

CD8 細胞反應與結核病進程

臺大醫院新竹分院內科 李孟叡 醫師

結核病一直是個重要的全球重要的傳染性疾病。而潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection) 正是活動性結核病的前期，也是現今結核防治的重點。相較於結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test)，丙型干擾素釋放測驗 (interferon-gamma release assay) 除了可以診斷潛伏結核感染之外，也能夠更精確預測接觸者是否會演變成活動性結核病。目前，QuantiFERON-TB Gold-in-tube (QFT-GIT) 是最為人所廣為使用的丙型干擾素釋放測驗，而它的新一代版本，QuantiFERON-TB Gold-Plus (QFT-Plus)，為2015年開始使用，它有兩個抗原管 - TB1 和 TB2 管，而過去 QFT-GIT 只有一管 TB1 抗原管。比起過去 TB1 管只能偵測 CD4 淋巴球釋放的丙型干擾素，TB2 管被設計是可以偵測 CD4 和 CD8 淋巴球釋放的丙型干擾素，而兩者的差被視作可等同於 CD8 淋巴球對於結核抗原的反應。

所以比起 QFT-GIT，QFT-Plus 被認為能夠偵測出特異性的 CD8 淋巴球反應，過去研究指出，在活動性結核的病人身上，對結核抗原反應的 CD8 淋

巴球比例，是高於潛伏結核感染者的。CD8 淋巴球反應，在較近期得到結核感染的個案，也高於許久以前得到感染的個案。因此，CD8 淋巴球反應是否能夠拿來做為臨床應用，便被認為是值得探討的。

為此，臺大醫院以及臺大醫院新竹分院進行了一個臨床研究，針對無潛伏結核感染的結核密切接觸者 (健康接觸者，QFT-GIT 陰性)、潛伏結核感染的結核密切接觸者 (潛伏結核感染者、QFT-GIT 陽性)、以及活動性結核病人，利用 QFT-Plus 來量測血液中的 CD8 淋巴球反應，來看看在不同結核病狀態下是否反應會有所不同，同時比較 QFT-Plus 和 QFT-GIT 的檢測結果。所謂結核密切接觸者，指的是在沒有配戴針對空氣傳播的個人保護裝配下，一天內接觸八小時以上或是在指標個案可傳染期當中累計接觸超過四十小時。

這個研究總共納入了336位受試者，其中有113位為活動性結核，105為有潛伏結核感染者，以及118位為未受感染之健康接觸者。在活動性結核中，81位 (71.7%) 是有培養確診，32

位 (28.3%) 則是依據組織學確診。在 223 位接觸者中，202 位的 QFT-GIT 和 QFT-Plus 結果是一致的，QFT-GIT 和 QFT-Plus 的陽性率各自是 47.1% (105 位) 和 45.7% (102 位)，有 9 位接觸者 QFT-GIT 為陰性而 QFT-Plus 為陽性；而在 12 位接觸者，QFT-GIT 為陽性而 QFT-Plus 為陰性。

在 112 位活動性結核患者中，QFT-GIT 和 QFT-Plus 陽性率為 63.7% (72 位) 和 66.4% (75 位)。在 98 位病人 (86.7%) QFT-GIT 和 QFT-Plus 結果是一致的，其中 32 位兩者皆為陰性而 66 位皆為陽性。另有 6 位是 QFT-GIT 陽性但是 QFT-Plus 為陰性，而這 6 位都有共病症。另外 9 位則是 QFT-GIT 陰性但是 QFT-Plus 為陽性。

研究結果發現，TB1 反應在潛伏結核感染者 (2.03 ± 2.28 IU/ml) 以及活動性結核病人 (1.74 ± 2.73 IU/ml) 比起未受感染之健康接觸者 (0.03 ± 0.23 IU/ml) 較高，p 值小於 0.001。同樣的，TB2 反應在潛伏結核感染者 (2.15 ± 2.40 IU/ml) 以及活動性結核組 (2.21 ± 3.09 IU/ml) 也比未受感染之健康接觸者 (0.05 ± 0.03 IU/ml) 較高，p 值同樣小於 0.001。但

