

# 理想的潛伏結核感染控制 ——還欠缺甚麼？

臺大醫院胸腔內科 王振源 醫師  
中華民國防癆協會 理事

潛伏結核感染（latent tuberculosis infection）並不是一個活動性的疾病，當下也不會傳染給其他人，而是一個無症狀的免疫狀態。但它代表著日後發生活動性結核病的機會顯著高於一般人。根據世界衛生組織的估計，世界上大約有四分之一的人具有潛伏結核感染，因此，如果不積極處理潛伏結核感染這個狀態，任由這些個案日後演變為活動性結核病，那麼，要達到2035年終結結核的願望，無疑是比登天還難！但話又說回來，這麼大的潛伏結核感染族群，要一一兼顧，談何容易！

在有限的醫療、公衛資源之下，怎麼用最少的花費，做最多的服務，是很大的挑戰，而且往往需要因時、因地制宜。但不管怎樣，在整個潛伏結核感染疫情控制當中，大致可以分三個階段來進行成本效益分析檢討，分別是診斷、處方、投藥。

## 目前的診斷工具，夠精準嗎？

一百多年以來，潛伏結核感染的診斷方式，都是藉由傳統的結核菌素皮膚試驗（tuberculin skin test），但在最近20年來，已經廣泛的被丙型干擾素釋放試驗（interferon-gamma release assay）所取代。

結核菌素皮膚試驗最大的詬病，就是打入皮內的 purified protein derivatives（PPD），其實是含有許多結核菌的非特異性（nonspecific）抗原，

因此，可能因為之前卡介苗（Bacillus Calmette-Guérin 疫苗，簡稱 BCG）的接種或是曾經感染非結核分枝桿菌（nontuberculous mycobacteria）而造成偽陽性的檢測結果。這種檢測誤差，在台灣這樣普遍接種卡介苗、而且非結核分枝桿菌肺部疾病又高度盛行的國家，其狀況更為嚴重。此外，因為整個檢測的過程需要兩次的診視，對於忙碌的現代人而言，執行上便顯得相當的不近人情。

相反的，商業化的丙型干擾素釋放試劑所選用的抗原是結核菌的特異性抗原，例如 ESAT-6（early secreted antigenic substance-6 kD）、CFP-10（culture filtrated protein-10 kD）等，大多數的非典型分枝桿菌和卡介苗疫苗株都不具有這幾個抗原。受試者的週邊血液與這些特異性抗原經過隔夜體外培養刺激後，偵測免疫細胞所釋放之丙型干擾素，就可以得知宿主是否被結核菌感染過，整個過程只需要一次的診視，相對來講，比結核菌素皮膚試驗方便多了。

問題是，體內有針對結核菌的免疫反應，就代表現在一定是潛伏結核感染者嗎？或者，更精確的說，就一定代表目前體內還有活著的結核菌、未來可

能會進展成活動性結核病嗎？

### 結核菌的免疫反應 ≠ 潛伏結核感染

如下表一，丙型干擾素釋放試驗陽性，除了可能真的是潛伏結核感染者外，當然有可能是結核病人，甚至是已經自然痊癒或完成治療的陳舊性結核病人（就檢驗結果而言，這就是偽陽性）。而丙型干擾素釋放試驗的結果若為陰性，當然可能意味著個案從未被結核菌感染，或者是因為結核病造成的免疫抑制，導致試驗結果為陰性；當然，也有可能是因為個案體質或免疫上的特別使得雖然感染結核菌但卻沒有產生免疫反應（就檢驗結果而言，這就是偽陰性）。這些，都是目前丙型干擾素釋放試驗仍有待改善的缺陷。

▼ 表一、各種情況下體內針對結核菌的免疫反應

結核菌免疫反應	體內有菌存活		體內無菌存活
	活動性結核病	潛伏結核感染	
有	活動性結核病	潛伏結核感染	已清除結核菌 (偽陽性)
無	活動性結核病 (免疫抑制)	潛伏結核感染 (偽陰性)	未曾感染

### 結核菌的免疫反應 ≠ 未來會發生活動性結核病

另一個問題是，既然檢測的目的是希望能夠找出日後會發生活動性結核

病的個案提早治療，那麼，丙型干擾素釋放試驗究竟有沒有辦法準確的預測活

動性結核病的發生呢？這個問題的答案，也是讓人失望的！丙型干擾素釋放試驗對於發生活動性結核病的陽性預測率（positive predictive value），大約只有5%左右，也就是說，20個丙型干擾素釋放試驗陽性的個案，未來會發生結核病的可能也只有其中的1個。在這樣的前提下，等於每治療20個人，只有一個人真正受益，其他的19個人，都是無效用藥！

目前，學術界正積極地努力彌補這個重大的缺點。或許不久的將來，除了丙型干擾素釋放試驗以外，藉由同時檢測其他與結核菌發炎相關的免疫反應生物標記，能夠得到更好的陽性預測率，讓整個潛伏結核感染的公衛政策，更安全、更具成本效益！

### 目前的治療處方，夠安全嗎？

持續九個月、每天服用 isoniazid（INH）的潛伏結核感染治療處方（俗稱9H），是最傳統、使用最久的處方。療程實在太久，再加上有大約4%左右明顯肝功能異常的副作用，是這個處方最被人詬病的兩個缺點。持續四個月、每天服用 rifampin（RIF）的處方（俗稱4R），在完成率、肝毒性上，表現都比9H要好。隨著醫界、科學界不斷的努力，每週一次同時服用高劑量的 rifapentine（RPT）和 isoniazid（INH）

