

出國報告（出國類別：國際會議）

赴荷蘭參加 2018 年國際抗癆聯盟世界年會「49th Union World Conference on Lung Health」



服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：詹珮君 簡任技正
李品慧 防疫醫師

派赴國家：荷蘭

出國期間：2018.10.22 ~10.30

報告日期：2018.12.27

目次

壹、摘要.....	3
貳、背景.....	4
參、目的.....	5
肆、過程.....	6
一、行程表.....	7
二、重要會議內容摘要.....	8
伍、心得與建議.....	22
陸、附件.....	23

壹、摘要

今年國際抗癆聯盟世界年會大會的主題為 Declaring our rights: social and political solutions。本國研究者於本次大會共發表 15 篇論文：2 篇 symposium, 6 篇口頭論文，及 7 篇海報論文。台灣在抗藥性結核病控制成果以及潛伏結核感染治療的政策領先，受到關注及討論；此外使用健保結核病資料的分析仍然亮眼。另外在本此年會我們亦針對新南向國家的疫情控制進展，進行深入了解及探詢多元合作的可能性與預備。今年 GSK 創新結核病疫苗 M72/AS01_E 在九月份發表兩年有效的初步結果於新英格蘭雜誌，再加上其他幾個研究機構，使用動物模式由不同途徑接種疫苗的研究，算是結核病疫苗發展這十年來成果最豐碩的一年。全球結核病領袖剛剛結束在紐約舉行的聯合國 high level meeting (HLM)，會中疾呼應該要聆聽病人的聲音，以提出社區和政治性的有效策略來進一步下降全球結核病疫情。

貳、背景

國際抗癆聯盟成立於 1920 年，目前約有近 3,000 名會員組成，是一個分有四個科學部門，全球共 14 間辦公室的非營利組織，主要任務在解決中、低收入國家所面臨之主要健康問題及挑戰，包括：結核病、愛滋感染、肺病、兒童肺病、菸害控制等。2035 年消除結核病: 達到每 10 萬人口 10 人之發生率為全球的重點防治工作，我國目前亦跟隨全球腳步致力推行各項結核病防治工作，近年來國內不論在結核病發生率或死亡率上，雖有逐年下降的趨勢，但仍面臨諸多防治的挑戰。WHO 後 2015 年全球結核病防治策略指出新疫苗之研發及引進係達成 2035 年消除結核病之重要關鍵，故藉由參加 2018 年國際抗癆聯盟世界年會，了解各國研發結核病疫苗之策略及進展，作為我國欲加入國際疫苗研發之評估依據。

參、目的

- 1、 了解研發結核病疫苗之策略及進展。
- 2、 本署同仁完成海報口頭 2 篇分享，並瞭解第一手的結核病相關之國際合作公共衛生政策及研究發展情況。
- 3、 加強新南向合作夥伴關係。

肆、過程

1、行程表：本次會議之過程摘要如下表：

日期	行程及會議內容	重點報告	Special Events
2018/10/22	出發及抵達荷蘭阿姆斯特丹 -> 轉火車至海牙		
2018/10/23	Pre-conference Meeting	TB Science 2018, D1 (Union, WHO)	
2018/10/24	Opening & Inaugural session	Workshops & Post Graduate Course; TB Science 2018, D2	Working groups (WG) Welcome reception
2018/10/25	Plenary/Symposia/poster discussion/E-poster/oral presentation/short oral presentation/ Meet the Expert	本日有不同主題的 symposia; 台灣有 3 篇 PD (署內 1) / 2 篇 OA (署內 1) / symposia 1 篇 (共 6 篇發表但有一人未出現; 本署 1 篇 OA)	Side meetings: APR regional meeting (member meeting)/ section & sub-section meetings / WG/ Satellite session (SS)
2018/10/26	Plenary/Symposia/poster discussion/E-poster/oral presentation/short oral presentation/ Meet the Expert	台灣有 4 篇 PD / 1 個 OA / 2 篇 SOA / 1 篇 symposium / 主持 SOA + MTE (台灣共 8 篇, 但有 2 人未出現; 本署有 1 篇 PD, 1 篇 symposium)	Side meetings: section & sub-section meetings / WG/ Satellite session (SS)
2018/10/27	Plenary/Symposia/poster discussion/E-poster/oral presentation/short oral presentation/ Meet the Expert	台灣有 2 篇 PD / 主持 PD 及 symposium 1 篇 (台灣 3 篇, 本署 1 篇 PD)	Rapporteur Closing Session
2017/10/28-30	離開海牙 Hague -> 抵達台灣		

2、 重要會議內容摘要：

10/23

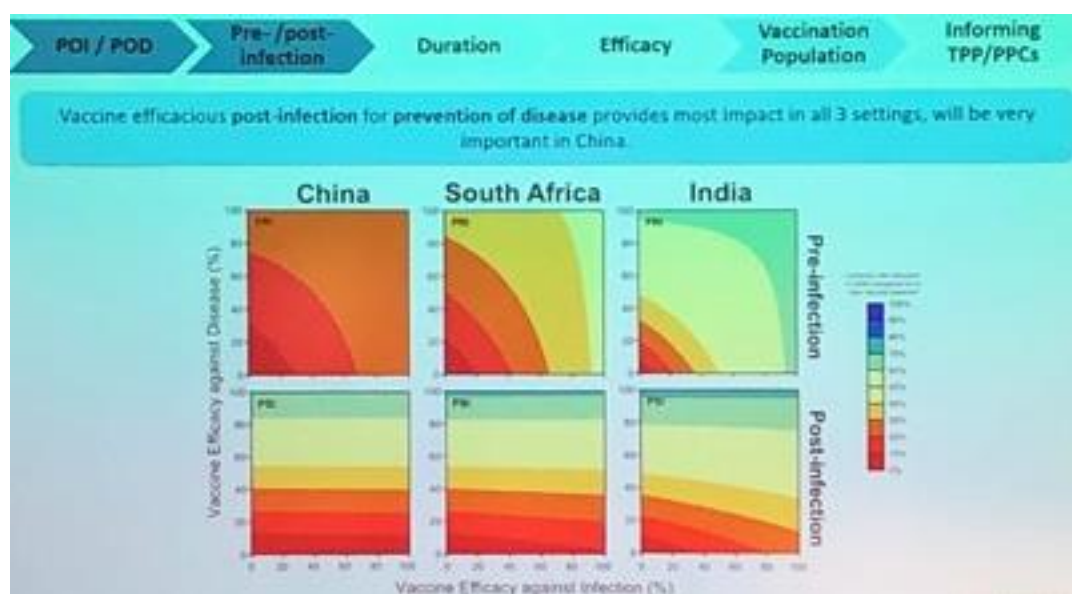
TB Scientific 2018 Day 1:

