

出國報告（出國類別：國際會議）

赴西班牙參加 2014 年國際抗癆聯盟
世界年會「45th Union World
Conference on Lung Health」

服務機關：疾病管制署
姓名職稱：詹珮君防疫醫師
派赴國家：西班牙
出國期間：2014/10/26-11/2
報告日期：2014/12/15

摘要

今年國際抗癆及肺健康聯盟年會的主題為 **Community –driven solutions for the next generation**。此次開會共計 5 天，希望用 **moving out of box** 的概念，大家一起替「後 2015」的策略，提供更多的創意思考。在報告中對特定的議題，包括全球結核病疫苗的發展，有詳細的介紹。

WHO 今年的焦點以 **moving out of box** 開場，首先千禧年目標(MDG)已達到，結核病的世界趨勢達到反轉，但 **Stop TB** 目標在盛行率減半的投射估計是達不到 (41%)，死亡減半則是幾乎要達到了 (45%)。就全球而言，有許多重要的健康問題要處理，怎麼樣面對部分國家，無法跟上時代，使用新技術新策略去克服，結核病的老問題老障礙。

在資訊爆炸的今日，許多資訊都已經在網路上流動傳播，台灣已經有自己的後 2015 動員計畫- 2035 消除結核，目前正在等待行政院核定，但政府的財政困難，以及過多更吸引民眾目光的健康問題 (例如食品安全問題)，讓結核病國家型計畫可能無法得到足夠的資源來進行結核病消除的計畫。在報告最後對政府政策提出若干建議，三點重要建議如下：

1. 台灣幾乎是最有能力執行和實現消除結核病的目標，現在欠的就是，政府的承諾及公民團體的發聲。
2. 能夠避免潛伏結核感染變成活動性結核的新疫苗，是唯一可以改變台灣這種以老人為主要結構的結核病疫情的利器，我們應該持續注意此類疫苗在國內外的進展。
3. 易感受族群主動發現和增進診斷，必須要從移民的疾病負擔以及所面臨的困難來了解，在後 2015 年的計劃中，應該要加入這個部分。

目次

壹、目的-----	p4
貳、過程-----	p4-28
參、心得及建議 -----	p29

壹、目的

參加一年一度的國際抗癆聯盟年會，熟悉國際間對結核病控制的新知及共識，包括重要的控制策略，結核病疫苗的進展。使台灣的「後 2015」結核病控制計畫，在 2015 年的各工作小組討論，能有實際的落實工作計畫設定，以利達到 2035 消滅結核新目標。

貳、過程

行程

日期	工作日誌	地 點	行 程 內 容
10/26-27	啟程	台北→巴塞隆納	路程
10/28-11/1	開會	巴塞隆納	開會
11/2	回程	巴塞隆納→台北	路程

大會議程

	行程及會議內容	重點報告	Special Events
2014/10/26-27	出發及抵達西班牙巴塞隆納		
2014/10/28	Opening & registration	Global TB Symposium: (Union, WHO)	Union Administrative Meeting
2014/10/29	Workshop & post graduate course	今年共有 12 個 workshops, 7 個 post-graduate courses	Side meetings: New Funding Model of the Global Fund /New Diagnostic Working Group/ FIND symposium /Awards Ceremony /Welcome Reception
2014/10/30	Plenary/Symposia/poster discussion and oral presentation Plenary: WHO's new End TB Strategy 2016-2035/New models of lung health and diabetes	不同主題的 symposia 1-18 E-Poster 01 (new) 海報口頭說明 1-22, 口頭報告 1-10, 分享及吸取經驗 (國內專家 2	Union Scientific Working group meetings/ Sponsored satellite symposia/ Side meetings: RE SIST-TB Annual

	care for the poor accessing private providers in Asia	篇海報口頭說明, 及口頭報告 2 篇)	Meeting/ Friends of Pakistan
2014/10/31	Plenary/ Symposia/poster discussion and oral presentation Plenary: Past and future examples of community engagement/ Robert Koch Lecture on TB vaccines development	不同主題的 symposia 19-36, E-Poster 02 (new) 海報口頭說明 23-44, 口頭報告 11-20, 分享及吸取經驗 (本署有 1 篇 E-poster, 2 篇海報口頭說明, 國內專家 2 篇海報口頭說明)	Union Region Meetings/Union Inter region Meetings/Union Sub-Section Meetings/Union Scientific Section meeting/Side meeting: Tuberculosis Infection Control Consultation: What Are High Burden Countries Doing and How Can These Efforts be Strengthened?/ Sponsored satellite symposia
2014/11/1	Plenary/ Symposia/poster discussion and oral presentation Plenary: Community driven solutions: present perspectives and future vision	不同主題的 symposia 37-53 E-Poster 03 (new) 海報口頭說明 45-66, Oral Poster 1-10 (new). 分享及吸取經驗 (本署有 3 篇海報口頭說明, 國內專家 4 篇海報口頭說明和 2 篇口頭報告)	Meet the experts/ Closing Ceremony & Reception
2014/11/2	離開西班牙巴塞隆納-> 抵達台灣		

TUESDAY, 28 OCTOBER 2014

09:00-18:00	Global TB Symposium organised by the World Health Organization (WHO) - Room 112
09:00-18:00	IUTB Workshops - Room 211

WEDNESDAY, 29 OCTOBER 2014

09:00-17:00	Post-Graduate Courses - Rooms 113-134	Workshops - Rooms 113-134
09:00-17:00	IUTB Workshops - Room 211	
17:30-19:00	Inaugural Session followed by Award Ceremony - Auditorium Sir John Crofton Memorial Lecture: The role of legislative advocacy for TB and other lung health conditions (Rt Hon. Nick Herbert, UK) Old disease, new ambitions: Zero TB deaths In our lifetime (Dr Aaron Motsoaledi, Minister of Health, South Africa) The role of communities in the management and care of persons living with tuberculosis, HIV and other lung health issues (Ria Grant, South Africa)	
19:00-20:30	Welcome Reception - Banquet Hall, Level 2	

THURSDAY, 30 OCTOBER 2014

Room	112	117	111	113	114	115
08:00-10:00	01. Progress in clinical trials for drug-sensitive TB: 2014 (TB/BactL)	02. Preparing frontline health workers for community-led change (TB/NApS)	03. How multi-sectoral approach and community engagement may strengthen programmatic management of TB in prisons (TB)	04. Tuberculosis and diabetes: from evidence to action (TB)	05. Next generation of eHealth for TB: systems that communicate (TB)	06. Empirical treatment for TB among HIV-positive people: who, when, how? Update on trials in progress (HIV)
10:15-11:15	E-Poster no. 1 and Poster Discussion Sessions no. 1 to 22 - Poster Area					
10:15-11:15	07. TB education and training	08. TB control in prisons	09. TB and migration	10. TB infection control	11. Global indigenous Stop TB Initiative	12. Childhood TB
11:30-12:30	Richard Riley Plenary Session 1: WHO's new End TB Strategy 2016-2035 (Mukund Uplekar, Switzerland) New models of lung health and diabetes care for the poor accessing private providers in Asia (Aamir Khan, Pakistan) - Room 112					
12:45-14:15	01. Paediatric and adolescent TB: epidemiology, outcomes and MDR (ACLH)	02. Screening/testing/diagnostics in TB-HIV (HIV)	03. m-Health: expanding the frontiers of TB control (TB)	04. TB in health care workers (TB/NApS)	05. Tuberculosis epidemiology: predicting the future (TB/BactL)	06. Developing new regimen for MDR-TB treatment (TB)
14:30-16:30	10. Shortened treatment regimens for MDR-TB: results from the field and future direction (TB)	11. Can we reach the post-2015 WHO global TB targets? (TB)	12. Exploring the intersection between TB and maternal and neonatal health: from research to implementation (TB)	13. Innovations in airborne infection control (TB)	14. Outstanding issues in HIV/AIDS (HIV)	15. Systematic screening for active TB: from guideline to implementation (TB)
17:00-18:30			01. Innovations and models of financing to improve diagnostic services under the East Africa laboratory project CANCELLED	02. Expansion of MDR-/XDR-TB Programmatic management in the Russian Federation (RPODP)	03. Streamlining treatment for drug-resistant TB: market approaches for better TB care (UNITAID)	04. A rights-based approach: the key to zero-TB and HIV-infections CANCELLED

