

結核菌的傳播 與 影響因子



■ 馮嘉毅 台北榮民總醫院胸腔部呼吸感染免疫科

雖然到目前為止，我們已經擁有有效的第一線與第二線抗結核藥物，還有多種研發中的藥物正在進行phase II與phase III的臨床研究，但結核病仍是世界上最嚴重與高致死率的感染症，根據統計，目前全球有將近三分之一的人口-約為20億人-曾有過肺結核的感染，而每年有超過八百萬人發病，將近一百五十萬人死於結核病。在台灣，雖然醫療水準與公共衛生持續的進步，台灣仍然是結核病的流行地區，自從2006年台灣地區推行『十年減半計畫』以來，台灣地區結核病的盛行率已經由2008年的每十萬人口62人下降到2012年的每十萬人口53人，與十年減半計畫實施前相比也下降了23.3%。儘管如此，每年通報的新診斷結核病個案在2012年仍有12,338人，而其中有將近四成為痰抹片陽性的開放性肺結核個案。此外，結核病人的治療中死亡率，從2006年到2010年皆約18~20%，而多重抗藥性結核病的比例在新診斷的結核病人中約為1%，再治個案的

比例則為6.7%，顯示結核病在台灣仍然是公共衛生與防疫最大的挑戰。

儘管隨著分子生物學的進展，近年來在結核菌的分子生物診斷技術上屢有突破，但在臨床上最重要最常用的診斷方法仍然是最傳統的結核菌培養，就算是使用目前生長最快的液態培養基系統，也仍然需要2~4周的時間才能得到培養的結果，再配合菌種的鑑定檢驗，最後得到確定結核菌的培養結果往往需時一個月以上，這可說是傳統結核菌檢驗最為人詬病的地方。使用分子生物的診斷方式雖然可以有效的縮短檢驗時間，但仍無法取代傳統結核菌培養方法，此外，分子生物診斷方式的正確性也與臨床病人檢體的菌量多寡有很大的關係。不論是結核菌培養還是分子生物診斷都是屬於細菌端的檢驗，到目前為止，我們仍然缺乏一個足夠成熟可以診斷活動性結核病的血清免疫學診斷工具。近年來在臨床上發展的血清免疫學方法，是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴

球產生丙型干擾素(interferon- γ)，再以定量的方式偵測丙型干擾素以判定有無潛伏性結核感染，臨床上根據此原理發展的商業組套，統稱為丙型干擾素釋放測驗(interferon gamma releasing assay, IGRA)。這樣的方式最大的優點是操作簡易統一可以減少人為技術上的影響，得到結果的時間也較快，可以在24小時內得到檢驗結果，但相對的缺點是價格較昂貴。且活動性肺結核或潛伏結核感染都會造成陽性的結果，因此無法區別潛伏結核感染與活動性結核的差異，但可利用此方法評估結核病人的血清免疫反應。

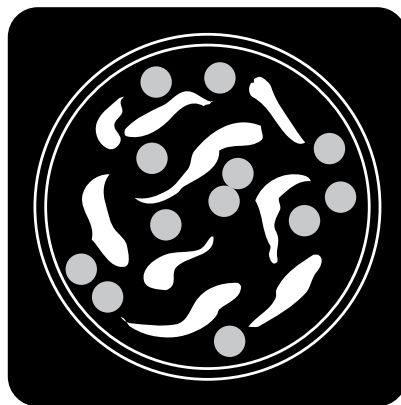
正確即時的診斷，固然是診治肺結核個案的關鍵之一，探討結核病傳播(transmission)的機轉，從宏觀的角度來看，也是整體結核病防治重要的一環，甚至比個案的診治更為重要。釐清結核病傳播的影響因子，除了可以讓我們對結核菌的致病機轉有所了解外，藉由結核病傳播的影響因子與找出活動性結核病與潛伏結核感染的高危險族群外，除了可以讓我們更有效率的使用相關的醫療與公共衛生資源外，針對可能的結核病傳播進行介入措施，更可以阻斷結核病在社區內的傳播，達到結核病防治的目標。

結核病是空氣傳播的疾病，接觸者因吸入空氣中含有結核菌的飛沫核而感染，感染後可能立刻發病，也可能處於潛伏結核感染的狀態。結核病的傳播，會受到幾個面向的影響，第一是結核病指標個案的

臨床特色，常見的因子像是痰中的菌量(是否為痰抹片陽性)、有無合併開洞性病灶、指標個案咳嗽的嚴重程度等。也有部分研究認為指標個案的合併症會影響結核病的傳播能力，比如HIV的病人可能較不易造成肺結核的傳播，第二個面向是接觸者本身的臨床特性，有許多的疾病或是身體狀況會直接影響到病人的免疫功能，例如末期腎病變、糖尿病、HIV感染、營養不良者等會因為系統性的免疫功能下降而增加結核病發病的機會，抽菸會導致肺部局部性免疫功能下降，同樣增加潛伏結核感染或是結核病發病機會，另外一個公認的危險因子是幼齡兒童，一般認為五歲以下的兒童由於免疫功能不成熟，因此也有較高的發病風險，第三個面向是指標個案與接觸者的接觸情形，包括接觸的時間長短，接觸的密集性，例如女性的指標個案較易造成兒童結核病的傳播，就是因為女性往往扮演著照顧兒童的角色，因此與兒童有較高密度的接觸。



