與政策擬定之參考。

關鍵詞：糖尿病（Diabetes）
結核病（Tuberculosis）
照護（Care）

前言

糖尿病與結核病兩者之相關性已存在好幾世紀[1]。而此兩種疾病分別是內分泌與傳染病常見的疾病。世界衛生組織指出糖尿病爲21世紀最嚴重的慢性病，目前全球糖尿病的人口約有一億八千萬以上人口，而至2030年時會增加至兩倍以上[2]。台灣目前糖尿病的一般盛行率平均約4%且逐年上升，45歲以上盛行率高達10%以上[3]。在結核病方面，全世界有1/3人口受到結核菌感染，約有5-10%的人會發病，結核病是台灣最常見的法定傳染病。當二種疾病並存，合稱爲糖尿病結核[4]。

糖尿病結核個案已普遍存在許多國家。在印度，在糖尿病個案中，有14.8%的個案染有結核病[5]。在台灣，王等人的研究指出在2841位結核病個案中，有482位（17%）個案併有糖尿病，糖尿病是結核病個案最常見之共生疾病[6]。龔等人的研究發現糖尿病結核發生率在1998年至2002年間由每萬人口39.71人上升至46.38人[4]。Jeon與 Murray(2008) 運用系統性回顧法，摘錄13篇探討糖尿病與結核病的研究，這些研究國家包括加拿大、印度、墨西哥、俄國、南韓、台灣、英國與美國，結果發現糖尿病個案比非糖尿病個案發生結核病之危險比爲1.16-7.83[7]。此外，研究顯示糖尿病結核個案比一般結核病個案有較高之痰陽性率、治療失敗率與死亡率[8-10]。綜合以上，爲有效控制結核病，糖尿病結核是值得探討的。

聯絡人：陳淑玲　通訊處：80457高雄市鼓山區中華一路976號　高雄市立聯合醫院護理部

糖尿病結核之致病機轉

糖尿病容易引起結核病，還是結核病會引發糖尿病呢？綜合研究，糖尿病個案較易發生結核病已有足夠之證據[7]，且糖尿病個案的糖化血色素高於7%以上，其罹患肺結核危險比，較7%以下之個案高達3.63倍[10]。糖尿病易引起結核病之機轉爲糖尿病個案體內缺乏胰島素與高血糖之症狀，間接影響抗結核病之巨噬細胞及所產生細胞激素的功能[1]。Restrepo等人的研究發現糖尿病個案比一般個案其巨噬細胞與其分泌之細胞激素interferon-γ (IFNγ)、IL-2、IL-10、IL-13較少，且達統計上顯著差異(P＜ 0.005)[11]。Stalenhoef 等人的研究發現第2型糖尿病的個案與健康人相比，其產生結核菌特異性細胞激素IFNγ是相似的，然而，在糖尿病個案中，非特異性的細胞激素IFNγ的產生則較少，故使糖尿病個案較易感染肺結核[12]。

另外，糖尿病結核個案比一般結核病個案之免疫力差，尤其是高血糖時。顏的研究[13] 發現肺結核個案合併有糖尿病時，其周邊血中巨噬細胞所產生的細胞激素IL-12與氧活性份子（Reactive oxygen species, ROS）功能變差，故使得糖尿病結核個案較一般結核個案預後較差。Stalenhoef等人的研究發現肺結核合併糖尿病之個案，其產生IL-12與IFNγ較低，且血糖愈高，IL-12與IFNγ愈低。若服用抗結核病藥物治療時，IFNγ會回到正常，但若血糖控制不好，會再使IFNγ降低[12]。