FRIDAY, 31 OCTOBER 2014

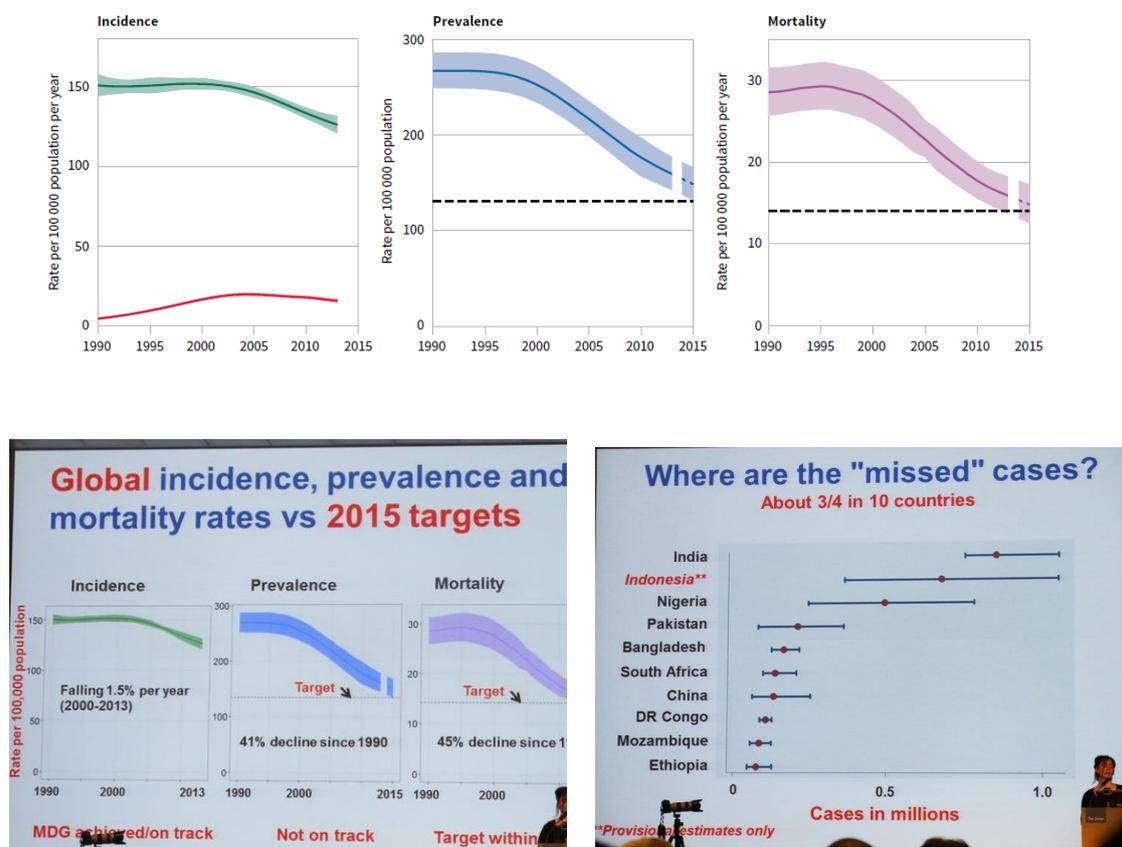
08:00-10:00	18. The Union/CDC Late breaker session (TB)	20. Community-driven psychosocial support: don't forget medication counselling! (TB/NApS)	21. Practical considerations for successful contact tracing and linkage to care in low- and middle-income countries (TB)	22. Countries' experience in decentralising PMDT: community-based MDR-/XDR-TB care (TB)	23. OMS implementation and accreditation of TB laboratories (TB/BactL)	24. Mathematical approaches to better understand and tackle tuberculosis (TB)
10:15-11:15	E-poster no. 2 and Poster Discussion Sessions no. 23 to 44 - Poster Area					
10:15-11:15		TB/Bacteriology & Immunology	TB/Nurses & Allied Professionals	South East Asia Region	Africa Region	Asia Pacific Region
11:30-12:30	Plenary Session 2: Past and future examples of community engagement (Mark Dybul, Switzerland), Robert Koch Lecture on TB vaccines development (Stefan H E Kaufmann, Germany) - Room 112					
12:45-14:15	11. Drug monitoring and adverse events (TB)	12. Finding cases: how good are our notification systems? (TB)	13. Epidemiology: where is TB? Hotspots, hospitals and the highlands of Mexico (TB)	14. TB control strategies: what is effective? (TB)	15. Lessons learnt from implementing Xpert MTB/RIF (TB/BactL)	16. The depths of drinking, drugs and depression in TB (TB)
14:30-16:30	28. Adolescent TB, TB-HIV and MDR-TB: addressing a vulnerable population with unique needs using innovative (ACLH)	29. Management of latent tuberculosis infection: from evidence to policy (TB)	30. TB in Europe: MDR-/XDR-TB control and challenges of high risk groups (TB)	31. Implementing e-FAST: a re-focused approach to institutional TB transmission control (TB)	32. Changing the status quo in TB drug and regimen R&D (TB)	33. TB patients: learning from the experience of those personally affected (CS)
16:45-18:15			Tuberculosis section	Adult & Child Lung Health section	HIV section	Tobacco Control section
17:00-18:30						

SATURDAY, 1 NOVEMBER 2014

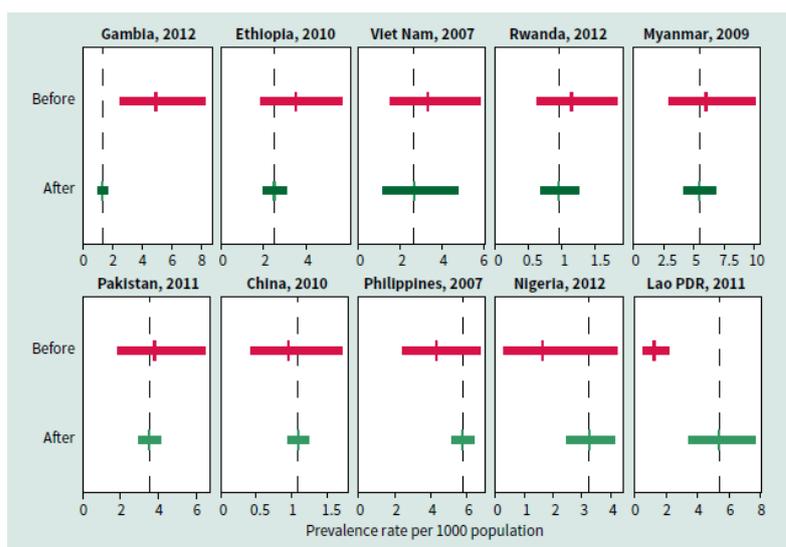
08:00-9:00		General Assembly			1A. Short course treatment of MDR-TB V Schwoebel / A Trébuq (France)	1B. Measuring the impact of diagnostic testing G Churchyard (USA)
09:15-11:15	37. HIV/TB Late breaker session (HIV/TB)	38. Progress and lessons learnt from national TB prevalence surveys (TB)		39. Engaging communities of special risk groups in conflict affected communities (TB)	40. Tuberculosis infection control and occupational TB among health care workers: a time for action (TB)	41. Moving the next generation of TB diagnostics for drug resistance closer to patients: data sharing (TB/BactL)
11:30-12:30	Plenary Session 3: Panel discussion: Community driven solutions: present perspectives and future vision Patrick Nsimba Mata (DR Congo), Edith Garba (Nigeria), Mesake Navugona (Fiji), Oleksandr Kulchenko (Ukraine) - Room 112					
12:45-13:45	E-poster no. 3 and Poster Discussion Sessions no. 45 to 66 - Poster Area					
12:45-13:45	01. The promise of life: initiating treatment in co-infected patients (HIV)	02. Community engagement in TB control (CS)	03. Tuberculosis programmes: from lab to bedside (TB)	04. Paediatric TB, pneumonia and asthma (ACLH)	05. High and low: the search for TB cases (TB)	06. Managing MDR-TB: problems and solutions (TB)
14:00-16:00	46. Innovative solutions in surveillance of drug-resistant TB: from phenotypic to molecular testing (TB/BactL)	47. Engaging communities in the fight against TB and HIV (CS)	48. Multi-faceted regional response to tuberculosis in the mining sector in Southern Africa (TB)	49. Developing a roadmap for integration of TB-HIV activities in maternal and child health settings (HIV)	50. Enhancing TB control with structural interventions: from incentives and enablers to social protection (TB)	51. COPD: diagnostic and therapeutic challenges in developing countries (ACLH)
16:00-17:15	Closing Ceremony - 16:15-17:15 - Room 112					
17:15-18:15	Closing Reception - 17:15-18:30					

全球疫情推估

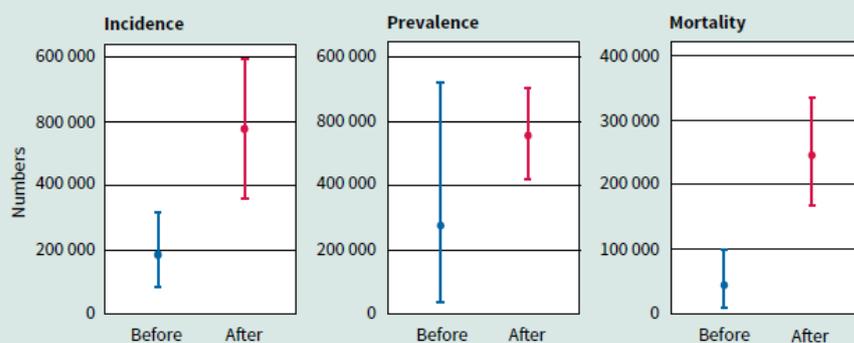
利用 2013 年世代追蹤結果，估計在 2015 是否可以依照千禧年目標 (MDG) 及 Stop TB 目標，達到結核病策略的 10 年目標，而這個成果，當然隨著明年就是 2015，帶來明確的 2016-2025 預期挑戰。首先 MDG 目標已達到(結核病的世界趨勢已反轉)，但 Stop TB 目標在盛行率減半的投射估計無法達到 (41%)，死亡減半則是幾乎要達到了 (45%)。



就全球而言，有許多重要的健康問題要處理，例如孕產婦的死亡，非洲婦女因生產死亡的危險，至今仍是美洲婦女的 20 倍，怎麼在失敗的計畫上，思考改進？有怎麼樣面對部分國家的挫敗？舉例來說，從 2000 年起大規模的盛行率調查提供了信賴區間較狹窄的盛行率估計值，與 WHO 估計值得信賴區間相比，大部分的國家都在誤差範圍之內，比如說中國；但是像甘比亞，實際上的結核病發生率其實是被高估；另一方面，奈及利亞與寮國，則嚴重地被低估。

