

出國報告（出國類別：參加學術會議）

（會議名稱）

第 40 屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部  
健康國際聯盟會議

(40th Union World Conference on Lung  
Health By the International Union Against  
Tuberculosis and Lung Disease)

服務機關：國防醫學院

姓名職稱：陸軍軍醫中校 李奇峰 博士

派赴國家：墨西哥 坎昆

出國時間：自98年12月1日至98年12月9日

報告日期：中華民國 98 年 12 月 18 日

## 會議摘要

儘管21世紀醫療科技進步快速的時代，結核病（tuberculosis; TB）傳染的疫情確已捲土重來，尤其是具備MDR與XDR抗藥性的變種結核菌，已經成爲人類健康一大隱憂。肺結核已是台灣死亡率最高的法定傳染病，政府自2006年即宣示推動「台灣TB十年減半計畫」的重大承諾目標。有鑑於此，在行政院衛生署及國家生技醫療產業策進會經費補助下，於12月1日至12月9日代表前往墨西哥坎昆參加第40屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部健康國際聯盟會議。本屆會議由國際抗癆聯盟（IUATLD）主辦，邀請聯合國世界衛生組織（WHO）官員及全球結核病管制相關領域的專家學者約3,000人與會。本次年會以「貧窮和肺部健康」爲主題，大會共安排了5場報告會議，3場專題會議及11場研討會，議程涉及領域涵蓋MDR與XDR結核病管制、有效抗TB診斷，治療藥物與疫苗開發、TB治療與糖尿病及人類免疫缺乏病毒感染、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化等相關肺部疾病擴散管制議題進行研討。大會也同時針對肺部疾病高負擔之貧窮國家所面臨重要的醫療、社會及經濟影響問題，依序進行深入的討論和意見交流。大會平行提供西班牙語的會議同步翻譯，以完整議程與實務議題之安排，透過會議所提出具挑戰性的議題進行討論，令與會各國代表進一步瞭解到結核病治療及肺病管制等相關領域的最新國際動態和研究進展，並於計畫性介入結核病與愛滋病防治議題上取得更佳的共識與建議。本次大會圓滿成功，於閉幕式上大會主席Dr. Michael E. Kimerling博士宣佈2010年年會將於德國柏林舉辦，並舉行了簡短而隆重的交接儀式，IUATLD主席並代表致感謝辭。此行透過會議的參與，就TB疫苗開發等學術領域與學者專家進行心得交流獲益良多外，也瞭解近年來聯合國與IUATLD在結核病防治工作上的重視與努力，也深刻體認國際社團與醫界對於結核病防治工作的覺醒，尤其針對有效抗結核病藥物與疫苗開發策略已經從基礎醫學研究轉變成以臨床試驗醫學爲重點發展目標。在新觀念及新技術不斷改變下，有效抗結核病藥物與新型疫苗的成功開發將是未來根除結核病的重要關鍵，並對國際結核病防治計畫運作上發揮正面的影響力，國內學界、醫界與生物科技產業更應積極參與合作，以進一步融入國際終止TB之活動。

# 參加第40屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部健康 國際聯盟會議 目錄

	頁碼
會議摘要 .....	2
目錄 .....	3
壹、會議緣起 .....	4
貳、參加目的 .....	5
參、會議過程 .....	6
一、MDR與XDR多重抗藥性結核病管制議程 .....	6
二、有效抗結核病診斷、藥物與疫苗研發進展議程 .....	8
三、糖尿病治療與結核病發生關聯議程 .....	9
四、結核病治療與人類免疫缺乏病毒感染議程 .....	10
五、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化議程 .....	11
肆、會議心得 .....	13
一、成立專案小組模式可確立多重抗藥性MDR-TB/ XDR-TB 之管制流程 .....	13
二、建立完整結核病資料庫有助進行快速抗結核病診斷技術、 有效藥物及疫苗之研發 .....	17
三、加強HIV-TB雙重感染者社區醫療及教育有助全球推展 抗藥性結核病防治 .....	20
四、持續透過政府政策推動禁煙立法、以民間社團及媒體力量 策略性干涉煙草工業之發展 .....	21
伍、回單位後報告情形 .....	23
陸、建議事項 .....	24
柒、參加此會議對單位之貢獻 .....	28
捌、附件資料 .....	29
一、出席國際會議行程表及大會議程表 .....	29
二、參加2009年IUATLD大會活動剪影 .....	30
玖、參考文獻 .....	31

## 壹、會議緣起

本次會議緣起於結核病為目前國際防疫的重要議題，且有鑑於結核病與多重抗藥結核病問題在各國日趨嚴重之現況，以終止全球結核病問題為宗旨而成立於 1920 年的國際抗癆聯盟 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; IUATLD)，為協助聯合國推動全球結核病防治工作並提供各國預防治療多重抗藥結核病之策略，選定 2009 年 12 月 1 日至 12 月 9 日在墨西哥坎昆舉行第 40 屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部健康國際聯盟會議。本屆會議由國際抗癆聯盟主辦，共邀請聯合國世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 官員及全球結核病控制相關領域的專家學者約 3,000 人與會。本次年會以「貧窮和肺部健康」為主題，大會共安排了 5 場報告會議，3 場專題會議及 11 場學術研討會，議程涉及領域涵蓋多重抗藥結核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 與廣泛性抗藥性結核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) 之管制、有效抗 TB 藥物與疫苗之開發、TB 治療與糖尿病及人類免疫缺乏病毒感染之擴散、肺炎與煙草擴散所帶來結核病之惡化等相關肺部疾病擴散管制等議題，分別邀請相關領域頂尖學者與會報告最新研究資訊和成果。此外，大會會議議程安排獨具特色，討論主題相當多元且具備深度，大會也希望針對肺部健康高負擔貧窮國家所面臨重要的醫療、社會及經濟影響問題，提供廣泛而深入討論與交流之議程進行研討。期以完整議程與實務議題之安排，透過世界聯合肺部健康會議所提出具挑戰性的議題進行討論，令與會各國代表透過參加本屆年會進一步瞭解結核病治療及肺病管制等相關領域的最新國際管制動態和研究進展，並於計畫性介入肺結核病與愛滋病防治議題上取得最佳的共識與建議。由於 IUATLD 於國際上約有會員 3,000 餘人，來自全球 152 個國家，1993 年 WHO 所推動都治計畫策略 (Directly Observed Therapy Short Course Strategy; DOTS) 即由 IUATLD 所建議，並於 2006 年擴展為進階都治計畫策略 (DOTS-plus)，以積極推動 TB 十年減半計畫。大會議題不但引領國際肺結核防治政策與肺結核診斷與疫苗新藥開發科技潮流，備受聯合國世界衛生組織及全球醫學界重視，對各國在肺結核防治策略推展及其醫藥診斷治療與技術提升而言，亦提供最佳國際交流機會。

## 貳、參加目的

隨著台灣醫藥衛生的發展，在政府與醫界的耕耘下，多數慢性病與傳染病已達到與歐美先進國家並駕齊驅的成果。然而隨著地球的暖化與交通的發達，我國結核病的防治與世界各國一樣所遭遇的瓶頸正逐漸浮現，傳染病流行趨勢不但明顯上升，抗藥性菌株的增加以及愛滋與結核病共同感染等問題更令結核病的防治工作更為棘手。政府自 2006 年即開始推動「台灣 TB 十年減半計畫」的重大目標，尤其行政院於 2009 年 7 月開始推動「生技起飛鑽石計畫」，將生技產業列為主力推動之重點產業。有鑑於此，由立法院王金平院長所創辦的國家生技醫療產業策進會（以下簡稱生策會）自 2007 年起即在行政院衛生署疾病管制局（以下簡稱疾管局）專款補助下，與國防醫學院、台灣大學醫學院、台北榮民總醫院及高雄醫學大學醫學院等大型醫學中心進行跨院合作，共同推動國家型肺結核病防治計畫，以匯集我國學術界生技醫療研發之力量，透過國內生醫領域專業人才與政府肺結核防治資源之整合，期許能激盪出有利結核病新藥研發、臨床診斷治療研究與結核病新型疫苗開發等不同面向之具體整合性成果，藉此以累積我國在肺結核病研究之能力，並將成果累積為國家防疫政策之基礎。鑑於目前國際上候選 TB 疫苗研發中約有 18 項，正進行臨床試驗者有 12 項，但仍未能有效新型 TB 疫苗可供臨床使用。職近三年因參與國家型肺結核病防治計畫，擔任新型 TB 疫苗研發計畫主持人，為了解目前國際肺結核疫苗發展重點，進一步帶回新觀念及新技術以增進台灣進行肺結核診斷治療與疫苗新藥研發之能量，在行政院衛生署及生策會促成及經費補助下，奉國防部部長令於 12 月 1 日至 12 月 9 日代表前往墨西哥坎昆參加第 40 屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部健康國際聯盟會議。本次與會除前往報告參與政府國家型肺結核病防治計畫 TB 疫苗研究階段成果外，藉由此一整合性會議，期能就肺結核診斷與疫苗新藥開發等分子醫學領域，與國際學者專家進行心得交流，以提供個人在疫苗研究發展更寬廣的學術研究空間，進而了解目前國際在肺結核診斷與疫苗新藥開發科技發展重點，以提供我國肺結核防疫政策推動之參考。