值得一提的是，CD8 淋巴球反應在活動性結核病人 (0.47 ± 1.53 IU/ml) 比起潛伏結核感染者 (-0.05 ± 1.47 IU/ml) 較高，p 值為 0.011。而培養確診的結核病人 (0.63 ± 1.74 IU/ml)，CD8 反應明顯高於組織學確診的結核病人 (0.07 ± 0.67 IU/ml)。除此之外，我們也注意到 CD8 淋巴球反應大於 0.6 IU/ml 者，在培養確診的結核病人當中的比例 (81 位有 21 位，25.9%) 明顯高於組織學確診結核病人 (32 位中有 3 位，9.4%) 以及潛伏結核感染者 (105 中有 14 位，13.3%)。

這個研究的結果告訴我們，CD8 淋巴球反應在活動性結核病人身上高於潛伏結核感染者以及未受感染之接觸者。另外在活動性結核患者身上，CD8 淋巴球反應在培養確診的病人也來得比組織學確診的病人高。如果單看 CD4 的反應，雖然兩者在活動性結核病人和潛伏結核感染者身上都比未感染的接觸者來的高，但在前面這兩組中卻沒有甚麼差別。顯示偵測 CD8 的反應雖然不能明顯增加潛伏結核感染的陽性率，但卻可能可以作為區分結核疾病進展的生物標記。

臨床上區分活動性結核以及潛伏結核感染是困難的，過去使用正子攝影

以及偵測結核傳訊 (messenger)RNA 的研究指出結核病是個連續性的疾病，並無法清楚地切割出疾病進程和分期，也因此免疫反應在整個結核疾病進展中便佔有重要角色。過去的研究多著重在 CD4 淋巴球，事實上 CD8 T 細胞淋巴球對於結核菌感染細胞仍然有著細胞溶解的功能，同時也可以直接經由製造出顆粒溶素 (granulysin) 而殺死結核菌。

在 QFT-Plus 中加入偵測 CD8 淋巴球反應被認為是可以幫忙增加偵測潛伏結核感染的敏感性，然後在這個臺大醫院的研究中，只有 6 位接觸者是 QFT-GIT 陰性但是 QFT-Plus 陽性，因此加入這個 TB2 管似乎對於診斷潛伏結核感染的敏感性並無明顯提升。而有 12 位接觸者是 QFT-GIT 陽性但是 QFT-Plus 陰性，推測可能的原因是 TB-7.7 這個原本在 QFT-GIT 試劑中存在之結核抗原，在 QFT-Plus 中被移除了，這可能導致 QFT-GIT 陽性但是 QFT-Plus 為陰性的結果。

這個臺灣的研究，跟過去 QFT-Plus 的研究有相似也有不同之處，舉例來說，過去一個多中心的研究 (Pieterman, 2018) 指出，QFT-GIT 和 QFT-Plus 兩者的結果一致性很高

(121/128, 94.6%)，與臺大醫院研究結果類似 (90.6%)。但在臺大醫院的研究中，QFT-Plus 在活動性結核病人的陽性率不高 (79%)，過去一個研究當中有高達 99% 的活動性結核病人 QFT-Plus 為陽性 (Takasaki, 2018)。可能可以解釋的原因是臺大醫院的結核病人年紀較大、系統性共病多，影響了宿主的免疫反應。

總結來看，QFT-Plus 跟 QFT-GIT 相比，兩者的一致性高，雖然 QFT-Plus 可以同時偵測 CD4 和 CD8 反應，但是增加的檢測陽性率似乎有限，然而，CD8 淋巴球反應，是潛在可用作疾病進展與嚴重度分別的生物標記。

(本文原始內容已刊登於 Lee MR et al. J Infect. 2019;78(4):299-304.)