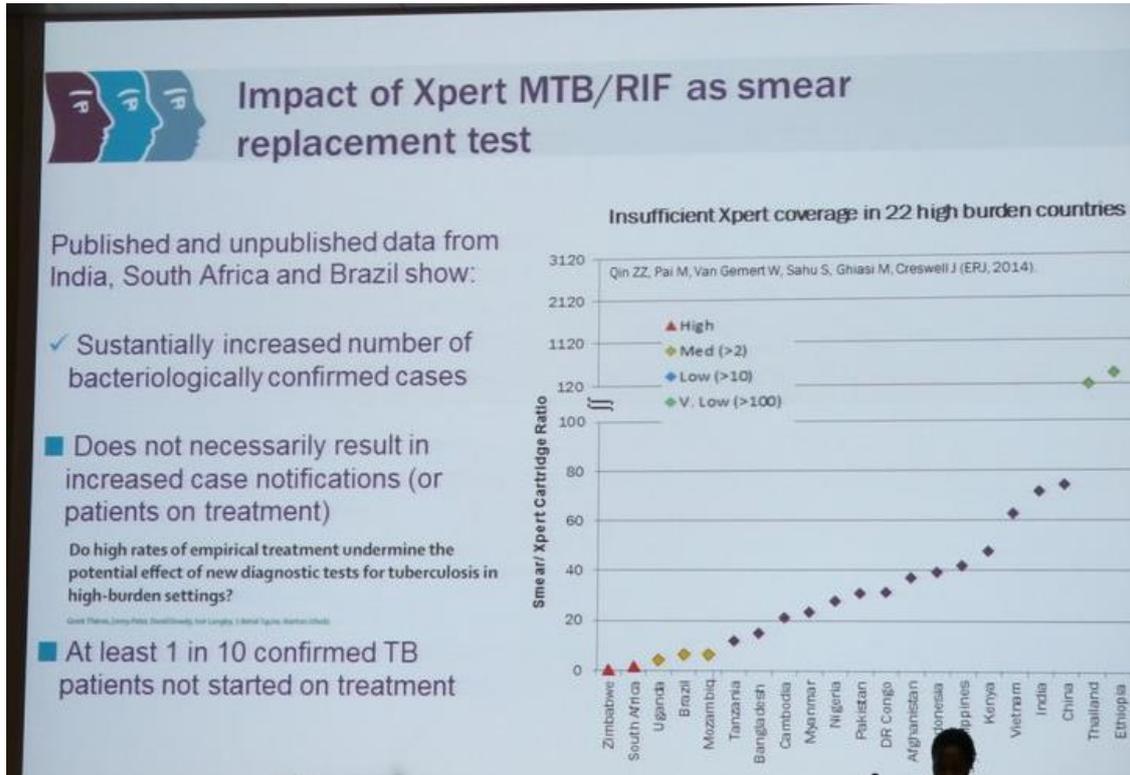


2012 TB disease burden estimates for Nigeria in absolute numbers, before and after TB prevalence survey results



早期診斷結核病是相當重要的，但是估計 3 百萬未診斷的病人有 2/3 是分布在 10 個高負擔國家，印度、印尼、奈及利亞為前 3 名外，巴基斯坦、南非、孟加拉、中國、剛果共和國、莫三比克及衣索匹亞都榜上有名；舉印尼的盛行率調查和國家通報發生個案的差異來說，那找不到的病人若有 60%，那 2/3 來自沒有診斷，而 1/3 來自未通報進國家結核病控制系統。全局的策略布局來說，已存在擁有的診斷工具、藥物等，使用的程度還是很差。對於已經存在的診斷工具（例如 GeneXpert），在高負擔國家，實際的使用還是非常低，舉例來說，就中國、泰國以及衣索比亞來說，病人經由塗片診斷: GeneXprt 診斷的比例，仍然>100，表示 GeneXpert 使用率非常低；而且在這些國家沒有細菌學證據就開始治療的比例，其實仍然很高。實務上，當然不是所有的國家，GeneXpert 必然帶來更多診斷或者診斷更早。對於已經存在的策略，不是每個高負擔國家都願意採納和落實，這

個涵蓋率是需要提升跟細部的研究去了解困難執行的環節在哪裡。



最重要的策略-政府的承諾及公民團體的發聲

PILLAR 2 的 bold policy and supportive systems，其實最為重要，大會中幾個精彩的國家結核病計畫被選來報告：

- 越南透過政府的承諾，運用國際的支援，提高自己政府在 TB 方面的預算，試圖提供更好的結核病控制，也積極地參加如 STREAM Trial 使 MDR-TB 個案的照顧更上層樓。預算必須與國家計畫是否順利有效地進行連動，依此原則，PEPFAR 用 73% 的資源進行更多的援助。
- 盧安達這個內戰摧殘過的國家，雖然 90% 的健康預算都來自國外的捐款，但政府願意整合所有捐款，透明公開地制定目標和策略，100% 自行規劃和應用，確實達到更有效率的 HIV 控制，達到 90% ART 涵蓋率 89% PMTCT ART initiation，目前降低 85% HIV 新發生率 45% 死亡率。
- Moldova (東歐的一個 400 萬人口貧窮小國) 分享他們透過都治策略，提供 incentive，以病人為中心的策略，來協助病人完成 MDR-TB 和 drug sensitive TB 的治療。
- 菲律賓則分享了怎麼利用抗生素管制的機會，透過總統的權柄，找資源共同來處理 MDR-TB。
- 南非的衛生部長親自參加年會，提出後 2015 南非的國家結核病策略是 **Four 90%!** 所謂的 **Four 90%** 即四個 **90%: those who are vulnerable, screening for 90% => those who participate for screening, 90% get diagnosis => those who get diagnosis, 90% start treatment within 2 days => those who start treatment, 90% complete treatment for 6 months**，獲得滿堂彩。結核病國家計劃目標在怎麼遠大，也要有清楚簡單的過程策略，這個類似 HIV 的 treatment cascade，包含了管理的意涵在裡面，是非常值得學習的策略手段。

中低盛行率國家的未來計畫重點 –預防性治療

此次會議最不同的部分是開始關注那些最可能達到 2035 目標的國家。一種是目前小於 10/10 萬的 33 個國家，這些國家必須帶領全球結核病的消滅，故除了高負擔國家和全球有策略，這些國家也務必要有策略，成為全球達成 2050 的目標的好示範。而 113 個估計發生率<100/10 萬的國家，則是此次全新的 WHO LTBI guidelines 所針對的目標國家，希望能夠開始運用以 TST 或 IGRA，針對以下幾個目標族群，強烈建議應該開始先進行 LTBI 治療: 包括 HIV 病人、肺結核指標個案的年齡接觸者、使用抗 TNF 生物製劑治療的病人、接受洗腎的病人、準備移植的病人、塵肺症的病人。

在台灣目前以年輕的接觸者及使用抗 TNF 生物製劑治療的病人已經系統性地在提供 LTBI 診斷及治療；其他族群在台灣資料也支持風險高需要治療的，應考慮在審慎評估後開始進行治療的可能包括: 全年齡肺結核指標個案的接觸者、等待移植的病人、HIV 感染者同時也是靜脈藥物成癮者。

2.1. Identification of at-risk populations for LTBI testing and treatment

In high-income and upper middle-income countries with estimated TB incidence less than 100 per 100 000 population

- Systematic testing and treatment of LTBI should be performed in people living with HIV, adult and child contacts of pulmonary TB cases, patients initiating anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment, patients receiving dialysis, patients preparing for organ or haematologic transplantation and patients with silicosis. Either interferon-gamma release assays (IGRA) or Mantoux tuberculin skin test (TST) should be used to test for LTBI. (*Strong recommendation, low to very low quality of evidence*)
- Systematic testing and treatment of LTBI should be considered for prisoners, health workers, immigrants from high TB burden countries, homeless persons and illicit drug users. Either IGRA or TST should be used to test for LTBI. (*Conditional recommendation, low to very low quality of evidence*)
- Systematic testing for LTBI is not recommended in people with diabetes, people with harmful alcohol use, tobacco smokers, and underweight people unless they are already included in the above recommendations. (*Conditional recommendation, very low quality of evidence*)

For resource-limited countries and other middle-income countries that do not belong to the above category (according to existing and valid WHO guidelines) (5,6):

- People living with HIV and children below 5 years of age who are household or close contacts of people with TB and who, after an appropriate clinical evaluation, are found not to have active TB but have LTBI should be treated. (*Strong recommendation, high quality of evidence*)

易感受族群(移民)主動發現和增進診斷

延續上一個議題，世界是平的，移民之所以從高盛行區，持續不斷地進入低盛行區，主要是因為，低盛行區的勞力需求與人口需求，以及移民為了爭自由和生存的機會。關心移民在流行病學的部分，加泰隆尼亞的結核病控制部門，先分享了當地因為外來人口高達 17%，且這個趨勢是逐漸在增加，以至於 2010 年起，TB 發生率在 16/10 萬，就無法在有效地下降，超過一半以上的診斷個案來自於外來人口。各國移民的結核病發生率，也反映著母國的盛行率，從抗藥性的結核病可以看出，不論是 INH, RMP 或者 MDRTB 的抗藥比例，都是移民較當地民眾來得高。凡是來加泰隆尼亞申請居留的人口，皆可獲得健康卡，進而得到免費的結核病治療，然而，不論是個案的發現或者接觸者檢查的進行，在移民所要花費的人力物力，都相當的大。

挪威的非政府非營利組織 LHL international，則分享了挪威的現況和他們有效率計畫性的因應方式。挪威是一個發生率只剩下 8/10 萬的國家，本國人發生率其實是 1/10 萬，但移民則占了 90% 以上的個案。其中居冠的是索馬利亞人，佔了總通報個案數的 1/4，母國的發生率為 386/10 萬。於是政府提供經費請 LHL international 在索馬利亞社群中進行以下活動來防治結核病：宣導（包括特定電台訪問病人）、剛到達挪威就做篩檢、萬一發病則會有病友團體前往醫院探視、了解他們對結核病的謬誤，例如：無法治癒/骯髒的/會影響到他的移民生活。

此外，透過訪問醫療需求端，面談發現幾個問題：

- 由於沒有翻譯，索馬利亞病人並不知道皮膚結核菌素測試在測什麼，身為移民只能不斷地點頭，其實根本不知道為什麼要服藥？也不了解醫治的終點在哪裡？
- 一旦生病，雖然不論它們的身分是否為合法移民，北歐諸國皆賦予健康權利，如果非法移民會依照人道精神，先完成治療才得以遣返，但醫療院所的就醫太複雜，他們不知道要去哪裡就醫最好，也不明白為什麼一旦懷疑有結核病就得要千里迢迢轉診到首都的結核病醫院去排隊檢查，所以常常爽約；