從另一方面來看，結核病會導致糖尿病嗎？結核病是種感染性的疾病，故會引起血糖上升。有研究顯示從葡萄糖耐受試驗來看，結核病個案有較差之葡萄糖耐受情形。Basoglu等人的研究針對58位無糖尿病之結核病個案與23位肺炎個案，給予葡萄糖耐受試驗，結果發現在肺炎個案，有4人葡萄糖耐受試驗異常（0位葡萄糖耐受不良，4位糖尿病）。在結核病個案中，有11人葡萄糖耐受試驗異常（6位葡萄糖耐受不良，5位糖尿病），這些葡萄糖耐受試驗異常個案經抗結核藥物治療後，葡萄糖耐受試驗結果皆回到正常，其表示結核病導致的血糖上升經治療後是可回復的[14]。而目前並無證據證實結核病會引起糖尿病的發生。

糖尿病結核與非糖尿之結核個案之人口學、臨床表現與治療結果的分析

一、人口學

在人口學方面，Restrepo 等人研究發現在墨西哥邊緣，糖尿病結核比非糖尿之結核較易發生在女性與年紀大之個案。在美國南邊城市德克薩斯，糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案較易發生在40歲以上與西班牙裔種族[15]。而Ponce-De-Leon等人針對1995至2003年，581名被診斷結核病個案（其中糖尿病個案佔172位）作分析，結果發現糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案其年紀較大（平均值爲53歲 vs 39歲，P＜ 0.05），然而在性別方面無顯著差異。而在所有年紀中，糖尿病結核個案以45-64歲最常見[16]。Alisjahbana等人的研究也發現糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案其年紀較大(平均值爲45歲 vs 27歲，P＜ 0.05)，然而在性別方面無顯著差異[8]。綜合以上，糖尿病結核較易發生於中老年人，性別與種族需要更多研究來探討。

二、臨床表現

在臨床症狀方面： Ponce-De-Leon 等人的研究發現，在墨西哥，糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案BMI有顯著差異，糖尿病結核個案BMI較低（P＜ 0.0001），其咳嗽、發燒等症狀無顯著差異[15]。而Alisjahbana等人在印尼的研究也發現在印尼糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案其體重減輕與無法執行工作或日常活動較顯著（P＜ 0.05），而咳嗽、咳血、呼吸困難、發燒、夜間盜汗雖較常見，但統計上無顯著差異[8]。然而，國內研究卻發現糖尿病肺結核個案比非糖尿之肺結核個案容易有發燒、咳血，其相對危險比分別爲2.2與2.6，但咳嗽、體重減輕、食慾不振、胸痛、疲憊、夜間盜汗等症狀無統計上顯著差異[17]。這些結果的差異可能是不同的人口學特徵導致。

在影像學方面：Chen等人針對南部某醫院於2001年至2002年肺結核個案作探討，分爲174

位非糖尿之結核個案與68位糖尿病結核個案做比較，其結果發現兩組肺部最常發生病灶皆在上葉，然而糖尿病結核個案有較高比率肺部有空洞、雙側肺部下葉或多葉有病灶且達統計上顯著差異（P＜0.05）[18]。Perez-Guzman等人針對192位肺結核個案與130位糖尿病結核個案做比較，其研究發現無論任何年齡群，糖尿病結核個案有較高比率肺部下葉有病灶及空洞，可能是因爲在糖尿病個案，肺部下葉之肺泡氧氣壓力較高所致[19]。Wang 等人的研究發現糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案CXR空洞（OR: 1.91）、實質（OR: 2.23）、肺部下葉有病灶（OR: 2.04），但肋膜積水無顯著差異[17]。綜合以上，糖尿病結核個案較一般結核個案有較高比率肺部空洞及下葉病灶。

在痰液結果方面，Chen等人的研究發現糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案之痰塗陽性率較高且達統計上顯著差異（P＜0.05），然而痰培養則無顯著差異[18]。Leung等人的研究發現糖尿病比沒有糖尿病個案，其痰培養陽性比率爲1.91（P＜ 0.01），糖化血色素高於7%以上比7%以下，其發生痰培養陽性比率爲3.08(P＜ 0.01)[10]。此外，在藥敏試驗方面，Fisher-Hoch等人研究發現在德州與墨西哥2878結核病個案中，共有161位個案有多重抗藥性結核病個案(Multidrug resistant tuberculosis; MDR-TB；同時對INH與RIF抗藥)，而其中有51位（31.6%）個案有第2型糖尿病。經過控制年紀、性別、物質濫用、HIV感染與先前結核病感染等因子後，在德州，糖尿肺結核個案比非糖尿之結核個案有較高比例成爲多重抗藥性結核病個案，其相對危險比爲2.14，而在墨西哥也有相同情形，其相對危險比爲1.80[20]。

