



行動時刻： 全方位面對抗藥結核

◎江振源／台北萬芳醫院主治醫師
台北醫學大學副教授
國際抗癆與肺部疾病聯盟顧問

全球的結核疫情

全球的結核疫情至今依然嚴重。世界衛生組織估計，全球每年有一千萬新發病的結核病人，相當於每 10 萬人有 133 位結核病人，其中 90% 是年齡 15 歲或更大的成人，64% 是男性，9% 感染了 HIV。主因是有大量的人已有潛伏結核感染。學者估計，全球 23% 的人口，十七億人，有潛伏結核感染。

結核病人是結核的主要傳染源，但是有些結核病人並未被診斷出來。以印尼為例，2017 年通報的結核病人，只佔估計結核病人總數 53%，約有 18% 的結核病人未診斷，另有 29% 雖有治療但未通報。

盛行率與通報率之比值 (prevalence to notification ratio) 有助於掌握結核病人的實際個案發現數與預估病人數的差距 (1)。



病人發現率越低，有治療但未通報的比例越高，或延遲診斷的情形越嚴重，盛行率與通報率之比值就越大。

近幾年許多國家的結核盛行率調查發現，細菌學陽性的肺結核病人，症狀篩查陰性的比率高達 30% - 70%。

病人對症狀的態度多樣，有些人不認為咳嗽是問題，因此被問及是否有症狀時，其反應是沒有 (症狀篩查陰性)。

如果只針對自覺有結核症狀者驗痰，症狀篩查陰性的肺結核病人，無法被診斷出來。因此，需要善用胸部 X 光檢查，才能提高病人發現率。

多重抗藥或 rifampicin 抗藥結核 (MDR/RR-TB)

世界衛生組織估計，2017 年，3.5% 的新結核病人和 18% 的再治結核病人罹患多重抗藥或 rifampicin 抗藥結核 (MDR/RR-TB)。新發病的 MDR/RR-TB 病人約有五萬六千人，其中 82% 是多重抗藥結核。

2017 年約有兩萬三千人死於 MDR/RR-TB。防治 MDR/RR-TB 困難重重。

首先，大量病人沒有機會接受藥物感受性試驗 (drug susceptibility testing)，無法得知是否感染 MDR/RR-TB。其次，有不少被診斷出罹患 MDR/RR-TB 的病人，常常因為經濟或其他種種因素，無法或不願意接受治療。

再者，接受治療的 MDR/RR-TB 病人，治療成功比例不高，全球平均約 55%，許多病人存活卻未治好，繼續

表一、世界衛生組織對 MDR/RR-TB 治療的新藥物分類

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁶	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS

傳播 MDR/RR-TB。低發現率與低治癒率，讓人對 MDR/RR-TB 的防治前景，多所懷疑。



世界衛生組織 MDR/RR-TB 新治療指引

2018 年 8 月，世界衛生組織發佈針對 MDR/RR-TB 新的治療指引，對於約 20 個月的長程治療，建議優先使用 bedaquiline, linezolid, fluoroquinolone, clofazimine, 和 cycloserine (表一)。

此建議是基於最近針對多重抗藥結核的治療的統合分析 (meta-analysis) 的結果，接受 linezolid, levofloxacin, carbapenems, moxifloxacin, bedaquiline, 或 clofazimine 治療的病人，比沒有接受這些藥物治療的病人，治療成功的比例較高。

接受 linezolid, levofloxacin, moxifloxacin, 或 bedaquiline 治療的病人，比沒有接受這些藥物治療的病人，死亡的比例較低。

需要注意的是，此統合分析的方法有其侷限。

1. 此統合分析針對每一種藥物單獨

分析，例如有使用 linezolid 治療的病人比上沒有接受 linezolid 治療的病人，分析中並未考慮其他合併使用的藥物。

因此，某一種藥物如果經常與較強的藥物合併使用，就會顯得比經常與較弱的藥物合併使用的藥物效果較好。

2. 此統合分析並未考慮病人在哪裡治療。MDR/RR-TB 的治療結果，不只與使用的藥物有關，還受其他因素影響。

資源有限地區，病人常因經濟以及其他因素，中斷治療，治療成功的比例往往低於資源相對充足的地區。

3. 因此，資源有限地區如果較常使用某一種藥物，而該藥物較少在資源相對充足的地區使用，例如資源有限地區較常使用 kanamycin，而資源相對充足的地區通常不使用 kanamycin，那麼如果忽略病人在哪裡治療，只比較接受 kanamycin 治療的病人與沒有接受 kanamycin 治療的病人的治療結果，發現接受 kanamycin 治療的病人的治療成



