

第47屆 國際抗癆聯盟世界年會 英國行

◎周梓光 / 衛生福利部胸腔病院放射診斷科主任



第47屆國際抗癆聯盟（以下簡稱聯盟）世界年會於2016年10月26日至10月29日於英國利物浦舉行，主題為「面對抗藥性結核：基礎及創新發展 "Confronting Resistance: Fundamentals to Innovations"」，內容包括一系列的討論子題，從對現有的結核病藥物抗藥性的問題日益嚴重等探討、交流，今年特別針對新的治療藥物及新的處方療程作介紹及討論；另有關於遭逢控菸使用的努力遇到的強大阻力（即Resistance）的議題。同時，這個主題也是2015年之後的“新議程”的延續 - 政府，企業，社區，醫療系統和個人面臨的挑戰性

和新的想法。同時有各國研究的口頭報告和海報展示及討論。

聯盟每年年會，是全球性有關結核病最大型的國際研討會，參與的國家及地區也最多。不僅提供最新的結核資訊，亦提供各國參與發表，了解目前最新結核病的現況及發展情形。參加此會議之目的即是吸收最新結核知識，期能與國際接軌。大會共有相當多的研討會子題，僅有四天，但內容包含面蠻廣泛的，介紹基礎及至於最新發展，是一個成功的國際研討會，限於時間，也只能挑一些議題參加。

Day 1 10月26日

開幕儀式：特別請 Liverpool band 表演“Sing Your Socks Off”、顯現經由 Merseyside 的輕鬆生活 / 呼吸計畫「the Breathe Easy Programme of the Merseyside Health Trust」的幫助，病患可以由慢性阻塞性肺病或氣喘症中得到恢復，回到較好的肺功能，甚至可透過歌聲中過著呼吸及歌唱的生活。

開幕演講：聯盟主席 Dr E Jane Carter 提及，自2015年會以來，全世界又新發生一千萬新病例，其中180萬生命死亡，而抗藥性結核就是對抗結核病的最大阻礙。聯盟執行長 José Luis Castro 提及 WHO 及聯盟最近提出的9個月的MDR-TB處方。Janet Ginnard 說：「抗藥性結核病僅佔6%案例，但佔死亡人數的14%，佔總成本的25%」，她也警告說：「支援健康的國際



資金有可仍成長有限，所以日益稀缺的資源競爭將更加激烈」。

◆專題講習會 (Workshop)：

高品質胸部 X 光檢查在成人及兒童結核病診斷上應用 Quality chest X-ray (CXR) for TB diagnosis in adults and children

1. 以往胸部 X 光檢查在結核病診斷流程上，被放在較後端的位置，若痰抹片已經陽性，有些國家就不一定作胸部 X 光檢查，有些國家則因 X 光設備或人員資源不足未重視胸部 X 光檢查，同時胸部 X 光檢查也有不同醫師判讀不同，或有過度診斷情形等缺點。
2. 但近年來研究再度將胸部 X 光檢查在結核病偵測的重要性及角色提升，再搭配新的檢驗技術，新的指引將胸部 X 光檢查在結核病偵測上，被放在較前端的重要的決定下一步檢查步驟的關鍵位置。

INT J TUBERC LUNG DIS 16(11):1421-1422
© 2012 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0774>

Chest radiography for tuberculosis screening is back on the agenda

- (1) 高發病區高危險群篩檢
- (2) 在盛行率調查上，比症狀有較高的敏感度
- (3) 新的高敏感度快速分生檢驗幫助胸部

X 光檢查異常時排除 TB 診斷—降低偽陽性

- (4) 提升潛伏結核感染處置的正確性
- (5) 數位影像技術改善胸部 X 光檢查品質、較少花費、易儲存，也提供電腦輔助診斷的可能

3. 因此，傳統上以慢性咳嗽症狀作為診斷分類工具，決定是否驗痰，若將胸部 X 光檢查作為診斷分類工具，可減少不必要的驗痰
4. 而以咳嗽症狀作為檢查與否標準也有低敏感度的缺點，須加上其他 TB 相關情況
5. 以新的高敏感度快速分生檢驗取代傳統驗痰 (Xpert MTB/RIF)
6. 可提升潛伏結核感染處置的正確性
7. 世界衛生組織新的胸部 X 光檢查在結核病診斷上應用指引可望於今年 11 月發布
8. 會中也介紹遠距影像醫學 (Teleradiology)：2016Q1-Q3 已判讀 82073 張，主要針對遊民的健康照護——其實胸腔病院 2016 年已開始做線上遠距即時判讀的嘗試，也提供現場疑似 TB 案例立即驗痰服務
9. 胸部 X 光電腦輔助診斷已有上市 (CAD4TB)—可輔助增進 TB 個案發現但仍需進一步評估

