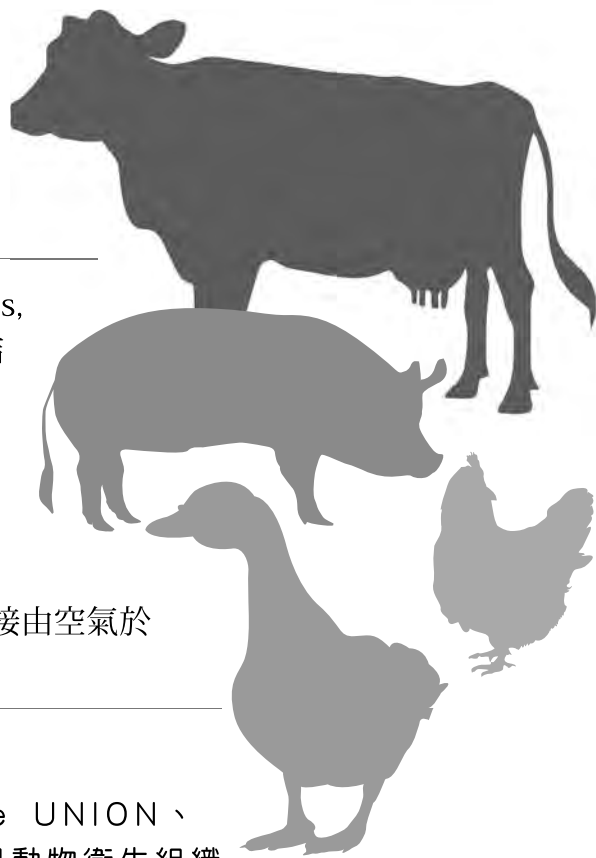


# 人畜共通結核病

◎周如文／衛生福利部疾病管制署

人畜共通結核病 (zoonotic tuberculosis, zoonotic TB) 存在已久, 在人類主要因結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*), 而在動物是由牛型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) 感染導致, 二者皆屬於結核菌群 (*M. tuberculosis complex*), 對人及動物之健康影響甚劇。常見之傳播途徑為食用未經殺菌之乳製品及未經適當烹煮之肉類, 或直接或由空氣於人畜間相互傳播。



於 2017 年召開之 G20 高峰會中, 各國領袖共同宣誓「Sharping an interconnected world」, 藉防疫一體 (One Health) 解決抗藥性傳播及結核病研究發展之需求。其實, 2014 年國際抗癆聯盟 (the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, The UNION) 即針對人畜共通結核病成立工作小組; 至 2016 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 及 The UNION 著手「Roadmap for Zoonotic TB」指引準備工作, 並於 2017 年在墨西哥瓜達拉哈拉舉辦之第 48 屆 The UNION 年會中, 由 WHO、

The UNION、

世界動物衛生組織

(World Organization for Animal Health, OIE) 及聯合國糧農組織 (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) 正式發刊。其中, 依據 3 主軸提出 10 項優先重要防治策略。

## 主軸 1 動物牛型結核病

2015-2016 年間, 共有 179 國家向 OIE 通報動物牛型結核病事件。人畜共通結核病主要之帶原動物宿主為: 牛及其他畜產動物 (如綿羊、山羊、鹿等) 或其他野生動物。

全球主要的動物結核病絕大部分是感染 *M. bovis* 造成，病癥為：肉芽腫結節、乾酪狀結節及鈣化，主要發生於頭胸部淋巴結或腸系膜淋巴結；亦會生成厚壁包膜覆蓋膿液及鈣化中心。高收入國家（含臺灣）採用「檢測及撲殺 (test-and-slaughter)」策略，以遏止疾病之散佈，導致動物牛型結核病常造成嚴重之經濟損失。*M. bovis* 會透過飛沫及未殺菌完全畜產品，如：未經巴斯德滅菌的乳製品或生食肉品或生飲血液等，造成傳播。

皮內結核菌素測試 (tuberculin skin test, TST)，可以篩檢出早期感染但尚未有病灶之牲畜。所以撲滅時，檢出 TST 陽性之牛隻，常不具有結核臨床病表徵，新檢測工具仍須積極開發；但是，此策略程序在部分國家的確達成清除牛結核病目標。

