

# 丙型干擾素血液測驗於 潛伏性結核病感染之角色

郭書辰

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

結核病為全球最重要的傳染病之一，於 2010 年造成全球九百萬人感染，一百萬人死亡。結核病也是台灣重要的公共衛生議題，2008 年仍有 14,265 人感染，762 人死亡。診斷與治療潛伏性結核病感染 (latent tuberculosis infections) 為結核病防治重要的一環，於歐美等低盛行率國家，此為根除結核病的重要策略。接觸結核菌後約有 30% 會得到潛伏性感染，而這些人有 5~10% 的機會將發展成活動性的結核病，過去證實實驗室檢查與藥物治療可減低發病風險，例如：使用 isoniazid 預防治療約可減少四分之三的發病風險。然而過去台灣潛伏性感染的診斷與治療有其困難，主要是因為結核菌素測試 (tuberculin skin test, TST) 會受到卡介苗的干擾而判斷不易，另外過去結核病盛行率過高，且治療藥物有其副作用，因此在過去難以仿效國外全面施行潛伏性感染的

診斷與治療。新一代的潛伏性感染診斷方法問世，可避免卡介苗之干擾，然而仍有其局限，國內專家學者於此議題有精闢的專門著作，因此筆者僅淺談其理論基礎與當前應用。

目前標準診斷潛伏性感染的方法是由 Mantoux 於 1907 年發展出來的 tuberculin skin test (TST)。方法是於皮下 (subcutaneous) 注射牛分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 之抗原 (purified protein derivative, PPD)，引發記憶性 T cell 之延遲性過敏反應。雖然於某些報告其敏感性可高達 90%，然而特異性因會與其他非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 有交互作用而降低，特別在台灣全面施打的 *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG)，容易造成偽陽性。TST 的缺點還包括病人至少需要兩次就診、不同觀察者一致性低、免疫不全者偽陽性高等。

結核菌的基因體與免疫學於近年

來蓬勃發展，學者已解開結核菌與分枝桿菌 (mycobacterium) 中無法致病菌種的基因體，比較兩者基因體發現一 RD1 (region of difference 1) 的差異：RD1 存在於結核菌與高致病的 *Mycobacterium bovis* 中，但於低致病的 BCG 株或環境 mycobacteria 菌株卻付之闕如。RD1 其上帶有兩段基因，與兩種重要蛋白生成有關，分別是 10 kDa 的 culture filtrate protein (CFP-10) 與 6 kDa 的 early-secreted target antigen (ESAT-6 or esxA)。兩者皆為 T cell 抗原，於動物實驗發現此兩抗原會引發皮膚之延遲性過敏反應，且對 *M. tuberculosis* 有專一性，不會與 *M. bovis* 或環境分枝桿菌菌株引起的免疫力有交互作用。近來，由大腸桿菌合成之 rESAT-6 (recombinant ESAT-6) 也成功在人類完成皮膚測試。在天竺鼠的實驗中，ESAT-6 與 CFP-10 之融合蛋白對於偵測結核感染有更高的敏感性，然而上述方法之缺點仍與 TST 類似，需要二次就診，會造成皮膚不適。為了避免這些不便，利用體外實驗來檢驗病人是否接觸過結核菌，成為目前檢驗潛伏性感染的新方向。

Interferon-gamma release assay (IGRA) 的理論根據為：曾經感染的病人其 T cell 與 *M. tuberculosis* 之抗原反應仍會產生 interferon-gama，因此可以抽取病人 T cell 與結核菌的抗原反應，觀察是否產生足夠的 interferon-gama。過去不知道 ESAT-6 與 CFP-10 等特異性抗原的存在，因此試圖使用

PPD 刺激 T cell，結果仍有偽陽性的問題，與 TST 面臨的問題相同。然而現今將 PPD 置換成 ESAT-6 與 CFP-10 等高等異性的抗原，ESAT-6 與 CFP-10 僅存在於致病性 *Mycobacteria* species，因此提高了特異性，而使用 T cell 體外測試的方式，病人不須再次就診，解決了實際操作上的困難。目前美國 FDA (Food and Drug Administration) 通過的 IGRA 包括了 QuantiFERON-TB 與 T-SPOT.TB。第一代的 QuantiFERON 是使用 PPD，之後改成 ESAT-6 與 CFP-10，新一代的 QuantiFERON-TB-Gold-In-Tube (QFT-GIT) 更進一步加入新抗原 TB7.7，而 T-SPOT.TB 則是一開始就使用 ESAT-6 與 CFP-10，後來則是採用部份胜肽作為抗原。兩者之差異如表一所示。

