

出國報告（出國類別：研究）

研習參與結核病防治績效評估之方法與 工具之課程

服務機關：衛生署疾病管制局

姓名職稱：李品慧防疫醫師

派赴國家：馬來西亞

出國期間：2012/11/12-18

報告日期：2012/12/28

摘要

今年國際抗癆聯盟的學術研習於馬來西亞吉隆坡舉行。國際抗癆聯盟成立於 1920 年，目前約有近 3000 名會員所組成，為一個分有四個科學部門且有全球共 14 間辦公室的非營利組織，主要任務為結核病防治，成人和兒童肺部疾病，菸害防制。其每年均舉辦全球性之研習，參與研習者層面廣泛，包含為 WHO, Stop TB partnership, 各國結核病控制之官方與非政府營利組織，以及基礎科學，結核病新藥或診斷工具研發之學術單位。研習今年的主題為：“Driving sustainability through mutual responsibility.” 反映目前對於全球的結核病防治需要創新的財務來源以及確保品質機制以穩定並因應今日全球公衛的挑戰。研習內容豐富，包含全球結核病流行病學及趨勢，新診斷工具的應用，最新結核病藥物及抗藥性結核病的治療發展等主題，並提供與會者參與各項研習。本次研習由李品慧醫師參加結核病防治績效評估之方法與工具之課程研習，並發表海報論文。

目次

一、目的	4
二、過程	5
1. Tuesday, 13 November 2012.....	5
2. Wednesday, 14 November 2012.....	6
3. Thursday, 15 November 2012.....	7
4. Friday, 16 November 2012.....	8
5. Saturday, 17 November 2012.....	10
三、心得與建議.....	13

一、目的

台灣自 2006 年跟隨世界衛生組織的建議推動十年減半的防治工作，自推行以來已見結核病發生率和死亡率顯著下降，但仍面臨諸多防治問題以及經費瓶頸。故希望利用參與國際抗癆聯盟研習中之訓練課程，學習先進國家的防治經驗和吸取研究新知，並針對防治績效評估之方法與工具之制定做為修訂政策的參考。此外並發表海報論文，以進行與各國之學術交流。

二、過程

1. Tuesday, 13 November 2012

Stop TB symposium parallel meeting

本日的主題為 Stop TB partnership symposium, 目前對於全球的結核病流行病學趨勢, 依據 WHO 本月出版的 2011 年年報可以發現: 針對千禧年(MDG)所設定的目標 1. 結核病發生率反轉, 流病上發現在 2004-2005 年全球發生率達到頂點後已開始下降, 2. 死亡率相較於 1995 年可在 2015 年達到減半, 但 3. 盛行率估計無法達成目標, 所以這次的研習著重在後 2015 年的全球結核病控制計畫該如何制訂, 依照時程需要在 2014 年的 WHA 完成後 2015 年的計畫。另外 global fund 對於各國的補助比率隨著經濟環境不佳而下降, 特別是對於金磚五國平均 Global fund 約佔各國的結核病控制經費 10%左右, 所以印度, 中國, 俄羅斯, 巴西, 南非都必須提高國內財源的比例以彌補經費上的差距。

對於後 2015 年全球結核病的控制目標, 研習特別安排分場討論, 以讓所有與會者都有機會可以發表自己的想法。分場討論中, 主要包含: vision, goals, and target in 2025. 對於未來的展望是 a world free of TB 大家都有共識, 但對於目標和指標的設定就有許多不同看法。對於未來的防治目標: “結核病零死亡 zero TB death” 大多數的人都認為簡單好記易於和大眾溝通, 而且要達到此目標就包含早期發現和治療病人, 而且聽起來充滿熱情和動力。不過對於像日本和台灣, TB 病人多為老年族群, 潛在性疾病就會影響此一目標是否能達成。但也有與會者認為這樣還不夠積極, 應該加入 “結核零新近感染, zero new infection”, 這就必須努力進行家戶內接觸者立即早期發現, 並進一步篩檢是否為潛伏感染, 並予以治療。

分場討論中已把未來可能放入的指標整理如下:

1. TB elimination
2. zero TB death
3. zero new infection
4. halving mortality in 2025, compared to the level of 2015
5. halving prevalence in 2025, compared to the level of 2015
6. decline incidence 5% per year
7. decline case notification 5% per year
8. ratio of notification/incidence (case detection rate)
9. DST proportion (all patient need DST)
10. MDR cases on treatment
11. RR case on treatment (RMP 抗藥病人進入治療的比例)

