

# 潛伏結核感染的診斷與治療

台北榮民總醫院 胸腔部 馮嘉毅

到目前為止，結核病仍是世界上最嚴重的感染症之一，目前全球有將近三分之一的人口-約為20億人-曾有過肺結核的感染。根據世界衛生組織（WHO）最新的資料，在2010年，全球有八百八十萬人發生活動性結核病，另外有將近一百四十萬人死於結核病<sup>1</sup>。在台灣地區，雖然醫療水準與公共衛生持續的進步，台灣仍然是結核病的流行地區，自從2006年台灣地區推行『十年減半計畫』以來，台灣地區結核病的盛行率已經由2008年的每十萬人口62人下降到2010年的每十萬人口57.2人<sup>2</sup>，儘管如此，每年通報的新診斷結核病個案在2010年仍有13,237人，其中有將近半數為痰液抹片陽性的開放性肺結核個案，而近年來治療中的死亡率則約為18-20%<sup>3</sup>，顯示結核病的防治在台灣仍然是公共衛生與防疫很大的挑戰。

## 潛伏結核感染簡介

當人體接觸到結核菌時，約有30%的接觸者會被感染，在所有被感染的病人中，約有5%的病人會在感染的當下立刻發病，成為原發性的結核病，而剩下95%的感染者，則成為潛伏結核感染（latent TB infection, LTBI）的病人，終生大約有10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路，除了與當初接觸時的細菌量有關外，每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色<sup>4</sup>。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織（granulation tissue）內，此時人體處在潛伏感染的狀況，不會立即發病，但肉芽腫內的結核菌並未被消滅，而是處在休眠

（dormant）的狀態，在往後的某個時間若身體的免疫功能下降，原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織，發生擴散導致發病，但理論上90%的潛伏感染患者，其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之，潛伏結核感染是一種免疫學的狀態，病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶，呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

## 潛伏結核感染之診斷

由於潛伏結核感染在定義上不能出現微生物學的結核菌證據，因此潛伏結核感染沒有真正的黃金診斷可以確診，只能經由免疫學的證據來判斷。傳統偵測潛伏結核感染的方法是結核菌素測驗（tuberculin skin test, TST），在台灣是使用PPD RT 23 with Tween 80 2TU的結核菌素，皮內注射48到72後再根據硬結（induration）的大小進行判讀。TST是檢測人體內對結核菌素的延遲性過敏反應（delayed type hypersensitivity），是一種由T淋巴細胞與巨噬細胞所參與的細胞免疫反應，當免疫反應越激烈，所引發的硬結就越大。但究竟硬結大小多少以上才會被認定是潛伏結核感染則因人因地而異，會受到病人本身的免疫能力、種族間差異與各地區結核菌與非典型結核菌（non-tuberculosis mycobacterium, NTM）流行病學的影響。目前疾病管制局訂定的陽性結核菌素標準如下，在愛滋病毒感染者（HIV/AIDS）或有接受其他免疫抑制藥物治療者為 $\geq 5\text{mm}$ ，在其他族群包括兒童或成年人則為 $\geq 10\text{mm}$ 。影響結核菌素測驗正確性的因素甚多，其中最主要的是卡介苗注射可能導致偽陽性的結果，台灣

地區由於全面進行卡介苗注射，是結核菌素測驗判讀時需考慮的重要因素，但在民國75年1月1日以後出生的民眾，96%以上都在出生的一年內接受卡介苗注射，而且在小學階段不會進行第二次的接種，因此使用結核菌素測驗來判斷民國75年後出生的民眾較不必擔心卡介苗的干擾。但其他會干擾結核菌素結果的因素，還包括宿主本身的免疫反應能力、非典型結核菌感染的影響、皮內注射的方法是否正確與硬結大小判讀的主觀性等，都可能會影響結核菌素測驗的正確性，例如宿主本身免疫能力失能時(anergy)，就可能被誤判為陰性反應。

另外一種被廣泛用於潛伏結核感染偵測的工具是丙型干擾素血液測驗(interferone- $\gamma$  release assay, IGRA)，是使用具結核菌特異性的抗原-ESAT6、CFP10在體外刺激病人血中的淋巴球，藉由測定淋巴球受刺激後所釋放的丙型干擾素的數值高低來判定有無潛伏結核感染。IGRA的檢測原理與結核菌素測驗相近，最大的差異在於使用的抗原不同，ESAT6與CFP10是來自結核菌RD1基因的蛋白質，BCG菌株與大多數常見的非典型結核菌沒有這段基因，因此不必擔心卡介苗接種的干擾，來自非典型結核菌感染的影響也較少，因此理論上較不必擔心偽陽性的問題，完整的IGRA會包括陽性控制組，可以辨識出免疫能力失能的宿主，不會被誤判為陰性反應，此外因為是完全商業化的檢驗套組，所以受到檢驗操作不當的影響機會較少，病人也不必如結核菌素測驗需二次回診進行判讀。市場上IGRA的商業化檢驗套組有二，其一為T-SPOT® TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK)，其二為

QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)，由於後者的操作上較簡易，目前國內的醫療院所的臨床服務大多數是採用QuantiFERON-TB Gold In-Tube test。雖然IGRA有上述種種優點，但主要的問題是價格昂貴，目前難以全面推行於接觸者之篩檢，檢體的處理也有一定的時效性，否則會影響檢驗的正確性，目前對使用於小孩的臨床資料較不足，所以也不建議用於小於5歲小孩的檢測。

過去已有相當多的研究比較結核菌素測驗與IGRA對偵測潛伏結核感染的能力<sup>5,6,7</sup>，根據Diel R等人在2010與2011年所進行的Meta-analysis<sup>8,9</sup>，在敏感性部份，結核菌素測驗為69.9%，QuantiFERON TB Gold In-Tube為81%，T-SPOT® TB為87.5%。在特異性部份，結核菌素測驗為88.7%，QuantiFERON TB Gold In-Tube為100%，T-SPOT® TB為98%。對活動性結核病人的陰性預測值(negative predictive value, NPV)部份，QuantiFERON TB Gold In-Tube為88%，在T-SPOT® TB為94%。對診斷病人將來進展為活動性結核病的陰性預測值部份，QuantiFERON TB Gold In-Tube為99.8%，在T-SPOT® TB為97.8%。

### 潛伏結核感染之治療

利用上述各種檢驗方式雖然可以找出潛伏結核感染的病人，但是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素，其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性，其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能

發生副作用的風險。根據美國ATS/CDC的建議<sup>10</sup>，活動性結核病發病的高風險族群，包括了HIV感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、矽肺症、慢性腎衰竭接受洗腎病患、頭頸部癌症病患、新發生潛伏結核感染兩年內、胸部X光有陳舊性肺結核病灶（如上肺葉纖維化結節性病灶）以及使用TNF- $\alpha$ 抑制藥物患者等，此外小於4歲的幼童也是發病的中度危險族群。但在決定是否治療前還需考慮可能的藥物副作用，尤其是在高齡族群或是有病毒性肝炎的病患，使用預防性治療發生藥物性肝炎的可能性較高，需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為民國75年1月1日後出生的結核病接觸者，且其指標個案為痰塗片或胸部x光有空洞的高傳染風險者。

潛伏結核感染預防性治療的藥物組合有多種選擇，但目前的主流是使用Isoniazid（兒童10mg/kg 成人5mg/kg，最高劑量300mg）治療持續9個月，這也是台灣地區目前建議的治療處方，其他可考慮的處方選擇還包括兩個月的Rifampicin-Pyrazinamide、3-4個月的Isoniazid-Rifampicin或是4個月的Rifampicin，但考慮到Rifampicin在台灣地區治療活動性結核病的重要性，仍是以將Rifampicin保留來治療活動性結核病為宜。

使用Isoniazid 9個月的治療處方最值得注意的副作用是肝功能異常。根據美國在1970年代所進行的大規模研究<sup>11</sup>，在將近14,000位接受Isoniazid治療的病人中，有174位(1.3%)發生藥物相關肝功能異常，當中有8位病人死

亡，與藥物性肝炎相關的危險子主要是年齡(>35歲)與飲酒，其中小於20歲的病人沒有人發生藥物性肝炎。Isoniazid另外一個較常見的副作用為週邊神經病變，但在沒有特殊疾病的健康人，發生率<0.2%，其他更罕見的副作用還包括貧血、白血球低下與癲癇等。

### 結語

隨著肺結核診斷與治療的進步，我們防治結核病的策略也將逐漸改變，以往強調活動性結核病的診斷與治療，今日則需同時兼顧潛伏結核感染的診斷與追蹤，甚至更進一步推行潛伏結核感染的預防性治療。但持續提昇活動性結核病人的個案發現率與治療成功率，仍是不可偏廢，唯有兩者同時兼顧，才能早日達到有效控制結核病的目標。

### 參考文獻

1. World Health Organization Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing. Geneva. WHO/HTM/TB/2010.393.
2. Centers for Disease Control, Taiwan. Taiwan Tuberculosis Control Report 2011. Available at <http://www.cdc.gov.tw/public/Data/9123117221971.pdf>
3. Chiang CY, Lee JJ, Yu MC, et al: Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 105-111.
4. Schwander S, Dheda K: Human lung immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: insights into pathogenesis and



- protection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 15; 183(6): 696-707.
5. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al: Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-70.
  6. Franken WP, Timmermans JF, Prins C, et al: Comparison of Mantoux and QuantiFERON TB Gold tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in Army personnel. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 477-80.
  7. Palazzo R, Spensieri F, Massari M, et al: Use of whole-blood samples in in-house bulk and single-cell antigen-specific gamma interferon assays for surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 327-37.
  8. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*. 2010; 137: 952-68.
  9. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al: Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88-99.
  10. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm. Rep* 2000; 49: 1-51.
  11. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis: A U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001. 🇺🇸

