

後疫情時代的結核病檢驗新趨勢

萬芳醫院醫學檢驗科 蕭艾琳醫檢師

世紀疫病 COVID-19 隨疫苗和抗病毒藥物的研發、流行病學調查的投入與公衛政策的發佈，在醫療各界聯手下逐漸控制住。回顧這四年，全球深刻體會到「世界一體」的重要性，在交通頻繁往來下，氣候變遷、環境永續與疾病的交互影響不分國界，唯有攜手合作，才能解決人類面臨的共同難題。

目前世界衛生組織主導下努力在 2035 年消除結核病，然而在後 COVID-19 時代，醫療高度負擔的國家集中在亞非兩洲，但投入結核病的研發經費卻受到其他疾病排擠，不增反減，長期的貧富差距和醫療資源的分配不均，將會左右這項全球公衛計畫的成敗。

今年度國際抗癆既肺部疾病聯盟的全球研討會，聚焦在如何開發出可負擔、便攜式、準確且可快速得知結果的檢驗方法學，找出潛在的感染群體，給予預防性治療，而在診斷過程裡扮演要角的檢驗，其技術的革新可以分為三種面相：檢體種類的替代與適用、檢驗流程的精進和簡化，以及新興檢驗技術的開發。作為抗藥性結核病醫療照護團隊的一份子，此次筆者有幸和國際結核病

驗研究的前輩交流，共同探討未來結核病檢驗的發展潛力。

舌頭拭子的再進化

痰液為主的呼吸道檢體應用在檢測肺內結核病，但對於咳痰困難的檢體不易取得者，像是兒童和 HIV 感染者，尋求替代性檢體是臨床檢驗的長期課題。近年來，不少研究發現分枝桿菌和／或其 DNA 可從口腔拭子檢測出來，僅須拭子輕刷舌後至少十秒，再運用核酸增幅試驗（nucleic acid amplification testing, NAAT）即可，符合非侵入性採檢、可在非醫療院所和感控區域採集、比痰液更容易取得的優點，但靈敏度（sensitivity）偏低的缺點，仍須搭配其他的檢查結果綜合判斷，才能提高診斷的準確率。

美國國家衛生院贊助的南非跨國研究¹改善了流程，他們要求受試者於結核病療程開始後的三天內，在飲食和口腔清潔的前半小時採舌頭拭子，將密封的採檢管維持在 -80°C 冷鏈運輸，送到實驗室高溫水浴前處理 15 到 45 分鐘，隨即操作分生檢測 Molbio Truenat MTB Ultima 和 Xpert Ultra。

¹ J Clin Microbiol. 2024 Apr 10;62(4):e0001924

以痰液的 Xpert Ultra 和培養結果為標準，和該團隊先前研究的比較，他們發現不含運輸緩衝液的乾式採檢管，精確度表現與濕式採檢管相同，Xpert Ultra 僅 1% 的低失誤率，總體的靈敏度為 75.5%、特異度（specificity）為 100.0%，並且半定量的結果（意即 DNA 量越高）和靈敏度呈正相關。

此研究的受試族群在結核病高發生率的地區（每十萬有七百人感染），或許在低發生率地區進行篩檢的表現會有不同。再者，儘管可自行採檢的乾式儲存，冷鏈運輸的成本與反覆解凍操作是否會影響也須考慮。另外，如果使用的檢測方式沒有像 Xpert Ultra 內含聲波振盪破菌，必須額外加入玻璃珠振盪，亦是額外的成本，且使用熱水浴解凍檢體之際，將有產生氣體膠粒的風險。值得注意的是，舌頭拭子仍有偽陰性風險存在（佔陰性結果的 45.0%），須參考其他的檢驗結果輔助。儘管有上述種種的限制，舌頭拭子仍有望成為痰液採集不可行時的替代選擇，有助於易感族群的高通量（High-throughput）大數據分析。

潛伏性感染的篩檢前進現場

截至目前，世界衛生組織認證的三項 IGRA（Interferon-gamma releasing assay）試驗包含 T-SPOT®、TBIGRA、QuantiFERON®-TB Gold Plus（QFT-Plus）。在 COVID-19 疫情期間，全球許

