

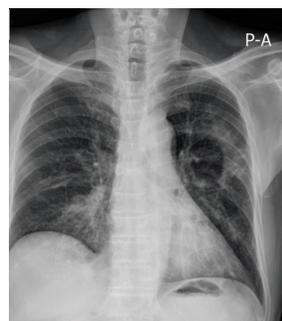
是結核病嗎？有 Rifampicin 抗藥嗎？ Xpert Ultra 的小小困擾

衛生福利部胸腔病院
簡順添醫師

病例一：是肺結核嗎？

75歲，男性，有高血壓，冠狀動脈疾病，放過支架，沒有糖尿病，沒有抽菸史，沒有結核病或結核接觸史。主訴一個月前得冠狀病看 (COVID19)，之後一直咳嗽有濃稠痰，併有體重減輕4公斤，沒有明顯喘的症狀。2023/06/27門診就診，胸部 X 光左上肺，左下肺，右下肺浸潤。臨床懷疑肺炎，病人不願住院，給與 Ceflour 2# BID，驗痰。2023/07/04回診，咳嗽改善，胸部 X 光未改善，痰 AFB 染色陰性，痰細菌培養：克雷氏菌，大腸桿菌。開立 Levofloxacin 750mg QD. 再次驗痰抗酸菌染色及培養，次日兩套痰均菌 AFB 染色陽性1+，Xpert Ultra 兩套均 MTB, Trace, Rifampicin 抗藥無法判定。2023/07/08胸部電腦斷層，左上肺，左下肺，右下肺週邊浸潤，無典型結核變化。

2023/06/27



2023/07/04



2023/7/18日通報肺結核，住院隔離治療，給與 Trac4 4#QD，僅一些腸胃不適，2週後出院。2023/07/17回診胸部 X 光沒有太大變化，繼續肺結核治療。2023/07/18報告 2023/07/05 兩套痰培養長出 Mycobacterium fortuitum。2023/08/02胸部 X 光改善，但病人主訴胃口不好，吃不下，全身不適，給與抽 CBC。肝功能，腎功能正常，與病人討論，續結核治療。2023/8/7，發燒全身酸痛，驗血 GOT/GPT 180/70，白血球 $7400/\text{mm}^3$ ，血小板 $107 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，登革熱陽性，停止結核用藥。之後病人連續一個月胃口不好，拒絕再服結核用藥。病審建議再追

縱胸部 X 光和電腦斷層。2023/12/06 胸部 X 光明顯改善，病人拒作胸部電腦斷層。最終診斷：冠狀病毒 (COVID 19) 肺炎，肺結核未確認。

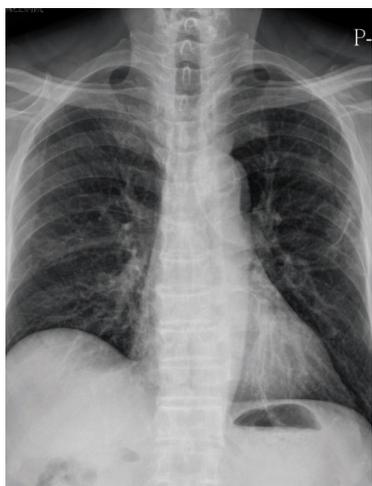
2023/07/17



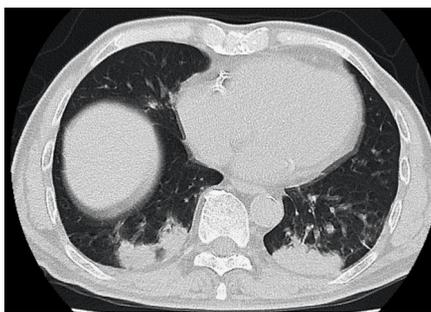
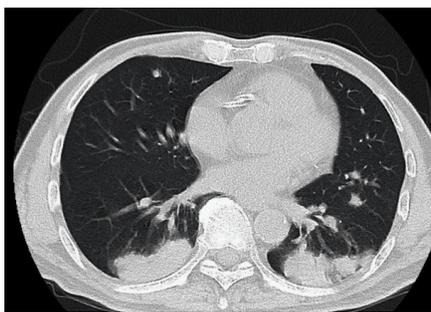
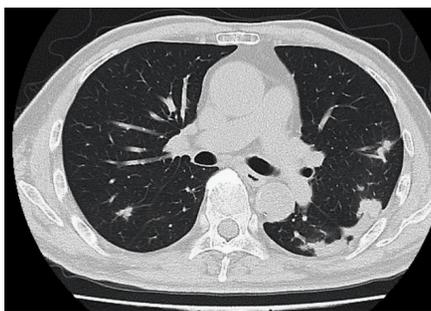
2023/08/02



