

結核病血液學變化

林俊良¹ 楊文達²

衛生福利部台中醫院 ¹血液腫瘤科 ²內科

摘要

根據世界衛生組織(World Health Organization; WHO)估計截至目前為止全球約有22億人口被結核菌感染。2013年全球結核病(tuberculosis; TB)新發病數約900萬人,150萬結核病人死亡。台灣2013年新增11,528名結核個案,發生率為每10萬人口49.4例,其中609人死亡。自2006年疾病管制署推動「結核病十年減半全民動員計劃」以來,雖然發生率與死亡率有明顯下降趨勢,結核病至今仍是台灣與全球公共衛生重大威脅之一。

傳統結核病知識偏重於結核病的臨床表現、細菌學和影像學檢查判讀,結核伴隨的血液學變化相當多樣化,卻常被臨床醫師忽略而延遲診斷。結核病的血液學變化以正球性貧血(normocytic anemia),嗜中性球(neutrophils)為主的白血球增多(leukocytosis)和血小板增多(thrombocytosis)較常見。少數個案可能出現較嚴重的貧血(Hb<10g/dl),白血球減少或顆粒性白血球缺乏,淋巴球減少(lymphopenia),類白血病(leukemoid)反應,血小板減少(thrombocytopenia),全血球減少(pancytopenia),瀰漫性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation; DIC)及深部靜脈血栓(deep vein thrombosis; DVT)等,嚴重的血液病變常見於散播型結核(disseminated TB),但也可出現在單純的肺內結核病人。其中粟粒性結核病(miliary TB)所造成的骨髓壞死、血球吞噬現象及全血球減少,是預後不良的指標,需特別注意。

血液學病變主要經由結核病免疫發炎反應及其釋放的細胞激素(cytokines)造成。因此,快速診斷結核病並提供有效治療,阻斷結核相關免疫發炎反應,才是最佳治療方式及影響預後的主要因素。本文擬就結核感染相關的血液學異常變化及其致病機轉加以闡述,尤其強調肺外結核病,應做為不明原因發燒鑑別診斷之參考。

關鍵詞：結核病(Tuberculosis; TB)
貧血(Anemia)
全血球減少(Pancytopenia)
淋巴球減少(Lymphopenia)
瀰漫性血管內凝血(Dessiminated intravascular coagulation; DIC)
深部靜脈血栓(Deep vein thrombosis; DVT)

前言

結核病(tuberculosis; TB)至今仍然是全球公

共衛生重大威脅之一。根據世界衛生組織(World Health Organization; WHO)估計2013年全球結核病新發病數約900萬人,每年約有150萬結核病

人死亡¹，相當於每21秒就有一名結核病人過逝。台灣2013年仍有11,528名新案例，發生率相當於每10萬人口49.4例，609人死於結核病，屬於結核病中度盛行的國家²，雖然自2006年疾病管制署推動「結核病十年減半全民動員計劃」以來，發生率與死亡率都呈下降趨勢，但仍是第三類法定傳染病中，確定個案及死亡數最多的傳染疾病³，顯示結核病至今仍是台灣很重要的公共衛生問題，也是內科常見的疾病之一。

結核病是由結核分枝桿菌(*mycobacterium tuberculosis*)引起的慢性消耗性感染疾病，單獨侵犯肺臟部位的肺部結核(*pulmonary TB*)約佔九成，如侵犯肺臟以外的器官稱之為肺外結核(*extra-pulmonary TB*)，台灣常見的肺外侵犯部位包括：淋巴結核、肋膜結核、骨結核、腦膜結核等⁴。肺結核在呼吸道症狀有咳嗽、咳血、胸痛、呼吸困難、呼吸衰竭等，在全身性症狀有發燒、食慾不振、體重減輕、倦怠、夜間盜汗等⁴，由於這些症狀或徵象都屬於非特異性的，因此結核病的診斷仍需參考結核病例接觸史或治療病史，胸部X光影像，及最重要的實驗室細菌學診斷；含耐酸菌染色、分枝桿菌培養和鑑定、分子生物學檢測。其他如血清學及週邊血液檢查雖特異性不高，但在整體病情評估，仍有其重要性⁴。臨床上還有一些病人是以不明熱(*Fever of unknown origin; FUO*)來表現，病因分類中仍以感染(包括結核病)佔第一位，其他原因包括腫瘤、結締組織疾病、其他疾病(酒精性肝炎、肉芽腫性疾病、腦腫瘤或中風影響體溫控制中心)及未能診斷的情況五大類，除詳細的病史問診、身體檢查和影像檢查外，實驗室檢驗中的週邊血液檢查、骨髓或淋巴切片檢查及培養，對肺外結核診斷也有一定的幫助⁵。本文將針對結核病相關的血液學異常變化及其可能機轉加以整理，以供臨床醫師診治病人及告知病情之參考。

結核致病機轉及免疫概述

結核免疫反應包括非特異性或先天性(*innate*)免疫及感染後產生的特異性或獲得性(*adaptive*)細胞免疫。易感宿主(*susceptible host*)

吸入帶有結核分枝桿菌的感染性飛沫(*droplets*)到達肺泡或末端細支氣管時，肺泡內的巨噬細胞(*macro-phage*)將結核菌吞噬，是人體面對結核菌的第一道防線；經活化且功能正常的巨噬細胞可將結核菌溶解並消滅，使感染不會發生(有七成的家庭接觸者並未因暴露而發生結核感染)，反之，當巨噬細胞功能不佳時，不僅無法消滅結核菌，結核菌反而利用巨噬細胞營養在細胞內進行繁殖，當分裂繁殖達一定數量後，巨噬細胞破裂並釋放成千上萬結核桿菌，這個數量已足以引發宿主啟動細胞性免疫反應⁴。

發炎反應過程中，人體骨髓幹細胞(*stem cell*)會分化成嗜中性球與單核球，單核球再轉化為巨噬細胞，巨噬細胞受結核菌細胞壁抗原成分(磷脂)刺激，可分化成類上皮細胞及Langhans giant cell，加強圍堵及吞噬結核菌能力。初次感染病灶(*primary complex*)內的結核菌被嗜中性球及巨噬細胞包圍吞噬後所引發的免疫反應，最後形成典型的乾酪性壞死(*caseous necrosis*)和肉芽腫(*granuloma*)等病理變化⁶。

