

且談孩童結核病診斷

疾病管制署結核病研究中心 周如文

結核病是可以預防及治癒的慢性傳染病。由世界衛生組織的結核病年報資料得知：全球每年預估有1千多萬名的結核病確診個案，其中大約有110萬名是孩童（小於15歲）結核病個案，約占全部確診結核病個案數的10-11%，更不幸的是導致約有22萬5千名孩童死亡。基於孩童的健康福祉，全球積極倡議提升孩童結核病的診療照護，且事不宜遲！

孩童結核病大多係因居家或學習場所密切接觸到確診個案造成感染，雖然個案相較似乎不多，但一般是會在感染一年內發病，通常是發生了近期或持續的傳播 (transmission) 所致，是重要的公共衛生危機。特別是小於5歲的嬰幼兒感染結核菌後，比起較大年齡的孩童或成年人有更高的風險得到嚴重的粟粒性結核病 (miliary tuberculosis) 及結核性腦膜炎 (tuberculous meningitis)，輕乎不得，及早診療極其重要！

然而，因受限於孩童的檢體採集不易、結核菌含量過低及診斷工具的限制等因素，不容易以細菌學證據確診通報。依據2020年世界衛生組織的資料得知，全球的孩童結核病患大約有56%未被診斷通報，其中0-4歲者更高達65%。由此可知孩童結核病的病徵與大人不盡相同，因此診斷不易，至今仍是臨床照護的一大挑戰。

假如孩童疑似有感染到結核菌時，是否為結核病的診斷可由數個面向加以考量及整合運用：

(1) 詳查孩童可能的密切接觸者是否結核病確診或有疑似結核病的症狀；(2) 瞭解疫苗的接種情形，先排除是否為卡介苗接種引起的副作用；(3) 執行臨床評估，包含生長評估及可能的肺外結核檢視等；(4) 開立胸部 X 光影像檢查；(5) 執行結核菌潛伏感染測試：2歲以下使用結核菌素皮內測驗 (tuberculin skin test, TST) 或 >2歲使用丙型干擾素釋放試驗 (interferon-gamma release assay, IGRA)；(6) 開立細菌學檢驗，如：抗酸菌染色、結核菌培養鑑定、分子核酸檢測及抗藥性試驗等。

新診斷指引

2022年世界衛生組織及全球實驗室倡議 (Global Laboratory Initiative, GLI) 針對孩童結核病的診斷照護出版重要文件：結核病整合治療指引第5模組：孩童及青少年結核病管理 (WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>)，提出重要診療參考及實施建議流程，及孩童結核病檢驗糞便檢體處理實用手冊 (Practical manual of processing stool samples for diagnosis of childhood TB, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240042650>)，介紹新推薦非侵入性糞便採樣的診斷運用及檢測效果。另外，臺灣疾病管制署2022年3月出刊的第七版結核病診治指引中第八章「孩童結核病之診療」及第十三章「孩童抗藥性結核病之診療」(<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/XVB7L-3yPd1y3OPC4v7LhQ>) 中，亦有著墨。緣此，僅參考前述指引嘗試簡介世界衛生組織建議的新穎細菌學分子核酸快速 Xpert MTB/RIF Ultra 檢驗，及搭配其他輔助性檢查，在孩童結核病診斷的運用進展。

分子檢驗方法及原理為何？

Xpert MTB/RIF Ultra 係利用 GeneXpert Dx 全自動分子診斷系統，整合即時聚合酶連鎖反應 (real-time polymerase chain reaction, real-time PCR) 及解離曲線分析 (melting curve) 進行檢體處理、核酸擴增及目標序列測定。此系統搭配使用一次性之 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測匣，執行結核菌及其對利福平 (Rifampin, RIF) 藥物抗藥性的半定量快速檢測分析。由於檢測匣為各自獨立的小單元，可排除檢體檢測時的交叉污染。檢測試劑設計的引子 (primer)，可擴增與利福平抗藥相關的 *rpoB* 基因突變熱區中，81 個鹼基對 (codon 507-533) 的突變及插入序列 (insertion sequence) IS1081、IS6110 等目標。Xpert MTB/RIF Ultra 檢測使用 4 個 *rpoB* 探針 (probe) 進行解離曲線分析，可區分野生型 (wild-type) 序列及與利福平抗藥相關之突變。