2023/12/06



2023/07/08 胸部電腦斷層



病例二：有沒有 Rifampicin 抗藥

75歲，女性，疾病史：慢性潰瘍性結腸炎，疑風濕性關節炎，高血壓，肝炎，2023/06/11冠狀病毒感染。2023/07/31泌尿道感染入住某醫學中心，胸部X光，左側肋膜積水，左上肺浸潤。肋膜積水檢查結果抗酸菌染色陽性，Xpert Ultra MTB 陽性，Rifampicin 沒有抗藥。給與 HERZ 標準治療。病人有使用免疫抑制劑，2023/08/23發燒入院，給與 levofloxacin。2023/08/28 懷疑肺部感染造成發燒，進行支氣管鏡檢查，支氣管灌洗液 AFB 染色陽性，Xpert Ultra MTB，Rifampicin 抗藥，轉胸腔病院治療。2023/09/02再次支氣管鏡檢查，支氣管灌洗液 AFB 陰性，Xpert Ultra MTB 極低菌量，Rifampicin 敏感。故決定繼續 HERZ 治療。

檢驗結果

時間	檢體	AFB	培養	XpertUltra	Rifampicin(Ultra)	傳統藥敏
2023/08/02	胸水	-	MTB	MTB	敏感	HERSm 敏染
2023/08/03	痰	-	MTB	未作	未作	未作
2023/08/24	胸水	-	MTB	MTB	敏感	未作
2023/08/28	BW	+	-	MTB	抗藥	
2023/09/12	BW	-	-	MTB	敏感	
2023/10/18	胸水	-	-	MTB	敏感	

BW：支氣管灌洗

2023/08/01



2023/08/24



2023/09/13



2023/12/11



討論與建議

Xpert Ultra 相較於 Xpert MTB/RIF 對於結核的診斷有較高的敏感度，但相對上也犧牲了特異性，造成較多的假陽性，也造成臨床上的一些困擾。總體的敏感度和特異性，Xpert Ultra 為 90.9%, 95.6%，Xpert MTB/RIF 為 84.7%, 98.4%。對於塗片陰性者，Xpert Ultra 為 77.5%, 95.8%，Xpert MTB/RIF 為 60.6%, 98.8%。可見 Xpert Ultra 再診斷上優於 Xpert MTB/RIF 不少，尤其在痰塗片陰性的病人。

在盧安達的研究中，154 人第一次 Xpert MTB/RIF 有 rifampicin 抗藥，經第二次檢查，有 100 人 (65%) 沒有 rifampicin 抗藥，再經傳統藥敏和基因定序檢驗，有 46 人 (30%) 沒有 rifampicin 抗藥，1 人 (1%) 無法確認是否 rifampicin 抗藥，53 人 (34%) 為偵測不到結核菌。53 個兩次均 Xpert 陽性且 rifampicin 抗藥者，100% 被確認為 rifampicin 抗藥。再經分析發現此現象與痰中或檢體中的細菌量成正相關，二次檢驗時為無法測出 Rifampicin 抗藥者，在痰 AFB 染色中，細菌價數數為 scanty 者有 71%，AFB 染色陰性者

有 94%，高價數 (1+-3+) 有 14%，若以 Xpert 的 Ct 值來分類，高菌量 ($Ct < 16$) 有 12% 第二次無法檢出 rifampicin 抗藥，中菌量 ($16 \leq Ct < 22$) 有 10%，低菌量 ($22 \leq Ct \leq 28$) 有 38%，極低菌量 ($Ct > 28$) 有 96%，由此可知在菌量低和極低的檢體中，出現 rifampicin 抗藥的假陽性會升高很多，使臨床上的判斷會遇到相當的難度。進一步分析發現，如果以 Ct 值做分類，最終被判定為 rifampicin 抗藥的假陽性率，中高菌量者僅 4%，低菌量者為 15%，極低菌量者為 86%，故作者建議對於 Xpert 為低菌量或極低菌量且 rifampicin 為抗藥者，現場取痰一次做 Xpert，並取隔夜的痰做培養，陽性則做傳統藥敏和基因定序，如果第二次檢驗仍 Xpert 有 rifampicin 抗藥，則當 rifampicin 抗藥，MDRTB 處理，如果無法測出 rifampicin 抗藥，則以 HERZ 治療，治療後 1 個月至 2 個月再做 Xpert，若仍無 rifampicin 抗藥，則繼續一線藥治療，或依培養結果的傳統藥敏及基因定序結果，決定下一步的治療處方。對於高菌量和中菌量者，則可以一次的 rifampicin 是否抗藥，直接給與相對應的治療，再等培養結果後的傳統藥敏或基因定序。

