

出國報告（出國類別：研究）

結核病防治政策研習-赴德國參加國際抗癆聯盟第 41 屆年會

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：楊靖慧 組長

王貴鳳 科長

周如文 研究員

莊珮君 副研究員

李政益 委外人員

派赴國家：德國

出國期間：2010/11/09-11/18

報告日期：2011/2/15

摘要

結核病在我國仍是一項亟待解決的公共衛生問題，國際抗癆聯盟（INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE, IUATLD）於 2010 年 11 月 11 日至 15 日於德國柏林舉行之第 41 屆世界年會，本年度會議主題為「從研究和新發現到解決方案來探討結核病, HIV 和肺之健康 Tuberculosis, HIV and lung health: from research and innovation to solutions」，整個大會的討論議題包括：診斷檢驗技術之進展、治療方案的改善、流行病學研究報告、防治實務（如：感染控制、DOTS、PPM 等）執行經驗之分享及弱勢族群社經方案的介入之討論等。此外，世界衛生組織（World Health Organization, WHO）等也會藉此年會宣導結核病防治相關新政策。

今年的議題中，對於 Global Laboratory Initiative 強調實驗室驗證 (accreditation)、安全性的重要性，新診斷試劑的發展與應用，WHO 跨國參考實驗室的運作等對於 MDR/XDR TB 的防治措施討論 Fluoroquinolone 的影響、TB 和 HIV 照護體系的整合，對於弱勢族群防治強調社會經濟因素介入的有效性等。

我國在大會上有 32 篇論文發表，其中疾病管制局（以下簡稱本局）刻在積極推動結核病十年減半全民動員計畫，冀望自 2006 年至 2015 年將新案發生減半，執行迄 2010 年適值期中，將相關的作為與成果以海報或頭口論文方式整理成 13 篇論文與國際交流，藉以提昇國家形像並吸取國際專家的意見，俾增進我國之防疫能量。本次年會我國民間醫界學界也有較以往更多的結核病防治論文產出，值得政府及民間攜手繼續努力；文末亦對政策、診斷工具及學術研究給予建議，期待透過與會，能讓我們熟悉國際間對結核病控制的新知及共識，進而讓整體結核病控制繼續朝十年減半的目標前進。

目 次

壹、目的.....	3 ~4
貳、過程.....	5
一、行程	5 ~ 6
二、研究內容	
(一) 第 41 屆 IUATLD 年會部分	6 ~15
(二) 論文海報發表實況	16 ~17
(三) 第 7 屆 PETTS 全球年會部分	18 ~21
參、心得及建議.....	21 ~23
肆、照片	24 ~

壹、目的

結核病(Tuberculosis, TB)已經是一個可治療的疫病，但是目前仍然是台灣地區成年人因法定傳染病死亡之首位，在 2009 年，全球估計有 940 萬人新發病，盛行人口約為 1400 萬，估計 HIV 陰性死於結核病的約有 130 萬，而 HIV 陽性死於結核病估計有 38 萬人（WHO, 2010）。雖然我國實施結核病十年減半政策，全民動員產官學合作積極且努力的防治結核病，疾病盛行率和死亡率有明顯的下降，然而每年仍有許多新的病例產生。根據 2009 年資料顯示，台灣有 13,336 人新發結核病個案，發生率為每十萬人口 58 例個案，當年仍有 748 死因死於結核病的個案。再者，在全球結核病個案持續下降中，觀察東南亞卻持平並無下降的趨勢，外加上中國大陸結核病疫情的嚴峻，以及我國所處之社會環境，不論外藉配偶或外藉勞工或國際貿易等，又與東南亞及大陸往來互動密切，在 2010 年的結核病疫情監測資料顯示下降趨緩，顯示，結核病在我國仍是一項有待繼續解決的公共衛生嚴重的問題。

國際抗癆聯盟（International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 以下簡稱 Union）是一個於 1920 年為了對抗人類最古老的疫病—結核病而組成的國際組織，最初有 31 個國家參與，目前已經有 152 個國家 3000 個會員，300 個工作人員，設了 13 個辦公區分佈在非洲、西太平洋、歐洲、拉丁美洲、中東、北美及東南亞，總部設在巴黎。年均會辦理大規模年會（約 5 天）針對有關結核病、愛滋病、肺部疾病及菸害等議題舉行討論，其中以結核病為其最重要的議題。各國之學者專家均會就過去一年在實驗室診斷、臨床診治、公共衛生及政策制定、執行及評估、國際合作等等議題之研究結果發表及經驗分享。第 41 屆的年會非常特別的是，一方面抗癆聯盟已經成立了 90 年，另外一方面為了紀念於 1882 年發現結核菌的 Robert Koch 逝世 100 週年，而 Koch 先生是於 1843 年在德國出生，所以特別選在德國柏林舉行。2010 年之大會主題為「從研究和新發現到解決方案來探討結核病，HIV 和肺之健康 Tuberculosis, HIV and lung health: from research and innovation to solutions」，年

會的地點假「ICC Berlin」舉行。大會宣稱這次的年會計有 120 個國家 2500 位專家學者政府代表出席。

我國在此次年會中有 32 篇文章發表，其中本局計有 13 篇發表，包括口頭報告、壁報討論及壁報發表等，另有二位同仁分別受邀於 workshops 和 symposium 中專題演講。本局共派 5 人與會，分別為第三組楊靖慧組長、王貴鳳科長、疫情中心委外人員李政益先生（退役國防訓儲人員，年會特邀專題演講人員未用本局經費出國）、研究檢驗中心分枝桿菌實驗室博士周如文及莊珮君副研究員等，參加一年一度的國際抗癆聯盟年會，於年會中發表論文，並參與各項專題研究討論會，除獲取結核病防治領域中許多有關醫療、檢驗及公衛方面最新的技術及政策外，還能親眼目睹世界各國專家、研究人員對結核病防治成果，進行經驗分享。積極參與及學習國際間之經驗，熟悉國際間對結核病控制的新知及共識，對於本國的結核病防之政策提供建議，俾利於積極推動我國結核病十年減半政策目標。

貳、過程

一、行程：此次相關行程時間、地點及行程內容如下：

	行程及會議內容	重點報告	Special Events
2010/11/09	抵達德國		
41 th Union World Conference on Lung Health held in Berlin, Germany, 為期 5 天 (2010 年 11 月 11 日至 15 日)			
2010/11/11	Opening & Registration		Stop TB Symposium Meeting
2010/11/12	Workshop & post graduate course	計有 13 個 workshops, 13 個 post-graduate courses; 至各工作坊參加有興趣的主題	FIND and Partners Symposium -on recent Advances in Diagnosis for TB Welcome Cocktail
2010/11/13	Poster discussion, display and thematic slide presentation	計有 51 個不同主題的 symposium 海報口頭說明, 分享及吸取經驗 (本局 2 篇 oral presentation, 1 篇 poster discussion, 1 篇 poster display)	Union Scientific Working group Region meetings
2010/11/14	Poster discussion, display and thematic slide presentation	計有 51 個不同主題的 symposium 海報口頭說明, 分享及吸取經驗 (本局 3 篇 poster discussion, 1 篇 poster display)	
2010/11/15	Poster discussion, display and thematic slide presentation	計有 51 個不同主題的 symposium 海報口頭說明, 分享及吸取經驗 (本局 1 篇 oral presentation, 1 篇 poster discussion, 3 篇 poster display)	