Session: Innovations in the production and use of surveillance data

由 Farid 為大家介紹使用 the prevalence distribution method 來進行印尼在省層級的行政區域做結核病疾病負擔的估計。由於印尼剛結束盛行率調查，因此可以使用進行盛行率調查的群集分析資料作為 validation，搭配該國可取得的人口學和通報資料，將不同地區的盛行率或發生率做不同的加權權重，以及使用該區域是否為城市化地區、家戶擁擠的程度、及未完成國中教育程度的所佔比例在數學模式中調整，可進一步對該國不同地區的發生率進行估計，此外搭配通報資料可進一步計算 case detection rate, 提供給不同的省和區域做行動計劃的重要流行病學參考資料。這樣的估算方式並不困難，缺點在於針對不同區域的異質性，僅有部分可取得的變項以及僅能就肺結核(不含單純肺外)來分析，此外若有一些較小的行政區在盛行率調查中不見得被選中抽樣則缺乏數據，但這樣的估計方式仍很適合做為緊急使用。另外 Menzies 也用類似的方法，加上確診 TB，診斷前死亡和自行痊癒的比例進一步調整模型中的參數進行巴西的 subnational estimation. Cambodia 的防癆協會也由 Chry 將他們使用 Reach TB project (來自加拿大政府提供的經費)進行老年族群的主動個案發現結果進行報告。Cambodia 的結核病個案有 50%以上是 55 歲以上的族群(台灣則為超過一半以上 TB 個案為 65 歲以上高齡長者)，老年族群在該國往往仰賴子女的經濟援助和照顧，且有三分之二以上高齡 TB 個案是痰抹片陰性無法由傳統的耐酸抹性片診斷，因此他們使用 mobile X-ray 和 Xpert ultra，一旦有結核病症狀的長者或 X-ray 異常就會進行 Xpert ultra 檢查。於 2017-2018 年在八個區的健康照護機構一共篩檢五萬三千多人，最後發現 777 位細菌學陽性個案，是過去同年齡層個案的 1.3 倍，因此他們計畫在 2018-2019 年要拓大主動發現的區域和進行為期 15 個月的篩檢計畫。

Session: Highlighting the latest development in the TB Vaccine era

英國學者 Rebecca Harris 先就新疫苗對於流行病可能的影響作介紹，目前的疫苗設計有三種，預防疾病的發作 (prevention of disease, POD) 及預防疾病的感染 (prevention of infection, POI), 前者又可依照時間分成感染前和感染後。研究以中國、南非和印度三個國家進行疫苗效益預測模式的比較，假設經過 10 年的大規模接種三種疫苗來看對於 2050 年的結核病疫情影響。整體來說，POD 的疫苗效果比 POI 來得對疫情有幫助，在三個國家模式都呈現一樣的結果；而感染前和感染後的 POD 疫苗，以對感染後人群的 POD 疫苗對疫情控制幫助比較大。其中，對已經有大量老年人口被感染，但持續感染較低的高負擔國家，如：中國，感染後的 POD 疫苗的功效遠較印度或南非更為顯著。而針對感染前人群之 POD or POI 疫苗，對於傳播率很高的印度，明顯較南非更能有效控制疫情。我國屬於類似中國的老年已感染類型的國家，但盛行率和社區傳播力更低，由這個數理模型的推估可能比較需要感染後人群之 POD 疫苗。








此外針對疫苗有效性的年限若能夠有五年以上的保護力，也對疫情下降的幫助比較大，要不疫苗的效益就必須要超過 80% 才會有顯著的疫情影響。如果疫苗施打的對象為兒童或青少年，疫苗的 efficacy 只要需要達到 20% 再加上五年的有效保護力，對疫情的控制就是相當有 cost-benefit，遠比只能接種在新生兒的疫苗來得更有用，要不然就得疫苗有效保護力可維持終生再加上很高的 vaccine efficacy。對中國這類的國家來說，疫苗給予的對象至少要是 60-65 歲以

上的年齡層才可以迅速達到目的。疫苗的是否有效還是應該以追蹤疾病是否發生為主，且以五年保護力為目標，但印度這類的國家，即使疫苗的 efficacy 相對低，有效性也短，卻可能在兩年左右就得到臨床試驗是否有效的結果。以目前研究再接再勳卡介苗有 50% 的 efficacy，我們得到下列表單中，與最近新的 M72/AS01_E，對於 2050 年的疫情影響會如下表：

Preliminary results

2018 – The year of TB vaccines

Vaccine	POI/POD	Pre-/post-infection	Vaccine efficacy	Duration of protection*	HIV indication	Incidence rate reduction in 2050		
						China	South Africa	India
Assumed BCG revaccination			50%	10 years	Contraindicated	16% (13-20%)	19% (13-25%)	39% (32-53%)
						21% (17-27%)	27% (20-35%)	52% (44-67%)
Assumed M72/AS01 _E			50%	2 years	Indicated, but assumed 20% relative efficacy reduction	3% (2-4%)	3% (1-5%)	7% (5-10%)
				10 years (or more frequent mass vaccination)		37% (36-37%)	32% (26-37%)	41% (32-46%)

雖然在實驗動物和人類的免疫血清反應測量有不少研究者來報告，但沒有劃時代的發現。有兩個不同的團隊報告：在人猿進行支氣管給入 CMV-based 的新 TB 疫苗與從靜脈給予 BCG 的動物實驗，證實兩者都沒有造成動物臨床疾病（可以看到影像的變化），且激發的免疫效果比皮內注射 BCG 來得有效許多。CMV-based 疫苗在另外一個團隊的研究中被發現，大約可降低 41% 的乾酪性壞死病變，但如果在 CMV 疫苗之前打過卡介苗，會降低新的疫苗的效果。研究也發現除了傳統的 T 細胞一定有表現以外，innate immunity 及中性球都對疫苗有反應，必須再進一步研究，這些不特異的免疫表現，會不會可能是 CMV 這個載體所產生出來的反應，如同黃熱病病毒做成載體所扮演的角色。

