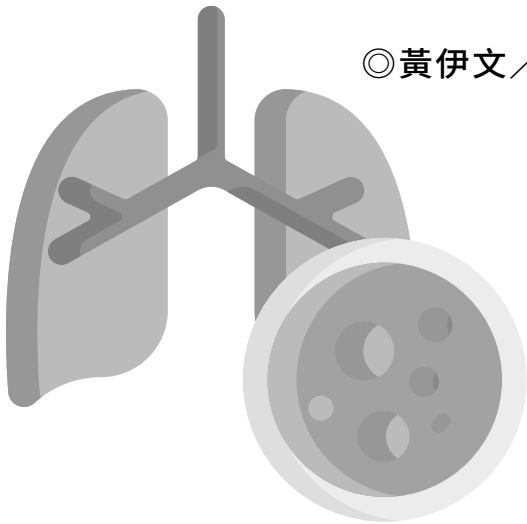


潛伏結核感染治療副作用與基因多型性之關係

◎黃伊文／台灣結核暨肺部疾病醫學會 理事長
衛生福利部彰化醫院 急重症醫學部部長



2016年估計約有1,040萬人次罹患結核病，有87%的個案分佈在結核病高負擔國家，其中印度、印度尼西亞、中國、菲律賓及巴基斯坦即佔了56%的比例。

世界衛生組織（WHO）公布2016年全球十大死因，結核病名列第十名，約造成130萬人次死亡；然而從2000年至2016年這十六年區間，結核病的死亡率雖然已從2000年全球十大死因的第六名退到2016年的第十名，但仍盤據全球十大死因。

由此可知，結核病仍為當前不容忽視之傳染性疾病。也因此世界衛生組織及聯合國之全球永續發展目標（Sustainable Development Goals, SDGs）皆期望在2035年達成終結結核病之願景。

除了針對結核病個案直接給予藥物治療外，在發生率每10萬人口100例以下的高收入及中高收入國家中，則以結核病預防性治療（TB preventive treatment）來進行結核病的防治工作。目前對於結核病之預防性治療有潛伏結核感染（latent tuberculosis infection, LTBI）之治療、HIV帶原者之治療、藉由感染控制預防結核菌的傳播，以及孩童接種卡介苗（BCG）疫苗。本篇文章將針對潛伏結核感染進行更深入之探討。

潛伏結核感染之治療

針對潛伏結核感染目前並無黃金標準檢查，且此疾病對全球造成的負擔仍無法估算；然而，專家研究結果預測全球有三分之一之人口曾被結核菌感染，其中絕大多數以潛伏結核感染呈現；研究統計指出，平均 5-10% 之潛伏結核感染患者會在感染後五年內進展為活動性結核病，故潛伏結核感染之治療為世界衛生組織終結結核病策略重要的工作之一。

根據世界衛生組織公告之準則，目前建議有四種治療處方（如圖 3），其中以為期九個月每日服用的異菸鹼（isoniazid, INH）處方（9H）因

其毒性低，且與其他藥物之交互作用較少，最廣為接受與使用，但因治療時程長而導致個案藥物服從性低。台灣衛生福利部疾病管制署於 2016 年起推廣第四種治療處方 – 每週服用高劑量 rifapentine 合併 isoniazid 一次持續 3 個月（3HP），經衛生福利部彰化醫院（文後簡稱本院）初步研究證實其治療功效與 9H 一致。不同的是，3HP 因服藥療程短、其治療完成率較 9H 高之外（如表 1），3HP 所造成的肝毒性也比 9H 低（表 2），因此，此治療處方 – 3HP – 將成為潛伏結核感染預防性治療的未來趨勢。