三、治療結果

在治療結果方面，美國的研究發現糖尿病結核個案之死亡率是單純結核病個案之6倍。糖尿病結核個案之痰陰轉時間比單純結核病個案慢，爲平均49天比39天，2個月痰培養陰轉比率類似，但治療失敗率爲6.7%比4.1%[9]。在印尼地區的研究發現糖尿病結核個案在治療後2個月痰塗仍陽性的比率爲非糖尿病之結核個案之1.90倍（P＜ 0.05），其治療後6個月痰培養仍陽性的比率爲7.65倍（P＜0.05）[8]。在土耳其的研究發現糖尿病結核個案治療後2個月痰塗與培養仍陽性的比率爲非糖尿病之結核個案之5.25倍（P＝0.002）[21]。在台灣， Wang 等人的研究發現糖尿肺結核個案比非糖尿之結核個案治癒率及完成治療率較差，相對危險比爲2.9，其死亡率也較高，相對危險比爲2.56[17]。綜合以上，無論國內外研究，糖尿病結核個案比非糖尿之結核個案之治療結果較差。

糖尿病結核個案之照護建議

一、早期診斷早期治療

糖尿病是發生結核病之高危險群，故衛教糖尿病個案預防結核病感染策略是很重要的。另外，對糖尿病個案做例行性的結核病篩檢應該加以鼓勵且將結核病個案接觸者中，有糖尿病者列爲結核防治之高危險群，落實接觸者檢查並對潛伏結核感染個案投與預防性治療（Treatment of Latent tuberculosis infection），尤其是年紀超過45歲以上的個案，以早期發現個案，早期治療，以減少社區的傳播[4,6,16]。

而糖尿病個案若CXR肺部下葉有病灶，經以抗生素治療仍久久不癒者，診治醫師也應該懷疑是否有合併結核病的可能，以及早接受必要檢驗。而結核病灶只集中在肺部下葉的結核病患，最好也一併接受糖尿病篩檢[4,6]。

二、驗痰之重要性

痰液的結果可以做爲個案之傳染力、藥敏報告與治療情況之參考。由於糖尿病結核個案之痰陽比率較高，治療失敗率較高，故定時之驗痰是很重要的。當個案爲痰陽個案時，需要每個月驗痰至培養陰性爲止。若個案的痰一直未陰轉，則需評估驗痰品質、個案服藥之遵從度與藥物劑量、種類是否足夠。另外，此類個案較容易產生抗結核主要用藥之抗藥性，例如：Isoniazid (INH) 或 Rifampicin (RIF)，故建議此類個案需留意個案之藥敏試驗或送genotype提早鑑定個案是否爲MDR-TB個案，以早期投與適合的藥物治療。

三、血糖的控制

當糖尿病個案血糖控制不佳時易罹患結核病。若已罹患結核病，高血糖會影響抗結核藥物之成效而影響治療。故血糖控制對糖尿病個案是非常重要的。美國糖尿病衛教學會指出糖尿病個案應將糖化血色素控制在 7%以下，飯前血漿血糖在70-130 mg/dL，飯後血漿血糖＜180 mg/dL[22]。由於結核菌導致個案身體的炎症反應，會加重個案高血糖的情形，故在結核病感染期間，糖尿病個案應需密切監測血糖，並在飲食、運動、藥物作適當的調整。在飲食方面，專業人員需要依個案的情況（例如：工作量與體重）給予適宜的飲食衛教，其飲食處方需要主食類、蔬菜類、水果類、肉魚豆蛋類、奶類、油脂類等六大類食物均衡，而若血糖控制不好，由於醣類食物是影響血糖最主要的食物，要注意個案醣類食物（主食類、奶類、水果類）的攝取量。而有些個案會因爲服用抗結核病藥物會有噁心感而影響食慾，這些藥物可以改成飯後服用[22-24]。在運動方面，要衛教個案運動之安全性，若血糖超過250 mg/dL，最好等血糖穩定後再運動，而若血糖控制穩定，則鼓勵個案每週至少有150分鐘以上中等程度的有氧運動，其運動強度爲最大心跳數率50-70%。在藥物方面，可能因感染導致口服降血糖藥效果不佳，可以輔以胰島素治療[22,23]。