2010/11/16	楊靖慧組長、王貴鳳科長及李政益離開柏林，返國回程		
第 7 屆 PETTS 全球年會			
2010/11/16	PETTS 年會		
2010/11/17	周如文博士及莊珮君副研究員離開柏林，返國回程		

二、研究內容：

(一) 第 41 屆 IUATLD 年會部分：

1. 「STOP TB Symposium」

本年度主席由 WHO 的 Stop TB Department 的 Dr. Mario Raviglione 和 Union 秘書長 Dr. Nils Billo 共同擔任，本次主題為「Universal access to TB Prevention, Diagnosis Treatment and Care」。

安排於 11 月 11 日舉行此討論會，共分為 4 主題，分別為 (1) Global TB control progress，(2) Increased and early case detection，(3) Standards of TB prevention, treatment and care in the context of universal access，(4) Accelerating TB control: tailoring the Stop TB Strategy to specific country needs。

在大會上摘要式的提點結核病防治上重要策略、技術與防治進展；過去十年，在各國的國家結核病防治計畫 (NTP) 中，由 DOTS 逐步形成各國自己的終止結核策略，同時也可以發現各國均有一個非常重要的發展，這個發展就是各國均不論該國的結核病病人是否合併有 HIV 感染、多重抗藥結核、兒童結核、或者是其病人是由私人開業醫醫療照護的情況，國家均在政策上以及提供資源保障結核病病人的診斷、治療和照護。而更多的結核病人其就醫行為轉向私人開業醫尋求醫療照顧的趨勢，在過去的五年期間有愈來愈多的情形。

在整體性的結核病防治介入措施升級，也帶來國家層級的挑戰。有許多的國家基於自己國家特別的結核病流行的狀況、社會經濟狀況和健康照護體系結構的情形，致力發展出自己國家的終止結核的次策略。

阻礙防治努力成果最重要的狀況為：監測資訊系統薄弱、人力資源不足以及結核菌實驗室檢驗能量不足。

檢視我國在結核病防治的國家政策略演變過程中，早在 1995 年實施全民健保之後，民眾的就醫行為也有極大的轉變，尤其在結核病人對

就醫醫療院所的選擇，原先在私人醫療院所僅占約 10% 至 20% 成長至 80% 以上，看起來我國在這個部分趨勢相較於世界潮流的變化，雖然是一致，但因健保制度的實施，提供民眾全面較便利及可近性的醫療服務，其轉變是比較早表現出來。另外，在世界各國結核病防治策略的發展及防治績效的進步中，我國近年來致力於結核病十年減半計畫的推動，政府雖然也相對於計畫實施前投入較多的防治經費，但是截至 2010 年防治成效已遇瓶頸，與人力資源的不足（尤其是公衛基層人力的缺乏）和實驗室檢驗量能不足及速度回應無法縮短等不利因素有關。

2. 「FIND and Partners Symposium-on recent advances in diagnostics for TB」會議：

FIND (The Foundation for Innovative New Diagnostics) 於 2003 年 5 月 22 日成立，為一非營利組織，總部設於瑞士日內瓦，其主要經費資助來源為 Gates 基金會，因此 FIND 運用所募得的經費來執行 WHO 及 Stop TB Partnership 政策及協調新一代研究方向。

此會議安排在 11 月 12 日下午舉行，今年的重點，主要放在針對痰塗片為陰性的檢體之快速診斷平台 Xpert MTB/RIF 的表現。由於 GenoType 試劑組僅能針對痰塗片陽性及菌株檢體進行檢驗，儘管已於 2008 年由世界衛生組織宣告建議使用，然對於痰塗片陰性檢體的限制仍是極需解決的問題。今年大會發表 Xpert MTB/RIF 的檢測結果，針對塗片陽性培養陽性的檢體敏感度可達 91%，塗片陰性培養陽性的檢體可達 81.2%。RIF 抗藥性檢測的敏感度及特異性可達 94.7% 及 98.1%。另外同場亦邀請加州大學 Irvine 分校的 Professor Philip Felgner 進行「Characterizing the serological response to infectious disease on a genome-wide scale」演講。近年其實有很多研究單位利用蛋白質體學試圖找出結核菌特異的蛋白質以應用在診斷、疫苗及藥物的研發。Professor Felgner 分享不同致病菌蛋白質體學分析研究的結果，最後在結核菌的分析上自 3,804 個蛋白質中篩選出 20 個與 active TB 有關的候選抗原，同時也將進一步利用 Luminex 平台系統進行快速篩選分析，及排除與 NTM 的 cross

reaction。相信未來仰賴蛋白質體學的分析對結核菌診斷技術、疫苗及藥物的研發上將有相當的發展與應用。

3. 「Financing health system to improve tuberculosis and HIV outcomes and strengthen chronic care」專題討論會：（11/12）

4. 「Perspectives on global and national advocacy to reach Stop TB targets」座談會：

全球 MDR/XDR TB response plan 在 2007 年至 2008 年間訂定，目標是希望在 2015 年可以有 160 萬的 MDRTB 病人被治療，而且在 2011 年至 2015 年間可以有 75% 的治療成功率。但是 WHO 在 2010 年年報，報告在 2008 年時估計全球約有 39 萬至 51 萬的 MDRTB 病人，只有 29,243 個病人約占估計值的 7% 有被通報，小於 3% 的 MDRTB 病人能接受到抗結核二線藥的治療。

在這個座談會的主席是美國的 Claire Wingfield 和烏干達的 Dorothy Namutamba 擔任，會中南非的 Helen Cox 分享以社區為基礎的抗藥性結核防治的經驗，他們的試辦計畫是架在原先結核病防治計畫中進行，於 2007 年開始試辦，在防治計畫中增加數項介入措施，例如：提供工作人員持續性的訓練，給予抗藥性結核的諮詢和運用社會體系的協助，對於痰培養陽性者應用快速抗藥性診斷，在原先的治療管理紀錄和通報登記資料內增加病人抗藥性資料的紀錄，強化居家的結核感染管制，辨識出所有的接觸者並進行接觸者篩檢作業，提供區域性病人住院服務，在 HIV 陽性和結核病進行整合服務提供小兒科病人的外展服務以及提供治療病人聽力檢測等。經過這一串的措施後，對於 Rifampicin 抗藥在個案的發現上有顯著的增加，由 2007 年至 2009 年每年抗藥性個案發現數分別由 158 位、209 位、增加至 223 位；在 HIV 合併感染上也有控制的效果，合併感染的情形由 79% 降至 74%；同時也明顯的縮短了痰檢查至給予治療的天數，的中位數由 71 天減少至 40 天。同時他也分享了在試辦計畫中提供區域性的住院服務，病人的條件，例如於治療初期、治療過程中有藥物副作用、追蹤管理過程中發現病人有服藥遵從性的問題、有併