比較值得關注的是兩支 2018 年陸續發表在新英格蘭雜誌上的新結核病疫苗的進度：subunit 疫苗 H4:IC 31（含 Ag85B and TB10.4 兩個 QFT 檢驗偵測的 3 個抗原所沒有的抗原，並使用 IC31 當作佐劑），以及 GSK M72/AS01_E（含 Mtb32A and Mtb39A 兩種抗原，並使用 AS01 為佐劑）；兩支疫苗分別在今年二月及十月二十五日（大會開會期間）在新英格蘭雜誌發布最新的臨床二期隨機分派試驗。

首先登場的是 M72/AS01_E，在肯亞、南非和尚比亞三個非洲國家多中心收案，目標族群是 15-50 歲曾經感染過但是尚未發病的病人，也就是前述的感染後的 POD，臨床試驗的目標當然是要看到 TB 發病的減少，由下表可以看出在

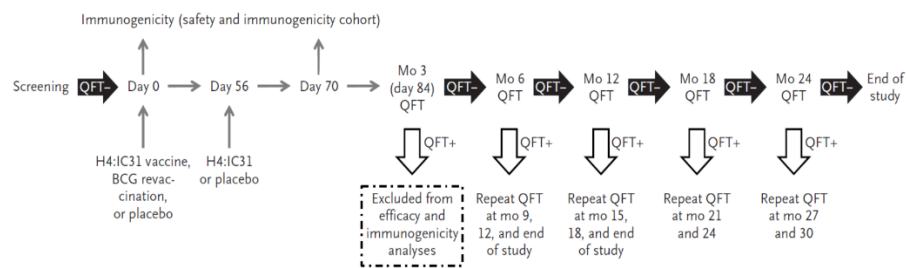
不同發病定義的病人族群，在第二組的定義 TB 發病的條件最嚴格 (HIV 陰性，且需要有任兩套痰有 Xpert 或培養的陽性證據)，疫苗的 efficacy 可以最高可達到 58% (12-80%)，其他的分類特別是含有 HIV 感染者，疫苗的效果就相對比較差，詳細對效果分析如下：

Table 2. Vaccine Efficacy of M72/AS01_E versus Placebo for Each Case Definition of Pulmonary TB.*

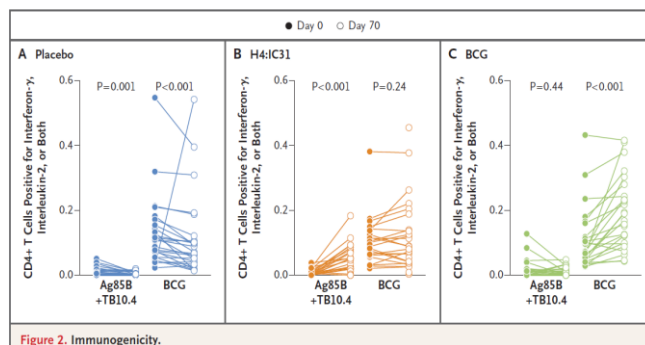
Cohort and Case Definition	M72/AS01 _E			Placebo			Vaccine Efficacy		P Value†
	No. of Participants‡	Person-yr of Follow-up	Rate per 100 Person-yr (90% CI)	No. of Participants‡	Person-yr of Follow-up	Rate per 100 Person-yr (90% CI)	% (90% CI)	% (95% CI)	
According-to-protocol efficacy cohort									
First definition	10	3707.03	0.3 (0.2 to 0.5)	22	3747.43	0.6 (0.4 to 0.8)	54.0 (13.9 to 75.4)	54.0 (2.9 to 78.2)	0.04
Sensitivity analysis	5	3709.42	0.1 (0.1 to 0.3)	17	3751.23	0.5 (0.3 to 0.7)	70.3 (31.3 to 87.1)	70.3 (19.4 to 89.0)	
Second definition	7	3709.42	0.2 (0.1 to 0.4)	17	3751.23	0.5 (0.3 to 0.7)	58.3 (12.8 to 80.1)	58.3 (-0.5 to 82.7)	0.05
Third definition	16	3707.03	0.4 (0.3 to 0.7)	25	3747.43	0.7 (0.5 to 0.9)	35.3 (-9.5 to 61.8)	35.3 (-21.2 to 65.5)	
Fourth definition	17	3707.03	0.5 (0.3 to 0.7)	27	3747.43	0.7 (0.5 to 1.0)	36.4 (-5.9 to 61.8)	36.4 (-16.8 to 65.3)	
Fifth definition	21	3711.87	0.6 (0.4 to 0.8)	30	3753.43	0.8 (0.6 to 1.1)	29.2 (-13.1 to 55.7)	29.2 (-23.7 to 59.5)	
Modified fifth definition	20	3711.87	0.5 (0.4 to 0.8)	28	3753.03	0.7 (0.5 to 1.0)	27.7 (-17.0 to 55.3)	27.7 (-28.3 to 59.3)	

會中特別提到，在 post-hoc 分析有一無法解釋的發現: 在 25 歲以下的群組看到疫苗有將近 80% 的 efficacy，可是在大於 25 歲的受試者，卻是無效的。另外也注意到在之前有卡介苗接種紀錄或者有疤痕者，也是無效的。由於在研究人數若再 subgroup 分析可以相比較的人數會比較少，power 不足較難去了解原因。此外，這個研究最長被追蹤到 3 年，仍然有效，也表示疫苗有效性應該是肯定的，只不過是否能有更長期的保護力還待觀察。有趣的是，由於是在感染後的成人族群觀察疫苗是否可預防發病，這牽涉到是否在評估接種的時候，受試者已經是發病的狀態，只是還在疾病的早期階段用 Xpert 驗痰的策略(敏感度約 80%)沒有抓出來，於是當場請教演講者，在一開始有 8000 多人的受試者，經過條件篩選後僅選出 3000+ 位受試者，請問是否有因為已經是活動性個案沒被識別出來爾後在接種疫苗之後很快地因症狀被發現是病人，那我們就可以解釋為何 efficacy 偏低且有些時候疫苗是無效的。講者說沒有人因為診斷活動性結核病而被篩選掉，但事實上，文章有提到，他們不收活動性個案。由於個案有順便留免疫相關血液樣品，相信未來研究團隊可以分析更多的結果以作為接下來疫苗發展的基礎。

