

第十四屆澳台滬粵港 結核病控制學術討論會紀實

◎楊文達／衛生福利部台中醫院

本次大會共有來自兩岸五地共五十幾位代表參加，台灣防癆屆代表由余明治理事長帶領蘇維鈞理事、王振源理事、黃勝仁主任、丁艷玲護理師、劉怡芳秘書及本人共七位代表及兩位眷屬參加，大會前一天下午五點抵達澳門機場後，由主辦單位澳門胸肺病暨防癆協會梅建副監事長接待，驅車前往入住當地 Ascott Macau 酒店，充分休息並準備 11 月 24 日學術大會。

第 14 屆兩岸五地結核病控制學術研討會會場安排在美高美 (MGM) 多功能宴會廳舉行，上午九點整第一個講題上海復旦大學徐飈教授報告以 28 位廈門市 MDR-TB 病人為對象，於服用第二線抗結核藥物治療後第 2 週、第 4 週及第 8 週採集血樣 HPLC 串聯質譜法 (mass spectrometry) 監測血中抗結核藥物濃度，發現不少案例血中某些藥物濃度偏低，期望藉著多觀察點監測藥物動力學 AUC/MIC 指

標，結合臨床治療反應、痰培養陰轉時間、生活品質及治療結果的關係，希望這套模板可以應用到兒童結核病例，結核病合併糖尿病或結核 / 愛滋共病，腸胃吸收功能低下及延遲陰轉的特殊個案，進行血中藥物濃度監測，以避免治療失敗或產生抗藥性或副作用。

香港衛生署陳志權顧問報告學校群聚結核病分析，依據維基百科記述；香港人口約 744.89 萬，面積 1106 平方公里，人口密度 6777 人 / 平方公里居世界第 4 位，香港 2017 年結核病通報發生率初估為每十萬人口 58.27 人，年齡介於 3-24 間案例 283 人 (6.6%)，由於地狹人稠的環境因素，2017 年共發生 15 件校園群突發案例，通報案例 2-15 人不等，大部份 (86.7%) 發生在中學及大專院校，然而經變異性重複序列 Variable number tandem repeat (VNTR) 分



析顯示只有五個族群 (outbreak) 中的病例菌株無法區分 (具關聯性)，其餘 7 宗不具關聯性，有 3 件無法分析，但流行病學判斷可能相關！咳嗽大於兩個月的個案有 4 例，胸部 X 光有空洞病灶者有 4 例，顯示傳染性個案延誤就醫情形不容忽視，講者總結：在社區及學校加強健康教育，以減少社會對結核病人的負面標籤及歧視，以利於結核個案的早期發現，是控制校園結核病最有效的方法！

中國大陸防癆協會副理事長發表卡介苗在防控策略中的新認識，面對結核病疫情控制困難研發新疫苗一直是研究重點，目前 51 個開發中的結核疫苗還未通過臨床試驗確認，2013 年 MVA85A 疫苗應用在補強卡介苗效果已證實失敗！

回顧世界衛生組織 (WHO)1995 年不主張卡介苗追加接種 (復種)，到 1997 年的廢止接種，到 2004 年的高發病地區新生兒接種卡介苗後，結核菌素測驗反應陰性者可再復種，或 MDRTB 接觸成人結核菌素測驗反應陰性者可考慮接種及最近 2015 年再度重申不需要追接種卡介苗 --- 等近 20 年來策略的改變，是否適用在每一個國家仍有討論空間。

卡介苗接種後第一年大約有 80% 的保護率，10-15 年後可能還有 60% 的保護率，這段期間發病個案大部分是沒有症狀的或培養陰性的個案。可能也與卡介苗的接種有關，14 歲以後的青少年是另一個發病高峰期，可能與卡介苗保護力逐漸衰退有關連。

中國大陸目前針對入伍新兵結核菌素皮膚測試陰性者仍有復種卡介苗政策，其他如居住在結核病及麻瘋病或潰瘍性分枝桿菌盛行地區是否可以考慮復種卡介苗政策，或上述提到的卡介苗保護效果逐漸減弱且免疫系統尚未臻成熟的青少年族群，先做小規模的卡介苗復種對照試驗，乃至於針對兒童及成人卡介苗注射劑量是否不同？講者強調可以邀請相關專家學者再討論。

澳門胸肺病暨防癆協會張曉戰顧問醫師，分享了兩例肺部龜形分枝桿菌 (*M. chelonae*) 治療經驗分析，*M.chelonae* 是一種快速生長型非結核分枝桿菌 (NTM)，感染部位以皮膚、軟組織及骨頭病變居多，在免疫功能缺損病人亦有機會造成擴散型感染，至於肺部感染較為罕見。

依據 2007 年美國胸腔學會 (ATS) 建議治療處方以 Clarithromycin 加



上另一種藥物敏感性試驗證實有效的抗生素為主，過去文獻提到下列藥物在體外試驗的敏感性；tobramycin (100%)，clarithromycin (100%)，linezolid (90%)，imipenem (60%)，amikacin (50%)，clofazimine，doxycycline (25%)，and ciprofloxacin (20%)。治療時間建議持續到痰培養陰轉後 12 個月。

