

丙型干擾素釋放檢測

新進展

◎簡榮彥／臺大醫院醫師

幾年來，在各方面的努力下，台灣在結核病防治有顯著成效，2017年結核病新發生個案，已低於10,000人。

然而，根據疾病管制署2016年感染病年報，65歲以上老年人口比例占全國人口13%，但老年結核病個案占全國結核病個案由2014年的53%，逐年上升至2016年的57%，65歲以上老年人結核病的發生率高達每十萬人口191.9人，為全齡層平均（每十萬人口43.9人）的4-5倍。

顯見必需要進一步加強老年族群結核病的監測與防治。

台灣和世界衛生組織同步，希望在2035年達成終結結核病的目標。而依照世界衛生組織的估計，要達成2035年終結結核的目標，結核病的防治必須由治療活動性結核病患者，進一步推廣至篩檢潛伏結核感染（latent

tuberculosis infection）者，並防止進一步進展為活動性結核病。

受到結核菌感染後，大部分人不會立即發病，結核菌會長期潛存在宿主体內伺機發病，形成所謂的「潛伏結核感染」。過去的研究發現，一般人受到結核菌感染後，一生中約有5-10%機會發病。在受到感染後到發病前的這一段期間，體內潛伏的結核菌數量並不多，尚無傳染力。

若針對這些感染結核菌而尚未發病的人，施予適當的治療，則可有效減少日後發病的機會，將有效地減少新增的結核病個案，防止結核菌發病後的傳播。

然而，目前仍沒有直接的方法，可以檢驗出人體內是否潛伏著結核菌，欲診斷潛伏結核感染，必須間接測量人



體對於結核菌感染所產生細胞調控延遲性過敏反應 (cell-mediated delayed type hypersensitivity)，作間接的判斷。

目前，臨床上可以採用的檢驗方法，則包括「核菌素皮膚試驗」(tuberculin skin test, TST) 以及「丙型干擾素釋放檢驗」(Interferon- γ release assays, IGRA)。

進行結核菌素皮膚試驗時，需將結核菌素注入皮下，等待 48-72 小時之後觀察受試者皮膚結節的大小及反應來判斷人體對於結核菌的反應。雖然核菌素皮膚試驗的使用已有百年歷史，累積相當多的經驗，然而，台灣卡介苗施打相當普遍，因為結核菌素的抗原非專一於結核菌，因此，在已接受卡介苗接種的族群，結核菌素皮膚試驗的偽陽性比例偏高。

而丙型干擾素釋放檢驗，如第三代 QuantiFERON-TB Gold In-tube(QFT-GIT) 檢測，利用不存在卡介苗中的結核菌特有抗原，ESAT-6、CFP-10 及 TB 7.7 胜肽作為抗原，於試管中和血液中的 T 細胞進行培養，利用丙型干擾素的定量，協助判定是否為結核菌感染患者。因為卡介苗及大部份的非結核分枝桿菌並存在 ESAT-6、CFP-10 及 TB 7.7 這三種蛋白質，因此可以減少接種卡介苗所引起的偽陽性。

除此之外，丙型干擾素釋放檢測採用體外方式刺激血液中 T 細胞分泌丙型干擾素，僅需進行一次檢查，不但減少患者的奔波及失落，並避免皮膚過敏於部分患者造成的後遺症，對於潛伏性結核菌感染之檢測具有相當大的幫助。

因此，美國食品藥物管理局於 2004 年已同意使用第三代 QFT-GIT 試劑於診斷潛伏結核感染。

然而，在過去十年使用第三代 QFT-GIT 檢驗的經驗發現，在活動性結核病患中，發現約有 10-20% 偽陰性的現象，而在免疫不全的患者，如 HIV 患者，隨著 CD4+ 輔助 T 細胞的減少，第三代 QFT-GIT 檢驗的敏感度也顯著下降。

另外，若進行多次序列檢驗，在不同族群的研究中也會發現高達 33% 陽性轉變為陰性的偽陽性的現象。如何提高丙型干擾素釋放檢測的敏感度及特異性，是一個需要努力克服的課題。

由於在結核菌引起的免疫反應中，大部分的丙型干擾素由帶有 CD4 的輔助 T 細胞釋放，是丙型干擾素的最重要來源。因此過去的丙型干擾素釋放檢測，如第三代 QFT-GIT 檢驗，其抗原皆針對激發 CD4+ 輔助 T 細胞加以設計。近年來的研究發現，帶有 CD8 的殺手 T 細胞，不但可表現穿孔素 (perforin)



和顆粒溶解素 (granulysin)，能夠辨識呈現於第一型免疫組織相容性 (major histocompatibility complex, MHC) 分子上的胜肽抗原，也可製造丙型干擾素和甲型腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)，活化巨噬細胞，殺死受感染之宿主細胞，透過細胞毒性機轉，殺死細胞內結核菌。

在小鼠、牛和靈長類動物模型的活體實驗結果也顯示，CD8+ 殺手 T 細胞在對抗結核病的免疫反應中，地位也異常重要。顯然 CD8+ 殺手 T 細胞具有直接細胞毒殺作用，對感染結核菌的細胞能直接產生毒性，也是對抗結核病的重要防禦機轉之一。