發疾病的、有社會性問題的病人包含了有照顧困難的病人、爲了居內感染控制的或者需要緩和照護的。

這樣的試辦計畫與我國目前推動的 MDR TB 照護體系有異曲同工之處，這樣計畫的推動可以有效預防抗藥性病人的繼續擴散傳播，預防其演進爲超級抗藥結核（XDR TB）。但是，他和我們一樣面臨了快速診斷的需求，而這個部分是需要有更多的經費投入，尤其是檢驗試劑非常的昂貴，其次是當病人仍具有傳染性時以及不是因爲醫療性問題的需要，而且病人也無住院意願時，如何減少社區傳染和病人人權上的取得平衡，仍然是一個困難的議題。

5. 「Beyond labs and pills for improved tuberculosis control: what role for TB programmes?」座談會：

除了臨床服務品質、醫療健康照護會影響結核病的防治，另外一方面，社會經濟因素和環境因素也是影響結核病罹病與否及其傳播狀況。因此，結核病防治成功與否，必需同時著力於提昇臨床服務品質，也要致力於改善不利的社會經濟、環境因素，這些很重要的影響因素，雖然有一部分是在健康體系之外的，但是結核病防治計畫必需將其考量納入，特別是在結核病人的社會保護部分。

在這個座談會的主席是瑞士的 Mario Raviglione 和英國的 Delia Boccia 擔任，由瑞士的 Knut Lonroth 和美國 Megan Murray 教授擔任 coordinator，會中有幾個非常有趣的主题分享，參與這場座談會的與會人士相當多。

馬拉威的 Mary Shawa 分享在馬拉威現金轉讓的計畫，馬拉威有接近 40%的人民每天收入不到 1 美元，有 15%的人屬於極度貧窮以及有超過 140 萬的孤兒，在其 3 萬個 TB 病人中有 77%合併 HIV、75%營養不良，這些指標和資訊非常不利於該國人民的健康，當然對結核病的影響相當大，讓與會者動容和不忍。在這個現金轉讓計畫提供的對象爲最窮的 10%，其中包含 13000 案的 TB 病人，該資金運用來增加食物的供給及每日可以吃到三餐，在每日的飲食中可以有多一點的蛋白質攝取，有效的改善其營養狀況；有一些試辦區提供給兒童在學校的必需品如鉛筆、

制服、肥皂，或者協助補貼肥料、提供房屋建材等等。在她的經驗中，這計畫的經濟效益可以有 4 倍之多。

Carlton Evans 分享在秘魯經由社會經濟的介入措施，改善結核病防治的治療結果，讓人印象深刻的是他應用很簡單的統計方式和圖表印證貧窮和結核病的關係，例如舉例全球結核病發生率分佈圖和全球貧窮的分佈圖二相對照可以令人一目瞭然其分佈相似性，舉例國民生產毛額（GDP）和結核病發生率的迴歸圖，很清楚的顯示出全球結核病的發生率貧窮有很強的相關，在秘魯的研究心顯示貧窮和營養不足支配著結核病的危險因子、在結核病人治療期間的 social capital 與病人是否完成治療或者放棄治療有統計相關、貧窮的程度會使結核病人憂鬱和絕望，所以設計社會和經濟的介入因子，在社會面向的介入活動設計有運用家庭訪視、籌組社區的工作坊以及經由有條件式的提供贈予食物和表達予以心理的支持等，俾產出社區在健康和性別上的動員力以及增加新成員等，其結果為因社區支持而表現在尋求健康的行為改善、縮短被診斷出來的時間、增加接受結核病的照護，提高完成治療及採取預防感染的措施等。在經濟面向的介入活動設計有提供個人的信用貸款、協助創業、提供職業訓練，產出有生產活力和經濟收入同時也償還貸款，其結果為減少貧窮，改善環境狀況，因而減少對結核病的易感性。Carlton Evans 在結論上，認為當強化社會經濟的介入措施後，對結核病防治的生理醫學照護上會有比較好的結果。

巴西的 Draurio Barreira 也被安排在這個座談會分享巴西的 NTP 處理弱勢族群的社會因素的經驗，因為巴西位於南美洲，過去對它的認識非常的初淺，停留在混血兒吳姓孩童引起的台巴國際法律糾紛的印象，遠比它在結核病防治成效的印象還深。而在這次的研討中，讓人對這個國家在結核病防治上的努力，產生很深的印象及敬佩。巴西一年大約有 7 萬 3000 個確診結核新發個案，是全球第 19 高負荷的國家，結核病發生率約為每十萬人口 37.2 案，遠遠比我國低很多（我國大約是其 1.5 倍左右），全球發生率排名第 108 名，有 1.4% 的 MDR TB 病人，在 15 至 49 歲的 HIV 盛行率估計為 0.6%，其國民大約有 25% 納入健康保險，結核病是它的五大公共衛生優先問題之一，他們對於自己的弱勢族群在結

核病的危險程度有很清楚的流病估算，其弱勢族群包含有原住民、監獄受刑人、PLHIV、遊民以及貧民等。爲了處理弱勢族群的問題，在 NTP 的結構上做了一些改變，國家在結核病防治的資源由 2000 年投入 1 千萬美元的經費逐年上升增加資源投入，到 2010 年增加到 7 千 2 百萬美元。十年間不因結核病個案的減少而減少政府經費的投入，反而增加了七倍以上的經費資源投入，結核病的照護是架設在基層的健康照護（Primary Health Care）上，採用分散式的照護（而非專責式），從 2002 年開始採取社區 DOT 的介入措施。比較實施前後改善的結果，以 2001 年與 2008 年的情況對照，其診斷結核病的單位由 66.9%增加到 78.7%、給藥治療的單位由 25%增加到 71.5%、執行 DOT 的單位由 24%增加到 55%，大幅的提昇該國結核病的照護率。

在此 session 中聆聽各國對其社區致力發展各種社會經濟介入措施，用以改善或增進國家結核病防治績效的經驗，同時也觀察到與會先進們熱心的對演講者提問與表達關心溢於言表的反應，感受到結核病防治是全球共同的議題，各種不同領域的專家相互支援或透過不同區域的各種自己發展的經驗熱絡交流。疫情嚴重的國家勇於表達請求支援，疫情稍緩的國家除了願意提供經驗外，也仍然不斷的求取更進步更細緻的防治作爲。反省，我國在近年結核病防治績效雖然略具成效，但是仍有很大的改善空間，例如本土的資料分析顯示結核病的發生率與低收入人口比率有統計顯著相關，就如同在本座談會中各專家用各種不同的數據顯示貧窮是該國結核病防治的負向危險因子一樣，對於這樣的狀況，政府社會福利體系資源是否能給予關注而投入？就業輔導部門是否能屏除對結核病防治是衛生體系的責任門檻之見而給予介入協助？對於我國弱勢族群的對象其罹患結核病危險比，對結核病診療求醫行爲？可行防治介入措施等等都有待深入瞭解。

6. 「Zoonotic TB: public health and socioeconomic challenges」座談會：

由於目前對人類感染 *M. bovis* 可能有低估的情況，尤其是在動物盛行率較高的開發中國家，因此在此會議中邀請四位來自美國、英國、墨西哥及突尼西亞的研究人員針對各國 *M. bovis* 的現況介紹及公共衛生作