功的比例比沒有接受 kanamycin 治療的病人低，就不一定表示 kanamycin 無效，因為此分析方法並未妥善處理病人接受治療的環境條件的影響。

4. 此統合分析可能無法恰如其份地評估效力較弱的藥物的角色，因而產生矛盾的分析結果。

例如，前一次的統合分析，採用相同的分析方法，發現接受 prothionamide/ethionamide 治療的病人，比沒有接受 prothionamide/ethionamide 治療的病人，治療成功的比例較高。

而此次分析卻呈現相反的結果，接受 prothionamide/ethionamide 治療的病人與沒有接受 prothionamide/ethionamide 治療的病人相比，並沒有較高的治療成功的比例。

Cycloserine 也有類似的矛盾結果。前一次的統合分析發現，接受 cycloserine 治療的病人，並沒有比沒有接受 cycloserine 治療的病人，有較高的治療成功的比例。

而此次分析卻呈現，接受 cycloserine 治療的病人，比沒有接受 cycloserine 治療的病人，有較高的治療成功的比例。

5. 此統合分析針對每一種藥物單獨分析，分析中並未考慮其他合併使用的藥物，因此，對於如何組成一有效方案，例如 linezolid，bedaquiline 宜使用多久，所提供的信息並不完整。

最大的不確定性是，接受 bedaquiline, linezolid, fluoroquinolone, clofazimine, 和 cycloserine 約 20 個月的長程治療的 MDR/RR-TB 病人，治療成功的比例是多少，至今沒有答案。

標準化短程方案

世界衛生組織建議也可以使用 9-12 個月的標準化短程方案治療 MDR/RR-TB。

MDR/RR-TB 的標準化短程方案的設計人是 Armand Van Deun，他在孟加拉試用的標準化短程治療強化期使用 gatifloxacin(高劑量)，kanamycin, clofazimine,



prothionamide, isoniazid(高劑量), ethambutol, pyrazinamide 等 7 種藥，繼續期使用 gatifloxacin, clofazimine, ethambutol, pyrazinamide 等 4 種藥。

強化期 4 個月，治療 4 月末如果痰塗片陽性則延長為 5 個月，5 月末如果痰塗片依然陽性則延長至 6 個月；繼續期為 5 個月。

9-12 個月的標準化短程方案的成功率很高 (>80%)。

STREAM trial 是醫學史上針對 MDR/RR-TB 第一個完整的第三期臨床試驗，STREAM trial 比較 9 個月的標準化短程方案與世界衛生組織建議的 20 個月長程方案治療 MDR/RR-TB，結果發現 9 個月的標準化短程方案與 20 個月長程方案一樣好 (non-inferior)。



可持續發展目標與 MDR/RR-TB 的預防與治療

MDR/RR-TB 的預防與治療不易，須要妥善使用有效藥物組成好的治療方案，此外，還有藥物以外的因素需要考量。

MDR/RR-TB 的預防與治療需要提升到聯合國可持續發展目標 Sustainable Development Goals (SDGs) 的架構下來進行。

聯合國可持續發展目標包括

- 終結貧窮 (Goal 1. End poverty in all its forms everywhere)
- 終結飢餓 (Goal 2. End hunger, achieve food security and improved nutrition and promote sustainable agriculture)
- 確保健康生活與促進全球人民幸福 (Goal 3. Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages)，
- 推動可持續性全面性的經濟成長並確保人人有工作 (Goal 8. Promote sustained, inclusive and sustainable economic growth, full and productive employment and decent work for all)

