



潛伏性結核感染 當前困境與未來展望

◎臺大醫院 陳論哲 / 張宸瀚 / 高瑞鴻 / 黃上秦 / 王振源醫師

全球結核病之現況與治療對策

結核病是世界上最重要傳染病之一，隨著西元 1950 年代後結核病治療藥物的發展，全球新結核病個案的發生率在往後的 30 年間逐漸下降。然而由於對於疫情的關注度下降，以及愛滋病毒與結核菌共同感染所造成的流行，使得疫情控制在西元 1980 年代後出現了瓶頸。

新案例的發生率居高不下，全球結核病盛行率更是不降反升。世界衛生組織 (WHO) 於是在西元 1993 年發布了「全球結核病緊急狀態」，企圖喚起大眾對於這捲土重來「白色瘟疫」的重視。1994 年，全球開始針對結核病執行「直接觀察治療 (directly observed therapy, DOT, 簡稱都治)」策略，成功使結核病的發生率於西元 2000 年代早期趨緩。

此項策略更在由一千五百多個國際性政府與非政府組織及病人團體的 STOP TB Partnership 中被證實有效，並進一步延伸出 DOTS Expansion、

DOTS-PLUS 和 TB/HIV management group 三項相關的治療計畫。

根據 2015 年世界衛生組織的全球結核病報告，全球結核病之發生率呈現持續下降的趨勢，到達每十萬人年 133 位新個案的水準。相較於西元 1990 年代，結核病盛行率和致死率分別下降了有 47% 和 42%，但目前仍是全球十大死因之一，每年估計仍有一百三十萬人死於結核病。

在台灣，歸因於健保、公共衛生政策推行和臨床醫護的努力，數據顯示西元 2017 年發生率已成功降至每十萬人年 41 位新感染者，與西元 2005 年相比，下降了四成，同時已達到世界衛生組織低度發生率國家的標準。

然而即便世界衛生組織認定結核病治療的成功率應超過 85%，台灣地區卻因為日漸高齡化的人口結構與結核病人較複雜的共病狀態，使得結核病的死亡率目前仍高達 20%，仍是對國民健康的一個重大威脅。



除此之外，地域性的資源不均導致疫情分布上的差異仍是亟待解決的問題，相較於台北市每十萬人年 34.7 位新結核病個案的低發生率，花蓮縣秀林鄉與南投縣仁愛村等山地地區的發生率仍高達每十萬人年 370 位新個案

西元 2050 年終結結核？

雖然在疫情控制上有初步的進展，但世界衛生組織並不因此而滿足。西元 2015 年，世界衛生組織及聯合國對於全球結核病的疫情控制訂定了更加具有企圖心的目標。

聯合國 17 項永續發展目標 (Sustained Development Goal, SDGs) 及世界衛生組織終結結核策略 (END TB Strategy) 當中提到，期望於西元 2030 年及西元 2035 年，全球結核病發生率能降至西元 2015 年標準的 20% 和 10%。

然而，經過數學統計模式推算，若僅按照現行針對活動性結核的早期診斷與治療策略執行，此項目標預期將無法達成。其中一個重要的因素在於結核病具有高度傳染性、潛伏期可以很長且因人而異。

根據估計，全球約有四分之一的人口、近二十億人帶有潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection)。

若以潛伏性結核帶原者一生當中約有 10% 的風險進展成為活動性結核來計算，每年會有大約七百萬名活動性肺結核病人，來自於潛伏於體內的結核菌再活化。

這些活動性肺結核病人，若沒有及時診斷並治療，一年估計將會傳染給 10 到 15 個健康人，形成一個惡性循環，不斷增加潛伏結核感染者和活動性結核病的個案數。

根據數學模式推算，需同時治療活動性結核病和潛伏結核感染，才有機會在西元 2050 年根除結核病，其定義為新個案發生率降至每百萬人年 1 個個案以下。

潛伏結核感染：診斷與治療的當下困境

在針對潛伏結核感染的診斷與治療方面，仍有許多障礙需要克服。根據世界衛生組織定義，潛伏結核感染是一種「暴露結核菌相關抗原後，免疫系統持續活化並產生免疫反應，但臨床上並未產生活動性結核病相關症狀」的一種狀態。

此定義並不夠明確，無法將潛伏結核感染者與已產生後天免疫並清除結核菌的個體、或是臨床症狀不明顯的感染者做清楚的區分。



以現階段偵測免疫反應的兩種診斷工具，結核菌素皮膚試驗及丙型干擾素釋放試驗（interferon gamma releasing assay），都無法直接反映結核菌是否仍存在個案體內。