四、藥物治療之調整

當糖尿病個案罹患結核病時，個案需要服用抗糖尿病與抗結核病用藥。然而，文獻指出抗結核病藥物會影響抗糖尿病藥物之療效[1]。在抗結核病藥物中，RIF爲第一線之主要用藥。然而此藥也是新陳代謝酶（例如：cytochrome P450 system enzymes）之強力誘導劑。當此酶被誘導，會加速其他藥物之代謝率而減少他藥之治療效果。糖尿病之口服降血糖藥，例如：磺醯尿素類(sulfonylureas)、美格替奈類(meglitinide)與thiazolidinediones類(TZDs)藥物之代謝皆與此系統酶相關。故當糖尿病結核個案使用磺醯尿素類、美格替奈類或TZDs類之降血糖用藥，同時與RIF藥物一起治療時，會加速上述降血糖藥物之清除，而降低其血中濃度，故需要注意降血糖藥物之調整[1,25]。

另一方面，糖尿病也會干擾抗結核病藥物的治療。Nijland等人針對17位糖尿病合併結核病個案與17位年紀性別相同非糖尿病之結核病個案，所有個案每週服用600 mg INH、450 mg RIF與230 cc的水，各於服藥前、後2, 4, 6小時抽血，結果發現在0-6小時期間的血液，血漿血糖與血中RIF濃度呈顯著負相關。表示有糖尿病及血漿血糖越高，其RIF在血中濃度愈低。而當血中RIF濃度低時，易引起糖尿病結核個案產生抗藥性及治療失敗[26]。此外，糖尿病可能引起個案口服吸收改變、降低藥物與蛋白質結合與腎功能不全等情況。這些情況皆會影響抗結核病藥物之血中濃度，故藥物濃度的監測是可以考慮的[1]。另外，由於糖尿病個案之痰液陰轉率及治療成功率較差，故可能會比一般結核個案治療較長的時間。若治療滿2個月痰培養持續陽性的糖尿病結核個案，可考慮延長治療3至6個月抗結核用藥[24]。

五、藥物副作用之監測

結核病主要藥物副作用與糖尿病合併症之症狀是相互重疊的。結核病用藥常見副作用包括神經病變（INH藥物副作用）、皮膚搔癢（INH, RIF, PZA藥物副作用），視力模糊（EMB藥物副作用）、腎衰竭（Streptomycin藥物副作用）與腸胃症狀（INH, RIF, PZA藥物副作用）[24]。這些症狀也是糖尿病個案常面臨之症狀，尤其是高血糖發生時。故血糖的監測與藥物服用前後之症狀評估是很重要的，其可以協助釐清是由糖尿病引起、結核病藥物所引起，或兩者共同引起。此外，糖尿病個案服用抗結核藥物，易導致視力問題副作用的發生，應定期檢查個案視力。抗結核EMB藥物所引起的視力問題除了視力模糊外，尚包括紅綠色盲，而糖尿病是不會引起紅綠色盲，故服用EMB藥物之個案應至少按月檢查視力與辨色力，而糖尿病個案可以藉由眼底鏡的檢查來發現視力問題[24]。另外，當糖尿病結核個案服用INH，應同時給予Vit B6的使用，以避免神經病變症狀之發生[1]。

