



## 淺談最新世界衛生組織的 結核菌抗藥性檢測指引及建議

◎周如文／疾病管制署結核病研究中心

結核病為當前威脅人類健康的重大公共衛生議題，結核病主要是藉空氣傳播的傳染病。全球每天約有 3 萬人確診為結核病個案及 4,500 人死於結核病。

事實上，結核病是可被治癒的疾病，在 2000-2016 期間結核病死亡率下降 37%；然而，多重抗藥性結核病個案數，卻未有下降趨勢。

世界衛生組織 (WHO) 估計 2017 年全球約有 55.8 萬結核病患者對一線治療藥物利福平 (rifampicin) 具抗藥性，其中有 82% (約 46 萬人) 為多重抗藥性結核病人，治療成功率僅 55%，且多數病例發生於亞洲國家。

為達到 WHO 在 2035 年終止全球結核病流行的目標，聯合國於 2018 年 9 月聯合國大會，首度召開結核病高階會議，呼籲各國積極共同對抗結核病及抗藥性感染之威脅。

結核菌實驗室的功能針對治療藥物的抗藥性檢測，至少有以下目的：(1)

增加快速及正確的結核病確認；(2) 達到全面性 (universal) 之藥物感受性試驗；(3) 強化實驗室服務品質。

然而，全球的現況是病人仍然缺乏藥物感受性試驗的服務，而且差距頗顯著。

依據 WHO 出版的 2018 全球結核病年報資料顯示，在 2017 年全球 670 萬新結核病的個案中，僅有約 30% 個案有得到利福平藥物的抗藥性檢測服務；而僅有 50% 多重抗藥或利福平抗藥的個案，有進行氟喹諾酮類 (fluoroquinolons) 及二線針劑藥物的檢測。

2018 年 WHO 的全球結核病規畫 (Global TB program) 中，針對結核病人的照護提出指引及標準，以確認能適當的提供照護階段及流程

(Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis)。

其中，與第 4 大項結核菌檢驗相關部分，共有 6 項標準：

### (1) 標準 5

安全與有效的檢測結核病及抗藥性，需要功能性的檢驗架構及安全的品管實驗室系統。例如，利用互補性診斷工具的分層且整合性的實驗室，及建置有效的檢體運送機制。

說明：任何國家在考慮規劃及施行檢驗政策時，需審慎檢視數項要件，包含：各項資源、實際防治需求及結核病流行病現狀、結核病與愛滋病共同感染、結核病與其他共病及抗藥性結核病等。

文件中舉例：抗酸菌塗片顯微鏡檢查仍是許多結核病高盛行國家的主要的結核病診斷工具。

實證資料顯示：病人在有專人指導情況下，在任何時間所取得的 2 套痰檢體與晨間收集的檢體相較，檢出結核菌的成效並無差異。

此外，必須留意抹片顯微鏡檢查的敏感度低，尤其是對於肺外結核病、兒童結核病及愛滋病共同感染者的檢測敏感度更低。

再者，塗片顯微鏡檢查無法區別結核菌群或非結核分枝桿菌、死細菌或活細菌及細菌有無抗藥性。

因此，建議使用 WHO 推薦的結核菌及利福平抗藥性快速分子診斷工具，以取代抹片顯微鏡檢查。(參考 Policy framework for implementing TB diagnostics)。

此外，雖然 WHO 已制定結核病生物安全手冊 (Tuberculosis laboratory biosafety manual) 供參考依循，但各國仍須依據針對實驗室操作步驟、人員資歷及設施狀況等風險評估的結果，制定執行各項檢驗的規範。(參考 Tuberculosis laboratory biosafety manual)。





▶ 臺灣現況：有完整的 3 層級分工及互補的結核病檢驗架構，時至 2019 年全國共有 33 家疾病管制署認可的實驗室，且皆是 ISO 15189 認證實驗室。

而且只要是使用濃縮法處理痰檢體的實驗室，即必需要在第 2 等級以上的生物安全負壓實驗室執行各項檢驗，並須經過定期的生物安全稽核。

臺灣現有的結核病檢驗政策仍採行 3 套痰檢驗策略，造成臨床實驗室人員及設備 / 施過載，在有多項新技術方法併用於例行檢驗的情況下，宜參考 WHO 標準在加速及不遺漏個案確診的前提下，進行 3 套痰檢驗策略相關的審視及檢討。

