

淺談臺灣結核病.....

實驗室檢驗之挑戰及期許

■ 周如文 疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心分枝桿菌實驗室

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 為了紀念1882年3月24日德國科學家柯霍博士發表結核病的病原菌為結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)，而將每年的該日訂為世界結核病日。提醒世人結核病所造成之全球性健康威脅，並期許能以更佳策略進行有效之防治。臺灣自2006年實施「結核病十年減半」政策，已頗具成效，國內結核病發生率已由2005年之每十萬人中有72.5人罹病，下降為2013年之49.4人；惟結核病新發病人數至2013年仍高達11,528人，佔我國傳染病病人總數第一位。為了消除結核病，我國結核病防治核心策略為「以病人為中心之整合照護」。因此，須提升結核病檢驗時效及品質。及時診斷和使用正確、足夠種類、劑量之藥物，並搭配完整的治療期程，才能成功治癒，以達到防治的目標。臺灣結核病防治在政府政策及經費支持下，每年結核病發生率與死亡率呈現逐年穩定下降趨勢，然若要達到世界衛生組織2035年根除結核病目標，政府

在未來的5-10年間，應開創更積極、有作為的介入措施。其中，以即時診斷、加速發現結核病新個案進行正確及完整治療為重要項目。因為一位痰抹片陽性個案，每年平均約可傳染10至15人；且依據美國統計資料指出，一位多重抗藥性結核病病患 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR TB) 之治療費用高達25萬美元。因此，及早藉由臨床或實驗室細菌學診斷出新病患，進行有效治療，避免疫情傳播，可為國家省下後續之流行病學調查人力與新案產生治療之龐大費用。另透過主動監測，全面提供優質、快速之檢驗服務，以協助臨床個案及早發現並完成診治，不僅可以預防結核病傳播，減少公衛防疫與國家財政負擔，並有助於臺灣在世界經濟論壇 (World Economic Forum, WEF) 國家競爭力排名提升，是防患於未然之遠見。

臺灣結核病診斷目前面臨之問題，說明如下：(1) 診斷高專業性：因結核病初次感染者的症狀不典型，容易與其他疾病混淆，如醫療缺乏警覺性，常導致診斷

之延誤。實驗室之檢驗報告可有效協助臨床醫師進行疫病綜判，使確診病患獲得即時與適當的治療；(2)多重抗藥性問題：WHO近年來一再呼籲世界各國正視抗藥性結核病之危機，臺灣MDR-TB，自2006年開始進行登記監測，每年新增MDR-TB的比例，近幾年來大約占新確診個案的1%及再治療個案的6%，但相較於早期(80年代)醫院自行監測的結果增加不少。針對MDR-TB病患治療，若無法及時提供醫師有效的二線治療藥物敏感性試驗結果，將可能造成個案於治療過程演化成超級抗藥性結核病(Extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)。不但需要專案從國外長期引進價格昂貴的其他藥物治療，且副作用大、治癒率低，將造成國內結核病防治的嚴重負擔。此外，實驗室品質不良及錯誤的檢驗報告恐會誤導醫師的治療，與無法及時規範管制MDR-TB及XDR-TB病患，一旦被此類病菌傳染之新個案，也會成為臨床治療的棘手問題，將造成臺灣結核病防治工作的嚴苛挑戰。



配合結核病防治計畫，實驗室檢驗之重點行動方案則有：以新診斷技術及工具，強化個案發現；以精進檢驗流程，優化檢驗診斷服務；以完整結核菌基因分子資料庫，協助監測流行趨勢。目前，臺灣結核病之三級檢驗架構已相當完善：(1)疾病管制署中央參考實驗室，負責國內結核病之檢驗推展及研究，並積極開發各種檢驗技術平台及培訓人員。並推行國內結核病檢驗機構指定、委託與認可制度，以因應各類結核病防治需求之快速診斷。並規劃提升中央參考實驗室運作，以成為亞太合作檢驗參考實驗室；(2)認可實驗室共33家(包含：1家品質提升計畫指定實驗室、7家代檢實驗室)，提供高品質之臨床檢驗服務；(3)10家執行抹片及細菌培養及多家僅提供抹片鏡檢服務之非認可實驗室。疾病管制署為了持續提升臨床及公共衛生實驗室之檢驗技術及量能，已引進多項最新檢驗技術，並積極提升整體檢驗品質與效能，以期成為國內及亞太地區的參考實驗室標竿；另輔導成立合約代檢實驗室，提高檢驗量能；辦理國內微生物醫學實驗室檢驗認可及查核，提高認可機構檢驗品質；建置並管理國內結核菌株及病原體基因資料庫，進行抗藥性等之監測及國內外基因資訊交流；彙集檢驗及流行病學資料，進一步分析與預測結核病傳播模式；進行產學合作，開發簡易準確之相關檢驗試劑。以達到監測感染源及防

