

新冠肺炎大流行對於結核病防治的挑戰： 以實驗室檢測的系統性因應為例

疾病管制署結核病研究中心 周如文

嚴重特殊傳染性肺炎（簡稱為新冠肺炎，COVID-19）全球大流行，有可能因為病例數過多或是相對應防治策略的施行，造成醫療及衛生體系沉重的負擔，進而對其他全球重大傳染病（例如：愛滋病、結核病及瘧疾等疾病）的防治所須的計畫性作為，造成重大干擾或甚至被迫中斷。

全球基金（Global Fund）每年動員及投資超過 40 億美元，運用於支應全球 100 多個國家/地區的當地專家，開展各項傳染性疾病的防治計畫。近期全球基金在防治愛滋病、結核病及瘧疾（Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria）的 2020 年成果報告（Results Report 2020, corporate_2020resultsreport_report_en.pdf）中，呼籲全球採取緊急投資行動，以保護過去幾十年來對抗愛滋病、結核病及瘧疾的努力成果，免得被新冠肺炎全球大流行的排擠效應所摧毀。成果報告指出，自 2002 年以來，全球基金夥伴已成功拯救 3,800 萬人的性命；尤其僅是 2019 年就成功的拯救

了 600 萬人，與 2018 年相比較，挽救的生命數量上升 20%。這個成就是由各相關機構及人員，包括實施國家政府（implementer governments）、多邊機構、雙邊合作夥伴、民間社會團體、受疾病影響的人們及私人部門，齊心努力的結果。這個顯著的進步有賴於提供服務的效率高、有效的個案發現及適切使用治療藥物、增加治療病人成功數、節省醫護產品成本，以及改善全球基金各個夥伴的協調合作。整體而言，自從全球基金開始投資的國家或地區，若是相較於愛滋病、結核病及瘧疾疫情相對高峰點時，所造成的每年染病死亡人數，已經大幅減少大約 50%。然而，在 2020 年成果報告中，指出因為新興的新冠肺炎所帶來的全球健康及公衛的衝擊，致使許多的傳染病防治績效可能會被抵銷及進展停滯。另外，由數學模型研究預測新冠肺炎對於結核病高負擔國家發生率及死亡率的影響，發現如果是短時間的終止結核病的防治作為，預估 5 年後會造成 1-4% 發生率及 2-6% 死亡率的上升；若是較長時間的終止相關作為，則影響度則會上升約 3 倍。這些

結論對於全球2035年終止結核病的願景，將是沉重的問題及挑戰。

且讓我們再進一步聚焦在結核病防治部分：全球基金投資的國家/地區在2019年的主要成果顯示，有570萬人已接受結核病治療，覆蓋率從2010年的48%增加到2018年的65%；有12.5萬名多重抗藥性結核病個案接受治療，以及169,571名兒童結核菌潛伏感染個案接受預防性治療。此外，藉由全球基金所提出的策略實施方案，世界衛生組織與「終止結核病夥伴（Stop TB Partnership）」所關注的13個結核病高負擔的國家，已成功的加快尋找出未知（missing）的結核病個案，包含未被診斷、未被治療及未被通報的結核病個案，降低可能的死亡個案或是在未被治療情況下繼續傳播疾病的個案。而且，這些13個結核病高負擔國家中，結核病報告與結核病發病率之間的差距已從2014年的49%下降到2018年的33%，十分不易。

然而，結核病防治效益目前正飽受到新冠肺炎的重大威脅。2020年度報告中亦揭示，新的結核病例的篩檢率下降高達75%，而這可能導致新感染個案數增加及疾病傳播的持續。然而全球