因此，屠宰場及畜牧場人員為 *M. bovis* 感染之高危險群。相關研究亦發現某些野生動物會保存 (maintain) 病原，成為具 *M. bovis* 感染性帶原者 (reservoir)，而傳染給牛、鹿及其他畜牧場動物。例如：在南非 (African buffalo)、英國及愛爾蘭 (European badgers)、美國 (elk 及 white-tailed deer) 及紐西蘭 (brush-tail possums) 等。

臺灣自 1956 年起，即建立動物結核病的監測系統，強制對於牛及羊隻

以結核菌素皮內試驗進行檢測，陽性結果的動物一律採取撲殺的策略。2005 年行政院農業委員會（農委會）針對 111,412 頭牛及 73,396 頭羊進行結核菌素檢測，分別發現 188 (0.17%) 及 148 (0.2%) 件陽性反應。

另外，相較易受驚嚇鹿隻之防疫管理，則採取非強迫性，由畜產業者主動申請檢測。1987-1991 年農委會家畜防治所曾進行鹿隻結核菌素測試，陽性率達 3-7.9%。

## 主軸 2 人類牛型結核病

*M. bovis* 導致人類感染結核病之研究報告不多，西方各國在未引入巴斯德滅菌法前，會因飲用生乳致病。2016 年 WHO 預估全球約有 147,000 人類牛型結核病新個案，造成 12,500 人死亡。然而資料僅來自少數高收入國家，且因缺乏適當實驗室工具進行全面監測，此數據並不準確。依據資料有些國家的結核病個案，約有 10% 為 *M. bovis* 感染所致。*M. bovis* 因先天會對治療結核病之第一線藥物 pyrazinamide 抗藥，甚至對 rifampicin 及 isoniazid 具抗藥性，恐造成臨床治療疑慮及導致多重抗藥之產生，亦成為整體國家結核病防治上之挑戰。

依據全球人類感染 *M. bovis* 流行病學資料顯示：非洲地區感染 *M. bovis*



約占該區所有結核病的 2.8%，最嚴重的 3 個國家，衣索比亞、奈及利亞及坦尚尼亞，*M. bovis* 約占該國所有結核病的 17%、15.4% 及 26.1%；美洲地區感染 *M. bovis* 約占該區所有結核病的 0.3%，墨西哥為該區最嚴重的區域，*M. bovis* 約占該國所有結核病的 7.6%。

在美國人類牛型結核病經公共衛生流行病調查，發現明顯與西班牙裔社區相關，尤其是來自墨西哥。經由實驗室驗證，顯示感染起因與文化習慣上嗜食未經巴斯德滅菌而遭汙染起司製品相關。而歐洲感染 *M. bovis* 約占該區所有結核病的 0.4%，西班牙曾發生 2 起因多重抗藥 *M. bovis* 造成之院內感染。東地中海區域，埃及佔 2.2% 與東非吉布地佔 0.6%。西太平洋區澳洲、紐西蘭及中國，則分別為 0.2%、2.7% 及 0.2%。

2004-2005 年間，疾病管制局分枝桿菌參考實驗室針對例行保存結核菌株進行分析，於 3,321 單一個案單株菌株中，以間隔寡核苷酸分子分型 (spacer oligonucleotide typing, spoligotyping) 進行篩檢，並以商用 GenoType MTBC 試劑及多重聚合酶連鎖反應 (multiplex polymerase chain reaction, multiplex-PCR) 進行鑑定。其中，0.5% (15/3,321) 確認為 *M. bovis* 感染。個案平均年齡

為 62.2 歲，12 例 (80%) 為男性，9 例 (60%) 為原住民 (OR=8.3, 95% CI 3.0 - 23.5)，10 例 (66.7%) 為新感染結核病個案，73% 個案 (11/15) 來自臺灣東部 (OR=7.4, 95% CI 2.4 - 23.4)，而本次分析菌株總數 3,321 菌株僅 903 (27.2%) 株來自東部。