12. MDR success rate > 85% (是否只計算有納入照護做為分母尚未確認)
13. success rate 90% (TB 治療成功率要達 90%)
14. mortality/notification ratio (MN ratio) < 10%

對於指標如何選定，分成兩派意見，有人認為要務實、可以量測且符合可能可以達到的數字，也有人認為需要設定較高的目標以爭取更多資源挹注。不過大家都同意必須先加強監測系統才能做進一步量測。此外南非的 NGO 建議加入去除標籤化(zero stigmatization)。兒童結核病零死亡也建議加入後 2015 的目標，且家戶內接觸者潛伏結核感染納入治療率應搭配為其指標。對於 MDRTB 大家都同意維持目前有藥物敏感性試驗的比例，以及納入 MDR 照護的相關指標。也有人建議放入 quality of service 作為指標，例如：用藥處方正確性但並沒有很具體的說明。

2. Wednesday, 14 November 2012

Workshop for Linking outcome to finances: performance-based

本日研習參加研習所舉辦的 Workshop，主題為如何將計畫的表現連結到經費上的補助，參與的人士很多來自 NGO 或非營利組織。特別是近來 global fund 的來源減少，很多申請計畫都被很嚴格的檢視是否要給予經費，是目前許多 NTP 和 NGO 十分關心的課題。因此在這場 workshop 中，重點是大家面臨的結核病防治問題在哪裡？找出問題後，有沒有可以轉化問題(problem)變成行動去解決(Challenge)，而解決的方案(activity)會有它欲達成的目標(outcome or target)，這樣的目標有沒有連結到你想要解決的問題？而計畫的結果和目標(outcome)到產生對整個控制策略的影響(impact)是分開論述的，所以每個計畫的目標是 attribute to the impact，這也就是運用 Logic framework 去做每個計畫的設定的觀念。

因此他利用分小組的討論，讓大家選定想要解決的結核病控制的問題，例如人力缺乏或通報系統不完整，再來漸漸把行動和目標針對這些問題，聚焦在幾個可能可以解決的方案，例如通報不完整，那麼先聚焦在 TB 病人通報的 HIV status 不清楚，針對這樣的問題我們可以進行教育訓練等方法來提升，當然，我們要先有這個問題的 baseline 資料，才能訂出可能可達成的目標和時程。所以目標的訂定要能符合 SMART (S: specific, M: measurable, A: attainable, R: relevant, related to the problem or program outcomes, T: Time-based)。所以對於計畫的 Logistic flow 應該是: technical area 找出問題 -> outcome -> Indicator -> Activity -> Budget.

但對於要如何達成計畫(目標和目前狀況之間的差距)，所選定的方案需要能針對差距可以真的改善狀況，我們會需要 root cause analysis。Workshop 讓大家練習了 Fishbone diagram 和 5-why 的練習。Fishbone diagram 指的是針對發生的

問題，例如：TB 用藥發生短缺，在 Policy, People, Process, Environment, Management, Others 可能有哪些原因造成問題的產生。5-why 則是以 question-based 的方法，例如：TB 用藥發生短缺為何發生？大家提出：可能是因為中央的供藥系統發生問題，那為什麼供藥系統發生問題？我們再提出：因為負責的人員沒有及時確認庫存狀況，那麼為什麼？我們再提出：因為負責的人員是新來的工作人員，那麼有沒有甚麼可以讓新來的工作人員很快上的方法？...以此類推去找可能的根本原因。