檢查結果呈現陽性僅能代表此個案曾經暴露於結核菌，並且產生後天免疫反應，但卻無法分辨結核菌是否仍存活、被清除或是仍在增殖當中。

丙型干擾素釋放試驗在西元 2000 年代問世後，已被證實比結核菌素皮膚試驗有更高的檢驗敏感度和特異度。

丙型干擾素釋放試驗所使用的檢測抗原，來自於結核菌基因序列上一段名為「變異區間（region of difference）」的基因片段所轉譯而成的胜肽，此段胜肽並不會在大部分的非結核分枝桿菌（nontuberculous mycobacteria, NTM）及卡介苗中所使用的減毒牛分枝桿菌（Mycobacterium bovis）株中被發現，因此非結核分枝桿菌的感染與接種卡介苗並不會影響其判讀結果。

除此之外，比起結核菌素皮膚試驗需於體內施打且要讓受試者於 48 到 72 個小時後回診判讀結果，丙型干擾素釋放試驗只需抽血在體外檢測就能快速的取得結果。

但由於此項檢驗有較高的技術需求且較為昂貴，使得在高盛行率低收入地區的推廣使用上備受限制。除此之外，陽性的丙型干擾素釋放試驗及結核菌素皮膚試驗的檢驗結果本身只能代表結核菌的潛伏感染，並無法反映其進展成為活動性結核病的風險。

丙型干擾素釋放試驗在診斷潛伏結核感染具有不錯的敏感性和特異性，兩者皆介於 80% 至 90% 之前。然而對於進展成活動性結核病的陽性預測率卻僅僅只有 2.7% 至 6.7%。就算針對臨床上最高風險的愛滋病族群，要預防一個潛伏結核感染者進展成活動性結核病，需要被治療的人數為 14.5 至 25.5 人。

加上當今潛伏結核感染的預防性治療處方仍不盡理想，治療時間太長（3 至 9 個月）且有許多明顯的副作用。種種原因，導致政策推行上的窒礙難行。未來，若要改善潛伏性結核的預防及治療處置，我們要找出更好的臨床診斷工具來預測個案活化成活動性結核病的風險，同時也需要更簡單且安全的預防性治療處方。

預測進展成活動性結核病的生物標記

隨著結核病診斷和治療方法的進步，近年來結核菌生物標記相關的研究與臨



床運用越來越普遍。其中大多數的研究主要著眼於活動性結核病的診斷。

隨著國際間對於潛伏結核感染預防性治療的日漸重視，潛伏結核感染進展為活動性結核病的風險預測生物標記，也開始逐漸被重視。

第一個被發現的生物標記是包括了介白素-13 (interleukin-13) 及自體免疫調節因子 (autoimmune regulator) 的核糖核酸 (RNA) 標記，運用在被愛滋病毒感染的靜脈毒癮者，可以比常規的臨床診斷早八個月預測結核病的發生。

此項診斷工具 ROC (receiver operating characteristic) 曲線下面積可高達 0.8。另一項研究顯示，在已注射卡介苗的嬰兒族群，血中被活化的 HLA-DR (+)/CD4 (+) T 細胞的數量與進展成活動性結核病的風險呈現正向相關 (勝算比 1.828)。此項發現後續也在其他獨立的世代研究當中被再次被驗證。

全身性正子掃描可能可以做為診斷潛在結核病的有效輔助工具。在西元 2016 年的一個研究發現，如果潛伏結核感染個案的全身性正子掃描當中有偵測到發炎的浸潤或結節，六個月後被診斷為活動性肺結核的風險達 40%。

全血中由 16 個基因所轉錄出來的信使核糖核酸 (messenger RNA) 表現標記也在同年被發現，並成功運用在南非與甘比亞的潛伏結核感染青少年世代。

在兩年的追蹤期間當中，能比臨床診斷提前 12 個月預測出活動性結核病，敏感度為 66.1%，特異度為 80.6%。

另一個進行中的臨床試驗，CORTIS trial，整合上述 16 基因 mRNA 表現標記與 3HP 預防性治療，目標除了比較新的生物標記與傳統丙型干擾素釋放試驗的診斷效力，同時也觀察 3HP 預防性治療下活動性結核病發生率的差異。

西元 2018 年更有血清循環小分子核糖核酸 (serum circulating microRNA) 與更精簡的 4 基因 mRNA 表現標記 (RISK4 signature)，前者運用在結核病接觸者族群，提前 24 個月診斷進展成活動性肺結核的高風險者，診斷工具 ROC 曲線下的面積為 0.66。