## 參、會議過程

第 40 屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部健康國際聯盟會議於墨西哥坎昆舉行，為期 5 天，本屆會議由國際抗癆聯盟主辦，共有聯合國世界衛生組織官員及全球結核病控制相關領域的專家學者約 3,000 人與會。本次年會重點鼓勵具建設性的前瞻思考，以「貧窮和肺部健康」為主題，共安排了 5 場報告會議，3 場專題會議及 11 場學術研討會，議程涉及領域涵蓋 MDR 與 XDR 結核病管制、有效抗 TB 藥物與疫苗開發、TB 治療與糖尿病及人類免疫缺乏病毒感染、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化等相關肺部疾病擴散管制等議題，分別邀請相關領域頂尖學者與會報告最新研究資訊和成果。此外，大會會議討論主題相當多元且具備深度，也針對肺部健康高負擔貧窮國家所面臨重要的醫療、社會及經濟影響問題，提供廣泛而深入討論與交流之議程進行研討，並進行策略回顧與前瞻研究成果的報告與討論。本次大會安排緊湊充實，議程規劃的詳盡成功，根據大會報告計有來自全球 152 個不同國家的學者專家與會，並安排學者專家針對結核病管制等議題進行專題報告，提出可行策略與建議。由於會議主題豐富，以英文為主要語言報告，在有限期間內雖無法同時參與活動，然重點選擇與肺結核防治有關之 MDR 與 XDR 結核病管制、有效抗 TB 藥物與疫苗開發、TB 治療與糖尿病及人類免疫缺乏病毒感染、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化等相關結核病擴散管制議題進行討論，並將相關焦點議程分述如下：

### 一、多重抗藥結核病與廣泛性抗藥性結核病管制之議程：

對於多重抗藥結核病（multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB）與廣泛性抗藥性結核病（extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB）管制之議程報告是本次大會討論重點。多重抗藥性結核病（MDR-TB）之定義乃以實驗室診斷為條件，以痰、肋膜液、胃洗出液、支氣管沖洗液、組織切片等檢體之結核分枝桿菌培養陽性後，同時進行藥物感受性試驗顯示至少同時對 isoniazid 及 rifampicin 具有抗藥性者，即診斷為多重抗藥性結核病。由於抗藥性結核病絕大多數為人為因素造成，只有少數病人是不幸一開始就受到抗藥性菌種之感染。本次大會來自美國疾病管制中心學者及世界衛生組織官員也提出有

關廣泛抗藥性結核病 (XDR-TB) 病例之個案報告，該變種桿菌不同於一般的肺結核桿菌，具有超強毒力與抗藥性，一旦被感染即有高度致命危險。根據世界衛生組織最初對 XDR-TB 的定義為 MDR-TB 再針對 6 種常用的 2 線抗生素，包括 aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine 及 para-aminosalicylic acid 其中的任三種產生抗藥性者，即診斷為廣泛抗藥性結核病。但是在 2006 年 10 月，世界衛生組織重新定義 XDR-TB 為 MDR-TB 加上針對至少一種 fluoroquinolones 類的藥物與 capreomycin, kanamycin 及 amikacin 三種藥物中的任一種產生抗藥性者，就可診斷為廣泛抗藥性結核病。本次大會首日，一項由瑞典 Dr. Hans Rieder 所發表有關抗藥性結核病長期監測研究於大會報告顯示，罹患多重抗藥性結核病或廣泛抗藥性結核病病患的預後較差且長期死亡率較高。雖然過去不同研究的治療預後不一，且 MDR-TB 與 XDR-TB 長期存活率的數據仍然缺乏。無獨有偶的，來自美國 Dr. Barbara Seaworth 所發表有關 MDR-TB 與 XDR-TB 毒性反應與治療之副作用研究報告嚴正指出，全球各地廣泛抗藥性結核病的發生率明顯上升已經變成全球公共衛生與結核病的控制上最大的威脅。這項回溯性研究主要針對全球一群 HIV 病毒陰性且確診為廣泛抗藥性結核病病患進行病患數量、臨床特徵、治療預後及長期存活率進行評估。該報告回顧 2002 年至 2008 年期間新診斷或是再接受治療廣泛抗藥性結核病病患開始治療後 3~7 年間之病患病歷，研究報告追蹤這群病患累積存活率及其治療成功預測因子顯示：當開始治療時，病患中 6.3% 罹患多重抗藥性結核病與廣泛抗藥性結核病。MDR-TB 與 XDR-TB 治療毒性反應與治療之副作用明顯高於一般結核病抗藥性結核病，整體治療失敗率較高於一般結核病 (35%)；相較於多重抗藥性結核病病患，那些罹患廣泛抗藥性結核病的病患治療成功率明顯較低 (47.2%:29.8%)，且死亡率偏高 (19.6%:49.3%)，廣泛抗藥性結核病與結核病比較相關死亡率更高 (41.3%:11.8%)。因此在專題討論中，有來自南非的學者 Dr. Krista Dong 提供南非東南部 Kwazulu Natal 省份施行患有 AIDS 且同時確診 MDR-TB 或 XDR-TB 患者之照顧經驗指出，許多 AIDS 病患所罹患抗藥性結核病是感染廣泛抗藥性結核病 (XDR-TB)，這些罹患抗藥性結核病之 AIDS 病患治療預後與長期存活率是最明顯的抗藥性毒力預測因子，並呼籲各國應該有更積極作法，建議 WHO 也要儘快採取足夠的結核病的感染控制政策來避免抗藥性進一步的發展與散播，尤其對於兒童與老人之保護。此

外相關最新確診 MDR-TB 或 XDR-TB 病例技術報告及如何提高 MDR-TB 或 XDR-TB 藥物治療模式在第三天於大會會場之坎昆廳也有精彩之專題報告與討論。

## 二、有效抗結核病診斷、藥物與疫苗研發進展之議程：

由於肺結核病大多沒有早期症狀，要知道有沒有肺結核病，多依賴胸部 X 光檢查。早期皮膚結核菌素試驗 (Tuberculin test, 簡稱 T.T.) 採用 Mantoux 法以一單位 (0.1 cc) 之結核菌素 (PPD) 注入皮內，48~72 小時後即可判讀硬結大小，以硬結直徑超過 10 毫米 (包括 10 毫米) 者為陽性，10 毫米以下為陰性。為了快速且有效檢驗之目的，目前驗痰也是診斷肺結核病的正確方法，如果痰中有結核桿菌，表示是具傳染性的開放性結核病人，應馬上用藥治療，因此如何利用高敏感度快速免疫診斷法及分子生物技術提高肺結核篩檢率之研究，由比利時 Dr. Armond Van Deun 所報告；此外，快速診斷技術品質建立也是與會學者專家討論重點。由於肺結核桿菌的菌體結構複雜，富脂質，疏水性，使得生長的速度緩慢，利用培養方法來偵測結核菌的存在，往往需要 3 至 4 週才可得到結果，而延誤第一線治療的時機。因此，以 PCR 技術應用於結核菌感染的快速診斷可快速確定結核菌的存在；PCR 的快速診斷技術，具有高度的靈敏度和特異性，確實提供了臨床醫師重要的參考資料。然而與會學者專家也強調 TB 分子診斷靈度與抗 TB 藥物濫用的相關性，強調進行 PCR 等 TB 分子診斷實驗時，品質管制必須嚴格，會中亦有學者專家報告 TB 檢體的處理技術，討論如何使假陽性反應和假陰性反應的背景降到最低，所以操作 TB 分子診斷時不但要有熟練的技術，更須搭配良好的實驗室設置，方能使這項技術發揮。在抗酸菌的診斷方法中，利用 multiplex-PCR 可同時快速偵測臨床檢體內極少量的抗藥性菌體 DNA 的存在，如何提高 multiplex-PCR 技術高敏感性及高專一性的特性以進行抗藥性菌體篩檢技術，也是與會學者專家所強調的議題。此外，議程第四天針對如何推展免費診斷以終止 TB 議題 (A world free of TB requires free TB diagnosis) 也有許多的專題報告與討論。

40 年來抗結核菌藥物在結核病治療上已取得了重要進展且在結核病防治上扮演關鍵角色，但 TB 對於人類所構成嚴峻威脅，隨著多重抗藥性菌體的出現，使得臨床上抗結核菌合併藥物療法所衍生人體副作用讓病人苦惱外，更是醫界最大挑選。議程第



二天上午，大會針對抗結核菌新藥開發之進展於會場有六場精彩之專題報告與討論。其中主要以引領全球抗結核菌新藥開發之首的輝瑞藥廠 (Pfizer) 與阿斯特捷利康藥廠 (AstraZeneca) 在 oxazolidinones 抗結核菌藥物研發進程上進行最新臨床試驗報告。由西班牙 Dr. David Barros 代表葛蘭素史克生物製品公司 (GlaxoSmithKline, GSK) 發表最近一年所進行臨床試驗結果報告。目前 GSK 主要以結核菌核酸迴旋酶抑制劑 (DNA gyrase inhibitor) 為主要開發標的，依目前最新臨床試驗報告顯示對於 AIDS 合併感染 TB 病人具有更高療效與安全性。另一方面，來自瑞士的 Dr. Iain Old 也介紹該國目前新開發抗結核菌新藥 Benzothiazinines。由於一般結核病菌主要潛伏在人體肺部，病菌帶原者沒有明顯症狀，但卻隨時有發病的危險。因此目前在抗結核菌新藥研發上主要以能有效殺死潛伏在機體內的結核分枝桿菌為主要目標，三磷酸腺苷 (ATP) 被稱為細胞的能量，是生物體新陳代謝所需能量的直接來源。因此由美國 Dr. Rober Wallis 於大會中所報告開發抗結核菌新藥就是針對結核分枝桿菌細胞合成 ATP 過程中非常關鍵的一種聚合酶抑制劑，針對處於活躍狀態並不斷複製的結核分枝桿菌，此一新藥物能通過控制聚合酶來阻斷病菌的能量供應，從而抵抗結核分枝桿菌複製。目前研究人員正以具有多重抗藥性之結核分枝桿菌為對象進行這種新藥的臨床研究，以進一步驗證上述實驗結果。Dr. Wallis 認為在研究如何對付其他頑固的細菌感染時，也應把 ATP 聚合酶作為一個重要的目標。此外，與會也有學者專家認為，結核分枝桿菌細胞膜上的脂肪酸和脂質與人體差異很大，因此抑制脂肪酸和脂質合成的藥物對人體的副作用會較小，選擇這一部分進行藥物開發有較大的成功機會。美國 Dr. Zhenkun Ma 在綜合報告全球抗結核菌新藥研發策略時指出：目前美國所選擇抗結核菌新藥研發策略主要以 8 種與脂肪酸和脂質合成相關的蛋白酶抑制劑為標的，運用電腦藥物設計展開蛋白質結構分析與抑制劑合成，目前以多重抗藥性 TB 為對象正進行臨床前動物毒性試驗研究。