- 在索馬利亞社群中普遍流傳，德國醫師的醫術比較好，故一旦有人在挪威生病，會寧可跟親朋好友借款，遠赴德國醫治疾病。

了解問題後，LHL international 除了發展索馬利亞文的文宣和大量啟用能說該國語言的志工，從病人疑似結核病住院開始就去訪視病人；也深入回教的精神生活，到伊斯蘭教大型聚會進行宣導。對於醫療的部分，與會討論的其他專家也提醒，如果所有的外勞都得轉診到奧斯陸的某一家醫院，去確定是否罹患結核病，可近性實在太低，對於移民診斷的延遲，應該要改善。在本會議的 workshop 中，關心移工以及高盛行區移民處境的小組，討論中，不乏聽到東南亞許多國家，對於移民移工的法律規範，並沒有像北歐那樣，已經先進到可以保障人的健康照護基本權利，以至於隱瞞疫情，不接受治療甚至拒絕透露被接觸的其他人的資訊，都是法律沒有保障基本人權，導致的後果。這將是大部分已經在下降的中負擔國家，需要開始思考和改進的部分。

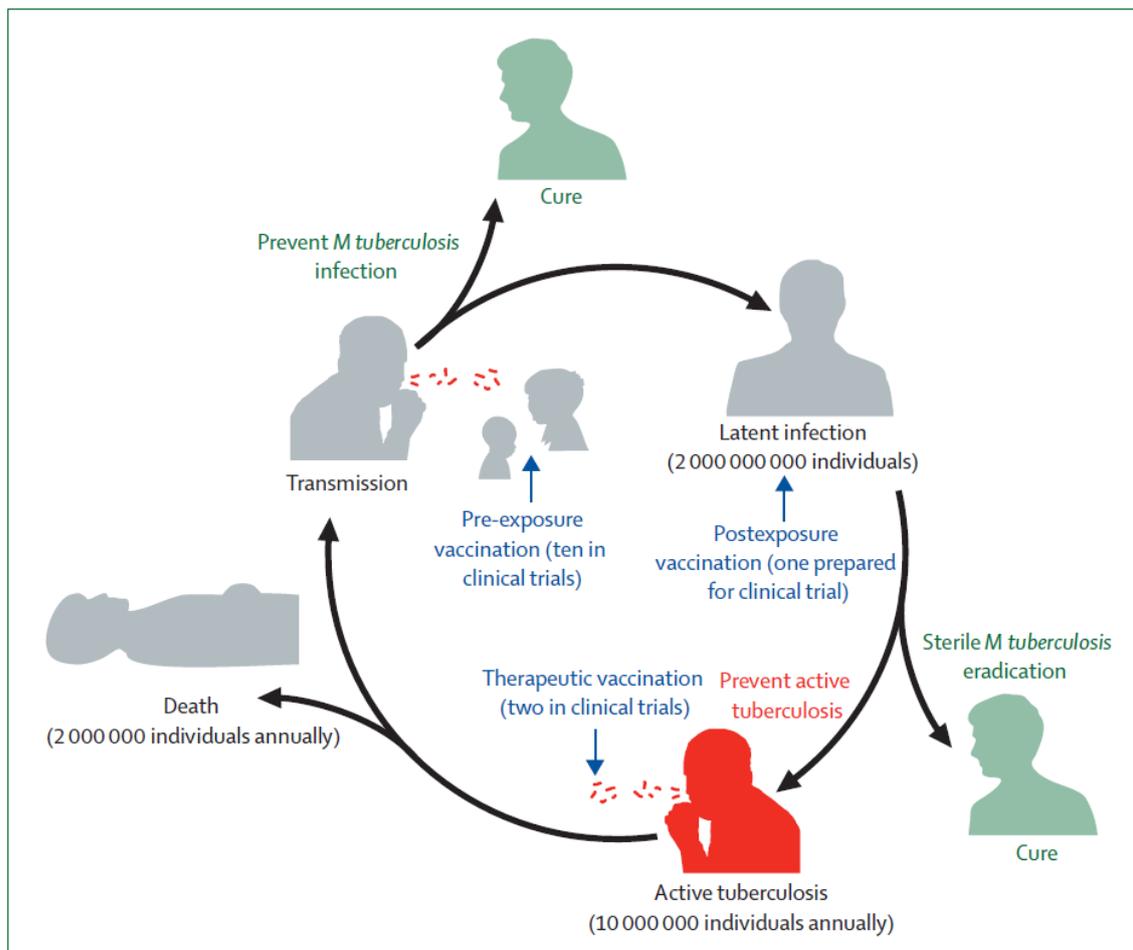


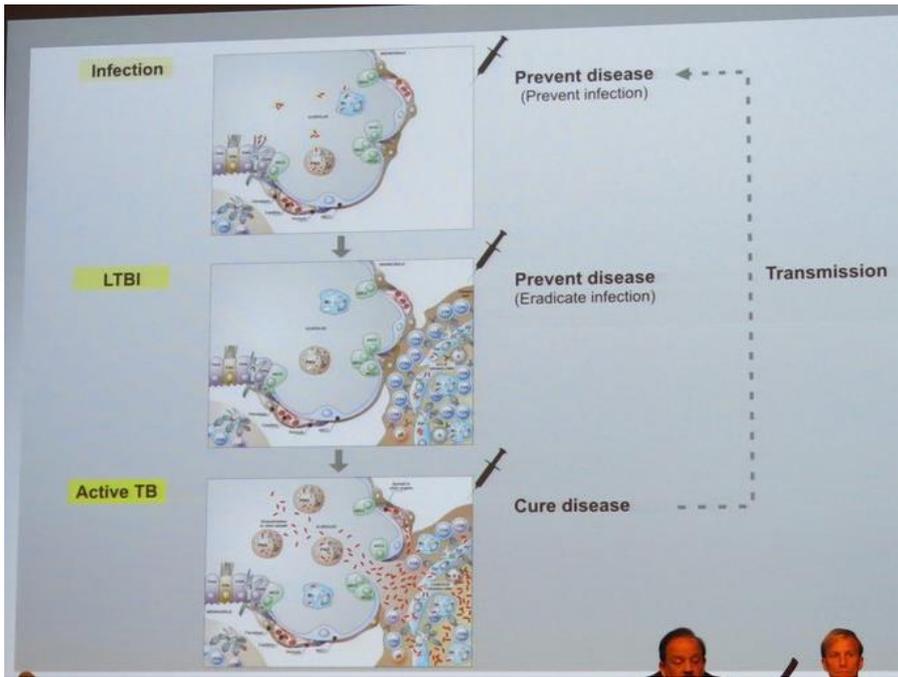


總結的來說，凡是有移民 TB 問題的國家，都應該要有 **Community-driven migrant sensitive TB care & prevention** 的部分，但是切記不要像完全沒有經過挑選的大眾傳播，不斷播送移民有 TB 的這種刻板印象，因為這樣只會加深標籤化，並不力於診斷或提早偵測。在泰緬邊界、中印邊界以及海地，都有相當成功的難民營或者大疫災後的結核病社區偵測系統；然而對於低發生率的國家，不論在考慮 **Pre-migration active TB screening** 或者 **Pre-entry LTBI screening**，都必須考慮如何增進特定移民族群的個案發現，以減少傳播。除了社群的醫療的障礙之外，同時要注重到法律在移民人權上，不論是移民權、生存權、工作權，是否已經有有效的立法程序，保障這些人免於恐懼；一旦能夠保障移民的基本權利，長期下來移民就不會害怕診斷和治療，有利於發現個案和完成治療。

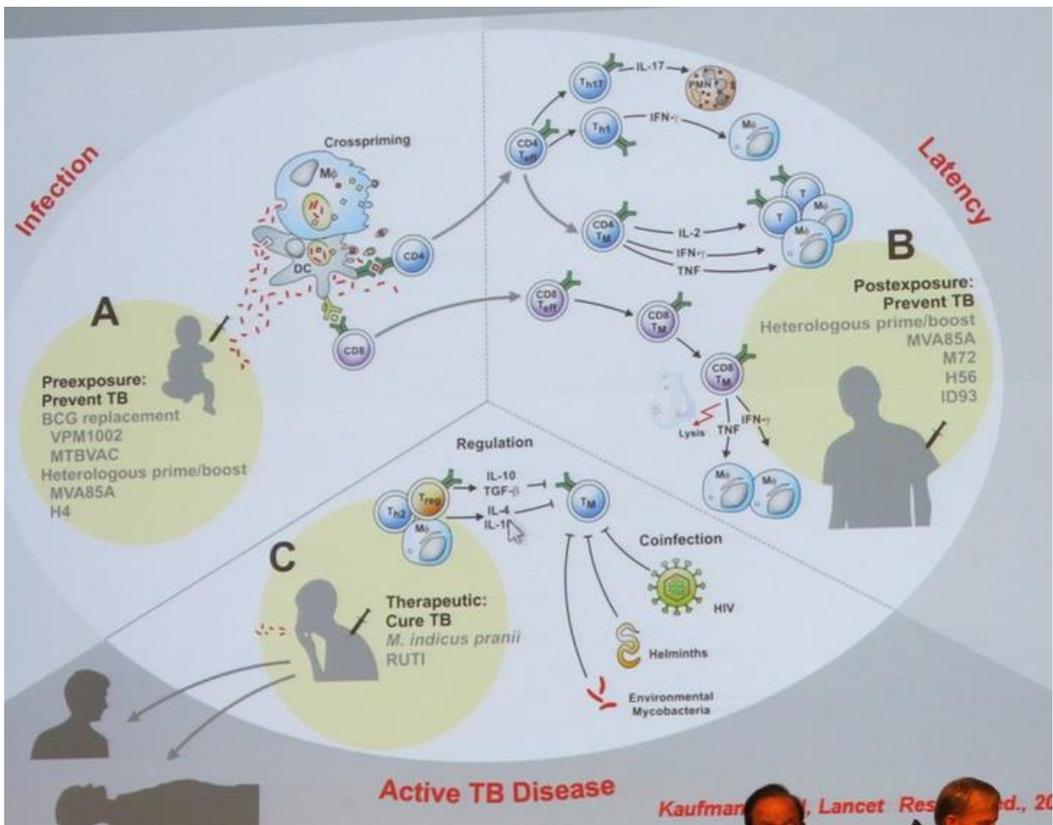
新疫苗的發展和進程

今年 Robert Koch Lecture 特別請到 Max Plank Institute for Infectious Biology 的 Stefan H.E. Kaufmann 這位免疫大師，跟大家談談 Immunity to TB: reciprocity between basic research and clinical studies. Dr. Kaufmann 提到，傳統在幼兒時期接種的 BCG，是典型的暴露前疫苗 (Pre-exposure vaccine) 的代表，2010 年時，有 10 支這類型的疫苗正在進行臨床試驗，還包含 2 支正在進行臨床試驗的治療型疫苗 (Therapeutic vaccine)，以及 1 支正在準備臨床試驗的暴露後疫苗 (Post-exposure vaccine)。然而如果我們希望能夠順利地在 2050 年達到 TB elimination，面對超過 20 億的潛伏結核感染人口，我們非要有發明暴露後疫苗 (Post-exposure vaccine) 的野心!