2016 年 BTS 則沒有治療建議處方。兩個案例都是中年女性，過去皆有結核病治療病史，臨床症狀以咳嗽有痰及咳血表現，胸部 X 光及電腦斷層影像學變化以支氣管擴張、纖維鈣化病灶或肋膜增厚及肺氣腫變化為主，個案一 2005 年就發現 M.chelonae，但接受 Clarithromycin 治療後發生腸胃道副作用！因有空洞變化及不易控制的咳血症狀，於 2012 年接受右上肺葉切除手術，術後傷口癒合差產生氣管肋膜瘻管，長期滲液流膿，期間還發生幾次次發性細菌感染，因腸胃道嚴重副作用拒絕抗生素治療，2017 年死亡。

案例 2 合併糖尿病，2013 診斷後接受七個多月治療，同樣遭遇腸胃道嚴重副作用，病人及家屬拒絕治療，2 年後因肺部細菌及黴菌感染死亡。

積極併用內外科治療存活期較長，但要面對治療相關副作用！

香港代表鄭國釗醫師報告香港使用 Delamanid 治療 MDR-TB 的初期經驗，香港 MDR-TB 約佔所有結核病人的 1%，2012 年 12 月至 2016 年 12 月共有 11 例 pre-XDR-TB 個案在政府胸肺科診所接受治療的經驗，這些個案對 Fluoroquinolone、二線抗結核注射藥物 (Pre-XDR) 或對兩者 (XDR-TB) 均有抗藥性，相對於香港台灣這幾年使用 badaquiline 的個案較多。

這 11 個案例中，有 8 例是同時併用 Linezolid 及 Delamanid，有 3 例個案是先使用 Linezolid (2 例因副作用) 後再使用 Delamanid。除一例治療失敗，其他個案都在 3 個月內痰液培養轉陰，沒有個案因 QT 期間延長而停用 Delamanid，可安全服用 6-8 個月，為配合每日一次都治治療，前 1-2 個月 Delamanid 是 100 毫克每天兩次，以後可調整為 200 毫克每天一次，除 4 例因糖尿病血糖控制不良療程延長到 20 個月以上，其他個案療程均可縮短到 12-15 個月。

2018 年 WHO 對 MDR-TB 的治療建議已將 Bedaquiline 及



Linezolid 列為與 levofloxacin/moxifloxacin 同等級的第一優先 (Group A) 藥物，第二優先選用藥物 (Group B) 包括 clofazimine 及 cycloserine/terizidone，如有效藥物少於 5 種，需再從 Group C 藥物包括 Ethambutol，Denamanid，pyrazinamide，imipenem-cilastatin，meropenem，amikacin (streptomycin)，ethionamide / prothionamide，p-aminosalicylic acid 名單中選用，雖然 Delamanid 目前因為使用超過 6 個月以上的安全性尚未有足夠的證據，WHO 僅將該藥物歸在 Group C 建議藥物名單，但有一個針對 481 例 MDR-TB 治療的研究，發現加用 Denamanid 的病人治療後 2 個月痰液結核菌培養轉陰的比例提升 29%，目前 Denamanid 在日本及其他亞洲國家包括台灣都已將該藥物列入 pre-XDR TB 的推薦藥物名單。

澳門代表寧湘妍醫師報告抗結核藥物引起肝炎的案例分析，藥物性肝炎有許多不同的定義；包括 GPT 大於正常值上限 3 倍且臨床出現肝炎相關症狀，或沒有臨床症狀但 GPT 大於正常值上限 5 倍或 Alkaline-P 大於正常值上限 2 倍，或血中總膽黃素

(Total bilirubin) 大於 1.5mg% 等均有人引用，發生率從 5%-28% 均有人報告，澳門 2015-2017 年發生率分別是 4%、7.38% 及 4.97%，死亡率約在 0.3%-0.4%。肝功能改善後再慢慢加上 (re-challenge) 抗結核藥物，在發生肝炎的比率仍有 12%，是每位治療結核病的醫師必須小心因應的挑戰！

抗結核藥物性肝炎比較常發生在使用抗結核藥物後 12 週以內，以前文獻提到危險因子包括年紀較大、女性、原來就有肝臟疾病或其他共病、酒癮、B 型或 C 型肝炎病毒帶原者、及多形性基因表現。

過去三年澳門結核病個案發生藥物性肝炎的危險因子分析發現，合併慢性肝臟疾患（由 16.7% 降到 7%）及其他共病的比率（由 33% 降到 8.3%）逐年減少，但 2018 年 1-8 月發現原來就有肝臟疾病的病人發生藥物性肝炎的比例卻明顯增加（由 16.7% 增加到 41%），未合併慢性肝臟疾病者發生藥物性肝炎的比例也增加了兩倍，推測可能與最近藥物的品質或原料有關係，加強監控藥物質量及透過基因資料庫研究或可降低藥物性肝炎發生的風險。



