

全球結核病潛伏感染 策略規劃管理之進展

◎周如文／疾病管制署結核病防治研究中心主任

全球潛伏結核感染 (Latent Tuberculosis Infection, LTBI) 人數預估為 20 億人，其中每年約有 960 萬人會發病而成為 TB 個案。預估臺灣所在的西太平洋區 LTBI 盛行率為 32%、東南亞為 46%、非洲 31%、東地中海區域 27%、美洲 15% 及歐洲 14%。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的全球終止結核病策略 (End TB Strategy) 的目標為：2030 年，降低 80% TB 發生率及 90% TB 死亡率。WHO 後 2015 年全球結核病防治策略，以病人為中心之整合照護和預防體系要素中，涵括積極推動 LTBI 之治療與管理。因此，高危險族群 LTBI 之管理，尤其是低 TB 負擔國家 (定義為：中高收入國家 TB 發生率小於每十萬人口 100 例) 根除 TB 之關鍵策略。所以，對於人類免疫缺乏病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染者及 <5 歲之 TB 家戶接觸者之 LTBI 預防性治療，覆蓋率達到 $\geq 90\%$ ，是全球終止結核病策略實施之優先目標之一。

潛伏結核感染之簡介

健康人受到結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染後，通常並不會立即成為結核病患。但是因為結核菌可長期潛存在宿主體內伺機發病，由感染後到發病前的期間

即稱 LTBI 期。一般人受到感染後，終生約有 5-10% 的機率會成為 TB。研究結果顯示，傳染性肺結核個案之接觸者如為幼童，則終生發病機率高達 17%。LTBI 雖然不具傳染性，但感染者仍有可能會發病，若適時給予預防性治療，則可有效降低日後發病率。臺灣疾病管制署針對 TB 接觸者之追蹤資料顯示，學齡前之幼童約為同齡者 TB 發病機率之 240 倍；而成人則為同齡者之 8-50 倍。此外，受結核菌感染之 HIV 感染者，發病機率亦較一般族群高，每年約有 10% 發病率。

潛伏結核感染處置策略

WHO 針對 LTBI 之處置建議採取雙管齊下策略：(1) 所有國家診斷及治療 HIV 感染者及 <5 歲之 TB 家庭接觸者；(2) 低 TB 負擔國家再擴及診斷及治療成人接觸者、臨床高危險族群 (如：在腫瘤壞死阻斷劑 (anti-tumour necrosis factor, TNF) 治療前、洗腎、器官或血液系統 (haematologic) 移植及矽肺症病人)。高 TB 負擔國家，無須經由實驗診斷直接可用 6 個月 isoniazid (H) 進行 LTBI 預防性治療；而低 TB 負擔國家之診斷，則建議可使用 Mantoux 結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test, TST) 及 / 或血液結核丙型干擾素 (interferon gamma release assay, IGRA) 試劑，預防性治療藥物則有多



種選擇，例如：6 或 9 個月 H、3-4 個月單一 rifampicin (R)、3-4 個月 R 及 H、3 個月每週服用 H / rifapentine (HP)。臺灣疾病管制署參考 WHO 及美國疾病管制及預防中心指引，對 LTBI 專案規劃及管理的建議，於 2016 年 3 月 1 日起全面以 IGRA 診斷 5 歲以上之 TB 接觸者。並於 2016 年 4 月 1 日起，增加提供 3 個月每周服用 HP 亦即「速克伏」短程治療處方，供醫療上診治 LTBI 時原僅能使用 9 個月 H 處方之另一選擇。盼能以較少肝炎副作用之處方及短程治療，讓 TB 個案之全年齡層接觸者，都能在進行 LTBI 篩檢後接受預防性治療，降低未來 TB 發病風險。

LTBI 診斷與治療

盤點 LTBI 專案各階層須注意事項，發現 LTBI 診斷與治療的選項及挑戰仍多，例如：(1) 識別及接近 (approach) 目標族群：須考量與主事者充分溝通、社區動員；提供清晰指引及有經過完整訓練之執行者；(2) 診斷：考量試劑供應及試驗之品保系統；(3) 組織及提供治療：考量預防性治療處方、藥物供應、服藥支持 (supporting uptake) 等；(4) 服藥順從性：考量提供訓練、社區參與、副作用監測等。至於，在診斷選項方面的挑戰為：IGRA 無法鑑別新或遠期感染，陽性預測值 (positive predictive value, PPV) 低但有極高特異性 (specificity)。TST 及 IGRA 都有變異性 (variability) 及反轉 (reversion/conversion) 問題，對免疫不全者測試敏感度亦較低。此外，IGRA 昂貴且需有實驗室設施，操作中有多個步驟會造成偽陽性，品管非常重要。而治療方面的挑戰則有：副

