

出國報告（出國類別：研究）

國際抗藥性結核病合作計畫研習

服務機關：衛生署疾病管制局

姓名職稱：周如文研究員

派赴國家：法國

出國期間：2011/10/24 - 2011/11/1

報告日期：2012/1/6

摘要

參加國際抗癆聯盟 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) 於 2011 年 10 月 26 日至 30 日，假法國里耳 (Lille) 舉行的第 42 屆結核病研習，主題為「Partnerships for Scaling-up and Care」。研習議程安排及研討形式具多元化，包括：Stop TB Symposium、4 場大型演講(plenary sessions)、專題演講(symposium)、進階課程 (postgraduate courses)、12 場次 workshops、及各工作小組年度工作進度報告及海報展示等。此外，研習中也安排 Stop TB Partnership、各區抗癆聯盟展示、結核病防治相關廠商及出版社、及國家展出其宣導品及衛教品等，琳瑯滿目。本次研習內容包羅萬象，結核病、愛滋病、肺部健康、煙害相關控制及研究。研習課題以結核病為主，提出重要防治策略、新檢驗技術發展與運用、實驗室品管系統與驗證、治療新藥開發、個案公衛管理、流行病學運用實務及倫理及法律問題等主題。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 等組織，在研習第一天說明結核病全球防治進展及討論婦女及兒童結核病各項問題。另外，此外更有結核病跨國研究計畫研究發表及分享，瞭解最迫切的課題發展近況。疾病管制局 (以下簡稱本局) 刻在積極推動各項結核病防治策略與計畫，冀望新個案的發生數在十年 (2006 年至 2015 年) 間減半，此次研習提出相關的成果共 5 篇，以口頭海報討論(oral poster discussion) 方式分享。並且，參加第 8 屆國際結核病治療研究計畫 (Preserving Effective Tuberculosis Treatment Study, PETTS) 全球國際合作研習，瞭解其它國家對多重抗藥結核病特性與治療成效。公布明年世界結核病日將以「I Want No TB Death In My Life」為口號(slogan)，更積極的面對嚴峻的挑戰。此行無論於結核病防治政策、實驗室診斷技術及公衛管理實務等新知等，皆獲益匪淺。

目次

壹、摘要.....	2
貳、目的.....	4
參、過程.....	5
肆、內容.....	7
伍、心得及建議.....	18
陸、附件.....	20

貳、目的

參加第42屆國際抗癆聯盟舉辦的研習及第8屆國際結核病治療 (Preserving Effective Tuberculosis Treatment Study, PETTS)合作計畫研習。除學習、汲取結核病防治領域中醫藥、檢驗及公衛方面最新的技術及國際推薦政策外，並與來自世界各國的該領域專家及實務工作者等，進行實務經驗分享，以期擷取最佳防治關鍵作為。研習中，藉機會呈現台灣結核病防治之現況，與國際友人互相交流，期建立結核病防治之國際交流及溝通管道，積極參與國際性計畫，俾加入國際結核病共同防治的行列。

參、過程

參加2011年第42屆國際抗癆聯盟研習及PETTS國際合作計畫研習行程

日期	地點	內容
10/24-25	台灣 — 法國里耳	路程
10/26	里耳	<p>STOP TB SYMPOSIUM</p> <p>Wednesday, 26 October 2011 08:30-18:00 Room Vauban</p> <p>Meeting the unmet needs of women and children for TB prevention, diagnosis and care: Expanding our horizons</p> <p>Although the exact magnitude of tuberculosis (TB) among women and children is not known, the evidence is growing that they are disproportionately affected^{1,2}. Recent studies have shown that TB is an important cause of maternal mortality, particularly in women with TB/HIV, and that there is an increased risk of transmitting TB and HIV to infants born to mothers with TB/HIV³.⁴Confirmation of diagnosis of TB among young children is challenging. However, various initiatives around the world have come up with innovative approaches⁵.</p> <p>In addition, public health programmes, traditionally focusing on cutting transmission, have not given much attention to tuberculosis in children, as young children are not infectious. The purpose of the Stop TB Symposium 2011 is therefore to highlight the unmet needs of women and children and to advance TB prevention, diagnosis and treatment among women and children by ensuring mainstreaming of TB diagnosis and treatment in Mother and Child Health (MCH) services.</p> <p>Specific objectives of the Stop TB Symposium include:</p> <ul style="list-style-type: none"> To identify barriers and challenges including recording and reporting To share experiences and lessons learnt from MCH services diagnosing and treating tuberculosis To define the way forward to improve prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis among women and children. <p>08:30-10:30 I. GLOBAL TB CONTROL PROGRESS chairs: Nils E Billo (The Union), Mario Raviglione (WHO Stop TB Department)</p> <p>08:30-9:00 Welcome and opening Nils E Billo (The Union) Mario Raviglione (WHO Stop TB Department) Lucica Dittu (Stop TB Partnership Secretariat)</p> <p>09:00-09:20 Global TB control: current status with particular attention to tuberculosis among women and children Katherine Floyd (WHO Stop TB Department)</p> <p>09:20-09:50 Decrease TB mortality by integrating maternal and child health services Robert Gie (South Africa)</p> <p>09:50-10:30 Discussion</p> <p>10:30-11:00 Coffee break</p> <p>11:00-12:30 II. WOMEN AND TUBERCULOSIS chairs: Nils E Billo (The Union), Mario Raviglione (WHO Stop TB Department)</p> <p>11:00-11:20 Diagnosis and treatment of TB in HIV-positive women Amita Gupta (India)</p> <p>11:20-11:40 Integrating TB case finding into maternal health services Stacie Stender (South Africa)</p> <p>11:40-12:00 Integrating TB prevention, diagnosis and treatment in family planning services: experience from Kenya Lawrence Oteba (Kenya)</p> <p>12:00-12:30 Discussion</p> <p>12:30-14:00 Lunch</p> <p>14:00-16:00 III. CHILDREN AND TUBERCULOSIS chairs: Steve Graham (Australia), Claire Wingfield (USA)</p> <p>14:00-14:20 Improving TB case detection in children at community level Khurshid Talukder (Bangladesh)</p> <p>14:20-14:40 Improving case detection in children: TB REACH experience Najla Al-Sonboli (Yemen), Luis E. Cuevas (UK)</p> <p>14:40-15:00 Operational challenges in implementing isoniazid preventive therapy (IPT) in children Mohammed Yassin (Ethiopia)</p> <p>15:00-15:20 IPT in children in Brazil Clemax Couto Sant'Anna (Brazil)</p> <p>15:20-15:30 Call to action for childhood TB Claire Wingfield (USA)</p> <p>15:30-16:00 Discussion</p> <p>16:00-16:30 Coffee break</p> <p>16:30-18:00 IV. ADDRESSING THE UNMET NEEDS OF WOMEN AND CHILDREN FOR TB PREVENTION, DIAGNOSIS AND CARE: EXPANDING OUR HORIZONS chairs: Steve Graham (Australia), Claire Wingfield (USA)</p> <p>16:30-16:45 Use of Xpert Mtb/Rif to diagnose TB in children Mark Nicol (South Africa)</p> <p>16:45-17:00 Overcoming challenges in access to TB drugs for children Gregory Kearns (USA)</p> <p>17:00-18:00 Panel discussion Addressing the unmet needs of women and children for TB prevention, diagnosis and care: expanding our horizons Panel members</p> <p>18:00 Close</p> <p>References: 1. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV associated TB: the epidemiology and the response. Clin Infect Dis. 2010; 50(5): 520-7 2. Hoesly AC et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. Clin Infect Dis. 2009 3. Gupta A et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. J Infect Dis. 2011 4. Gupta A et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. Clin Infect Dis. 2007 5. Nicol M, Zar H. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. Paediatr Respir Rev. 2011</p>
10/27	里耳	<p>UNION Award/The Princess Chichibe Global TB Memorial Award/ The Stop TB Partnership Kochon Prize 頒獎典禮及聯誼雞尾酒會；9 場進階課程 (post-graduate courses) 及 12 場 workshops，分別各依承辦業務或有興趣之主題參加。</p>
10/28	里耳	18 場 symposia、20 場 post discussion sessions、3 場 oral