廣東代表張國良博士，2007-2009年曾在上海巴斯德學院研究有關傳染病被動免疫，2015-2016也到澳洲雪梨大學主攻感染免疫調控和宿主易感基因研究。

本次在大會發表 IGRA 在活動性結核病診斷中的應用。針對 8 萬多位不同都會區接觸者同時接受結核菌素皮膚測試 (TST) 及 IGRA 檢測結果，TST 陽性率約 15.5%-41.6%，IGRA 陽性率約在 13.4% – 19.8%。IGRA 做為診斷 LTBI 的檢測工具已獲得 WHO 的認可及推廣，多數研究也支持 IGRA 可以取代 TST。

大陸自行研發含有 EAST-6 及其他 polypeptides 的結核菌診斷試劑盒 (ELISPOT assay)，其敏感性 83%、特異性 76.6% 與 IGRA-TB-Gold 一致性達 80%。但檢驗成本可降低一半！

由於不同國家或地區人群淋巴細胞抗原 (HLA) 的分佈、卡介苗接種現況及結核病盛行率不同，IGRA 結果會有所差異，免疫功能較差的族群對 IGRA 的反應較差，針對週邊血液以外的檢體如胸水或肺泡灌洗液 (BAL) 進行感染監測也許會有更高的敏感性

與特異性。由於 IGRA 仍無法區分潛伏性感染與活動性結核，下一段報告也許可以為這個難題提供一線曙光！

王振源理事進一步報告有關活動性結核病巨噬細胞引發的 1b 介白素 (Interleukin-1 β) 反應與 LTBI 個案有明顯不同，針對 12 例結核病人、12 位潛伏性感染者及 23 位健康者三個族群，從周邊血液分離出單核球，經體外培養技術及以 M-CSF 誘導分化為巨噬細胞，活化的巨噬細胞在電子顯微鏡下可觀察到樹突狀外觀且 CD14 的表現變弱。

三組活化後的巨噬細胞接受不同濃度的 EAST-6 刺激以後 6 小時後，潛伏性感染組及健康組的 IL-1 β mRNA 表現顯著高於結核病組，觀察 8 位潛伏性感染者及 8 位結核病人經活化巨噬細胞接受 EAST-6 刺激 24 小時後的 TNF- α mRNA 及 IL- β mRNA 變化，發現 EAST-6 刺激以後 TNF- α mRNA 在 6 小時的濃度明顯高於刺激後 24 小時，相反地，IL- β mRNA 則是 24 小時高於 6 小時的表現，但在結核病組已是欲振乏力！據此可推論不同結核菌感染階段，發炎體 (inflammasome) 反應有所不同，可以用來預測活動性結核病的發生。



本人報告境外移入結核病結核病防治的挑戰，新加坡這個外來移民佔 1/4 的國家，近 10 年來結核病發生率一直停滯在每 10 萬人口 40 人左右，相反的台灣外籍勞工在 2017 年底約 67 萬 6 千人，佔總人口的 2.8%，衝擊相對小很多。但根據 WHO2017 年結核病年報，台灣外籍勞工主要輸入國結核病發生率印尼每 10 萬人口 391 人，越南每 10 萬人口 133 人，菲律賓每 10 萬人 554 人，泰國每 10 萬人口 172 人，境外移入結核病仍是值得重視的問題！

統計衛生福利部台中醫院 2012 年 1 月至 2018 年 7 月間，外籍人士胸部 X 光異常轉介至本院複查胸部 X 光計 3621 人，男性佔 50.40%，平均年齡 31.5±7.6 歲，經本院胸部 X 光檢查後判定合格者 2135 人 (59%)，無法排除 (疑似) TB 而開立痰液分枝桿菌塗片及培養檢驗計 1486 人 (41.01%)。其中接受電腦斷層 (CT) 檢查 613 人 (41.25%)，使用抗生素治療以輔助診斷 911 人 (61.31%)，最後無法排除活動性結核病共 586 人 (佔驗痰人數的 39.43%)。

其中細菌學確診 162 人 (27.65%)，其他 72.35% 為臨床診斷，由於這些外籍勞工胸部 X 光 80% 為輕度病

灶，也幾乎沒有臨床症狀，參考菲律賓 2016 盛行調查經驗，胸部 X 光篩檢仍為結核病高盛行國家發現結核個案的診斷工具！接受電腦斷層檢查個案，排除活動性結核病 44%，診斷結核病 56%，對輕度 X 光異常或纖維浸潤病灶鑒別診斷仍有相當助益！

由於 37.82% 剛入境胸部 X 光就發現疑似結核病病灶，突顯境外健康檢查把關不夠嚴密！儘管台灣疾病管制署自 2015 年 7 月起，已公告除了多重抗藥結核病以外的結核個案，經僱主同意且願意接受衛生機關都治治療的外籍勞工，可以不必遣返得以留在台灣治療，本院診斷個案近年來留在本院台接受治療的比例仍只有 4-5 成，有待全民一起努力去標籤化，響應全球健康照護 (Universal Health Care) 不放棄任何一位結核病人的呼籲。

以上針對這次參與兩岸五地結核病交流盛會的學術心得，借本會會刊與所有會員及結核同好分享，由於只憑大會摘要，沒有詳細簡報資料，部分內容如有曲解或誤植，還請當天一起與會的幾位先進補充指教！