## (2) 標準 6

所有能夠提供痰檢體的具有結核病癥兆或症狀的病人 ( 包含兒童個案 ) ，至少其第一套痰檢體需用 Xpert MTB/RIF Ultra 方法當作第一線檢測。

而第二次 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測，則可提供給第一次檢驗結果陰性，但是持續有結核病癥兆或症狀的病人。

說明：WHO 終止全球結核病流行策略 (End TB Strategy) ，建議須即早診斷及治療任何年齡層的任何形式的結核病人。

WHO 於是推薦施行快速診斷及全面性的快速藥物敏感性試驗，特別是有細菌學確診之結核病人，必須至少檢測對利福平的抗藥性；再者，對利福平抗藥的結核病人，必須提供對氟喹諾酮類及二線針劑抗藥性的檢測服務。

已知當以液態培養法為參考時，Xpert MTB/RIF 方法檢測結核菌群的敏感度與固態培養法相當 (88%) ，而特異性為 99% 。

此外，若以傳統表型抗藥性檢測法為參考，Xpert MTB/RIF 對利福平抗藥性的檢測敏感度及特異性各為 95% 及 98% 。

至於，Xpert MTB/RIF Ultra 則具有較佳敏感度，尤其是使用於檢測痰塗片結果陰性但培養為陽性及愛滋病感染者的檢體時；而如果使用於結核病高負擔地區時，則特異性較低；但使用於結核病低負擔地區，檢測肺外結核病或兒童結核病的檢體，則並無偽陽性的問題。



再者，須注意當使用 Xpert MTB/RIF Ultra 於第一線檢測各類具結核癥兆或症狀病人時，雖然兒童結核病的檢體檢測為陰性，卻無法排除兒童的結核病。(參考 Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF)。

再者，TB-LAMP 恆溫檢測方法可直接取代或接續於具癥兆或症狀成人肺結核病人的痰塗片顯微鏡檢查，卻無法取代其他結核病及利福平抗藥性的快速檢測法，特別是針對多重抗藥結核病高風險族群的檢測。(參考 Loop mediated isothermal amplification for detecting TB (TB-LAMP))。

▶ 臺灣現況：目前分子檢測一般運用於經過 X 光檢測後，臨床高度懷疑為結核病的病人。

例如：痰塗片顯微鏡檢查陽性結果的個案，當分子檢測為陽性且臨床綜合判定後，即可確診為結核病。

考量臺灣的結核病流行現況、疑似通報政策及經費資源考量 (Xpert MTB/RIF 及 LPA 試劑價昂)，尚無推動全面性的分子檢測。

臺灣每年痰塗片陽性的確診新案約為 40%，考量防治計畫的永續發展，需要面對的課題包含：如何推行全面性痰塗片陰性痰塗片陽性結核病疑似個案的分子檢測？及如何發展價格合理且質優的檢驗新工具？

### (3) 標準 7

評估結核性腦膜炎病人時，檢測腦脊液檢體，應優先使用 Xpert MTB / RIF Ultra 檢驗，以替代傳統的顯微鏡檢查和細菌培養檢測方式。

至於，其他肺外結核病檢驗的特定非呼吸道檢體，亦建議使用 Xpert MTB / RIF Ultra 替代例行性常規檢測，包括：顯微鏡檢查、培養或組織病理學檢驗。

說明：結核性腦膜炎病人常需要進行緊急診斷，則 Xpert MTB / RIF Ultra 是適當的檢測工具。

胸膜液 (Pleural fluid) 對任何檢測方法而言，並非確診胸膜結核的適當檢體。此外，Xpert MTB / RIF Ultra 不適用檢測於糞便、尿液或血液檢體。

