

出國報告(出國類別：開會)

2008 年美國胸腔醫學會國際研討會
潛隱性結核菌感染

服務機關：國防醫學院

姓名職稱：副教授

派赴國家：加拿大

報告日期：中華民國 97 年 5 月 27 日

出國時間：97 年 5 月 15 日~24 日

摘要

余於 5 月 15 日至 5 月 24 日赴加拿大多倫多參加 2008 年美國胸腔醫學會年度大會之國際研討會。此行目的在展示本研究小組之研究成果—與肺結核病患密切接觸者之潛隱性結核感染追蹤研究並同時參考其他國家對結核病防治之策略與成效。

我國向來對 TB 防治之時間、人力、物力、及部份免費醫療措施並不亞於美國，而美國因積極治療「潛隱性結核感染者」及「活動性結核病患」使其結核病之罹病率與死亡率逐年下降。在美國，結核菌素皮膚試驗(TST)傳統使用於結核感染(病)之篩選，而台灣則因卡介苗接種之故，結核菌素皮膚試驗易受已接種卡介苗之干擾。台灣與美國在結核病防治之區別在於卡介苗接種政策(有 vs. 無)，潛隱性結核感染之治療(無 vs. 有)，結核感染篩選之方法 (X-ray vs. 結核菌素皮膚試驗)。政府雖已訂定在 2015 年以前達到「結核病十年減半全民動員計畫」之目標，但在台灣胸部 X 光仍是結核病篩選之首要方法，而此方法僅能找出「活動性結核病患」。

余建議我國可參考美國之模式，結合相關領域之醫學會，依其特性與專長，從高危險群之篩選、治療指引、健康促進暨衛生教育來共同探討台灣本土之結核病防治規範。

目次

摘要.....	ii
目次.....	iii
第一章 目的.....	1
第二章 過程.....	2
第三章 心得.....	4
第一節 對潛隱性結核感染與結核病應有之認識.....	4
第二節 TB 篩選之工具.....	5
第三節 對結核感染之治療方式.....	6
第四章 建議事項.....	9
第五章 參考文獻.....	10
第六章 會議攜回之資料.....	11

第一章 目的

美國胸腔醫學會年度大會為一歷史悠久之國際學術研討會，自成立迄今已有 100 年之歷史。每年國際會議皆吸引世界各地許多國家之相關領域研究人員參與。今年之國際研討會從 5 月 16 日至 5 月 21 日止，在加拿大多倫多之國際會議中心舉行，為期 6 天。該大會每年之國際會議皆吸引世界各地許多國家之相關領域研究人員參與。其出版之學術期刊「美國呼吸及重症照護醫學期刊」(American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine) 前年(2006 年)之「科學引用指標」(SCI)「影響因子」(Impact factor) 為 9.091 分，在呼吸系統 32 種期刊中排名第一。

此行目的在展示本研究小組之研究成果—與肺結核病患密切接觸者之潛隱性結核感染追蹤研究。此報告之論文摘要已被收錄於今年 4 月發行之「美國呼吸及重症照護醫學」期刊(ISSN 1073-449X) 第 177 卷中之 A440 頁 (1)。CH Ku, SZ Ye, CL Cheng, CC Lin, IL Liu, JC. Lin, FY. Chang, JJ. Lu, D.C. Christiani. **Epidemiologic Study on Latent TB Infection among Close Contacts of TB Confirmed Cases in Taiwan.** Am J Resp & Crit Care Med. 177: A440 (abstract), April 2008 (Ku, Ye et al. 2008); 並同時參考其他國家對結核病防治之策略與成效。

第二章 過程

因 5 月 15 日當日長榮無加拿大之班機，而華航轉機至多倫多超過 4 小時，余遂搭乘美國聯合航空公司(UA-0872)班機由中正機場正午 12:00 出發，於太平洋西岸時間(5 月 15 日) 早上 08:15 飛抵舊金山，轉搭美國聯合航空(UA-1288) 上午 10:45 直飛加拿大，北美東西岸時差 3 小時，於當日下午 18:54 安抵多倫多國際機場。經機場服務台聯絡預訂之旅館接送，至下榻旅館已近 21:00。