		abstract sessions、3 場 sponsored satellite symposia 及 plenary session。 Union scientific working group meetings、4 場 side-meetings (含 PETTS investigator's meeting 研習)。
10/29	里耳	18 場 symposia、19 場 post discussion sessions、5 場 oral abstract sessions、1 場 sponsored satellite symposium 及 plenary session。 Union administrative meetings、7 場 Union region meetings、Union sub-section meetings、Union scientific section meetings 及 Side meetings。 Union/CDC late-breaker session。
10/30	里耳	18 場 symposia、19 場 post discussion sessions 及 plenary session。 7 場 meet the experts。
10/31-11/1	法國里耳 — 台灣	路程

肆、內容

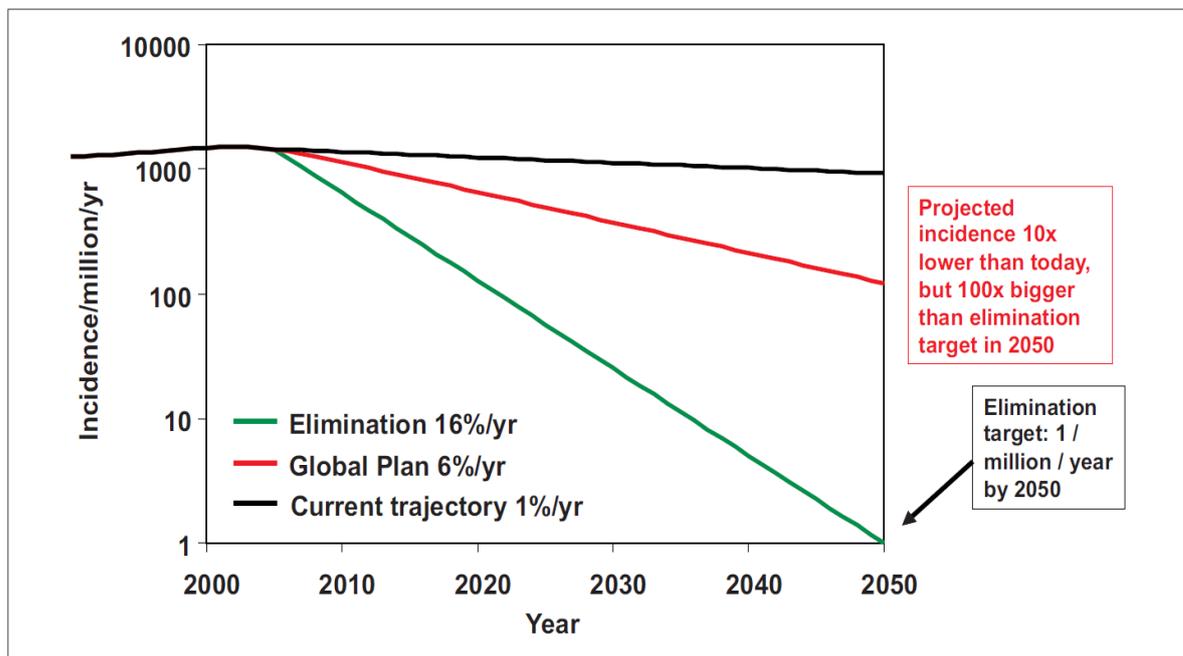
國際抗癆聯盟 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, UNION) 於1920年10月17日由31個國家的肺部協會(National Lung Associations)共同設置並在巴黎召開第一屆會議，迄今已有91年歷史。至目前為止共有會員數超過3,400名，來自150個國家。下設科學部門：(1) 結核病(Tuberculosis)下分設細菌與免疫(bacteriology and immunology)、Nurses and Allied Professionals及除人畜共通結核病(Zoonotic TB)；(2) 肺部健康(Lung Health)；(3) HIV；(4) 煙害控制。主要任務為結核病/愛滋病、肺部健康、菸害防治等、兒童氣喘及肺炎工作。UNION組織將全世界分為7個區域：亞太區、歐洲、拉丁美洲、中東、北美、東南亞、非洲。除各區分別定期召開區域性研習討論與分享該區域防治現況與問題外，每年也召開結核病為主軸之全球性國際性研習。本年度於法里耳召開第42屆，2011年之主題為「Partnerships for Scaling-up and Care」，預估有2000多位學者及專家參與研習。就結核病(tuberculosis, TB)、氣喘及吸煙造成的肺部疾病等之新工具(診斷試劑、藥物與疫苗)研發、實驗室診斷與品質系統、臨床診療、衛生教育、政策擬定與評估以及國際合作與支援等層面的議題，進行研究結果之發表或經驗之分享、及訓練等。大部份的課程可由 <http://www.worldlunghealth.org/confLille/>網址，直接觀賞聆聽。以下摘要介紹研習內容：

一、結核病防治

結核病如果依規劃於 2050 年根除，則每年須有 16% 的下降率，global plan 保守的預估須有 6% 的下降率，然而現況卻僅有 1% (如下圖一)。顯然現階段的作為無法因應疾病所致的各項挑戰：診斷延遲、就醫治療限制、無法阻斷快速傳播、病原菌演化、人種基因上的差異、藥物品質及不足、抗藥性、與其它如疾病共同感染(如愛滋病)及存在(糖尿病)、經濟等問題。防治工具方面，除在診斷上持續有新方法與平台被世界衛生組織(World Health Organization, WHO)推薦使用外，新藥物治療及疫苗方面的進展則仍差強人意。面對結核病疫情的緩降或持平狀態，的確是必須有新的思考方式及更積極作為。研習的主旨點出如何集結所有可能的官方與非官方、自有及外來的資源，共同因應。並由仍待研究基礎的疾病致病機轉、潛伏感染的真正意涵、病原與宿主的相互關係等。至於在診斷、治療與管理上，如何運用 operational 研究的結果，改善防治政策與作為等。大致上，研習的內容持續多年原有的框架。但是，在多個場合