議程第四天下午，針對新型 BCG 疫苗開發之進展於大會會場之坎昆廳也有精彩之專題報告與討論。在傳染性疾病的預防上，疫苗的使用遠比任何其它預防醫學方法對人類健康的貢獻為大。雖然現行傳統減毒卡介苗 (bacille Calmette-Gue'rin; BCG) 疫苗從技術與生物學觀點來看仍未盡完美，但傳統 BCG 疫苗接種注射人體可誘發免疫力抵抗部份結核病感染，其機轉中為人所熟知的有局部發炎反應後，所產生一系列免疫

變化，包括專一性抗體形成、活性 T 淋巴球、自然殺手細胞及巨噬細胞的增加、第二介白素的增加及 T 淋巴細胞生物激素活化殺手細胞的增加。雖然傳統 BCG 疫苗接種法，過去曾被視為預防肺結核的第一線預防方法，但隨著多重抗藥性肺結核菌株的出現，傳統 BCG 疫苗效果已不能滿足目前全球肺結核的預防策略。因此，一項針對加拿大境內施打傳統 BCG 疫苗的經濟評估與疫苗成本效益研究，由來自加拿大學者 Dr. Kevin Schwartzman 所報告。Dr. Schwartzman 以傳統 BCG 疫苗進行大規模施行效益的臨床實驗報告中發現：傳統 BCG 疫苗所保存活性與誘導的免疫反應強弱呈正相關係，其免疫效力與 BCG 疫苗菌體內是否具備特定高抗原分子可直接誘發免疫細胞活化並產生特定的免疫保護反應有關。此外，針對烏干達所進行傳統 BCG 疫苗大規模社區施打模式效益評估，由來自烏干達的 Dr. Patrick Nabongo 醫生所報告。另一方面，針對不同傳統 BCG 疫苗施打策略影響肺結核發生率與死亡率之評估，也由來自美國學者 Dr. Elizabeth Halloran 所報告。由於新型重組 TB 疫苗開發進展一直是全球傳染病學家關心重視的議題，一項由全球肺結核疫苗基金會（Aeras Global TB Vaccine Foundation; Aeras）所支持的「Aeras 新型 TB 疫苗開發計畫」，於本次大會中由來自南非的 Dr. Hassan Mahomed 醫生及美國學者 Dr. Jerald Sadoff 所報告，會中並有精彩之討論與建議。

### 三、糖尿病治療與結核病發生關聯之議程：

本次會議在議程第五天下午於會場杜倫廳，也針對糖尿病 (diabetes mellitus; DM) 治療與結核病發生之關聯特別安排議程討論，共有 6 場專題報告與多篇論文發表。由於任何年齡、任何種族，不分男女老少，都可能得到結核病，且受到結核桿菌感染的患者，在身體抵抗力較差時，就比較容易發病。因此，除了傳染性結核病病人的家屬、年紀較長者，矽肺症患者、長期服用類固醇藥物者、酗酒者、以及免疫機能不全者，比較容易得到肺結核病外，近年來依據國外流行病學統計顯示，糖尿病患者也是易合併感染肺結核的高危險群。本次大會在結核病治療與糖尿病發生議程主要針對糖尿病患者合併感染肺結核發病的原因進行專題報告與討論，糖尿病患者有較高風險合併感染肺結核之評估結果也提醒與會各國代表瞭解「進階」都治計畫 (DOTS-plus) 在控制糖尿病與防治多重抗藥性結核病疫情發生實有密切相關。因此，一項針對美國境內糖尿病患者

爲何有較高風險合併感染肺結核之風險評估研究，由來自美國學者 Dr. Christie Y Jeon 所報告。地主國墨西哥學者 Dr. Blanca Restrepo 也針對墨西哥與美國德州邊境內雙重患有糖尿病與結核病患者進行精彩之專題報告。來自中國大陸的 Dr. Aiguo Ma 也針對大陸地區雙重患有糖尿病與結核病患者進行回溯性研究報告。這項研究主要針對大陸沿海地區雙重患有糖尿病患者且確診爲結核病患者進行病患發生數量、臨床特徵、治療預後及長期存活率之回溯性評估。來自坦尚尼亞的 Dr. Kaushik Ramaiya 也針對坦尚尼亞 HIV-TB 高負擔地區人口，進行雙重患有糖尿病與結核病患者治療病例之研究報告。

#### 四、結核病治療與人類免疫缺乏病毒感染之議程：

近年來人類免疫缺乏病毒與肺結核 (human immunodeficiency virus and tuberculosis; HIV-TB) 雙重感染問題之管理已逐漸被臨床及學術界所重視，從大會報告中也獲知目前中國大陸遭受愛滋病 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)、肺結核等多種傳染病威脅，傳染病控制體系及運作機制面臨前所未有的考驗。目前中國大陸從 1985 年發現首例 AIDS 病人以來，HIV 感染者及病人數快速增長。根據 2003 年中國大陸流行病學調查統計，中國大陸現有感染者 84 萬人，其中病患約 8 萬人，31 個省、市、自治區均有發現感染者，除了經性接觸、血液和母嬰等三種傳播途徑外，已出現從高危人群向一般人群傳播趨勢，且有局部地區進入發病及死亡高峰。感染 HIV 病患若同時也感染肺結核，更容易造成肺外結核病症狀。肺結核每年導致全球 200 萬人死亡，且也是發展中國家 AIDS 病患者最主要的死因。由於目前醫學界所採用預防肺結核的傳統卡介苗證實不能保護大多數兒童期以外的人群，因此大會主席也在會中也強調醫界在建立有效 TB 疫苗在 AIDS 治療的重要性。此外，本次大會有關結核病治療與人類免疫缺乏病毒感染之議程中，有多位學者特別推薦各國於 HIV-TB 感染病患治療與管理時，應納入 WHO 所發展建立的「青少年和成人疾病綜合管理模式」(Integrated Management of Adolescent and Adult Illness; IMAI)。爲規範並簡化全球抗 HIV-TB 療法的範圍與標準，WHO 在全球醫療資源協調上發展出一套 IMAI 準則與模式，目前在建立 IMAI 人員計畫培訓工作上，已經在都東歐、西亞及非洲等 22 個以上國家建立許多大型的國際級工作組織。例如 WHO 在有關感染結核病的 AIDS 病患之初級保健資源管理上，主要設在第一級醫療設施或社區診所，其所提供 IMAI 的訓練教材與工具，主要在教育

訓練這些第一級醫療設施或社區診所有關 IMAI 準則，以使第一級醫療設施或社區診所能快速利用並運應國家資源，以共同努力實現結核病與 AIDS 防治之目標。這些目標包括感染結核病的 AIDS 病患長期護理、抗 HIV-TB 療法、急性 AIDS 護理之管理和機會性感染 HIV-TB 之測試和諮詢、症狀居家管理的姑息治療與良好長期護理，其皆以支持國家衛生系統為目標，進而協助感染結核病的 AIDS 病患渡過急慢性期。因此透過 IMAI 的管理計畫，可以迅速擴大感染結核病的 AIDS 病患照顧，並可多用途獲得設在社區的第一級保健中心和診所的衛生工作者支援。尤其在農村或低資源社區發展 IMAI 準則可以簡化 HIV-TB 療法，使病人得到衛生教育與心理支持，增加社區照顧的人力資源以對抗 TB 與 AIDS。由於 IMAI 綜合管理模式包括姑息治療的兒童和成人，此次大會在針對肺部健康高負擔貧窮國家所面臨重要的醫療、社會及經濟影響問題上，也邀請 IMAI 管理計畫上具有實務經驗的臨床訓練專家現身說法，會中 WHO 於超過 60 個機構所建立提供的 IMAI 教育訓練模式，在解決 HIV-TB 方案上也在大會中獲得與會專家廣泛而深入的討論，並交換意見。