為給予演講。人類感染 *M. bovis* 多為經由食用未經巴斯德滅菌的牛奶製品感染，或者是職業暴露而感染，亦可經由呼吸道而感染。有文獻發表亦可經由人對人傳染。肺外結核的患者有較高的比例感染 *M. bovis*。以美國為例，有文獻指出約有 1.4% 結核病人為感染 *M. bovis*，45% 為 15 歲以下族群。在非洲國家有 0.4-10% 的盛行率，墨西哥約 6%，墨西哥市在 HIV 陽性病人佔 13.8%，在 HIV 陰性病人則佔 7.2%。*M. bovis* 已知對 PZA 抗藥，治療方式為 INH+RIF 9 個月。當 *M. bovis* 對 RIF 及 streptomycin 有抗藥時，治療時程將會延長至 RMP+EMB 12 個月。感染 *M. bovis* 者的死亡率又較感染 *M. tuberculosis* 高，同樣是在 HIV 陽性的病患中，死亡率仍較高 (28% vs. 8%)。有研究顯示，肺外結核之 *M. tuberculosis* 抗藥性又較肺結核者高；有許多研究也提出 *M. bovis* 藥物耐受度 (drug tolerance) 的可能機制，但少有研究指出其真正發生的可能性。因此在與會的講者報告中，包括美國及墨西哥都正在計劃進行全國性的 *M. bovis* 監測，以了解真正 *M. bovis* 感染的盛行率。在墨西哥結核病發生率為 16.3/100,000，死亡率為 1.8 (2008 年)。然對 *M. bovis* 並沒有官方的統計資料，粗估每年平均約有 20 名結核病患者為感染 *M. bovis*，有些牛隻結核盛行率高的地區，也有可能結核病人 *M. bovis* 比例高達 50%。由於民眾食用牛奶製品及起司的習慣，認為未經巴斯德滅菌的製品風味較優，因此有時候喜歡選擇未經滅菌的產品。另外美國研究也指出其 *M. bovis* 之感染患者有許多為墨西哥或南美國家之移民，因此墨西哥政府認為確實有必要進行該國之 *M. bovis* 主動監測。預計在 2011 年先針對 Chiapas 及 Jalisco 兩個地區先進行計劃，以了解 *M. bovis* 在人類感染之實際情況。由於墨西哥對人的臨床檢體常規檢驗中，並沒有全部進行培養，僅有第一次治療時的檢體才會培養以進行藥物敏感性試驗，儘管對牛隻結核檢測皆有做培養，因為無人檢體的培養菌株，無法進行菌株基因型別比對，以釐清感染來源。因此在計畫中，除主動進行監測外，亦將對每個新個案的檢體進行培養及菌株基因型別分析。突尼西亞的講者則報告有關該國 2001 年至 2009 年感染 *M. bovis* 共 22 名患者之流病及相關資料。22 名患者中，20 名為肺外結核。肺外結核中 80% 為淋巴結核。14 名為女性，8 名為男性。5-11 歲、20-30 歲、31-40 歲、超過 40 歲分別

為 6、3、4、9 名。40 歲以下個案佔 59% (13/22)。其中 1 名個案為 RIF 抗藥，1 名個案為 MDR，由病歷資料推論應為再治療個案。然以 15-MIRU-VNTR 基因分型分析發現，僅 2 名之型別相同但無流病相關，其餘型別皆不同。由於肺外結核之診斷常為病理科實驗室而非微生物檢驗實驗室，因此仍有可能低估 *M. bovis* 的發生率。因此講者認為對 *M. bovis* 正確的實驗室診斷、治療及監測仍是有必要的；可進一步比對人與牛隻感染 *M. bovis* 菌株的基因型別，以釐清人感染的來源。

7. 「Microbial, environmental and host factors in the propagation of drug-resistant tuberculosis」座談會：

在此 session 中主要是邀請知名的結核病微生物及免疫學專家與會演講，包括南非的 Dr. Paul van Helden、英國的 Dr. Sebastien Gagneux、Michael Barer、Ajit Lalvani、Graham Rook、美國的 Ashwin Dharmadhikari、Ian Orme。Dr. van Helden 針對南非結核菌株的特性進行概括性的介紹，根據 1993 至 2004 年監測，北京型菌株相較於其他基因型仍呈現指數的攀升，然鄰近的國家菌株基因型別的分布仍有差異。以南非 MDR 菌株分析，Western cape 北京型比例較多，然在 Eastern cape 及 Kwazulu-Natal 則是 LAM 及 S 基因型較多。又在 Westwen cape 及 Eastern cape 之 pre-XDR 及 XDR 菌株中，仍以北京型較多，然在 Kwazulu-Natal 則是以 LAM 基因型較多。根據 SNP 分析可將北京型再分為 7 個 sulineages，在南非 7 種皆可見，但又以 sublineage 7 較為多見。不同的 sublineage 其毒性也不同。因此要統一將所有北京型與非北京型進行比較其實是有 bias 的。不同的地區不同的基因型有不同的基因特性。以南非而言，為何 sublineage 7 北京型如此盛行，Dr. van Helden 仍沒有答案。再進一步探討 MDR、pre-XDR、XDR 與抗藥基因突變位點之間的關係，似乎又有些脈絡可循，在 XDR 的菌株中除了 *katG315AAC* 外，亦有 *inhA-15* 突變，且 isoniazid 0.1-10 ug/ml 皆為抗藥；在 pre-XDR 有 *inhA-15* 突變，但在 isoniazid 高濃度時仍為敏感性；而當 MDR 之 *inhA-15* 為 wild type 時，isoniazid 及 ethionamide 高濃度仍是有效的 (詳見下圖)。但 Dr. van Helden 指出在下任何結論並牽涉到治療時仍需要多加小心。同時 Dr.

van Helden 亦指出，南非的 XDR 菌株相較於 MDR 菌株而言，transmission 是相當低的，也可以說 MDR 菌株的 amplification 相當高，這可能跟治療的延誤有關係。

Quantitative Resistance Levels and Genotypes of drug resistant M. tuberculosis strains

Strain	Isoniazid (µg/ml)					Genetic Resistance		Ethionamide (µg/ml)		
	0.1	0.4	1	3	10	inhA	katG	2.5	12.5	25
XDR	R	R	R	R	R	-15	315ACC	R	R	R
XDR	R	R	R	R	R	-15	315ACC	R	R	R
Pre-XDR	R	R	I	I	I	-15		R	I	I
MDR	R	S	S	S	S	-15	Wt	R	I	S
MDR*	R	R	R	R	S	Wt	315ACA	S	S	S
M-DR	R	R	I	S	S	-17	Wt	R	R	R

R – Resistant S – Sensitive I - Intermediate

Professor Lalvani 整理簡介近年利用結核病的免疫反應原理設計之 IGRA (interferon gama release assay) 免疫診斷試劑應用及進展。IGRA 主要是利用結核菌特有產生的 ESAT-6 及 CFP10 分泌蛋白當做抗原，偵測是否有其專一性的 T 細胞免疫反應產生來診斷 LTBI。近年又陸續有多篇論文發表，結果皆顯示不管是在 low burden 或是 high burden settings，針對不同的 risk groups (HIV 陽性成人、家庭接觸者含成人及小孩、密切接觸者、青少年族群等) 皆有著很好的預後能力。Professor Lalvani 亦指出，IL-2 secretion 是一個很好的 LTBI 偵測標的，無論是否有 IFN-gamma 產生。同時也提出在下一個十年急待解答的問題，包括：(1) 尋找可免除感染或自然抵抗的 immune markers 及其免疫機制；(2) 尋找能針對 LTBI 變成活動性結核的更強預測指標；(3) LTBI 治癒的檢測方法。

