

參加國際抗癆聯盟第45屆 世界年會(巴塞隆納)感言

■ 吳盈勳 衛生福利部胸腔病院醫師

壹、摘要

參加國際抗癆聯盟第45屆年會並和與會國際結核病防治專家交換心得與意見，擬藉他國經驗、規劃、檢視、建立適用於臺灣結核病防治最佳的模式。且學習最新的診斷技術及治療方法，及得知目前有關肺部疾病尤其菸害，COPD及結核病研究的最新發展，能為胸腔病院的研究發展方向能有助益。此次會議由結核病醫學會蘇理事長維鈞率團，人員有萬芳醫院白冠任副院長、余明治主任等及本人於十月二十六日啟程，參加十月二十八日至十一月一日於西班牙巴塞隆納舉行的年會。



貳、目的與任務

國際抗癆聯盟的年會是全球性有關結核病最大型的國際研討會，參與國家及地區最多，有關結核病的各項主題探討最為詳盡，涵蓋面也最廣，包括最基本的結核病防治到最先進的檢驗治療技術均有專門探討。此行目的及任務在於了解全球性結核病防治趨勢和最先進的國際發展，以作為本國及胸腔病院對於結核病治療及研究的參考，企能與國際接軌，達到國際水準。

參、內容

2014年第45屆UNION年會主題為『下個世代以社區為導向的肺部健康解決方案(Community-driven solutions for the next generation)』。

解決肺部健康的問題是下一世代的挑戰，醫療從業人員、政策制定者、社區應該要介入此一議題，借由肺部健康觀念、結合臨床醫師、研究員、政府機構建立完備系統，將此

科學計畫由資訊系統來偵測肺部健康實施的狀況。

有關結核病的各項主題探討最為詳盡，涵蓋面也最廣，包括最基本的結核病防治到最先進的檢驗治療技術均有專門探討。今年對藥物敏感結核病人、MDR-TB病人是否可縮短至4個月與9-12個月的療程，討論相當熱絡，可作為本國及胸腔病院對於結核病治療及研究方向。

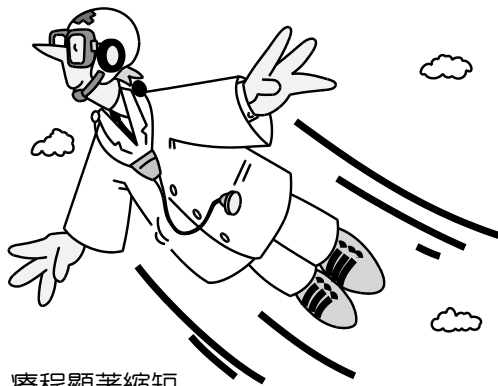
大會共有相當多的研討會子題，無法全部參加，僅摘錄重要的幾個主題及與本院發展相關議題報告。

(一) 藥物敏感結核病人臨床試驗的進展

1. 目前對藥物敏感結核病人的標準治療為6個月，因時間常往往病人無法配合，加上藥物副作用，也是順服性降低的原因之一。大型的臨床實驗為日後結核藥物的使用鋪陳了坦途，目前有一個進入第三階段實驗的REMoxTB以moxifloxacin取代一線TB藥物(isoniazid or ethambutol)之一，結果發現其殺菌力比傳統療法快，仍未達到可縮短至四個月療程的程度，至少證明moxifloxacin在未來的處方佔有一定角色、REMox TB應是縮短療程處方的基石，目前有50臨床試驗在3大洲進行。
2. PaMZ是含3個藥的處方(PA-824)、Moxifloxacin、PZA目前也是進入第三階段的臨床試驗，對敏感性及MDR-TB皆有療效，最後結果仍未定論。
3. Fluoroquinolone中的Gatifloxacin有作者用於藥物敏感結核病人縮短療程，目前在第二階段及第三階段試驗中。
4. 一般Rifampicin建議的劑量最高為(600 mg)、高劑量Rifamycin (20 mg/Kg、25 mg /Kg、30 mg/Kg、35 mg/Kg)可提高殺菌力7倍療效、至於什麼是最合適高劑仍在trial，副作用及交互作用也是臨床上要注意的地方。

(二) 縮短MDR-TB療程的治療方式

MDR-TB 是結核病治療的挑戰，以目前建議處方藥物種類多、副作用大加上注射藥，需治療18-20個月，病人痛苦、關懷員及醫護人員也要面對不斷的挑戰，所耗費人力財力甚巨，在孟加拉一個跨國clinical trial使用KM Cfz Gfx E H Z Pto 7種藥4個月、後5個月為Gfx Z E Cfz 4種藥，可達82.5%的治癒率，療程顯著縮短





