

潛伏結核感染在腎移植等待者的篩檢和治療經驗

■ 台大醫院 內科部 樹金忠 醫師

背景

在 2017 年，估計全球仍有一千萬人發生活動性肺結核，而有一百六十萬人是與結核病相關的死亡，可見結核病仍然是世界上最常見的傳染病之一。在過去的十年中，結核病的預防遵循了“2006-2015 年全球結核病防治計劃”，宗旨在減少結核病的發病率和死亡率希望達到有效程度的下降。以台灣為例，結核病的盛行率已經由 2005 年的每十萬人口 72.5 人下降到 2017 年的每十萬人口 41.4 人，幾乎達成了接近減半的不可能任務，也把新發生的個案下降到每年小於一萬人；但是儘管如此，台灣通報的新診斷結核病個案在 2017 年仍有 9,759 人，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，需要持續努力。而在 2015 年，世界衛生組織接下來提出了後 2015 年時代的 END TB 戰略，其中包括了潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的介入治療。在這個 LTBI 診治的策略中，需要篩選高風險族群來進行介入，才能將防止結核病的發生和傳播的效率達到最高。而根據世界衛生組織的建議，準備腎移植的等待個案和已接受腎臟移植接受者則是包括在內的高危險群。

實際上，根據過去的報導，在中國和西班牙，實體器官移植患者的結核病發病率分別高達每十萬人年有 506~512 人發病，這是一般人群發生肺結核風險的 7~27 倍。尤其是移植手術前，就已被確定有 LTBI 的個案，則更是未來肺結核發病的高度危險次族群。實際上，在腎臟移植後患者中，由於不同的發病機制，包括在移植前從 LTBI 重新發作或移植後新的感染都是有可能的原因，且由於免疫抑制療法而增加，可能與肺結核發病的增加相關。

腎移植患者一旦患上結核病，死亡率就很高，約為 6.1 - 8.9%，並且可能會導致腎臟移植的功能喪失，這是因為結核病在移植後病人的表現常常是非典型且容易被忽略而導致延遲診斷，所以世界衛生組織也建議臨床醫師在移植前對 LTBI 進行篩檢和管理，以減少再次復發的可能性，改善其預後。

在一般接觸者得到潛伏結核感染時，LTBI 治療處方包括了每日一次的 isoniazid 共九個月



(9H) 和每周一次高劑量的 isoniazid 和 rifapentine 共三個月的”速克伏”處方 (3HP) 都是台灣可選擇的處方，而目前根據使用經驗來看，3HP 的短療程的使用完成率較 9H 來得高，但是在腎臟移植的等待個案來說，LTBI 治療的經驗則在台灣則是很有限，目前尚不清楚對腎臟移植的等待個案來說何種處方較合適，尤其是其治療的完治率，以及大家都會擔心的藥物不良反應(Adverse drug effect, ADR)。

於是在 2017 會到 2018 年期間，在台灣北部的一間醫學中心，對即將進行腎臟移植手術的等待個案，使用 QuantiFERON-Gold In-tube(QFT-GIT，克肺癆試驗)進行篩檢是否有感染 LTBI，針對陽性反應個案，定義其有 LTBI 並建議接受 LTBI 的預防性治療，並監測治療的完治率和藥物 ADR 不良事件發生情形。

在移植等待者的 LTBI 治療觀察中，一共邀請並篩選了 329 位個案，進行 QFT-GIT 檢測，其中有 50 例患者的 QFT-GIT 呈現陽性，被診斷為 LTBI。經門診與專家討論後，有 26 位病人同意接受 LTBI 預防性治療，另外的 24 位則選擇追蹤觀察。在接受 LTBI 的治療的病人中，有 14 位腎臟移植等待個案選擇九個月的每日 isoniazid 療程 (9H)，而另外 12 位則是選擇了每週一次高劑量的速克伏處方共三個月(3HP)。

接受兩種不同處方的病人，平均年齡 (3HP: 49 歲； 9H: 52 歲)，女性比例在兩組中各為 33% 與 29%，沒有組間的統計差異，對於接受血液透析的比例 (其它個案是腹膜透析)，也是兩組相似的 (3HP 組: 67% 與 9H 組: 57%)。在中斷治療結果方面，3HP 組有 3 例(25%)而 9H 組有 7 例(50%)中斷治療，9H 組似乎較多但尚未達統計學顯著意義($p = 0.191$)。停藥原因則在 3HP 組是 100% 因為藥物 ADR ($n = 3$)，較 9HP 組的 28.6% ($n = 2$) 來得高 ($p = 0.038$)。另一方面，對於沒有藥物不良事件的患者，接受 9H 組的完成率則較 3HP 的患者來的低 (58.3% vs 100%， $p = 0.029$)。

關於藥物的 ADR，目前個案數之下，各種 ADR 種類在兩組發生情形皆無顯著統計差異，惟藥物相關發燒在 3HP 組有較 9H 高的邊緣性顯著差異。而以不同程度的 ADR 來作比較的話，9H 組有 4 例(28.6%)、2 例(14.3%)和 1 例(7.1%)發生任何程度、 \geq 第 2 級和 \geq 第 3 級的 ADR，而 3HP 組中有 10 位(83.3%)、10 位(83.3%)和 5 名(41.7%)發生任何程度、 \geq 第 2 級和 \geq 第 3 級的 ADR。與 9H 組相同程度的 ADR 比較發生情形，3H 組的三種不同程度的 ADR 發生率都較 9H 組高 (p 都 < 0.05)。

結論和未來建議

對於腎移植等待個案，3HP 方案對 LTBI 治療的完治率優於 9H 方案，在沒有禁忌症時會建議優先推薦，早期完成治療，以利後續腎臟移植的安排。但是在 3HP 治療中，ADR 的總發生率是較高的，需要在事先作說明，並作治療中的密切觀察和處理，若有不適合者，再建議改以 9H 處方替代。