接著由 Dr. Rook 同樣針對結核病免疫機制進行講演，以小鼠低劑量及高劑量結核菌暴露的實驗為開場，導入在 rich country 及 developing country 的人因為在低劑量及高劑量的暴露環境中，所產生的免疫反應誘導之細胞激素不同而有不一樣的發病結果。研究發現高劑量的結核菌暴露所誘導的 IL-4 及 TGF-beta 反而會抑制殺死結核菌。又發現 IL-4delta2

此 splice variant 為 IL-4 之競爭細胞激素，在 stable latent TB 血液中的含量是增加的，同時這些病人並無產生疾病。因此藉由了解不同感染狀態病人的免疫機制確實將有助於疾病發展的了解及疫苗的發展。此外，多重及超級抗藥結核病仍舊持續是會議焦點議題，診治與管理的挑戰令人關切。

8. 「*M. tuberculosis* strain diversity in high-burden countries」座談會：

這一場 symposium 所邀請的主持人及第一位講者 Professor Sebastien Gagneux 是本次與會最期待認識的結核菌 SNP 基因分析研究專家。當初在撰寫我們的論文「Single nucleotide polymorphisms in cell wall biosynthesis-associated genes and phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* lineages」(*Infect Genet Evol.* 10(4):459-66, 2010) 時，即研讀 Professor Gagneux 的論文，同時將我們的結果與其進行比對，並顯示出我們研究發現的 SNP 優勢，因此期望在本次會議中能與 Professor Gagneux 有所接觸並相互討論。在會議中 Professor Gagneux 很清楚的將其近年的結核菌基因研究進行完整的描述，同時由基因序列的分析也告訴大家一個觀念，並非所謂的北京型結核菌是萬惡不赦的，大家對北京型的結核菌有過多的 bias，藉由全基因序列分析的結果，每種基因型有不同的特性，包括在不同的地區甚至不同的人種及不同的環境，都會有不同的基因型及次基因型產生不同的演化與差異。在提到結核菌基因分析的工具時，說明針對不同的問題所使用的基因分析方法是不同的：(1) 欲解決公共衛生問題：使用 MIRU-VNTR 及 spoligotyping 方法；(2) 欲分析 strain classification：使用 LSP 及 SNP 方法；(3) 欲探討 evolutionary (phylogenetics)：應使用 DNA sequencing 方法。同時並強調 MIRU-VNTR 是絕對不可以進行演化的 phylogenetics 分析。在會後珮君主動向 Professor Gagneux 毛遂自薦，提及為台灣疾病管制局時，Professor Gagneux 表示對我們的論文印象非常深刻，同時讚許我們的研究發現非常有意義。

(二) 大會邀請演講、口頭報告及論文討論和壁報發表實況：

在本次年會中，EIC 李政益先生受邀於「Financing health system to improve tuberculosis and HIV outcomes and strengthen chronic care」專題討論會中演講，分享台灣的結核病防治在全民健保醫療品質方案與公共衛生的共同努力下，達到良好的成效。引起與會人士非常熱烈的討論及興趣，不論是會議的主席 Alan Fujiwara，或是 Union 現任的執行長 Dr Nills Billo、或是世界銀行資深顧問 Peter Berman 均高度對計畫中執行的細節、成果，以及一般醫師的收入和相對於計畫提供不足為道非常微小的誘因，卻可獲得結核病防治上很顯著的改善感到有興趣，甚至討論將引用這樣的設計協助其他國家利用財務誘因，結合公私領域醫療服務提供者共同防治結核病。

研究檢驗中心周如文博士受邀於「Quality laboratory management: the solution to providing reliable laboratory services」座談會中演講，介紹資訊系統在實驗室品管上的重要性與運用，以臺灣 CDC 的結核病管理系統為例，分享實務面的成果及探討臨床實驗室資訊系統介面處理的困難。引起廣泛性的討論，美國 CDC 專家尤其有興趣，他們曾嘗試在秘魯進行系統架構先導試驗，可惜似乎無法落實。臺灣在資訊使用的普及性方面令人羨慕，尤其是運用於防疫的面向上。主持人謝謝臺灣的經驗分享，也告訴滿座的聽眾值得學習及效法臺灣的成果。感謝疫情中心楊祥麟科長及研檢中心鄧華真科長及王亭方技士的討論與資料準備。

此外，本局刻在積極推動結核病防治計畫，冀望新個案之發生數十年（2006 年至 2015 年）減半，相關的作為與成果共 13 篇於本年會以口頭報告、海報討論及海報展示方式發表。由楊靖慧組長、周如文研究員、莊珮君專員及結核科王貴鳳蒞會。

在實驗室成果的部分：被大會選為口頭論文報告計有 3 篇，包括 (1) Evaluation of GenoType MTBDRsl assay and gene sequencing in second-line drug susceptibility testing，由周如文博士代表報告：主要是發表我們在使用 GenoType MTBDR sl 診斷試劑組與直接定序結果的比較分析。由於目

前尚未有以足夠代表性樣本數進行該試劑組評估的報告，因此在會後吸引許多與會學者關注並進一步討論；(2) Finding new mutations of rifampin and isoniazid resistant-associated genes in *M. tuberculosis*，由莊珮君副研究員代表報告：主要是發表在去年針對isoniazid新的抗藥基因突變位點的發現，吸引該場會議的主持人美國疾病控制及預防中心的 Dr. Thomas Shinnick的關注；(3) Clusters of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2008-2009，由莊珮君副研究員代表報告：簡介台灣 2008-2009 年 MDR 群聚事件的現況，並向與會人員顯示我們基因分型技術的量能。此外，亦發表 4 篇海報論文：Pyrazinamide susceptibility testing: comparison of MGIT assay with Wayne test and gene sequencing、Performance Assessment of the GenoType MTBDR_{plus} Test on Sputum Specimens of Suspected Tuberculosis Cases、Evaluation of a rapid MGITTM TBc Identification test for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex、Monitoring anti-tuberculosis drug induced chemical changes in *M. tuberculosis* by SERS 及 Investigation of a tuberculosis cluster in a college。

在公共衛生成果的部分：被大會選為海報討論的論文報告計有 3 篇，包括包括 (1) Incidence and risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in the HAART era，由楊靖慧組長代表報告；(2) Randomised control trials of 4 month rifampin and 6 month isoniazid for latent TB infection treatment，由楊靖慧組長代表報告：主要發表 2009 年矯正機關受刑人的潛伏結核感染者提供 4 個月 rifampin 及 6 個月 isoniazid 治療的安全性及完成治療的情形及其影響的因素，受到與會者的關注及進一步討論；和 (3) Preliminary Report - Taiwan Multiple Drug Resistance Tuberculosis Consortium (TMTC)，由王貴鳳代表報告：主要發表台灣在 2007 年政策支持投入資源組成的 MDRTB 照護團隊，治療照護後的初步成果，受到與會者的肯定與鼓勵。此外，亦發表 2 篇海報展示論文：Investigation for tuberculosis outbreaks in congregate and health care settings in Taiwan, 2008；及 The relationship between tuberculosis burden and poverty in Taiwan。