在歐美等低盛行與已開發國家，IGRA 已成為結核病防治重要的一環，美國胸腔醫學會與疾病管制局都建議以 TST 或 IGRA 為偵測潛伏性感染的工具，然而需要選擇高風險族群。其他國家皆建議用於容易受到感染族群與易發病族群，容易受到感染的族群包括結核病接觸者、高盛行國家之移民、在收容所、監獄、護理之家等群聚機構居住或工作者、後天免疫不全症候群病患及醫護人員。易發病族群常因為免疫不全而病發，如後天免疫不全、使用免疫抑制劑 (包括 TNF-alpha 拮抗劑，類固醇)、血液腫瘤疾病、糖尿病、腎功能不全等，而肺部纖維疾患、胃部切除、使用藥物

表一 兩種 interferon-gamma release assay 之差異

	QFT-GIT	T-SPOT
偵測方法	Enzyme-linked immunosorbent assay	Enzyme-linked immunospot
檢體	全血 (3 cc)	周邊單核球 ( $2.5 \times 10^5$ /well, 4 wells)
抗原	EAST-6, CFP-10, TB7.7	EAST-6, CFP-10
結果	IU/ml	spot forming unit (SFU)
陽性	$\geq 0.35$ IU/ml, and $>25\%$ of nil	$>8$ SFU
臨界值 (borderline)	無	5, 6, 7 SFU
中間值 (indeterminate)	mitogen $< 0.5$ IU/ml or Nil $> 8.0$	$> 10$ Spots in Nil or $< 20$ SFU mitogen

與過量飲酒者、體重過輕者發病風險也較一般人高。檢測的時間應該於接觸後 8~10 週避免造成偽陰性。是否要給與潛伏性感染藥物，除了依照實驗室檢測結果，還要依照病人狀況決定，若是病人有免疫缺陷，也有明顯接觸史，其發病風險高，實驗室檢查偽陰性機會高，病人檢驗結果雖為陰性，仍應與病人詳細討論後，考慮投藥預防性治療。

IGRA 與 TST 的敏感性與特異性在近年來廣泛研究，然而因為族群與疾病盛行率差異，實驗設計不同等問題，使得各個試驗的結論不盡相同。大體而言，在免疫健全的病人身上，IGRA 與 TST 之敏感性何者較高目前仍莫衷一是。一般認為 IGRA 之特異性較 TST 為高，特別是在施打過 BCG 的族群。IGRA 與 TST 於幼兒或免疫不全者之敏感性都偏低，且都無法分辨潛伏性感染或發病之病人。

究竟如何將 IGRA 與 TST 有效使用於潛伏性感染的偵測，各國指引皆不相同。Denkinger 等人[1]於 2011 年

檢視 25 國與兩個國際組織 (WHO 與 European CDC) 的指引，詳細描述各指引之間不同，各國使用的策略包括：1. 兩階段式：先用 TST 偵測，陽性者再測 IGRA；2. 僅用 IGRA；3. IGRA 與 TST 同時使用；4. 選擇使用 IGRA 或 TST 任一種。因國情 (盛行率與醫療資源) 不同，各國採用的方式皆不相同，即使同一國家，依照不同族群其偵測潛伏性感染方式也有差異。於成人接觸者部份，IGRA 多用於兩階段測試，先使用 TST，陽性者再使用 IGRA 確認，此策略的優點是特異性高，不受 BCG 與其它分枝桿菌感染的影響，可以節省許多不需要的追蹤與治療，然而這些國家的結核病盛行率大多偏低，且有報告指出 TST 會影響後續 IGRA 檢測之準確度。在兒童接觸者部份，特別是嬰幼兒的接觸者追蹤，因為相關研究少，經統合分析 (meta-analysis) [2,3]，目前認為 IGRA 與 TST 兩者正確性不分軒輊，導致各國指引意見分歧。HIV 病人常有結核菌感染，因此偵測 HIV 病