次登場的則是 South Africa Vaccine Initiative (SAVI) 做 revaccination of BCG among adolescents 的 Elisa Names ,跟我們分享如何在 H4:31C (with 31C adjuvant) 新疫苗沒有成功提供免疫保護力的臨床試驗結果。這支疫苗旨在 POI, 所以研究族群為 12-17 歲尚未感染的 (測 Quantiferone 陰性結果才納入), 同時於追加 BCG 還有給予 Placebo 來比較, H4:31C 疫苗本身是間隔兩個月, 接種一共兩劑疫苗, 之後每六個月追蹤 Quantiferone 看是否又被感染, 連續兩年, 詳細情形圖示如下:



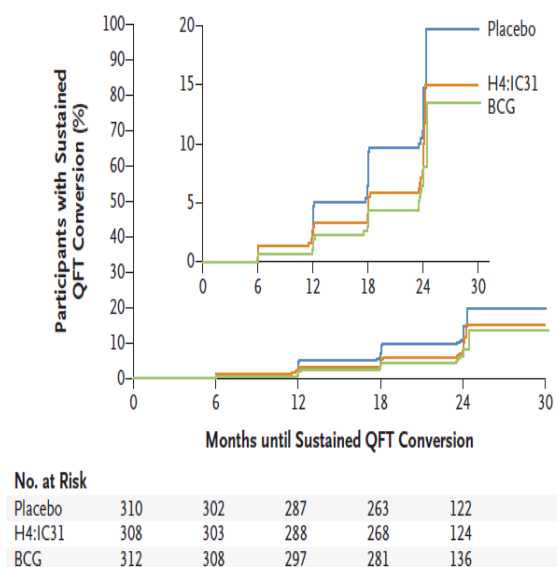
結果顯示在 84 天內的陽轉減少, H4:31C 疫苗和卡介苗在一開始的預防感染保護力一樣不佳。我們可以看到利用代表感染的 Ag 85 B + TB 10.4 抗原, 以及卡介苗抗原所做的 interferone-gamma, IL-2 的分泌測試, 三組之間沒有感染率的差別, 而在 70 天左右對於卡介苗追加對於卡介苗的抗原測試的刺激。



然而能夠到六個月仍然保持不被感染, 在三組間的確觀察到差異, 很明顯的, 我們看到 Placebo 組 (藍色) 的持續陽轉比較多, 但是只有卡介苗追加組跟 Placebo 的比較產生統計有意義的結果, efficacy 可達 45%, 但新疫苗表現很遺憾地沒有達到統計顯著。然而這個研究卻帶來了兩個意義, 一是在高傳染發生的地方, 真的可以用這樣的個案數目, 證實新 POI 疫苗的有效性, 這是以前沒有做過的, 雖然這次被測試有效的竟然是追加卡介苗; 二是在印度南非這種高社區傳染的國家, 追加卡介苗有將近 50% 的有效性, 可以考慮給接種過卡介苗而尚未被感染的青少年, 簡單的追加來減少感染。在會中也特別釐清, 其實這

個試驗目前雖然沒有證實 H4:31C 疫苗對感染有效保護，但也不會因此就不能追蹤是否對疾病預防無效。因為其實有可能是那些檢驗陰性的個案，未來發病也說不定，所以沒有說死。

C Sustained QFT Conversion



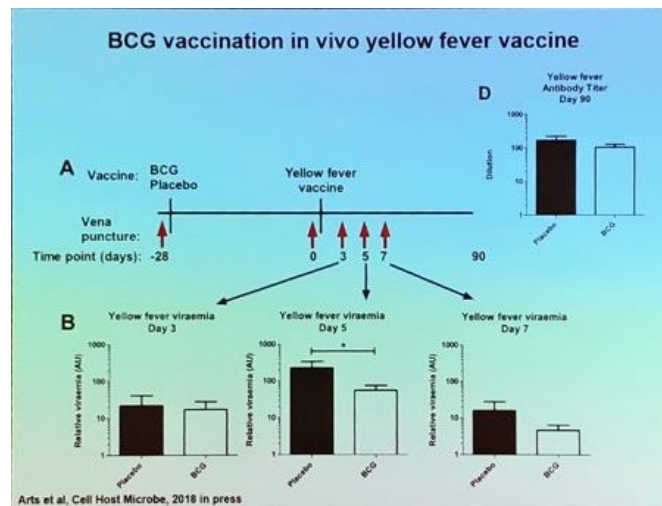
Mark Hatherill 來總結這一天的疫苗新知，並領導當天的 panel discussion。在發明新疫苗的路上，2018 年算是非常豐收的一年，我們有一支有效的疫苗要進入第三期臨床試驗外，我們發現卡介苗追加其實是對高風險國家有幫助的。此外，當一個國家的結核病流行病學不同，例如烏干達、肯亞和南非的青少年，感染率分別是 16%、37%及 50%，如果是 POD 可能可以在青少年才接種，但若是 POI, 可能就要更早才來得及。由於疫苗的經費並不如想像中充足，所以如何讓有希望的候選疫苗出線，或者如何維持多元的競爭和演化的自然力量均衡，也是 2025 年疫苗是否有關鍵性突破的重要議題。