(三) 參加第 7 屆國際維持有效結核病治療研究計畫 (Preserving Effective TB Treatment with Second-line drugs, PETTS) 全球國際合作年會

由美國疾病控制及預防中心主辦之 PETTS 計畫，自 2004 年開始固定每年於國際抗癆聯盟年會結束後以一整天的時間召開會議，邀請各參與國了解此跨國計畫的進度及治療追蹤結果的統計分析。今年為計畫執行完成的最後一年，也是最後一次召開此會議。此計畫共有 9 個國家參與，包括 Estonia、Latvia、Peru、Philippines、Russia、South Africa、South Korea、Thailand 及 Taiwan。依循往年議程同樣安排在下午時段進行 PETTS 資料庫演練分析，因此在上午的議程相當緊湊，總共分爲三項議題報告：(1) Current status and updated baseline results；(2) Preliminary results of follow-up data；(3) What next? The future of the PETTS network。本次會議報告主要是針對執行 GLC (Green Light Committee) 與 non-GLC 國家其病人特性、抗藥狀況的比較分析。Green Light Committee Initiative 爲世界衛生組織於 2000 年成立，其目的爲對 MDR 病人提供價格實惠及高品質的二線治療藥物，以確保 MDR 病人的有效治療，提供技術上的協助以促進 MDR 病人的管理，避免抗藥性的產生。因此由 GLC 審查各國的申請案，並進行 GLC approved programs 的監測與評估，提供世界衛生組織建言以做爲 MDR 防治政策參考。自 2000 年到 2009 年，共有來自 72 個國家 115 個 projects 申請 GLC，共計包含 64,447 個病人。在參與 PETTS 計畫的 9 個國家中，有 5 個國家爲 GLC-approved，包括：Estonia、Latvia、Peru、Philippines、Russia 共 11 個 sites；另 4 個國家爲 non-GLC，包括：South Africa、South Korea、Thailand、Taiwan 共 15 個 sites。

1. Current status and updated baseline results

(1) 首先由 Dr. Janice C. Caoili 報告針對 1,721 收案的病人其 baseline 特性分析。60% 來自於 GLC sites，40% 來自於 non-GLC sites。整體而言，GLC site 與 non-GLC site 的病人在性別、社經狀態、併發症、TB 治療史有顯著的差異；在年齡分布、prior episodes 數目、肺部疾病程度則是相似的。

(2) 接著由 Dr. Tracy Dalton 報告 baseline PETTS isolates 之抗藥性狀況。在收集的 1,564 個 baseline isolates 中，1,397 個 (89%) 為 usable baseline isolates，經與臨床資料比對確認為 MDR 者則共計 1,278 個 (82%) baseline isolates 進行抗藥性分析 (台灣的 50 個 baseline isolates 正由丹佛 Dr. Heifetz 實驗室協助進行藥敏試驗中，尚未列入計算)。整體言，在 non-GLC sites 的 baseline isolates 對 fluoroquinolone (FQ) 及 second line injectable drug (SL-INJ) (包括 kanamycin、amikacin、capreomycin) 的抗藥性較 GLC sites 高：(1) FQ 抗藥為 10.9% in GLC 與 16.7% in non-GLC；(2) SL-INJ 抗藥為 17.1% in GLC 與 25.3% in non-GLC。XDR 在 non-GLC 與 GLC sites 的比例則為 10.8% 及 4.6%。同時分析結果也發現，曾經使用二線藥物治療的病人有較高的風險成為 pre-XDR 或 XDR。計畫預定於 2011 年 3 月完成所有藥敏試驗 (包括 baseline 及 follow-up isolates)。藉時將比對同病人之 baseline isolate 與最後一套陽性 follow-up isolate 之抗藥結果，若不相同將進一步進型菌株基因型別分析比對及藥敏試驗再次確認。預計於 2011 年底將完成所有的藥敏分析。

2. Preliminary results of follow-up data

(1) 首先由 Dr. Kurbatova Ekaterina 報告，利用分層分析的方法，在執行 PETTS protocol version 2 的國家，GLC sites 之 initial sputum culture conversion rate (94%, 616/656) 較 non-GLC sites (86%, 141/164) 有統計學上的顯著增加 (RR=1.02, P<0.001)。GLC sites 之 culture conversion 中位數為 69 天，non-GLC sites 則為 91 天 (Hazard Ratio 1.5, 95% CI 1.2-1.8)。接下來將待所有收案數據完整後，重複進行分析並執行多變項分析以找出與 sputum culture conversion 時間有關的預測因子。

(2) 接著由 Dr. Andrey Borisov 報告有關 PETTS 收案病人治療藥物資料分析結果。在初步分析結果發現，不同藥物停止使用的原因不盡相同，例如 isoniazid 及 rifampicin 之用藥中斷原因以療程改變居多，PAS 之用藥中斷原因有較多是因為副作用或是藥物交互作用等等。而在 GLC sites 與 non-GLC sites 比較分析則發現，GLC sites 有較高比例使用 levofloxacin 及 ciprofloxacin，non-GLC sites 則是 moxifloxacin 及

ofloxacin。以藥敏試驗之抗藥性結果分析，則發現在 GLC sites 與 non-GLC sites 有藥物治療的 872 名及 354 名病人中，分別有 90 名 (10.32%) 及 48 名 (13.56%) 至少對一種 fluoroquinolone 抗藥。在 injectable drug 部份，至少對一種 injectable drug 抗藥的比例在 GLC 及 non-GLC sites 則分別是 147 名 (16.86%) 及 89 名 (25.14%)。XDR-TB 在 GLC 及 non-GLC sites 則分別是 37 名 (4.24%) 及 36 名 (10.17%)。由於 GLC sites 與 non-GLC sites 在治療結核病人的用藥有所不同，因此將繼續進一步分析以解釋兩者之間的差異，包括以藥物分類進行分析，同時並分析藥物與藥物的合併治療、劑量、治療時間、中止次數、治療失敗、藥物毒性等等變項的相關性。

(3) 接著由 Dr. Julia Ershova 報告 patients outcome 初步分析的結果。目前在 PETTS 資料庫中已有 outcome 的病人共計 1,730 名。其中 50% 為治癒、5% 為治療完成，6% 為失敗、14% 為死亡、19% 失落、2% 轉出。若分別統計 GLC sites 與 non-GLC sites 的 patients outcome，則 GLC sites 有較高的治癒比例 (57% vs. 40%)，non-GLC sites 則有較高的治療完成 (9% vs. 3%) 及死亡 (22% vs. 9%) 比例。若根據病人的 prior treatment history 及 prior treatment outcome 分析，則在 GLC sites 相較於 non-GLC sites 有較高的 favorable outcome。接著將繼續完成所有 1,794 名收案者的 outcome 分析，並同時加入 confounding factors 的分析。