流行病學調查僅發現其中 2 例確實有畜產動物接觸史。所有 *M. bovis* 菌株基因分型均為 ST684，與 spoligotyping 之 SpolDB4 基因資料庫中，主要 3 種基因型 ST482、683 及 479 有所不同。

## 主軸 2 契機及優先重要策略

WHO 2016-2020 年全球結核病根除計畫中，具體指明與牲畜接觸者為結核病高危險族群。WHO、FAO 及 OIE 最新公開之「Roadmap for Zoonotic TB」中，依據改善科學證據、降低人畜間傳播及加強跨單位部門之合作之主軸，提出以下 10 項優先重要防治策略：

### 1 改善科學證據

(Improve the scientific evidence base)

1. 收集及報導完整正確之人畜共同結核病數據 (Collect and report more complete and accurate data from human and animal populations)



目前有的監測資料僅來自少數高收入且低結核病盛行率國家。因此，急須建立系統性監測系統或計畫，以完整收集及正確分析人類牛型結核病發生率，加強監測及通報畜產及野生動物之牛型結核病盛行情形。建議人與畜之健康及疫病防治部門應密切合作，引用適當實驗室診斷工具，並建置通報系統即時互通訊息。

## 2. 改善人類牛型結核病診斷 (Improve diagnosis in people)

提升及擴展適當診斷工具及方法之使用量能，以進行 *M. tuberculosis* 及 *M. bovis* 鑑別診斷。加強實驗室診斷量能，以建立有效監測系統。目前的快速診斷工具，大都無法鑑別 *M. tuberculosis* 或 *M. bovis*，使牛型結核病例因誤判成 *M. tuberculosis* 感染之結核病而被低估。

*M. bovis* 雖可由聚合酶連鎖反應 (PCR) 或序列分析檢測，但所須資源造成在許多國家無法施行。再者，檢測人類牛型結核病所須採集之適當肺外檢體，也會因為資源問題而有限制。此外，因為 *M. bovis* 有先天抗藥性問題，執行抗藥性試驗具有必要性，以提供適當之治療。

## 3. 解決研究落差 (Address research gaps)

須辨認人畜共同結核病之研究落差，包含流行病學、診斷工具、疫苗、有效療方、健康體系及獸醫服務之防治協調等，以達成共同防治目標。現況上，仍須加強研究部分包含：跨部門流行病學研究，以瞭解不同族群間直接及間接傳播模式；利用基因體數據之模型研究，以瞭解多重品系 (multispecies) 間之傳播；探討不同病原感染後，與宿主間之關聯性、臨床表徵與免疫反應等，以提供疫苗開發參考；由治療成果，評估改善治療處方之必要性；瞭解因為文化及社會經濟因素，無法推行乳製品加熱原因；利用運籌學，探討以創新保險制度給付牲畜損失；及開發牲畜用疫苗等。

## 2 降低人畜間傳播

(Reduce transmission at the animal-human interface)

### 1. 確保食物安全 (Ensure safer food)

重點在發展改善食物安全之實施策略。家戶或商業食物安全操作，是防治人類牛型結核病之根本。預防 *M. bovis* 感染各項作為，亦可有效防治由其他病原 (如：*Escherichia coli*, *Salmonella* 及 *Listeria spp.* 等) 所引起之食媒性疾病。巴斯德殺菌法之運用及屠體衛生檢查，可確保食物鏈安全性及追溯感染發生場域。

### 2. 改善動物健康 (Improve animal health)

發展動物健康部門量能，以降低牲畜結核病之盛行。透過國家獸醫服務部門實施之增進動物健康策略，除有利於經濟發展外，進一步可改善食品安全及降低人類牛型結核病風險。

雖然 OIE 「Terrestrial Animal Health Code」及「Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals」之已制定國際診斷及監測相關標準，但是實際施行時仍會面臨困難，包含：診斷量能限制、通報及分析架構薄弱、健康管理計畫所需資源缺乏。

至於，有些野生動物有保存 (maintain) *M. bovis* 病原及再度感染之問題，會造成牲畜感染風險；而有些野生動物只是溢出 (spillover) 宿主，不一定具傳播能力。仍須跨部門之共同研究，清楚解析關聯後，才得制定有效防制策略。