用監測證據不足，產生抗藥性之疑慮，影響服藥順從性因素，監測及評核 (monitoring and evaluating, M&E) 系統不健全等。

挪威為低 TB 負擔國家，2015 年挪威新 TB 案 300 多人，發生率每十萬人口 6.2 人，其中本國人及外國出生者各佔新案發生率每十萬人口 0.8 及 42 人。執行 LTBI 治療需主動通報至國家 TB register，但是並無治療結果資料，亦無系統可供登錄篩檢及副作用監測結果。多數人採 3 個月 H 及 rifampicin 治療；至 2105 年開始提供 3HP。LTBI 檢測及治療完全免費。目前面臨最大的挑戰是：移民潮、僅少數醫師會診斷 TB、訊息流通即時性仍待加強。

南非為高 TB 負擔國家，TB 新案發生率每十萬人口 834 人，盛行率每十萬人口 696 人；TB/HIV 共同感染率為 61%。LTBI 的目標族群為 HIV 感染者、TB 指標個案接觸者及矽肺症者。挑戰包含：缺乏 TST 試劑、服務片段化、訓練及社區意識不足、缺乏一及二線藥物副作用監測、資料庫數據品質不佳等。

確立必要之監測及評核機制

政策實施的成效需有良好的監測及評核 (M&E) 系統，專案若能透過 M&E 在初期發現問題並據以修正，並可進而瞭解表現 (performance) 及最佳實施專案之效益。WHO 係依以下四大原則提出 LTBI 監測與評估指標：(1) 納入既有之國家結核病防治計畫 (National TB program, NTP) 政策；(2) 全球性的觀點須納入考量各國之差異及資源；(3) M&E 須納入現有 TB 管理系統；(4) 以電子登記及報告方式為佳。WHO 初步建

議之全球標準化核心指標：包含

- (1) 有風險 (at-risk) 族群篩檢百分比；
- (2) 開始治療百分比；
- (3) 完成治療百分比。參考指標為完成治療後之 TB 發生率。此外，最重要的是須確保持續性及正確性的資料收集。

荷蘭為低結核病負擔國家其 M&E 經驗為：2015 年荷蘭新案發生率每十萬人口 5.1 人，其中本國人及外國出生者各佔新案發生率每十萬人口 1.5 人及佔 33.8%。因此，2016-2020 年的 NTP 新增對新移民及難民的 LTBI 篩檢及治療政策，而且 TB 防治有改由地方單位組織動員之趨勢。其電子通報系統早於 1993 建置，至 2005 年網路化。合乎 LTBI 治療者可志願通報，如近期感染者、肺部有與 TB 相關之病變但未接受適當治療者、HIV 感染者等。1993-2013 年共有 37,729 人通報 LTBI，77% 進行及 85% 完成 H 預防性治療。其中，公衛體系負責的對象為外國人及家庭 MDR-TB 接觸者，其他目標族群則由醫療單位執行。荷蘭的經驗認為只要有適當的組織架構，所有 LTBI 族群可成功的接受照護與管理，及有必要發展完善之 M&E 系統。

至於，柬埔寨為高 TB 負擔國家代表其 M&E 經驗為：TB 新案發生率每十萬人口 390 人，盛行率每十萬人口 668 人；HIV 盛行率為 0.6%，TB/HIV 共同感染率為 6.3%。LTBI 使用 H 之預防性治療尚為臨時性 (provision) 政策，但已推動相關策略並有初步 M&E 基礎。最大困難是缺乏資源，致使 LTBI 政策不易全面推動。

高或低結核病負擔國家之 TBI 專案最佳實施方式、挑戰與機會

切記 LTBI 診治之原則，須與 TB 個案主動發現實施策略互補，不可偏誤 TB 個案及時發現及照護管理之必要及重要性。LTBI 專案策略實施步驟包含：依風險選擇族群、檢測（包含品管機制）、治療、完治（包含副作用監測系統）及後續追蹤。LTBI 實驗室診斷方面，全球平均有 43% 僅使用 Mantoux TST，各區域使用狀況為：美洲 73%、東地中海區域 70%、西太平洋區 50% 及歐洲 19%。而在 LTBI 診斷流程方面，須先做 TB 症狀篩檢，如無症狀則進行 LTBI 檢測，如為陽性續做 X 光檢查，若無異常則進行 LTBI 預防性治療。若考慮使用 3HP 複方劑型：大人為 300 H/300 P，小孩為 150 H/150 P（可溶性）。此外，LTBI 專案策略中，仍需加強監控及評核系統建置與運作。

韓國為相對低 TB 負擔國家每年有 35,000 新 TB 個案及 2,300 人死於 TB。2015 年新案發生率每十萬人口 52.6 人，盛行率以 50-59 歲的 50% 最高。自 2004 年開始實施之 LTBI 專案，以 HIV 感染者及 <5 歲家庭接觸者為主，逐年擴大實施對象至全年齡層。韓國疾病預防與控制中心，於 2013 年開始在全南韓配置 27 位流行病情報官 (Epidemic Intelligence Service, EIS) 人員，協助進行接觸者檢查等公衛事宜。2015 年痰塗片陽性個案家庭接觸者 LTBI 檢查執行率高達 97.6%，陽性率為 11%，發現 130 位新 TB 個案佔 0.8%；而人口密集機構接觸者 LTBI 佔 9.8%；校園接觸