當進一步探討處方副作用時發現，3HP 處方之副作用中，以全身性藥物

圖 1、世界衛生組織潛伏結核感染之建議治療處方

Drug regimen	Dose per kg body weight	Maximum dose
Isoniazid alone, daily for 6 or 9 months	Adults, 5 mg Children, 10 mg (range, 7-15 mg)	300 mg
Daily rifampicin alone for 3-4 months	Adults, 10 mg Children, 15 mg (range, 10-20 mg)	600 mg
Daily isoniazid plus rifampicin for 3-4 months	Isoniazid: Adults, 5 mg Children, 10 mg (range, 7-15 mg) Rifampicin Adults, 10 mg Children, 15 mg (range, 10-20 mg)	Isoniazid, 300 mg Rifampicin, 600 mg
Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (12 doses)	Individuals aged ≥ 12 years: Isoniazid: 15 mg Individuals aged 2-11 years: Isoniazid: 25 mg Rifapentine: 10.0-14.0 kg = 300 mg 14.1-25.0 kg = 450 mg 25.1-32.0 kg = 600 mg 32.1-50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900 mg

表 1、3HP 與 9H 的治療完成率與中斷治療原因之比較

	Control group: 9H (n=590)		Experimental group: 3HP (n=101)		p value
	n	%	n	%	
Results of treatment					
completed	515	87.29%	98	97.03%	p<0.001
discontinued	75	12.71%	3	2.97%	
Reason of discontinued					
side effects	28	4.75%	3	2.97%	p<0.001
reject	44	7.46%	0	0.00%	
death	1	0.17%	0	0.00%	
TB	2	0.34%	0	0.00%	

反應之發生率遠高於 9H 處方，其中類流感症狀之比例更是高出許多；本院研究結果中 3HP 個案的類流感症狀明顯多於其他副作用（如表 2）。

當前台灣的臨床資料發現，國內類流感症狀發生率（8%）遠高於國外統計數據（2.2%）。國外研究學者同樣也發表過類似的期刊文章，其中提及類流感症狀的發生會因種族的的不同而有不同的比例；但為何會導致這些差異之致病機轉仍是一個未知數。

基因多型性 - 單核苷酸多型性

提及種族差異而有不同的症狀表

現，最直接的聯想就是不同種族間在基因上的表現差異，即基因多型性（gene polymorphism）。基因多型性的種類包括：

(1) 單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP)，為單一鹼基對 (base pair, bp) 上的變異；

(2) 小片段核苷酸序列在 DNA 上的插入及缺失 (insertions and deletions, INDELs)，其片段長度約在 1 個鹼基對至 10,000 個鹼基對 (10 kbp) 之間；

(3) 長度大於 10 kbp 之核苷酸

序列片段的結構變異 (structural variations) ；

(4) 小衛星序列 (minisatellite) 、微衛星序列 (microsatellite) 及轉位子 (transposon) ，小衛星序列又稱為變異數目相連重複序列 (variable number of tandem repeats, VNTRs) ，而微衛星序列比較熟知的另一稱法為短片段相連重複序列 (short tandem repeat, STRs) 或簡單重複序列 (simple sequence repeats, SSRs) ，兩者皆由一段特定的核苷酸序列以不斷地重複 (repeat) 及串聯 (tandem) 方式排列於 DNA 上，主要差異在於重複序列之單位及總長度 [9, 10] ；另外，轉位子又稱跳躍基因 (jumping genes) ，為一段可藉由轉錄、逆轉錄的過程進行轉移位置的 DNA 片段，比較熟知的即 HIV 病毒利用轉位子的方式將自身基因插入人體的基因體。

其中單核苷酸多型性是最為普遍且穩定的基因變異，被認為與健康狀況、藥物反應、環境感受性及疾病發生的風險有關；單核苷酸多型性在人口族群發生頻率需大於 1% ，否則視為基因突變 (mutation) ，比較常見的變異為 thymine (T) 取代 cytosine (C) ；但並非所有的變異皆會造成影響，其變異位點

須發生在 DNA 的編碼序列 (coding sequence) 上，且會改變轉譯出的蛋白質，進而改變蛋白質之結構與功能，就較有機會影響人體對藥物之反應或對疾病之易感性 (susceptibility) 。因此單核苷酸多型性可應用於臨床醫療上的預測之外，亦可用來作為遺傳演化的研究。

