



## 結核病新診斷工具 Xpert MTB/RIF

■ 林先和<sup>1</sup> 王振源<sup>2</sup> 方啓泰<sup>1,3</sup>

1. 台大公衛學院流行病學與預防醫學研究所
2. 台大醫院內科部胸腔科
3. 台大醫院內科部感染科

根據2014年世界衛生組織的結核病年報，結核病的個案發現率仍然只有64%，尚未達成世界衛生組織所訂的70%發現率標的。個案發現的挑戰之一，就是傳統診斷工具有限的靈敏度以及使用上的不便。近年來許多結核病的新診斷工具陸續問世，這些結核病檢驗的新發展，已經分別由周如文博士及簡順添醫師在防癆雜誌2009年春季號以及2012年春季號中詳細討論，請有興趣的讀者自行參考。本文將針對目前受到最多關注的新診斷工具，也就是Xpert MTB/RIF(以下簡稱Xpert)的新進展作一回顧。

### 👤 Xpert的檢驗特性

Xpert屬於核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test, NAA test)的一種，跟過去其它核酸增幅檢驗不同，Xpert是一個自動化的檢驗平台，病人的檢體在簡單的初步處理之後放入檢測匣(cartridge)，即可進行自動分析並且在兩小時之後得知結

果。Xpert操作使用上的門檻低，之前的臨床試驗發現由第一線的護理人員即可正確的執行檢驗。在2013年Cochrane的系統回顧與統合分析中發現，當Xpert用來當作第一線的診斷工具時，其診斷的敏感性整體來說可以達到88%，特異性有98%；若是用在第一線塗痰陰性的個案上，Xpert仍有67%的敏感性以及98%的特異性。這表示比起在大多數開發中國家現行的第一線診斷工具痰耐酸性染色抹片，Xpert的診斷正確性要來的高，因此在痰耐酸性染色抹片容易呈現陰性的個案例如HIV陽性患者，有其使用上的優勢。此外，Xpert亦能同時偵測rifampicin的抗藥性，敏感性與特異性分別為94%與98%。

### 👤 世界衛生組織的建議

依照統合分析的結果，世界衛生組織(WHO)在2014年作出了以下的政策建議：

1. 在懷疑是多重抗藥或是HIV相關的結核病疑似個案中，Xpert"應該"

(原文為"should be")取代顯微鏡鏡檢與分枝桿菌培養及藥敏測驗，成為第一線的診斷工具。此項為強烈建議(strong recommendation)，但是證據等級在成人個案中為高品質證據，在兒童個案中則為低品質證據。

2. 在其他的結核病疑似個案中，Xpert"可能可以"(原文為"may be")取代傳統鏡檢與分枝桿菌培養及藥敏測驗，成為第一線的診斷工具，或是可以當作痰耐酸性染色抹片陰性但仍為疑似個案的後續(第二線)檢查。這方面的考量(一線或是二線使用)則是由各個國家依據資源上的考量自行決定。

### Xpert的使用、推廣現況

由於Xpert在使用上的優勢以及WHO的背書，許多國家開始陸續考慮引進此項新的診斷工具；另一方面，這個新工具的價格仍屬相對昂貴，即便是經過美國政府及蓋茲基金會與製造商的協調，目前在結核病高負擔與開發中國家的(折扣後)價格，一台Xpert機器仍需要17000元美金，單一的檢測匣則要10元美金([http://www.finddiagnostics.org/about/what\\_we\\_do/successes/find-negotiated-prices/xpert\\_mtb\\_rif.html](http://www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html))。台灣不在這些國家之列，因此不論是機器或是檢測匣的價格都自然要比以上高出許多。

雖然Xpert的價格相對昂貴，但它在全球的使用量仍然隨著時間快速增加，以

南非為例，由於該國的結核病與HIV疫情嚴重，政府遂決定自2011年起全面將痰耐酸性染色抹片改換為Xpert作為第一線的結核病診斷工具。到現在，全世界Xpert檢測匣的購買量，其中有50%以上是來自於南非。值得注意的是，無論是Cochrane的回顧或是WHO的政策建議，基本上都是依據診斷工具的敏感性與特異性來推論。然而，敏感性與特異性的進步，是否代表Xpert對結核病高負擔國家的疫情將會帶來重大的影響？筆者在2011年春季號中曾為文提到，診斷工具是結核病人從生病到就醫、最後治癒的漫長過程中的一個重要環節，但是其他相關的環節也是一樣的重要。因此，一個新診斷工具能否帶來實質且重大影響，還要看這個工具用在哪裡跟怎麼用。近三年來，關於Xpert在實際使用上的成效陸續發表，其結果可供我們得到不少省思。

