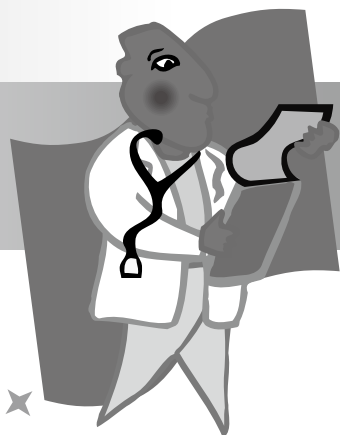


「潛伏結核感染」 篩檢之流行病學思考



■ 阮聖元 台大醫院胸腔內科醫師

結核感染後之自然病史(Natural history)

結核病是一個古老的傳染病，雖然經過許多醫師及研究者的努力，至今仍無法完全了解結核菌在人體中蟄伏至發病的詳細過程。但根據過去所累積的流行病學研究資料，學者們已建構出肺結核感染的自然病史假說。現今的假說認為健康人在受到結核菌感染之後，一部分受感染者會直接發展成活動性結核病，但部分受感染者不會立即發病，而是成為潛伏結核感染(Latent tuberculosis infection)的狀態，在潛伏結核感染的患者身上，結核菌可長期潛存在宿主體內再伺機發病(Reactivation)。據估計，潛伏結核感染患者在一生中，約有5-10%的機率會發病成為活動性結核病(Lifetime risk of TB)，尤其以受到感染後的一年內發病的機率最高，就發病的比例而言，約有一半的潛伏結核感染的發病，會發生在受感染後的前兩年，其餘的發病則分布於兩年後至死亡的期間。在肺結核低盛行率的歐美國家，潛伏結核感染的發病是活動性結核病的主要來源，所以潛伏結核感染的篩檢及治療，自然成為公共衛生上重要的議題。

上述的肺結核感染自然病史假說提出已久，但由於其資料來源年代已相當久遠，近年來也有學者質疑這個自然病史模型的正確性，例如荷蘭的學者分析荷蘭2002-2011的肺結核接觸者的資料(Sloot 2014. Am J Respir Crit Care Med)，他們發現肺結核接觸者中，後來亦被確診為活動性結核病的個案，依其發病的時序推測，有大多數被確診為活動性結核病的接觸者，其實是與指標個案同期發病的活動性肺結核個案(Coprevalent TB)，而非受感染後成為潛伏結核感染，之後再發病成為活動性肺結核的情形。另接觸者經篩檢被診斷有潛伏結核感染者，五年的發病率只有2.4%。有關結核病自然病史的疑義，目前仍有待後續的研究來釐清。



潛伏結核感染的診斷方法

從肺結核感染的自然病史中，我們知道診斷「潛伏結核感染」，是結核病防疫工作中的重要一環。但現今在醫學上仍沒有直接的方法，可以檢驗出人體內是否潛伏著結核菌，而必須利用間接的方法，測量人體對結核菌的免疫反應來推斷感染狀態。目前临床上可以使用的檢驗方法，包括「結核菌素皮膚測驗」(Tuberculin skin test, TST)、以及「丙型干擾素釋放檢驗」(Interferon- γ release assays, IGRA)。其中結核菌素皮膚測驗的使用已有百年歷史，累積相當多的研究資料，本文將以結核菌素皮膚測驗為例，探討執行潛伏性結核感染篩檢時，應有的流行病學思考。若以「丙型干擾素釋放檢驗」來診斷潛伏結核感染，以下原則亦可類推。