## 五、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化之議程：

根據大會報告全球每年因煙草危害而引起的死亡人數高於 300 萬人。單在中國大陸每年就佔有高達 60 餘萬人死於煙草危害，死亡率約佔全球 20%。吸煙除了是導致肺癌、慢性阻塞性肺疾病等肺部疾病的主要誘因外，本次大會在肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化議程主要針對煙草工業所帶來肺結核感染盛行率增加之因果關係，進行相關專題報告與討論。尤其如何透過政府政策推動禁煙立法、以喚醒民間社團及媒體力量進行策略性干涉煙草工業的發展方面也有深入淺出的論辯。例如來自巴西的 Dr. Paula Johns 以個案報告方式讓與會學者瞭解具有全球最密集煙草工業國家巴西，如何推動禁煙之立法以防堵結核病疫情。來自菲律賓的 Dr. Ulysses Dorotheo 也針對亞洲太平洋大型煙草工業擴張現況進行深入報告，讓與會來賓認識相對貧窮的亞洲國家在結核病高負擔疫情下，如何面對亞洲太平洋大型煙草工業的擴張威脅。此外，一項針對全球煙草工業發展現況，影響未來十年肺結核擴散之風險評估研究，由來自加拿大的 Dr. Cynthia Callard 所報告，也引起與會者關注如何防堵煙草擴張以減輕未來對人類社會所帶來結核病疫情惡化與威脅。

## 肆、會議心得

儘管醫療科技進步快速，結核病傳染的疫情在未開發與開發中國家早已捲土重來，尤其是具備 MDR 與 XDR 多重抗藥性的變種結核菌，已經成爲人類健康上的一大隱憂。雖然肺結核仍是台灣死亡率最高的法定傳染病，政府自 2006 年即宣示推動「台灣 TB 十年減半計畫」之重大目標承諾，爲整合國內專業結核病醫療照護團隊，衛生署於 2007 年起開始建立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」，期望藉由 DOTS-plus 計畫，以控制多重抗藥性結核病疫情，達成 2015 年前台灣地區肺結核感染和死亡人數減半目標。本次年會以「貧窮和肺部健康」爲主題，大會共安排了 5 場報告會議，3 場專題會議及 11 場學術研討會，議程涉及領域涵蓋 MDR 與 XDR 結核病管制、有效抗 TB 藥物與疫苗開發、TB 治療與糖尿病及人類免疫缺乏病毒感染、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化等相關肺部疾病擴散管制爲議題進行研討。此外，大會也同時針對肺結核病高負擔之貧窮國家所面臨重要的醫療、社會及經濟影響問題，進行廣泛而深入的討論。大會以完整議程與實務議題之安排，透過世界聯合肺部健康會議所提出具挑戰性的議題進行討論，此行透過本屆年會參加進一步瞭解到結核病治療及肺病管制等相關領域的最新國際管制動態和研究進展，並於計畫性介入肺結核病與有效抗 TB 藥物與疫苗開發議題交流上取得不少的寶貴知識與建議。由於大會議程係採同步進行方式，無法每一議題均親往參加討論，因此茲就參與聆聽討論之主題內容進行心得報告，並獲得四點淺見如下：

### 一、成立專案小組模式可確立多重抗藥結核病與廣泛性抗藥性結核病之管制流程：

多重抗藥性結核病爲目前全世界結核病防治工作的焦點，它關係著全世界及我國的結核病十年減半政策的成功與否，也深深影響國人的健康。尤其多重抗藥性結核病防治首重預防，一旦發病則只能盡全力將其治癒；抗藥性結核病所需要的療程比一般肺結核病長，同時治療所需的二線抗肺結核藥物副作用較一線藥物來得大，死亡發生率也高，這些特點對病人及醫護人員都是莫大的挑戰；結核病是結核分枝桿菌引起的感染症，痰抹片陽性之開放性肺結核患者，對密切接觸者之傳染性高達30-50%。一般非抗

藥性結核病人依正確處方規則服藥，95%以上可以治癒。倘若不規則服藥或任意中斷治療，可能篩選出抗藥性菌種，且治癒率下降，甚至會傳染給密切接觸者。

在台灣，依據96年7月18日修正公布之傳染病防治法多重抗藥性結核病 (MDR-TB) 屬第二類法定傳染病，醫療院所診療發現時必需於24小時內完成通報當地衛生局，並將原始菌株送疾病管制局分枝桿菌參考實驗室進行複驗及二線藥物敏感試驗，此策略之實施係為強化全國MDR-TB個案之診斷和治療。由於一個人若得到一種疾病是不具傳染性的，在現行社會中將不會構成一種犯罪行為。但是如果這疾病是會傳染而且感染後難以治癒，根據我國傳染病防治法病患最後必須選擇或是被強迫與其他健康的人進行隔離。尤其目前XDR-TB是一種難以治癒且具有傳播能力的疾病，在防治上是一大挑戰，假使不根據這報告而進行隔離，社會大眾的健康將受到威脅。本次大會也就結核病患者之隱私權及醫療倫理議題進行報告，過去XDR-TB在台灣也曾引發患者之隱私權問題。由於結核桿菌藥物敏感試驗的功用在醫界觀點，應該是使醫師能根據藥物敏感試驗結果進行藥物選擇並給病患最好的治療，惟政府若根據藥物敏感試驗結果報告進行病患之強制隔離或限制居住與行動，將會使試驗報告成為病患在強制喪失自由下成為定罪工具，且病患個人之隱私及人身自由也將會因為試驗結果報告而受其影響。根據世界衛生組織調查，目前已至少在50個國家以上發現有XDR-TB的出現，這些XDR-TB將是全球未來結核病防治上的最大隱憂。隨著全球MDR-TB及XDR-TB的增多，這一醫療倫理的問題將是另一個必須注意並深思的課題，建議政府應趕快研擬成立類似國外「抗藥性結核病防治專案小組」之可行性，以專責確立多重抗藥結核病與廣泛性抗藥性結核病之管制流程。

根據近五年來衛生署統計，台灣每年約新增一萬五千名結核病病患，其中約 300 名至 800 名為多重抗藥性結核。疾病管制局報告台灣初發病患 MDR-TB 的比率，由 1990 年代的 0.2% 上升至 2000 年的 2.1%；根據 2003 年合約實驗室之報告，MDR-TB 已佔培養陽性個案之 4%。自從 2006 年美國 CDC 及 WHO 首度報導了廣泛抗藥性結核病例 (XDR-TB)，從這次大會所報告全世界至少已經有 50 個國家有 XDR-TB 出現，尤其以東歐及西亞地區最多，WHO 更估計每年可能發現約 45 萬例以上 XDR-TB 個案，尤其

在中國、前蘇聯及印度。XDR-TB 的出現無異使結核病防治上更加困難，治療上比 MDR-TB 更為棘手，一旦被感染，其治療成功率有可能會降至 50% 以下。由於台灣國內有關結核病的抗藥性監測資料在 2006 年底以前來自於統計全國醫院報告病例資料收集而得，其中多重抗藥性結核病的比率從 0.2%（1984-1990 年）逐年往上升至 2%（1997-2000 年）。因此為有效控制多重抗藥性結核病疫情，避免演化成廣泛抗藥性結核病的危機，除了有效建立即時監控多重抗藥性結核病系統外，由政府所主導之主動監控 MDR-TB 與 XDR-TB 之篩檢通報系統更要予以強化。此次大會中來自美國 CDC 學者也指出全球未來受國際新興 MDR-TB 與 XDR-TB 疫情擴散的影響，預測 WHO 所採行的國家結核病管制計畫（National TB control programs; NTP）將更為困難，因此各國如何整合可用的醫療資源進行 DOTS-plus 計畫之推動，使相關專業訓練更為落實，將是未來十年是否可以避免衍生更多超級抗藥性結核菌之關鍵。

抗藥性結核病的治療需要有經驗豐富的醫療團隊，也需要高品質的檢驗系統，而專門的二線藥物治療及全程用藥監督也缺一不可。由於造成抗藥性結核病的主要導因於人為因素，尤其與抗結核藥物治療不適當有關，包括使用單一抗結核藥物治療，或失敗療程中僅再加入單一藥物，或一開始未做培養而對已具抗藥性之結核病作不適當之治療，或使用抗結核藥物數目不足，或劑量不恰當，或不適當的採取 isoniazid 預防性治療，或因部份患者對藥物的人體利用率不同，或是不規則服藥，或曾直接觸到 MDR-TB 患者（尤其免疫功能不全者，如 AIDS 病患）等都是造成抗藥性結核病之原因。站在醫療與健康保險之經濟成本考慮觀點，患者得到 MDR-TB 後，治療成功率僅約 50%，復發率則約 10%，治療所用的二線抗結核藥物不但藥效差、藥量多、副作用大、價格昂貴、且容易發生續發抗藥性，尤其治療時間可能超過 24 個月，更導致服藥順從性差。而 XDR-TB 不但抗藥性更強，治療遠比 MDR-TB 更為棘手，一旦感染後失敗率及死亡率更高，也使結核病防治更加困難。由於台灣民眾多數居住在人口密集且流動性大之城市，隨著國際化開放觀光與外勞的引進，國際間人民往來更為頻繁，以及全球逐年增加之 AIDS 合併 TB 病患的影響，目前 XDR-TB 的防治也是我國政府要正視面對的重要課題。可預期的一旦無法管制及改善現有防治模式，將可能造成現行有限醫療資源之排

擠現象，而抗藥性結核菌在醫院內傳播之危險性遠比社區傳染高，倘若未來可選擇使用之有效抗結核藥物越少，對於 DOTS-plus 防治也將越來越困難。

此外，結核分枝桿菌在分裂中經過自然的隨機突變下也容易產生藥物的抗藥性。據研究報告顯示，不曾暴露於抗結核藥物的結核桿菌，在分裂中發生對 INH 抗藥性的機率為  $3.5 \times 10^{-6}$ ，對 SM 抗藥性的機率為  $3.8 \times 10^{-6}$ ，對 RMP 抗藥性的機率為  $3.1 \times 10^{-8}$ ，對 EMB 抗藥性的機率為  $0.5 \times 10^{-4}$ ；對第二線藥物 PAS 或 KM 抗藥性的機率約為  $1 \times 10^{-6}$ ，對 T1321、ENV 或 CS 抗藥性的機率約為  $1 \times 10^{-3}$ 。因此當結核病人肺內含  $1 \times 10^7$  至  $1 \times 10^9$  不具抗藥性的結核桿菌時，若只用單一種抗結核藥物治療，結核桿菌只須經過 1 次分裂，便可產生 10 至 1,000 隻抗藥性結核菌，當抗藥性結核桿菌繼續繁殖的結果，將容易導致病人體內最後全是抗藥性結核桿菌，此即因不當的治療而造成續發抗藥性，因此官方衛生體系如何建立有效多重抗藥性 TB 管制就非常重要。