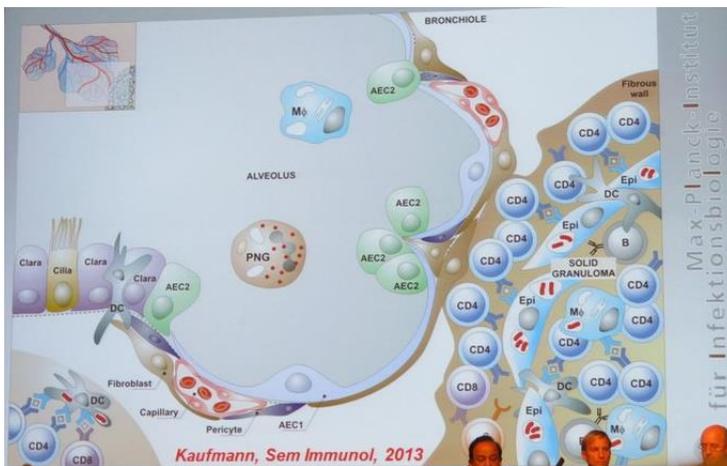




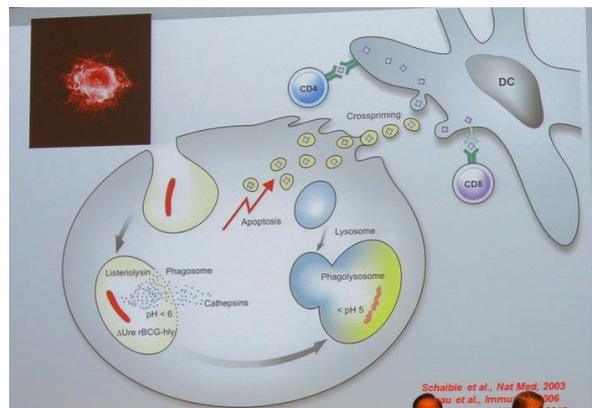
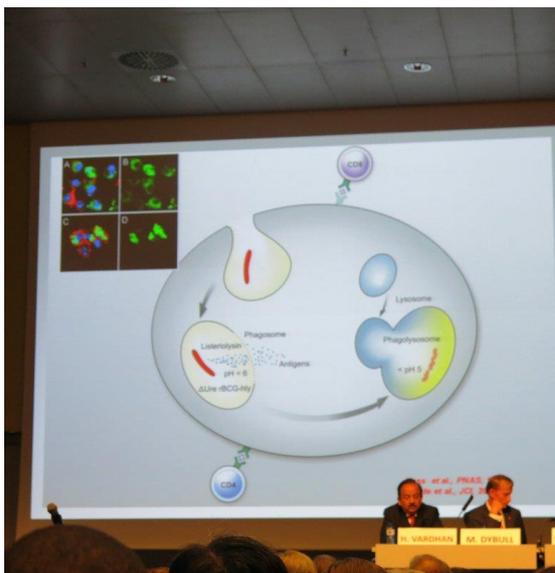
時至 2014 年的今天，我們看到更多的疫苗 candidate 在 pipeline 上，不同的疫苗扮演不同的防疫角色，其中又以 post-exposure vaccine，可以將 LTBI 到 Disease 之間，如 LTBI 治療一般地將疾病侷限在感染的層次，減少發病就可以減少傳播，最為重要。



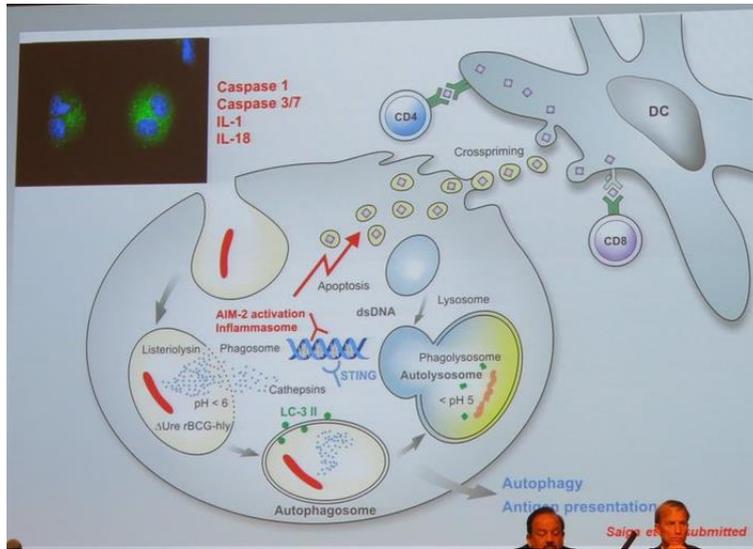
舉 post-exposure vaccine 來看，疫苗所要面對和處理的免疫情況，是相當複雜的，結核菌從呼吸道經過氣管底打細支氣管的末端，透過肺泡與血管內皮細胞之後的免疫細胞相遇：此時 phagocyte 透過 phagocytosis 將結核菌沒入，透過抗體的呈現(MHC II)，CD4 這種 T 細胞釋放大量且各式各樣的細胞激素，引爆一連串的免疫反應。然而我們的免疫終究將這些感染的細胞（巨噬細胞）團團包住，我們也依賴 memory T 細胞等，持續維持免疫包圍。但當我們發生免疫低下時，這些保護層會整個崩壞，結核菌又開始突破重圍，透過支氣管，傳給下一個病人。



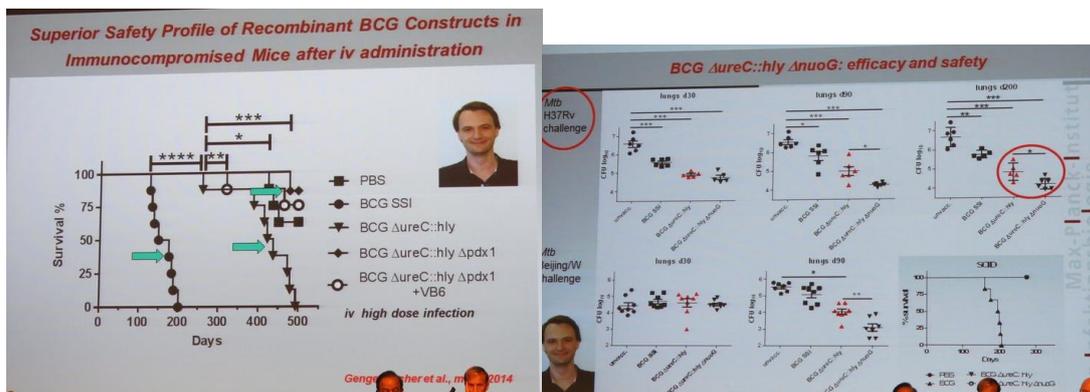
利用酸性環境，Listeriolysin 的合作，rBCGΔureC::hly (VPM 1002) 成功的將帶著結核菌的 phagocytes 帶往死亡(apoptosis)，進而吸引更多的 T cell (both CD4, CD8 & Th1)來做免疫的調節，讓 LTBI 不再往 active TB 前進。



CD8 事實上在結核菌的控制也扮演重要的角色，透過調控 cytotoxic T cell 以及 T Helper 1，搭配釋放 perforin, granulysin，是可以直接殺死帶著結核菌的細胞。然而 $\gamma \delta$ T cells and CD1-restricted $\alpha\beta$ T cells 和 B 細胞的系統，被觀察到可能也有其重要性。



德國出品的 rBCG Δ ureC::hly (VPM 1002) 這支 recombination BCG 疫苗的機轉，主要是增強免疫反應。動物試驗已經證明 rBCG Δ ureC::hly (VPM 1002)比傳統 BCG 來得安全，受感染實驗鼠死亡的天數拉長 2.5 倍。利用 Listeriolysin 將帶著結核菌的細胞膜穿破，最特別的是，因為讓雙股 DNA 破出來，故透過 AIM-2 activation inflammasome, 和 STING，細胞進而凋零，這個過程會引來強大的免疫反應，除了 T helper 1 細胞外，CD17 和 CD8 也被吸引來。透過已經在德國和南非相繼完成 phase 1, phase 2a 亦已經在南非展開 (新生兒),目前還在觀察結果並申請 phase II newborns trial (含 HIV 新生兒和母親)。



Preclinical Status r-BCGΔureC::hly (VPM1002)

- Highly **efficient and safe** in preclinical models
- **Protects against lab strain & clinical isolate**
- **P1/GMP/safety/toxicity** accomplished (VPM/BioProtect)
- **Worldwide license to Vakzine Projekt Management (VPM)**
- **Sub-licence to Serum Institute India**

Clinical trials with rBCGΔureC::hly (VPM 1002)

Phase I trial in Germany NCT 00749034: successfully completed December 2009
 Three escalating doses given to **young adults** (i.e., 10⁴, 10⁵, 10⁶ rBCGΔureC::hly, comparator 10⁶ BCG)