10/24

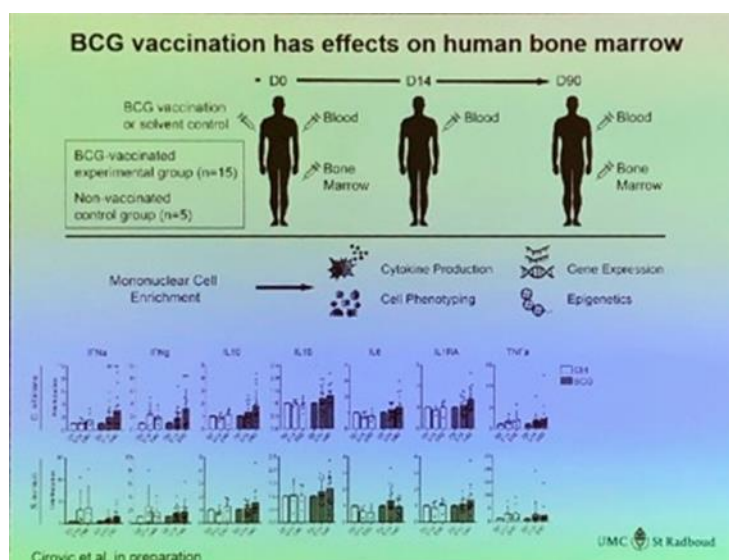
TB Scientific 2018 M tuberculosis infection: acquisition, control and clearance

今天最精彩的是深入了解卡介苗的免疫表現，在發表在 PNAS 2012 的研究發現，打卡介苗之後，人類對於結核菌的免疫力會隨著時間而下降，但是對金黃色葡萄球菌和 C. albican 的反應，卻不隨著時間減少。

倘若給兩組人分別接種卡介苗和 Placebo，一個月後接種黃熱病活性減毒疫苗，一週內在血液中可測得黃病毒的量，明顯地觀察到在接種過卡介苗的人，會測到比較低的病毒量，表示身體內被卡介苗激活的免疫力是一個短暫但很強甚至無差別的免疫力。



人類打完卡介苗之後，血球到底是怎麼變化的? 研究者使用接種卡介苗 14 天和 90 天的骨髓抽取液，來理解這個變化。發現整個骨髓因為卡介苗而動員，不是只有局部注射處有反應，基本上是整個骨髓都開始 monocyte 的製造。而這樣的 innate immunity 的動員，不只是造成暫時性的表現還帶來長期的變化，讓早期的細菌可以被消失和清除。



我們也可以換一種方式了解卡介苗位我們帶來的改變，例如說把病人的血液中免疫血清去處理體外的培養基，如果這個血清中有對結核菌生長有抑制效果的激素，那麼這些細菌就長得不好。這種方式稱為 Mycobacterial Growth

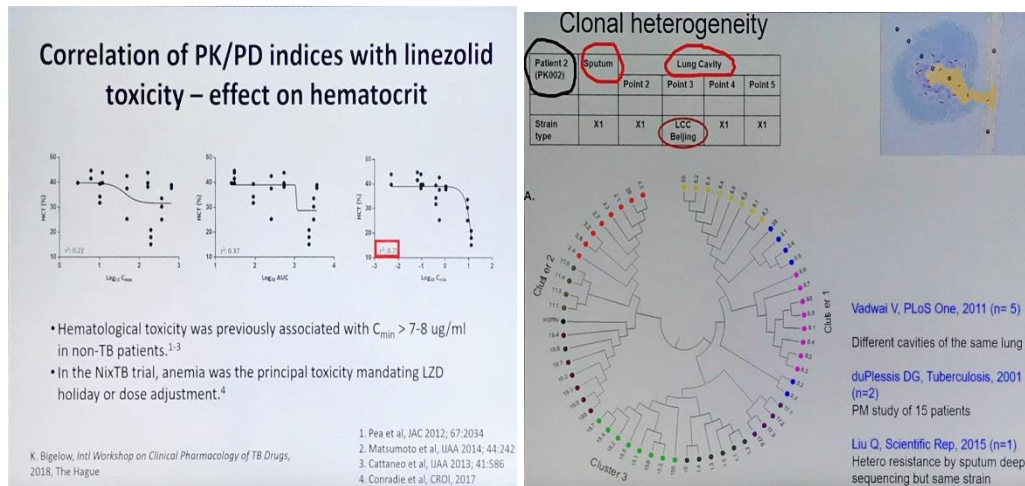
Inhibition Assay (MGIA)。很明顯的如果是在接種過卡介苗但最近受到暴露的接觸者進行抽血後來進行 MGIA，對我們了解分子層次的卡介苗效果可能有幫助。

回到 H4:31C 疫苗試驗的研究，發現 QFT 超過 4 IU/ml 與發病高度相關，而我們知道診斷陽性的結果，臨界值是在 0.35 IU/ml。透過這個研究的另外一組，卡介苗追加組，也是唯一有免疫效果的那組，我們是否了解被感染後的激素升高，高到一定的地步是感染且發病，但是不高不低的意義到底如何？可不可能是是一種保護呢？

PK/PD 藥物動力學 workshop

在 TB 藥物處方組合和劑量的選擇，需要仰賴 PK/PD 資料來進行相關的人類臨床試驗，並且能因此對於臨床試驗的結果進行模擬和預測。過去的 PK/PD 研究發現如 INH 這樣的藥物，AUC_{24h}/MIC 的比例和殺菌能力有高度相關性，但對藥物的代謝來說，例如：INH 也需要考量在研究中發現，INH 5mPK 的劑量無法經由 fast acetylators 來達到最大的早期滅菌能力(EBA)，但 INH 劑量若增加到 10mPK，則可增加 EC₉₀ 目標從 33%到 100%。除此之外，同時要藉由 PK/PD 研究來了解在藥物劑量增加時，藥物副作用的是否也隨之增加，例如：Linezolid 對於骨髓抑制多發生在 C_{min} >7-8 ug/ml 發生(如下圖)。另外不同藥物在 TB 病灶內的濃度分布也是需要考量的因素，且乾酪性壞死的酸鹼值多為弱酸的環境(PH 7.39, range 7.19-7.54)，因此綜合老鼠的 PK/PD 以及人類 PK 資料，結合藥物對蛋白結合的能力和上述副作用及病灶內濃度才能使用 translation PKPD model 來進行臨床試驗的劑量預測。病灶內藥物穿透後濃度的差異(gradient)往往會造成抗藥性的產生。目前 whole genome sequencing 的研究也發現：在開洞病灶內甚至可以找到不同 clone 的結核菌株(如下圖)。因此可藉由在不同病灶處取得培養，可進一步看不同藥物濃度對於不同病灶位置的菌株 MIC 以及抗藥基因的選擇機制做更多分析。因此若要發展新藥或新處方或新的給藥路徑，例如將二線的針劑藥物不採注射而改用吸入方式投予，這些都是在進行臨床試驗前相當重要的資料。在這次的 section 中也討論到 MIC 的使用，傳統 disc diffusion 將藥物以系列性的兩倍稀釋濃度下去(0.5, 1, 2, 4 ug/mL)，但往往 MIC 的使用常會受到許多因