經活化的巨噬細胞將抗原表達並活化T淋巴球，致敏化T細胞成為記憶性T細胞，當再遭遇結核菌時記憶性T細胞則會增殖活化並釋放各種細胞激素，吸引並活化巨噬細胞阻止細菌增殖，即所謂遲發型過敏反應(*delayed-type hypersensitivity; DTH*)⁷。儘管人體產生細胞免疫反應，初次感染病灶內的結核菌仍可能進入淋巴管或淋巴結中，經胸管進入血液循環，或直接穿過血管造成血行散播性結核(*disseminated TB*)，將結核菌帶到肺外其他器官及體腔(肺外結核)^{4,7}。

結核病因慢性發炎反應可導致廣泛的血液異常變化(表一)⁷，較常見到貧血(*anemia*)及白血球增多(*leukocytosis*)現象，偶可見類白血病(*leukemoid*)反應或白血球減少(*leucopenia*)等血相變化^{4,6}。粟粒性結核病(*miliary TB*)可因直接侵犯骨髓，造成骨髓造血不良性貧血(*aplastic anemia*)及全血球減少(*pancytopenia*)現象^{4,7}。本文整理過去國內外相關文獻，從結核免疫反應機制對血球細胞、凝血功能及骨髓造成的影響加以討論，至於抗結核藥物治療所造成的副作用

用，如溶血性貧血、血小板缺乏、白血球減少或顆粒性白血球缺乏症、嗜伊紅性白血球增多症等血液學變化，不在本文探討範圍。

結核病引起的血液學變化

一、貧血 (Anemia)

結核引起貧血之機轉可能透過結核慢性發炎過程中所產生的 IFN- γ 、IL-1、TNF- α 等細胞激素影響紅血球的生成。其致病機轉包括 (一) 抑制紅血球生成素 (erythropoietin; EPO) 的生成。(二) 抑制紅血球前驅細胞如 CFU-E 或 BFU-E 的增殖與分化，並誘導紅血球前驅細胞提早凋亡。(三) 降低紅血球前驅細胞膜上紅血球生成素接受器 (EPO-receptor) 的表現⁸⁻¹¹。如 TNF- α 會直接抑制造血相關基因和紅血球生成素接受器的製造，也會活化 GATA-2 (抑制 EPO 基因之轉錄)，阻斷 HIF-1 α 所調控的紅血球生成素之製造^{9,10}。(四) 發炎產生的自由基 (free radicals) 和 TNF- α 會加速紅血球老化及凋亡，縮短紅血球半衰期，造成巨噬細胞吞噬紅血球現象 (erythrophagocytosis) 增加^{12,13}。

另一個造成貧血的原因可能和鐵質利用失衡有關，發炎過程中產生的 IL-1、IL-6 及 IL-10 會促使 (一) 儲鐵蛋白 (ferritin) 形成，增加鐵質儲存於網狀內皮系統中⁸。(二) IL-10 可活化巨噬細胞膜上運鐵蛋白接受器 (transferrin-receptor) 與運鐵蛋白 (transferrin) 之結合，增加巨噬細

胞對鐵攝取和儲存¹⁴。(三) IL-6 與細菌脂多醣 (lipopolysaccharide; LPS) 會刺激肝臟製造鐵調節素 (hepcidin)，來抑制運鐵素 (ferroportin 1; Fpn1)，因而減少十二指腸腸道細胞、網狀內皮系統中巨噬細胞及肝臟細胞內儲存的鐵釋放至血中^{15,16}，當腸細胞自然剝落時，可造成鐵質流失。(四) IFN- γ 、TNF- α 和細菌脂多醣則會刺激巨噬細胞膜上二價金屬運輸體 (divalent metal transporter-1; DMT1) 的合成，增加巨噬細胞對鐵的吸收與儲存，減少血中鐵的再循環利用¹⁷，造成生理性血鐵過少 (hypoferremia)，自然減少紅血球生成量。(五) 部份研究認為結核菌會合成及釋放一種低分子量，對鐵有超高親合力的三價鐵螯合劑 (siderophores)，並讓鐵能順利通過細菌細胞壁，但當細菌內鐵處於飽和狀況下則會對三價鐵螯合劑進行負向調控，藉由競爭宿主體內的鐵得以存活，造成宿主可利用的鐵減少^{18,19}。

過去文獻依血紅素 (hemoglobin; Hb) 定義標準不同，結核個案發生貧血的盛行率從 16% 至 94% 不等^{7,20-24}，臨床上，以輕度貧血 (Hb > 10g/dl) 較為常見，而且以正球性 (normocytic) 和正血色性 (normochromic) 貧血居多 (約 66-72%)^{8,20,21,24}，小球性 (microcytic) 貧血次之^{4,20,24}，而巨球性 (macrocytic) 貧血則極少見^{25,26}，女性及老年人是發生結核性貧血危險因子之一²⁰。2006 年韓國 Lee 等人觀查 880 名結核病人²⁰，診斷貧血 (男性 Hb < 13.0 g/dl，女性 Hb

表一：結核病的血液學變化 (Hematologic changes in tuberculosis)

貧血 (Anemia)

白血球變化 (Leucocyte changes)

白血球減少 (Leucopenia) 或白血球增多 (leucocytosis)

淋巴球減少 (Lymphocytopenia)

嗜中性球減少 (Neutropenia) 或嗜中性球增多 (neutrophilia)

單核球減少 (Monocytopenia) 或單核球增多 (monocytosis)

血小板減少 (Thrombocytopenia) 或血小板增多 (thrombocytosis)

全血球減少 (Pancytopenia)

深部靜脈血栓 (Deep vein thrombosis; DVT)

瀰漫性血管內凝 (Disseminated intravascular coagulation; DIC)

參考資料來源：Sharma SK. Tuberculosis. In: Sharma SK, Mohan A, Raviglione MC, eds. Jaypee Brothers Medical Publishers(P) Ltd. 2nd ed. New Delhi, DEL, India. 2009; 542.