以上資料是以 Xpert MTB/RIF 的研究結果，Xpert Ultra 對於 Rifampicin 抗藥的檢測原理與 Xpert MTB/RIF 有點不同，但兩者對於 Rifampicin 抗藥的檢驗能力則不相上下，Xpert Ultra 對於 Rifampicin 抗藥的敏感度和特異性為 94.9% 和 99.1%，Xpert MTB/RIF 為 95.3% 和 98.8%。

案一在臨床症狀上與 COVID 19 發生的時間相近，胸部 X 光和電腦斷層亦較偏向 COVID 19 造成的肺炎，但無法排除肺結核，尤其是在做完第一次的抗生素療程，胸部 X 光並無明顯改善。經二次驗痰，AFB 抗酸菌染色為陽性，且 Xpert Ultra 兩次均陽性，故臨床醫師給與抗結核藥物治療，應均為合理正當。惟一個月後，培養結果為非結核分枝桿菌 *Mycobacterium fortuitum*。胸部 X 光有一些進步，無法排除非結核分枝桿菌是污染，所以討論會決定繼續結核病治療，但因病人出現副作用停藥後，拒絕再服藥，2 個月追蹤胸部 X 光，病灶幾乎消失，依整個病程推論，應該較像 COVID 19 的肺炎，比較不像肺結核，故建議排除診斷，再繼續追蹤。病人兩次痰皆出現 1+，但 Xpert Ultra 結果為 Trace，也是兩者較無法配合之處，醫師

也可由此判斷有可能有較高的假陽性機會，但在治療與不治療之間陷入為難，此時應可與病人討論後續治療與否或是觀察的利弊得失，共同決定如何治療。

案二的初始治療的胸水培養和 Xpert Ultra 無 rifampicin 抗藥，可惜初始痰未做 Xpert Ultra，培養結果沒有做藥敏試驗，無法得知胸水與肺部結核是否一樣沒有抗藥。病人治療一個月後發燒，原因極多，當然包括治療失敗，但通常不會在第一個月即判定治療失敗，但積極查痰和取得檢體再做檢查是極為重要，但不幸的是支氣管鏡取得灌洗檢體為 AFB 1+，Xpert rifampicin 抗藥，是否當抗藥處理，即造成臨床醫師判斷的困擾，依上述盧安達的研究，病人轉胸腔病院後，即建議取得第二次檢體，因病人沒有自咳痰，故再做一次支氣管鏡收集灌洗液，結果 Xpert Ultra 極低菌量，但 Rifampicin 無抗藥，所預決定仍做一線治療，之後病人胸部 X 光改善，取得的檢體培養未再長出結核菌，臨床判斷肺部結核是 rifampicin 抗藥的機會並不高，但仍無法完全排除，因為培養未再長菌，無法有直接證據，故仍建議每個月追蹤胸部 X 光和驗痰，以防真的有存在混合感染。

結核在臨床的表現上千變萬化，新的檢驗方式使診斷更敏感，相對也負出一些假陽性的代價，醫師只能儘量收集資訊，做最好的判斷和處置，與病人，家屬，公衛進行良好的溝通，取得一致共識。以病人為中心和共享醫療決策，也是結核病治療中，不可或缺的一環，須醫師，病人，家屬，公衛一起努力。

誌謝：感謝盧明志醫師，郭弘誼醫師提供病例

參考資料

Jean Claude Semuto Ngabonziza Prevalence and drivers of false-positive rifampicin-resistant Xpert MTB/RIF results: a prospective observational study in Rwanda *Lancet Microbe* 2020; 1: e74–83