在活動性結核病患者血液中，過去研究也經常發現對結核菌具有專一性且能釋放丙型干擾素的 CD8+ 殺手 T 細胞。特別的是，相較於潛伏結核感染者，在活動性結核患者體內，更常出現對 ESAT-6 及 CFP-10 抗原具有特異性的 CD8+ 殺手 T 細胞；因此，許多學者認為，相較於 CD4+ 輔助 T 細胞，CD8+ 殺手 T 細胞可能和近期結核菌暴露具有更高度的關聯性。

更重要的是，在 CD4+ 輔助 T 細胞缺乏的族群，不論在 HIV 感染或是年幼之活動性結核病患者，體內皆仍然具有對於結核菌專一之 CD8+ 殺手 T 細胞，若能在檢測 CD4+ 輔助 T 細胞

的同時，檢測 CD8+ 殺手 T 細胞對結核菌抗原的反應，對於提高檢驗敏感度，可能有所助益。

因此，目前新一代的第四代 QuantiFERON-TB Gold Plus(QFT-Plus) 針對 CD8+ 殺手 T 細胞，設計新的抗原，於原有針對激發 CD4+ 輔助 T 細胞所設計的抗原之外，增加針對 CD8+ 殺手 T 細胞而設計，長度較短的胜肽抗原。此一設計，期待能夠進一步提高丙型干擾素釋放檢驗的敏感度，尤其對於 CD4+ 輔助 T 細胞缺乏的族群，預期能夠獲得最佳的好處。

第四代 QFT-Plus 檢驗有兩支不同的結核菌抗原管，分別為 TB1 和 TB2 抗原管。這兩支抗原管都含有來自於結核分枝桿菌的胜肽抗原 ESAT-6 及 CFP-10。

TB1 抗原管中的胜肽抗原 ESAT-6 和 CFP-10，目的是用來刺激帶有 CD4+ 的輔助 T 細胞產生丙型干擾素釋放反應，而 TB2 抗原管中，除含有 TB1 抗原管中的胜肽抗原 ESAT-6 和 CFP-10 外，新添加適合於激發 CD8+ 殺手 T 細胞所設計的短鍊胜肽，用來同時刺激 CD4+ 輔助 T 細胞及 CD8+ 殺手 T 細胞產生丙型干擾素釋放反應。

另外，相較於第三代丙型干擾素釋放檢驗 QFT-GIT，第四代 QFT-Plus 檢驗僅

使用兩種結核菌特異之胜肽抗原 ESAT-6 及 CFP-10，而移除了原本第三代 QFT-GIT 檢驗胜中的肽抗原 TB 7.7。

在近期日本及澳洲的臨床研究資料發現，在活動性結核病人中，QFT-Plus 的敏感度約為 95%，而在低結核病風險族群中，其特異性可達 97-98%。

最近在一個台灣針對長照機構老年族群進行的本土研究也發現，若以持續丙型干擾素釋放反應陽性反應作為潛伏結核感染的替代目標，第三代 QFT-GIT 檢驗在 60 歲以上的老年族群，檢驗敏感度隨年齡上升而下降，而第四代 QFT-Plus 的敏感度在老年族群明顯優於第三代的 QFT-GIT，且其敏感度的差異隨著年齡上升而差距越趨明顯，特別是 75 歲以上的超高年族群，第三代 QFT-GIT 的敏感度僅約 88%，而第四代 QFT-Plus 的敏感度則將近 100%。

特別的是，在 75 歲以上的超高年族群，第四代 QFT-Plus 的特異性仍達 95%，僅較第三代 QFT-GIT 的 97% 略微下降，其差異在統計學上不顯著。深入探討發現，第四代 QFT-Plus 中的 TB2 抗原管，提升了第四代 QFT-Plus 檢測的敏感度。

而新設計的 TB1 管，可能是因為移除胜肽抗原 TB 7.7，較第三代 QFT-

GIT 減少了偽陽性的機會。這個結果呈現，可能因為免疫反應衰退，在老年族群現行第三代 QFT-GIT 易發生偽陰性，而第四代 QFT-Plus 檢測可能較第三代 QFT-GIT 更適合用於老年族群。

在義大利則有個有趣的研究發現，第四代 QFT-Plus 檢測在潛伏結核感染者中，97-98% 表現出 TB1 抗原管及 TB2 抗原管雙陽性的反應，但在活動性結核病患者中，約有 9% 呈現 TB2 抗原管單一陽性反應 (TB2 抗原管陽性而 TB1 抗原管陰性的現象，代表僅 CD8+ 殺手 T 細胞產生丙型干擾素釋放反應，而 CD4+ 輔助 T 細胞對抗原刺激則為陰性反應)。

此一結果暗示第四代 QFT-Plus 檢測可能有助於區分潛伏結核感染者及活動性結核患者，或許未來可以運用於區分高活動性風險及低活動性風險的潛伏結核感染者，並辨識出最有利於接受潛伏結核感染治療的目標族群。

總而言之，台灣人口結構將於 2025 年進入超高齡社會。老化，多重慢性病，免疫抑制藥物的使用，使得免疫不全的患者逐漸增加。若能在這些免疫功能相對低下的患者，提高潛伏結核感染檢測的敏感度，同時辨認出發病的高風險族群，將能進一步提高潛伏結核感染防治的成效，提早達成終結結核的目標。