疫預警之功效，並能促進學術交流及生物技術產業發展。展望未來，為擴展高品質及安全之檢驗量能，下一階段結核病實驗室工作將著重於下列項目：

(一) 縮短結核病個案發現時效

臺灣有33家認可檢驗機構進行結核病檢驗，其中26家之分子檢驗方法已經過衛生福利部檢驗認可。但因部份檢驗機構考量成本因素，而未採用分子生物檢驗等較先進的方法進行檢測，導致檢驗時效無法有效縮短。如以美國為例：該國結核病檢驗採分子生物檢驗方法，因此初次驗痰檢驗鑑定21天之達成率可達72%，而臺灣仍以28天達成率為時效品質追蹤指標。極待檢討檢驗技術方法及流程，以降低我國結核病盛行率。因此，將持續引進或開發結核病新一代檢測技術，同步與WHO評估中或推薦之新分子生物診斷工具進行平行評估。再者，應思考引用病原體全基因序列分析(whole genome sequencing)方法，同步進行病原、抗藥性及基因分型之一次檢測，可儘早確定病原體、抗藥性及傳播途徑，以進行有效防治，降低對全民健康的危害。

(二) 人畜共通傳染病之鑑別診斷

近年來，國內外人畜共通傳染病盛行。牛型結核菌(*Mycobacterium bovis*)亦是人畜共通傳染病的重要病原之一。目前，臺灣也有確診之病例。但是，臨床實驗室未能例行性由通報個案檢驗分離之結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis*



complex)中，區分牛型結核菌之部分原因在於缺乏簡易快速且便宜之診斷工具。因此，如能在牛型結核菌感染病例相對高發生之區域，快速篩檢牛型結核菌，避免因牛型結核菌先天對pyrazinamide之抗藥性特性，而降低病人標準治療用藥之有效性，造成癒後可能之結核病復發及疫病傳播。因此，未來將積極與產學研合作，開發簡易、精準及快速偵測之牛型結核菌新型診斷試劑，並建立相關流行病學、盛行率等資料，俾利及早採取防疫作為，降低大規模流行風險。

(三) 實驗室品質管理及提升

持續推動實驗室品管認證，期以國際標準化組織(International Organization for Standardization, ISO)所制定之國際標準為基礎，建立實驗室品質管理系統，統一各項檢驗技術標準及評鑑程序，提升實驗室內部品質與技術能力。務求在檢驗品質與技術方面，符合國際或國家相關規範的逐層實施管控與品質保證，以強化檢驗

結果公信力，降低醫療與檢驗之爭議。再者，疾病管制署將現有認可實驗室品管圈，擴大至有執行結核菌培養項目之實驗室，初步以檢驗品質指標之監測，強化其內部管理系統。持續落實檢體採檢品質、送驗方式(低溫或常溫)、送驗時效(檢體3日內送達實驗室)，以確保檢體品質及報告時效性。此外，結核病認可實驗室將個案之電子化檢驗報告上傳至國家「傳染病個案通報系統」之「結核病代檢網」與「中央傳染病追蹤管理系統」，除了可監控報告之時效性及品質指標外，更可由各項檢測陽性率，推測實驗室是否發生異常。

(四) 實驗室生物風險管理之建立

目前，實驗室生物風險管理系統之主要國際標準為：歐洲標準化委員會(European Committee For Standardization, CEN)於2008年訂定之CWA 15793：實驗室生物風險管理標準(Laboratory Bio-risk Management Standard)，及2012年訂定之CWA 16393：實驗室生物風險管理-CWA 15793實施指引(Laboratory Bio-risk Management - Guidelines for the Implementation of CWA 15793)。美國生物安全協會(American Biological Safety Association, ABSA)於2013年推動「ABSA高防護實驗室認證計畫」(ABSA High Containment Laboratory Accreditation Program)，已將CWA 15793納入認證之標準規範。此外，2012年

WHO公布之2012至2016年實驗室生物風險管理相關文件中要求，在發展標準化文件時，應將CWA 15793實驗室生物風險管理之推動，列為國家生物安全之重要工作項目，推動以CWA 15793標準規範為基礎之國家層級之認可或驗證制度。有鑑於結核菌群屬於生物危害第三級之高危險病原體，為確保人員及環境之安全，發展生物風險管理工具及方法、落實生物安全相關訓練及知能、強化生物安全通報及應變處理能力。

(五) 檢驗技術傳承與專業人才培訓

傳統例行性結核病之標準檢驗方法，如：抹片鏡檢、細菌培養、鑑定及藥物敏感性試驗，都尚有許多人工操作步驟，無法以自動化設備取代。如果因為檢驗人力不足或技術不精，將嚴重影響檢驗量與品質。如何傳承各項結核病檢驗技術，提供誘因及保障激發檢驗人員之熱忱，實為重要課題。未來將持續培育訓練檢驗機構之種子人員，以紮實之專業臨床技術，提升我國防疫檢驗水準及量能。

✦ 結論

實驗室即時確認個案、檢出抗藥性與分析基因序列變化，可作為調整防疫政策之依據，直接落實於結核病各項防治作為，節省社會資源、增進公共衛生水準及確保國人健康之提升，更能促進衛生相關生物科技產業發展，提高國家整體競爭力。