中觸及因為全球性經濟的變化，已開始令人憂慮經濟弱勢的國家所須治療，可能中斷或被迫使用品質未經確保有效及安全的藥物，將惡化辛苦架構的照護網絡。當然，National Tuberculosis Program (NTP) 須有相當經驗的專業管理者，如果要實施新的策略及引用新工具須，(1)確實洞悉第一線防治上的狀況；(2)經費資源；(3)執行架構需求；(4)人力資源開發，防治執行人員能力及所須訓練；(5)施行(implementation)各新工具及方案前，須充分與專家及會參與的各層及各領域人士討論，有共識及能有初步預期效益。NTP 核心團隊能扮演溝通協調角色，例如進行有效的經費及藥物管理等，以及整合公與私部門的資源與加強 decentralized 端的合作，以減緩防治問題的產生。此外，針對如何增強個案確診能力與時效、抗藥性的產生與治療管理、TB/HIV 共同感染的處置等，亦是重要研習議題。臺灣正在推行十年減半計畫，目前發生率 incident 有趨緩現象，現階段的 TB epidemic impact 需監測、評估及測量，才得施行更有效的防治策略。

圖一



二、公與私部門的合作

國際抗癆聯盟的主要功能任務在協助資源有限的國家推動疾病防治工作，結核病和貧窮的關係十分深遠。研習中的特別演講是由瑞士開發 LifeStraw 水過濾 (filter) 及其他創意產品的 Vestergaard Frandsen 公司 CEO Mr. Mikkel Vestergaard

Frandsen 主講「How the private sector can contribute to the scale-up of health services」。該公司建立以爲人道關懷宗旨的商業模式，以「profit for a purpose」爲期許，推出多項 life-saving 產品，如：LifeStraw 水過濾(filter)器及純化水裝置。演講中提出「Define a strategy and stick to it」，以決心及毅力，持續監持做公益事務，由其是在社經相較弱勢的國家與地區。他更以他在商業上成功的營運經驗，建議在傳染病防治上可運用如：innovate on financing、innovate on technology support 及 integrate 策略。演講中的實例感動在會場的許多人，他舉出該公司在肯亞成功的搭配地方舉辦特色活動時，分送 CarePack (含 LifeStraw、浸藥的蚊帳、保險套)，並讓大多數參與的民眾，能跳脫心理障礙完成 HIV 檢測，成功篩檢出 4.3% 的陽性個案。他在分享時搭配影音的佐證，生動的證明公共衛生的防治上，私人部門(甚至是營利事業)如何以所發明的簡易創新產品及運用積極策略，共同與公部門密切合作，在田野間(field)廣爲推廣運用後，創造出極佳的傳染病防治模式。再者，講者更指點出如何運用先進資訊科技器材(如：3G 手機等)，營造更及時的訊息傳遞，以加強防治時效性。

三、結核病與婦幼族群

2011 年 UNAID 報告指出，全球約有 3,300 萬名婦女是 HIV 陽性個案，檢出率爲 50%；2011 年 WHO 報告指出，全球約有 800 萬名婦女是 TB 個案，檢出率爲 36%。婦女因爲歧視及屬弱勢族群，受診療與照護情況較差。建議利用產前與產後的健康照護策略，即早診斷 TB 個案。例如：在南非，孕婦以症狀篩檢則可在 HIV 陽性個案中，發現 0.6% 有細菌學證據；而 HIV 陰性個案中，發現 0.2% 有細菌學證據的 TB 複合感染(co-infection)。如何加強婦女族群在 TB 的防治上，建議跳脫傳統 TB 的照護，擴展至常直接提供照護的助產人員，加強助產人員在 TB 防治上的各項專業及機能，藉由簡易的工具(如 fundal height 布尺)及淺顯的解說，以便提供整合性健康管理。疾病宣導除了集中在 3 月 24 日結核病日、12 月 1 日的愛滋病日外，亦可擴大納入 3 月 8 日婦女節及 5 月 5 日 international midwives' day，來加強與重視 TB 及 HIV 在婦女族群的認知與照護。至於，每年全球 900 萬的結核病個案中，兒童結核病佔 15-20%，但是仍有許多策略與執行尙待瞭解與改進，由於兒童結核病多數是屬於肺外結核病，被認爲再傳播給他人的機率低及容易治療等特性，所以並未被重視。其中，診斷是一大瓶頸，目前大多數的工具

僅適合大人使用，造成兒童結核病的細菌學診斷比例不高。研習中，哥倫比亞研究團隊報告一項 prospective, non-randomized, comparative yield 研究，係利用 combined nasogastric-string-test-and aspirate (NSTA)方法，在嬰幼兒可能的結核病患採檢的運用成效，發現有較佳的 PCR 檢出結果。此外，WHO 不久前建議使用的熱門 GeneXpert 快速試劑，研習中指出可以幫忙進行兒童結核病的診斷。至於，是否使用 isoniazid 預防性治療則仍有爭議，可以理解不同國家資源運用的優先考量不同，可達成的效益亦不同。另外，既然卡介苗預防疾病有其侷限性，兒童使用的結核病治療藥物的種類、劑量與品質亦是令人關切的問題，更何況抗藥性的問題造成兒童照護的挑戰。目前，臺灣兒童結核病約佔每年新案的 0.6%，無論是實驗室診斷或預防性治療政策都十分周全，並確實推廣施行中。

四、結核病工具的發展

結核病疫苗的發展方面，有 14 種發展中的產品(附件)，其中 Dr. Helen McShane 發明的 MVA85A 在 Gambia 進行 Phase IIb 試驗；目前正在結核病高盛行的南非進行 Phase IIb Proof-of-Concept 試驗，自 2009 年 7 月 15 日開始，預定完成 2784 位嬰兒注射。預定可取得疫苗安全(safety)、免疫(immunogenicity)及初步效價(preliminary efficiency)資料。此外，預防性疫苗的開發也在積極進行。