Day 2 10月27日

◆周邊會議 (Satellite session)：

保留有效結核藥物跨國研究 --- 周如文教授

The preserving effective TB treatment study (PETTS): methods, final results, conclusions, and policy implications

- (1) 涵蓋 9 個國家，1761 個病人
- (2) 治療預後與治療前抗藥程度 (Fluoroquinolone 或二線針劑藥)、再發性抗藥程度 (Fluoroquinolone 或二線針劑藥)、有效藥物數量有關
- (3) 同藥抗藥種類下，再發性抗藥比治療前就抗藥者治療預後差
- (4) 治療預後與藥物總數或未檢測其他藥物無關

◆專題討論會 1：

高劑量 Rifampicin: 後多重抗藥結核時代的老藥 High-dose rifampicin: recovering an old drug in the post-multidrug-resistant TB era

1. 在多重抗藥結核時代，Rifampicin 抗藥已為常見，此藥仍為極有效的重 要藥物，研究證據顯示，劑量愈高，效果愈佳 (Nunn AJ IJTL D 2011;15:741-5)，但人體可容忍最大劑量仍需進一步研究，高劑量 Rifampicin 是否為一個新作法，需進一步研究
2. 以 Rifampicin 13 mg/Kg IV 治療結核性腦膜炎，比 10 mg/Kg PO 有較低死亡率，且人體可容忍

◆專題討論會 2：

針對移民實施潛伏結核感染篩檢

Screening for latent TB infection among migrants: from controversy to consensus?

1. 約 20 億人具潛伏結核感染，其中 5-10% 發病，潛伏結核感染治療可降低 60-90% 發病風險

2. 是否針對自高結核盛行區移民實施潛伏結核感染，其效益仍需進一步研究

◆專題討論會 3：

結核病疫苗研究及發展

New approaches and innovations in TB vaccine research and development

1. 有效的疫苗是對付抗藥微生物最佳的解決方式
2. 現今發展中的疫苗大致分三類：
 - a. 使用病毒載體 viral vector---- 如 CMV
 - b. 蛋白質疫苗
 - c. 分枝桿菌全細胞或萃取物
3. 目前仍在臨床前實驗階段
4. 另外發展出 BCG 或 r-BCG ---- 經由 Aerosol 吸入
5. 針對發病後治療中病患，可經由 Theuropeutic vaccine 增進藥物效果或縮短療程 (例如增進免疫功能等)
6. 吸入性疫苗：
 - a. 針對結核菌感染途徑設計增進局部免疫能力
 - b. 增進黏膜免疫能力 --- 理論上有效
 - c. 免打針
 - d. MVA85A(Modified vaccinia Ankara (MVA)/ M.tb antigen 85A) 實驗：吸入性比皮下注射 BAL Ag85A specific CD4+ T cell responses 較強，且血中 Ag85A specific CD4+ T cell responses 相當 --- 吸入性疫苗有效



Day 3 10月28日

◆專家會談 (Meet the Expert Session) :

多重抗藥性結核病接觸者的處置 Management of MDR-TB contacts

多重抗藥性結核病接觸者發病風險大。最近研究發現，受感染的接觸預防治療耐受性好，可以減少疾病的發生。幾個在成人和兒童接觸預防性治療的有效性臨床試驗將很快給我們解答。在此專家會談，兩個正在進行的MDR-TB (the TB CHAMP and V-QUIN MDR trials) 預防性治療臨床試驗研究者將針對此話題討論。

