

國內外新知

痰塗片陰性的肺結核傳染— 荷蘭大型世代研究

編輯部

一直以來結核桿菌的傳染，都跟肺部結核散播息息相關。目前痰抹片的結核菌鏡檢 - 痰抹片耐酸菌染色，是世界上主要的篩檢方式之一。根據過去 Shaw JB 在 1954 年及 Grazybowski 在 1975 年所作研究發現 [1,2]，痰抹片陽性患者的傳染性高於痰抹片陰性患者。在 1999 年 Behr MA 於 Lancet 發表的論文裡 [3]，該研究 71 個肺結核群聚感染個案，有 17% 的肺結核傳染是跟痰抹片陰性有關；在 Hernández-Garduno E 於 2004 年於 Thorax 發表的 44 個肺結核群聚感染資料中也有 17.3-22.2% 的感染事件是跟痰抹片染色陰性有關 [4]。

基於上述背景，Alma Tostmann 等人針對痰抹片陽性或陰性傳染性，展開了一個以政府健康照顧體系主導的大型世代研究 [5]，希望藉由大量資料，增加整個研究可信度。整個研究對象為 1996 年至 2004 年在荷蘭官方登錄結核菌感染個案。所有分離出 *Mycobacterium tuberculosis* 菌株利用分子生物方式 (IS6110-限制酵素片段

長度多型性, IS6100-RFLP) 來找出彼此的關聯性。當 *M. tuberculosis* 有 100 % 相同的 DNA fingerprints 時，就稱該組為群聚型感染。該組群聚型感染族群裡，第一個診斷感染個案，就當作指標個案；兩個群聚型感染如果有流行病學上關聯性，指標個案就當感染源。研究族群選擇方面，因資料登錄關係，及為了統計新的痰抹片陰性群聚型感染，該研究選擇 1996 年後發生的肺結核群聚型感染。如果個案曾發生任何一次的痰抹片陽性，則歸納到痰抹片陽性的傳染。遇到指標個案的痰抹片鑑定不明確時，則當做痰抹片陽性傳染。

整個研究主要目的，統計出痰抹片陰性群聚型感染的比例，及與痰抹片陽性群聚型感染做比較。當和抹片陽性病人比較時，痰抹片陰性病人較常同時擁有肺結核及肺外結核 (OR, 2.58; 95% CI, 1.40-4.78)，且較少出生於荷蘭 (OR, 0.52; 95% CI, 0.28-0.95)。在群聚型感染族群裡，如果指標個案是痰抹片陰性，被感染個案有

較高比例的痰抹片陰性 (OR, 1.86; 95% CI, 1.18-2.93)，和大於 55 歲 (OR, 1.87; 95% CI, 1.16-3.00)。在診斷出指標個案和第二個被感染個案時間，也有明顯差異 (533 vs. 216 days; $P < 0.001$)。在整個族群裡，有 359 個群聚型感染有明確的痰檢驗，在總數 844 個被感染的第二個案中，有 106 個案屬痰抹片陰性 (12.6%)。

在整個傳染事件分析，1614 個痰抹片陰性病人，約有 106 次痰抹片陰性傳染事件；2,734 個痰抹片陽性病人，有 739 次痰抹片陽性傳染事件。兩者相對傳播率為 0.24，即痰抹片陰性病人傳染結核機會，約是痰抹片陽性傳染結核的 0.24。從流行病學分析 1996 年至 2004 年資料，官方紀錄 417 個符合定義的感染源，彼此認識的個案定義為確定來源；曾經在同一個區域出現的，稱作可能來源。其中 369 確定來源個案，有 20 個 (5.4%) 是屬於痰抹片陰性；48 可能來源個案，6 個 (12.5%) 屬於痰抹片陰性。整體而言，有 26 個來源個案 (6.3%; 26/417) 是屬於痰抹片陰性。