單核苷酸多型性 vs 結核病 & 潛伏結核感染

近幾年來，越來越多學者針對單核苷酸多型性與結核病之關聯進行研究，從 2004 年英國牛津大學的研究起，至今已有一百多篇文獻的研究成果，大部份都是針對基因與結核病易感性之間的關係，大致可分為四類，(1) 細胞因子與趨化因子 (cytokines and chemokines) ；(2) 模式識別受體 (pattern recognition receptor, PRR) ；(3) 可溶性 C 型凝集性 (soluble C-type lectin) ；(4) 其他先天免疫分子；但這些研究結果會因不同國家不同種族而有所差異，如同英國牛津大學的研究僅針對西非國家的個案，來探討維他命 D 受體 (vitamin D receptor, VDR) 基因的多型性與結核病的易感性之間的關係。

而台灣在過去十年間，對於這部份也有些成果發表，於台灣人的



表 2、3HP 285 位個案副作用事件詳細描述

(N=102)		Severity of adverse event(no.)			
		Gr1	Gr2	Gr3	Gr4
類流感症狀					
	全身無力 (weakness)	14	5		
	噁心 (nausea)	21	7		1
	畏寒 (chills)	8	2		
	倦怠 (fatigue)	14	6	2	
	嘔吐 (vomiting)	11	5		
	頭痛 (headache)	32	11		
	肌肉骨骼疼痛 (aches)	24	3		
	頭暈 (dizziness)	28	2		
	發燒 (fever)	25	20		1
	盜汗	4	1		
	肌肉痠痛	3			
	喉嚨痛	2			
	潮紅	2	2		
皮膚症狀					
	蕁麻疹 (urticaria)	7	1		
	皮膚搔癢 (skin itching)	10			
其它					
	失眠 (insomnia)	9	1		
	腸胃不適	3			
	胃痛	5	2		
	心悸	4			
	食慾不佳	4	1		
	肝功能指數升高	2			
	顫抖	2			
	周邊麻木	2			
	其他	11			
	合計	247	69	2	2

註：其他症狀類別 - 其他項目包含零星案件：胸痛、脹氣、肩頸緊繃、雙眼無法聚焦、後背痛、腹瀉、味覺不靈敏、牙齦腫痛、腰痠、相伴更年期症狀

基因庫中，已發現 MBL、TLR-2、NRAMP1、IFN- γ 、VDR、VDBP 及 SNP rs4331426 基因之多型性與結核病易感性有相關，而台灣原住民與漢族對結核病易感性又會有所不同。因此，這些基因的多型性將來可以作為結核病治療的預測指標。

若能在演變成活動性結核病之前，也就是個案仍處於潛伏性結核病的狀況下，即能事先預測並事先治療，想必要達成 WHO 與 SDGs 終結結核病的目標指日可待；只是這個議題是近兩年才慢慢興起的領域，故同時將潛伏結核感染與單核苷酸多型性一併進行探討的研究少之又少。基於前瞻性研究的精神，本院於新藥 3HP 處方治療時，發現其類流感副作用症狀遠高於國外研究數據，並於 2017 年著手進行潛伏結核感染治療副作用與單核苷酸多型性之關聯性的研究。