而在計畫進行前，應該把行動的內容是甚麼？誰負責？何時開始和工作期程，以及預算寫進去。因此可以把我們平常在用的甘特圖加上以上這些項目的細節內容去管理。

3. Thursday, 15 November 2012

WHO guidelines on screening for active tuberculosis

早期找到 TB 個案的策略是很多國家結核病控制的重要環節，但是如何做、和其根據的實證基礎，是需要進一步分析，以及在甚麼樣的族群進行篩檢，還有篩檢工具的使用和流程，都是在資源有限的狀況下，需要進一步評估的。這次的 symposium 將主動發現策略進行系統性回顧和統合分析的結果報告給大家知道：主動發現對於 TB 個案的死亡下降目前沒有證據支持，但可增加從原本藉由被動發現所找到的個案數，和更早期找到個案(減少抹片陽性或肺部開洞病灶的比例)。對於篩檢效益(Number needed to screen, NNS)的系統性回顧發現，使用 CXR 在篩檢的流程中可以較低的 NNS 而達到較好的效益，若是使用症狀篩檢則會有較高的 NNS，而且使用在不同的盛行率或風險族群 NNS 的差異性很大。在高風險族群我們可以設定的 NNS<100 是可接受的，例如：中高度結核病發生率的國家：如 HIV 感染者(NNS 8-9)，老人或密集機構族群(NNS 7-45)，家戶內接觸者(NNS 17-25)。而對於在低或中低負擔的國家(發生率<100/100,000)，我們可以接受的 NNS 可設定在< 200-500，資源較多時(NNS<500)可作軍隊職場篩檢，在醫療照護人員接觸者追蹤，精神障礙收容機構，移民等族群。資源不足時(NNS<200)可作 HIV 感染者，家戶內接觸者，合併多項結核病風險因子者，遊民，藥癮者，礦工，移民或政治庇護者等族群。最後由 Knut Lonroth 介紹 draft guidelines for systematic screening to active case finding，他有解釋依目前的證據是沒辦法支持主動發現可以明顯減少結核病在社區的傳播，因此現在的 guideline 和建議重點是對於個人層次減少疾病的死亡率和促進較好的預後。選定高風險的族群，加上 CXR 和 Xpert 的運用，是可以減少 NNS，但相對要考量費用的支出。而對於篩檢活動性結核病的 strong recommendations 為：針對家戶內接觸者或其他密切接觸者，HIV 感染者，以及在職場有 silica exposure 的族群應該做 systematic screening.

Conditional recommendation 則為針對在醫療照護機構，應針對未曾治療 TB 但 CXR 顯示有纖維化病灶，以及盛行率大於 100/100,000 族群民眾無論任何原因去就醫都應篩檢是否有活動性結核病。社區階層則以地理區域選定非常高風險的族群 (盛行率>1%)或難以獲得醫療照護的族群。

Poster discussion

中國利用橫斷式研究的方法，針對移動人口的 MDR-TB 盛行率與非移動人口做比較，非移動人口的 TB 新病人和再治病人 MDR-TB 盛行率分別為 3%和 22.8%，遠低於移動人口的 5.5%和 35%。移動人口的醫療照護相對於非移動人口是處於較弱勢的族群，但由此資料我們發現：對於非移動人口的再治病人仍高達 22.8% 為 MDR(台灣再治 MDRTB 盛行率為 6-8%)，也相對顯示他們對於新病人的治療處方的正確性和照護的落實可能仍有很多需要改進的空間。

Rolling out Xpert MTB/RIF: bring donors, laboratories and programmes together for sustainability

此 symposium 由印尼等幾個已經在使用 Xpert 的國家來分享推展這個工具所獲得的成效和遇到的問題在會中報告。印尼目前有 17 台 Xpert 機器和已使用 1700 個 kits，他們發現 Xpert 可以在 smear 陰性的 HIV 族群多增加 8% case detection，且可以平均減少 56 天的 turn-around time from sputum collection to initiate MDR-TB treatment。但 Botswana 有提到面臨的問題：雖然衛生部門要 point-of-care 的護士配合 Xpert 的使用來做檢驗(因為並不需要特別技術來執行此項檢驗)，但他們的配合度不高而且認為是被要求做護理以外額外的工作。另外機器在使用上需要空調，以符合進行檢測時廠商建議的環境溫度(<30 °C)。另外送痰到檢驗以及結果的 turn-around time 可能需要再縮短，因為他們也並未使用 E-mail 或 cell phone 來通知檢驗的結果。另外 Xpert 機器需要不斷電系統，以及雖然檢驗操作十分簡單，但還是要有人懂電腦的操作，這也是在推行此項檢驗的 operational problem.

4. Friday, 16 November 2012

Tuberculosis and diabetes collaborative activities: policy and practice

印度今年依照 WHO 建議的 DM-TB 合作照護模式進行 TB 病人篩檢是否有糖尿病，以及糖尿病人是否有 TB 的雙向篩檢前驅計畫。從 TB 個案發現的角度來看，在糖尿病門診時會先詢問是否有咳嗽症狀超過兩週、或有臨床懷疑任何疑似 TB