可以使用什麼檢體進行檢驗？

- (1) 咳痰或誘導痰 (expectorated or induced sputum)：非侵入性的取樣，不接受有明顯的食物顆粒或其他固體微粒於痰檢體中，應確保至少有 1 mL 的痰檢體可供檢測。
- (2) 鼻咽抽取物 (nasopharyngeal aspirate, NPA)：侵入性的取樣。

- (3) 胃液抽取物 (gastric aspirate, GA) : 侵入性的取樣，需要禁食。
- (4) 糞便 (stool) : 非侵入性的取樣。糞便應避免混和尿液、土壤、清潔劑等可能干擾物；另若需由尿布上採集糞便檢體，應於排便後盡快採檢。
- (5) 腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF)
- (6) 淋巴結抽取物或切片 (lymph node aspirate or biopsy)

以上1-4項是世界衛生組織認可的診斷肺結核病的呼吸道檢體。至於，為什麼糞便檢體是呼吸道檢體？那是因為孩童會吞下產生自肺部含有結核菌的痰後，會經過消化道系統。因此 Xpert MTB/RIF Ultra 在糞便檢體中，可以檢出結核菌，準確性與咳痰 / 誘導痰及胃液抽取物相當。只是糞便與呼吸道檢體不同的是，有多一道的檢體處理步驟，建議使用「簡易單步驟糞便 (Simple One-step stool, SOS)」方法 (<https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/SOS-Stool-Method-poster-A51.pdf>)，必需要在實驗室內執行。另外，步驟上注意必須依布里斯托糞便分類法 (Bristol Stool Scale) (https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/bristol_chart_a5-pdf.pdf) 使用不同的前處理程序。依布里斯托糞便分類法是顯示大便狀態的世界性標準。是由英國布里斯托大學於1997

年制定的標準，依據顏色和形狀對糞便的狀態進行分類。至於生物安全方面，執行 SOS 處理步驟產生氣霧 (aerosol) 的風險低，採取與操作痰檢體相同的防範即可。

檢測可靠嗎？效能又如何？

整體而言，Xpert MTB/RIF Ultra 僅能診斷出約20%已有症狀兒童的結核病。再者，如果以傳統細菌學檢測呼吸道檢體的結果當參考基準，則 Xpert MTB/RIF Ultra 對各種類檢體的檢測敏感性分別為：痰73%、胃液抽取物64%、鼻咽抽取物46%及糞便53%；特異性分別為：痰97%、胃液抽取物95%、鼻咽抽取物98%及糞便98%。新發展由糞便中檢測肺結核及利福平抗藥，是檢測孩童結核病的新利器！在南非兒童醫院的研究顯示：同時進行一件鼻咽抽取物及一件抽取痰檢測，敏感性可以提高到80%。世界衛生組織強烈建議：當疑似結核病孩童已有臨床徵兆時，一定要使用 Xpert MTB/RIF Ultra 或其它分子檢測方法進行初查 (initial) 檢測，尤其是 Xpert MTB/RIF Ultra 用於胃液抽取物及糞便檢體時，結核病診斷準確性高。

檢測結果如何判讀？

值得注意的是，Xpert MTB/RIF Ultra 的檢測敏感度高，雖然可以檢出檢體中極少量 (< 11.8 菌落形成單位 /

毫升 (colony forming unit, CFU/mL) 的結核菌，但是特異性比前一代產品 Xpert MTB/RIF 稍差。有鑑於一般孩童檢體的含菌量偏低，得到微量 (trace) 的結果時，如果病童已經有人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染或懷疑有肺外結核病時，則視同為細菌學確診。