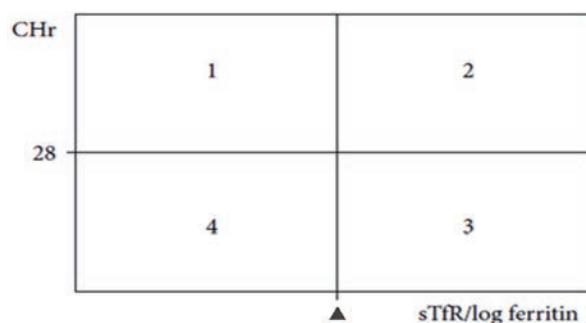
< 12.0g/dl)的盛行率約三成，其中71.9%是正球形貧血且多為輕度(Hb > 10g/dl)，Hb < 10g/dl的個案約只有5%。2009年Eishi等人對伊朗的結核病人觀察報告顯示²¹，約有八成個案有貧血現象(男性Hb < 13.0g/dl，女性Hb < 12.0 g/dl)，其中約有21.2%為嚴重貧血(男性Hb < 8.0g/dl，女性Hb < 7.0g/dl)。2013年印度Yaranal等人研究指出²⁴，大約74%結核個案有貧血(男性Hb < 13.5g/dl，女性Hb < 12.5g/dl)，其中66.2%為正球形貧血，約30%個案血紅素低於10g/dl，可見不同的國家隨著經濟水平或醫療資源不同，影響發生結核性貧血的盛行率及嚴重度。

一般而言，經過抗結核藥物治療後，多數可獲得改善或恢復正常^{20,22,23}。依據Lee等人研究²⁰，個案於抗結核藥治療平均119天後，約64%個案貧血可恢復。另一篇阿拉伯報告指出²²，結核貧血個案於抗結核藥物治療六週後，血紅素及紅血球容積比有顯著回升($p < 0.001$)。Al-muhammadi等人調查發現²³，個案經抗結核藥物六個月治療後，貧血獲得明顯改善(男性平均Hb從9.95g/dl恢復至13.9g/dl，女性平均Hb由8.87g/dl回復至13.2g/dl)。

臨床上，鐵劑的補充或許可以矯正因缺鐵所引起之輕度至中度貧血²⁷，但從前段引起鐵質利用失衡的病理機轉中可以理解，補充過量的鐵可能助長結核菌的繁殖，加速疾病惡化²⁸。將鳥類分枝桿菌植入老鼠的動物試驗顯示，補充鐵反而會增加在肝臟、脾臟以及肺部中細菌數量，另外，從母系 Balb/C 老鼠實驗也證實鐵補充會增加結核菌對脾臟和肺部的毒性²⁸，所以鐵劑的補充還需要參考更多實驗室指標，如網狀紅血球血紅素含量(Reticulocyte hemoglobin content; CHr)或血中運鐵蛋白接受器(serum transferrin-receptor; sTfR)與鐵蛋白(serum ferritin; sFt)的比值(sTfR/log sFt ratio)等數據²⁹，來區別缺鐵性貧血或功能性血鐵不足，當病人處於發炎情況下，功能性血鐵不足(functional iron deficiency; FID)和慢性疾病造成之貧血(anemia of chronic disease; ACD)很難區分，可以使用sTfR和C反應蛋白(C-reactive protein; CRP)來作判讀，當病人CRP ≤ 5 mg/L且sTfR/

log ferritin ratio > 1.5或是當病人CRP > 5 mg/L且sTfR/log ferritin ratio > 0.8時，就要考慮有缺鐵之情況存在，因為ferritin會在缺鐵貧血時下降，同時因為急性反應蛋白易受發炎影響，而相對sTfR反而會在缺鐵貧血中上昇，較不受影響。另外可測CHr(reference range: 28-35pg)，當病人CHr < 28pg代表功能性缺鐵，綜合判讀sTfR/log ferritin與CHr的相關性可參考Thomas-plot(圖一)³⁰說明，才能讓補充鐵得到更多效益。矯正結核相關貧血最好的手段是透過抗結核藥物治療來控制病情，達到運鐵蛋白飽和度增加，儲鐵蛋白的濃度下降²⁷，血鐵循環利用上升，自然有利於紅血球的生成。

巨球形貧血通常因維生素B₁₂或葉酸缺乏所致，因結核病引起巨球形貧血個案極少見^{25,26}。在奈及利亞的觀察性研究報告中發現結核個案血中B₁₂的含量與對照組沒有差異，單側或兩側



圖一：Thomas-plot

象限1-代表慢性疾病造成之貧血(anemia of chronic disease; ACD)無功能性缺鐵(functional iron deficiency; FID)

象限2-代表潛在性缺鐵(Latent iron deficiency; LID)

象限3-代表顯著缺鐵

象限4-代表合併有慢性疾病造成之貧血和功能性缺鐵

備註：1. CHr < 28pg定義為功能性缺鐵(FID)

2. ▲當CRP ≤ 5 mg/L，sTfR/log切點用1.5；當CRP > 5 mg/L，sTfR/log切點用0.8

3. FID：iron含量已不足以用來應付合成紅血球前驅細胞，但體內ferritin和骨髓iron stain還在正常範圍內

4. LID：已經有缺鐵但還未真正影響到血色素(hemoglobin)

參考資料來源：Enko D, Wallner F, von-Goedecke A, Hirschmugl C, Auersperg V, Halwachs-Baumann G. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. Anemia 2013; 2013: 3, Figure3.

肺葉結核或散播型結核個案也沒有影響³¹。另一篇文獻也發現，粟粒性結核個案血中葉酸濃度和megaloblastic骨髓變化無關連，造成個案巨球性貧血原因可能為細菌本身而非葉酸缺乏導致³²。由於維生素B₁₂和葉酸缺乏都和腸胃道吸收障礙(malabsorption)有關，當結核個案有不明原因巨球性貧血時，腸道結核應列入鑑別診斷之一²⁶。至於結核菌引起自體免疫溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia; AIHA)和純紅血球再生不良(pure red cell aplasia; PRCA)現象較罕見，只偶於粟粒性結核個案⁷。吾人認為結核病患發生無法解釋之血液學異常時，建議做骨髓檢查以釐清病情。

二、白血球變化(Leucocyte changes)