疾病盛行率對診斷工具之影響

我們利用核菌素皮膚測驗來診斷潛伏結核感染，其最終目的是為找出將來會發病成為活動性肺結核之患者。根據過去的流行病學資料可知，一般的核菌素皮膚測驗陽性者，終其一生的結核發病風險為5-10%，意即檢驗值為陽性者，真的會有病(發病)的機率為5-10%，此即為陽性預測值(Positive predictive value, PPV)的概念。5-10%的陽性預測值水準其實並不理想，換言之，每診斷100名核菌素皮膚測驗陽性者，其中有90-95名患者根本不會發生活動性結核病，或根本不需要預防性治療。所以若欲使用核菌素皮膚測驗，來對一般民衆進行大規模的潛伏結核感染的篩檢，並施予預防性治療，其實是不可行的。但目前中央衛生單位卻可利用核菌素皮膚測驗，來對高感染風險族群進行潛伏結核感染的篩檢，找出檢驗陽性者並施予預防性治療，這其中的差別，在於不同的族群有不同的背景結核病發病盛行率，而導致同一種診斷工具的陽性預測值，在不同的族群中有頗大的差異。以下我們將剖析疾病盛行率對診斷工具之陽性預測值之影響。

診斷工具之「陽性預測值」會受疾病盛行率(Prevalence)所影響

某一診斷工具之陽性預測值，與該目標疾病盛行率之關係，可由下列關係式來表示。所謂陽性預測值(PPV)即為「檢驗值為陽性者其結果真為陽性的比率」，以公式表示則如下所示：

$$PPV = (\text{真陽性}/\text{檢驗陽性}) = \text{真陽性}/(\text{真陽性}+\text{偽陽性}) \dots\dots\dots (式1)$$

其中「真陽性」即為「疾病陽性者亦被診斷工具判斷為陽性」，可表示為(盛行率 \times 敏感度)。而「偽陽性」意為「疾病陰性者被診斷工具判斷為陽性」，可表示為 $[(1 - \text{盛行率}) \times (1 - \text{特異度})]$ ，將兩者帶入(式1)可得：

PPV = 真陽性/(真陽性+偽陽性)

= (盛行率x敏感度) / [(盛行率x敏感度)+ (1 - 盛行率) x (1 - 特異度)] ... (式2)

由(式2)可以看出，陽性預測值會受疾病盛行率所影響，若將陽性預測值與盛行率的關係式畫成圖表，則如圖一所示。圖一中所畫的兩條曲線，分別代表兩種不同敏感度與特異度的診斷工具，就單一曲線而言(同一診斷工具)，我們可以看出疾病盛行率越高時，則陽性預測值則越高。換言之，若能挑選盛行率越高的族群來篩檢，則能找到越多真正有病者。

診斷潛伏結核感染的情況，又比上述情況更複雜一些。概念上「結核菌素皮膚測驗」是診斷工具，而欲診斷的目標疾病是「潛伏結核感染」，但由於現今我們沒有方法可以確知一個人是否真有潛伏結核感染，所以只能以日後會不會「發病為活動性結核病」，來當作是診斷的替代標準，所以相對的關係變成：「結核菌素皮膚測驗」是診斷工具，而目標疾病是「將來發病為活動性結核病」。但由於「將來發病」涉及長時間的等候，尤其有些研究探討的是終其一生的發病風險，此時涉及長時間的觀察過程，病人的免疫狀態可能會有所改變而影響發病風險，或在漫長的過程中又再次暴露於結核菌，這兩個原因皆會對結果造成干擾。為了單純化研究推論，有些研究將目標疾病定義為「2年內發病為活動性結核病」或「5年內發病為活動性結核病」，此則可助於降低觀察過程可能衍生的干擾因子，但其研究結果的外推性及解讀上，須考量到目標疾病定義不同的可能影響。