多倫多公共交通規劃完善，公車與地鐵站互相交會，一票適用頗為方便。余 5 月 16 日早上由旅館出門約搭 40 分鐘之公車至 Islington 捷運站後轉搭 30 分鐘之綠色捷運至 Bloor-Yonge 站換搭 10 分鐘之橘線至 Union 站。會場就在 Union 站旁邊，走路約 10 分鐘，會議期間每日如此往返，只因多倫多市區旅館不便宜，且停車場少停車費又貴。多倫多國際會議中心分南、北兩側，報到會場在南側。於報到期間，巧遇許多哈佛昔日之老師及同學，共聚一堂分享個人之近況不亦樂乎。

5 月 17 日參加整天之 International TB Technical Assistance，由來自美國舊金山之兩位醫師—Dr. Kawamura 及 Dr. Hopewell 主持，有來自美國、法國、及加拿大等國家之學者談及其在開發中國家(印尼、蘇聯、拉丁美洲)之 TB 研究，其篩選方法仍以「結核菌皮膚試驗」找出 TB 感染或發病者為主。

5 月 18 日參加 Tuberculosis: Diagnosis and Treatment，由來自美國巴爾的摩之 Dr. Nuermberger 及來自舊金山之 Dr. Nahid 主持，有來自英國、紐西蘭、巴西、日本、土耳其等國家之學者展示潛隱性結核感染及結核病之診斷與治療。

5 月 19 日參加 Tuberculosis: Epidemiology and Behavioral Studies，由來自美國亞特蘭大之 Dr. Cain 及來丹佛之 Dr. Cohn 主持，有來自墨西哥、印度、巴西、阿根廷、秘魯、烏干達等國家之學者展示結核感染及結核病之流行病學研究。此外，美國胸腔醫學會肺部健康中心亦發表「結核病照顧之國際標準」。

5 月 20 日參加 Epidemiology of Mycobacterial Diseases ，由來自美國亞特蘭大之 Dr. Reichler 及來蒙特婁之 Dr. Schwartzman 主持，有來自西班牙、紐西蘭、日本、加拿大等國家之學者展示結核病在其國家之流行病學調查及抗藥性之問題研究。

5 月 21 日參加 Drug-Resistant Tuberculosis ，由來自美國波士頓之 Dr. Horsburgh 及來田納西州之 Dr. Sterling 主持，有來自美國、瑞士、巴西、加拿大等國家之學者報告抗藥性結核病在其研究國家之盛行情形。

5 月 22 日會議結束後，由多倫多搭飛機經美國西岸轉機返台，因時差關係，余於台北時間 5 月 24 日下午 17:20 返抵中正機場。

第三章 心得

雖然與會之國家眾多，但以美國對 TB 之研究資料較廣泛。茲將參加本會議之心得，分段歸納整理如下：

台灣早在 1950 年即開始進行卡介苗接種政策，迄 2005 年台灣之結核死亡率約為美國之 20 倍。令人好奇者為美國並無卡介苗接種政策。台灣與美國在結核病防治之區別在於卡介苗接種政策(有 vs. 無)，潛隱性結核感染之治療(無 vs. 有)，結核感染篩選之方法 (X-ray vs. 結核菌素皮膚試驗)。

第一節 對潛隱性結核感染與結核病應有之認識

肺結核之致病原為結核桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。當接觸傳染性肺結核病患時，極易因其吐痰、咳嗽或打噴嚏等方式感染漂浮在空氣中含有無數結核桿菌的細小飛沫。飛沫直徑小於 5 μ 時便可經由呼吸道進入肺泡造成感染。此菌通常在人體主要感染肺部，但亦會侵襲身體其他部位或器官，例如腎臟、脊柱、或腦部等。然而並非所有受感染者皆會發病，已感染而未發病者稱為「潛隱性 TB 感染」(Latent TB Infection, LTBI)。此類「潛隱性 TB 感染」者自己並不覺得生病，亦無任何症狀產生，且不具傳染性。但有些「潛隱性 TB 感染」者在自身免疫力降低時將出現具感染性之「活動性結核病」(active TB disease) (CDC 2007)。兩者之區別為：