Phase I trial in South Africa NCT 01113281: successfully completed March 2011
 Three escalating doses given to **young adults** (i.e., 10⁴, 10⁵, 10⁶ rBCGΔureC::hly, comparator 10⁶ BCG)

Phase IIa trial in South Africa NCT 01479972: extensive follow-up completed November 2012; observation on-going
 Three escalating doses given to **newborn** (i.e., 10⁴, 10⁵, 10⁶ rBCGΔureC::hly, comparator 10⁶ BCG)

Submission of phase II trial in South Africa: 400 newborn children of HIV/HIV* mothers

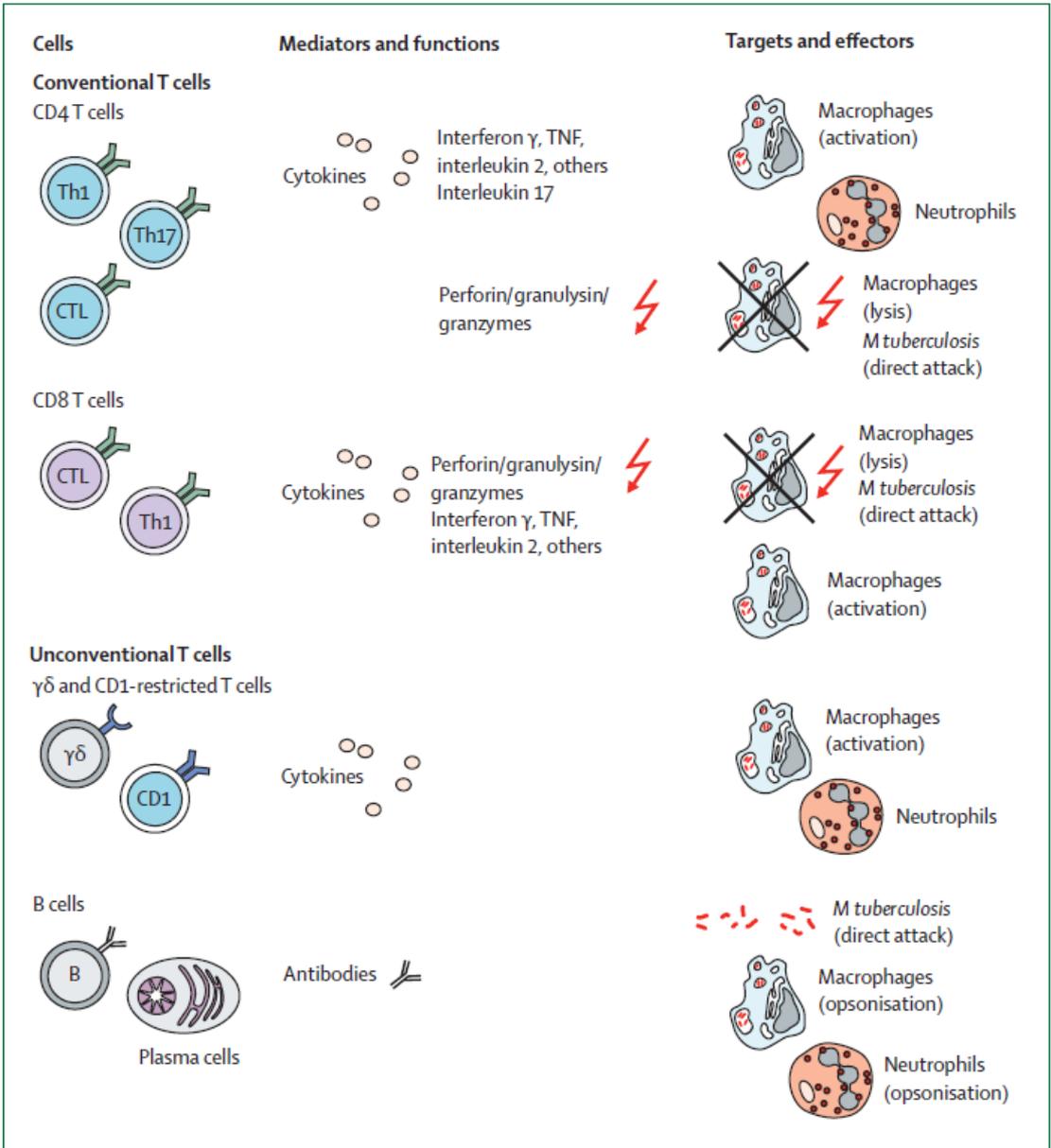
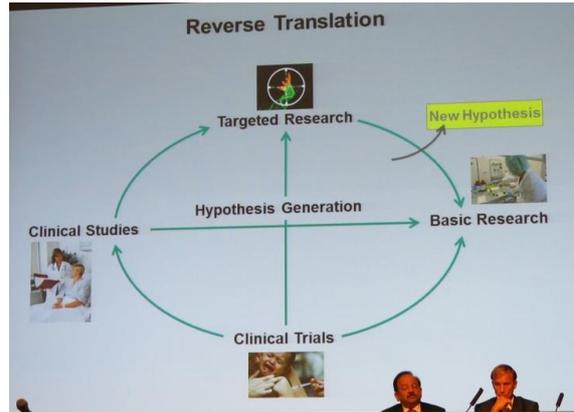
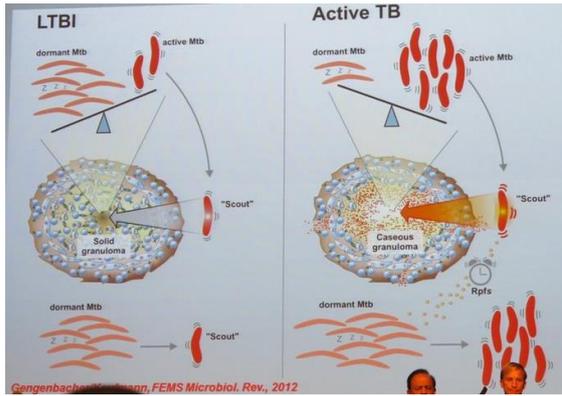
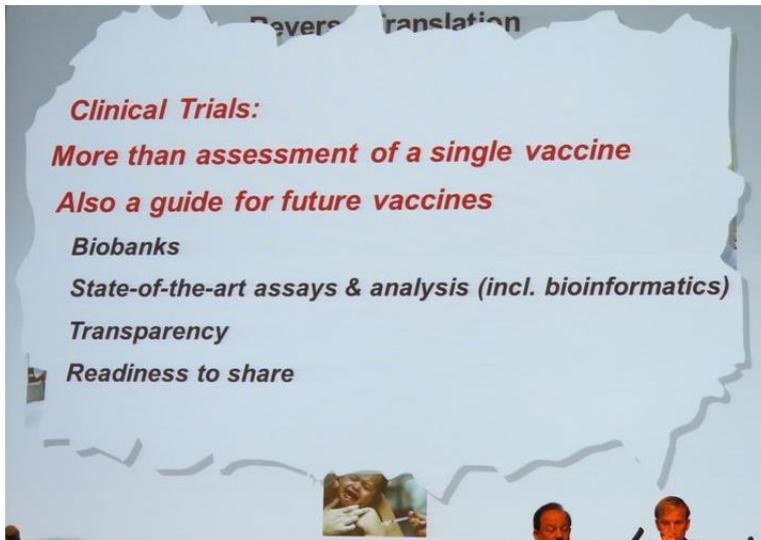


Figure 2: Targets and effectors of protective immunity in tuberculosis



雖然結核病疫苗的發展，一直不是盡如人意；但是我們強調一個 Reverse translation 的觀念，每一次的臨床試驗都開銷很大，所以都應該善用及分享蒐集來的資料，回饋給基礎研究和臨床研究並產生新的假說，促進特定的研究，再產生新的假說增進基礎研究。簡單地說，臨床試驗絕對不是只有去看單一支新疫苗有效安全與否，所有單一試驗蒐集到的資料，是未來所有相關疫苗，發展的一個指引。



就全球疫苗發展的新趨勢來看，目前 pipeline 上走得比較前面的有 3 個 candidates:

- 一個是 Crucell Ad35/AERAS-402，載體是 Adenovirus 帶著的抗原是 85A, 85B and TB10.4，機制是增強 CD 8 免疫反應的路線；目前追加 BCG 的 HIV 成人病人的 Phase II b 已經在南非完成，而小嬰兒的臨床試驗正在 Kenya, South Africa, Mozambique 進行；

- 另一支則是 GSK 的 M72 + AS01E，抗原為 MTB 的 M72 (MTB32A and MTB39A)，機制是增強 CD4 免疫反應的路線，故也是 BCG prime 然後追加的策略，接種過 BCG 的小嬰兒，在甘比亞的 Phase II 已經進入分析，另外有許多的成人 Phase II 也都完成，目前已經在考慮和計畫成人的 Phase IIb；
- 第三支則是 SSI 的 H4/AERAS-404 + IC31，抗原為 MTB 的 H4 (85B and TB10.4 fusion protein)，在動物實驗中，表現出史上已經接種過 BCG 的小鼠，產生最強的免疫反應，故也是 BCG prime 然後追加的策略，目前正在南非進行接種過 BCG 的青少年及成人，來減少感染。

多重抗藥性結核病新藥物的發展和使用策略

此次討論最多的就是目前由 Andrew Nunn 在進行 Union sponsor 的 STREAM (The Evaluation of a Standardized Treatment Regimen of Anti-Tuberculosis Drugs for Patients with MDR-TB) 臨床試驗，在參與國本身的 NTP 框架下，進行九個月處方的多重抗藥性結核病的治療 (stage 1, <A> WHO vs. Moxifloxacin, non-inferior)，這個部分 2018 Q1 會有結果。

由於合併使用 Moxifloxacin 與 Bedaquiline (TMC-207, approved in 2013) 可能會造成 QTc 延長的心律不整問題，故 stage 2 臨床試驗選擇以 Levofloxacin 來當作骨幹 (<C> 9 month oral vs. <D> 6 month simplified)，延續孟加拉處方，Clofazimine 是骨幹最重要也是最神秘的機轉不明藥物。2015 Q1 會開始納入個案，2020 Q3 會有結果。

