

## 慢性腎臟衰竭病人的潛伏結核感染篩檢： 使用丙型干擾素釋放試驗的經驗



■ 樹金忠 台大醫院創傷醫學部醫師

結核病仍是目前全世界最重要的感染症之一，在經過台灣結核界與公衛團隊的努力，配合“結核十年減半”的政策下，台灣的結核發生率已逐年下降，在2013年台灣地區結核病發生率已下降到十萬人口中49.4人。未來希望要進一步成功的控制甚至消滅結核病，就必須要早期診斷及治療，防止結核菌傳播；及找出並治療高危險群的潛伏性結核病(latent tuberculosis infection, LTBI)，以減少復發。目前在國際上建議要篩檢的重要高危險族群，除接觸者外，就是病患本身的免疫功能不全病人，其中包括長期接受透析的洗腎病人。

對長期接受透析的腎友來說，過去報告是約有二到六成患者有潛伏性結核病，而得到活動結核病風險是一般人的10到25倍。洗腎的族群，在台灣是格外的重要，因為在美國腎臟資料系統(United States Renal Data System)報告，台灣慢性腎衰竭洗腎的人數以及密度，都是全世界名列前茅。另外，腎衰竭病人，有較多比例發生活動性結核是以肺外結核作為表現，因肺外結核的檢體採樣較困難、症狀不典型等原因，都會造成診斷上困難和使治療延遲，使得腎衰竭的病人在結核病預後可能較差。因此，在台灣針對腎衰竭病患，作潛伏結核感染之診斷及預防性治療是可以減少發病，在疾病的前端作控制的。

目前診斷潛伏性結核病，主要是倚賴結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test)，但結核菌素皮膚試驗最大的問題之一就在於與卡介苗(BCG)會有交互反應，導致偽陽性增加、陽性預測值偏低，特別是在像台灣大部分民衆都接種卡介苗的地區是一個重要的考量；在免疫力不全的病患包括洗腎病患，則可能會減少偵測力。在過去10-20年間，丙型干擾素釋放測驗(interferon-gamma release assays, IGRAs)的新方法發展，是利用結核菌特有的抗原—early-secreted antigenic target 6(ESAT-6)和culture filtrate protein 10(CFP-10)—來偵測免疫細胞所分泌的丙型干擾素，判斷受試者是否為潛伏性結核病之患者。這個方法，已經證實對免疫力低下患者都能有效偵測，也不受卡介苗(BCG)的影響，操作上十分簡便，少侵入性，病人也只需要一次就醫，缺點是價格比較昂貴，目前疾管署正大力推動應用在成人的接觸者潛伏性結核感染的診斷。

近年來對於腎臟衰竭的病患，已有不少橫斷面的研究來確認丙型干擾素釋放測驗是不劣於結



核菌素皮膚試驗，可推薦在洗腎病患之潛伏性結核感染診斷。但目前對腎衰竭但尚未接受洗腎的病人的了解較少報告，且其佐證判斷都是以臨床線索來作風險高低區分，缺少長期追蹤的世代觀察。

在疾管署支持的計畫下，台大團隊針對慢性腎衰竭病人 (CKD) 檢驗，使用克肺癆 (QuantiFERON-TB Gold In-tube, QFT-GIT) 作為潛伏結核感染的篩檢工具，並追蹤其後續結核發病情形。受檢驗的病人，包括63位CKD的病患 (平均年齡為61.8歲，男性75%)，及長期洗腎腎友有425位 (平均年齡為60.4歲，男性51%)。在洗腎族群中有25%陽性，被判斷有潛伏結核感染，是高於未洗腎的腎衰竭病人的11% 感染陽性率。關於潛伏結核感染陽性與陰性族群的差異，發現感染陽性者，多是年紀較大、影像學有肺部陳舊TB病灶、已長期接受洗腎和血中白蛋白濃度較高的情形。

探討過去文獻顯示，在血液透析的腎友的潛伏結核感染盛行率約在21到40%，而本團隊所追蹤的腎友的潛伏結核感染陽性率也是在其範圍間，但是較之前南台灣報告的40%為低。這可能是因為整個台灣在政府推動抗結核之下的盛行率與發生率逐年下降所致。即便如此，25%的潛伏結核盛行率，仍是與家庭接觸者的盛行率(11~30%) 相當。而且比未接受透析治療的腎臟衰竭族群的11%盛行率來得高，因此，潛伏結核感染在台灣的透析患者是需要重視。如果在經費尚未充裕之前，可針對影像有結核陳舊病灶、年齡大、長期透析以及白蛋白濃度較高的個案，來作次族群篩檢。相當有趣的是，年齡與結核病史也都是活動性結核病的危險因子。而白蛋白濃度越高，個體的營養狀態是越佳，但在本分析卻是為感染陽性的相關因子，我們假設可能其中一個原因是營養狀態較好，體內免疫力佳，對丙型干擾素釋放檢定的反應較佳，較易得到陽性的結果；其二則可能是白蛋白較高者，相對的活動力較好以及社交活動可能較多，造成暴露結核的風險增高，但此一因子以及假說，仍待更大規模的研究作確實。

另外，我們所追蹤的長期洗腎透析世代，在平均追蹤3年的時間下，有4位發生結核病的個案，分別為二位淋巴結核、一位肺結核以及另一位肺及肋膜結核；其中一位是初始的丙型干擾素釋放測驗為陰性，在陰性的結核發生率為0.1%，其它三位為丙型干擾素釋放測驗陽性，在初始陽性者為1.6%，兩者是有顯著的差異的，顯示丙型干擾素釋放測驗是可以預測TB在洗腎病人的發生。在Cox比例風險模式分析下，丙型干擾素釋放測驗陽性是具有10倍的風險上升，可預測結核發病的風險。

在目前使用丙型干擾素釋放測驗篩檢洗腎病人的潛伏結核感染經驗，初步結論發現長期洗腎透析的患者約有25%潛伏結核感染，較尚未洗腎的腎衰竭病人的11%感染來的高，在經費有限時，可以長期接受透析的病人優先，而初始丙型干擾素釋放測驗陽性而診斷潛伏結核感染的洗腎病人，在平均追蹤3年之後，是較沒有LTBI的洗腎病人有約10倍上升的發生結核風險，可作為預防性治療的建議族群。