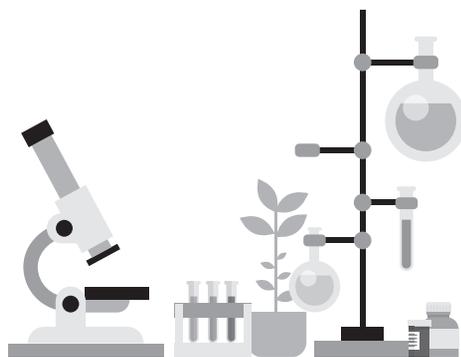
基金已迅速提出因應作為，以支持各國對付嚴峻的挑戰。事實上，由2020年3月開始，全球基金已批准103個國家級11個多國計畫，合併撥款約7億美元，以便提供增加對一線衛生工作人員進行的檢測、追蹤及保護，以對抗新冠肺炎；調整現有的結核病防治計畫，以確保防治進展；同時強化衛生系統運作以防崩潰，並準備好當新冠肺炎的治療藥物及疫苗可以供應時，可順利引用。

持續進展的新冠肺炎大流行，對全球醫療體系形成巨大的難題。快速發現病例及隔離個案，對於限制傳播並避免超出關鍵醫療基礎設施的容量限制甚為重要。因此，世界衛生組織強烈主張應該大幅增加全球對新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）的核糖核酸（ribonucleic acid, RNA）檢測能力。這項任務十分艱鉅，特別是在資源匱乏的國家/地區，已是缺乏廣佈的功能性微生物實驗室，更遑論專業的病毒實驗室。儘管其他例如2014-2016年發生在西非的伊波拉（Ebola）疫情，已經使得該區域有對傳染病大量監測及應變的投資；因而撒哈拉以南的非洲許多醫院、診所

及實驗室，在新冠肺炎大流行之前，已經可以最大量能運作因應。所以，世界衛生組織聯合外部評估（Joint External Evaluations, JEE）報告，建議為了因應國際的健康危害（例如新冠肺炎等傳染病的輸入），需要在整個撒哈拉以南的非洲地區，進行全面性的實驗室改善及精進。

全世界有四分之一的人口受到結核菌群（*Mycobacterium tuberculosis* complex）感染，可能導致的結核病仍然是全球健康的主要威脅之一。全球結核病照護的大幅改善，係藉由無論是在高及低資源情境下，實質的擴大使用高敏感度及特異度的分子檢測系統。實施策略包含運用近似即時護理（point-of-care），且易於操作的檢測系統，例如：卡匣盒式的 GeneXpert（Cepheid，<https://www.cepheid.com>）檢測平台；此外，具規模的高階中央實驗室大都有使用高通量聚合酶鏈鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）儀器。由於透過結核病檢驗架構，可以提供：較高的地理區域空間覆蓋範圍、既有的供應鏈及臨床網絡、受過處理空氣傳播病原訓練的專業技術人員，以及具備分析及生物安全設備。因此，利用結核病檢驗系統進行

新型冠狀病毒檢測具高度的潛力。實際上，世界衛生組織及終止結核病夥伴（Stop TB Partnership），最近各自發布指南（Tuberculosis and COVID-19. COVID-19: considerations for tuberculosis (TB) care. Geneva: The Organization; 2020 [cited 2020 May 6]. <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf>）及（Considerations for selection of SARS-CoV-2 diagnostics and potential multiplexing: a perspective to ensure continuity of care for people with TB. 2020 [cited 2020 Apr 15]. http://stoptb.org/assets/documents/covid/Considerations_for_selection_of_SARS-CoV-2_diagnostics.pdf）。但是，儘管需要採取快速的檢驗以確認感染個案，也絕不能因而犧牲檢測品質。因此，須特別重視如何準備將結核病實驗室分子檢測量能，轉化為新型冠狀病毒個案發現及研究，以及如何注意實驗品管相關重點。