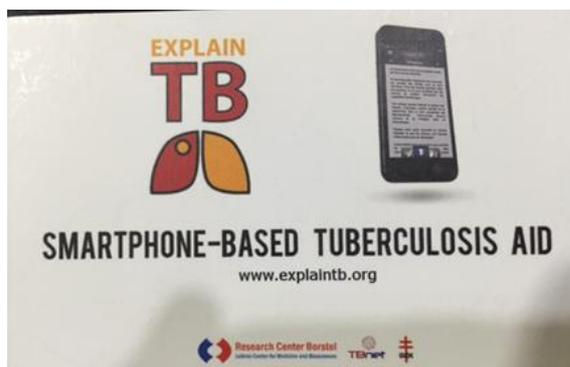
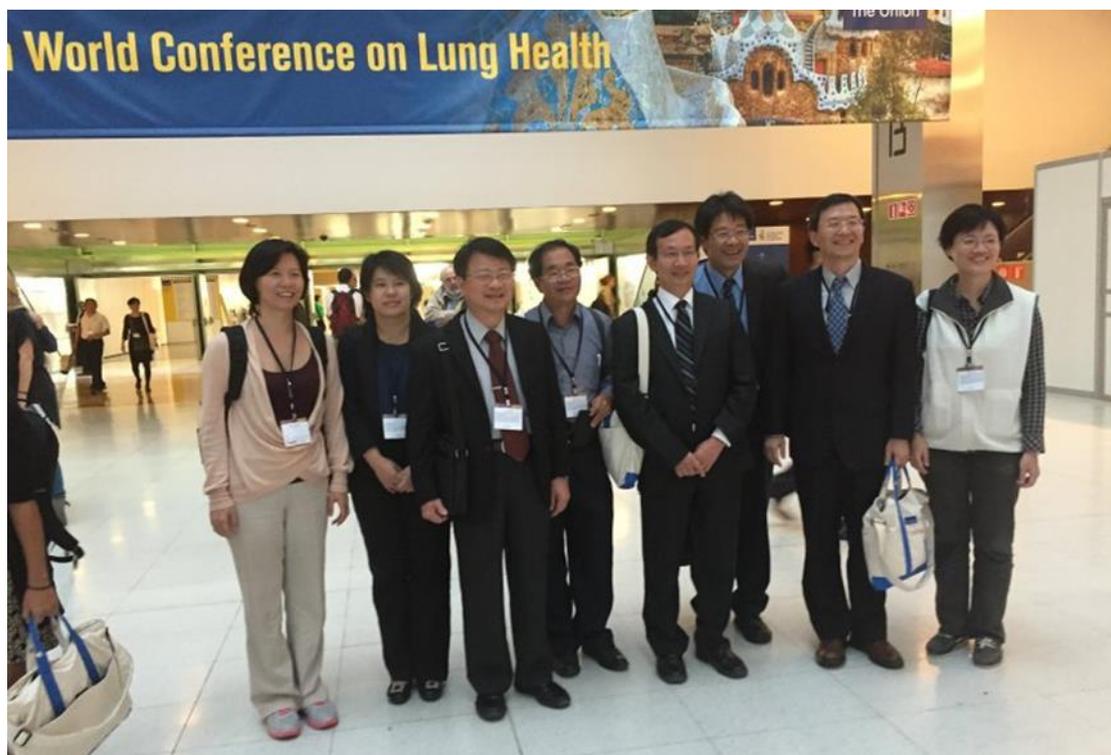
由於此 symposium 是由江振源醫師主持，他早在孟加拉處方 (Van Deun, Bangladesh, 2011) 發表在 AJRCCM 之前就大力支持這個觀察性研究的結果，但是當時台灣醫界對於這個沒有控制組，單一國家的九個月處方，且必須全程使用 Clofazimine 有疑慮。2014 年其實本署也曾邀請 TMTTC (Taiwan MDR-TB Consortium) 考慮加入 STREAM 的評選，可惜台灣的團隊並不積極想加入。

提到孟加拉處方，Clofazimine 是骨幹最重要也是最神秘的機轉不明藥物，這次大會中也有不少研究跟探討 Clofazimine 機轉有關。來自南非 Cape town 的 Oral abstract 報告了 Clofazimine 的動物試驗想去證明其實增加頻率並不能增加療效，在 US CDC late breakers, 來自 UCSF 也報告了 bactericidal activity in vitro and in vivo，證明在小鼠，當與其他一線藥一起用一周之後（不是一用就有效），Clofazimine 有非常強大的 bactericidal activity(但若只用 Clofazimine 就沒有統計差異)，這種延後有效的狀況，可能跟 electron transport chain 有關。

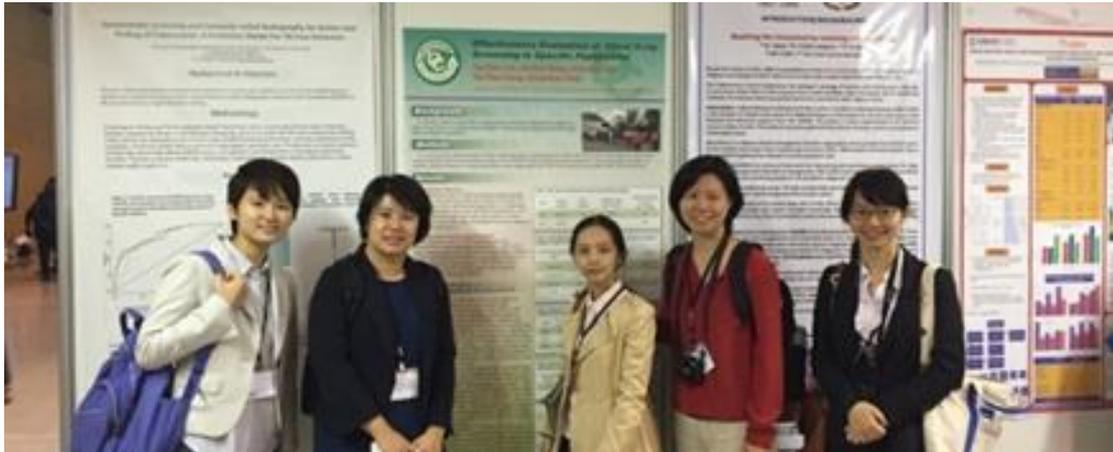
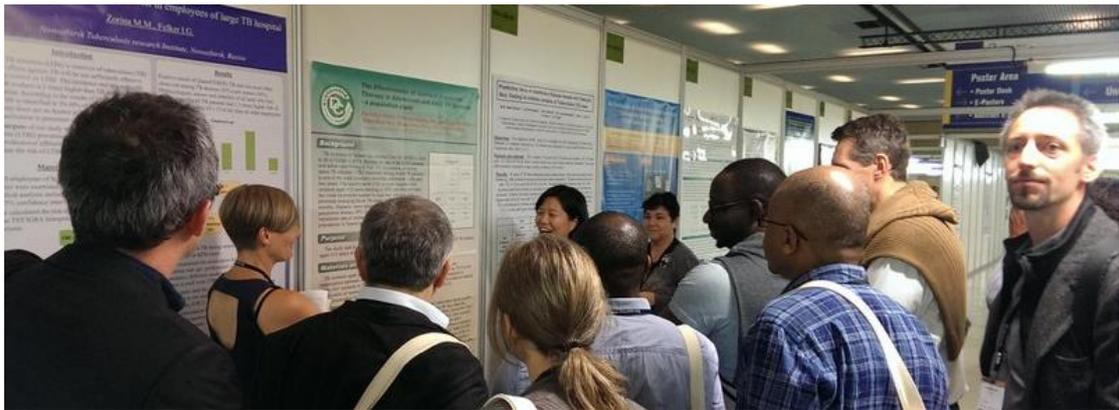
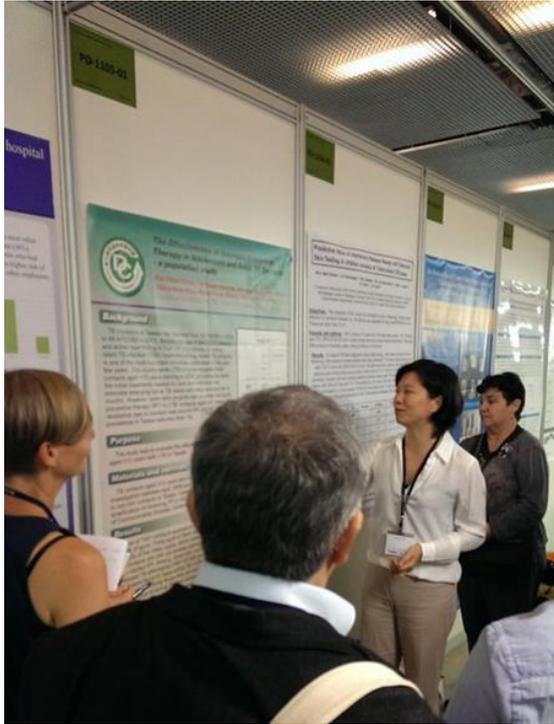