處理肺外結核病人檢體的標準操作程序，建議可參考 Xpert MTB / RIF



使用手冊。(參考 Xpert MTB/RIF assay: Implementation manual)。

▶ 臺灣現況：Xpert MTB / RIF Ultra 尚未取得臺灣食品藥物管理署體外診斷醫療器材 (In Vitro Diagnostic Device, IVD) 查驗登記。另外，在尚缺乏實際驗證下，未推薦使用於非呼吸道檢體。

如臨床有需要使用 Xpert MTB/RIF，則須於報告加註僅供參考說明，並由醫師依病人各項表徵及資料進行個案綜判。

## (4) 標準 8

如果是檢測愛滋病毒感染者的結核病時，Xpert MTB/RIF Ultra 快速檢測法必須當作第一線檢測；而針對愛滋病毒感染者且為嚴重疾病個案，其檢體則可使用側流式尿液脂化阿拉伯甘露聚糖 (lipoarabinomannan, LF-LAM) 法檢測。

說明：側流式尿液脂化阿拉伯甘露聚糖法被推薦使用於診斷：(1) CD4 細胞計數小於 100 細胞 / 毫升的愛滋病毒感染者的結核病（肺結核或肺外結核或兩者）；(2) 成人愛滋病毒感染

者患有嚴重疾病之住院病人，無論其 CD4 計數狀況；以及 (3) 未知 CD4 計數的病人。(參考 Lateral flow urine lipoarabinomannan assay)。

已知現有或正在開發的數種新穎實驗室技術，可以套用同一平台，以進行多種條件之檢測。例如，單一裝置 (device) 可以測試結核菌群和愛滋病毒感染；及定量測試愛滋病毒及 C 型肝炎病毒量。

檢測技術的設計發展，可考慮是於高階參考實驗室或於定點照護點使用。

此外，在採用測試多種疾病的設備前，應考慮各項議題，包括：疾病負責各部門如何協調規劃，設備是否已獲得相關管理部門的核准及是否預先於類似使用環境下取得驗證結果及選擇設備和操作地點等。(參考 Multi-disease testing devices in integrated laboratory networks)。

▶ 臺灣現況：目前並無結核病及愛滋病毒感染者的整合檢驗規範。依診治指引，臨床上懷疑結核病的愛滋病毒感染者，一般痰抹片顯微鏡檢查結果會呈陰性，但仍建議採用 3 套痰的傳統檢驗策略。

至於，Xpert MTB/RIF Ultra 分子檢測及 LF-LAM 在愛滋病毒感染者檢測結核病的適用性則尚無實證。

## (5) 標準 9

WHO 建議的快速藥物感受性試驗，須提供給所有將開始治療的所有結核病個案（新案及再治療個案）。

如果個案對利福平抗藥，則必須後續提供異煙肼 (INH)、氟喹諾酮類及二線針劑的快速分子檢測，以供判定是否為多重抗藥或超級抗藥結核病。

說明：WHO 建議使用商用的分子線探針檢測法 (Line-probe assay, LPAs) 作為第一線測試，以取代操作複雜且耗時的表型細菌培養的藥物敏感性試驗。

LPA 可直接檢測痰塗片陽性檢體或間接檢測培養陽性菌株，對利福平和異煙肼抗藥性。

商用的分子線探針檢測法，運用於直接或間接測試對利福平抗藥性時，具有良好的準確性。

但是，當 LPA 未檢測出異煙肼抗藥性時，仍可能需要使用傳統表型細菌培養的藥物敏感性試驗。（參

考 Molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: Policy update)。

當結核病人被確認為多重抗藥或利福平抗藥時，WHO 建議使用 LPA 做為二線結核病藥物（氟喹諾酮類及二線注射針劑）的第一線檢測，以取代操作複雜且耗時的表型細菌培養的藥物敏感性試驗。

