潛伏結核感染檢驗簡介

壹、丙型干擾素釋放試驗(Interferon-gamma release assay，IGRA)

一、 IGRA 簡介：

IGRA 為一利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素，加以定量判定是否感染結核菌之技術，其相較於皮膚結核菌素測驗，較不受卡介苗及環境中之非典型分枝桿菌之影響。

二、 IGRA 採血及運送注意事項：

(一) 檢驗所需採血管及檢驗試劑由疾病管制署調查後按實際需求量配送予衛生局/所、指定院所及代檢實驗室。

(二) 檢驗相關費用採按件計酬方式計算，代檢實驗室每月(或另行約定)將執行人次/清冊及相關文件等資料提報予衛生局進行核銷及撥款，或向健保署申報。

(三) 採檢及送驗流程如下：

1. 衛生所公衛管理人員與接觸者約定時間地點或將接觸者轉介至縣市規劃之採檢點、指定醫療院所進行抽血，抽完血後將檢體於運送時效內送至(代檢)實驗室培養及檢驗。

2. 各縣市衛生局與轄下醫療院所合作，設立該縣市接觸者抽血據點(或 LTBI 治療指定醫療院所)，公衛管理人員將接觸者轉介至指定醫療院所進行抽血，院所再將檢體於運送時效內送至代檢實驗室(或該醫院之實驗室)進行培養及檢驗。

3. 檢驗使用之採血管共 4 管，分別為 Nil 對照(灰管)、TB1 抗原(綠管)、TB2 抗原(黃管)及 Mitogen(紫管)，採血管內均含抗凝劑與胜肽抗原，以無菌技術採血後，每管直接注入約 1ml 血液檢體，採血管旁的黑線標記即為 1ml 容量，採血後於運送時效內送達實驗室。

4. 採血後注入順序為「灰管→綠管→黃管→紫管」，注血順序若有錯誤，須更換新針具重新抽血並依正確順序注入採血管。

5. 採血方式：

(1)使用「空針」採血：採集 4~5ml 的血液檢體後，請卸下針頭，再將血液依「灰管→綠管→黃管→紫管」順序注入採血管中，液面須介於管壁黑線上下界之間，體積約為 1 CC，注入時請務必注意體積，避免交錯注入採血管造成汙染而影響檢驗結果。

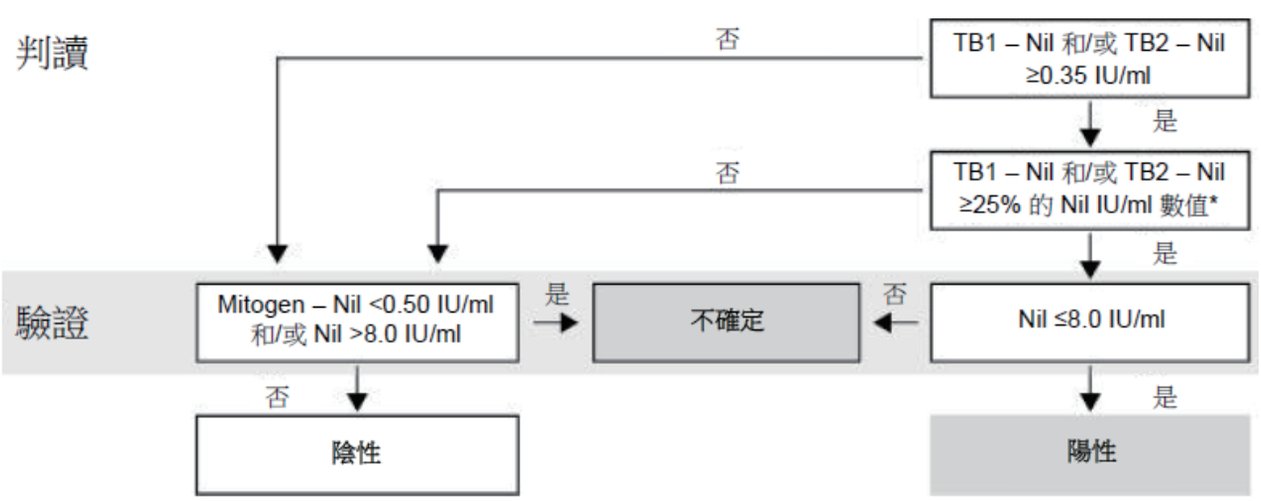
(2)使用「真空採血針」採血：請以食指及拇指輕握採血管中後端，另一手握住針具前

端使針頭準確插入採血管，因採血管含微量真空，此時血液會自動注入，管內壓力會使血液注入約達 1 CC 時停止，惟為避免注入過量，仍須觀察血液是否已達採血管旁的黑線標記，達規定容量即可拔除。