(4) 接著由 Dr. Melanie Wolfgang 針對 PETTS 收案 MDR 病人的治療結果與 HIV infection 狀況進行分析。在 1,730 收案病人中共計有 312 名 (18%) 為 HIV 陽性病人。其中 168 名 (54%) 為 AIDS，285 名 (91%) 來自南非。初步分析結果顯示，312 名 HIV 陽性 MDR 病人中，約三分之一的 HIV 陽性病人於兩年內死亡，AIDS 病人的死亡率也較高，ARV 的治療似乎是可降低病人的死亡率。另發現僅三分之一的 HIV 陽性病人治癒，ARV 可改善病人的治癒率。計畫將持續針對所有 TB-HIV coinfecting patients 進行完整分析；另將於分析 baseline 及 acquired second-line drug resistance 時，將 HIV 變項納入重要的 risk factor；另將比較 HIV 陽性與 HIV 陰性病人之 culture conversion 時間是否有顯著的差異。

(5) 最後由 Dr. Janice C. Caoili 報告 PETTS 收案 MDR 病人之糖尿病狀況。已知糖尿病為結核病之危險因子之一，研究亦指出結核病患中糖尿病的盛行率為一般民眾的 2-5 倍，亦有少數研究指出 MDR 結核病與糖尿病的關係，因此 Dr. Caoili 試圖分析在 PETTS 收案 MDR 病人與糖尿病關係又是如何。根據 PETTS 資料庫顯示，有 215 名 (12.5%) MDR 病人為糖尿病患者。其中以亞洲人居多，佔 73% (156/215)，當中又以菲律賓人佔一半以上。初步先就人口學、社經狀態、BMI、TB 治療史及臨床結果分析，皆發現在糖尿病患與非糖尿病患間有顯著的統計學差異。然對 patients outcome、baseline 的藥敏試驗結果、sputum conversion 時間、治療中斷等變項則是無顯著性的差異。Dr. Caoili 將持續進行分析，同時也尋求與各參與國合作的機會。

3. What next? The future of the PETTS network

PETTS 跨國性合作計畫將於 2010 年 12 月 31 日完成 7 個國家的所有病人臨床資料，並預計於 2011 年 3 月 31 日完成所有 9 個國家的病人臨床資料。藥敏試驗的部份則預計在 2011 年 4-5 月完成藥敏試驗結果不一致的菌株基因分型的分析。另外亦將分析：(1) 比較 Hain MTBDRplus 及 MTBDRsl 試劑組及藥敏試驗的結果；(2) INH 與 RIF 抗藥有關基因突變分析；(3) HIV infected subgroup；(4) 抗藥基因序列分析。至於糖尿病的相關研究分析則需要更多的臨床資料。會議最後大家就未來可能合作及持續進行的研究進行多方討論。儘管 PETTS 會議隨著計畫結束將於今年告一個段落，但是已與國際抗癆聯盟大會爭取明年將有一個 session 納入 PETTS 議題進行討論。

參、心得及建議

IUATLD 年會不只是公共衛生及 TB 學術界的舞台，也是一個讓世界各地與 TB 相關的專家，聚在一起凝聚共識，互相支持與學習的地方。年會中有不同類別的場次，從參與人員可以看出各國關心的層面不同以及關心議題的轉換，於討論資源分配的模式及公衛層面等議題的會場，之前的經驗是開發中國家的代表佔大部分，如果是新技術或者醫藥臨床之類，則多為先進國家代表

參與且主導，但這二、三年來，在結核病防治上有瓶頸的已開發的國家代表有愈來愈多參與關心資源分配及公衛社經介入議題的趨勢。反觀台灣，應該屬於中間的位置。我們雖然尚無力主導先進的醫藥或者疫苗的研究，但是我們的醫藥、經濟水準，讓我們有能力及興趣去分享或學習這些新技術的開發；我國的 GDP 已經接近 20000 美元，但是在公衛人力經費資源的不足，仍然是防治瓶頸的最大因素，參加這類議題的研習，可以提供我們重新省思政策推動資源配置的優先順序。

對於具有爭議性的話題，例如感染控制及人權的平衡？如何落實機構內的感染控制？資源永遠不足，如何分配資源？在 Union 的年會上，可以觀察到多樣性的看法及論證。與會期間可以與許多以前只能在 WHO guideline 或者有名的 Journal 中看到的頂尖高手，近距離接觸，學習到各種論文設計的巧思及發表時溝通的技巧；也體會到在國內做更多的努力，將經驗整理成論文發表的形式與各國分享，可以促使我國在世界的結核病防治上有更多的貢獻和朋友，同時也可在分享過程中得到創新的思考觀點及發現自我的盲點。

就政策面向、診斷工具面向及學術研究面向給予建議：

一、在政策面向：

(一) 持續派員出席參與學習及積極參與國際交流：新的診斷技術、新藥、疫苗研發的進度、新的防治策略均不斷的在進步持續開發應用，因此藉由參與年會可積極了解國際最趨勢及實際應用的可行性。

(二) 對已實施的都治策略加強品質精進措施，對弱勢族群的結核病防治策略必須跳脫生物醫學的範疇，並且進行跨部會整合合作。

二、診斷工具面向：結核菌的特性因地、因時、因人而異，不同區域不同結核菌的特性不同，因此對於診斷平台在各地區的使用評估相對重要。抗藥性的基因突變特性也是同樣的複雜，因此對於我國結核菌的基因特性仍應持續進行研究，以應用不同的基因分析策略，於公共衛生及抗藥性監測有實質的幫助以達結核病防治的目標。

三、學術研究面向：結核病防治的研究除了在疫苗、診斷試劑及新藥的研發外，絕大部分的研發需求在於 operational research。如果國家經費

並不充裕的情形下，除非有民間基金或廠商資金挹注，否則應將研發經費配置在 *operational research* 上，對整體防治策略的改善和績效推昇會有比較可見性的助益。