結核感染後免疫反應機轉包括骨髓stem cell會分化成嗜中性球與單核球，而單核球再轉化為巨噬細胞，這些細胞持續於感染部位參與發炎反應而形成典型的結核性病灶⁶。

過去文獻報告顯示結核個案會有輕度的白血球增多和骨髓細胞(myelocytes)及後髓細胞(metamyelocytes)增加之左移現象(left shift)，亦可稱為骨髓癆現象(myelophthisis)，有不成熟的血球出現於週邊血液，其發生比率介於6%至22%³³。另兩篇來自印度的觀察性研究發現，26%至35%結核個案出現白血球增多(leukocytosis)及嗜中性球增多(neutrophilia)，卻僅有3%病人有出現白血球減少(leucopenia)情形^{24,34}。此外，少數結核個案偶見類白血病(leukemoid)反應，是骨髓血液障壁被肉芽組織破壞造成³⁵，此時要注意是否同時有肝脾腫大、淋巴結病變或骨骼空洞化，特別是骨髓芽細胞(myeloblast)異常增生以排除結核個案同時合併白血病之可能³⁶，基本上20世紀初沒有良好的抗結核藥，所以結核菌後來侵犯骨髓造成嚴重Leukemoid reaction，酷似白血病，但也有急性骨髓性白血病同時併發結核病的個案，兩者不可混淆。

相較於一般結核個案，粟粒性(散播型)結核卻有高達22%結核個案會出現嗜中性球減少(neutropenia)及25%發生白血球減少(leucopenia)

情形^{33,37}。嗜中性球減少可能是發炎反應時嗜中性白血球的需求增加造成細胞遷移作用(margination)所致⁷，另外，粟粒性結核亦可經由骨髓抑制，降低嗜中性球生成，如加上個案有營養不足或飲酒等因素更易造成³⁸，嗜中性球減少已被視為重要的血液學變化。

有關週邊血液淋巴球的變化更是與結核免疫反應息息相關，早期研究觀察到結核菌會引起CD4+淋巴球(T4)減少而導致T4/T8比例下降，但對B淋巴細胞的影響則不明顯³⁹。根據2011年Al-aska等人臨床觀察發現⁴⁰，結核個案有明顯的淋巴球低下(lymphopenia)情形，並同時表現在T4淋巴球計數(556.8 vs 1132.4, $p < 0.001$)及T8計數(1136.0 vs 1461.9, $p < 0.001$)。據文獻推測活化的T細胞(特別是T4)因遷移至肺部肉芽腫或淋巴腺體內，持續參與免疫反應促使週邊血液中淋巴球數量減少⁴⁰，此現象易發生在淋巴結核和肋膜結核，但研究顯示淋巴球減少的程度和影像上病灶嚴重度及結核菌素試驗結果並無絕對關係³⁹。

但2010年Nadeem等人報告指出⁴¹，結核個案有較低的T4細胞(28.8% vs 37.1%, $p = 0.001$)，但卻有較高的T8細胞(34.0% vs 30.2%, $p = 0.048$)。其機轉可能是肺結核於初期感染時，因Th1細胞分泌IFN- γ 和IL-2，促使CD8+淋巴球(T8)和巨噬細胞的活化，以限制結核菌在肺部的生長。已活化的T8也會釋出大量的IFN- γ ，增強Th1細胞的活性⁴²。綜合上述文獻可知，結核個案血中T4較正常人少，至於T8血中變化較不一致。

當血中T4數量過低時結核菌容易經血行散播而產生粟粒性結核。同時比較粟粒性結核與肺結核個案T4數量，發現前者T4顯著較少(247.6 vs 728.6, $p < 0.001$)，而T8數量則無明顯差異⁴⁰。

一般而言，結核個案出現淋巴球減少比淋巴球增多(lymphocytosis)情形來得普遍⁷，其中T4淋巴球減少現象更常見，尤其是粟粒性結核⁴⁰，但不論肺內或肺外結核個案，經有效抗結核藥物治療後，淋巴球數量也會相對性回升^{40,41}。

單核球為肉芽腫形成的主要細胞，臨床上

單核球增多(monocytosis)及單核球減少(monocytopenia)都可發生於結核個案上。結核個案約有一半比率發生單核球減少情形，且可能和疾病嚴重度有關⁷。另一篇文獻提到血行散播性結核病比一般性肺結核更常見到週邊單核球減少及骨髓內組織球性細胞增多(histiomonocytosis)情形³⁷。雖然嗜鹼性球增多(basophilia)以及嗜酸性球增多(eosinophilia)現象也有文獻報告⁷，但臨床重要性仍待探討。

三、血小板變化(Platelet changes)

臨床上，結核個案因急性發炎期反應，會刺激血小板生成(thrombopoiesis)而導致輕微血小板增多(thrombocytosis)現象³³。根據某些研究證實，細胞免疫過程中，受活化的T淋巴球會釋放出IL-6刺激肝臟血小板生成素(thrombopoietin)的增加，誘導巨核細胞(megakaryocytes)增生及促進其成熟形成血小板^{43,44}。在利用卡介苗(BCG)誘導豚鼠肋膜感染實驗中⁴⁵，發現肋膜液中結核免疫反應會啟動活化血液凝固途徑，促使血小板增多及凝血酵素(thrombin)形成，減少纖維蛋白溶解(fibrinolysis)。Unsal 等人也觀察到⁴⁴，結核個案中血小板增多者比血小板正常組有較高的IL-6濃度(117.9 pg/ml vs 34.5 pg/ml, $p < 0.001$)，且血中IL-6濃度和血小板計數呈現正相關($r = 0.36, p = 0.004$)，與痰液耐酸菌陽性價數也呈低度正相關($r = 0.27, p = 0.03$)，因此，造成血小板增多現象，IL-6是其中因素之一。

血小板減少(thrombocytopenia)通常是抗結核藥物治療的併發症，然而結核感染過程也可造成血小板減少⁴⁶，但多數個案不會產生明顯的出血情況⁷。造成血小板減少的機轉可能經由與結核免疫反應相關或非相關兩種途徑。