至9-12個月，INH為高劑量且藥敏試驗不明確，應該要有更多的研究顯現效果及副作用才能定論，Nigeria、Africa亦有類似研究。

另外新藥的發展Phase 3方面有Gatifloxacin、Moxifloxacin、Delamanid (OPC-67683)、Sirturo (Bedaquiline)。Phase 2有Rifapentine、Linezolid、PA-824、AZD5847；經過這幾年的努力、縮短療程應是可期。

(三) LTBI的處理是挑戰也是機會

全球有1/3人口是Latent TB infection(LTBI)其中10%以後發展為活動性結核，建議對高危險群病人給予LTBI治療如HIV、TB接觸者、使用TNF者、洗腎病人、器官移植、塵肺症、犯人、醫護人員、糖尿病病人、遊民、藥癮者、酗酒者。建議的用藥如INH、Rifampicin在Post 2015 WHO global TB政策佔有很重要角色。

目前台灣針對TB接觸者PPD陽性反應病人，極力推廣LTBI治療且以DOT方式投藥以確保服藥的順服性，完成率達九成以上有相當良好的成績。

2015年台灣有八縣市加入LTBI全都治的行列、除了傳統檢查再加上QFT檢驗，可提高檢驗陽性率的準確度。至於所選族群、用藥、實施的過程、目標值設定等召開會議才能決定。

藉由廣泛的LTBI治療，降低潛伏TB病人的發病以減少新案病人、達到降低TB的盛行率。

(四) 結核病與糖尿病

糖尿病病人得到結核病是一般人的3倍，糖尿病病人越來越多嚴重威脅到結核的控制與處置，需要更了解結核與糖尿在流行病學上的關聯性，這兩種病的致病機轉，尤其是免疫方面的相關性，做為治療與預防的指引，結核病人有10%併有糖尿病，很多病人因延遲診斷或未診斷導致疾病惡化，糖尿病人罹患結核病也會較為嚴重，易有空洞病兆，治療上所需時間較長，也較易復發。

所有TB病人應篩檢糖尿病，糖尿合併結核的病人有較高死亡率，建議建立糖尿病與結核病的平台，了解糖尿病人是否合併結核，結核病人亦應認識DM的流行率及診斷治療。

(五) 戒菸與結核防治計劃結合

香菸對健康危害甚大，衆所周知，抽菸的人肺部的吞噬細胞功能較差，易得結核菌感染，很多國家未將戒菸與結核防治結合，藉由已實施國家或區域經驗，做為他國標竿學習方針以促進人民健康。

(六) 非結核分枝桿菌 (Nontuberculous mycobacteria, NTM)的診斷與治療

非結核分枝桿菌的感染，無論是免疫功能低下或正常的病人皆有越來越多的趨勢，適當的診斷與治療在資源有限的地方仍是一個挑戰。

針對非結核分枝桿菌的研究重點，在非結核分枝桿菌的流行趨勢。利用分子生物學與基因差異，更進一步了解非結核分枝桿菌在臨床上的意義。非結核分枝桿菌在高發病結核區是汙染的結果、或細菌共生、或兩種病共存，都是要加以區分的。藥敏試驗在非結核分支桿菌的治療佔有重要地位，如Klarithromycin是否有效對治療的預後影響很大。

總之非結核分枝桿菌肺部疾病的診斷依據，仍依據2007年美國胸腔協會指引從臨床症狀、影像學、細菌學等方向，做綜合判斷才能決定是否需要治療，而治療時間漫長需痰培養陰性一年以上才可停藥，治療效果比結核病的效果來的差。

(七) 肺癌、職業性曝露與空氣汙染

這是近幾年熱門話題，空氣汙染中的黑煙、NO₂、SO₂、塵粒含量、住處與馬路的距離，跟得到肺癌的危險度相關，尤其是不吸菸者。

另外使用生物質當燃料，除了易罹患COPD外，對小孩子的肺炎發生也是有影響，影響到治療效果。

當然礦工工人的肺部健康，也多有著墨，除了本身的塵肺症，合併結核病、肺癌的機會也會增加。

臨床上肺結核合併肺癌同時發生也不在少數，有結核病醫院報告肺癌誤診為肺結核，胸部X光不管是否為典型肺結核表徵，若無細菌學證據或有細菌學證據，但無法排除腫瘤可能性，應該進一步檢查。