6. 確認達到預期容量後，均勻混和血液及抗凝劑，可以同時持握 4 種採血管一起以適度力量上下搖晃 10 次的方式進行，讓血液檢體與管內抗凝劑與胜肽抗原充分混合，以減少檢驗誤差。
7. 檢體未培養離心前，請以室溫（17~27℃）保存/運送，請勿冷藏或冷凍血液檢體，並填具檢體送驗單。
8. 採血後於運送時效(16 個小時)內，於室溫送至代檢實驗室進行後續培養及檢驗。
9. 採血後於運送時效內，於 37℃培養箱自行靜置直立培養 16~24 小時。培養完成後，維持採血管直立保存於 4℃-27℃，於 3 天內送至代檢實驗室；培養完成且離心後取得血漿，可保存於 4℃至多 28 天，請儘速送至代檢實驗室進行後續檢驗，並於送驗單上註明「已培養」和培養起迄時間。

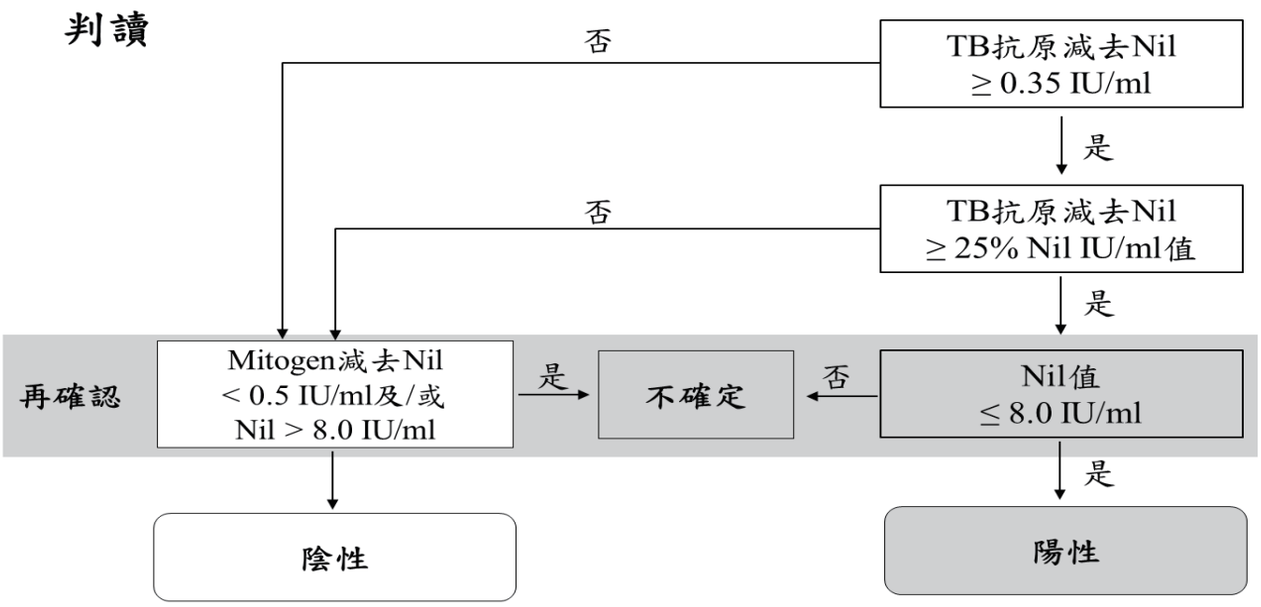
三、 IGRA 結果判讀及流程：第四代 QFT-Plus

<table>
<tr><th>Nil
(IU/mL)</th><th>TB1 - Nil
(IU/mL)</th><th>TB2 - Nil
(IU/mL)</th><th>Mitogen – Nil
(IU/mL)</th><th>檢驗結果</th></tr>
<tr><td rowspan="4">≤8.0</td><td>≥0.35 且
≥25% Nil 值</td><td>任何</td><td rowspan="2">任何</td><td rowspan="2">陽性</td></tr>
<tr><td>任何</td><td>≥0.35 且 ≥25%
Nil 值</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"><0.35 或≥0.35 但<25%Nil 值</td><td>≥0.5</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td><0.5</td><td>不確定 indeterminate
(mitogen-nil<0.5)</td></tr>
<tr><td>>8.0</td><td colspan="3">任何</td><td>不確定</td></tr>
</table>