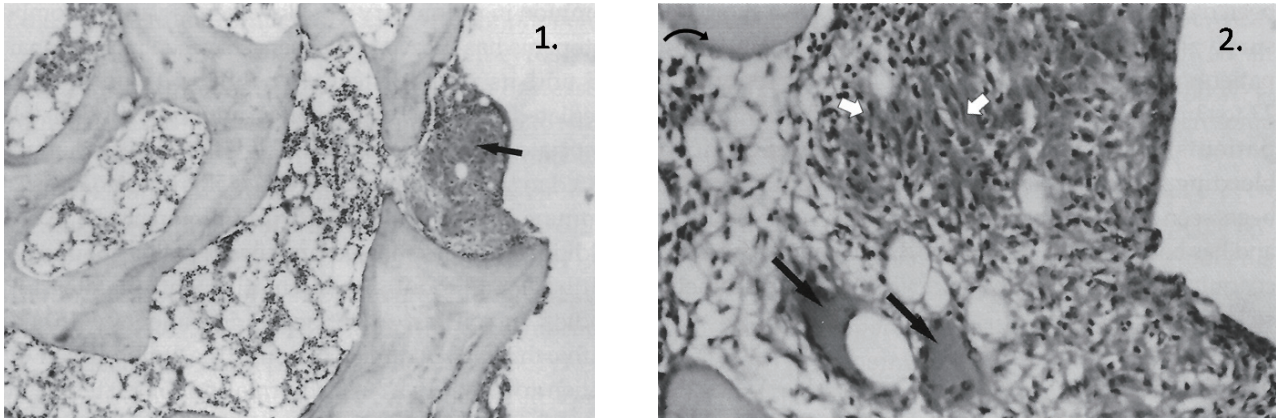
相較於血小板增多(thrombocytosis)較常出現在一般肺結核病人身上，造成血小板減少(thrombocytopenia)之非免疫機轉較常發生在嚴重結核個案，文獻報告顯示粟粒性結核個案約有23%至43%可發生血小板減少症⁷，大多與脾功能亢進導致部分血小板、紅血球及淋巴球等造血細胞被阻留在脾臟，脾內單核-巨噬細胞系統過度活化，吞噬(hemophagocytosis)和破壞血小

板，或直接侵犯造成骨髓壞死，導致造血細胞減少，嚴重感染如出現嚴重噬血症候群(hemophagocytic syndrome; HS)，恐會有致命危險^{47,48}。

結核免疫相關(immune mediated)機轉亦可造成血小板減少症，偶而出現在肺部、淋巴結、縱隔腔及粟粒性結核個案⁶，其機制可能經由產生抗血小板自體抗體或經由血小板表面特異性抗原，與血清中IgG分子上的Fab片段(fragment)結合，然後通過IgG分子上的Fc片段與巨噬細胞結合，致使血小板被吞噬和破壞⁴⁹。據推測，結核桿菌可以刺激B淋巴球產生抗血小板抗體，導致血小板減少⁵⁰，與特發性血小板低下引起的紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP)不同之處在於這些個案的血小板相關抗體並不會與健康捐血者的血小板產生反應，且經靜脈注射免疫球蛋白可改善血小板低下情形⁷。另外，少數淋巴及肺部結核個案出現血栓性血小板減少性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)，推測可能和IL-1直接作用於血管內皮細胞增加凝血病變活性有關⁷。

四、全血球減少(Pancytopenia)

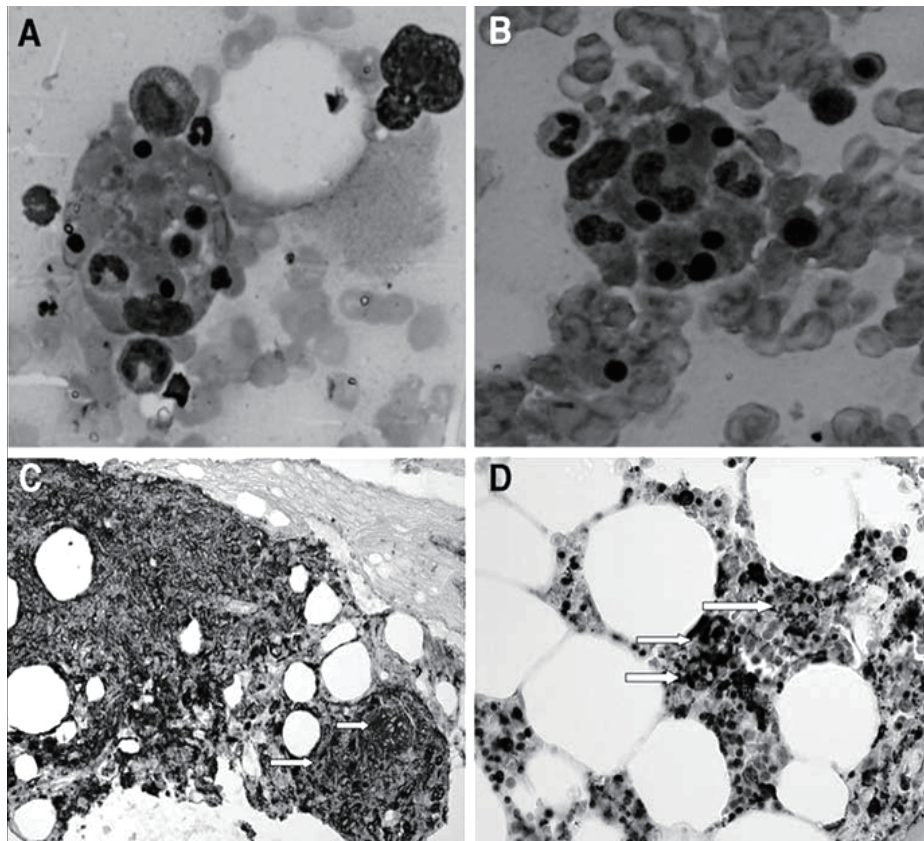
全血球減少(pancytopenia)主要發生於粟粒性結核病人，在肺結核個案中很罕見且多數是因為抗結核藥物毒性所致⁷。依據Cassim等人調查發現⁵¹，粟粒性結核個案可能因脾腫大(splenomegaly)，脾功能亢進造成全血球減少，且經脾切除術後可獲得改善。另有研究發現粟粒性結核導致全血球減少可能是(一)結核菌侵犯骨髓造成骨髓細胞過少所致⁵²，骨髓切片檢查可以排除掉其他可能原因，比如再生不良性貧血和其它造成骨髓侵犯之可能性，當骨髓切片發現類上皮細胞肉芽腫(epithelioid cell granuloma)、Langhans giant cell與局部壞死(focal necrosis)，就可以當作確診之依據(圖二)⁷；(二)巨噬細胞過度的吞噬作用(hemophagocytosis)⁵³所致，噬血症候群(hemophagocytic syndrome)於週邊血球形態學可發現，巨噬細胞吞噬紅血球、白血球與血小板情形(圖三)⁵⁴。經過及時有效抗結核藥物治療後都能獲得改善⁷。



圖二：結核性骨髓病理變化

1. 骨髓切片右上角呈現由類上皮細胞(epithelioid cell)及Langhans giant cell組成的結核性肉芽腫 (granuloma) (實心箭頭) (H&E x 100)
2. 骨髓切片呈現骨小樑 (bone trabeculae) (弧形箭頭)、類上皮細胞 (epithelioid cell) (空心箭頭) 及 Langhans giant cell (實心箭頭) (H&E x 400)

參考資料來源：Sharma SK. Tuberculosis. In: Sharma SK, Mohan A, Raviglione MC, eds. Jaypee Brothers Medical Publishers(P) Ltd. 2nd ed. New Delhi, DEL, India. 2009; p546, Figure 37.1, Figure 37.2.