❖ 建立常規患者照護所需的新型冠狀病毒檢測能力

結核病實驗室依功能任務及資源，可以分成數個不同服務階層（level），例如：中央實驗室、中階實驗室、周邊（peripheral）實驗室及定點照護（point of care）點。常用的數種結核病分子檢測平台亦可運用於新型冠狀病毒檢測，例如：(1) Cepheid GeneXpert；(2) Molbio Diagnostics Truenat Beta CoV；(3) Becton Dickinson BD MAX；(4) Roche Cobas 6800/8800；(4) Roch Abbott m2000。顯然，檢測方法的選用會因為設施環境、樣品通量（throughput）及操作時間長短等而有不同考量。因此，當在為各階層的結核病實驗室規劃及擬定新型冠狀病毒檢測策略時，建議至少須考慮5個面向：現有硬體及耗材、預期通量、採集點與實驗室之間的距離、可操作人員及其技術資格、以及價格。由於要配合快速推展的新檢測，最理想的是直接運用現有儀器設備。所以，可以考慮使用許多結核病實驗室已備有的 GeneXpert 平台儀器（全球約有 23,000 套系統）。此外，Xpert Xpress SARS-CoV-2 卡匣試劑已獲得美國食品和藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）的緊急使用批准（emergency use approval,



EUA)，可透過「終止結核病夥伴關係」的全球藥品基金（Global Drug Facility）獲得，儘管交貨時間可能仍需數個月，單一卡匣測試價格為 19.80 美元（約新台幣 600 元），對於高通量檢測需求的可行性仍備受考驗。此外，在許多地區型實驗室中，通常配置 2-4 個單槽的 GeneXpert 儀器供結核病檢測，因此很容易會被新型冠狀病毒的社區篩檢計畫完全佔據，而造成對新冠肺炎及結核病檢測的因應同時產生風險。再者，儘管技術人員具有 GeneXpert 的使用經驗是有幫助的，但仍需對 Xpert SARS-CoV-2 分析結果的解釋，進行額外的培訓。例如，與 Xpert MTB / RIF 不同，Xpert SARS-CoV-2 測定法，可能會得到推測（presumptive）為陽性的結果，針對此類個案將導致將更多的處置流程。此外，在一些資源較匱乏的初級或中級醫療機構，基於 PCR 核酸檢測只能在中央實驗室執行。因此，即使是採用相對

快速簡單的檢測方法，仍會延長報告時間。因此，規劃提供新型冠狀病毒測試的實驗室，必須完整評估可用的儀器是否能夠應付當前及預期的需求。例如：由於流行病的動態變化或檢測策略的改變，樣本數量可能會迅速增加，或者是其它場所設置額外的檢測實驗室，樣本數量可能會因而迅速減少。

類似考量也適用於人力資源的配置。儘管內部（in-house）自行開發的PCR相對價格便宜且使用具彈性，但與卡匣型的檢測相比，在執行技術層面上要求更高。需要嚴格的過程管控及更嚴謹的操作人員技能，以避免交叉污染、檢體錯置及造成PCR執行失敗等。反觀，卡匣試劑檢測系統提供容易使用及快速的檢測結果，但是代價則是須依賴於單一獨賣製造商，進行卡匣試劑供應及儀器設備維護。此外，由於各國持續競標購買有限的試劑，資源匱乏國家因為資金不足，造成採購足夠試劑的策略將受到限制。世界衛生組織與其他聯合國/國際組織，新近成立全球供應鏈工作小組（Global Supply Chain Task Force），以確保由數家生產新型冠狀病毒試劑的製造商，以合理的價格供應中、低收入國家。

針對在新型冠狀病毒感染大流行的現況，同步考量調整結核病的檢測需求是很重要的議題。例如，德國之中央實驗室發現在3月中旬至6月的新型冠狀病毒流行初期，結核病傳統檢驗的送驗檢體量減少，但對於結核病分子檢測的需求量卻是增加。這種改變很可能是因為其他中及初級結核病實驗室，將服務重點轉成新型冠狀病毒的PCR核酸檢測上。然而，雖然實驗室管理者將技術人員調整至新型冠狀病毒檢測服務，但是仍需要考量潛在的結核病檢測需求量能，並確保結核病的檢測服務不會間斷。

