



## WHO推薦結核病檢測方法 Cepheid Xpert MTB/RIF

### 之台灣經驗

■ 黃伊文 衛生福利部彰化醫院結核科主任

#### ⊕ 研究問題之背景與現況

在多元化的醫療體系中，對於結核病的診斷，主要是以臨床症狀、X光片判斷與實驗室檢驗為主。而實驗室檢查則是以抗酸菌染色抹片鏡檢和結核菌培養、鑑定以及藥物敏感性試驗為主要檢驗流程，方法雖然簡單，但是以抹片檢查偵測結核菌之敏感度與專一性低，通常在一毫升的痰檢體中，需要至少5,000~10,000隻的結核菌，才可以在顯微鏡下被發現，此法易出現假陰性與假陽性的結果；至於結核菌的培養，其特異性雖然很高，但是非常費時，以傳統的Löwenstein-Jensen培養基或Middlebrook 7H10固態培養基，需至少4-8週才可得到結果，無法及時提供臨床診斷資訊，而導致治療上的延誤。因此實驗室如何能夠快速且正確的提供臨床醫師結核菌的診斷成為很大的挑戰。

近年來，分子生物學技術發展迅速利用聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)偵測檢體中結核菌，使得結核病的診斷得到重大的突破。透過分子生物診斷的技術，不但改善了傳統抹片染色準確度低的問題，同時也改善了培養法耗時過久的問題。在2010年，世界衛生組織發佈全新的結核病分子生物快速檢測法(Cepheid Xpert MTB/RIF test)可在90分鐘內同時診斷結核菌並分辨出結核菌(TB)和非結核分枝桿菌(NTM)與Rifampicin之抗藥性，此方法操作簡單，在一般實驗室即可進行。此檢測方法為完全自動化，只需把痰檢體與緩衝劑混合均勻放入特製測試盒中，再置於儀器內分析，不需經過專門技術的訓練，也不需於特殊防護的實驗室中進行操作，任何人只要經過短期的訓練就會使用。此檢驗方法主要利用封閉的特製測試盒和全自動儀器可避免檢體的污染與減少實驗室錯誤。已經有許多國家陸續採用此儀器檢測，但在臺灣剛上市並未納入正規使用，且目前臺灣尚無相關研究報告。因此彰化醫院於101年進行相關實驗，以評估全新的結核病檢測方法Cepheid Xpert MTB/RIF與現行的TB標準檢驗流程，探討比較兩種方式的準確率與時效。



### ⊕ 相關文獻探討

結核病分子生物快速檢測法在約100分鐘內可同時診斷結核菌與Rifampicin抗藥性，此檢測方法在2010年12月時已經被世界衛生組織所認可，並廣大使用在結核病盛行的國家。

Boehme等人以此技術平台針對全球四國進行大規模的研究發表於《新英格蘭醫學雜誌》，發現Xpert MTB/RIF在結核病的偵測上具有以下優點：一、操作簡單，一般人員即可操作，不需受專業訓練。二、在一般實驗室即可進行操作。三、除可偵測結核菌外，亦能同時檢測Rifampicin之抗藥性。四、在抗酸抹片陰性的樣本，亦有很高的敏感性。除此之外，在2011年於Lancet雜誌，一項多國研究共追蹤超過6500病例，分布於南非、秘魯、印度的衛生中心，阿塞拜然、菲律賓以及烏干達的急診室。報告中指出，由對照研究顯示Xpert MTB/RIF結核病和多重耐藥結核病的分子診斷法，具有高度靈敏度與特异性。這在低度資源設置下，Xpert MTB/RIF能夠有效地被使用於病人就診時以簡易方法達到早期及準確診斷的效果。潛在的影響是能有效的減少因診斷延誤，病人遺失和錯誤治療導致的發病率。

Hopewell在2012年的亞太地區胸腔醫學會就提到預期在2014年會出版的最新國際結核病照護標準(International Standards for Tuberculosis Care, ISTC)，將把Xpert MTB/RIF列入結核病檢查的依據，特別是有抗藥的高危險群。