另外，當檢測結果為微量時，利福平的抗藥檢測結果就可能會是「未檢測到」或是「無法確定」。而且，當利福平抗藥基因發生的突變超出 Xpert MTB/RIF Ultra 試劑設計之抗藥基因區域時，此項測試將無法檢出抗藥性；當利福平抗藥基因發生少見 (rare)、未確認 (uncharacterized) 的突變或爭議性 (disputed) 突變時，可能造成 Xpert MTB/RIF Ultra 檢驗結果與傳統細菌培養的藥物敏感性試驗結果不一致的情形。因此，考量治療孩童抗藥結核病的困難度，仍需要積極收集其它的佐證，例如：疑似個案接觸者菌株的抗藥性、再採集其它檢體進行測試等。

是否可以重覆測試？

如果當疑似結核病孩童已有臨床徵兆，而 Xpert MTB/RIF Ultra 初查檢測為陰性；但是若當地孩童結核病的盛行率高於5%，加上診療醫師高度懷疑孩童是結核病時，則需要考慮重覆測試。至

於檢體類別方面，雖然世界衛生組織有條件 (conditional) 建議採用痰及鼻咽抽取物，在實證上重覆測試的準確性可靠性低。

是否可以使用其他參考檢測方法？

當孩童已有臨床症狀或是其密切接觸者確診為結核病時，須進行確認。但是如果孩童沒有相關接觸史，痰抗酸菌抹片顯微鏡檢查為陰性、或無法取痰，或連敏感度高的細菌學分子 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測，都未事盡其功時，醫療人員可依結核病風險考量，可考慮參考：(1) 症狀篩檢積分法：依症狀配分計算積分，例如：咳嗽超過2周 (+5分)、發燒超過5天 (+10分)、嗜睡 (lethargy) (+4分)、體重減輕 (+5分)、咳血 (haemoptysis) (+9分)、夜盜汗 (+6分)、淋巴結腫大 (+7分)、心跳過快 (tachycardia) (+4分)、呼吸過速 (tachypnoea) (+2分)，總分若超過17分則可考慮進行結核病治療；(2) 感染的檢測 (testing for TB infection)：感染的檢測可使用結核菌素皮內測驗或丙型干擾素釋放試驗等。然而，雖然感染的檢測無法區分是潛伏 (latent) 感染或是活動性 (active) 結核病，但是如果孩童並沒有結核病個案的接觸史時，陽性的感染檢測結果就極有診療參考價值；(3) X光檢查：建議小於5歲孩童應取得前後照 (anteroposterior) 及側照 (lateral)

的影像，而大於5歲則應取得後前照 (posteroanterior) 的影像。通常孩童的 X 光影像為非特異性 (non-specific)，單憑 X 光影像無法據以治療。但是，可以輔助醫師臨床結核病診斷、判定疾病嚴重度或瞭解治療進展。

小結

孩童結核病的診斷著實不易，除了臨床症狀不典型外，檢體的特性及檢測方法的諸多限制，更是雪上加霜。畢竟孩童與成年人的疾病症狀、進程、治療與管理皆不同，需要更細緻的政策性

防治規劃及施行。近年來，國際健康衛生相關組織相當重視孩童結核病的問題，無論是在檢測的發展上有相當進展，但是效能仍有待改善。如果結核病的篩檢，能有像新冠肺炎一般的簡易自我檢測 (self-testing) 或居家檢測 (home-testing) 工具，無論成人或孩童個案的發現會更有效率，也能阻斷傳播。雖然臺灣在整體結核病防治已具相當成效，孩童個案著實不多，但是基於每一個孩童都是珍寶的原則，期望新工具與新作為能讓孩童結核病能及時診療，根除於可預見的未來。