### 3. 降低人類風險 (Reduce the risk to people)

重點在於確認高危險族群及造成傳染之途徑。要預防人類染病，須降低人畜間之曝露與傳播風險。雖然已知人類感染結核病之主要傳播途徑，但需考量相關潛在的社會文化和經濟等，造成傳播之原因，以便宣導更安全之替代處置方式。

另可以使用基因序列分析 (whole genome sequencing) 方式，探討傳播機制與途徑、感染源及抗藥性。至於，高危險族群之界定可包含：與動物密切接觸之落後區域或游牧族群、高危險群職群 (如獸醫師及屠宰業者等)、兒童或其他可能食用未經消毒之乳製品者、免疫功能低下者。

### ③ 加強跨單位部門之合作

(strengthen intersectoral and collaborative approaches)

1. 促進認知、參與及合作 (Increase awareness, engagement and collaboration)

提高公共和私人關鍵性團體對人畜共通結核病之認知，並建立有效之部門間合作。唯有對相關人與畜健康照護及服務單位之瞭解，才能提高疾病之診斷及治療量能。

**然而，許多國家政府部門或高危險社群，仍未關切人畜共通結核病所危及公共衛生及經濟效益之嚴重性。**

必須促進最相關部門間之合作關係，包括：醫療保健服務機構、獸醫服務機構、食品安全管理機構、野生動物管理機構、農業組織、消費群體、貿易組織、教育機構及金融機構等。



## 2. 發展政策及指引 (Develop policies and guidelines)

制定及實施符合政府間相關標準之政策和指引，以提供在加強監測人畜共通結核病、降低傳播風險、即時診斷及有效治療時遵循。

至於國際間之相關規範，則可參考2014年美國聯合許多先進國家，及WHO、OIE及FAO等組織，所啟動「全球衛生安全綱領 (Global Health Security Agenda, GHSA)」傳染病防治計畫，於既有全球衛生安全基礎架構上加強國際合作，以符合「國際衛生條例2005 (International Health Regulations 2005, IHR 2005)」規範，並推動OIE會員國落實「獸醫服務體系評估」(Performance of Veterinary Services, PVS)之規範，以促進全球衛生安全。人畜共通結核病之政策須與前述相關單位之規範相容，以改善食品安全及跨國疾病傳播等之挑戰。

## 3. 落實共同預防 (Implement joint interventions)

以社區適用性所設計之防治措施，可有效共同處理人畜健康問題，以促進社區健康和經濟效益。如以分享人力資源、設備及部門間傳輸方式，可降低運營成本及增加成本效益。使公共投資有效運用於高風險族群。注意

防治措施須切合各社區特有文化及社會經濟因素，以達永續實施之目標。

## 4. 倡議投資 (Advocate for investment)

發展投資案例以倡導政治承諾，並提供資金解決全球人畜共通結核病負擔，以拯救生命及保護生計。尤其是用實證以利於提高政治承諾、及政府及捐助者等之接受度與承諾。所須成本應包含提供診斷及有效治療、改善食品安全及控制家畜疾病。至於，量化成本則必須與人類疾病、殘疾和死亡；牛奶和肉類減量生產、牲畜屠殺、國際貿易損益，野生動物保護之不利影響及造成之經濟損失相互比較。此外，應明白指出人畜共通結核病防治，實質上有利於其它人畜共通疾病及食媒疾病之控制。

目前，臺灣針對人類感染牛結核病監測部分，疾病管制署實驗室例行性針對高風險牲畜養殖場通報結核病人員，進行 *M. bovis* 鑑別診斷；並持續定期抽樣分析各區臨床實驗室培養之結核菌群菌株，結果註記於結核病個案管理系統。唯，正加強人畜共通感染源追蹤機制，架構跨單位（如：疾病管制署、行政院農業委員會動植物防疫檢疫局、家畜衛生試驗所及大學獸醫團隊）人畜牛型結核病實驗室檢測及監測合作，以達成防疫一體的目標。