[譯者評]這篇論文收集荷蘭 1996-2004 年所有診斷結核個案，這樣大型資料分析，相當難得且具代表性。在臺灣 CDC 2008 年準則中，認為只要經過 2 周適當治療，臨床症狀進步且三套痰抹片陰性，就可以當作不具傳染性。治療肺結核個案，在痰抹片陰性等待培養過程中，也有同樣的傳染防治困擾。本篇文章有些研究限制，

包括指標病人代表性、DNA finger-print 存在時間、無法估計傳染事件及不同的痰檢驗工具，例如：Fluorescence microscopy 等，都可能造成結果的偏差。在本篇研究中，有 12.6% 的結核傳染事件，跟痰抹片陰性肺結核患者有關，其結果跟過去幾個小型研究結果，是差不多的。這顯示出痰抹片陰性 / 痰培養陽性的肺結核個案，是需要被重視的。在臨牀上，痰抹片耐酸菌染色陽性，要有 5,000-10,000 隻細菌，而 10-100 隻細菌就會有痰培養陽性。因此人們接觸到痰抹片陰性 / 痰培養陽性的病人，是無法完全排除被感染肺結核的可能。這篇研究說明痰抹片陽性個案還是大多數傳染事件來源，但是公眾衛生政策完整及醫療資源充裕的國家，痰抹片陰性 / 結核菌培養陽性的病人，仍要加強預防傳染事件發生，也希望藉由這篇論文來喚醒大家對結核防治重視。台灣肺結核控制及處理，一直是重要的議題。臺灣於 2007 年確定病例有 14,480 例，每十萬人口確定病例數為 63.2，死亡病例數為 783 例 [6]。相較於美國結核罹病率，由 1953 年每十萬人口病例數 52.6 人，降至 2007 年 4.4 人；死亡率由 1953 年每十萬人口 12.4 人，降至 2006 年 0.22 人 [7]。顯示我國目前仍有許多可以改進空間。在結核防治篩檢，應更積極尋求其他的檢查方式，來補足現行胸部 X 光及痰抹片檢查的不足，如濃縮法制備痰抹片，比直接抹片法有較高陽性率；呼

吸道檢體以核酸增幅法，如 enhanced Mycobacterium Tuberculosis Direct test (E-MTD) [8]，可準確偵測出結核菌的存在；利用 QuantiFERON-TB Gold [9] 或 T-SPOT TB [10] 等血液檢查，加強高危險族群的篩檢，早期發現痰抹片陰性 / 結核菌培養陽性病人，降低其傳染性及對肺結核防治的潛藏威脅。[成大醫院 黃基彰 / 李南瑤 / 柯文謙 摘評]

參考文獻

- Shaw JB, Wynn-Williams N: Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. Am Rev Tuberc 1954;69:724-32.
- Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K: Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc 1975;50:90-106.
- Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999;353:444-9.
- Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, et al: Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. Thorax 2004;59:286-90.
- Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, et al: Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. Clin Infect Dis 2008; 47:1135-42.
- Center for Disease Control, Taiwan. 台灣結核病新案發生率及死亡率年度監測表。Accessed at Dec. 11, 2008. Available <http://www.cdc.gov.tw/public/Data/87141255971.pdf>
- Center for Disease Control and Prevention, USA. Reported Tuberculosis in the United States, 2007. Accessed at Dec. 11, 2008. Available <http://www.cdc.gov/tb/surv/2007/default.htm>.
- Scarparo C, Piccoli P, Rigon A, et al: Comparison of enhanced *Mycobacterium tuberculosis* amplified direct test with COBAS AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and extrapulmonary specimens. J Clin Microbiol 2000;38:1559-62.
- Lalvani A: Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. Chest 2007;131:1898-906.
- Wang JY, Chou CH, Lee LN, et al: Diagnosis of tuberculosis by an enzyme-linked immunospot assay for interferon- γ . Emerg Infect Dis 2007;13:553-8.