第四個相對較少探討的面向是結核菌株本身的因素。經由近年來發展的數種結核菌基因分型的方法，包括spoligotyping、mycobacterial interspersed repetitive units (MIRU) typing、IS6110 restriction fragment length polymorphism (RFLP)或是Polymorphic GC-Rich Repetitive Sequence (PGRS)等，我們可以將結核菌株區分成7種主要的品系(lineages)，我們也發現這些結核菌株品系的分布跟人種有極大的相關性，而非僅是地域的相關，例如居住在美洲的華人較易得到East Asian lineage的感染，居住在美國的菲律賓人易得到Indo-Oceanic lineage的感染，這顯示特殊的結核菌品系，在不同的人種，發病的風險並不一樣。這可能是因為不同的人種會有不同的免疫能力，例如人類Toll-like receptors 1 (TLR1)的T1805 polymorphism會對結核菌的抗原產生不同的免疫反應。但另外一方面，不同的結核菌品系也可能會引發不同的免疫反應與致病性，例如在老鼠實驗中，CDC1551型結核菌株會引發較強的免疫反應因此老鼠的存活較佳，而HN878則無法引發有效的Th1細胞激素反應，因此老鼠的死亡率較高，這樣的差異可能跟不同結核菌株細胞表面上的一種抗原-phenolic glycolipid(PGL)的表現有關。儘管目前的臨床證據仍嫌有限，但不同結核菌株的致病性應是不同的，因此造成的發



病風險也不一樣。

另外一個可能與結核病傳播相關的結核菌因子是結核菌的適應性(fitness)，也就是結核菌存活與複製(survive and reproduce)的能力，一般來說可以根據結核菌進行培養時不同結核菌株的生長曲線或是菌落數量差異來評估，也可以將培養中的結核菌株進行定量聚合酶連鎖反應(qPCR)來比較不同結核菌株生長時核酸數量的差異，而從臨床的角度來看，就是結核菌造成疾病傳播與續發個案的能力。過去的研究顯示，結核菌的fitness與抗藥性有很大的關係，這是因為常見的抗生素往往是針對細菌生長重要的成分或酵素進行攻擊，而細菌發生抗藥性的機轉通常是透過特殊的基因突變，改變這些重要成分或酵素的結構來逃避抗生素的攻擊，但改變結構的同時往往也導致這些標的物的功能變差，進而影響到細菌的生長，這種情形稱為fitness cost，但在一部分的細菌，會進而發展出其他基因位點

的突變(secondary-site mutation)，以試圖恢復原本標的的功能，這種情形稱為compensatory mutation。過去針對結核菌的研究顯示，造成Isoniazid抗藥性的katG突變，或是造成Rifampin抗藥的rpoB突變，都可以導致結核菌的適應性下降，造成所謂的fitness cost。但在結核菌也同樣可以觀察到compensatory mutation的情形，如在Isoniazid抗藥的菌株若合併ahpC的promotor突變，可以恢復結核菌的適應性，而在Rifampin抗藥的菌株若合併rpoA或rpoC基因突變，也被發現可以恢復抗藥菌株的適應性。

rpoB基因突變是造成多重抗藥性結核菌(multi-drug resistant tuberculosis, MDRTB)的重要因素，研究顯示95%以上的多重抗藥性菌株都合併有rpoB基因的突變，值得我們特別的重視。rpoB基因所製造的蛋白是RNA聚合酶(RNA polymerase)的 β -subunit，其他組成RNA聚合酶的次單元還包括 α -subunit、 β -subunit與 σ -subunit，其所對應的基因分別是rpoA、rpoC與rpoD。有研究針對合併rpoB基因突變的菌株做分析，發現當rpoB基因突變是發生在513位點的S513L時，所帶來的fitness cost相對較少，它們進一步的研究發現27.1%的臨床的多重抗藥性菌株合併有rpoA與rpoC的基因突變，而且合併rpoA與rpoC突變的菌株有較好的fitness，因此認為rpoA與rpoC基因突變是恢復Rifampin

抗藥菌株的compensatory mutation。雖然以上的研究顯示compensatory mutation會對多重抗藥性菌株的fitness cost產生影響，但是究竟這樣的變化是否會影響到多重抗藥性結核菌的傳播仍然缺乏臨床的證據。

明年就是2015年，世界衛生組織在2006年所公布的10年計畫(2006-2015)希望能在2015年反轉全球結核菌的發生率，並與1990年相比能將結核病的盛行率與死亡率減半。日前世界衛生組織估料顯示，與1990年相比，全球的結核病死亡率到2012年止已經下降了45%。世界衛生組織也宣布了後2015年的計畫：與2015年相比，目標在2025年減少75%的結核病死亡率與50%的發生率，在2035年減少95%死亡率與90%發生率。要達到這樣的目標，除了仰賴有效的藥物與正確的治療處方外，若能在結核菌的傳播上有所突破，中斷結核菌的傳播鏈，肯定也會扮演重要的角色。

