



## 預測抗結核治療的療效

■ 王振源 胸腔內科主治醫師

臺灣地區在十年減半的政策下，結核病的疫情已經有明顯的降溫，發生率由2005年的每十萬人口72.5人，降低至2012年的每十萬人口53人；同一時段中，死亡率也由每十萬人口4.3人降低至每十萬人口2.7人。然而，結核病仍是全球公共衛生的一大威脅，估計在2013年沒有愛滋病的族群中，全球仍有一百三十萬人死於結核病。有鑑於此，世界衛生組織公布了新的結核病全球防治策略，希望由2015年起，能夠在2025年將全球結核病的發生率降低50%、死亡率降低75%；而到2035年時，能夠達到發生率降低90%、死亡率降低95%的終極目標。不過，要達到成功治療、減少不良預後的一個重要關鍵，便是在治療早期能夠有一個準確的指標，以評估結核病人的治療反應。如此，才能早期發現療效不佳，早期調整治療方針。

過去的經驗告訴我們，病情較為嚴重、病灶較為廣泛的結核病人，治療後復發的危險性較高，因此會需要比六個月更久的時間來治療。雖然目前沒有任何一個抗結核治療前的臨床指標能夠可靠的預測治療反應，但治療兩個月後的痰檢體耐酸性抹片和分枝桿菌培養是大家最常參考的指標。在這樣的臨床操作下，最讓人擔心的是，醫護人員都一定要等到兩個月之後，才能找出那些療效不佳的結核病個案，而在這兩個月當中，病人肺部的破壞可能更嚴重、更有可能產生抗藥性、進一步傳染給其他人的機會也比較高。而且，治療兩個月後的痰培養結果，往往要再等一個月才能夠取得。因此，醫學界一直希望能夠藉由單一或各種宿主免疫反應的生物標記(biomarkers)，來評估治療的反應，早期發現需要調整處方的個案。

過去的研究方向，主要集中在找出與病情嚴重度、病灶大小相關的免疫標記，期望能夠在治療尚未開始之前，就能夠預測病人是否會有不良的預後。然而大多數的研究都只有納入少數病人(通常小於100個活動性結核病個案)；或者是僅只顯示出免疫激素的變化趨勢，但卻沒有統計上顯著的意義。因此目前這些免疫標記，都僅止於研究中，而無法真正應用在臨床上。

在最近的一個臺大醫院以及臺大醫院新竹分院共同研究中發現，167個肺

結核的病人當中，有26(15.6%)個人治療兩個月後痰培養持續陽性。而病人血液中的RANTES(regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)、IL(interleukin)-22、MMP(matrix metalloproteinase)-8、IL-18、MIG(monokine induced by gamma interferon)、以及Granzyme A濃度都與治療反應有統計上顯著相關。經由receiver operating characteristics(ROC)分析顯示，在這七個生物標記中，治療前的RANTES、以及治療兩個月後的MMP-8對於區分治療兩個月後痰培養是否陰轉有最好的鑑別力。將這些免疫生物標記與臨床特徵一起放入羅吉斯迴歸(logistic regression)分析後發現，治療前血液中的RANTES若低於440 pg/mL、或是治療前痰耐酸性抹片陽性、或是治療兩個月後血液中的MMP-8高於3000 pg/mL，都會顯著增加痰培養持續陽性的可能性。治療前RANTES低而且痰耐酸性抹片陽性的肺結核病人，兩個月培養持續陽性的比率高達60%；相反的，治療前RANTES高而且痰耐酸性抹片陰性的人，治療兩個月後僅僅只有4%的人依舊培養陽性；而其他的人當中，治療兩個月後血液中的MMP-8對於預測兩個月痰培養持續陽性的陽性預測率(positive predictive value)為24%、陰性預測率(negative predictive value)則高達94%。

RANTES是白血球移轉(migration)的一個重要的趨化因子(chemokine)，在諸多的發炎反應中，扮演重要的角色，像是血管粥狀硬化、氣喘、纖維化、以及移植後的排斥。有報告指出，RANTES可以藉由形成肉芽腫、抑制結核菌生長、以及防止肺組織破壞來避免結核菌感染對宿主的傷害。過去在非洲的一個研究也顯示出RANTES濃度的高低，與痰陰轉的速度有關。至於MMPs，則是一群含有鋅的蛋白酶(zinc-containing protease)，主要負責細胞外基質(extracellular matrix)的分解和訊息傳遞分子(signaling molecule)的活化。在結核病人身上，MMPs參與肺部開洞病灶的形成、肉芽腫的腐蝕並破壞支氣管，進一步造成結核菌的擴散。當中的MMP-8已經被報告與氣喘、支氣管擴張、肺氣腫、急性肺損傷、與肺結核的嚴重度都有相關。

透過類似像RANTES和MMP-8這兩個臨床上不難測量的生物標記的協助，臨床醫師可以更準確、更即時地判斷肺結核病人的治療反應。進而針對預期療效不佳的病人，要求更頻繁的回診、驗痰及接受胸部X光檢查。一旦發現治療反應偏離預期，便應及時處理，不用在等到治療兩個月之後。這樣，不但治療完成率可以提高，獲得性抗藥(acquired drug resistance)也可以降低，同時也能縮短可能傳染的時間。

已往，醫師診療肺結核的病人時，僅能依靠一開始痰耐酸性抹片的價數來預測治療反應。隨著時代演變與分子生物學、免疫學的進步，相信我們可以找到更多的生物標記、更多臨床特徵與生物標記的組合，來預測結核病人治療的反應，以早期發現療效不佳，早期調整處方。