潛隱性 TB 感染者，無任何症狀、不自覺生病、不具傳染性、通常皮膚 TB 試驗反應呈陽性或 QuantiFERON-TB®血液檢驗結果呈陽性、但胸腔 x 光檢查及痰液檢查皆呈陰性、美國疾病管制局建議潛隱性 TB 感染者必須治療防止其變成活動性結核病。

活動性結核病者可能出現之症狀包括：持續兩週以上之嚴重咳嗽、胸痛、咳出血或痰、虛弱或疲憊、體重減輕、無胃口、畏寒、發燒、夜間盜汗、具傳染性、通常皮

膚 TB 試驗反應呈陽性或 QuantiFERON-TB®血液檢驗結果呈陽、胸腔 x 光檢查不正常、痰液抹片或 培養呈陽性、活動性結核病必須接受治療。

潛隱性 TB 感染者	活動性結核病
<ul style="list-style-type: none"> ● 無症狀(Has no symptoms) ● 不自覺生病(Does not feel sick) ● 不具傳染性(Cannot spread TB to others) ● 通常皮膚 TB 試驗反應呈陽性或 QuantiFERON-TB®血液檢驗結果呈陽性(Usually has a positive skin test or QuantiFERON-TB® Gold test) ● 胸腔 x 光檢查、及痰液檢查皆呈陰性(Has a normal chest x-ray and sputum test) ● 潛隱性 TB 感染者必須治療防止其變成活動性結核病(Needs treatment for latent TB infection to prevent active TB disease) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 可能之症狀包括: <ul style="list-style-type: none"> • 持續兩週以上之嚴重咳嗽(a bad cough that lasts longer than 2 weeks) • 胸痛(pain in the chest) • 咳出血或痰(coughing up blood or sputum) • 虛弱或疲憊(weakness or fatigue) • 體重減輕(weight loss) • 無胃口(no appetite) • 畏寒(chills) • 發燒(fever) • 夜間盜汗(sweating at night) ● 具傳染性(May spread TB to others) ● 通常皮膚 TB 試驗反應呈陽性或 QuantiFERON-TB®血液檢驗結果呈陽性(Usually has a positive skin test or QuantiFERON® -TB Gold test) ● 胸腔 x 光檢查不正常、痰液抹片或培養呈陽性(May have an abnormal chest x-ray, or positive sputum smear or culture)。 ● 活動性結核病必須接受治療(Needs treatment to treat active TB disease)

資料來源：美國疾病管制局

第二節 TB 篩選之工具

臨床上診斷結核菌感染之方式包括：痰液檢查、胸腔 x 光檢查、及皮膚 TB 試驗反應。但痰液培養耗時且易受其他微生物污染、而結核病早期不易借 x 光檢出。雖然國外常以「結核菌皮膚試驗」找出 TB 感染或發病者，我國因卡介苗接種政策，「結

核菌皮膚試驗」結果易造成偽陽性，且反應時間需 48-72 小時。過去數十年來，美國因積極治療「潛隱性結核感染者」及「活動性結核病患」使其結核病之罹病率與死亡率逐年下降。我國政府雖已訂定在 2015 年以前達到「結核病十年減半全民動員計畫」之目標，但在台灣胸部 X 光仍是結核病篩選之首要方法，而此方法僅能找出「活動性結核病患」。大會期間許多研究分別以血液檢查之方法(QuantiFERON-TB)(Carrara, Butera et al. 2008; Ku, Ye et al. 2008; Varma, Watson et al. 2008)或 T-SPOT(Butt and Ho 2008; Khan, Aye et al. 2008)檢驗方法進行篩選，此兩方法之原理為當人們感染結核菌屬(*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*)後，血液內之淋巴細胞(lymphocytes)會認得結核菌之特殊抗原(antigens)—ESAT-6 and CFP-10，且此兩特殊抗原並不存在 BCG 卡介苗中；藉此可定量分析 TB 感染後被刺激之 T-細胞所分泌出之干擾素抗體(Interferon-gamma, IFN- γ)濃度。此兩方法既可找出結核菌感染或發病者，又不會對卡介苗產生反應之檢驗方法；但與「結核菌皮膚試驗」比較起來，價格昂貴許多。