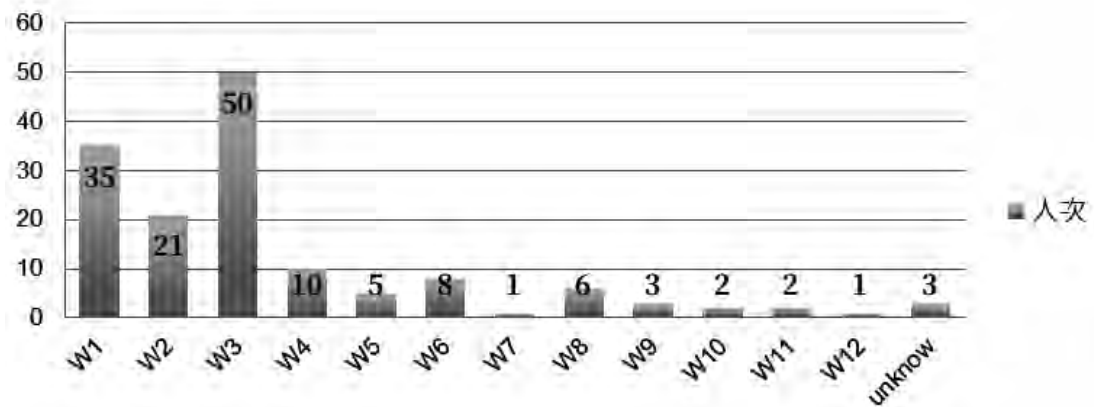
3HP 治療副作用 vs 單核苷酸多型性

截至 2017 年底，本院共收案 285 人個案，針對以下幾項進行記錄與分析：(1) 副作用症狀及嚴重程度；(2) 副作用發生時間；(3) 個案共病情形；(4) 單核苷酸多型性進行分析。初步結果顯示（此結果未發表），(1) 有 102 人 (35.8%) 出現副作用，而其

中類流感症狀事件佔總事件的 80% (256/320)，但大部份的嚴重程度皆為輕微程度 grade I - II，而皮膚症狀僅有 5.6% (18/320) (如表 2)；(2) 副作用發生時間為服藥的三週內，佔總發生人次的 72.1% (106/147)，其中以第三週發生人次最多，佔有 34% (如表 3)；(3) 個案共病以高血壓最多，其次為 B 型肝炎、糖尿病等疾病；(4) 最後針對常見的代謝酵素基因，有 cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6 (CYP2A6)、CYP2B6、CYP2E1、CYP2C19、N-acetyltransferase 2 (NAT2)，及其單核苷酸多型性 rs28399433 (CYP2A6)、rs8192709 (CYP2B6)、rs4986893 (CYP2C19)、rs12248560 (CYP2C19)、rs2070676 (CYP2E1)、rs2515641 (CYP2E1)、rs1495741 (NAT2)、rs1799930 (NAT2) 進行相關性分析。

其中，rs1495741 帶有 AA 基因者其產生副作用危險值為帶有 GG 基因者的 2.562 倍 ($p=0.004$)，且帶有 AA 基因與 GA 者，副作用危險值較帶有 GG 基因者的 1.673 倍 ($p=0.049$)；rs1799930 帶有 GA 基因者產生副作用危險值為帶有 GG 基因者的 1.815 倍 ($p=0.02$)，且帶有 GA 基因與 AA 基因者，副作用危險值為帶有 GG 基因者的 1.698 倍 ($p=0.03$)；然而以等

表 3、3HP 副作用事件發生時間



位基因 (allele) 層面分析，產生副作用的危險值僅於 rs1495741 有顯著差異，其 A 等位基因的危險值較 G 等位基因高 1.684 倍 ($p=0.002$)。

另外，針對男性個案，觀察到 rs28399433 帶有 C 等位基因者其副作用危險值為 A 等位基因者的 1.832 倍 ($p=0.037$)；但於女性個案中則無觀察到任何的顯著差異。

總結來說，從本院個案的收集及分析結果，服用 3HP 個案，產生類流感症狀之機率較其它副作用大，而副作用發生時間點大部份為服藥初期，尤其是第三次服用藥物的時間點 (表)，但大部份個案仍在可容忍範圍內且對整個療程的影響甚微；以分子的觀點來看，副作用發生之機率與單

核苷酸多型性有關聯性。若未來能有更多的個案參與研究，此結果將更完整且具說服力，將來更可應用於臨床治療上，期許此研究結果能為醫療界盡些微薄之力。

結語

潛伏結核感染 – 越來越多人關注這個隱藏性的帶原，除了已熟知的結核菌素皮膚測試 (tuberculin skin test, TST) 及血液丙型干擾素釋放試驗 (interferon-gamma release assay, IGRA) 可評估個案是否罹患潛伏結核感染之外，若能加上分子生物技術共同評估，也許更能早期預測個案的患病率、推測出治療後可能產生的副作用，並期待能以更有效或是更適合的方式治療病患。