結核病藥物的發展方面，Stop TB Partnership Working Group on New Drugs 在會議中提出：(1) Otsuka 公司已經將其開發的 nitroimidazole 化合物 Delamanid 亦即原先稱為 OPC-67683 的藥物進行 Phase III clinical testing。將評估其與其它治療多重抗藥結核病 multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 在 6 個月期程共同使用的有效性。此藥物試驗的介紹可至 ClinicalTrials.gov. 網站查詢；(2) Tibotec 公司完成 TMC-207 (Bedaquiline)在的 MDR-TB indication 的 Phase II testing，預計在 2012 年中期進行 Phase III testing；(3) TB Alliance 報告 NC001 或稱 New Combination 1 的試驗結果，指出此 six-arm study 測試包含 PA-824、moxifloxacin 及 pyrazinamide 在 Phase II EBA trial 及其他 promising two-drug combinations，證明此用藥策略可行；(4) TB Alliance 亦將一種新的 nitroimidazole 化合物 TBA-354 導入 preclinical testing 並 closer to clinical testing；(5) 2011 年 2 種化合物 PNU-100480 (Sutezolid) 及 SQ109 由 Phase I testing 進入 Phase II

testing；此外，另一種 benzothiazinone 化合物 BTZ043 也已進行 GLP toxicology 試驗中；(6) 另兩種藥勿 Spectinamides 及 pyrazinamide analogs 也加入藥物開發的 discovery projects；(7) AZD5847 是一種 oxazolidinone 化合物，已在老鼠 aerosol 感染模式體外試驗證明效價優於 linezolid，phase I test 結果顯示，在健康受試者有良好接受度(well tolerated)。結核病抗藥性已成棘手問題的今天，我們期望新的藥物或新的有效組合式用藥方式，可縮短治療期程、可用於治療 MDR-TB 及 extensively drug-resistant TB (XDR-TB)、減少藥物使用種類、減少藥物服用次數、可與治療 HIV 或口服糖尿病藥物共同使用等，亦盼望能針對兒童適當用藥及預防性投藥有更積極的發展。

結核病實驗室診斷的發展方面，WHO 針對結核病的檢驗已發布 3 項 policy statement: (1) Commercial serodiagnostic tests for the diagnosis of active tuberculosis (negative policy); (2) Xpert MTB/RIF system; (3) Use of the Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) in low and middle income countries。研習中，Stop TB partnership 的 New Diagnostics Working Group (NDWG)說明由 2010 年 12 月推薦的 Cepheid GeneXpert device 及 Xpert MTB cartridge 運用現況，用來篩檢 rifampicin 抗藥結核菌，以快速確診個案早期治療及預防傳播。運用在 MDR-TB 低度盛行區域，此方法的陽性預測值稍差，藉由 RIF probe B 的改善解決 annealing 溫度造成 probe B 與 wild-type hybrids 的作用。運用在兒童結核病的診斷上，檢測 2 套 induced sputum 比傳統的痰塗片檢出率高 40%。運用在肺外結核病檢測，敏感度為 77%；對痰塗片陰性檢體檢測，具高敏感度。雖然此 point-of-care 檢測能力佳，但是由於價格、定點照護(point-of-care, POC)診療室用電穩定度、檢測試劑冷藏系統都待進一步解決。至於在臺灣現有的結核病檢驗架構及資源上，如何運用 GeneXpert 則仍待考量與評估，必竟在疾病防治的策略與執行面須有完善的配套，如：檢驗給付、病例定義增修、痰塗片鏡檢結果有無、檢驗結果的治療用藥方式等，皆須有共識，否則僅是增加 add-on 檢驗方法效益較侷限。至於，Xpert 應用對象可考慮如：尚無結核病認可實驗室的地區、運用於快速排除活動性(active)結核病等。至於爭論不休的 IGRA，在 2011 年第 3 屆的亞太 UNION 會議中，即初步提出 WHO 不建議運用於相關防治上，在此次研習有更明確的討論。IGRAs 是高度 dynamic test 伴隨高 reversion 比例。且檢驗無法判定的

(indeterminant)結果過高。目前的證據認為：傳統皮膚菌素測試(tuberculin skin test, TST)和 IGRAs 檢驗活動性結核病的敏感性、特異性及預測值(predictive value)相當。至今仍無依據 IGRAs 的結果進行預防性投藥的效價(efficacy)報告。低結核病負擔國家，潛伏感染是防治重點，目前的使用趨勢是對於接種過卡介苗(BCG)的接觸者，採行 2 階段測試策略，先 TST 再以 IGRA 測試。然而單獨使用 TST，仍然可以預測潛伏感染。至於在高結核病負擔國家，不適用 TST 及/或 IGRA 測試來預測活動性結核病。

另外在 point-of-care 發展的前景部份，期望能有可負擔的價格的工具，提高檢體品質及個案檢出率。新的工具如：(1) Alere 公司預定於 2012 年第一季推出由尿液檢測 lipoarabinomannan 抗原試劑組(dipstick 型式)，在南非的評估結果發現適用於 CD4 cell count 小於 50 的個案(敏感度 66.7%特異度 98%)，每試驗約須 3-3.5 元，30 分鐘可完成；(2) 核酸檢測(nucleic acid amplification test, NAAT)檢體純化方法如 Ustar(大陸杭州生技公司)提供 mechanical separation、Xpert 的自動分離、磁珠或磁奈米粒等配合恆溫反應，改善現有 PCR 的特殊設施及設備需求。PATH 發展恆溫反應設備，正在測試 LAMP 方法；而 TwistDx Ltd 則發展在 22-45°C 下進行的反應，無須額外的 energy。至於，在偵測步驟方面，Eiken Chemical Co., Ltd. 發展 LAMP Loop-mediated Isothermal Amplification 可以直接目測反應結果，只是此法無法設計成 multiplexing。另外，例用 functionalized 金奈米顆粒也可分辨 DNA 是否存在。診斷工具的開發由於加入許多新科技領域如：物理、奈米技術、分子生物、分子生物物理(molecular biophysics)、免疫等，致使新診斷工具的開發有革命性的進展。然而限制是，大都無法區分活菌或死菌。無論是分子診斷如何發展，基於分枝桿菌的特性，phenotypic 傳統檢測目前仍是不可或缺的。

五、實驗室的發展與結核病的防治

由於結核病係藉由空氣傳播，如果能即早診斷出個案將可有效的防止疾病的擴散。細菌學的檢驗是不可或缺，尤其是如果能搭配正確且完整的疫調，則更能在防治上提供關鍵性的方向。以下摘要介紹對重要的發展：

(1) 改變結核病個案定義：如果檢驗架構完整及運作上有外部品質管系統(external quality assurance, EQA)，2007 年 WHO 建議使用 2 套痰抗酸菌顯微鏡檢查取代 3

套痰確診定義，2010 年建議改為至少 1 套痰，而 2011 年更進一步修正建議為同日診斷(same-day diagnosis)策略。臺灣正在藉由區域參考實驗識擴大落實 EQA，冀望早日推動同日診斷政策，加速個案發現即早啟動接觸者檢查及治療。