者 LTBI 佔 6.4%。2014 年 LTBI 治療完成率为 83%，其中預防性治療使用 3HP 者佔 88.4%、4 個月 R 者佔 88.2% 及 9 個月 H 者佔 79.8%。2016 年預期目標為：

- (1) 將 LTBI 專案目標族群擴至任職新工作者及老師、醫護人員等；
- (2) 將 LTBI 專案納入既有 15 及 40 歲人的例行 X-光篩檢 TB 政策；
- (3) 建議 LTBI 專案納入糖尿病及抽菸者；加強老年 LTBI 篩檢；
- (4) 病人管理及支持方面，由 2015 年 7 月開始免費提供治療，及
- (5) 預訂於 2016 年完成登記系統建置。

衣索比亞為高 TB 負擔國家，其 TB 新案發生率每十萬人口 207 人，盛行率每十萬人口 200 人；HIV 盛行率為 1.14%，TB/HIV 共同感染率為 10%。由 2004 年開始實施 HIV 感染者之 LTBI 專案管理，至 2014 年發展 TB/HIV concept note，引進 Xpert 檢測先排除 TB 個案等，2014 年有 8.4% HIV 感染者進行 isoniazid 預防性治療。2015 年加速 isoniazid 預防性治療計畫，77.8% TB 個案完成 HIV 篩檢，而 88.7% HIV 感染者進行 TB 篩檢。但是只有 44.4% 新通報 HIV(+) 族群進行 isoniazid 預防性治療，導因於藥物供應中斷、人員缺乏訓練、無法排除 TB、擔心產生抗藥及副作用等。至於，<5 歲家庭接觸者之 LTBI 專案管理，則有藥物供應中斷、藥物劑型、家長疑慮等限制。仍需要外部專業的協助包含：處方選擇、藥物穩定供應、<5 歲 MDR-TB 家庭接觸者 H 預防性藥物缺乏及治療中斷之處置等。

現有 LTBI 相關研究與策略推動之差距

LTBI 治療相關研究中，藥物臨床試驗進展如下：

- (1) HP 擴大使用對象研究方面：(a) Study 26 之結論為兒童使用 3HP 及 9H 產生
- (2) 副作用率分別為 0.6% 及 0.2%；比較 3HP 使用 DOPT 及不使用 DOPT(但以簡訊通知)治療效益，仍建議使用 DOPT；
- (3) IMPAACT 2001: 懷孕和產後婦女使用 rifapentine 的藥物動力學研究和安全性追蹤；
- (4) WHIPP: HIV 感染者施予一輪 3HP，和每年都施予一輪 3HP，兩組的 12 個月追蹤結果比較發病風險；
- (5) A5279: 先試 6 週 HP 的安全性及接受度，再試驗每日 HP 持續 4 週或 6 週之處方；
- (6) MDR-TB 接觸者的 LTBI 治療上，有三個臨床試驗 TB-CHAMP，VQIN，和 PNOENX。

前兩個臨床試驗是以 levofloxacin 為主，最後一個是採取新藥 delamanid 加上 isoniazid，收案對象三個臨床實驗均包含 0-5 歲兒童(表二)。

其實除了治療之外，LTBI 專案實施之另一挑戰是適當診斷工具的缺乏。因為原先提供 TST 試劑的丹麥 Statens Serum Institute (SSI) 正在私有化其製造部門，造成全球 TST 試劑缺貨。雖然其他國家有類似產品之供應，但被認為品質堪慮。WHO 則因先前與 SSI 有協議，依此正以法律途徑處理中。

試驗名稱	試驗點	對象	試驗及對照藥物	治療及追蹤月份
TB CHAMP	南非	<5 歲孩童	Levofloxacin vs. placebo	6/18
PHOENix	ACTG sites	所有 TB 接觸者 (成年人及孩童)	Delamanid vs. isoniazid	6/22
V-QUIN	越南	所有 TB 接觸者 (成年人及孩童)	Levofloxacin vs. placebo	6/30

表二、LTBI 治療藥物臨床試驗

反觀，另一 IGRA (如 Quantiferon Gold In-Tube test 及 T-SPOT.TB test)，則有價格及實驗室架構及操作技術要求等問題。此外，TST 及 IGRA 皆無法區別是 LTBI 或是 TB；緣此，。新一代的皮膚菌素測試 CX-Tb，已完成 Phase III 臨床試驗，準確度與 IGRA 相當，並且有明確的 5 mm cut-off 判讀值。目前此新發明原型試劑正尋求商業化夥伴 (commercial partner) 中。此外新近的研究，利用全血之 mRNA 轉錄表現 (transcriptomic expression signatures) 之

PCR 晶片，可預測 54% LTBI 變成 TB 之個案。免疫試劑的發展若搭配 IGRA，可望成為更方便及準確之檢測工具。

綜觀臺灣執行 LTBI 專案現況，已有之 e 化系統、短程療法及管理及評估等，可供國際社會參考。臺灣的 LTBI 專案及作為顯然超前其他許多高收入之低負擔國家，持續階段性擴展至所有風險族群、進行有效管理及完成 TB 防治效益評估，預期成果可成為全球典範。