挑選「潛伏結核感染」篩檢的目標族群

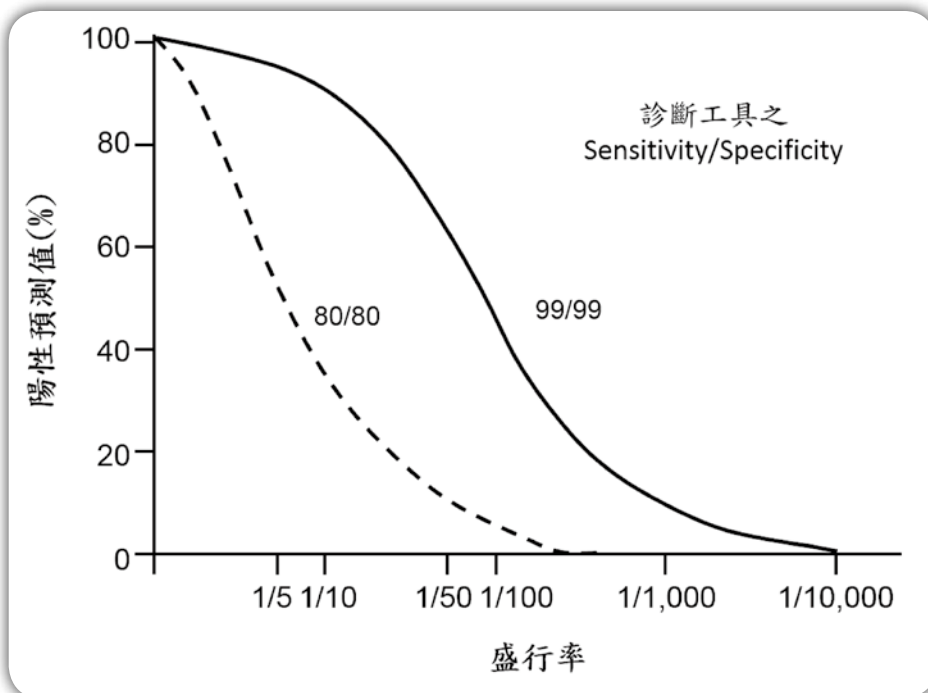
篩檢潛伏結核感染的目的，應是為了施予預防性治療以避免疾病的發生，但若不考慮治療則無篩檢的必要性。潛伏結核感染篩檢目標族群的挑選，有兩個重要的考量，其一是如先前所述，考慮「陽性預測值」會較高的族群，又因陽性預測值與盛行率之關係，換言之，即是尋找「結核發病盛行率」較高的族群。其二是考慮發病後果之嚴重度，包含疾病病情之嚴重度或疾病散佈之嚴重度。有些族群可能同時具備上述兩種條件，例如長期使用免疫抑制劑者，受感染後發病風險高，且若發病其疾病嚴重度通常也相對嚴重。

在篩檢實務上，則必須定義何謂「結核發病盛行率」較高的族群，此則需要流行病學研究來提供判斷依據，所幸過去國內外已累積相當多的相關可供參考，美國對於相關議題有最清楚的數據呈現(Horsburgh 2004. N Engl J Med)，在學者Horsburgh的論文中，探討了「年齡」與TST陽性者日後發病風險的關係(意即TST在不同年齡族群的陽性預測值)，大致而言，年齡大小與發病風險呈現相反的關係，亦即TST在年輕族群中有較高的陽性預測值，所以單就年齡而言，年輕族群有較好的潛伏結核感染篩檢效益。該文亦列出各高風

險族群之終身發病風險(陽性預測值)，所羅列之高風險族群包含：Nonconversion Positive Skin Test, Recent Conversion of Skin Test, Immunosuppressive Therapy, Old Healed Tuberculosis, Advanced HIV Infection，其中對於各族群的資料皆提供依年齡作分層之細部數據，是相當寶貴的流行病學資料，亦為決策者強而有力的科學證據。

結語

潛伏結核感染的篩檢對象，應限制在高發病風險的族群，以期增加診斷的陽性預測值，精準找出能受益於預防性治療的病人，此即美國疾病管制局提出的Targeted screening概念。若未考慮感染風險，而廣泛的進行潛伏結核感染篩檢，將為許多受檢者帶來不必要的焦慮與可能的傷害，同時也浪費寶貴的醫療資源。而所謂高發病風險族群，則需依靠流行病學研究來找出，或參考其世界各國的經驗來定義，例如開放性肺結核的接觸者，在世界各國的資料，皆顯示為高感染風險族群，此即適於潛伏結核感染篩檢的族群。



▲圖一 診斷工具之陽性預測值(Positive predictive value)與疾病盛行率(Prevalence)之關係。圖中兩條曲線分別代表兩個不同敏感度(Sensitivity)及特異度(Specificity)的診斷工具。