

國內外新知

## 簡介 Interferon gamma release 應用於結核病輔助診斷之 檢驗方法

編輯部

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染所引起的結核病，傳染途徑多藉由空氣傳播，雖然是一種可以預防及治癒之傳染病，但也是遍及全世界的重要傳染疾病之一。根據世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 的估算，全球幾乎有三分之一的國家均有結核感染的問題，而以 2006 年統計數據來看，全球感染肺結核甚至因而喪命者更高達一百七十萬人。受結核菌感染但未發病者，稱為潛伏性肺結核感染 (latent tuberculosis infection; LTBI)，雖然不見得受到結核菌感染都會發病，但已發病之感染者若未予以適當的治療，均有極高的機率再傳染給他人；而對於一些具慢性疾病、免疫力低下以及愛滋病毒/愛滋病 (HIV/AIDS) 感染者，其受結核菌感染後發病的危險性相對較高，這些都會造成結核病防治上的困擾。以目前來說，大部分結核病防治均是選擇結核菌素的皮膚測試 (purified protein derivative-base tuberculin skin

test) 或胸部 X 光來進行篩檢及追蹤，若初步判讀結果為疑似肺結核時，再以痰塗片耐酸性染色鏡檢及結核菌細菌培養進行確認，但此類傳統的檢驗方式卻有其限制性，例如：耐酸性染色雖然快速，但病人若為非結核分枝桿菌 (nontuberculosis mycobacteria; NTM) 之感染時，其耐酸性染色亦呈陽性；或耐酸性染色雖呈陰性但胸部影像判讀結果卻無法排除疑似肺結核感染之診斷時，則需進一步等待培養結果，此一過程需費時六到八週；如此，無論對於結核病的防治、醫師的診斷及病人投藥與否，都是很大衝擊與挑戰。因此，發展更準確且即時的檢驗方式，是有必要的。

Interferon gamma Assays (IGRAs) 為已知目前新發展出偵測結核菌感染之檢驗方法，主要是藉由檢測血液中特定細胞之免疫反應，來判定是否被結核菌所感染；此方法應用在耐酸性染色陰性檢體之檢驗，其特異性也高於核酸增幅技術 (nucleic acid amplifi-

cation)。IGRAs所應用的原理，是利用結核菌經由呼吸道進入體內後，被吞噬細胞吞噬所引發複雜的免疫反應，而來自結核菌或巨噬細胞的抗原呈現，傳至T淋巴球，使T細胞致敏化(sensitization)成為記憶細胞，記憶型細胞與結核菌特異性抗原 ESAT-6 (early secreted antigenic target 6 kD protein) 及 CFP10 (culture filtrate protein 10) 反應，會由T細胞分泌 IFN- $\gamma$ ，接著再利用細胞培養或 ELISA 的方式來偵測 IFN- $\gamma$ ；而大多數的非典型分枝桿菌以及 *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin 都不具有結核菌特異性抗原 ESAT-6 及 CFP10，所以不會因此造成偽陽性結果。目前已知有兩種經過美國 FDA 認可的檢驗試劑，如，T-SPOT.TB<sup>®</sup> 與 QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In Tube 兩種；兩者皆經我國衛生署核准上市。T-SPOT.TB<sup>®</sup> 係利用細胞培養方式，操作時須謹慎小心，避免在細胞培養過程中有污染的情形發生，該試劑之敏感度及特異性分別可達 95% 及 100%，價格高；另，文獻中也指出 T-SPOT.TB<sup>®</sup> 適用對象為孩童、愛滋病毒/愛滋病感染者及肺部外結核病人。QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In Tube，利用 ELISA 方式，操作簡單，不易有污染情況發生，但敏感度及特異性分別為 78% 及 96%，價格較便宜。綜觀以上的研究，Interferon gamma release 與傳統的鑑定方式比較，可提供醫師快速的報告，確實可

縮短結核病的診斷時間，特別是對於愛滋病毒/愛滋病感染者及肺外結核病人也達儘早診斷之效能。

[譯者評] 在醫療機構之健康照顧工作者暴露於結核菌感染的風險較其他人高，雖訂定有接觸病人時所應遵循之感控規範或高危險群工作人員健康監測政策，以及員工暴觸於結核病人的追蹤處理等措施，無非是希冀藉此能降低結核病在院內傳播或人員遭受感染的危險性及可能性，事實上，仍無法阻絕健康照護工作人員罹患結核病之風險。特別是當病人有延遲診斷或隔離的情況發生時，受感染的可能性也相對提高。故，對於經胸部影像檢查結果為疑似結核病或結核菌培養初步報告 (acid-fast bacilli positive from broth) 為陽性之病人，建議可採用此方法，在早期就能區別出屬非結核分枝桿菌或與結核病之感染，讓臨床醫師有更多的參考依據，及早為結核病人執行相關治療或感控措施之處置。另一方面，對於最終檢查結果為非結核分枝桿菌感染的病人而言，在診斷的早期亦不會造成醫師因無法有排除罹患 NTM 之疑慮，仍採取通報、隔離或先給予抗結核藥物治療兩個月，等到培養報告出來再將病人改診斷排除的情況發生。最重要的，可以間接降低病人及家屬因此產生誤解引發醫療糾紛的機率。這些在在指出，提供即時且準確檢驗報告的重要性。若採用 Interferon gamma release 的檢驗方法，就可達到此目

的，在縮短結核病的診斷時間後，無疑的對醫療院所感染控制的成效有莫大的幫助，也可減少病人接受不必要的抗結核病藥物治療的不適。早期 interferon gamma release 最主要是針對潛伏性肺結核感染的診斷而發展，但對於檢測“肺結核感染”其特異性高於結核菌素皮膚測驗；近一年來，特別是針對愛滋病毒/愛滋病感染者或及肺外結核，如：肋膜結核(Pleural TB)之病人有較多的研究，也顯示 interferon gamma release 具有較佳的診斷靈敏度。因為只需採取週邊血液，即可進行檢驗偵測，或許未來可考慮應用在結核性腦膜炎及脊椎結核等方面，縮短確定診斷時間，期許能有更多相關的研究發展成果，供臨床診斷治療參考。[奇美醫院 梁惠雲/

湯宏仁 摘評]

### 參考文獻

1. 周如文：結核病檢驗的新發展。防癆雜誌 2009；春季號：2-9。
2. Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, et al: Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. Clin Microbiol Rev 2006;19:658-85.
3. Chou CH, Hsu HL, Lee LN, et al: Comparison of 2 interferon- $\gamma$  assays and Roche Cobas Amplicor Mycobacterium tuberculosis assay for rapid diagnosis of tuberculosis among patients with suspected tuberculosis in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2009;42:251-7.
4. Clare H, Nicholas A M: Are Interferon Gamma Release Assays Useful in Workup of Pleural TB? A Publication of the International Pleural Network. 2009;7:6-7.
5. Delia G, Carrara S, Ornella B, et al: Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multi-center TBNET-study. Ann Intern Med 2008;3: 177-84.