⊕ 考量生物安全及12項品質系統要件（Quality System Essentials）

測試結果準確性、及時性及可靠性的達成、維持及提高，是檢測實驗室的主要目標。與結核病同等重要的考量是：如果新型冠狀病毒檢驗結果被延遲或是假陰性，將會導致個案延誤診斷甚至誤判，從而危害到及時隔離及預防傳播關鍵。反之，假陽性結果則會浪費公共衛生資源，導致錯誤的流行病學證據，甚至可能導致個案蒙受汙名或排擠。因此，檢測實驗室必須有適當的實驗室品質管理系統架構，以提供安全、一致及可靠的檢測。

藉由世界衛生組織、美國疾病管制與預防中心及臨床和實驗室標準協會（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）聯合發布的實驗室品質管理指南，歸納出將結核病實驗室的檢測工作流程擴展到新型冠狀病毒檢測，所須注意的關鍵預防處置及管理要件。依據國際標準化組織（International Organization for Standardization, ISO）訂定的 15189 文件及 CLSI 訂定的 GP26-A3 文件，指出「12 項品質系統要件」係以 12 個相互關聯的主題為中心：組織、人員、設備、採購及庫存、過程控制、信息管理，文件及記錄、事件管理、評估、過程改進、利益相關者服務、以及設施和安全。所有前述 12 項要件均對於在結核病實驗室中，能否成功執行新型冠狀病毒檢測具有實質的意義。當考量 12 項品質系統要件時，針對分析工作流程進行必要的修正，但這只是其中的一小部分。實際上，還需要採行其他措施，包含人員培訓（例如，收集 COVID-19 測試檢體，完全不同於指導個案咳痰；以及品管指標的定義及有效性審查）、參與新型冠狀病毒能力試驗，以及不符合事項管理等。再者，需要仔細審查生物安全程序，並且必須以簡明、實用及易於理解的方式修改人員的操作 / 使用說明（instruction）。例

如：執行病毒繼代培養、病毒分離或中和試驗（neutralization assays）等程序，只允許由勝任的人員在生物安全性第 3 等級實驗室內執行。世界衛生組織已針對新型冠狀病毒使用提出生物安全建議（Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim guidance, 12 February 2020: World Health Organization; 2020）。

⊕ 利用結核病架構執行新型冠狀病毒研究

儘管備有完整配置及管理的生物安全第 3 等級設施，對於新型冠狀病毒研究所須的繼代培養，可能仍超出大多數結核病實驗室人員的專業範圍。然而，結核病相關社群高度認知到次世代定序（Next Generation Sequencing, NGS）發展的重要性，這項技術也適用於新型冠狀病毒的研究。NGS 在結核病防治的主要應用實例是：(1) 臨床結核菌株（也可能直接從臨床檢體分析）的抗藥性預測，及針對結核菌株經過藥物治療的適應演化研究；(2) 使用於追蹤區域、國內傳播或用於跨國結核病分子流行病監測及調查。因此，世界衛生組織已發布使用 NGS 檢測結核菌株抗藥相關突變的技術指引，而且有些國家（例如英國）已將結核病診斷及監測方

法轉換成 NGS，大量投資於硬體分析平台及軟體生物資訊 (bioinformatics) 所需的基礎架構。此外，在愈來愈多的結核病高盛行地區，也依據 12 項品質系統要件，建立 NGS 設施，包含數據分析及品質管控程序的實驗室工作流程。在建立工作流程及基礎架構的同時，正在密集培訓技術及研究人員，例如：透過致力於在抗藥性結核病高盛行地區的定序技術應用網絡 (SeqMDR TB-NET)，支援在吉爾吉斯 (Kyrgyzstan)、摩爾多瓦 (Moldova)、納米比亞 (Namibia)、莫桑比克 (Mozambique) 及埃斯瓦蒂尼 (原史瓦濟蘭) (Eswatini (former Swaziland)) 國家，運用 NGS 技術防治結核病 (<https://ghpp.de/en/projects/seqmdrtb-net>)。事實上，定序量能已納入當地及國際上的臨床與流行病學的研究網絡，原則上亦適合解決與新冠肺炎流行病相關的急迫性研究問題，例如：確定新冠肺炎的關鍵流行、臨床及病毒特徵等，特別是探討病毒在人類中傳播的能力。目前，新型冠狀病毒的 NGS 有數項定序協議 (protocols)，例如 ARTICnetwork nCoV-2019 (<https://artic.network/ncov-2019>)。在流行病的早期，就已經利用病毒定序了解新型冠狀病毒在全球不同地區的起源、傳播及演化及應用於突發