症狀的病人將其進行轉介至 TB 照護的醫療院所，並且每季都會做報表整理。在 2012 年的第一季到第三季，一共有 31,146 名糖尿病病人，平均約 45% 糖尿病病人有進行每季的 TB 症狀篩檢，其中有 180 名(0.6%) 個案是已知的 TB 病人。而在糖尿病的族群新發現 18 名新診斷 TB 病人，因此平均要篩 775 名糖尿病病人才能發現一名新 TB 個案。而在 TB 病人篩檢糖尿病，則是以隨機的血糖值超過 110 mg/dL 後才進行空腹血糖檢測，FBG \geq 126 mg 才診斷為糖尿病。在此研究發現平均三季的 TB 病人約有 9-16% 為新診斷或已知合併糖尿病的病人。有些人質疑這樣的篩檢流程以隨機的血糖值超過 110 mg/dL 是否過於敏感而專一性不夠，但由於糖化血色素在印度的檢測價格高、且非每個實驗室都可做，所以仍選擇使用隨機血糖篩檢後再進行糖尿病的診斷。但這樣的篩檢流程同時也增加病人必須再回診檢查的困擾。不過座長 Anil Kapur 有特別提到：在亞洲族群，若僅用空腹血糖只能偵測 15% 的糖尿病病人。因此結核病人實際的糖尿病盛行率應更高。

肯亞也同時選定前驅計畫點試辦糖尿病和結核病的雙向篩檢，它們的 TB 發生率約 288/100,000，糖尿病的盛行率約 4.2%，但 DM 盛行率在城鄉的差距很大，鄉村區域糖尿病盛行率可達 10%。在 585 名糖尿病病人，已有 4.6% 已知有結核病史，其餘 12.6% 的病人經症狀篩檢後符合慢性咳嗽的條件，符合症狀篩檢條件的病人約 61% 有再進一步留痰，最後有四名新 TB 個案在糖尿病族群被診斷出來。算起來約篩 150 名糖尿病病人可找到一位 TB 病人。有與會者詢問 HIV 在糖尿病族群裡的盛行率，是否會因此而影響糖尿病病人篩檢的效益，因為實際上可能是因為 HIV 在糖尿病人族群的盛行率也不低，所以篩檢到 TB，而非糖尿病這個危險因子。報告的 Nicholas Kirui 回答肯亞由於糖尿病人族群的年齡較高，因此 HIV 在此族群的盛行率較低。但因為他們回溯性的研究發現 DM 裡有 TB 病史的 HIV 盛行率約 17%，而沒有 TB 病史的 HIV 盛行率為 5%，所以在篩檢時會再納入 DM 族群的 HIV status。

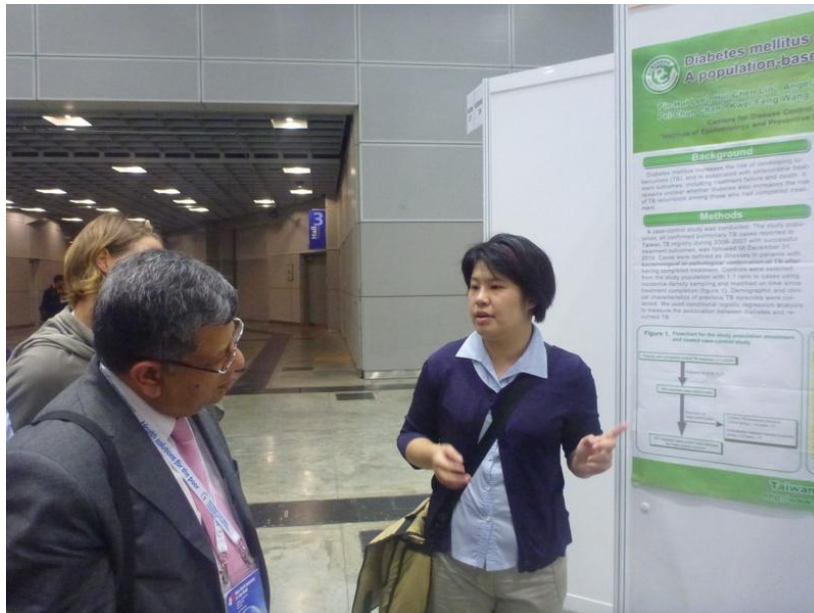
中國也在 Dr. Tony Harris 的協助下進行糖尿病和結核病的雙向篩檢。選定五個 TB 門診和六個糖尿病門診進行先驅計畫。自 2011 年 6 月開始進行準備訓練和教育工作，篩檢的流程同 WHO 的建議，在 15,342 名糖尿病病人篩檢其中 74%，共發現 55 名結核病個案(並未細分是新篩檢或已知有 TB)，在 2011 年第三季，2012 年第一季和第二季的糖尿病病人之結核病通報率達 391/100,000, 352/100,000, 774/100,000 皆遠高於 2011 年的全國通報率 78/100,000。在結核病人中篩檢糖尿病也發現其盛行率達 12.4%，高於其糖尿病在一般族群估計的盛行率 9.7%。由於糖尿病的醫師並不熟悉結核病的診斷和早期症狀，因此他們未來的挑戰也是需要促進糖尿病照護的醫療人員對於 TB 有警覺性，此外結核病病人可能因感染造成暫時性的高血糖，何時進行糖尿病的診斷和診斷的工具是否使用糖化血色素 (HbA1c) 也是待討論的議題。