WHO 建議使用二線藥物 LPA 方法，可直接檢測肺結核和肺外結核之痰塗片陽性檢體或間接檢測培養陽性菌株，對氟喹諾酮類及二線注射針劑的抗藥性。

當二線藥物 LPA 方法所檢測出與氟喹諾酮類及二線注射針劑抗藥性對應的突變位點，與表型細菌培養的藥物敏感性試驗之抗藥性結果一致性高。

重要的是，二線藥物 LPA 可運用於快速識別病人是否適合使用較短的多重抗藥治療方案。（參考 Molecular line probe assays for the detection of resistance



to second-line anti-tuberculosis drugs: Policy guidance)。

▶ 臺灣現況：考量 WHO 推薦的試劑 (Xpert MTB/RIF 及 LPAs) 售價昂貴，及臺灣利福平抗藥、多重抗藥結核病抗藥比例相對低的實際狀況。

在完成 Xpert MTB/RIF 及一、二線藥物 LPAs 方法在高風險族群檢測評估後，已設計最適當的檢驗流程，提供快速結核菌群鑑定及多重 / 超級抗藥結核病的臨床及公衛診斷，以期有效率的檢出病人及避免個案的延遲診斷及降低傳播的可能性。

自 2017 年始，另考量 WHO 推薦試劑的檢驗限制 (偽陰及陽性)，改使用抗藥基因序列分析法，提供一線藥物利福平、異煙肼、pyrazinamide 及二線藥物氟喹諾酮類及二線針劑藥物的檢測。

但是，尚須考量 WHO 新治療指引中，建議藥物 bedaquiline、linezolid、clofazimine 或 cycloserine 的快速檢測服務。

## (6) 標準 10:

當抗藥性病人納入治療管理時，

必須使用傳統細菌培養方式的藥物感受性試驗，檢測所選擇治療藥物的抗藥性。

說明：執行藥物感受性試驗的主要目的為：(1) 引導臨床正確用藥治療病人；(2) 病人治療反應不佳時，確認是否產生抗藥性；(3) 監測抗藥性變化情形。

WHO 在 2018 年的結核病藥物抗藥性檢測技術報告中，更新現有藥物感受性試驗檢測藥物的絕對濃度 (critical concentration)。

絕對濃度的定義是：體外試驗時，可抑制 99% 野生表現型結核菌生長之藥物濃度。

該報告總結使用不同培養基時，治療抗藥結核病特定藥物的臨界濃度的證據，包含新的和改變用途 (repurpose) 的抗結核藥物，如：bedaquiline、delamanid、利奈唑胺 (linezolid) 和 氯法齊明 (clofazimine) 的臨界濃度。

此外，首次建立高劑量 (800mg / 天) 莫西沙星 (moxifloxacin) 的臨床分界點 (clinical breakpoint)。

臨床分界點的定義為：高於臨界濃度的藥物濃度，此濃度分開將可能對治療產生反應的菌株與可能對治療無反應的菌株。

此些菌株可能適用以較高日劑量 800mg 的莫西沙星進行有效治療。(參考 Critical concentrations for drug susceptibility testing)。

▶ 臺灣現況：在臨床結核病實驗室針對培養陽性個案菌株，進行全面性 4 種藥物 (利福平、異煙肼、ethambutol 及 streptomycin) 抗藥性檢測；如果判定為對利福平抗藥、多重抗藥或任 3 種藥物抗藥，則由疾病管制署實驗室後續提供包含 pyrazinamide 等約 13 種藥物的測試結果。

其中，除二線針劑仍遵循照護團隊決定維持原先濃度外，其他藥物則已更新使用 WHO 建議的絕對濃度。

綜合以上，檢視臺灣提供的結核病及抗藥性檢測服務，策略上一直是推行全面性傳統細菌學檢測 (包含藥物感受性試驗)，疾病管制署參考實驗室隨時依治療需求增減藥物測試品項及增設最小抑菌濃度檢測法，希望提

供以病人為中心的個人化最適合藥物選用參考。

另自 2007 年開始，引用 WHO 建議的結核病快速檢測法 (GeneXpert 及 LPAs)；2015 年推行痰塗片陽性疑似個案分子檢測等，皆期望在個案早期發現上能已助益。

至於，國家的結核病檢驗政策是否能依 WHO 建議標準於實施個案通報時，依疾病風險設計更細緻的檢驗分流？或全面提供快速分的子檢測？則仍待研議。

在尚未達成 2035 根除結核病的目標前，仍將持續研議並致力於實驗室系統性發展，策略施行各項新檢驗流程。