(2) 加強及標準化實驗室及其架構：2010 年 WHO 建議發布 3 項文件，Policy framework for implementing new tuberculosis diagnostics、A roadmap for ensuring quality tuberculosis diagnostics services within national laboratory strategic plans 及 TB CAP laboratory toolbox。建議建立標準操作方法、加強例行品管及推動實驗室認證(accreditation)，可參考 GLI stepwise process towards TB laboratory accreditation。2011 年針對實驗室安全方面，原有的生物安全分級 1-3 (biosafety level 1-3)分類，在 WHO 即將公佈實驗室安全文件中，已改為低度、中度及高度 TB risk precautions，以 containment laboratory 取代 BSL-3 laboratory，並且提出最低要求(minimum requirement)，最低要求可以隨危險評估(risk assessment)而進行修正。目前，臺灣正在推動臨床結核病實驗室生物安全等級提升計畫，希望能納入 WHO 的建議兼顧人員、環境安全及經濟效益的考量。

(3) 利用新診斷方法：自 2007 年 WHO 建議使用液態培養、快速鑑定，2008 年建議 molecular line-probe assays 快速抗藥性檢驗，2010 年建議 LED 螢光顯微鏡，2011 建議 Xpert MTB/RIF。美國疾病管制與預防中心報告，新的一線與二線藥物的分子診斷服務。而南非分享實驗室運用 population-level decision model 說明引用 Xpert MTB/RIF 診斷肺結核後，整體 NTP 的費用預測增加的情形，結果顯示可以增加 30%TB 個案檢出率、增加 39%TB 個案開始治療、增加 53%TB 個案診斷費用，但在計算中並未納入早期診斷 TB/MDR-TB 及即早開始適當治療的效益。所有新診斷方法皆以簡單、快速為導向，然而並無完美的單一方法，或時常無可負擔的試劑價格，在臺灣新診斷方法的運用策略與適用範圍得視 program 優先順序及是否有相當的替代方法。

(4) 提供治療成效評估：建議新結核病個案如果痰塗片在 intensive 階段治療結束時若為陽性，則在第 3 個月須再進行痰塗片鏡檢，若塗片為陽性則進行培養及抗藥性檢查。此點與臺灣結核病防治工作手冊不同，宜加以思考是否修正。考參考

Treatment of tuberculosis: guideline for national programs。

(5) 輔助群聚事件調查：基因分型的工具的運用已相當普遍，在防治上提供抽絲剝繭的線索，然而如果疫調不夠明確與詳細，則難免無法發揮功效。再者，由於結核菌株的特性與分佈，現有方法學上並不見得一體適用於所有區域，所幸雖然 IS6110 restriction fragment length polymorphism (RFLP) 步驟繁瑣，但仍是比後續發展的 PCR 為本的方法，分型效果較可靠且較佳。自 2003 年起，臺灣開始提供基因分型的服務，但是並未因此降低疑似或是確定群聚事件的通報，建議考量現行接觸者檢查期程及落實、感染控制策略及實施、健康管理及衛教、臨床診斷及治療等，是否足以阻斷結核病傳播及中止群聚事件。結核病是慢性病且受感染者短期間不一定發病，若單獨仰仗基因分型結果，進行事後收拾的工作，恐怕成效不彰。

六、結核病研究方針

全球由 2005 年起至 2009 年結核病研究經費的編列，增加 72% (如下圖二)。

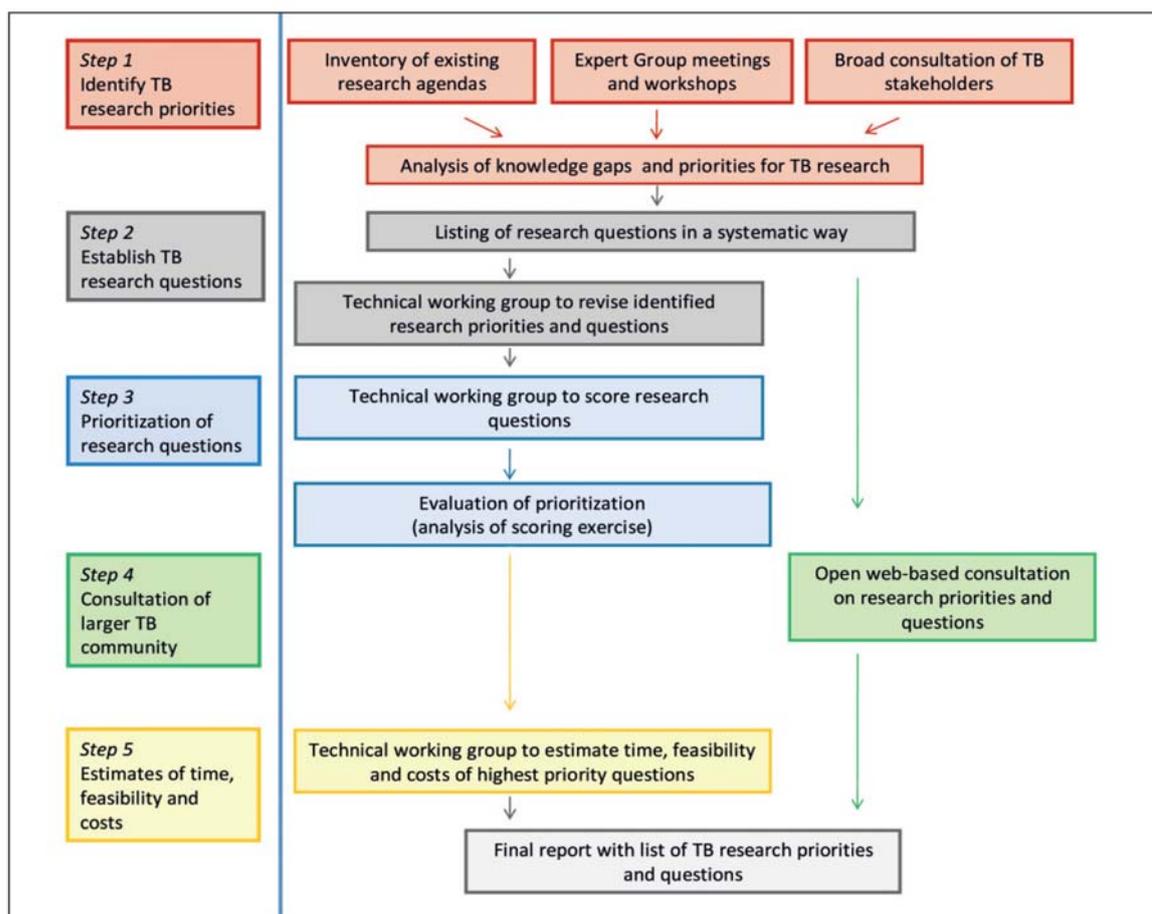
圖二



WHO 及 Stop TB Partnership 經過一年半的籌劃、討論與彙整，公開發表「Roadmap for Tuberculosis Research」文件及舉辦發表會。優先研究重點使用的方法為 principal component analysis 及 score proportion analysis，重點的討論則係依下圖