素影響，例如：培養的時間選用的培養基，因此很難有標準的 MIC，實驗室內部和不同實驗室之間進行 MIC 檢驗能夠進行品質控制的方法最重要的就是標準化和品管所使用的菌株，因此試驗所得的結果其實要看的是 QC range, 也就是 95% 的 MIC 是分布在這個範圍內。



Importance of QC strains

Table 1:
 Tentative Quality Control Ranges¹ for *M. tuberculosis* QC strains

Drug	<i>M. tuberculosis</i> ATCC 27294
Amikacin	0.25-2
Cycloserine	4.0-16.0
Ethionamide	0.6 - 5
Ethambutol	<2
Isoniazid	≤0.5
Kanamycin	0.6-5
Moxifloxacin	≤ 0.5
Ofloxacin	0.5 - 2
PAS	<0.5
Rifampin	≤0.5
Rifabutin (Ansamycin)	≤ 0.12
Streptomycin	0.5-2

Note: ¹ Ranges based on in-house testing

Contact Thermo Fisher Scientific Microbiology Technical Services for assistance in the event that quality control discrepancies cannot be resolved. See final page for contact information

Plates are quality controlled to ensure that the correct activity of drug is present. Performance of the procedure has not been established at this point.

另外針對藥敏試驗部分，WHO 今年已推出” Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB” ，與過去建議有所差異的部分請見下圖。

Table 1. Critical concentrations and clinical breakpoints for medicines recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB.

Drug groups	Drug	LJ	7H10	7H11	MGIT ⁽¹⁾	
A. Fluoroquinolones ⁽²⁾	Levofloxacin (CC) ⁽³⁾	2.0	1.0	–	1.0	
	Moxifloxacin (CC) ⁽³⁾	1.0	0.5	0.5	0.25	
	Moxifloxacin (CB) ⁽⁴⁾	–	2.0	–	1.0	
	Gatifloxacin (CC) ^(3,5)	0.5	–	–	0.25	
B. Second-line injectable agents	Amikacin	30.0	2.0	–	1.0	
	Capreomycin	40.0	4.0	–	2.5	
	Kanamycin ⁽⁶⁾	30.0	4.0	–	2.5	
	[Streptomycin] ⁽⁷⁾	4.0	2.0	2.0	1.0	
C. Other second-line agents	Ethionamide ⁽⁷⁾	40.0	5.0	10.0	5.0	
	Prothionamide ⁽⁷⁾	40.0	–	–	2.5	
	Cycloserine / terizidone ⁽⁸⁾	–	–	–	–	
	Linezolid	–	1.0	1.0	1.0	
	Clofazimine ⁽⁹⁾	–	–	–	1.0	
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide ⁽⁷⁾	–	–	–	100.0
		Ethambutol ⁽⁷⁾	2.0	5.0	7.5	5.0
	D2	Bedaquiline ⁽⁹⁾	–	–	0.25	1.0
		Delamanid ⁽⁹⁾	–	–	0.016	0.06
	D3 ⁽¹⁰⁾	p-aminosalicylic acid ⁽⁷⁾	–	–	–	–
		Imipenem-cilastatin ⁽⁷⁾	–	–	–	–
		Meropenem ⁽⁷⁾	–	–	–	–
		Amoxicillin-clavulanate ⁽⁷⁾	–	–	–	–
		(Thioacetazone) ⁽⁷⁾	–	–	–	–

All concentrations are in mg/L and apply to the proportion method with 1% as the critical proportion. Unless otherwise stated, they are critical concentrations (CCs), as opposed to clinical breakpoints (CBs). Changes to the previous version of the table are highlighted in red.(11)

WHO guideline updates

WHO 針對 INH 抗藥(Hr)今年所出版的治療指引，強調經過系統性回顧發現在使用傳統一線處方藥物的 Hr 病人有相當高的治療失敗、復發和新增抗藥風險(分別為 11%，10%，8%)，因此進行了系統性回顧與分析最後建議：(1) 如果抗藥是在結核病治療前就已經確認，建議處方為 6 個月的(H)REZ-Lfx; (2) 如果抗藥是在已經開始使用 2HREZ/4HR 處方之後才確認，建議先進行是否為 RR-TB 分子快速檢驗，若沒有 RMP 抗藥則改為 6 (H)REZ-Lfx (也就是在這樣的情況可能病人整體治療的時間會超過六個月以上)。而且 WHO 建議要再檢測 FQN 和 PZA 是否抗藥來進行處方調整。但是這樣的處方建議在大多數高負擔國家的可行性受到質疑，因為絕大多數的病人是沒有 INH 的藥敏(傳統或分子)來調整處方。接下來是 WHO 在今年底公布的 rapid communication of RR/MDR-TB treatment, 預計今年底明年初會出版正式的 guideline, 但與 2016 年前一版最大不同點在於傳統的 MDR-TB 治療處方不優先使用針劑，優先建議從 group A: FQN, Bedaquiline, linezolid, clofazimin, 加上 group B clofazimin, cycloserine 來使用，若 group A/B 能使用的藥物種類不足則再加上 group C 的藥物。這樣的建議也引來大家熱烈的討論，特別是針劑的部分，WHO 建議立即可以停止使用。但這樣的處方選擇仍要搭配 Bedaquiline, linezolid 在不同國家的供給鏈和藥物價格能否進一步下降。

10/25:

National TB prevalence surveys: digital innovations and their applicability in routine TB control efforts