由於肺結核流行範圍廣，病人數量多，死亡率高，與會專家學者也不斷呼籲 DOTS 計畫施行的優點。根據來自中國大陸學者報告估計，中國大陸肺結核病患目前約有 450 - 500 萬人，其中屬於開放傳染性病人約有 150 萬人。且每年新發病人約 145 萬人中，開放傳染性病人就有 65 萬人，因此肺結核每年也造成大陸約 13 萬人死亡。此外不規則的治療也容易導致大量病人出現抗藥性問題，與會中來自大陸學者報告指出，中國所產生 MDR-TB 與 XDR-TB 抗藥性問題與病患不規則服藥或自行停藥有關；此外，醫療人員給藥的正確性，是最大影響因素。從大會報告數據研判，中國大陸肺結核抗藥率約 28-30%，統計全球有四分之一抗藥病人可能發生在中國大陸，隨著兩岸交流日益殷切，所造成人口高密度聚集與交流將是非常可觀，因此中國大陸如何有效管制境內肺結核的境外傳播也與會各國代表關切的重點。本次大會主席也特別推薦來自世界衛生協會 (World Health Assembly) 的代表能就 2009 年於北京召開的當代 MDR-/ XDR-TB 會議 (The Recent Historic Beijing Conference on MDR-/ XDR-TB) 決議於大會帶來更多訊息與有效 TB 防治策略建議。

反觀台灣地區，近三年國內 TB 盛行率及死亡率已有明顯下降的趨勢，但發生抗藥性結核病比率與國際相較，仍然很高，研判可能歸因於台灣尚缺乏全面的社區監控系統



建立與有效評估抗藥性結核病管制系統建立。罹患結核病民眾可以在台灣 DOTS 計畫治療策略下得到免費治療藥物，然而抗藥性比率仍有逐步提高趨勢之主因可能導因於病患服藥期間未滿即自行停藥，或選擇性不規則服藥所致。根據此次大會報告顯示不論在非洲、印度或巴基斯坦實施 DOTS 計畫治療策略分析顯示，重視 DOTS 計畫實施品質，不但可以使結核病患依照醫囑正確按時服藥，而且可以有效提高 TB 治療率及降低 MDR-TB 與 XDR-TB 發生率。

## 二、建立完整結核病資料庫，有助投入快速抗結核病診斷技術、有效藥物與疫苗之研發：

近年來隨著生物科技之進展與突破，大量有關結核病的研究成果不斷展現，對 TB 病原偵檢防治與新型疫苗整合之需求也日益殷切，尤其美國與歐洲先進國家也開始共同合作，針對 MDR-TB 與 XDR-TB 等高抗藥性肺結核病進行新藥研發與推展新型 TB 疫苗之臨床試驗研究。依據 IUATLD 大會報告，世界衛生組織 1990 年統計全球感染肺結核病患約 660 萬人，2000 年驟增加為 830 萬病患，更於 2007 年快速增加到 927 萬病患。雖然大部份肺結核病可以透過投藥得到完治，但長期以來肺結核病一直是台灣最嚴重的傳染疾病，近幾年多重抗藥性之病例不斷增加，也引起醫學界憂慮。

此外，肺結核病新藥開發與新型重組 TB 疫苗開發進展一直也是全球傳染病學家關心且重視的議題，過去全球肺結核疫苗基金會（Aeras Global TB Vaccine Foundation; 簡稱 Aeras）和 GSK 共同合作開發肺結核候選疫苗 MTB72F，在臨床前研究中顯示 MTB72F 疫苗保護力不如預期，但在 AS02B 佐劑合併試驗下在 C57BL/6 小鼠才可具有較好的 CD8(+)免疫抗原性，在天竺鼠（guinea pigs）感染肺結核桿菌安全性試驗中發現約可延長一年左右存活率。肺結核候選疫苗 MTB72F 計畫技術平台之特點為選擇 mtb32 及 mtb39 蛋白酶的基因接合，利用重組基因工程技術產製重組 MTB72F 次段蛋白疫苗，其中在佐劑 AS02A 選用上可提高疫苗保護力。在 Aeras 和 GSK 支持下 MTB72F 合併 AS02A 佐劑計劃在歐洲推動該疫苗的臨床 Phase I 安全性和免疫原效力試驗；並在非洲及亞洲等肺結核高危地區的進行該疫苗的安全性和效力試驗。就所蒐集報告得知，MTB72F 合併 AS02A 佐劑已在印度肺結核高危地區進行抗結核病效力的流行病學試

驗，目前數據顯示該疫苗於印度肺結核高危地區之保護力無統計差異，因此仍有改進空間。此外，Aeras 和英國牛津大學所發展 MVA-85A 病毒載體疫苗以 Ankara vaccinia virus 表現 85A 抗原已完成該疫苗的臨床 Phase I/ Phase IIb 初步安全性和免疫力試驗，發現 MVA-85A 病毒載體疫苗所產生紅疹與發燒副作用不明顯，具疫苗安全性，符合較佳重組疫苗免疫保護力設計，但在人類是否具有長期保護力目前仍在評估中。

此外，由全球十大藥廠之一的禮來公司 (Eli Lilly and Company) 與美國傳染病研究中心 (Infectious Disease Research Institute, IDRI) 所合作進行的「禮來肺結核新藥發展計畫」也是目前國際上正在進行的大型新藥開發行動。此行也參觀會場所設置禮來肺結核新藥商展資料介紹，獲知美國衛生研究院 (National Institute of Health, NIH) 所轄屬之國家過敏與傳染病研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) 也與禮來公司和美國傳染病研究中心協議參與這項新藥開發計畫，尤其禮來公司總裁也多次親自參與大會報告，並關心國際肺結核新藥發展計畫現況。

由於結核病是國際上攸關防疫之重要議題，也是現今台灣傳染病類死亡率最高且受政府重視之公共衛生問題，我們實無法置身事外，更應積極整合國內外有用資源，適當投入開發有效的疫苗與藥物篩選技術平台。此外，從美國傳染病研究中心針對 MDR-/XDR-TB 報告顯示，全球所流行結核桿菌基因型差異性隨地區種族不同而有許多統計上差異，這也可能是造成 BCG 疫苗保護力差異所在。因此政府更要強化現有之結核病資料庫建立，尤其若能進行過去及未來 10 年有關結核病患所感染結核菌基因型序列資料庫建立，應更有利於進行符合國人治療使用的抗 TB 新藥篩選，進而協助結核病檢測與重組 TB 疫苗之研發。

目前衛生署與生策會一起推動跨院合作之國家型肺結核病防治計畫，即希望匯集我國學術界生技醫療研發之力量，透過國內生醫領域專業人才與政府肺結核防治資源之整合，期能激盪出有利結核病新藥研發、臨床診斷治療研究與結核病新型疫苗開發等不同面向之具體整合性成果，藉此不但可以累積我國在肺結核病研發之能力，也符合國際共同防治結核病之精神。尤以近五年來，傳統 BCG 疫苗防疫有效性不斷受到質疑，有關基因重組 TB 疫苗開發與蛋白質抗原表達研究之需求更行迫切，為此近年來國際上投身

新型結核病疫苗研究之生物醫學界人士日益增多。隨著生物科技方法的發展，科學家們已可用醫學領域所發展之技術來研究新型結核病疫苗開發中之重要問題。此一領域之發展不但對結核病防疫及學術上有重大的貢獻與價值，在臨床及相關衍生的科技發展也可提供國內未來新興產業之創立。

自 1920 年 Dr. Albert Calmette 發明使用 BCG 作為肺結核疫苗至今，BCG 已經證實可有效地預防結核性腦膜炎及擴散性粟米狀肺結核，但在預防一般肺結核或具多重抗藥性 (MDR) 肺結核的效果則盡不令人滿意。雖然卡介苗在台灣地區實施效益尚無正式文獻報告，但回顧近二十年來國際醫學研究結果顯示，傳統減毒性卡介苗的免疫效果常因人而異，其防疫有效性可由 0 到 80% 不等，且對個體疫苗感受性及保護力差異也相當大；除了有效程度的疑慮外，接種傳統減毒性卡介苗還會影響結核菌素試驗的判讀。尋找更適當且比傳統減毒性卡介苗有效的 TB 疫苗是科學家們亟待合作努力的方向。隨著 2002 年結核分枝桿菌基因體完全定序解碼後，國際醫學界在研究新型重組結核病疫苗研究方面也開始不斷投入人力與經費。為加速提昇國內新型基因重組結核病疫苗研發，促進重組結核桿菌疫苗未來使用於臨床病人的預防接種階段，以重組基因工程技術開發多價型重組 TB 疫苗 (multivalent recombinant TB vaccine; multi-rBCG) 替代傳統減毒活菌 BCG 疫苗的治療方法實為一值得研究發展之方向；而利用我們所建立的感受性動物實驗進行 TB 基因重組疫苗分析，實可提供一快速且有效的疫苗篩選模式。