三步驟回顧已有的研究方針(agenda)、結果及邀集專家逐一討論(含 web-based consultation)所得到的共識，並且說明內容將依最新流行病學等進展持續的進行修正。文件由問題嚴重度、導致原因、解決方案、轉化解決方案至政策施行等，皆有說明。訂定 6 大主題並提出建議與說明：Epidemiology、Fundamental research、Research and development of new diagnostics、Research and development of new drugs、Research and development of new vaccines、Operational and public health research。文件並指出研究主題優先設定基準(criteria for prioritization)，應考量 efficacy and effectiveness, necessity, deliverability, equitability 及 answerability。但是，由於此文件準備時，各項主題間缺乏橫向探討，難免在層次上難以整合性方式，同時解決較複雜的綜合性問題。

圖三



在臺灣過去數年已投注相當經費於結核病相關研究上，無論是基礎、臨床或新工具開發方面，研究團隊漸形成。但是，例如多項檢驗開發的研究計畫幾乎尚未有實際臨床運用。也許在計畫規劃時，先期應做可行性評估(proof of concept)

後，篩選出具潛力計畫長期支持，並以產品化導向及確定具國際競爭力。

七、結核病防治相關實驗室成果發表

結核病防治相關的作為與成果共 9 篇，於本次研習以海報方式展示。實驗室於發表口頭壁報論文包括：(一) 實驗室論文 4 篇：2007-2010 臺灣結核菌抗藥性試驗能力(Proficiency of drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan, 2007-2010)、結核菌 ethambutol 抗藥的基因特性(Genetic characteristics of ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*)、2007-2009 臺灣北區多重抗藥性分析(Multidrug-resistant tuberculosis in northern Taiwan, 2007-2009)、臺灣分枝桿菌分子檢驗試驗能力(Proficiency of molecular diagnosis of mycobacteria in Taiwan)；(二) 公共衛生 1 篇：台灣 2006-2008 年肺結核復發病人分析(Relapse among Pulmonary Tuberculosis Patients after DOTs implemented in Taiwan, 2006-2008)。其他，尚有國內各醫院醫師或實驗室展示 16 篇成果。近幾年，結核病防治相關的研究，無論在臨床治療、實驗室診斷及公衛管理上成效良好，成果斐然。

八、參加第 8 屆 PETTS 全球國際合作研習

國際結核病治療研究計畫 (PETTS) 的發展源起為 PETTS 為一個跨國性合作之多重抗藥結核病患治療維持成效評估計畫。主要目的希望瞭解多重抗藥結核病患於接受治療過程中：(1) 對二線治療藥物會產生抗藥性及不會產生抗藥性的比例分別為何？(2) 不會產生抗藥性的原因為何？(3) 使用二線藥治療之結果？(4) 對二線治療藥物產生抗藥後，對治療結果的影響？(5) 依照 WHO 對多重抗藥結核病患的治療指引，是否能預防病患對二線治療藥物產生抗藥性等。該項計畫於 2004 年召開第一次研究團隊研習，選定研究區域、研究方法、科學及倫理許可確認、研究團隊同意參與文件；2005 年第二次研習主要開始於 6 個國家進行受試者收案、簡化收案標準及增加受試者數目；2006 年第三次會議時，共有 8 個國家加入 (Estonia、Latvia、Peru、Philippines、Russia-Tomsk、Russia、South Africa、South Korea、Thailand)，部分地區收案數已超過 50%，研究方法再更新及實驗室流程訂定；2007 年所有參與之地區收案至年底結束，之後進行受試者持續追蹤治療結果，分析實驗室收集受試者連續治療過程中，培養陽性結核

菌株基因型別資料及個案病歷資料。我國於 2008 年加入該項計畫，開啓我國結核病防治正式加入跨國性研究計畫的新頁。計畫整合依 PETTS 計畫的設計，持續監測 MDR-TB 病患長期程的藥物治療，直至治療完成或進行至 2 年期，但不介入醫療行爲。藉由參與 PETTS 計畫，可整體評估臺灣對 MDR-TB 病患執行進階都治計畫（DOTS Plus）之成效、制定用藥策略與準則、分享 MDR 結核病醫療照護體系及加強結核病防治研發之量能。若能熟悉 PETTS 資料庫分析，容易與它國資料聯結，瞭解各參與國與台灣對 MDR-TB 的治療策略及成效。

本屆第 8 次全球研習於 10 月 28 日，時間爲下午 6 時至下午 9 時 30 分。主題包含：PETTS database, overview of PETTS data analysis、PETTS microbiological results from CDC、local microbiological monitoring and culture conversion、treatment outcomes、Plans, next steps to complete PETTS 及 opportunities for future collaboration。分別由美國疾病控制及預防中心 MDR 執行團隊及計畫參與 PETTS 計畫代表，報告目前執行與數據分析進度。計畫共收 1,790 位 MDR-TB 個案，其中 1,526 位有臨床資料上傳及結核菌株送至美國 CDC；7 年計畫總經費是 272 萬美元。全球計畫主持人 Dr. Peter Cegielski 等也提及 PETTS 已於 2010 年告一段落，深切期許能有延續計畫，然而因爲經費關係有其困難度。由於，臺灣疾病管制局實驗室在抗藥性試驗的能力頗受肯定，美方希望我們能協助新的藥物抗藥性的檢測。參與國際合作的優點之一，除了快速瞭解最新防治進展、不同國家 NTP 及防治成效等外，更是臺灣展現成果的平台，例如：MDR-TB 治癒率高、失落率低、研究團隊執行品質等，皆受肯定。冀望在國際衛生外交上，能有更多參與機會。