手持裝置雲端及 AI 都是近年熱門的話題, 在高負擔國家進行盛行率調查也應用最新的數位工具來讓第一線進行得更順利。家戶戶籍資料可以透過雲端上傳再匯入工作人員的手持裝置後, 把盛行率抽樣的個案產出獨一的 barcode 以利後續症狀篩檢以及 X 光檢查資料上傳, 另外 X 光資料可以使用 CAD4TB 的雲端判讀直接建議第一線人員幫個案留痰液檢查 (Xpert), 而且 X 光影像也可同步到伺服器上讓中央的醫師可以再次複判或抽片使用。另外 Xpert 的檢查結果也可透過傳送到工作人員以利後續的個案追蹤。此外對於病人的照護除了我們所知的 eDOT 或視訊 DOT (VDOT), 現在更有其他軟硬體可協助病人用藥後的副作用監測。例如 Shoebox innovation 也有發展使用平板來進行病人 audiometry 監測, 可以克服開發中國家病人需要到特定地點進行檢查的不便。因此當病人使用針劑藥物時, 就可以應用這些新的檢測工具來協助臨床做二線藥物主動監測以確保病人用藥安全。

在今日也與日本 RIT 的流病學者 Dr. Lisa Kawatsu 進行台日兩國對於監獄中的結核病控制進行資訊交流, 在東歐與蘇聯因為監獄中的結核病發生率與盛行率均高, 因此 WHO Europe 對於監獄的結核病控制有相關的 working group 以建立資訊分享與交換的平台。事實上在亞洲來說, 相關的流病資料並不多, 但像菲律賓或越南等國家, 監獄的 TB 發生率也是相當高, 因此 Dr. Lisa 和 RIT 希望能和亞洲不同國家也能建立類似的平台, 目前有興趣的國家包含南韓與馬來西亞的學者。雙方也相約在今年的十一月在台灣由胸腔暨重症學會所舉辦的呼吸學會亞太區域會議 (A P S R) 能在台灣做進一步的資訊交流, 就兩國的監獄結核病控制政策互相分享。

10/26

Breaking beta: Heterogeneity in TB transmission and its impact on model projections

過去的 TB 傳播的數理模型建構時, 常忽略不同年齡結構的族群其 HIV 感染、共病、抗藥結核以及醫療照護機構相關的參數, 而且傳播係數 beta 通常仰

賴 ARTI 和盛行率來推估。但目前可採用更新的模型建構：考量不同 beta 值 (splitting beta) 來進一步做發生率的估計。例如：印度的發生率在不同的估計如 lumping beta 和 splitting beta，得到的結核病發生率分別為 142/100000 和 229/100000，這兩者有相當大的差別，所以當我們使用不同的 beta 推算的發生率和實際通報個案數來進一步推估 case detection rate (CDR) 時，就會出現極大的誤差。

另外從數理模型來看結核病 transmission model，期中 contact saturation 也會影響模型的估計，例如：南非的研究發現成人家戶內的 exposure 大約佔 36%，但是分子流病調查卻顯示僅有 8 到 19% 的傳播發生在家戶內，因此在數理模型中需要考慮指標的傳染力、以及接觸者的易感受性還有是否影響從感染到發病的時間等因素，在結核病高度發生的環境如南非，需要重新考量這些因素再做數理模型的估計，會發現接觸者在醫療照護環境可能只有 0.6% 的接觸時間，但若是在醫療照護環境出現高傳染力個案和非常易受到感染的族群，這樣相關的結核菌傳染發生卻可能高達 15%，顯示若忽略這樣的高風險環境和族群只針對家戶接觸者進行防治，顯然需要再檢視防治的優先順序。

在潛伏感染治療方面，巴基斯坦使用電子資料庫進行家戶接觸者的活動性結核病篩檢以及潛伏感染治療，在處方的部分提供 INH 和 3HP 給予沒有抗藥性結核病的接觸者使用，而抗藥性 TB 的接觸者則提供 Ethionamide+EMB 潛伏感染治療的處方，非抗藥 TB 的接觸者共計 3365 人(61%)開始潛伏感染治療，DRTB 接觸者則是 738 (44%)開始 LTBI 治療，以完成率來看: DSTB 接觸者為 59%, DRTB 接觸者為 47%, 在副作用的分析則發現使用 ETO+EMB 潛伏感染治療的處方的 572 人中有 8% 出現腸胃道不適，6% 全身性不舒服，3% 關節和肌肉疼痛，並無觀察到皮疹等反應。使用 3HP 的 2251 人出現上述不良反應的比例則低於 INH 和 ETO+EMB 處方，且並沒有觀察到 hypersensitivity 的情況。巴基斯坦的資料顯示 3HP 副作用和 hypersensitivity 低於台灣我們所觀察的情形，可能和使用 LTBI 處方的年齡族群有所差異。另外 DRTB 使用 ETO+EMB 的安全性在目前看來尚可，但這個處方的保護力如何仍需更長期的觀察。

另本日就台灣 C D C 的 operational study : Detecting drug-resistant tuberculosis

in patients with history of prolonged stay in high burden countries in Taiwan 進行海報論文發表。

10/27

Plenary symposium

TB 基礎研究上的新進展中令人比較深刻的是在南非和烏干達的研究，發現單獨使用 circulating RNA 來預測家戶接觸者發病的雖然 AUC under ROC curve 僅有 0.74，但若合併加上其他 16 個 gene expression 則診斷的專一性會大幅上升。另外 AI 的發展也不容小驅，曾有研究將兒童的咳嗽聲上傳雲端以區分出結核病、肺炎、健康的孩童，其正確率也有達到 78% 以及 AUC 達到 95%，算是非常有趣的一種應用。

另外對於多重抗藥結核病的短程治療處方，重要的 Stream trial 目前在因考慮藥物對於 QTc 的影響決定在第二階段採用 levofloxacin 取代 moxifloxacin，但相關的研究結果約要 2021 年才能發表。在第一階段短程處方看到 HIV 感染者相較於非 HIV 感染者治療成果略差，但並沒有看到 HIV 病人出現較多嚴重不良反應。