而後者同樣運用在非洲結核病接觸者族群，在進展成活動性肺結核的 24 個月前，診斷敏感度和特異度分別為 50% 和 77%。

雖然有這些令人振奮的進展，但是這些生物標記在提前預測潛伏結核感染進展成活動性結核病的診斷準確率仍不盡理想。



若在不久的將來可以找出更便宜、更快速、且更準確的生物標記，並廣泛地運用在臨床上，才有機會成為個人化潛伏結核感染診斷與治療的一大利器。

現有的潛伏性結核感染治療處方

整理當今常用的潛伏結核感染預防性治療處方（表一），可以看出，目前仍沒有一個處方可以兼具方便性與安全性。2011年問世的3HP處方，固然很方便，但卻有較高的過敏與類流感症狀。

目前正在發展中的治療

現有潛伏結核感染的治療處方未臻完善，因此許多新的藥物處方正在進行不同階段的臨床試驗，以期與舊有處方相比有相同的療效，但卻有更短的療程與更少的副作用，進而提升治療完成率。

其中 Brief TB trial 是針對愛滋病毒感染患者，比較僅一個月療程的 isoniazid 加上 rifapentine (1HP: rifapentine 600 mg QD + isoniazid 300 mg QD, 28 days) 與舊有的 9H 處方，對於潛伏結核感染之療效的第三期多中心隨機分派臨床試驗。

初步結果顯示較短的 1HP 處方與 9H 處方的效果相當、有比較高的治療完成率且較少的嚴重副作用。此外六週的 rifapentine (6WP: daily

rifapentine for 6 weeks) 療程與 3HP、3HR 和 4R 治療處方比較的臨床試驗 (ASTERoid study) 目前也正在進行當中。

在卡介苗對預防結核病的效力可能不足且無法持久的情況下，新結核病疫苗的發展在消除結核病行動當中也佔有重要的一環。

M72/AS01E 疫苗由兩種結核菌抗原，Mtb32A 和 Mtb39A 所組成。第二期臨床試驗顯示此疫苗對於在南非非潛伏結核感染的愛滋病毒感染者，於 2.3 年的追蹤期間進展成活動性肺結核的風險下降了 54%。

另外一個近期的臨床試驗比較由 Ag85B/TB10.4 結核菌抗原、H4 重組融合蛋白和 IC31 佐劑蛋白所組成的結核疫苗，對於愛滋病毒檢驗與丙型肝炎干擾素釋放試驗均為陰性且接種過卡介苗之受試者，產生丙型肝炎干擾素釋放試驗持續陽轉的發生率。

雖然結果顯示新的疫苗並無法顯著減少丙型肝炎干擾素釋放試驗持續陽轉率，但卻發現再次接種卡介苗相對於對照組，可以減少 45.4% 的丙型肝炎干擾素釋放試驗持續陽轉率。此結果若經進一步大規模臨床試驗證實，卡介苗的再接種措施可望成為結核病高盛行率地區的防疫政策之一。

結綸

活動性結核病在全球結核病疫情當中，僅僅是冰山的一角。未來要達到消滅結核病的終極目標，勢必要針對數量極為可觀的潛伏結核感染個案，積極地介入，給予快速準確的診斷與適當的治療。

然而，當前診斷工具的準確率並不理想，也無法預測潛伏結核感染進展成活動性結核病的風險。現有潛伏結

核感染預防性治療的療程長且有一定比例的副作用，而預防結核菌再活化的疫苗也處於發展階段。

新處方與疫苗的研發，配合完善公衛政策的推行，將是提升整體治療完成率的關鍵。希望在眾志成城之下，人類將可以在西元 2050 年，如同聯合國與國際衛生組織所訂立的目標一般，永久免於結核病所帶來的危害。

表一、當今常用的潛伏結核感染預防性治療處方

簡稱	處方內容	療程	優缺點
9H	Isoniazid 5 mg/kg, daily	九個月	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ 較長治療時間 ⦿ 與 3HP 和 4R 相比治療完成率較低 ⦿ 與 4R 相比副作用比例較高 ⦿ 與 3HP 相比肝毒性比例較高
4R	Rifampin 10 mg/kg, daily	四個月	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ 與 9H 相比效果相似但有較少副作用 ⦿ 藥物交互作用 ⦿ 肝毒性
3HR	Isoniazid 5 mg/kg + Rifampin 10 mg/kg, daily	三個月	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ 藥物交互作用 (rifampin) ⦿ 肝毒性
3HP	Isoniazid 15 mg/kg + Rifapentine 900 mg, weekly	三個月	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ 一週一次，治療時間短（僅 12 個劑量） ⦿ 與 9H 相比治療完成率較高 ⦿ 與 9H 相比副作用比例較高（過敏與類流感症狀佔大多數、肝毒性較少） ⦿ 藥物交互作用 (rifapentine)