美國 CDC 也在此 session 由 Richard Brostrom 報告他們發現在 pacific region 和 Texas-Mexico border 的 TB 病人其 DM 盛行率相當高，例如: Ebye island 無明顯 TB 症狀的糖尿病患者，其結核病的通報率高達 4830/100,000，因此在當地進行雙

向篩檢相當重要。而它們已有 **pacific region DM-TB guideline**, 在 DM-TB 病人的照護要確認 TB 的治療要達到“cure”, 亦即細菌學陽性必須有陰轉證據並在治療的最後一個月內痰也為陰性, 此外在 TB 治療期間, 要結合都治進行病人血糖控制和衛教, 採取短時間(小於五分鐘)以及不斷提醒的策略, 像是澳洲在都治的衛教手冊就以生動的圖解方式呈現在 TB 治療期間的第幾週, 要開始對個案進行糖尿病和血糖控制的衛教。畢竟 TB 的治療期間有限, 但糖尿病控制卻是終生課題。

Poster discussion:

由李品慧醫師報告: **Diabetes mellitus and risk of recurrent TB: A population-based case-control study**. 在調整年齡、性別、前次結核病期間的潛在性疾病、和 TB 治療的臨床因子之後, 糖尿病和原住民族群是復發病人的重要危險因子, 並與座長和觀眾進行交流和討論。



5. Saturday, 17 November 2012

HIV controversial issues:

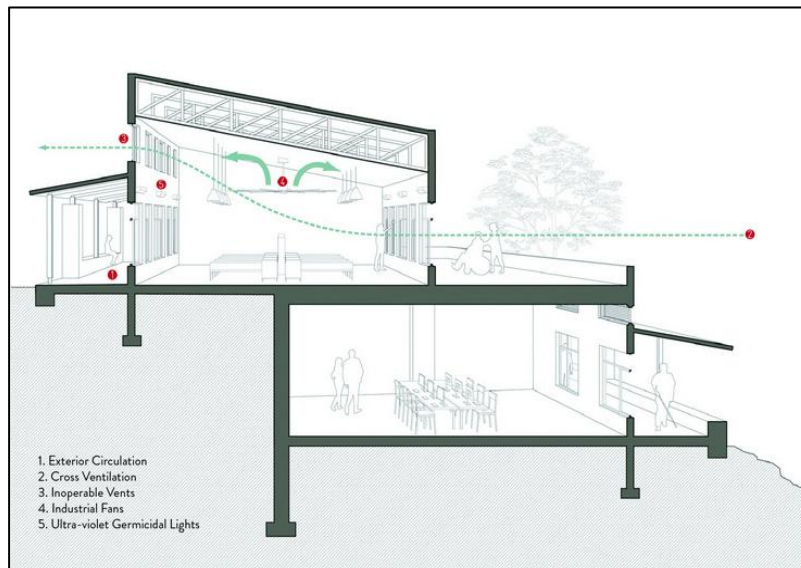
HIV 是已知的結核病重要危險因子, 而且合併 HIV 病人一旦結核病發病死亡率特別高。因此在 HIV 病人進行潛伏感染治療是 WHO 推動的 3i 策略之一: **intensive case finding, infection control, isoniazid preventive therapy**. 在 2008 年之前 WHO guidelines 建議要先檢查 TST 陽性才進入 IPT 治療, 但是 TST 的檢查受到許多因素干擾, 而且檢查費用高病人又需要再回診(48-72 小時)判讀 TST 結果, 所以 IPT 的推動十分緩慢。再加上 2011 年的 guidelines 建議 TST 陽性且 36 個月的 IPT 才可以提供更好的保護結果, 所以要病人吃這麼久的預防性治療不用檢查並不符合臨床的 **practice**. 所以研習中才有這場 **debate**。而依據 Botswana 的資料