### Xpert 在結核病高發生率國家的使用經驗

由於Xpert的診斷準確性遠高於顯微鏡鏡檢且能快速獲得結果，在許多分枝桿菌培養檢查仍然十分缺乏的開發中國家，Xpert被寄予厚望，期待可以彌補傳統鏡檢的不足，使結核病人能夠早期診斷並開始治療，進而改善治療的成效，並且減少社區傳播。因此，近年來幾個在高負擔國家進行的臨床試驗，除了確認Xpert在一般的醫療環境(daily practice)中也能有很好的診

# 防癆雜誌

斷準確性且縮短細菌學確診時間之外，也同時評估Xpert是否能對病人的治療成果產生顯著影響。

在非洲南部進行的TB-NEAT研究(Theron et al Lancet 2014)，納入四個國家的五個基層醫療中心，利用隨機分派臨床試驗評估Xpert的影響，結果發現Xpert雖然可以提高細菌學陽性個案的治療比例，讓疑似病例較快得到治療，但是整體而言，對於結核病患者在2個月以及6個月後的疾病嚴重度指標，卻沒有顯著的影響。此外，兩組病人在研究結束時的整體死亡率並沒有差別，都是8%。究竟該如何解釋這個出人意料的發現呢？在後續的分析中，研究人員發現，在顯微鏡鏡檢的那組當中，塗痰陰性的患者，有很高的比例後來還是由醫師依據臨床症狀給予經驗治療(empirical treatment)，所以到最後兩組當中的結核病患者接受藥物治療的比例差別不大。



另外，在南非全面實施Xpert的時候，也同步進行了一個大型(將近五千人)的隨機臨床試驗XTEND研究，這個研究的主要結果(primary outcome)，就是希望評估在疑似結核病而接受檢查的患者中，如果利用Xpert來取代顯微鏡鏡檢當作第一線診斷工具，是否能夠減少整體死亡率。此研究的結果剛剛發表(Churchyard et al Lancet Global Health 2015)，結論是Xpert並沒有辦法降低這群疑似結核病患者的總死亡率。值得一提的是，研究人員發現兩組的結核病患者，在確定結核病診斷之後一個月內，有相當的比例(大約15%)竟然沒有接受結核病藥物治療，這種所謂的initial loss to follow-up在許多資源缺乏的地區並不罕見，也會影響新診斷工具例如Xpert的成效。試想：就算所有的結核病病人都能很快速的被診斷出來，若是後端的防疫體系無法及時啟動治療，甚至有病人因此而失落，如此就算使用再好的診斷工具，又怎麼能產生影響呢？

以上兩個現實生活的例子再次告訴我們，一個好的診斷工具並不是萬能的，新工具的影響有多大，會取決於這個工具用在什麼地方，若是使用在一個原本經驗治療(empirical treatment)就很普遍的地方或是一個診斷之後失落比例很高的地方，那麼該工具能發揮的成效就會打折扣。總結來說，Xpert除了優異的準確性之外，到底對於病人的臨床成效(patient important outcomes)是否有影響呢？目前有一個大型的individual patient data統合分析正在嘗試回答這個問題(當然也包括前面提到的兩個重要研究)，預期可以在不久的將來告訴我們這個重要的答案。

### 👤 Xpert 在結核病低發生率國家的使用經驗

相對於結核病高發生國家，Xpert在低發生國家的使用經驗則仍在累積當中，目前為止尚未看到Xpert對於病人臨床治療成果的相關研究，但可以猜測，若是在醫療資源充足的低發生國家，除了鏡檢之外，如果胸部X光檢查、分枝桿菌培養、甚至是其他結核菌核酸增幅試驗(NAA test)的可近性都已經很好的話，則Xpert全面使用對於病人的影響可能有限。另一方面，由於NAA test(包括Xpert)能夠在痰耐酸性染色陽性的病人身上提早區分結核菌以及非結核分枝桿菌，減少不必要的抗結核治療甚至是公衛端的支出(例如DOT以及接觸者追蹤)，因此可能可以