圖三：A. B. Bone marrow aspiration showing one histiocyte engulfed one neutrophil and several normoblasts. Leu's stain x400. C. There are two granulomas (arrow) surrounded by CD68 positive epithelioid histiocytes. Immunostain CD68 x200. D. Erythroid cells engulfed by CD68 positive histiocytes (arrow) are characteristic feature for hemophagocytosis. Immunostain CD68 x400.

參考資料來源：Su NW, Chen CK, Chen GS, Hsieh RK, Chang MC. A case of tuberculosis-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient under hemodialysis. Int J Hematol 2009; 89: 298-301.

五、凝血異常(Coagulation abnormalities)

結核個案產生瀰漫性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation; DIC)現象已被證實⁷，觀察這群個案發現，活化部分凝血活酶時間(partial thromboplastin time)及凝血酶時間(thrombin time)增加且抗凝血酶III(antithrombin III; AT-III)活性降低。台灣Wang JY等人曾統計833位結核病人發現⁵⁵，有27位(3.2%)個案因結核造成DIC，其中25.9%是粟粒性結核個案，發生DIC個案有高的死亡風險(63%)，臨床上及早投予抗結核藥物治療可獲得改善。

結核個案大概有3%至4%深部靜脈血栓(deep vein thrombosis; DVT)發生率⁵⁶。根據Robson等人臨床觀察顯示⁵⁷，當結核個案呈現血小板增多、血漿纖維蛋白原(fibrinogen)及纖維蛋白溶解產物(fibrin degradation products; FDP)增加時，會抑制AT-III活性，進而促成DVT，而纖維蛋白原過度增加亦有促進血管栓塞之風險。臨床上，當結核個案發生凝血酶原時間(prothrombin time; PT)延長和血小板增多等變化可作為發生DVT風險參考。Kartaloglu等學者也發現到結核個案的血中纖維蛋白原(fibrinogen)增加，可經由抑制AT-III作用，增加DVT之風險⁵⁸。此外，短暫的血小板機能不全(thrombasthenia)及暫時的S蛋白質不足也可能與結核病及DVT的發生相關，但明確的致病機制尚未確立⁷。

另一方面，Sarode等人報告⁵⁹，腸結核個案有88%發生血小板高聚集性(hyperaggregation)異常現象，推測可能與炎症作用時C-reactive protein的增加有關，其他凝血異常現象如：肝靜脈血栓性阻塞及門靜脈血栓形成症狀也於肝和腹部結核中被觀察到⁷。

六、骨髓變化(Bone marrow changes)

局部或粟粒性結核皆可能導致骨髓多樣化病變，從病理組織切片可觀察到，包含乾酪性或非乾酪性肉芽腫、骨髓發育不全(hypoplasia)、紅血球再生性障礙(aplasia)、megaloblastosis、血球吞噬作用(hemophagocytosis)及骨髓壞死現象(marrow necrosis)^{7,32}。

臨床觀察發現，大多數非粟粒性結核個案

骨髓呈現中性顆粒性白血球增生(granulocytic hyperplasia)並伴隨著有輕至中度的漿細胞增多症(plasmacytosis)⁶⁰，很少骨髓組織切片呈現肉芽腫⁶¹。約六至七成結核性肉芽腫內會發現Langhans giant cell和乾酪性壞死現象³²，但嚴重結核個案可觀察到網狀纖維(reticulin fibers)增多及骨髓纖維化(myelofibrosis)的現象⁶²。血球吞噬作用(hemophagocytosis)也可被觀察到，但罕見會發生嚴重危及生命的情況⁷。

反之，粟粒性結核患者有50%至100%的病人骨髓組織可發現肉芽腫情形，而且當病人發生週邊血液異常時更可能發現骨髓有肉芽腫現象⁷。骨髓產生漿細胞增多現象則較少見⁶³。約60%結核個案骨髓存在megaloblastic變化，而這些症狀並非B₁₂或葉酸不足所致³²。另外，骨髓內的網狀內皮細胞可觀察到血球細胞hemophagocytosis現象，此種現象較常見於粟粒性結核，且治療後可獲得改善⁶⁴。臨床上嚴重的粟粒性結核，因直接侵犯骨髓，抑制骨髓細胞增殖，減少骨髓內鐵貯存的利用能力，引起骨髓造血不良性貧血及全血球減少等病變，粟粒性結核個案可觀察到骨髓壞死現象⁶⁵。依據Jha等學者針對FUO病人骨髓變化所做的文獻回顧分析顯示⁶⁶，大於200種以上FUO的成因都可經由直接或間接的機轉影響骨髓組織內的細胞組成、間質或血管變化。有15%的FUO個案透過骨髓穿刺或切片檢查可提供對診斷有幫助的線索；如發現肉芽腫變化(非特異性)或分離出致病菌或發現腫瘤細胞。40%的粟粒性結核個案在骨髓切片可見到有類上皮細胞的肉芽腫(epithelioid cell granuloma)變化，但在AIDS病人肉芽腫較小且比較不完整。乾酪性壞死較常伴隨在骨小樑(bone trabeculae)旁，壞死性病灶有機會發現耐酸性分支桿菌。

結語

結核免疫引起的慢性炎症反應是結核個案產生血液學變化主要原因，其中最常見的異常是貧血，白血球(嗜中性球、單核球等)及血小板增多和淋巴球減少現象。根據Isanaka等人研究發現，缺鐵和貧血都會增加結核病人死亡率，非