由於國內目前尚無相關研究報告，而我國又是結核病中度盛行、人口密集國家。因此，我們以Cepheid Xpert MTB/RIF分子生物試劑，針對臨床上懷疑結核病的患者，進行評估是否能夠快速且正確的診斷結核菌感染與Rifampicin抗藥性，因而早期診斷指標個案與降低親密接觸者感染比例，進而提供患者更好的結核病治療及預後並加強公共衛生傳播防治。

### ⊕ 研究方法

納入此研究之對象為臨床診治醫師發現X光有異常之病人或診斷為疑似結核病者，並需進行痰檢查。由臨床醫師開驗痰單，請助理協助至負壓取痰室進行痰收集(檢體量最少要3.5 ml)，並儘速將檢體送至實驗室。所取之痰將先用結核病診斷實驗室標準流程處理，剩餘之痰以Cepheid Xpert MTB/RIF進行痰檢體結核菌及抗藥性分子檢測，以此方法取得97套痰檢體。最後比較與分析兩種方法的痰檢驗陽性率、NTM比率與診斷時效。

### ⊕ 研究結果與分析

本研究的對象為門診醫師發現X光異常者或診斷為疑似結核病者，需進行痰檢查，則

納入研究，收案人數共有97人；其中男性有62人(63.9%)，女性有35人(36.1%)；平均年齡為55.9歲(範圍為9-89歲)。

研究統計結果分別敘述如下：

## 一、實驗室標準流程結果

### (1) 塗片抗酸菌染色鏡檢與培養

抗酸性細菌塗片鏡檢為陰性有86人，陽性有11人，而在結核菌培養中，陰性有71人，陽性有26人；其中塗片為陰性培養為陽性有15人，塗片陽培養陽有11人。

### (2) 鑑定與藥物敏感性試驗

在26位培養陽性的個案中，鑑定為結核菌(TB)有13人(50%)和非結核分枝桿菌(NTM)有13人(50%)，檢出比率為1:1。在13位鑑定為結核菌(TB)中，1線藥物(Isoniazid、Rifampicin、Ethambutol、Streptomycin)敏感性試驗中對Isoniazid有4位抗藥(含1位低濃度抗藥)、Rifampicin抗藥者有1位、Streptomycin則有2位抗藥(含1位低濃度抗藥)。在MTBC確診個案中，抗藥比率為53.8% (7/13)。

### (3) 檢驗結果時效

在時效方面，送檢至培養結果平均時間約39.3天(範圍4~56天)、培養陽性至鑑定約3.8天(範圍1~7天)、鑑定至藥敏約22天(範圍2~27天)。平均從送檢至確認為結核菌時間約為43.1天。

## 二、Xpert MTB/RIF結果

Cepheid Xpert MTB/RIF檢驗結果為陰性有82人，陽性有15人；其中對Rifampicin 敏感有11人，抗藥則有4人，都為確診多重抗藥性肺結核(MDR-TB)個案。平均從送檢至確認為結核菌約為100分鐘。

## 三、比較實驗室標準流程與Xpert MTB/RIF

### (1) 傳統實驗室標準流程(塗片、培養、鑑定)和Xpert MTB/RIF的結果(表一)

- 抗酸菌染色和結核菌培養與Xpert MTB/RIF都呈現陽性為9人，其中1位鑑定為NTM。
- 抗酸菌染色和結核菌培養為陽性，但是Xpert MTB/RIF為陰性有2位，鑑定後2位均為NTM。
- 抗酸菌染色為陰性但是結核菌培養和Xpert MTB/RIF為陽性有2位，鑑定後2位均為MTBC。
- 抗酸菌染色和Xpert MTB/RIF為陰性但是結核菌培養為陽性共有13人，鑑定後只有3人為MTBC，10人則為NTM。



- e) 結核菌培養為陽性，鑑定確定為MTBC的有13人，NTM有13人，比率为1:1。
- f) Xpert MTB/RIF的敏感度已確診MTBC是76.9% (10/13)，專一性在94.0% (79/84)；陽性預測值為66.7% (10/15)，陰性預測值96.3% (79/82)。

