

新一代 QuantiFERON——TB Gold Plus 應用在透析病人的潛伏結核感染篩檢經驗

亞東醫院胸腔內科 李吉泰 醫師
臺大醫院內科 樹金忠 醫師
亞東醫院胸腔內科 王秉槐 主任

在2014年5月世界衛生大會(WHA)，通過了世界衛生組織(WHO)所提出的2015後的全球結核病防治策略及目標(Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015)，策略中提到的要素之一，要加強以病人為中心之整合照護和預防體系，其中的要點，囊括了TB早期診斷、MDR-TB的治療以及TB/HIV合作管理之外，更重要的，提到了「高風險個案的預防性治療」。而衛福部也在加入WHO 2035消除結核計畫中，提出了潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)治療計畫，更於2016年3月1日起全面推行潛伏結核全都治計畫，這也呼應了WHO所提出應重視潛伏在冰山之一角下的潛伏結核感染者的理念。從公衛角度來看，若能針對這群尚未發病的「潛伏結核感染者」，提前投予適當治療，進而減少日後發病的機會，將能有效減少結核感染傳播的機率。

在這些高風險族群中，其中一群便是末期腎病長期接受透析(dialysis)的患者，根據統計，透析病患的感染結核發生率為一般大眾的10~25倍。在國內，由於許多因素造就了臺灣國人透析的盛行率居高不下，因此針對該族群的潛伏結核感染篩檢相形重要。

目前針對潛伏結核感染的檢驗方法，臨床上包括「核菌素皮膚試驗」(tuberculin skin test, TST)以及「丙型干擾素釋放檢驗」(Interferon- γ release assays, IGRA)。兩者皆需依賴人體自身的免疫反應，但由於透析患者免疫功能低下，免疫反應不佳，所以常會產生偽陰性的結果(false negative result)，因此檢驗本身的敏感度就相當重要。近年來，丙型干擾素釋放檢驗(Interferon- γ release assays, IGRA)的技術已經由第三代QuantiFERON-TB Gold In-tube(QFT-GIT)，演進到第四代QuantiFERON-TB

Gold Plus(QFT-Plus)。QFT-Plus 檢驗方式與以往有所不同，在於被設計成兩支抗原管 (TB1管和TB2管)，各別可以偵測 CD4+ 輔助 T 細胞釋放的丙型干擾素 (TB1管)，和可以同時偵測 CD4+ 輔助 T 細胞和 CD8+ 殺手 T 細胞釋放的丙型干擾素 (TB2管)，而兩者的差可被視為 CD8+ 殺手 T 細胞對於結核抗原的反應結果。

在一份對於透析病患發生結核感染的風險研究中發現，在一系列的 QFT-GIT 檢驗追蹤中，若其前後持續呈現陽性反應結果的一致性 (positive consistency) 越高，那發生結核感染的機率也就越高，因此檢驗本身的結果的陽性反應一致性 (positive consistency) 便扮演了重要的角色。除此之外，若檢驗本身的陽性反應一致性越好，也能減少 IGRA 所帶來曠日廢時的追蹤及醫療資源的浪費。

在近幾年的研究報告中，都有發現新一代的 QFT-Plus 相較 QFT-GIT 來說，有較好的 LTBI 的診斷能力以及較少的非特異性反應。但對於透析病患這類免疫功能低下的族群，則鮮少有人去探討。在2020年由台大醫院與亞東醫院團隊合作發表

的一篇研究報告 (Sci Rep. 2020; 10: 21367)，探討關於「潛伏結核感染的透析病患，其前後 QFT-Plus 檢驗陽性反應一致性的 CD4 反應結果」。該研究收錄了共 73 位長期接受透析及一開始收案即為 QFT-GIT 陽性的病患，分別再以 QFT-GIT 及 QFT-Plus 這兩種 IGRA 檢驗方式以間隔 6 個月的時間進行 2 次追蹤 (QFT-GIT1/QFT-GIT2 及 QFT-Plus1/QFT-Plus2) 的反應報告。結果發現，QFT-Plus 比起 QFT-GIT 在 6 個月的追蹤之下，有較高的陽性反應一致性 (positive consistency)(81.8% vs. 58.8%)；相反地，QFT-GIT 相較 QFT-Plus 有較高的陰性的反轉率 (negative reversion) (41.2% vs. 12.9%)。值得注意的是陰轉的結果，表示著免疫反應的消退 (regression)，尤其是在免疫功能低下的患者更為常見，這種陰轉代表的是檢驗結果的前後不一致，攸關著高風險族群的潛伏結核感染篩檢的結果，因此若是對透析患者這類屬於高風險族群來進行隨機篩檢，很有可能會產生偽陰性的結果 (false negative results)，相形之下，若在沒有接觸史的透析患者來說，QFT-Plus 檢驗較能提供可信的結果。

除此之外，從研究中追蹤 QFT-Plus 的前後持續陽性反應一致的組別 (QFT-Plus1+)/QFT-Plus2(+)) 或是陰轉組別 (QFT-Plus1+)/QFT-Plus2(-))，其 CD8 的反應 (TB2-TB1) 都沒有顯著的差異，反觀 CD4 的反應 (TB1) 或是 CD4 加上 CD8 的反應 (TB2)，結果都與持續陽性的結果有統計相關性。這項結果指出了以慢性的結核感染過程來說，相較 CD8+ 殺手 T 細胞，CD4+ 輔助 T 細胞可能佔有更重要角色；換言之，對於潛伏結核感染者，CD4+ 輔助 T 細胞在造成持續 QFT-Plus 檢驗陽性反應結果上可能扮演了重要的角色。

總結來說，過去臺灣在結核感染防治上，是有目共睹的，以 2019 年來看，臺灣結核發生率為約為每十萬人口 37.0 人。但在結核防治上，進一步要消滅結核所不容忽視的是潛藏在高危險族群的潛伏結核感染患者，尤其是免疫低下的族群，像是國內的長期透析患者，若能早期發現早期治療，才能有效降低將來發病的機會。新一代的 QFT-Plus 檢驗方式，不僅跟第三代 QFT-GIT 能提供相似的診斷能力，而且在 6 個月的追蹤期間觀察，對於長期透析病患，更能有著較高的陽性反應一致穩定性。