IGRA 結果判讀及流程：第三代 QFT-GIT

Nil (IU/mL)	TB Ag - Nil (IU/mL)	Mitogen-Nil (IU/mL)	檢驗結果
≤8.0	≥ 0.35 和≥25%Nil 值	任何	陽性
	<0.35 或<25%Nil 值	≥0.5	陰性
	<0.35 或<25%Nil 值	<0.5	不確定 indeterminate (mitogen-nil<0.5)
>8.0	任何	任何	不確定



檢驗結果之處置	
陽性	轉介 LTBI 治療指定醫師進行治療評估
不確定 indeterminate (mitogen-nil<0.5)	
不確定	請安排接觸者再次抽血檢驗
陰性	無須轉介治療評估，衛教接觸者後續倘有症狀，立即就醫

貳、 結核菌素測驗(Tuberculin skin test, TST)

一、 結核菌素簡介

結核菌素是萃取自結核菌的蛋白質，全世界最早採用 OT (old tuberculin)，後來又加以改良成為 PPD (purified protein derivative)。目前廣為各國所使用的結核菌素有PPD-S、及 PPD RT23 兩種；根據效價比較，PPD RT23 2TU 所引發的反應強度與 PPD-S 5TU 相當，都是經世界衛生組織認可的標準劑量；自民國 90 年 9 月 1 日起，臺灣由使用 PPD RT23 1TU 改採 2TU。

結核菌素測驗係以一定量之結核菌素注入人體之皮膚內，察看有無特異之過敏反應現象；人體第一次受到結核菌侵入後，無論是自然感染或人工感染 (卡介苗接種)，一般都在 8 至 12 週後，結核菌素測驗反應由陰性轉為陽性。

二、 結核菌素測驗之用途

(一) 幫助診斷：未曾接種過卡介苗，而結核菌素測驗反應陽性者，表示曾被結核菌感染過。

(二) 結核病流行病學調查方法之一，由結核病感染率之高低，可瞭解結核病流行的情形。

(三) 作為檢查結核病接觸者方法之一，篩選已受感染者。

三、 結核菌素保管與應用

(一) 保管

1. 保冷：應保存在 2 至 8 ℃之冰箱內，於工作進行中，須放置在裝有冰寶或冰塊之保冷罐或保冷杯內。
2. 避光：不可接受直接光線曝曬。
3. 有效時間：目前使用之丹麥製 RT23 2TU PPD，有效期限為製造日起 3 年內；惟一旦開瓶，24 小時後不論是否用完即應銷毀丟棄。

(二) 使用注意事項

1. 注射時應使用結核菌素及卡介苗專用的 0.5 cc 或 1 cc 附 26-28G 針頭塑膠拋棄式空針。
2. 取用時應先檢視製造日期及失效日期，瓶蓋是否緊密，有無沈澱或結絲現象。
3. 瓶塞以酒精消毒，應俟酒精乾後始可抽取藥液。
4. 以針頭抽取藥液時，每次儘量刺同一針孔，注意確實已抽取 0.1 cc 藥液。
5. 注射部位用酒精消毒時，應靜待酒精完全乾後再行測驗。
6. 注射部位不要揉擦。
7. 患慢性疾病如腎臟病、肝臟病、氣喘病或先天性心臟病，應避免在學校測驗。