第三節 對結核感染之治療方式

根據與會之英國學者報告顯示，適當之治療可降低 ESAT-6 之濃度(Bossink, Thijsen et al. 2008)。美國只要結核菌素皮膚試驗>5mm 即開始考慮治療(CDC ATS 2000; CDC ATS 2000; CDC ATS 2005; CDC 2007)，其治療之藥物與療程如下：

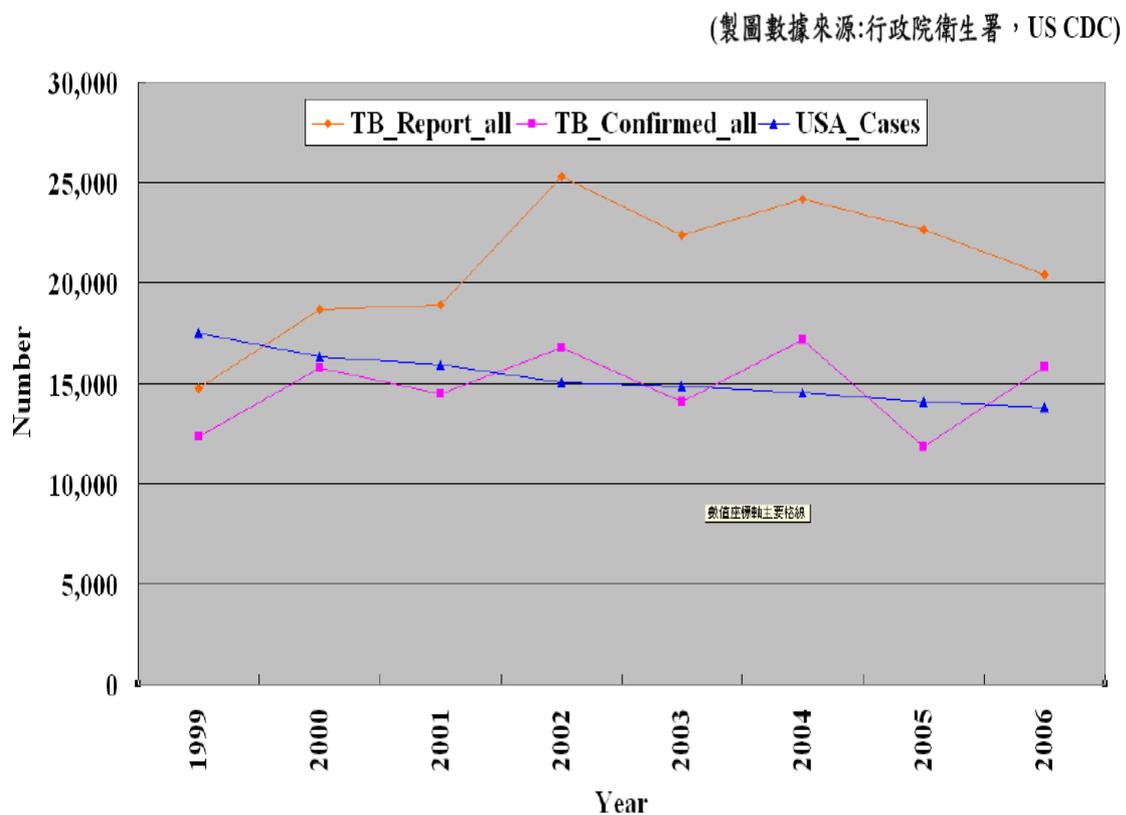
Table: Drug Regimens for Treatment of LTBI

Drugs	Duration (months)	Interval	Minimum doses
Isoniazid	9	Daily	270
		Twice weekly	76
Isoniazid	6	Daily	180
		Twice weekly	52
Rifampin	4	Daily	120
Rifampin/Pyrazinamide	Generally should not be offered for treatment of LTBI ²		