這些都與健康及結核防治有關。

Goal 3 設下 2030 年終結愛滋，結核，瘧疾等傳染性疾病的指標 (Target 3.3, By 2030, end the epidemics of AIDS, tuberculosis, malaria and neglected tropical diseases and

combat hepatitis, water-borne diseases and other communicable diseases); 並且強調全面的醫療照護, 確保基本的醫藥服務與疫苗, 並保護病人免於財務的巨大風險 (3.8 Achieve universal health coverage, including financial risk protection, access to quality essential health-care services and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines and vaccines for all)。

End TB strategy

世界衛生組織 2016 年啟動的 End TB strategy 與聯合國可持續發展目標相呼應。

End TB Strategy 涵蓋 2016-2035 年, 設有三大指標。相較於 2015 年之基準, 希望於 2035 年達成結核死亡人數 (the absolute number of TB deaths) 減少 95%, 結核發生率 (the TB incidence rate) 下降 90% (結核病發生率每 10 萬人口 10 例以下); 並且希望於 2020 年時沒有任何結核病人及其家庭因為結核病有災難性的支出 (TB-affected households experiencing catastrophic costs due to TB)。

End TB Strategy 有三大支柱:

1. 整合性病人為中心的照護與預防 (integrated, patient-centred care and prevention);
2. 大開大闔的政策與支持系統 (bold policies and supportive systems);
3. 強化研究與創新 (intensified research and innovation)。

整合性病人為中心的照護與預防的技術面, 包括:

1. 早期診斷結核, 全面執行藥物感受性試驗, 系統篩查接觸者與高危人群 (Early diagnosis of TB including universal drug-susceptibility testing, and systematic screening of contacts and high-risk groups)
2. 治療所有結核病人包括抗藥結核, 並妥善協助病人 (Treatment of all people with TB including drug-resistant TB, and patient support)
3. TB/HIV 協同防治, 並處理共病 (Collaborative TB/HIV activities, and management of comorbidities)

4. 提供高危險人群潛伏結核感染治療，並以疫苗預防結核 (Preventive treatment of persons at high risk, and vaccination against TB)



莫斯科部長級會議與 聯合國高峰會

為有效推進 End TB Strategy 的執行，世界衛生組織於 2017 年 11 月 16-17 日在莫斯科舉辦全球部長級會議，希望透過跨部會合作在可持續發展年代終結結核 (Ending TB in the sustainable era: a multisectoral response)。

莫斯科宣言 (Moscow declaration to End TB) 確認聯合國可持續發展目標 2030 年終結結核的承諾，認知要轉變對抗結核的模式，必須透過高層次的跨部會合作以面對所有結核疫情的影響因素 (address all the determinants of the TB epidemic)，快步推進全面的醫療照護，確保基本的醫療服務，並動員國內外資源與資金，推動研究，快速引進新診斷與新藥。

2018 年 9 月 26 日，聯合國在紐約舉辦終結結核高峰會，與會各國元首宣誓聯手一起終結結核 (United to

End Tuberculosis: an urgent global response to a global epidemic)。

紐約宣言對經過多年努力結核疫情依然嚴重此一事實表示憂慮；結核病給病人及其家屬帶來巨大的心理，經濟，社會各方面的負擔，需要施行以病人為中心，社區性服務為基礎，兼顧性別與人權的全方位措施，並承諾克服造成全球危機的 MDR/RR-TB。

MDR/RR-TB 台灣模式

2007 年，為了因應 MDR/RR-TB 的挑戰，疾病管制署克服種種困難，編列預算，強化早期診斷結核，全面執行藥物感受性試驗，並組建含有 5 大團隊的 Taiwan MDR-TB Consortium (TMTc)，對 MDR/RR-TB 提供以病人為中心，社區性服務為基礎，必要時短期住院，移除病人經濟負擔的全方位措施，建立獨特的 MDR/RR-TB 的台灣照護模式。

在政府資金支持，醫院配合，訓練有素的醫療團隊與公共衛生系統通力合作下，TMTc 達成多重抗藥結核的高成功治療率與低失落率，抗藥結核疫情因此逐年下降 (12)，是難得的 MDR/RR-TB 的照護典範。