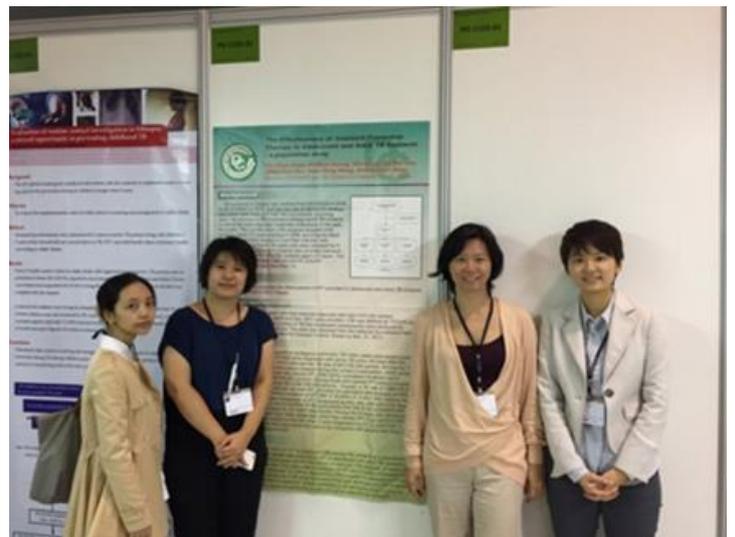
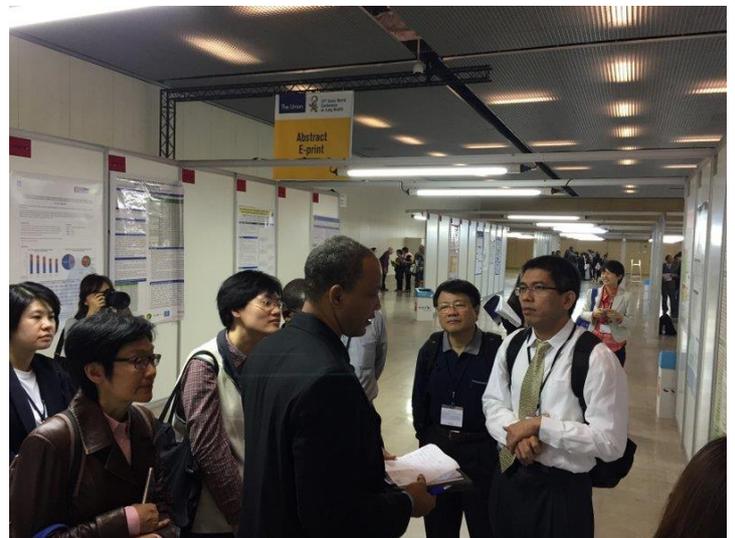
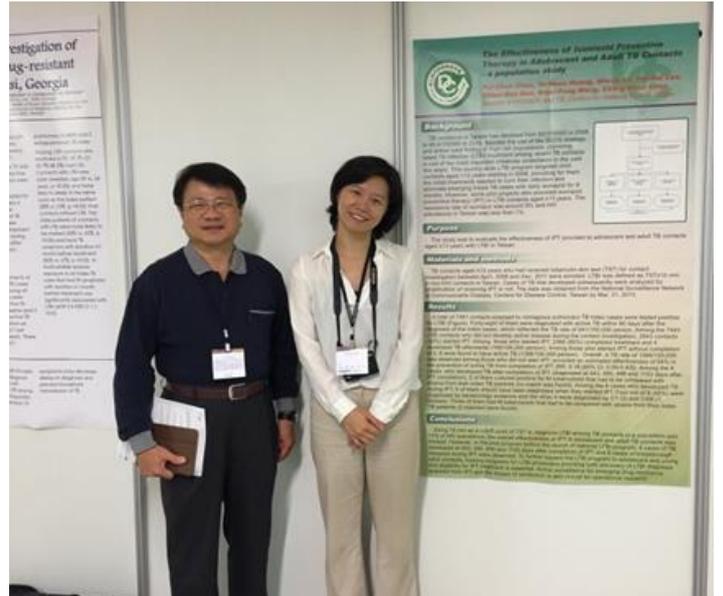
台灣剪影

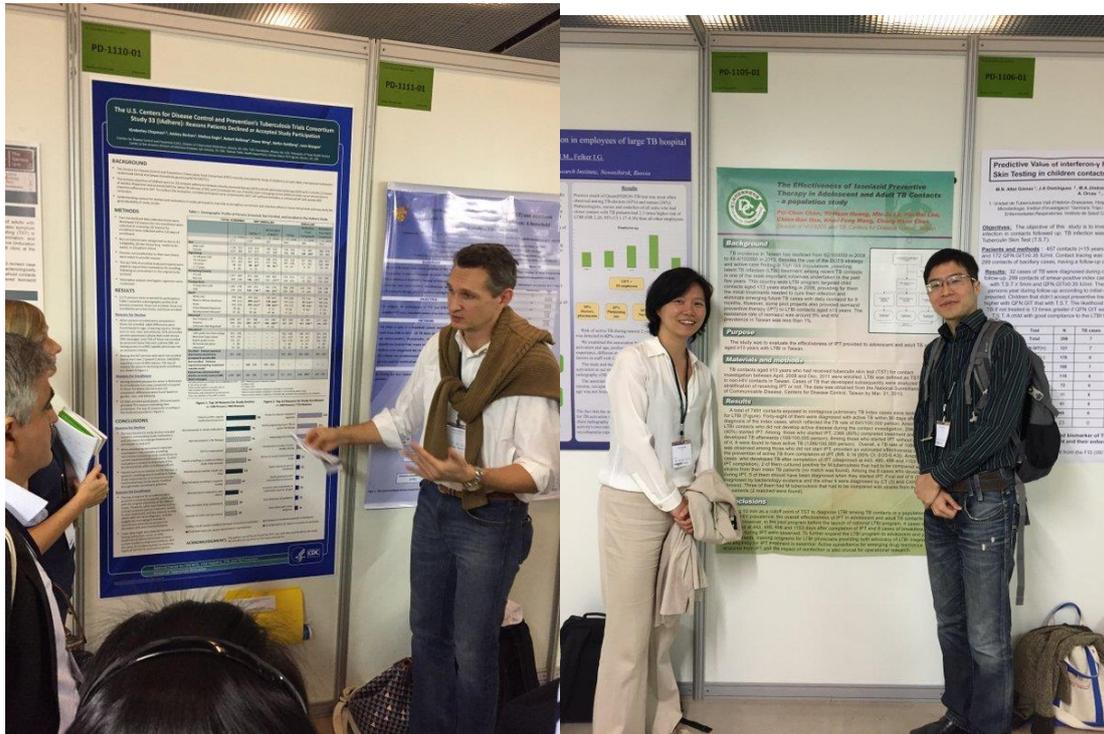
今年台灣的海報和口頭報告都相當多(共 18 篇)，可惜國內的口頭報告/海報，都有人因為不能前來，自己主動取消，甚至有 2 篇海報沒有取消但也沒帶來貼。會場空白的海報比例，也的確比往年來得多，只能說各國經濟的困境，影響對傳染病控制的預算吧!另外，這次在開會期間還被德國的 NGO 找去錄中文，讓它們的得到結核病的外國民眾，可以得到好的衛生教育內容 (坦白講，在台灣都沒有機會獻聲，居然只在某一個 WORKSHOP 團體討論時代表本組出來充滿正氣地發言之後，就被拜託幫忙)。以下附上一些台灣專家的合影以及跟國外專家的合影：

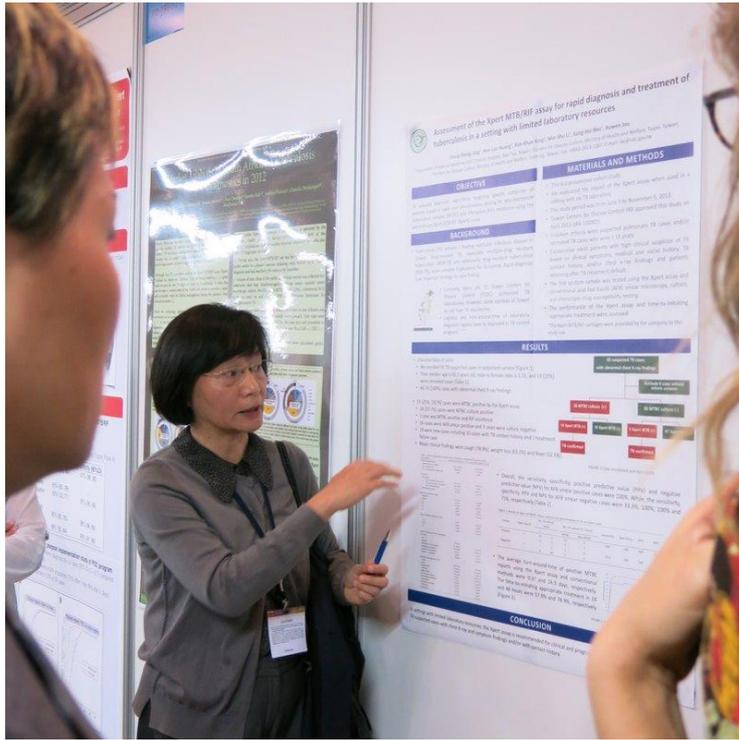












叁、心得及建議

心得

今年年會，除了本人之外，本署還提供了另外 3 個幕僚參加的機會，另兩名同仁則爭取國科會計畫的補助來與會。在與會期間，了解全世界結核病控制，都在關注什麼，透過台灣的經驗分享和其他國家的經驗，更加肯定台灣自己的控制計畫，也肯定自己為計畫的付出。另外也間接地，提供了一個場域，讓幕僚認知到英文的聽與說，是一定要具備的工具。今年很高興依然有不少醫師，甚至是國家衛生研究院的同仁與會，更確認了國家計劃目標下，刻意培育的學者和臨床醫師，成為結核病的夥伴。當然，從都治計畫的落實，主動發現個案，高危險族群的潛伏結核感染的治療，我們都將在後 2015 計畫中，有更亮麗的計畫和執行策略。放眼亞洲，台灣幾乎是最有能力執行和實現消除結核病的目標，國內的學者和專家，也都分析了哪些步驟是我們可以加快達到目標的策略，現在欠的就是，結核病防治的資源的緊縮，這個困境勢必要改善。

建議

1. 台灣幾乎是最有能力執行和實現消除結核病的目標，現在欠的就是，政府的承諾及公民團體的發聲。
2. 能夠避免潛伏結核感染變成活動性結核的新疫苗，是唯一可以改變台灣這種以老人為主要結構的結核病疫情的利器，我們應該持續注意此類疫苗在國內外的進展。
3. 易感受族群主動發現和增進診斷，必須要從移民的疾病負擔以及所面臨的困難來了解，在後 2015 年的計劃中，應該要加入這個部分。