結論

近年來，糖尿病個案愈來越多，由於其比

一般個案有更高的結核病發生率，醫療專業人員應加強糖尿病個案對於結核病防治之認知，以減少結核病的發生。此外，當糖尿病個案併發結核病會比一般結核病個案，有其特殊的臨床表現與較差的治療效果，故醫療專業人員應該對糖尿病結核個案的照護有進一步的認識，以促進個案的健康。

參考文獻

1. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis 2009; 9: 737-46.
2. WHO. Diabetes 2008. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/. Accessed April 20, 2010.
3. 全民健康保險局。全民健保不同定義糖尿病病人盛行率比較 2005。Available at: http://www.nhi.gov.tw/webdata/ AttachFiles/Attach_2121_1_940422-1.pdf4. 引用2010/4/20。
4. 龔佩珍、蔡文正、張淳堆。糖尿病對結核病之相對危險性及合併糖尿病結核病患者之需求調查 2004。臺中健康暨管理學院。Available at:http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=12535&ctNode=1679&mp=1. 引用2010/4/20。
5. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. BMC Public Health 2007; 7: 234-41.
6. 王培東、李燕鳴。臺北市登錄之結核病發生率及其共生疾病分析。北市醫學雜誌 2005；2：37-46。
7. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLOS Medicine 2008; 5: 1091-101.
8. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 2007; 45: 428-35.
9. Dooley K E, Tang T, Golub JE, et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. Am J Trop Med Hyg 2009; 80: 634-9.
10. Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. Am J Epidemiol 2008; 167: 1486-94.
11. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. CID 2008; 47: 634-41.
12. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 97-103.
13. 顏嘉良。探討糖尿病對肺結核病患自然性免疫反應之影響 2007。國立成功大學：微生物暨免疫學研究所碩士論文。
14. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, et al. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54: 307-10.
15. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. Epidemiol Infect 2007; 135: 483-91.
16. Ponce-De-Leon A. Garcia-Garcia Ma de L. Garcia-Sancho MC, et al. Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. Diabetes Care 2004; 27: 1584-90.
17. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. Epidemiol Infect 2009; 137: 203-10.
18. Chen PC, Wang TH, Chen JW, et al. Impact of age and diabetes on the chest radiography presentation of patients with pulmonary tuberculosis. Thoac Med 2003; 18: 322-8.
19. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1738-40.
20. Fisher-Hoch SP, Whitney E, Mccormick JB, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2008; 40: 888-93.
21. Guler M, Unsal E, Dursun B, et al. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. Int J Clin Pract 2007; 61: 231-5.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care 2009; 32: 13-61.
23. 中華民國糖尿病衛教學會。糖尿病衛教核心教材2007。台北：中華民國糖尿病衛教學會。
24. 行政院衛生署疾病管制局：結核病診治指引（第三版）2008。Available at: http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=5710&ctNode=1540&mp=230。引用2010/4/20。
25. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al. Pharmacokinetic interactions with Rifampicin. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 819-50.
26. Nijland HMJ, Ruslami R, Stalenhoef JE, et al. Exposure to Rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. Clin Infect Dis 2006; 43: 848-54.

Convergence of the Diabetes Mellitus and Tuberculosis Epidemics

Mei-Fang Chen[1,2], Ruey-Hsia Wang[1], Min-Nan Hung[2], Li-Jen Lin[2], Chi-Chuan Huang[2], Shw-Ling Chen[3], and Hui-Ching Chiou[2]

[1]School of Nursing, Kaohsiung Medical University;
[2]Fifth Branch, Centers for Disease Control, Taiwan;
[3]Department of Nursing, Kaohsiung Municipal United Hospital

Co-presence of diabetes and tuberculosis, which are expected to be among the most common diseases in the 21st century, is not uncommon. The difficulties faced by people treated for both diseases simultaneously have a major influence on their life quality. This article explored the mechanisms of diabetes with tuberculosis, analyzed patient characteristics, clinical presentation, and treatment outcomes in tuberculosis patients with or without diabetes and suggested several principles for optimizing their care. The analytical results of this study provide a reference not only for clinical treatment and community care for this important patient group, but also for establishing infection control policies. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 344-349)