Implementation of the revised WHO tuberculosis infection control guidelines

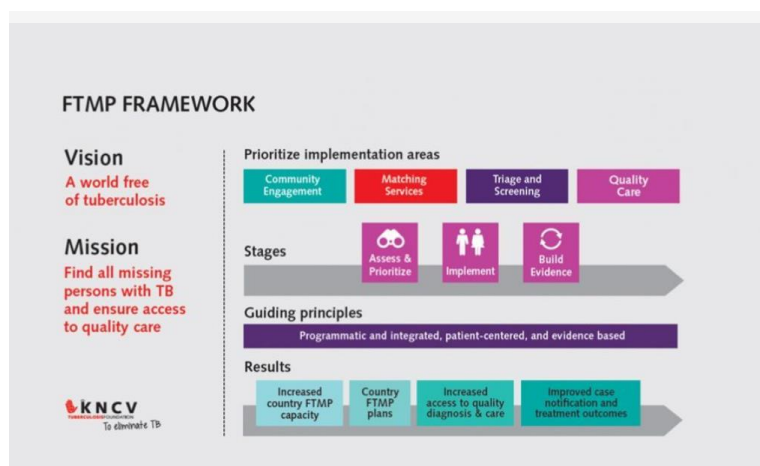
上一版的 WHO 感染控制指引已經是 2009 年，預計在今年年底或 2019 年出版新指引。由於目前尚未完成，故自然無法有太多的細節介紹，但在新版會增加一些介入措施的建議：對具有 TB 症狀的病人進行分類(triage)，隔離病人以及相關的快速診斷呼吸道禮儀以及環境換氣控制以及個人呼吸道防護這些面向提供更多的證據。事實上相關的研究仍就十分缺乏，關於 IC 的研究往往缺乏有效的對照組。因此也需要一些有效的指標來評估 IC 做的成果 (Proposed indicator list)，目前可能使用的指標如下圖示。在新的指引會針對不同面相如環境因子或個人防護使用建議也使用類似的指標來評估 IC 執行成果。此外 Global drug facility (GDF) 有提供感控相關的 PPE 產品給醫療照護者。不過 laboratory biosafety 並未放在新的感控指引中。

Indicator List

Indicator Name
Managerial IPC Process Measures
National TB infection control guideline scorecard
Proportion of health care facilities (small, medium, larger) with an updated (past 10 years) IPC Plan/SOP that includes TB IPC measures
Proportion of health care facilities in the district/state with an active infection control committee responsible for implementing the written infection control plan that includes airborne infection control
Proportion of health care workers trained in infection prevention and control.
Proportion of tertiary health care facilities in the district/state that have been subjected to facility risk assessment for airborne infection control
Administrative IPC Process Measures
Proportion of facilities w/ > 90% of hospitalized patients screened for active TB
Proportion of facilities w/ > 90% patients with presumptive TB tested with Xpert
Proportion of facilities w/ > 90% patients with presumptive TB tested with Xpert within one day of admission
Proportion of facilities w/ > 90% patients with presumptive TB initiating effective treatment within two days from hospital admission
Proportion of facilities w/ > 90% patients with presumptive TB initiating effective treatment within one day of Xpert diagnosis

WHO perspective: finding missing cases in the context of universal coverage/strategic initiative to find missing people with TB

由 WHO Medical officer Dr. Nobu 來報告對於不同國家在主動發現個案部分的問題評析，但主要分為三大面向: (1) 病人無法進入醫療照護體系; (2) 病人已經進入照護體系但卻無法被診斷或通報; (3) 病人已被診斷通報結核病，但卻無法治癒。我們新南向輔導的國家越南就仍屬於病人無法進入醫療照護體系以及病人已經進入照護體系但卻無法被診斷或通報的問題。事實上找不到結核病個案也就等於病人無法得到有品質的醫療照護以進行結核病的診斷和治療。另外像 KNCV 也提供 Find and Treat all Missing Persons with TB (FTMP)架構，提供 operational guide 來協助不同國家去分析它們主動發現的對象優先順序以及問題為何如圖所示。



另外在此次大會有數個不同的研究來加強兒童結核病的診斷，例如使用糞便檢體來進行分子診斷，會比過去使用侵襲性插鼻胃管取得胃液大幅降低病人的痛苦，但糞便檢體的前處理會比痰檢體或胃液檢體難度更高。而舉辦本次大會的KNCV 提供資金給印尼的兒科醫師進行如何簡化糞便檢體前處理後續再使用 Xpert 分子診斷的研究，在印尼和衣索比亞的先驅研究發現 30 多位受試者看到並未出現偽陰性的的結果，因此可再進一步擴大研究的範圍來提供兒童結核病更方便簡單的診斷方式。

另本日就台灣 C D C 的 operational study : Performance and epidemiological impact of programmatic management of drug-resistant tuberculosis in Taiwan 進行海報論文發表。

伍、心得與建議

今年大會主題為 declaring our rights: social and political solutions，主因是舉辦本次大會的荷蘭 KNCV 已舉辦是第三次的 union 大會，而地點選在國際法庭所在的海牙，因此大會除了強調正視結核病人的處遇及確保病人的醫療可近性以外，也呼籲各國就今年九月在聯合國高階會議加強結核病防治的聲明，來增加對於結核病控制的資源挹注和提升社區層級的賦權，而且肺健康不僅是健康議題，更是人的基本人權概念。對於台灣的結核病疫情持續下降的情況下，疾病的發生越往特殊或邊緣族群集中，因此也更應重視去歧視的教育宣導、以及降低弱勢族群就醫診斷結核病和治療的各種障礙。另外隨著網路，手持裝置及 AI 的進步，有越來越多不同的數位工具可供結核病防治運用，這些新興工具的發展值得持續關注。

另外台灣因新南向等國際合作政策執行下，我們也在本次大會和所認識的國際友人進一步交流，若相關的國際合作政策的成果，也值得我們去發表在未來的大會當中，讓台灣的防疫經驗可以分享給其他的國家，並有機會促進其他國家結核病疫情的翻轉。此外本次大會看到新疫苗的發展有豐收的一年、對於未來新的防治工具如藥物和疫苗更值關注，並爭取資源能讓新工具能有機會使用在國內以進一步下降我國疫情來達到 2035 終結結核的目標。

建議有二項：

1. 關注結核病疫苗/新處方或藥物在未來的發展，並評估及規劃如何在台灣的使用。
2. 對於新疫苗/新處方或藥物在引入使用後，建置系統性的監測工具或進行副作用監測。

陸、附件（照片）