#### (2) Xpert MTB與傳統結果異議

- a) 結核菌培養與鑑定確定為MTBC中有3位Xpert MTB結果為陰性。我們與臨床資料交互比對後，其中一位的MGIT培養為陰性，但是L-J培養為陽性，故推測可能TB菌量太少，低於分析偵測極限，因此未測出；另2位可能也是歸於相同原因。
- b) 結核菌培養與鑑定確定為NTM，但Xpert MTB結果為陽性有1位。我們發現此個案為多重抗藥性肺結核個案，目前還在接受抗結核藥物的治療，個案送檢之痰檢體有許多雜質，故可能此套痰存有NTM與MTBC，而NTM生長比較快速，MTBC還未生長。
- c) 結核菌培養與鑑定確定為陰性，但Xpert MTB/RIF結果為陽性有3位。其中一位為MDR-TB個案剛接受肺切除手術、一位為XDR-TB個案目前還在接受抗結核藥物的治療剛陰轉、還有一位為巡檢所發現之個案，兩種檢驗結果不同的原因可能是這些是死菌無法培養，但Xpert MTB/RIF所用的PCR仍會測出。

#### ⊕ 結論與建議

研究結果發現依照目前標準驗痰流程(塗片、培養、鑑定)，檢出非結核分枝桿菌的比率偏高，高達50%(13/26)，干擾臨床醫師在第一時間的診斷和治療，而對結核病通報方面也是一大困擾。另外，在時效方面，從檢體送檢至塗片檢查、培養和TB鑑定到確診為結核菌平均時間約為43.1天，使得個案在未確診期間，持續暴露在社區裡散播傳染。新的結核菌分子生物快速檢測法(Xpert MTB/RIF)，在這方面有絕對的優勢，從此研究結果顯示Xpert MTB/RIF在約100分鐘內可提供檢驗結果，並準確

地分辨出結核菌和非結核分枝桿菌，可避免診斷上的錯誤判斷和治療上的延誤。Xpert MTB/RIF的敏感度在已確診MTBC是76.9% (10/13)，專一性為94.0% (79/84)；陽性預測值為66.7%，陰性預測值96.3%。不過，我們也發現Xpert MTB/RIF在TB菌量太少，低於分析偵測極限，可能會無法檢測出結核菌(這一點仍保留有待進一步討論)，還有



Xpert MTB/RIF也無法排除結核菌死菌。

以台灣結核病中高負擔國家而言，Xpert MTB/RIF的使用，可以在短時間內，檢驗出結核菌並準確地分辨出結核菌和非結核分枝桿菌，提供臨床醫師準確的診斷，並提早給予治療，可減少通報與治療上的困擾。除此之外，對於就醫困難和醫療人員缺乏的偏僻山區，這可以避免治療上的延誤並減少結核菌的傳播。另外，此檢驗可在同時間提供對目前常用的抗結核藥物Rifampicin的藥物敏感結果，這讓臨床醫師在治療時能更精準的給予藥物治療。Xpert MTB/RIF在4位確診為MDR-TB個案上都有準確的偵查出Rifampicin的抗藥，不過因為此檢驗只限於Rifampicin的抗藥藥敏，目前WHO已經在研究，希望在未來的幾年內可以增加檢驗抗藥藥敏的種類。

表一 實驗室標準流程與Xpert MTB/RIF

		AFB (+)		AFB (-)			
		Culture (+)		Culture (+)			Culture (-)
		MTBC	NTM	MTBC	NTM		
Xpert	MTBC(+)	8	1	2	0	4	15
	MTBC(-)	0	2	3	10	67	82
		11		15		71	97

MTBC = 結核菌

NTM = 非結核分枝桿菌

表二 Xpert MTB/RIF與確認MTBC

		AFB + Culture + ID		
		MTBC(+)	MTBC(-)	
Xpert	MTBC(+)	10	5	15
	MTBC(-)	3	79	82
		13	84	97

Sensitivity: 76.9%

Specificity: 94.0%

PPV: 66.7%

NPV: 96.3%