1. 多重抗藥性結核病接觸者發病風險評估包括：
 - a. 接觸者 (小孩) 年齡：越小風險越高
 - b. 接觸者免疫狀況：營養狀況、有無糖尿病、有無 HIV(+)
 - c. HIV(+) 有無接受 ART?
 - d. 卡介苗施打與否
 - e. 菌株傳染性、有無其他人發病
2. 潛伏感染接觸者處置評估
 - a. 接觸者症狀
 - b. 接觸者以往預防性用藥史
 - c. 指標個案藥敏報告
 - d. 指標個案結核治療史
3. 目前多重抗藥性結核病潛伏感染者可用單一 Fluoroquinolone 藥物
4. XDR 潛伏感染者：密切追蹤或高劑量 Isoniazid 使用
5. 目前有三個隨機研究進行中：將可進一步給我們證據：VQUIN MDR (6 months daily Levofloxacin)、TB CHAMP (6 months daily Levofloxacin)、ATG/PHOENIX(Delamanid and INH daily)

◆專題討論會 1 :

多重抗藥結核病和遷移人口：從感染基本面到創新方案 MDR-TB and migration: from infection fundamentals to programme innovations

本討論會將提供所面臨的移民和流動人口多重抗藥結核感染相關挑戰與最新科學和規劃證據。從母國，旅遊，中轉，目的地和回國過程的許多結核暴露，感染，傳播和預後不良的危險因素，增加抗藥性的風險。這些挑戰來自於不同的外來人口和流動人口群體，包括農民工，非法移民，難民和境內流離失所者或自然災害發生後被迫流離失所者。

1. 在大量移民增加的區域，結核病或多重抗藥結核病個案是增加的，更需加強個案發現工作及治療努力，需區域及全球式的思考努力
2. 多重抗藥結核病的短程治療方式是個可能的解決方式之一
3. 移民有 TB 高發生率可能原因：
 - a. 常來自高盛行區
 - b. 生活條件較差、環境擁擠、社經地位差
 - c. 獲取健康照護資源較少
 - d. 因移動住所導致原有疾病治療中斷、不完整

4. 部分移民 / 難民以女性為主：後續母嬰健康照護不足問題
 5. 面對遷移人口的結核病問題，可能需要活動式的健康照護模式：例如活動式主動篩檢（胸部 X 光、Xpert 檢查）、加強轉介系統等
 6. 在俄羅斯，移民的 TB 發生率為俄羅斯本國 2.65 倍
2. 宿主 - 免疫反應的生化指標 (biomarker) 初步研究，IP-10 (Interferon gamma-induced protein) 在治療初期價低程度與預後相關
 3. 治療期間藥物濃度監測也是監測結核病治療之一
 4. 有無 test 或 biomaker 可確定治療完成為治癒 (cure) 或還有殘存細菌 (進入 LTBI)? mRNA, CD8?----- 後續研究方向

◆專題討論會 2：

監測結核病治療方式：其他方法取代細菌鏡檢和培養？

Monitoring TB treatment: alternatives to microscopy and culture?

以往傳統上，結核病治療過程中一般主要監測治療後細菌學的反應，但培養需時較久，且有侷限性。是否有其他指標可用於臨床監測用？在治療的早期階段的宿主免疫反應的快速監測可否檢測適當的藥物的效果？

1. MBLA (Molecular bacterial load assay)：以分生方式提供快速檢測治療效果 (使用 Reverse transcriptase real time PCR)

◆口頭報告：

ESAT 刺激後的免疫反應可用來幫助活動性結核與潛伏結核感染 (Inflammasomal response after ESAT stimulation could help differentiate between active TB and latent TB infection) ---- 臺大醫院王振源醫師

MR 和 NLRP3 基因過度表達可能可以對活動性 TB 疾病狀態為特定反應

Day 4 10月29日

◆專題討論會 1：

結核菌的低濃度抗藥 M. tuberculosis low-level resistance: a challenge for the laboratory, an opportunity for MDR- and XDR-TB treatment

最近基因型和表型的研究已經證實，結核菌抗藥性無法被簡化為敏感 / 抗藥性二分法。事實上，對於許多抗生素，包括新的藥物如 bedaquiline，一些抗性株顯示低濃度抗藥性 (LLR)，暗示此藥仍在菌株顯示抗藥時對結核病治療有用。這些菌株正在挑戰當前藥敏試驗方法來診斷。而且，看來這些藥物在低濃度抗藥性時仍然可以有一些體內活性而有臨床益處。結核菌 LLR 的實驗室檢測將被討論，以及可用於治療這些菌株的治療機會。