(三) 禁忌

有下列任何一種情況時，建議不宜作結核菌素測驗；但如經醫師判斷，認為臨床需要明顯超過副作用發生顧慮者，得另外考慮。

1. 罹患嚴重疾病或急性熱病，發燒者。
2. 全身或局部性皮膚病、皮膚疹。
3. 過去作結核菌素測驗時，測驗部位呈現水泡、壞死等強烈反應。

(四) 影響結核菌素測驗反應結果之因素

1. 使用 PPD 之種類、劑量、效價、保存情形。
2. 技術熟練程度，如注射深淺、判讀方法、判讀經驗、個別差異等。
3. 下列受測者個別因素，會使 PPD 反應減弱。
   (1)幼童或高齡。
   (2)營養不良。
   (3)惡性腫瘤、重症或急性進行性結核（粟粒性結核，結核性腦膜炎、重度肺結核）。
   (4)使用藥劑（副腎上腺皮質素、制癌製劑、免疫抑制劑）中。病毒感染症（如麻疹、HIV、流行性感冒感染）。
   (5)卡介苗、麻疹、德國麻疹、腮腺炎和水痘疫苗等活性減毒疫苗會暫時性抑制人體免疫反應，建議 LTBI 檢驗(TST 或 IGRA)應在接種活性減毒疫苗之前或同時間檢驗，否則應與活性減毒疫苗間隔 4 週後再進行檢驗。

四、 結核菌素測驗方法

(一) 注射部位：左前臂掌側中點，注意避開血管。

(二) 注射方法：用皮內注射法，又稱曼陀氏測驗(Montoux test)，注射針頭之斜面向上，與皮膚成一平面刺入，不可太深，以免誤判反應結果。

(三) 注射劑量：每次注入量為 0.1 cc，可在注射部位呈現一個 8mm 直徑的白色隆起，目前所用丹麥製 PPD 劑量為 0.04μg(mcg) 相當於 2TU。

五、 結核菌素測驗反應判讀（驗針）

(一) 判讀時間：注射後 48 至 72 小時。

(二) 判讀方法：用右手食指輕摸反應硬結(induration)之邊緣，以公厘(mm)尺測量其橫徑(即與前臂長徑垂直方向之長度)，並以測量出之反應硬結橫徑為判讀基準。

(三) 判讀結果依下列條件進行判斷：

1. 有下列情形之一者，結核菌素測驗硬結≥5 mm 為陽性；< 5 mm 者為陰性。
   (1)人類免疫不全病毒感染、
   (2)惡性疾病（惡性腫瘤）、
   (3)器官移植、
   (4)其他免疫功能不全病患、
   (5)使用免疫抑制劑、
   (6)一個月內曾使用以下劑量之 prednisolone (或相當劑量的 glucocorticoid)：
      i. 成人或體重>40 公斤的兒童：使用超過 20mg/day 且使用達 2 週及以上。

ii. 體重<40 公斤的兒童：使用超過 0.5mg/kg/day 且使用達 2 週及以上。

因此，進行結核菌素測驗前，應先詢問受測者是否有上述疾病或服藥情形。

2. 無上述疾病或服藥情形者：

(1)曾接種過卡介苗者，結核菌素測驗硬結≧10 mm 為陽性；＜10 mm 者為陰性；

(2)未曾接種過卡介苗者，結核菌素測驗硬結≧5 mm 為陽性；＜5 mm 者為陰性。

(四) 判讀結果記錄：陰性反應用除號（÷）表示，如陰性反應為 4mm 應記為÷4。陽性反應用加號（＋）表示，如陽性反應為 12mm 應記為+12；反應硬節上出現小水泡時，在反應大小後加記 V，例如陽性反應為 22mm 有水泡則記錄為+22V；有大水泡者，加註 B，例如陽性反應為 30mm 有大水泡則記錄為+30B。反應大而有水泡者，可用消毒空針抽出水液，再用消毒紗布覆蓋固定之，以免抓破及受染。(V: vesicle，B: bulla)

(五) 結核病追蹤管理系統之結核菌素測驗結果，請以數值登載（例如 3 或 5 或 9 或 12 等）。

六、 施測者資格：為避免因施測者未受認證或未通過每 6 年定期評鑑，影響施測及判讀結果，造成後續醫療糾紛，施測者應取得縣市衛生局或疾病管制署之訓練、認證及至少每 6 年定期評鑑及格，且每個衛生局至少 1 至 2 名符合上述條件之施測者，以維護社區民眾權益及健康。