顯示, TST 不是一定要做, 即使 HIV 病人已經上了 ART, 也應該要用 IPT. 此外由 Cambodia 的經驗, 如果不要求一定要做 TST, 開始 IPT 的 HIV 病人增加了十倍, 對於臨床 individual case 的考量和 public health 的角度, 由於沒有正確, 快速而且便宜的潛伏結核感染診斷工具, 這樣的 debate 會一直存在。

Sustainable practices, building design, and engineering to reduce TB transmission in resource limited settings

在非洲, 例如: 盧安達的 Butaro hospital, 選擇在山上利用自然的風向來建築醫院, 讓病人及家屬就醫的候診區, 領藥等區域位於戶外的長廊, 以避免院內結核病的傳播。而病房的設計在天花板上加入大型吊扇以及 UVGI, 利用天花板溫度較高使得熱氣上升, 帶動病房的氣流往上, 經過 UVGI 殺菌(254 nm 波長的 U V C 具有殺菌力, 且比較不會穿透眼睛和皮膚, 也不會引起 skin cancer, 對於使用在室內保護員工職場健康是安全的), 也可以減少耗能。而 UVGI 必須設立在離地面 3 公尺以上以避免對眼睛的傷害。病床的安排採取以中央築起矮牆, 使得病人不會直接面對面, 一方面減少飛沫的傳播, 中間的矮牆也可作為氧氣等治療管線, 也可以方便護理人員目視病人的情況, 此外也兼顧了隱私。雖然在台灣的環境醫院可能無法完全利用天然的條件因素進行改變, 不過對於醫院的動線, 建築的設計以減少結核病傳播風險, 其實在 Design to heal([www..org](http://www.design-to-heal.org))有一些醫院建築設計的教案, 很詳細的介紹不同的動線建築等設計可以提供給不同機構感控措施的設計做參考。

圖: 建築設計以及如何運用自然的風向



圖：顯示 UVGI 擺放在病房的位置以及病床的排放



previous next image 1 of 2

UVGI in patient wards

close

Union/CDC Late-breaker session

First finding from post-marketing surveillance of 12-dose INH and Rifapentine (RPT) for treatment of LTBI, US 2011-2012

這是美國在 NEJM 2011 年發表以一週一次的 INH 900mg + Rifapentine 900mg 總共 12 doses 治療潛伏感染的建議之後，所進行的多州的上市後監測。總共在 22 州共 1102 名個案使用 INH+RPT 進行治療。共計有 63 名個案因為副作用而中斷。其中 39.7% 為全身性症狀如發燒、畏寒、疲倦，9.5%為皮疹，24%出現腸胃道症狀。出現肝功能異常或肝炎共 13 位個案，其中 10 位並無明顯肝功能異常症狀。而其中有個案住院治療，另一位無症狀的，但出現肝炎的病人，是合併有 C 型肝炎感染。出現副作用導致停藥的比例與臨床試驗時的比例接近(4.9% vs. 5.7%);嚴重副作用導致住院比例為 0.7%，也與臨床試驗時的比例接近(1.6%)。

Patients with Elevated Transaminases Who Stopped Treatment (n=13)

WHO classification*	Total	Grade 1 ALT 51-125	Grade 2 ALT 126-250	Grade 3 ALT 251-499	Grade 4 ALT >500
Asymptomatic	10	3	3	2	2 [†]
Symptomatic	3	1 [‡]	1		1

*WHO ART adverse drug reaction terminology. Geneva:WHO Collaborating Center for Drug International Monitoring; 1997.
[†]one patient with underlying HCV and HIV
[‡]one patient hospitalized

三、心得與建議

這次研習以及 workshop 的內容，都緊扣在發展未來後 2015 年的結核病防治計畫。因此我們應持續關注近期 WHO 發表的聲明。此外，對於我國目前的結核病防治計畫在後 2015 年，特別是在目前經費來源不斷緊縮的情況下，無論是 CDC 或各縣市衛生局應該結合 performance 和防治計畫的經費。而且在不同的防治面向：例如主動發現，醫療照護品質，實驗室診斷，潛伏感染治療等議題提供現況資料給縣市，讓縣市針對自己的結核病控制找出可解決的問題，並提出相對應且可能可以達成的目標，並依此訂定行動方案。

另外 WHO 針對主動發現結核病個案，可能近期會有指引出版，也應持續關注。而新診斷工具(Xpert)的應用情況和多重抗藥結核病治療(包含新藥在縮短治療期程的臨床試驗)也應持續關注。