因此，未來期望能在生策會及疾管局經費補助下，繼續整合國醫中心實驗室已建立之重組疫苗研發技術與設備，進行基因重組 TB 疫苗開發，並在臨床前動物試驗中針對人類肺結核保護力進行評估與其預防機轉之研究。由於目前實驗第一階段已依管制時程，完成結核桿菌標準株及國內臨床分離之結核桿菌株基因庫建立，並依序完成多價型基因重組 TB 疫苗之表現載體建構與重組基因疫苗的抗原表現及篩選。近期我們將初步完成活體內對抗人類肺結核桿菌之 P3 級動物模式評估建立，相信未來一年應該可達成有效 TB 重組疫苗抑制肺結核桿菌保護力之臨床前期試驗。

### 三、加強 HIV-TB 雙重感染者社區醫療及教育，有助推展糖尿病與人類免疫缺乏病毒感染患者之抗藥性結核病防治措施：

從這次與會瞭解到糖尿病發生正在威脅結核病的防治。糖尿病酮中毒除了可影響免疫抵抗力減弱外，高血糖有利於結核桿菌的繁殖，也是導致糖尿病合併肺結核發病的原因之一，此外糖尿病微血管病變可能造成肺臟通氣血流比例失衡，尤其肺組織下肺氧分壓增高時，特別適合結核桿菌生存，此種情況也是糖尿病合併肺結核發病的原因之一。根據 2007 年疾管局的統計資料顯示，臺灣每年新增的結核病患中，估計有 22% 同時患有糖尿病，當肺結核遇上糖尿病，除了可以導致兩種疾病都不易控制外，這兩種疾病會互為幫兇，還會加重藥物副作用。尤其是糖尿病控制不佳的病人，免疫力變差，因此容易感染結核病，有的人因感染結核病所造成的壓力，也會使血糖升高，使糖尿病更難以控制。因此唯有通過糖尿病病情控制，在防止多種糖尿病併發症發生下，才能達到預防糖尿病患者合併感染肺結核的防治作用。

此次大會一項來自美國學者 Dr. Christie Y Jeon 所報告的研究主要針對美國境內糖尿病患者為何有較高風險合併感染肺結核之風險評估研究發現，糖尿病人罹患結核病的風險比率，是沒有糖尿病者的 7.5 倍；而根據臨床研究發現，AIDS 病患者終生感染結核病的危險是未染愛滋者的 75 倍。2006 年 8 月在加拿大多倫多舉行的「國際世界愛滋病會議」(International World AIDS Conference) 中，首次報告南非東南部 KwaZulu-Natal 省發生 53 例 XDR-TB 病例中有 44 位病人合併感染 AIDS，且平均在二十五天內即造成 52 人死亡，引起國際對於 XDR-TB 的重視。基於 XDR-TB 與 AIDS 防治困難，與會學者專家也提出如何在 AIDS 高度及低度盛行地區管理疑似 XDR-TB 患者，以及如何加強結核病與 AIDS 控制以預防 XDR-TB 之討論與建議。就防治策略而言，與會學者專家一致認為重點在於政府對 XDR-TB 規劃管理，如何加強 HIV 病毒陰性及陽性治療策略設計也是控制預防 HIV-TB 有效模式，尤其在 AIDS 高盛行地區政府更要加強感染管制及保護醫療照護工作者，展開對 XDR-TB 監測活動及對 XDR-TB 宣導。因此不論政府或民眾都要意識到 AIDS 或糖尿病與結核病雙重感染的危害，建議結核病 DOTS-plus 計畫的衛生教育措施也要開始提醒病患，注意 AIDS 與糖尿病合併結核病治療的困難理由。

#### 四、肺炎與煙草擴散證實會帶來結核病疫情惡化，持續透過政府政策推動禁煙立法，以民間社團及媒體力量策略性干涉煙草工業之發展：

本次大會對於煙草管制與肺結核防治關係也進行深入討論。吸煙可能導致肺癌，肺癌在近 20 年來，早已取代肺結核成爲威脅人類健康最重要的肺部疾病。然而隨著肺結核病近年來死灰復燃的撲趨勢，活動性肺結核病例反倒逐年增多；肺結核與肺癌並存病例，使得兩種疾病間的關連性再度受到重視。根據與會流行病學學者研究報告指出，若去除吸菸因素的影響，曾經染患肺結核比不曾染患肺結核的人得到肺癌的機率偏高，前者約爲後者的 1.5 至 8 倍。在中國大陸的一項回溯性研究報告指出，過去 20 年內有結核病史的患者罹患肺癌的機率是沒有結核病史者的 2.5 倍。在夏威夷針對女性肺癌患者所做的研究也顯示，不吸菸的女性若有結核病感染，得肺癌的機會是未曾感染結核病者的 8 倍，但對吸菸的女性，是否曾患結核病就沒那麼重要。另外，在猶太人社區的研究報告也指出，女性有肺結核病史者罹患肺癌的機會是一般人罹患肺癌的 10 倍，男性則爲 5 倍。因此大部分的研究報告都顯示，同樣有結核病史，去除吸菸因素後，女性罹患肺癌的機會將是男性的 1.6 倍。雖然如此，不吸菸的肺癌患者中僅有不到一成曾染患肺結核，表示有過結核病可能是容易罹患肺癌的原因之一，但與吸菸相比反倒顯得不是那麼顯注重要。

肺結核患者所以容易罹患肺癌，一般認爲是有病的肺部容易滯留吸入的致癌物，加上患者結核病痊癒時患部形成癥痕組織的過程中會有細胞生長因子的分泌，容易促使細胞變性而致癌，這些由肺部癥痕長出的癌症一般以腺癌居多。過去在法國的研究也曾指出，在肺癌患者的肺部可以找到結核性癥痕者佔 19.5%，但在其他癌症病人的肺部卻只有 12% 可以找到結核癥痕。另外，75% 的肺癌與肺結核長在同側肺部，從此處也顯見結核性癥痕與肺癌的關連。反過來說，肺癌患者也比較容易染患肺結核，約是一般健康者的 4 倍，有學者認爲這可能導因於相關癌症的治療方法所影響，特別是在患者進行化學治療與放射線治療後，容易使患者的免疫功能下降，抵抗力減弱，使肺結核更容易感染或復發。

另外，矽肺症的患者，不僅易得肺結核，也容易得到肺癌。原因在於矽會使肺的局部抵抗力減弱，而矽也是致癌原，體外實驗顯示，矽可使培養中的細胞發生惡性變化；動物實驗也顯示，矽可使老鼠上皮細胞增生，在纖維組織的鄰近細胞會過度增殖，引發肺及淋巴腫瘤。所以曾從事矽礦相關工作者，應要特別小心罹患肺結核與肺癌的可能。

肺癌病人染患肺結核或有肺結核史的病人發生肺癌時，所出現新的症狀，如咳痰、咯血、發燒等，常常會被誤為是原來疾病的惡化或復發，因而耽誤了另一個疾病的診斷與治療。有研究報告指出，即便有正確診斷，肺癌與肺結核兩個疾病的並存也會使治療變得比較複雜。肺癌的治療常使患者的抵抗力減弱，增加結核病治療的困難；抗結核藥物也可能損傷肺臟機能或造成食慾不振，使患者體力減弱，降低抗癌治療的意願與副作用的忍受度，也因此當兩個疾病並存時，病人的預後往往較差。此一醫療與公共衛生問題也是政府在擬定防疫政策時應考量的重點之一。

大會議程中，來自奈及利亞 Dr. Akinbode Oluwafemi 也就吸煙與結核病治療關係進行報告，且嚴厲指控非洲煙草工業以低價行銷策略造成結核病治療的困難。根據 Dr. Oluwafemi 研究也發現，煙霧中有害物質會阻礙肺結核病變癒合，從而延長治療時間和增加用藥劑量，使結核病情惡化。由於肺炎與煙草擴散證實會帶來結核病疫情惡化已罪狀確鑿，大會也作成十年防堵煙草工業擴充策略之計畫，建議各國，尤其是 WHO 及國際抗癆聯盟 (IUATLD) 未來將持續協助貧窮落後國家透過衛生外交政策，鼓勵禁煙之立法，此外也將透過輔導民間社團與運用媒體之影響力，以策略性進行干涉煙草工業之發展，推動符合經濟管理效益之結核病疫情管制。

## 伍、回單位後報告情形

儘管醫療科技進步快速，結核病傳染的疫情在未開發與開發中國家已捲土重來，尤其是具備多重抗藥性的變種結核菌，已經成爲人類健康上的一大隱憂。結核病是國際上防疫的重要議題，也是現今台灣傳染病類死亡率最高且受政府重視之公共衛生問題。從此次與會所蒐集到美國與英國等學者所報告最新 TB 疫苗研發資料，也引發許多核心問題解決之觀點思考，從而獲得寶貴實務觀念與建議，因此回國後也主動將所取得資訊提供給院內參與整合型結核病研發計畫無法親自前往與會之同仁參考。

在結核病疫苗研發及結核病防疫上，不論產官學界實無法置身事外，藉由本次參與 IUATLD 年會，也瞭解國際最新結核病防疫策略及未來相關傳染病疫苗發展趨勢，這有助於將來在規劃相關研發專案時有更周全且通盤之考量。此次參與會議，行前個人除了準備論文發表資料外，也閱讀參考相關肺部傳染病學等臨床書籍與研究文獻報告，隨身所準備的錄音機及照相機也幫助在會場中蒐集到許多回國後可供單位研究參考之資料，有些資料相關傳染病最新醫學診斷領域更是本院同仁也在進行之相關研究主題；尤其最近參與進行新型 TB 重組非複製型 MVA 疫苗株 (recombinant Tuberculosis MVA vaccines; rMVA-TB) 之開發，已順利解決病毒重組開發技術上所面臨的實驗瓶頸，近期將完成多項動物試驗，且在 rMVA-TB 重組多價疫苗保護力實驗上有許多重要發現。