人之潛伏性感染儼然成為各國重要的健康政策，許多人期望 IGRA 可以比 TST 更正確偵測 HIV 感染病人的潛伏性感染，然而 Cattamanchi 等人[4]的分析顯示 IGRA 的正確性與 TST 類似，因此各國指引依照盛行率與國家資源有所不同，如結核病高盛行率且低收入的國家偏好使用 TST。使用 anti-TNF alpha 藥物者，若有潛伏性感染容易演進成活動性結核病，使用 IGRA 預先診斷與治療已成為熱門議題，然而此類的研究因為疾病種類與 anti-TNF-alpha 藥物種類不同，病人接受其他免疫抑制劑也有差異，且追蹤時結核病發病率低等研究限制，因此目前並無強烈證據顯示 IGRA 比 TST 好。

在台灣臨床資料部份，筆者僅提出部份研究以供參考，這些研究的要看的結果 (end point) 都是後續發生活動性肺結核的機會。

家庭接觸者部份，一篇王振源醫師團隊的研究[5]，疫調時同時測量調查對象之 T-SPOT，此研究納入 583 人，共 176 人 (30.2%) 陽性，扣除接受治療的病人，仍有 144 陽性者未接受治療，而 407 人為陰性。這些人追蹤三年，其中僅有 9 人發展為活動型結核，且全為未接受治療者並且 T-SPOT 皆為陽性。其他高風險族群如末期腎病 (end stage renal diseases)，李欣蓉醫師團隊的研究[6]，曾追蹤 32 位末期腎病病人與健康人。腎病病人中，有 12 位 IGRA (QFT-G) 陽性，兩

位不確定，18 位陰性。ELISPOT 有 12 位陽性，18 位陰性；健康人中，4 位 QFT-G 陽性，28 位陰性。ELISPOT 有 4 位陽性，28 位陰性。經追蹤結果，有兩位腎病病患產生活動性結核病，其中 1 位 QFT-G 陽性，1 位 QFT-G 不確定。而兩位 ELISPOT 皆為陰性。在 TNF-alpha 拮抗劑部份，薛博仁醫師團隊的研究[7]，有 164 位使用 TNF alpha 拮抗劑 (etanercept 與 adalimumab) 的乾癬病人，其中 110 位接受 IGRA (QFT-G) 測試，12 位陽性，其中有 4 位接受 isoniazid 治療；8 位未受治療者，其中 3 位停止使用 TNF alpha 拮抗劑，有 1 位演進成活動性肺結核。QFT-G 測試陰性者 95 人，indeterminate 有 3 位，皆無人發病。在陳得源醫師團隊的研究[8]納入 35 位 TST 陰性類風濕性關節炎病人，27 人使用 adalimumab 十二週，之後測試 QFT-G 與第二次的 TST，QFT-G 陽性者 3 位，其中 2 位追蹤後發生活動性結核病，QFT-G 陰性或不確定者皆無人發病。TST 有 10 人陽性，17 位陰性，各有 1 人發病。

## 總 結

診斷與治療潛伏性感染為防治結核菌重要策略之一，日新月異的檢驗有助於偵測潛伏性感染，然而檢驗的敏感性仍有進步的空間，因此除了參考檢驗數據之外，個案之接觸史與疾病史仍是使用預防性治療的重要考



量。各國指引也建議使用於高危險族群。國內近年也致力於研究 IGRA 於各危險族群的應用，期望能運用於台灣潛伏性感染的診斷。

## 參考文獻

1. Denkinger CM, Dheda K, Pai M: Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:806-14.
2. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, et al: The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:694-700.
3. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, et al: Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1018-32.
4. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:230-8.
5. Wang JY, Shu CC, Lee CH, et al: Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *J Infect* 2012;64:291-8.
6. Lee SSSJ, Chou KJ, Su IJ, et al: High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009;37:96-102.
7. Chiu HY, Hsueh PR, Tsai TF: Clinical experience of QuantiFERON (R) -TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor blockers in Taiwan. *Br J Dermatol* 2011;164:553-9.
8. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, et al: Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:800-6.
9. Ganguly N, Siddiqui I, Sharma P: Role of M. tuberculosis RD-1 region encoded secretory proteins in protective response and virulence. *Tuberculosis (Edinb)* 2008;88:510-7.
10. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, et al: Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1031-7.
11. Ahmad S: New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respir Res* 2010;11:169.