1. 越來越多的證據顯示結核菌抗藥性是相當多樣的
 - a. Ethambutol 研究顯示基因突變時，表現型不一定抗藥
 - b. Ethambutol 抗藥濃度可在分為兩種濃度—除原 S 及 R 外，是否加一報告分類為 I
 - c. 高劑量 Isoniazid 仍可縮短陰轉時間
 - d. 顯示基因突變時，表現型的抗藥性是多樣的
 - e. 原使用的 critical concentration 無法反映低濃度抗藥菌株狀態
2. Rifampicin 抗藥
 - a. 突變可能分布在 rpoB 不同地方
 - b. 部分分子生物學檢測方法有可能無法偵測到抗藥突變
 - c. 需注意不同檢測方式的盲點
3. 新藥 Bedaquiline 的 low level resistance 與 Rv0678 RAVs 突變有關

◆專題討論會 2：

多重抗藥結核病的短程療法

Shortened regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

據 2015 年世界衛生組織全球結核病報告，多重抗藥結核病 (MDR-TB) 患者成功完成治療的比例僅為 50%。在孟加拉國試行九個月 MDR-TB 方案治療了 515 案例，報告 435 例 (84%) 成功治療結果。該方案已在幾個國家稍作修改後被引進。本次研討會旨在提供短程療法的多重抗藥結核病治療的效果和可行性的最新資料。目標為 (1) 提出關於為何九個月的耐多藥結核病治療方案可行 (2) 該方案的實施經驗分享。

1. 孟加拉臨床試驗：

The 9(+)-month regimen for MDR in Bangladesh

Kanamycin	↔	4-month intensive phase prolonged if still smear-positive after 4 months
Prothionamide	↔	
Isoniazid	↔	Fixed 5-month continuation phase
Gatifloxacin	↔	
Ethambutol	↔	
Pyrazinamide	↔	
Clofazimine	↔	

Aung K J M, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:1180-7

Gatifloxacin，最強大的 fluoroquinolone 藥物，是“核心藥物”。除了強大的早期殺菌作用，它有良好的後期滅菌活性，從而防止復發。高劑量 fluoroquinolone 也可殺死大部分的常見抗藥突變株。卡那黴素 (Kanamycin) 同樣是一種殺菌藥物，非常有用的幫助根除 Gatifloxacin 抗藥突變株。為了避免過量的毒性和後續演變成 XDR，Kanamycin 僅用於前四個月，可擴展到最大 6 個月。

Clofazimine 的強殺菌活性在小鼠中被發現出，並且它似乎也可防止 fluoroquinolone 產生抗藥。隨著早期檢測避免重複一線治療處方，pyrazinamide 抗藥將是罕見的，它的殺菌活性仍足以幫助防止復發。高劑量 Isoniazid 可以克服抗藥性結核桿菌的 MIC，似乎也有助於治愈。Prothionamide 和 ethambutol 是較弱的伴隨藥物，非必要藥物

- a. 核心藥物：Gatifloxacin 或第四代 fluoroquinolone 藥物
- b. 宜用高劑量 Gatifloxacin
- c. 主要合作藥物：Kanamycin
- d. 84.4% 達到 bacteriologically favorable outcome(9-month Bangladesh regimen)

2. 聯盟執行 observational study of the 9-month MDR-TB

regimen in Africa (4Km Mfx Pto H Cfz E Z/5 Mfx Cfz E Z 正常劑量 moxifloxacin)

結果：治療成功率 82%

建議推廣 ---- 已寫入 2016 guideline

另外，本次大會臺灣共有疾管署、部立醫院、臺大醫院、萬芳醫院、台灣結核暨肺部疾病醫學會等 28 人與會，發表議題如下，展現臺灣軟實力。

結核病在世界衛生組織 (WHO) 及國際抗癆聯盟 (UNION) 的推動下，在各方面均有長足的進步。亞太各國的表現也有很大的進步，台灣有良好的公衛系統，優良的醫療設備及專業人員，不錯的健保制度及社會福利制度，其結核防治可為亞太各國的典範。在多重抗藥性結核的治療及實驗室網絡的架構上，表現更是優異。多重抗藥性結核的治療在各照護團隊的努力下，完治率達 74% 以上。