此次開會地點遠在拉丁美洲，路程雖然遙遠，會期中卻不約而同地與來自台灣大學醫學院、台北榮民總醫院及衛生署官員代表出席大會，並參與議會討論，顯示台灣醫界在肺結核防疫工作之重視。會中也與多位分別來自歐洲、拉丁美洲及非洲等遠道國外學者針對肺結核防疫與肺結核疫苗開發等議題進行討論及經驗分享，天涯若比鄰，在學術討論下彼此皆期待未來能再進一步交流。近年來有關基因重組病毒工程技術應用於 TB 疫苗開發及傳染病疫苗篩選之應用已逐漸被臨床及學術界所重視，由於疫苗開發一直是職有興趣的研發主題，有關藥物基因體學應用於疫苗開發議題也啓發職回國後參考個體化醫學於開發新型疫苗之設計概念。從中也深刻了解到當代醫學注重實證科學，唯有放開心胸、虛心請教，必可在團隊合作探索過程中開發出一片藍海。

## 陸、建議事項

結核病曾一度令醫學家束手無策，直到 1882 年 3 月 24 日，德國科學家 Dr. Robert Koch 發現結核桿菌，才能開始進行結核病控制，因此世界衛生組織與 IUATLD 等國際組織為加深民眾對結核病的認識，並能及時診斷和有效治療結核病，同時在每年 3 月 24 日定為世界防治結核病日。肺結核似乎與歷史上的大詩人、大藝術家特別有緣，如拜倫、蕭邦等天才都是因為肺結核病而死亡，連最先發現肺結核桿菌的 Dr. Koch 也感染過肺結核，有人甚至相信肺結核能激發寄主創造性思考能力，故肺結核曾經被稱為「天才肺癆」。事實上，直到醫藥科技高度發達的今天，全世界每年仍有八百萬件肺結核的新病例，而約三百萬人死於肺結核，這些病人多數發生在開發中國家人口稠密的都會區。總結以上，有關新興傳染病防疫策略上有以下四點建議：

### **一、MDR-/XDR-TB 為高致命性的急性傳染病，目前持續在全球擴散，不可掉以輕心，尤其在新疫苗與快速診斷技術上更要加強進行開發：**

由於肺結核長期存在於人類社會中，有專家估計世界約有一半人口曾感染過肺結核，雖然大多數人的感染是非活性的，但也有兩千萬至兩千五百萬人感染了活性肺結核。以美國為例，肺結核每年約新增 22,000 個病例，主要集中在老年人、少數民族、大都市居民、境外移入人口及 AIDS 患者。以印度地區而言，人口中就約有 1,000 萬至 1,500 萬罹患活動型肺結核，且每年更以兩百萬個新病例增加中。與肺結核菌的戰爭歷經千萬年，人類一直處在挨打的劣勢，直到科學昌明今天醫學界才開始有點信心控制病情。在台灣，結核病的流行情形幾十年來雖然已有顯著的改進，但無論是發生率或死亡率，比起先進國家都還落後很多。許多人以為台灣的結核病已經很少，甚至仍停留在 20 年前觀念認為結核病只是一種慢性傳染疾病，其實是很危險的。此次大會來自美國 CDC 官員也警告：XDR-TB 是一種全新、無法治癒且高致命性的急性傳染病，目前持續在全球擴散。XDR-TB 與 HIV 的雙重感染下無異使結核病與 AIDS 治療更加棘手，一旦感染病人即可能於短短 25 天內喪命，XDR-TB 已經是全球防疫上急切的課題。雖然今日醫藥發達，許多傳染病都已經被撲滅或者不再是重要的問題，結核



病仍不可掉以輕心，尤其在新診斷技術開發上更要加強進行，政府也要提高警覺，否則未來結核病的反撲，並不是完全不可能的事。此次參與 IUATLD 年會根據各國結核病疫情報告發現 TB 在全球都有回升的趨勢，主辦單位 IUATLD 主席針對「國家結核病控制計畫」(National TB Control Programmed Workshop) 發表演說中指出，1999 年全球共有三百萬人死於結核病，創下人類有史以來，年結核病死亡數最高記錄，如果不立即採取行動，這場結核病的災難將會繼續擴大。現在全球每年新增加八百多萬結核病新病例，假使流行的趨勢持續，預計在未來公元 2050 年時全球將會增加五億結核病人，每年會有五百萬人死於結核病。

## 二、鼓勵並支持非政府組織、社團所推動新興傳染病防治計畫與免費篩檢系統建立，協助建立國際具體合作管道，將有助全民防疫工作之推動：

此次大會所邀請學者專家也再三強調呼籲：「唯有 TB 免費診斷系統的建立，才是全球終止 TB 最好的策略 (A world free of TB requires free TB diagnosis) 」。大會主席也力促各國政府及非政府機構 (Non-Government Organization; NGO) 應儘速整合肺結核桿菌新藥與疫苗之研發，具體建立國際合作管道，以協助全球肺結核防疫工作之推動。綜觀此次大會報告內容，可發現國際上許多有關 TB 診斷系統建立、新藥開發與新型疫苗研究都是透過全球非營利合作計畫所進行。例如，一項由非政府組織所支持的新型重組 TB 候選疫苗開發計畫，就包括有 Aeras 全球肺結核疫苗基金會與多國合作開發的 3 種新型重組 TB 疫苗進入第一期或第二期臨床試驗，其分別與美國 GSK 以 MTB72F 重組蛋白完成第一期與第二期臨床試驗、與荷蘭 Crucell 生技公司進行腺病毒重組 TB 疫苗第一期與第二期臨床試驗、及與英國牛津大學發展所 MVA-85A 病毒載體疫苗進行 MVA85A 病毒重組 TB 疫苗第二期臨床試驗 (Phase IIb) 等。鑑於目前國際上已經有多項候選結核病新藥與疫苗正研發中，但至今仍未能有理想有效結核病新藥與疫苗可供臨床使用。尤其台灣地處亞太中心，面對相對貧窮的東南亞國家在結核病傳播之高負擔下，如何面對結核病疫情的擴張與威脅，以強化我國現有結核病防治體系建立，進而推動適合於國人治療使用的新藥篩選與重組疫苗研發，也是目前國內醫界所要面臨的重要議題。目前，由立法院王院長所創辦的生策會自 2007 年起即在行政院衛生署專款補助

下，與國防醫學院等大型醫學中心進行跨院合作，共同推動國家型肺結核病防治計畫，透過國內生醫專業領域人才與政府肺結核防治資源之整合，以匯集我國醫界於生技醫療研發之力量，將成果累積為國家防疫政策之基礎。未來期許能激盪出具體有利結核病新藥研發、臨床診斷與結核病新型疫苗開發等不同面向之整合性成果，藉此以累積我國在重大傳染病之研發能力，並將科技研發成果推向生技產業界之發展。

### **三、隨著不同新興病毒的興起，所需人力、經費與專業設備投資益加龐大，唯有加強資源爭取與技術交流，才能持續保持核心價值與競爭優勢：**

由於醫學研究與國際接軌也是推動國醫中心永續生存進而邁向國內一流研發機構的充分必要條件。如何與國內外一流學術研究機構接軌，以跳脫追隨者的角色，躍上世界舞台一直是我們努力的目標。國醫中心為國軍最大且唯一醫學中心，目前本院在推動肺結核病防治計畫上也非常積極主動。除了加入行政院衛生署與生策會所發起之跨院大型肺結核病整合型計畫外，由財團法人國防工業發展基金會所補助之肺結核病防治計畫也針對國軍肺結核防治研究方面進行整合，以強化並推動我國軍肺結核病之防治。在目前競爭的醫學研發環境中，國醫中心最有利的優勢是能保持官方研究經費的挹注、良好的硬體設備及具有資深研究素質人力，但此優勢卻也可能成為我們重組團隊進行新興傳染病研究的包袱。例如過去為因應急性傳染病疫情的防治，從 SARS 病毒到 H1N1 新型流感研發過程，許多研究人力與實驗室硬體資源已完成整合；然而隨著不同新興病毒的興起與未來研發資源不易爭取態勢下，為進行新興致病原的研究開發，所需人力、經費與專業設備投資也益加龐大；如何跨越不同單位以進行資源整合，實需有前瞻性的管理才能為之。未來在因應疫苗開發與致病原偵檢防治計畫上，唯有加強資源爭取與技術交流，並與國內一流學術研究機構完成接軌，才能持續保持單位核心價值與競爭優勢。尤其近幾年來院長也鼓勵院內同仁踴躍爭取政府與民間研究預算，積極提升參與院內研究計畫之品質管理，也受到院內多數同仁熱烈支持。