七、 Q&A

(一) **人體受結核菌感染後要多久時間，才可以用結核菌素皮膚測驗出來？**

答：在人體自然感染因難以斷定確實受感染日期，所以至今並無定論，從動物實驗方面可供參考。其最可靠之結核菌素測驗反應陽轉時間為 8 至 12 週，這段期間即為空窗期。

(二) **受過結核菌感染的人，結核菌素測驗反應皆呈陽性嗎？**

答：不一定，結核菌素測驗為體內試驗，會受到身體狀況干擾。結核性腦膜炎及重度結核病患者，因為免疫低下，可能暫時失去對結核菌素的反應。部分受感染者，甚至是結核病人，可以在長期追蹤後再做結核菌素測驗出現陰轉情況，這與治療效果和反應沒有相關性，故測驗陽性者不建議再重複檢查的原因在此。

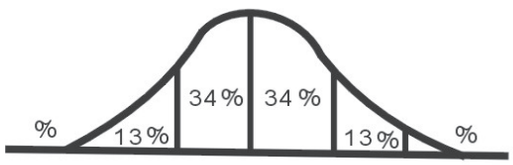
(三) **在接受結核菌素測驗時，有暈倒的例子，是什麼原因？**

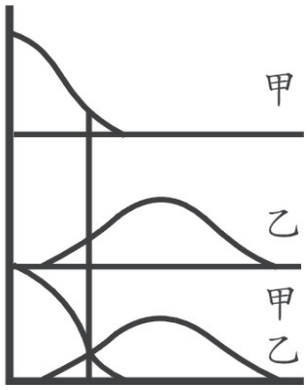
答：結核菌素反應是一種遲緩反應，應不致發生這種現象。此等立即反應有兩種，一是過敏反應(anaphylaxis)，一種為特異性反應(idiosyncrasy)。若偶而有此等情形發生，應使其平躺，解鬆衣扣，察看皮膚是否蒼白或潮紅、呼吸、脈搏及血壓狀況等。若血壓正常，僅需安慰休息，與接種疫苗暈針是類似的，屬於「非」過敏反應，休息即可恢復。

(四) **結核菌素各級不同的反應所代表的意義怎樣？是否有顯著的區別？**

答：依據研究觀察的結果，結核菌素反應結果時不應只分「陽性」，「陰性」，直徑大小同樣重要，陽性、陰性只是一個劃分。針對不同的對象，會有不同的陽性判讀值，如：是否接

種過卡介苗、免疫功能不全病患、惡性疾病或器官移植等。結核菌素反應屬於一種生物反應現象，同一群生物對於某一刺激所生的反應屬於「生物的自然變異」。對結核菌素作集體觀察時，在正確的操作下，反應大小及反應對應的人數，百分比分析下來可得一種所謂「正常曲線」(normal curve)。





如上圖左，最大部分人數應該是集中在平均值上，就是曲線的最高點，比平均值反應大的及反應小的人數逐步向兩側推移。最後，最小的反應與最大的反應人數占得最少。這是生物的正常變異。

實際在一組人群以結核菌素來作測驗觀察，甲組是未受結核菌感染的、乙類是已受結核菌感染的，如上圖右。由圖可見陽性判讀值的右側，有少部分甲組未受感染者卻被歸為陽性，左側有少部分乙組感染者卻被歸為陰性。這種現象是無法避免的，故須謹慎選擇陽性判讀值，以便兼顧敏感度(sensitivity)及特異度(specificity)。

(五) **注射結核菌素時，不小心致使疫苗外射，射入眼睛中，該怎麼辦？**

答：並無嚴重損害，可馬上用清水沖洗。

(六) **如果第一次結核菌素測驗判讀為陽性，有關第二次檢驗確認，該如何處理？**

答：

1. 未滿 2 歲兒童結核菌素測驗陽性者，請轉介合作醫師於評估排除結核病後給予潛伏結核感染治療，無須再進行第二次檢驗。
2. 2 歲(含)以上至 5 歲兒童第一次結核菌素測驗陽性者，建議與指標個案終止有效暴露滿 8 週後再以 IGRA 檢驗，避免因卡介苗接種造成偽陽性的影響。
3. 為避免近期重複施打結核菌素造成增強效應(booster effect)，導致偽陽性結果，2 次 TST 檢驗需間隔達 8 週。