減少整體醫療公衛的支出。在美國舊金山的一個hypothetical trial研究(Davis et al AJRCCM 2014)，發現相較於傳統的臨床決策(臨床症狀檢查、鏡檢、與分枝桿菌培養)，使用Xpert幫助決策可以減少不必要治療(overtreatment)的天數，但由於該研究沒有比較Xpert與其它的NAA test，所以無法得知兩者的差異。

在低發生率及資源豐富的地方，Xpert在使用上的準確性以及判讀也值得注意。一個在加拿大的研究發現(Sohn et al CID 2014)，在一群大多數為經由主動篩檢所發現之疑似結核病的民衆(許多是因為X光異常而轉介)當中，Xpert對於結核病準斷的敏感度僅有46%(95%信賴區間26-67%)，這是因為許多的患者是經由主動發現找到的早期結核病患者，所以檢體中的帶菌量不高。這個研究也發現，若是在疑似結核病但是沒有症狀的患者，Xpert的敏感度更只有15%(95%信賴區間2-45%)，這顯示了Xpert的使用方式(主動或是被動個案發現)會影響診斷力。最後，



在美國北卡羅萊納大學教堂山分校進行的一個病例系列研究 (Lippincott et al, IJTL 2015)，則是報導Xpert陽性但是最後不是結核病，以及Xpert的rifampicin抗藥性呈現陽性但最後傳統藥敏測試為rifampicin敏感的一些個案。

## 👤 Xpert在台灣該如何使用？

以上的研究再次強調醫學診斷的基本原則：任何一個檢驗的陽性預測值 (positive predictive value)，會受到待檢族群的疾病盛行率的影響。以台灣而言，新案當中的多重抗藥MDR的比例約為1%，按照Cochrane Review中Xpert對於rifampicin抗藥的敏感性(95%)與特異性(98%)，則Xpert對於MDR-TB的陽性預測值大約只有32%，也就是說Xpert檢測結果當中rifampicin抗藥呈現陽性的個案中，僅有三分之一是真的MDR-TB，這對於臨床工作者以及病人可能會造成處理上的困擾：到底該不該按照MDR-TB來治療？尤其Xpert是一個自動化檢驗，對於每套檢體都會呈現結核病是否陽性以及rifampicin抗藥是否陽性，因此，若



是大規模的使用，對於檢驗結果判讀以及後續處理的流程，都需特別注意。另一方面，再治的個案當中多重抗

藥MDR的比例約為6%，此時Xpert對於MDR-TB的陽性預測值就拉高到75%，因此在使用上的幫助就比較大。台灣屬於中度結核病發生率的國家，醫療與公衛資源相對豐富，雖然目前有關於Xpert在台灣使用的經驗與資料仍然不多，但是依照其他國家的使用經驗以及台灣本土的結核病防治現況，我們認為下列是Xpert會有幫助的時機：

1. 痰抹片陽性，且臨床判斷上認為結核菌或是非結核分枝桿菌皆有可能，這時候NAA test包括Xpert可以輔助判斷。
2. 痰抹片陰性，且臨床判斷上懷疑結核病，但胸部X光表現並不典型，這時候NAA test包括Xpert可以輔助判斷。
3. 多重抗藥的高危險群結核病病患，包括治療失敗或復發的病人以及多重抗藥性結核病患的接觸者中發病者，這時候Xpert的rifampicin抗藥檢驗可以快速輔助判斷。

## 👤 結語

Xpert的出現是結核病診斷上的一大突破，也受到全球結核病防治的重視。世界上已經有許多地方累積Xpert使用上的經驗以及相關的研究，這些研究提醒我們，單純只引進一個新診斷工具，但是沒有改善結核病防治的其他重要環節，將無法產生重大影響。此外，不同的國家疫情不同，醫療公衛的生態環境也不同，因此新工具的使用有必要因地制宜。