短短數天研習，研討的議題很多。期間從早上 8 點一直參與到晚上約 10 時，體力負擔大，但能與各相識的專家交換心得，仍獲益匪淺。

伍、心得及建議

心得

- 一、National Tuberculosis Program (NTP)須有相當經驗的專業管理者，如果要實施新的策略及引用新工具須，確實洞悉防治實務需求、經費分配、執行架構、人力資源及施行(implementation)各新工具及方案前，須充分與專家及會參與的各層及各領域人士討論，達成共識及能有初步預期效益。臺灣正在推行十年減半計畫，目前發生率 incident 有趨緩現象，現階段的 TB epidemic impact 需監測、評估及測量，才得施行更有效的防治策略。
- 二、不僅侷限在醫療專業領域方面，盡可能動員所有相關公、私部門，通力合作建立密切合作關係，必竟結核病防治需要細膩的分工，才能立竿見影。
- 三、兒童結核病的預防、治療與管理是防治上重要課題，然而卻未受到應有的重視。因為卡介苗預防結核病有其侷限性，兒童使用的結核病治療藥物的種類、劑量與品質將是令人關切的問題，已經被報導兒童抗藥性的問題更造成照護的挑戰。目前，臺灣兒童結核病約佔每年新案的 0.6%，無論是實驗室診斷或預防性治療政策都十分周全並確實推廣施行中。
- 四、結核病工具的發展有不錯的進展，尤其是診斷工具部份。在考慮導入於現有例行檢驗流程前，須考慮：檢驗時效、法規(regulatory)需求、品管策略、對工作流程的影響、標準化操作、生物安全需求、增加的成本等。
- 五、實驗室的發展與結核病的防治方面，WHO 以陸續建議多項策略，如：減少驗痰套數、同日檢驗、快速培養及鑑定、快速藥物敏感性試驗等，在推動新防治策略時，可通盤考量加入特定工具或因檢驗策略改變病例定義可能的效益，並由 NTP 充份支持。
- 六、在臺灣過去數年已投注相當經費於結核病相關研究上，無論是基礎、臨床或新工具開發方面，研究團隊漸形成。但是，例如多項檢驗開發的研究計畫幾乎尚未有實際臨床運用。也許在計畫規劃時，先期應做可行性評估(proof of concept)後，篩

選出具潛力計畫長期支持，並以產品化導向及確定具國際競爭力。

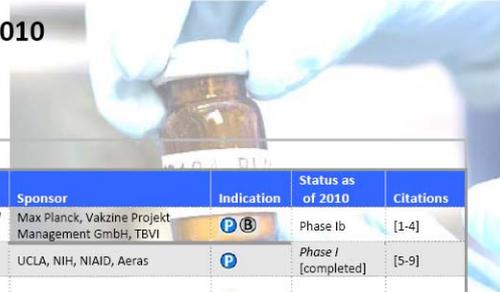
七、參與國際合作的優點之一，除了快速瞭解最新防治進展、不同國家 NTP 及防治成效等外，更是臺灣展現成果的平台，例如：MDR-TB 治癒率高、失落率低、研究團隊執行品質等，皆受肯定。冀望在國際衛生外交上，能有更多參與機會。

建議

- 一、積極參與國際研究計畫：透過國際資深結核防治領域專家學者合作，積極參與國際組織支持的跨國際性防治研究計畫，可分享國內防治成果及經驗，拓展國際衛生外交。
- 二、加強結核病研究量能：以解決實務所需的operational 研究優先，鞏固NTP的行動方案；提升研究發展量能(由其是基礎科學部份)並能具體運用研究發展成果於防治上。需建置及落實由結核病專家組成的評核機制。
- 三、加快實驗室品質推展計畫並確實稽核：強化檢驗架構、辦理教育訓練、標準化檢驗操作流程、推行內及外部品管。
- 四、計畫管理、技術操作等各式人才培訓：提升規劃、執行、評核、洞悉問題及解決能力，克不容緩。

TUBERCULOSIS VACCINE CANDIDATES – 2010

Stop TB Partnership Working Group on New TB Vaccines



SECTION I: Candidates Tested in Clinical Trials						
Type of Vaccine	Products	Product description	Sponsor	Indication	Status as of 2010	Citations
Recombinant Live	VPM 1002	rBCG Prague strain expressing listeriolysin and carries a urease deletion mutation	Max Planck, Vakzine Projekt Management GmbH, TBVI	P B	Phase Ib	[1-4]
	rBCG30	rBCG Tice strain expressing 30 kDa Mtb antigen 85B; phase I completed in U.S..	UCLA, NIH, NIAID, Aeras	P	Phase I [completed]	[5-9]
	AERAS-422	Recombinant BCG expressing mutated PfoA and overexpressing antigens 85A, 85B, and Rv3407	Aeras	P	Phase I	[10-12]
Viral Vected	Oxford MVA85A / AERAS-485	Modified vaccinia Ankara vector expressing Mtb antigen 85A	Oxford Emergent Tuberculosis Consortium (OETC), Aeras	B P I IT	Phase IIb	[13-17]
	AERAS-402/ Crucell Ad35	Replication-deficient adenovirus 35 vector expressing Mtb antigens 85A, 85B, TB10.4	Crucell, Aeras	B	Phase IIb	[10-11, 18-20]
	AdAg85A	Replication-deficient adenovirus 5 vector expressing Mtb antigen 85A	McMaster University	P B	Phase I	[21-25]
	M72 + AS01	Recombinant protein composed of a fusion of Mtb antigens Rv1196 and Rv0125 & adjuvant AS01	GSK, Aeras	B P I	Phase II	[26-29]
Recombinant Protein	Hybrid-I+IC31	Adjuvanted recombinant protein composed of Mtb antigens 85B and ESAT-6	Statens Serum Institute (SSI), TBVI, EDCTP, Intercell	P B P I	Phase I	[30-34]
	Hybrid-I+CAF01	Adjuvanted recombinant protein composed of Mtb antigens 85B and ESAT-6	SSI	P B P I	Phase I	-
	HyVac 4/AERAS-404, +IC31	Adjuvanted recombinant protein composed of a fusion of Mtb antigens 85B and TB10.4	SSI, Sanofi-Pasteur, Aeras, Intercell	B	Phase I	[35-37]
	Whole Cell, Inactivated or Disrupted	M. vaccae	Inactivated whole cell non-TB mycobacterium; phase III in BCG-primed HIV+ population completed; reformulation pending	NIH, Immodulon	B P I IT	Phase III [completed]
Mw [M. indicus pranii (MIP)]		Whole cell saprophytic non-TB mycobacterium	Department of Biotechnology (Ministry of Science & Technology, Government of India), M/s. Cadila Pharmaceuticals Ltd.	IT	Phase III	[43-45]

P Prime, B Boost, P I Post-infection, IT Immunotherapy

Tuberculosis Vaccine Pipeline - 2010

3

RUTI	Fragmented Mtb cells	Archivel Farma, S.I.	B P I IT	Phase II	[46-50]
M. smegmatis ^a	Whole cell extract; phase I completed in China	-	B P I IT	Phase I [completed]	-