本次大會主要聚焦於新的多重抗藥結核病的短程療法，也許在不久的將來，這樣的療法將在臺灣試用，是否適合臺灣的病患，效果是否如其他國家，副作用是否可接受將有本土的資料供臨床醫師參考。新藥的試用亦為重要的議題。

台灣目前積極推行 LTBI 的治療，亦為現今建議作法，是否擴大為 MDR-TB 接觸者執行 LTBI 仍需進一步討論。至於新病人的發現及治療及接觸者檢查上則仍不可鬆懈，以免顧此失彼。

近年來無論臨床治療或檢驗手法，皆有新思維及新作法，無論臨床治療或檢驗領域也許可由跨院、跨國研究作突破。臺灣多重抗藥性結核的治療已達到世界之水準，可將經驗和國際社會分享，亦鼓勵醫師、醫事人員多參與國際會議。





日期	題目及作者
2016/10/25	TB PREVENTION IN CHILDREN AND PEOPLE LIVING WITH HIV IN HIGH-BURDEN SETTINGS: CONTACT INVESTIGATION, ACTIVE CASE-FINDING AND PREVENTIVE THERAPY Risk factors and vulnerable populations Chen-Yuan Chiang
2016/10/26	QUALITY CHEST X-RAY (CXR) FOR TB DIAGNOSIS IN ADULTS AND CHILDREN Chen-Yuan Chiang (coordinator)
2016/10/27	THE PRESERVING EFFECTIVE TB TREATMENT STUDY (PETTS): METHODS, FINAL RESULTS, CONCLUSIONS AND POLICY IMPLICATIONS Ruwen Jou (chair) KNOWING THE ENEMY: MDR-TB EPIDEMIOLOGY I Chen-Yuan Chiang (chair) Associations of influenza vaccination with incident tuberculosis and all-cause mortality among elderly Taiwanese patients Chen-Yuan Chiang (chair)
2016/10/28	Inflammasomal response after ESAT stimulation could help differentiate between active TB and latent TB infection M-R Lee, L-Y Chang, C-J Tsai, J-Y Wang Susceptibilities of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis culture isolates to unconventional drugs J Cavanaugh, R Jou, M-H Wu, J Ershova, E Kurbatova, P Cegielski Development of an oligonucleotide array for detection of first- and second-line Mycobacterium tuberculosis drug resistance C-Y Chen, W-L Huang, R Jou In vitro activities of clofazimine in combination with ethambutol or bedaquiline against drug-resistant tuberculosis M-H Wu, K-Y Lin, R Jou The impact of tuberculosis risk scores for child contacts on timely uptake of treatment for latent infection P-C Chan, M-J Lu, Y-C Huang, P-H Lee, S-H Huang, Y-F Huang Chronic kidney disease progression and risk of tuberculosis: a cohort study P Cho, M-Y Wu, C-Y Wu, Y-J Shih, C-C Chan, H-H Lin The effect of risk factor control on tuberculosis in Taiwan: a modelling study C-H Wang, H-H Lin
2016/10/29	Tuberculosis among immigrant workers from highly endemic countries following pre-entry screening in Taiwan M-M Kuan Evaluating the impact of adverse drug reactions and application of second-line anti-tuberculosis drugs W-F Liang, S-K Huang, M-Y Liou, Y-W Huang, W W Chen Avoiding nephrotoxicity during treatment of multidrug-resistant tuberculosis by stepwise extension of aminoglycoside dosing intervals C-H Lee, M-C Yu, K-J Bai, J-H Chang, H-C Lin, C-N Lee, Y-T Tzeng, Y-H Lin Toward safe and reachable preventive therapy for LTBI: a multi-centre randomised controlled study in Taiwan J-Y Wang, I-W Huang, W-C Huang, L-Y Chang Risk factors for active tuberculosis in human immunodeficiency virus co-infected tuberculosis contacts, Taiwan P H Lee, Y A Lin, M J Lu, M Y Chou, S H Huang, Y F Huang Improved ventilation for the cessation of tuberculosis transmission: an outbreak on a college campus, 2010-2013, Taipei, Taiwan C-R Du, S-C Wang, M-C Yu, T-F Chiu, J-Y Wang, P-C Chan, C-T Fang Does anti-tuberculosis treatment increase the risk of biliary events? L-Y Chang, J-Y Wang, C-H Lee