資料來源：美國疾病管制局(CDC 2007)

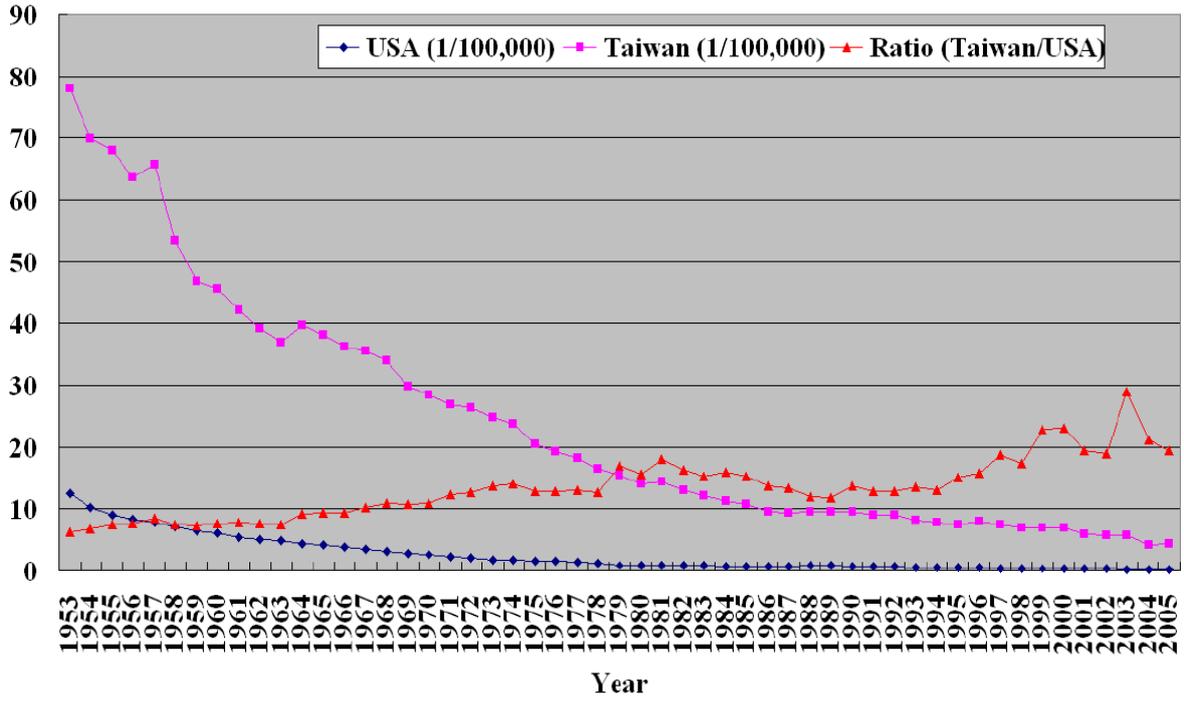
美國因積極治療潛隱性結核感染者，雖未施打卡介苗之政策，其結核罹病率及死亡率皆顯著低於我國。我國之結核病確診人數雖與美國趨勢相近(圖一)，但死亡率仍相距甚遠(圖二)。美國 TB 罹病率由 1953 年每 10 萬人口 52.6 人降至 2006 年每 10 萬人口 4.6 人，TB 死亡率則由 1953 年每 10 萬人口 12.4 人降至 2005 年每 10 萬人口 0.22 人 (CDC 2007)；而台灣之 TB 死亡率則由 1953 年每 10 萬人口 77.9 人降至 2005 年每 10 萬人口 4.27 人 (行政院衛生署 2007)。雖然自 1953 至 2005 年，台灣與美國之 TB 死亡率皆呈現下降之趨勢(圖二)，但兩國 TB 死亡率之比例(台灣 TB 死亡率/美國 TB 死亡率)卻呈現上升之趨勢(圖二)。此比例由 1953 年之 6.3 倍 (77.9/12.4，每 10 萬人口)上升至 2005 年之 19.4 倍(4.27/0.22，每 10 萬人口)(圖三)，顯示五十餘年來台灣 TB 死亡率與美國 TB 死亡率之差距愈來愈大，台灣之 TB 防治工作仍有許多改進之空間。