### **四、在知識經濟時代，產業政策得靠科技政策落實，而科技政策更有賴產業政策推動，唯有研發成果能與產業結合，才能將台灣科技研發成果真正推向知識經濟之路：**

台灣在全球科技研發實力一流，生醫科技研發人才更是政府在醫學教育政策推動下讓台灣引以為傲的資產，這也是我們能在國際專利權總數上執牛耳主因之一。例如，以各國在美國獲取專利權數而言，2008年台灣的專利總數排名全世界第五，而國民人平均專利數更是全球第一。再以每年德國紐倫堡國際發明比賽為例，台灣也一向是研發創新的得獎常勝軍。知識產業於新時代拼經濟，完全靠頭腦與創意的時代早已到來，這麼高的研發成就與研發實力，理應是我們掌握台灣科技優勢以發展知識經濟的核心關鍵，但若因上下游銜接的阻礙造成不利於我國在知識經濟時代的產業政策推動，將是我們要虛心檢討的地方。以台灣生技產業為例，台灣學界所發表高水準的論文刊登在頂尖的學術期刊已不是新聞，但在全球每年千億美元的生技製藥市場上卻少有斬獲，這也凸顯我國科技研發成果與產業政策上的斷層。是否學界已經盡到了研究努力，但卻沒有制度性誘因將這些成果往產業界帶動呢？面對這樣的斷層，我們認為政府應該認真思考「科技研發」與「生技產業」政策的整合。目前台灣學界在上游的科技研發及智慧財產權申請所獲得的無形資產已累積許多優勢，但與先進國家相較，終究與下游的生醫產業仍有相當的距離，以至於知識歸知識，經濟歸經濟。台灣空有大筆的專利數，卻未能成功將這些專利知識轉化為有產業的收益。尤其在知識經濟時代，產業政策得靠科技政策落實，而科技政策更是賴產業政策發揚。唯有如此，才能有助全民防疫工作之推動，進而做好研發與產業的整合，將台灣所積累的科技研發成果真正推向知識經濟之路。

雖然過去三年國內已開始進行跨院國家型肺結核計畫之整合，在結核病新藥研發、臨床診斷治療研究與結核病新型疫苗開發等不同面向已有初步具體整合性成果。此次與會，個人也深深體會到全球未來新興傳染病防治成敗主要與衛生防疫科技資源投入有關，隨著地球暖化與民間經貿往來頻繁，肺癆流行已經不再是貧窮國家的專利。台灣在結核病防疫上與國際組織合作雖然還有進一步努力空間，然而藉由國際會議參與，不但可在世界舞台增加我國在國際防疫策略建構體系之能見度，透過國際結核病防疫議程之交流，與國內產官學團隊整合下，與亞洲各國相較，台灣在肺結核防疫體系所累積實力早已與國際制度接軌，也因此讓我國防疫成果受到國際重視與肯定。

## 柒、參加此會議對單位之貢獻

第 40 屆國際抗癆聯盟世界年會暨肺部健康國際聯盟會議由國際抗癆聯盟 (IUATLD) 主辦，年會以「貧窮和肺部健康」為主題，大會共安排了 5 場報告會議，3 場專題會議及 11 場研討會，議程涉及領域涵蓋 MDR 與 XDR 結核病管制、有效抗 TB 藥物與疫苗開發、TB 治療與糖尿病及人類免疫缺乏病毒感染、肺炎與煙草擴散所帶來結核病惡化等相關肺部疾病擴散管制為議題進行研討。此外，大會也同時針對肺部健康高負擔貧窮國家所面臨重要的醫療、社會及經濟影響問題依序進行廣泛而深入的討論和交流。此次首度參與會議，帶回不少相關會議紙本及影音資料，此行除了裨益學術專業發展之提昇，也提供寶貴機會與相關研究學者交換研究心得及題材，對於本單位在新型疫苗開發及疾病診斷應用之啓迪與學術交流上具有很高核心價值。透過世界聯合肺部健康會議所提出具挑戰性的議題進行討論，進一步瞭解到結核病防治及肺結核病管制等相關領域的最新國際動態和研究進展，並於計畫性介入結核病與 AIDS 防治議題上取得重要共識與並提出建議。由於不論過去、目前，抑或未來十年 MDR-TB、XDR-TB，抑或禽流感等新興變種傳染病問題將是人類亟待解決的問題，尤其新型 H1N1 流感的爆發即是重要近例，希望以基因工程技術及病毒重組技術應用於新型疫苗開發與傳染病防治研究只是起點，如何使基礎研究成果進一步透過轉譯醫學完成臨床試驗之產程實證應用開發，不啻是我們下一階段更要努力的目標。此行透過會議的參與，就 TB 疫苗開發等學術領域與學者專家進行心得交流獲益良多外，也瞭解近幾年來聯合國與 IUATLD 在結核病防治工作上的重視與努力，也深刻體認國際社團與醫學界對於結核病防治工作的覺醒。尤其國際上針對有效抗結核病藥物與疫苗開發策略已經從基礎醫學及轉譯醫學研究，轉變成為跨國策略聯盟之競合模式，重點發展臨床試驗計畫以達成新藥開發目標。目前在新觀念及新技術不斷推陳出新下，有效抗結核病藥物與新型疫苗的成功開發將是未來根除結核病的重要關鍵，並對國際結核病防治計畫運作上發揮正面的影響力。因此，國內學術界、醫學界與生物科技產業更應積極參與合作，以融入聯合國與 IUATLD 終止 TB 之活動。

再次感謝國防部軍醫局與國防醫學院於出國計畫的核定，行政院衛生署疾病管制局及國家生技醫療產業策進會之出國經費補助與指導。

## 捌、附件資料

附件一、出國參加學術會議每日行程表				
出國人員位	國防醫學院		姓名	李奇峰
會議名稱	第40屆世界聯合肺部健康國際醫學會議		會議地點	墨西哥 坎昆
日數	日期	行程內容 (詳述航空公司班次時間、會議行程等)	備考	
1	98.12.01	09:25 於台灣桃園國際機場搭乘中華航空CI100班機起飛，13:20 抵達日本成田國際機場轉機		
2	98.12.02	17:10 轉搭乘美國大陸航空CO006班機起飛，於13:50 抵達美國休士頓國際機場轉機，15:50轉搭乘大陸航空CO764班機起飛，於18:05抵達墨西哥坎昆國際機場	經國際換日線	
3	98.12.03	07:30註冊， 07:30 至 20:30出席參加大會議程		
4	98.12.04	07:30 至 20:30 出席參加大會議程		
5	98.12.05	07:30 至 20:30 出席參加大會議程		
6	98.12.06	07:30 至 20:30 出席參加大會議程		
7	98.12.07	07:30 至 17:30 出席參加大會議程		
8	98.12.08	06:00 由墨西哥坎昆國際機場搭乘大陸航空 CO265 班機，於 08:15 抵達美國休士頓國際機場轉機，10:45 轉搭乘大陸航空 CO007 班機起飛		
9	98.12.09	於 15:45 抵達日本東京成田國際機場轉機，於 16:30 轉搭乘中華航空 CI101 班機起飛，於 19:30 抵達台灣桃園國際機場	經國際換日線	

## 附件二、參加 2009 年 IUATLD 大會活動剪影



第 40 屆國際抗癆聯盟世界年會邀請聯合國世界衛生組織官員及全球結核病相關領域專家學者約有 3,000 人與會。



會期中與來自台灣大學醫學院、台北榮民總醫院代表及衛生署官員出席大會議程，顯示台灣醫藥衛生界在結核病防疫工作之重視。



新型重組 TB 疫苗開發進展一直是全球傳染病學家關心重視的議題，一項針對新型 BCG 疫苗開發進展議程，於墨西哥坎昆國際會議中心之坎昆廳進行專題報告，並引發熱烈討論。

## 玖、參考文獻

1. Nalbandian A, Yan BS, Pichugin A, Bronson RT, Kramnik I. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. *Oncogene*, **28**: 1928-38, 2009.
2. Pichugin AV, Yan BS, Sloutsky A, Kobzik L, Kramnik I. Dominant role of the *sst1* locus in pathogenesis of necrotizing lung granulomas during chronic tuberculosis infection and reactivation in genetically resistant hosts. *Am J Pathol*, **174**: 2190-201, 2009.
3. Dou HY, Tseng FC, Lu JJ, Jou R, Tsai SF, Chang JR, Lin CW, Miu WC, Su IJ.. Stable Association of Mycobacterium tuberculosis Strains with Different Migratory Populations in Taiwan. *Infect Genetic Evol*, **8**: 323-330, 2008.
4. Karen E. Logan, Dolores Gavier-Widen, R. Glyn Hewinson, Philip J. Hogarth. Development of a Mycobacterium bovis intranasal challenge model in mice. *Tuberculosis*, **88**: 437-443, 2008.
5. Aldwell FE, Cross ML, Fitzpatrick CE, Lambeth MR, de Lisle GW, and Buddle BM. Oral delivery of lipid-encapsulated *Mycobacterium bovis* BCG extends survival of the bacillus in vivo and induces a long-term protective immune response against tuberculosis. *Vaccine*, **24**:2071-8, 2006.
6. Böhle, A: BCG's mechanism of action—increasing our understanding. *Europ Urol*, **37**: 1-8, 1999.
7. Lee CF, Chang SY, Hsieh DS and Yu DS: Treatment of bladder carcinomas using recombinant BCG DNA Vaccines and electroporative gene immunotherapy. *Cancer Gene Ther*, **11**: 194-207, 2004b.
8. Martin C: Tuberculosis vaccines, past, present and future. *Curr Opin Pulm Med*, **12**: 186-91, 2006.
9. 世界衛生組織官方網站, <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>, 12, 2009.
10. 行政院衛生署疾病管制局全球資訊網, <http://www.cdc.gov.tw/>, 12, 2009.
11. Aeras 全球肺結核疫苗基金會官方網站, <http://www.aeras.org/home/>, 12, 2009.
12. 結核病診治指引,第三版,行政院衛生署疾病管制局編, 2008.