缺鐵性貧血則會增加結核病復發風險⁶⁷。通常於治療初期給予抗結核藥物、鐵劑或營養補充都可獲得一定程度的改善，但是真正緩解的關鍵還是在疾病的控制及治療是否得宜。當個案出現類白血病反應時，應注意與結核合併白血病之區分。嚴重的粟粒性結核可能造成骨髓壞死或全血球減少現象，其他如併發凝血功能異常等情況，都增加內科醫師照護結核病人的挑戰。臨床上，除重視細菌學與胸腔檢查之判讀外，血液學檢驗對結核病的診斷和療效評估仍具一定參考價值，尤其在不明熱(FUO)合併貧血時，骨髓穿刺檢查是否有粟粒性結核是有助益的。

參考文獻

1. World Health Organization. Global TB Report 2014. World Health Organization 2014; 1.
2. Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C.(Taiwan). 2013- 2014 Centers for Disease Control Annual Report. In: Kuo HS, eds. Taipei: Government publish store; 2014; 29-30.
3. Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C.(Taiwan). Statistics of communicable diseases and surveillance report 2012. In: Chang FY, eds. Taipei: Government publish store; 2013; 149-54.
4. Centers for Disease Control Department of Health, R.O.C. (Taiwan). Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment. In: Luh KT, eds. 5th ed. Taipei: Government publish store; 2013; 1-17, 94-7.
5. Clement CS. Hsu. Fever of unknown origin. Journal of internal medicine of Taiwan 2010; 21: 204-9.
6. Martineau AR, Newton SM, Wilkinson KA, et al. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. J Clin Invest 2007; 117: 1988-94.
7. Sharma SK. Tuberculosis. In: Sharma SK, Mohan A, Raviglione MC, eds. Jaypee Brothers Medical Publishers(P) Ltd. 2nd ed. New Delhi, DEL, India 2009; 108-23, 542- 52.
8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011-23.
9. Ebrahim O, Folb PI, Robson SC, Jacobs P. Blunted erythropoietin response to anaemia in tuberculosis. Eur J Haematol 1995; 55: 251-54.
10. Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. Mediat Inflamm 2009; 2009: 1-11.
11. Chimedtseren Batmunkh C, Krajewski J, Jelkmann W, Hellwig-Bürigel T. Erythropoietin production: Molecular mechanisms of the antagonistic actions of cyclic adenosine monophosphate and interleukin-1. FEBS Lett 2006; 580: 3153-60.
12. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. FASEB J 1989; 3: 1637-43.
13. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology (Huntingt) 2002; 16(Suppl 10): 25-33.
14. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. J Immunol 2002; 169: 2204-09.
15. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004; 113: 1271-6.
16. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 4596-601.
17. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. Blood 2003; 101: 4148-54.
18. Gobin J, Moore CH, Reeve JR, Wong DK, Gibson BW, Horwitz MA. Iron acquisition by Mycobacterium tuberculosis: Isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5189-93.
19. Dussurget O, Rodriguez GM, Smith I. An ideR mutant of mycobacterium smegmatis has a depressed siderophore production and an altered oxidative stress response. Mol Microbiol 1996; 22: 535-44.
20. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. J Korean Med Sci 2006; 21: 1028-32.
21. Eishi A, Rahimi E, Gharabaghi N. Anemia and peripheral blood changes in pulmonary tuberculosis. Sci J Hamadan Univ. Med Sci 2009; 16: 5-8.
22. Al-Omar IA, Al-Ashban RM, Shah AH. Hematological abnormalities in Saudis suffering from pulmonary tuberculosis and their response to the treatment. Res J Pharmacol 2009; 3: 78-85.
23. Al-muhammadi MO, Al-Shammery HG. Studying some hematological changes in patients with pulmonary tuberculosis in Babylon Governorate. Med J Babylon 2011; 8: 608-16.
24. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG. Haematological profile in pulmonary tuberculosis. Int J Health Rehabil Sci 2013; 2: 50-5.
25. Prabhakar RR. Macrocytic anemia with paraplegia due to tuberculosis - Case report. SEAJCRR 2013; 2: 238-43.
26. Taraneh DT, Farhad S, Ali A, Nader R, Marjan K. Neuropathy caused by B12 deficiency in a patient with ileal tuberculosis: A case report. J Med Case Rep 2008; 2: 1-5.
27. Devi U, Rao CM, Srivastava VK, Rath PK, Das BS. Effect of iron supplementation on mild to moderate anaemia in pulmonary tuberculosis. Br J Nutr 2003; 90: 541-50.
28. Dhople AM, Ibanez MA, Poirier TC. Role of iron in the pathogenesis of mycobacterium avium infection in mice. Microbiology 1996; 87: 77-87.
29. Roy CN. Anemia of inflammation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 276-80.
30. Enko D, Wallner F, von-Goedecke A, Hirschmugl C, Auer-sperg V, Halwachs-Baumann G. The impact of an algorithm-guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic

- surgery patients. *Anemia* 2013; 2013: 1-9.
31. Knox-Macaulay HH. Serum cobalamin concentration in tuberculosis. A study in the Guinea savanna of Nigeria. *Trop Geogr Med* 1990; 42: 146-50.
 32. Lombard EH, Mansvelt EP. Haematological changes associated with miliary tuberculosis of the bone marrow. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 131-5.
 33. Olaniyi JA, Aken'Ova YA. Haematological profile of patients with pulmonary tuberculosis in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2003; 32: 239-24.
 34. Hungund BR, Sangolli SS, Bannur HB, et al. Blood and bone marrow findings in tuberculosis in adults-A cross sectional study. *AI Ameen J Med Sci* 2012; 5: 362-6.
 35. Avasthi R, Mohanty D, Chaudhary SC, Mishra K. Disseminated tuberculosis: interesting hematological observations. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 243-4.
 36. Siddiqui MA, Abdullah AK, Quraishy MU, Tajuddin M. Pulmonary tuberculosis and leukemia. *Ind J Tub* 1977; 24: 34-6.
 37. Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 790-4.
 38. Steven AS. Miliary Tuberculosis. *Amer J Med Sci* 1974; 56: 500.
 39. Menon MPS, Anand J, Khanna SP, Kapoor A. T4 lymphopenia in active pulmonary tuberculosis. *Ind J Tub* 1990; 37: 97-100.
 40. Al-aska AI, Al-anazi AR, Al-subaei SS. CD4+ T-lymphopenia in HIV negative tuberculosis patients at king khalid university hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Eur J Med Res* 2011; 16: 285-8.
 41. Nadeem A, Khurshheed J, Saleem-uz-Zaman. Percentage of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in blood of tuberculosis patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 182-6.
 42. Alamelu R. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 213-32.
 43. Asano S, Okano A, Ozawa K, et al. In vivo effects of recombinant human interleukin-6 in primates: stimulated production of platelets. *Blood* 1990; 75: 1602-5.
 44. Unsal E, Aksaray S, Koksall D, Sipit T. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 2005; 81: 604-7.
 45. Widstrom O, Egberg N, Chemielewska J, Blomback M. Fibrinolytic and coagulation mechanisms in stages of inflammation: a study of BCG-induced pleural exudate in guinea pig. *Thromb Res* 1983; 29: 511-9.
 46. Bairagya TD, Das SK, Jana PK, Bhattacharya S. Immune thrombocytopenic purpura associated with pulmonary tuberculosis. *J Glob Infect Dis* 2012; 4: 175-7.
 47. Ersley AJ. Hypersplenism and hyposplenism. In: Williams WJ, Beutler E, Ersley AJ, eds. *Hematology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill. 1990; 695.
 48. Browett PJ, Varcoe AR, Fraser AG, Ellis-pepler RB. Disseminated tuberculosis complicated by the hemophagocytic syndrome. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 79-80.
 49. Boots RJ, Roberts AW, McEvoy D. Immune thrombocytopenia complicating pulmonary tuberculosis: case report and investigation of mechanisms. *Throax* 1992; 47: 396-7.
 50. Jurak SS, Aster R, Sawaf H. Immune thrombocytopenia associated with tuberculosis. *Clin Pediatr* 1983; 22: 318-9.
 51. Cassim KM, Gathiram V, Jogessar VB. Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis, reactive histiocytic haemophagocytic syndrome and tuberculous hypersplenism. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 208-10.
 52. Demiroglu H, Ozcebe OI, Ozdemir L, Sungur A, Dundar S. Pancytopenia with hypocellular bone marrow due to miliary tuberculosis: an unusual presentation. *Acta Haematol* 1994; 91: 49-51.
 53. Basu S, Mohan H. Pancytopenia due to hemophagocytic syndrome as the presenting manifestation of tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 845-6.
 54. Su NW, Chen CK, Chen GS, Hsieh RK, Chang MC. A case of tuberculosis-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient under hemodialysis. *Int J Hematol* 2009; 89: 298-301.
 55. Wang JY, Hsueh PR, Lee LN, et al. Mycobacterium tuberculosis inducing disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 729-34.
 56. Cowie RL, Dansey RD, Hay M. Deep-vein thrombosis and pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1989; 2: 1397.
 57. Robson SC, White NW, Aronson I, Woollgar R, Goodman H, Jacobs P. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol* 1996; 93: 943-9.
 58. Kartaloglu Z, Cerrahoglu K, Okutan O, Ozturk A, Aydilek R. Parameters of blood coagulation in patients with pulmonary tuberculosis. *Internet J Internal Med* 2000; 2: 2.
 59. Sarode R, Bhasin D, Marwaha N, et al. Hyperaggregation of platelets in intestinal tuberculosis: role of platelets in chronic inflammation. *Am J Hematol* 1995; 48: 52-4.
 60. Morris CD, Bird AR, Nell H. The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1989; 73: 1151-9.
 61. Morris CD. The radiography, haematology and biochemistry of pulmonary tuberculosis in the aged. *Q J Med* 1989; 71: 529-36.
 62. Samuelsson SM, Killander A, Werner I, Stenkvist B. Myelofibrosis associated with tuberculous lymphadenitis. *Acta Med Scand* 1966; 445: 326-35.
 63. Kinoshita M, Ichikawa Y, Koga H, Sumita S, Oizumi K. Reevaluation of bone marrow aspiration in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest* 1994; 106: 690-2.
 64. Undar L, Karpuzoglu G, Karadogan I, Gelen T, Artvinli M. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome: a report of two cases and a review of the literature. *Acta Haematol* 1996; 96: 73-8.
 65. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, et al. Bone marrow necrosis: clinicopathologic analysis of 20 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 70: 300-5.
 66. Jha A, Adhikari RC, Sarda R. Bone marrow evaluation in patients with fever of unknown origin. *J Pathol Nepal* 2012; 2: 231-40.

67. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. *J Nutr* 2012; 142: 350-7.

Hematologic Changes in Tuberculosis Patients

Jun-Liang Lin¹, and Wen-Ta Yang²

*Hematology and Oncology¹, Department of Medicine²,
Taichung Hospital Ministry of Health and Welfare, Taiwan*

According to the World Health Organization (WHO) report, there were an estimated 2.2 billion individuals have been infected by *Mycobacterium tuberculosis*. There was 9 millions new Tuberculosis(TB) cases and nearly 1.5 million people die of tuberculosis worldwide in 2013. In Taiwan, there were 11,528 new cases and around 600 people died in 2013. Although, Taiwan CDC had launched a "Halving TB in 10 years" national TB project in 2006, followed by accelerated annual decline in TB incidence and mortality also. TB continues to be one of the major threats to global public health. In contrast to the conventional TB educational programs mostly focused on the clinical presentation of TB disease, interpretation of bacteriologic and radiologic studies in clinical practice. The hematologic dyscrasias not uncommonly seen in TB patients are seldom mentioned and always overlooked. Patients with mycobacterial infection could present myriad hematological abnormalities. Although, mild normocytic anemia and leukocytosis or thrombocytosis are the most common abnormalities. Some people infected by *Mycobacterium tuberculosis* may cause severe anemia(Hb<10g/dl), neutropenia, lymphopenia, leukemoid reaction, thrombocytopenia, pancytopenia, disseminated intravascular coagulation(DIC), deep vein thrombosis(DVT) or coagulopathy. By incidence, these abnormalities are more common in disseminated TB than in isolated pulmonary TB cases. The major pathogenesis of hematologic changes are attributed to the immune-related inflammation and cytokines released during TB infection. Therefore, the preferred treatment is directed at the underlying disease, favorable outcome depend on rapid diagnosis and early treatment. Our review on TB-related hematological abnormalities and pathogenic mechanism intend to provide a reference in TB diagnosis and treatment, particularly for those with extrapulmonary TB. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 257-267)