肆、照片



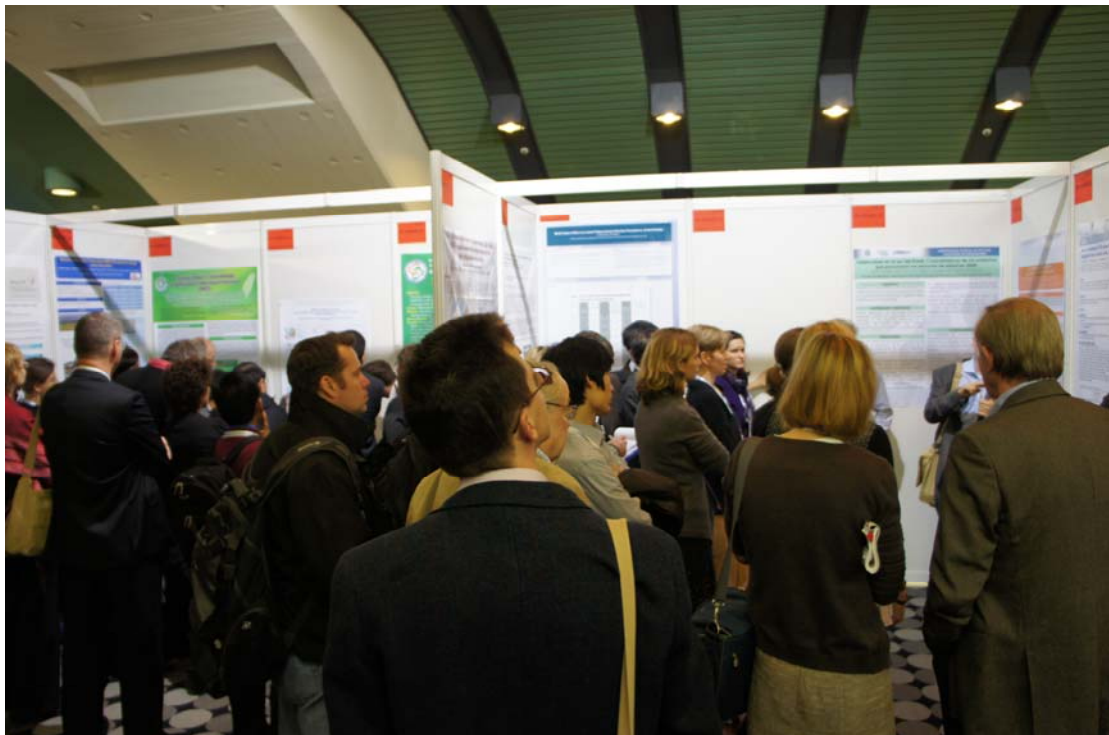
德國柏林 ICC 年會會場



STOP TB Symposium 的會場內



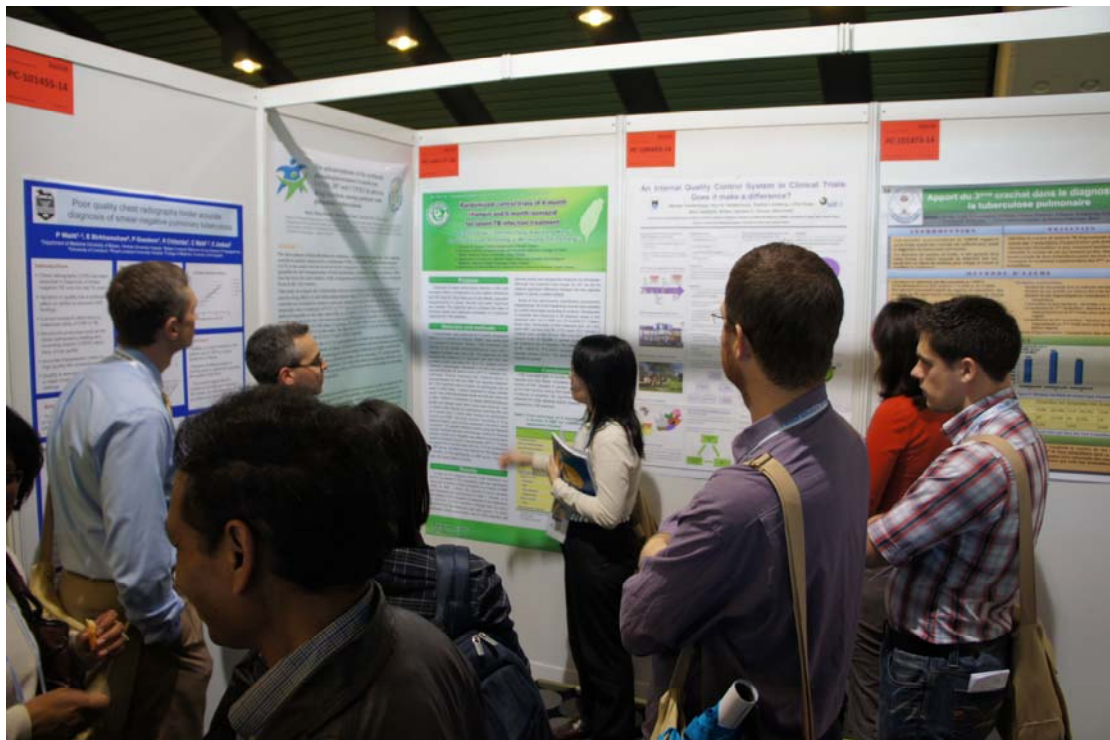
李政益先生在會場準備演講的一隅



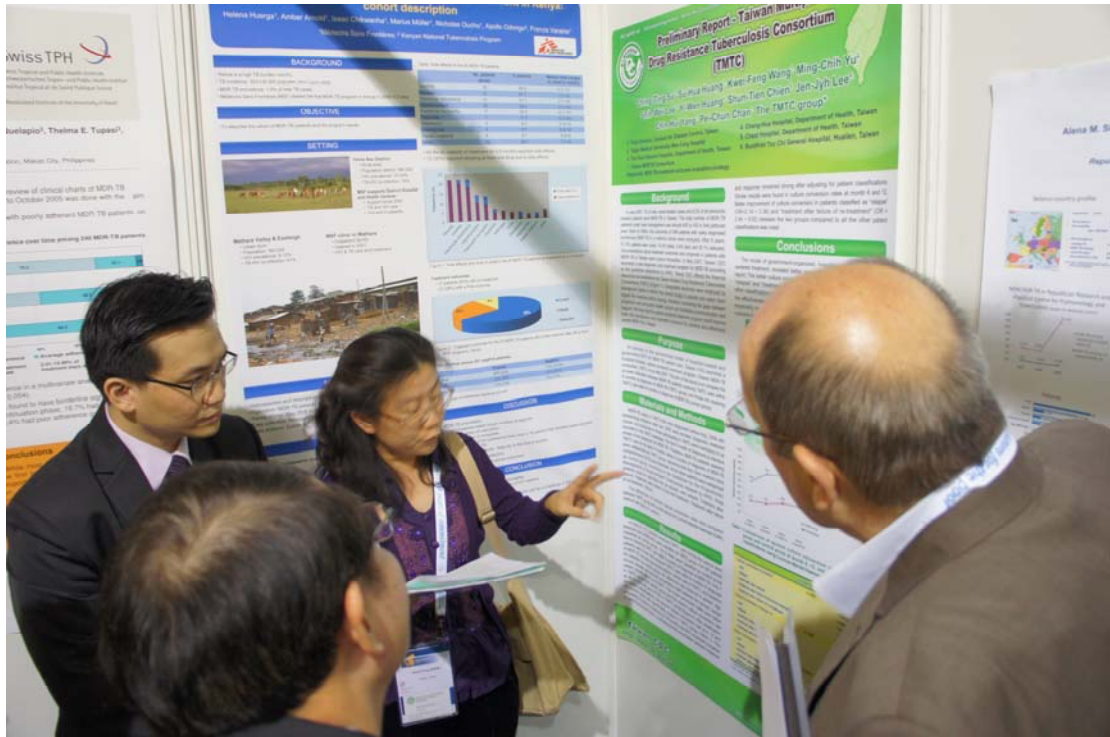
我國論文海報展覽會場之一，參觀的人相當熱絡



本局的論文張貼上去，尚未開始報告即相繼有很多各國的先進感到興趣與我們討論，同時也正向的肯定本局所做的努力。



我國論文海報展覽會場之一，楊靖慧組長進行論文報告



我國論文海報展覽會場之一，王貴鳳科長進行論文報告



PETTS 跨國合作計畫所有與會人員合照