調查。藉由線上工具 (online tools) 收集新型冠狀病毒的基因序列，可使得全球對病毒的傳播及演化進行前瞻性監測。例如，在 GISAID 線上 hCoV-19 資料庫中，儲存 2019 年 12 月至 2020 年 8 月取得的 4,397 基因組 (<https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-appExternal>)。應對新冠肺炎下一階段的流行，對於人類疾病的群體監測及病毒的控制傳播，病毒基因序列大數據資訊 (例如：通過精確瞭解病毒在時間、地點、人類遷徙及其他決定因子等) 甚為關鍵。

另一方面，結核病或 / 及愛滋病毒共同感染，對於新冠肺炎的流行、臨床、病毒及免疫方面的影響相當重要，反之亦然。尤其當 3 大傳染病共同流行時，導致的結果更是難以臆測。此外，隨著全球重新關注結核病的積極主動發現，利用專屬於新冠肺炎社區研究的大量資源 (例如：家庭接觸者追蹤或血清陽性調查等)，可以與結核病檢測等防治策略聯結策劃，可同時提供結核病相關培訓、量能建置及未來研究所需。但是，在資源匱乏的狀態下，結核病、愛滋病毒及新冠肺炎的防治及研究社群也須仔細規劃及密切合作，以免造成基礎架構上過多的負擔。再者，強力的政策

支持、倡導及分配所需的共同流行傳染病防治資源至關重要。

✚ 結論

結核病實驗室可以成為增加全球新型冠狀病毒檢測及研究量能的重要資源。但是，擴展到病毒病原體的檢測仍值得仔細策劃。對於不同層級實驗室（初、中級及中央實驗室），挑戰將有所不同。儘管所有主要的分子結核病檢測系統都可以運用於新型冠狀病毒分析，但細部規劃對於配合需求的量能，操作員技能及可用資源仍是關鍵。降低的供應鏈（例如：試劑等）中斷的風險是另一項要件，並建議建立多於 1 種的新型冠狀病毒檢測方法，以確保服務連續性。因此，儘管利用全球的結核病檢測及研究基礎架構，可以增加新型冠狀病毒檢測量能及闡明新冠肺炎持續大流行期間的相關研究議題，但必須注意在任何時間及狀態下結核病檢測服務都不會中斷，以應對新冠肺炎的直接影響及降低對結核病防治的連鎖效應。

✚ 後記

台灣的結核病與新冠肺炎的檢驗工作基本上是分流的，由各自專責實驗室執行。然而，仍有少數結核病須支援或負擔新型冠狀病毒的檢測，使得結核

病檢體需要委外檢驗或更動例行檢驗流程，對報告時效性或是檢測陽性率可能的影響未明。此外，新冠肺炎流行初期，結核病送檢驗量有減少，也顯現於確診通報個案數的下降。結核病檢驗須至少在生物安全第 2 級負壓實驗室或生物安全第 3 級實驗室內執行，由於生物安全設施、設備及人員操作技術皆相當完備，使流行初期所需的新冠肺炎實驗室的指定得以順利進行，以及檢測量能逐步提升。另外，與結核病實驗室相同的是，新冠肺炎實驗室配置不只 1 種分子檢測方法可供適當及適時運用，譬如可以共用卡匣式 GeneXpert 平台。綜此，可預期整合式的疾病檢測，將可能是未來試劑與平台開發，以及實驗室工作流程規劃的趨勢。