SECTION II: Candidates in Preclinical Studies & GMP- 2010

Type of Vaccine	Products	Product description	Sponsor	Indication	Citations
Recombinant Live	Mtb [Δ lysA Δ panCD Δ secA2]	Non-replicating, Mtb strain auxotrophic for lysine and pantothenate; attenuated for secA2	Albert Einstein College of Medicine	P	[51-52]
	MTBVAC [Δ phoP, Δ fad D26]	Live vaccine based on attenuation of Mtb by stable inactivation by deletion of phoP and fad D26 genes	University of Zaragoza, Institute Pasteur, BIOFABRI, TBVI	P	[53-57]
Recombinant Protein	HBHA	Naturally methylated 21-kDa purified protein from M.bovis BCG	Institute Pasteur of Lille, INSERM, TBVI	P B P I IT	[58-62]
	Hybrid 56 + IC31	Adjuvanted recombinant protein composed of Mtb antigens 85B, ESAT-6 and Rv2660	SSI, Aeras, Intercell	P B P I	-
Other	HG85 A/B	Chimeric DNA vaccines—Ag85A/Ag85B	Shanghai H&G Biotech	B IT	[63-67]
	Spray-dried BCG ^b	Live attenuated BCG Danish Strain spray-dried for nasal administration	MEND	P	[68]

SECTION III: Next Generation Candidates – 2010

Type of Vaccine	Products	Product description	Sponsor	Indication	Citations
Recombinant Live	HG856-BCG	rBCG overexpressing chimeric ESAT-6/Ag85A DNA fusion protein	Shanghai Public Health Clinical Center	B P I IT	[63-65, 69-70]
	IKEPLUS M. smegmatis with ESX-3 deletion/ complementation	Live M. smegmatis with deletion of ESX-3 encoding locus and complementation with Mtb locus	Albert Einstein College of Medicine, Aeras	B	-
	paBCG	BCG with reduced activity of anti-apoptotic microbial enzymes including SodA, GlnA1, thioredoxin, and thioredoxin reductase	Vanderbilt University	P	[71]

	Proapoptotic rBCG	Recombinant BCG expressing mutated PfoA and including mutations shown at AECOM to induce macrophage apoptosis	Aeras, Albert Einstein College of Medicine	P	-
	rBCG(mbtB)30	rBCG with limited replication overexpressing the 30 kDa Mtb Antigen 85B	UCLA, NIH, NIAID	P	[72]
	rBCG T+B rM. smegmatis T+B	rBCG and rM. smegmatis expressing multiple T and B epitopes of Mtb	Finlay Institute, Universiti Sains Malaysia	P B PI	[73-75]
	rBCG TB-Malaria	Expresses multiple epitopes of Mtb fused to malarial epitopes and antigens	Universiti Sains Malaysia	P B PI	[76]
	rBCG38	rBCG Tice strain overexpress the 38 kDa protein	Universidad Nacional Autónoma de México	P B	[77-80]
	rBCGMex38	rBCG Mexico strain overexpress the 38 kDa protein	Universidad Nacional Autónoma de Mexico	P B	[79, 81]
	rBCG overexpressing L,D-Transpeptidase	Recombinant M. bovis BCG overexpressing an Mtb L,D-Transpeptidase	Johns Hopkins University	P	[82]
	Replication deficient rBCG	Recombinant BCG expressing PfoA and classical, latency, and resuscitation antigens in live, non-replicating background	Aeras	P	-
	rM.microti30 rM.microti38	rM.microti strain overexpress the 30 or 38kDa protein	Universidad Nacional Autónoma de Mexico	P	[78, 83]
	Streptomyces live vector	Recombinant streptomyces expressing multiple T and B epitopes from M.tb	Finlay Institute, Institute of Pharmacy and Food, Cuba	P B PI IT	[74-75, 84]
Recombinant Protein	ID93 in GLA-SE adjuvant	Subunit fusion protein composed of 4 Mtb antigens	Infectious Disease Research Institute	B PI IT	[85-86]
	Latency fusion proteins	Recombinant fusion proteins composed of antigens 85A-85B-Rv3407, Rv3407-Rv1733c-Rv2626c, Rv0867c-Rv-1884-Rv2389c	Aeras	B	-
	r30	30kDa Mtb Ag85B protein purified from rM. Smegmatis	UCLA, NIH, NIAID	B PI	[87-91]
	R32kDa (recombinant 85A)	Purified recombinant 85A protein from BCG	Bhagawan Mahavir Medical Research Center, LEpra Society-Blue Peter Research Centre	B PI IT	[92-95]
Viral Vectored	Recombinant LCMV	Recombinant lymphocytic choriomeningitis virus expressing Ag85A, Ag85B, or Ag85B-ESAT6	University of Geneva	P B PI IT	-
	pND vector	pND 14 vector with tpa factor expressing esat6, cfp10, hspX, Ag85A, Ag85B, or Ag85c	HEC-Pakistan	P PI	-

Other	Ac ₂ SGL Diacylated Sulfoglycolipid	Mycobacterial lipids with Ac ₂ SGL, a novel glycolipid antigen	Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale du CNRS	P B PI IT	[96]
	HG856A	Chimeric DNA vaccines—ESAT-6/Ag85A; Ag85A/Ag85B	Shanghai H&G Biotech	B IT	[97]
	HG856-SeV	Recombinant Sendai virus overexpressing chimeric ESAT-6/Ag85A protein	Shanghai H&G Biotech	B	-
	Hsp DNA vaccine	Codon-optimized heat shock protein from M. leprae, a CpG island	Cardiff University, Sequella	B	[98-101]
	HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA	Combination of DNA vaccines expressing mycobacterial heat-shock protein 65 & IL-12	Osaka University	B PI IT	[102-106]
	Liporale-BCG	Live attenuated BCG Danish Strain in a novel lipid adjuvant and delivery system for an oral vaccine	Immune Solutions Ltd.	P B	[107-111]
	Mycobacterial liposomes and proteosomes	Liposomes from M. smegmatis and proteo-liposomes from BCG and M. smegmatis	Finlay Institute Universiti Sains Malaysia	P B PI IT	-
	NasL3/AM85B conjugate	Nasal vaccine with man-capped Arabinomanan oligosaccharide conjugated to Ag85B in Eurocine L3 TM adjuvant	Karolinska Institute	B	[112-116]
	NasL3/HtkBCG (BCG adjuvant)	Intra-nasal heat-killed whole BCG Copenhagen strain in Eurocine L3 TM adjuvant	Karolinska Institute	P B PI	[117-119]
	PS- conjugate	Subunit Mtb polysaccharide protein conjugate	Albert Einstein College of Medicine	B	-
	pUMVC6/7 DNA ^c	DNA vaccine plasmid vectors pUMVC6 or pUMVC7 expressing Rv3872, Rv3873, Rv3874, Rv3875 or Rv3619c	Kuwait University	P	[120]
	Recombinant B/HPIV	Recombinant B/HPIV vector encoding fusion of antigens 85A-85B-Rv3407, Rv3407-Rv1733c-Rv2626c, Rv0867c-Rv-1884-Rv2389c	NIH, Aeras	B	-
	T-BioVax	Heat shock HspC protein antigen complexes	ImmunoBiology Ltd.	B	[121-122]
	TBVax	T cell epitope-based DNA-prime/peptide boost vaccine	EpiVax, Inc.	B PI	[123-125]