多結核病照護的服務機構被迫關閉，使得潛伏性結核病感染的監測與預防性治療中斷，故離開傳統的實驗室，前進到社區家戶，提供定點照護檢驗（Point of Care Testing, POCT）的「場所友善」服務，再度受到公衛端的重視。因應此需求，研究團隊²以 QFT-Plus 為標準，測試中度負擔國家馬來西亞的 QIAreach® QuantiFERON-TB（QIAreach QFT）表現如何。

透過訪談、胸部 X 光影像、痰液的抹片與培養，受試族群排除活動性結核病的患者，每位病患只取 1mL TB2 採血管的全血。操作步驟簡便，先用 150 μ L 稀釋液回溶 eStick 反應管內乾燥的奈米顆粒共軛物，再加入等量的檢體血漿混勻，最後將 150 μ L 混合樣本轉移到 eStick 連結 eHub 的加樣區，類似常見的側向流體免疫分析法（lateral flow assay），但並非判讀色帶，而是等待儀器自動呈現反應時間（Time To Result, TTR）和定性結果。

不同於 QFT-Plus 的酵素結合免疫吸附分析法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA）受儀器和操作者的限制，QIAreach QFT 可以直接攜帶到現場使用，依據 overall percent agreement（OPA），QIAreach QFT 的 PPA（positive percent agreement，即靈敏度）為 96.5%、NPA（negative percent agreement，即特異

² PLoS One. 2023 Feb 10;18(2):e0279882

度) 為 94.2%，且線性迴歸分析可見 TTR 和 IFN- γ 量呈現高度負相關，相關係數 R 為 -0.7984 ($p < 0.001$)，代表 IFN- γ 量越高，其所須試驗時間越短。

TB2 採血管內含 ESAT-6、CFP-10 和短胜肽 CFP-10，和 QFT-Plus 前置作業相同，須在抽血後 16 小時內放入 37°C 培養 16 至 24 小時，再行離心，故節省的時間是在上機操作，而非前處理的階段，因此仍應具備相關的儀器設備。另外是，和 QFT-Plus 在判讀臨界 (0.35 IU/mL) 相似，QIAreach QFT 會在 TTR 接近 1,200 秒時出現多樣的結果，可能和缺少 Nil 背景值可相扣、樣本黏稠或血色影響有關。儘管有以上的缺點，可攜式檢測 QIAreach QFT 的反應時間最長為 20 分鐘，可同時獨立操作八個試驗，平均單日可操作 88 至 96 支檢體，適合社區的大量篩檢，而全血量只須 1mL，也對血量較少的兒童比較友善。

國際聯手的抗藥株監測

分子診斷技術加速了抗藥性結核病的偵測，對於缺乏資源挹注的國家，要採用高度複雜且高成本的基因定序面臨挑戰，為加強抗藥株的監測，以改善結核病疫情的預防與控制，世界衛生組織在今年三月發佈第三版《結核病統整指引，第三部分：診斷》(consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis)，推薦抗藥性結核病的診

斷，應使用標的次世代定序 (targeted next-generation sequencing, tNGS)，指引內有提供最新的定序技術、檢驗步驟、演算模型和偵測抗藥性的方式。

配合新上路的規範，世界衛生組織同時發佈了結核病定序入口網 (TB sequencing portal) 供世界各國使用，此網站的資料庫建置由全球公衛計劃組織 FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics)³ 和 Unitaid 合作，上傳超過 56,000 條結核菌基因體的定序資料，同時擁有視覺化圖表的佈告欄，協助使用者檢索該地區結核菌的突變頻率，以及該突變與抗藥性的關聯。

此網站也允許使用者下載和上傳資料，最新登錄的定序資料和藥物敏感性試驗結果會自動比對和分析，即時更新到資料庫，讓世界各地的專家學者擁有同步的知識。

台灣在結核病領域的防治經驗豐富，透過跨國的交流，可將過去積累的寶貴資訊分享出去，成為全球互助趨勢的一環，走向國際的同時，也能將更多專家、學者的創新知識帶回國內，如同本文介紹的三種檢測面向，希冀新知能促進醫療場域的變革，增進病患的福祉，邁向醫療資源均等的共好願景。

³ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488>