的短程處方（俗稱“速克伏”，英文縮寫為3HP）問世，由於它無可取代的方便性與低肝毒性，使得有史以來，終於有個處方，它的完成率可以超過九成。

然而，服用3HP處方的人，一半以上會出現藥物不良反應，雖然大多是短暫、可以自行恢復的症狀，但大約有5%至10%的個案，會出現比較嚴重的全身性藥物反應（systemic drug reaction），而導致暫時或永久中斷用藥。臺灣的本土資料顯示，全身性藥物反應的發生率是11.2%，其中以35~65歲（中年）這個族群最高（16.8%）、65歲以上（老年）族群次之（6.7%）、35歲以下（年輕）族群最低（4.8%）。但在老人族群中，有11.2%會產生血壓升高的副作用。這樣頗高的副作用發生率，並不是要讓我們拒絕治療潛伏結核感染、不是要讓我們的公共衛生政策走回頭路。我想，積極地去改善、解決這個問題，才是根本而正向的人生態度！該如何改善呢？下面兩個方向可以努力。

### 預知嚴重副作用的發生

誰會得病、誰會產生治療的副作用，往往跟個人的體質有關，就像同一個指標個案家族中的小孩，也並不是每個人都會被傳染然後發病。副作用會不會產生，也一樣如此。很多副作用，

“體質”扮演著很重要的角色，例如，N-乙醯轉移酶（N-acetyltransferase）的緩慢乙醯化者（slow acetylator），因為代謝 isoniazid 的速度較慢，容易造成具有肝毒性的中間代謝產物，因此有較高的機會在抗結核藥物治療中發生藥物性肝炎。如果，我們可以針對重要的藥物副作用，找出治療前就可以預測發生該副作用的生物標記，我們就可以預知那些個案，適合或不適合服用某個處方，這也正是精準醫療（precision medicine）的概念。類似這樣的研究，目前也都在世界各地如火如荼地展開，希望不久的將來，就能夠真正用在公衛政策和臨床治療上。

### 更短、更安全的治療處方

短程處方，一直是醫療上追求的理想！如果治療潛伏結核感染，只需要一週，很多執行上的問題，都可以迎刃而解。另外，是否有更新的處方，藥物副作用與過去的處方完全不同，如此之下，不同副作用的處方，可以用在不同共病的個案上。以目前的潛伏結核感染治療處方而言，雖然機率有高有低，但是都有肝毒性，因此對於肝臟衰竭、肝功能異常的個案（例如等待肝臟移植的肝衰竭病人），處方上幾乎沒有甚麼選擇。

目前，不少二線抗結核藥物，除了殺菌效果好、藥物的半衰期長以外，在組織當中也能夠達到高的藥物濃度。雖然這些藥物能不能夠用來做為潛伏結核感染的治療處方，仍有待科學研究的驗證，但，相信這是未來醫學界可以努力的方向。

### 目前的投藥過程，夠方便嗎？

相信大家都可以理解，一個沒有病的人，為了要預防一個不見得會發生、發生了也不見得會很嚴重的病，而必須服藥一段時間，如果沒有其他人的提醒的話，通常遵醫囑性會很低。有鑑於此，世界各國在潛伏結核感染的公共衛生政策當中，都會嘗試加入某些監督、提醒的方法，來增加服藥者的完成率。效果最直接、最顯著的，就是直接觀察治療（directly observed therapy，簡稱 DOT），也就是由訓練有素的關懷員，看著個案服下每一劑藥物。在此同時，也能夠關心個案是否有任何的副作用發生，希望能夠提早發現，提早處理。不過，畢竟這個方法，需要大量的公衛人力，而且，有些個案可能會覺得生活或是隱私受到相當程度的打擾、侵犯，甚至因此產生結核病的污名化。

隨著個人電子設備、通訊科技的進步，透過網路、手機進行視訊已經不

是難事。在臺灣，因為幾乎是百分之百的網路覆蓋率，再加上人手一機，使用視訊都治（eDOT）來確保個案的服藥順從性，先天上的條件應該比世界上許多國家要好得多。這樣的做法，不但無遠弗屆、全年無休，更可以節省人力、保護隱私。在新冠肺炎疫情的當下，更能夠減少人與人之間不必要的接觸。未來，如果能夠與其他慢性病衛教、照顧系統共同整合在一個遠距醫療的平台當中，相信更能夠為民眾提供無微不至的照顧！

總之，潛伏結核感染的控制，已經成為消除結核病的重點工作，其重要性，絕不亞於活動性結核病的治療。而且，藉由潛伏結核感染的診斷與治療，結核病已經變成一個可以預防的疾病。等到發病產生更大的傷害與後遺症時，才來服用更多的藥物，倒不如在疾病未發之際，接受較為單純的藥物治療，不但保障自己的健康，更能守護家人、朋友的安全。

終結結核，我們可以做的更好！

## 參考文獻

1. Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, et al. Latent tuberculosis: two centuries of confusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:142-8.
2. Huang HL, Lee MR, Chang MH, et al. Impact of age on outcome of rifapentine-based weekly therapy for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1064-71.
3. Huang HL, Lee JY, Lo YS, et al. Whole-blood 3-gene signature as a decision aid for rifapentine-based TB preventive therapy. *Clin Infect Dis* 2022;ciac003. Doi: 10.1093/cid/ciac003.
4. Denholm JT, Millan-Marcelo JC, Fiekert K. Latent tuberculosis infection and the EndTB strategy: ethical tensions and imperatives. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:21-6.