(八) 分子診斷學於抗藥結核之偵測

使用分子診斷學可以達到1. 快速又高敏度的結核病診斷，2. 快速的NTM診斷，同時3. 快速又可靠的抗藥診斷。有以下優點：

- (1) 敏感度高，和培養結果相似，遠優於痰塗片檢查
- (2) 可應用於塗片結果陰性者
- (3) 快速
 - Hain test僅需2天，但較適用於塗片結果陽性者
 - GeneXpert僅需2小時
- (4) 立即診斷，避免行政延遲

(5) 對於HIV感染者，更為優異(HIV感染者，大部分都是痰塗片陰性)

不論是胸部X光還是痰塗片檢查對於重度免疫受抑者，其診斷的敏感度都不高，因HIV感染而死亡的患者中，有較高比例的結核感染，但到死後才發現。GeneXpert的結果顯示，其敏感度遠優於痰塗片檢查，即使痰塗片陰性者，其敏感度依然可達43.3% - 86.4%，可達早期診斷的目的。

新的分子診斷技術亦可快速及可靠的鑑定出抗藥性結核菌，如Hain test除了rifampicin及isoniazid以外，可以偵測ofloxacin及kanamycin的抗藥，區分NTM及TB，並且經由嚴謹的附加設備避免汙染發生，非常適用於參考實驗室。然而其整個流程需要2天，再加上檢體傳遞，仍會造成相當程度的延遲。

較新的GeneXpert，雖然僅能偵測rifampicin抗藥，但是rifampicin抗藥是MDRTB的一個很好的參考指標，更重要的是，僅須2小時就有結果，可有效地避免行政延遲，同時操作非常簡單，不需特殊檢驗師，一般臨床工作人員即可操作。

分子生物的發展日新月異，優點是縮短檢驗時間，提供醫師臨床判斷的重要參考，減少公衛方面的傳播，另外對NTM的鑑定也可提高診斷的正確性，減少病人先以治療結核為前提的臨床試驗。

(九) 以社區為基礎推廣肺部健康

以社區為基礎介入結核及肺部健康的重要，提供這方面的知識及經驗，建立種種資訊給民衆了解，及深入生活以達到肺部健康的目的。尤其結核病的衛教從傳染、預防、治療，民衆要有相當的認知才不會恐慌，減少個案發生。另外健康照護人員之結核病監測，除了可以做為評估健康照護人員疾病的指標外，也是評估院內感染的間接指標。雖然病患較健康照護人員容易受感染，但是較不易測量及追蹤，同時，健康照護人員的結核感染率不但是測量院內感染的敏感指標，更重要的是，可以反覆測量。WHO建議所有的國家都應規則對醫護人員進行結核調查。

過去的研究發現，在中高度結核發生率的地區，結核專責醫院、實驗室和所有相關照護人員(醫、檢、護)，是新



感染結核的高危險族群。然而，在低度TB發生率的地區，反而一般內科及外科病房的護理人員及呼吸治療師，是發生新感染TB的高危險族群，通常和不完善的感控措施及醫院換氣不良有關。有學者最近更發現在高度結核發生率($>100/10^5$)及低度結核發生率($<50/10^5$)地區，健康照護人員的結核感染，佔整體個案的49%-81%。然而，因為發病可能要數年後才知道，且健康照護人員較不易發病(年紀較輕、高社經地位...等等)，所以勢必會低估結核的新感染率。



免疫反應如(TST test如IGRA)亦可以用來作為感染調查的指標。TST易受BCG影響而特異性較差，且不像IGRAs可以重覆測試。然而最近的研究發現，IGRAs的陰轉率雖然較TST高，但是有相當多的病人會自然陽轉，應該要有進一步的研究確認。

◎ 肆、心得

UNION年會是公共衛生及結核學術界的討論舞台，從高度開發國家至低收入國家，皆有結核病問題，各有自己的國家政策。從中可以發現自己國家的優勢與缺失，及迫切發展的問題。結核病防治從基層到醫院，各有其職責，且需密切聯繫及合作，才能掌握病人、發掘病人，然後給予治療。

分子生物學及生物標記作可應用於結核病早期診斷、抗藥結核之早期發現、全國性防治政策及感染管制上，台灣在結核防治業務上已建立中央參考實驗室、區域參考實驗室，針對抗藥基因、疫情調查提供迅速及準確的資訊，跟得上世界潮流，在診斷和治療上面絕對與已開發中國家可以並駕齊驅。

目前新案的標準治療方式行之幾拾年，治療時間最少六個月，要有更多的研究，以縮短療程至四個月為目標，MDR-TB台灣的治療成效是大家有目共睹的，希望以9-12個月為目標，如此的治癒率應可再提高。