圖一 台灣地區報告及確診結核病例與美國結核病個案數之比較



圖二 台灣地區與美國結核病死亡率之比較

(製圖數據來源:行政院衛生署, US CDC)



第四章 建議事項

余建議台灣疾病管制局可參考美國之模式，結合相關領域之醫學會，如台灣結核病醫學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、台灣感染症醫學會、台灣醫院感染管制學會、台灣公共衛生學會、台灣流行病學學會、台灣護理學會、臺灣健康促進暨衛生教育學會等等，依其學會之特性與專長，從高危險群之篩選、治療指引、健康促進暨衛生教育來共同探討台灣本土之結核病防治規範：

工作目標	相關參與之單位	工作內容
1. 評估現有之 TB 資料，找出 TB 高危險群進行篩選	疾管局、台灣公共衛生學會、台灣流行病學會	資料整理及統計分析
2. 評估篩選方法之效力	疾管局、台灣公共衛生學會、台灣流行病學會、及其他醫學會	問卷、結核菌素皮膚試驗、QuantiFERON-TB、T-SPOT tests
3. 釐訂治療規範	疾管局、台灣結核病醫學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、台灣感染症醫學會、台灣醫院感染管制、及其他醫學會	評估療效、跨學會科別之領域討論建立共識
4. 都治計畫	疾管局、衛生局公共衛生護理師(士)、台灣護理學會、台灣公共衛生學會	送藥到手、服藥到口、吃完再走
5. 健康促進	疾管局、臺灣健康促進暨衛生教育學會、台灣護理學會、台灣公共衛生學會	衛生教育、灌輸新知識

第五章 參考文獻

- Bossink, A., S. Thijsen, et al. (2008). "Number of Spots in the T-SPOT.TB Elispot Decreases in Patients Treated for Pulmonary Tuberculosis but Also in Patients Spontaneously Cured with Pulmonary Tuberculosis." Am J Resp & Crit Care Med. **177**(Abstract): A170.
- Butt, M. and T. Ho (2008). "Use of an Interferon gamma Based Blood Test (T-spot) in the Diagnosis of Tuberculosis in a UK Hospital." Am J Resp & Crit Care Med. **177**(Abstract): A169.
- Carrara, S., O. Butera, et al. (2008). "An Assay Based on RD1 Selected Peptides for the Diagnosis of Extra-Pulmonary and Smear Negative Tuberculosis." Am J Resp & Crit Care Med. **177**(Abstract): A 506.
- CDC. (2007, 11/16/2007). "Questions and Answers About TB, 2007." Retrieved 01/14, 2008, from http://www.cdc.gov/tb/faqs/qa_introduction.htm#Intro5.
- CDC (2007). "Treatment of Latent Tuberculosis Infection (LTBI), Updated: July 2007." Fact Sheets.
- CDC ATS (2000). "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society." MMWR Recomm Rep **49**(RR-6): 1-51.
- CDC ATS (2000). "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement." Am J Respir Crit Care Med **161**(4 Pt 2): S221-47.
- CDC ATS. (2005). "Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection." Retrieved 12/30, 2007, from <http://www.cdc.gov/tb/pubs/slidesets/LTBI/default.htm>.
- Khan, R., S. Aye, et al. (2008). "Study of Latent Tuberculosis Infection in Immunosuppressed Rheumatology Patients with an Interferon-Gamma Release Assay." Am J Resp & Crit Care Med. **177**(Abstract): A787.
- Ku, C., S. Ye, et al. (2008). "Epidemiologic Study on Latent TB Infection among Close Contacts of TB Confirmed Cases in Taiwan." Am J Resp & Crit Care Med. **177**(Abstract): A 440.
- Varma, R., J. Watson, et al. (2008). "QuantiFERON-TB GOLD™ as a First Line Test in Immigrant Screening for Tuberculosis." Am J Resp & Crit Care Med. **177**(Abstract): A507.