

出國報告（出國類別：開會）

2023 年世界抗癆聯盟(IUATLD)
第 53 屆世界年會

服務機關：衛生福利部胸腔病院

姓名職稱：簡順添主任

派赴國家/地區：法國巴黎

出國期間：2023 年 11 月 14 日至 2023 年 11 月 18 日
(11 月 14 日為會前會，11 月 15 日至 18 日為正式會議)

報告日期：中華民國 113 年 01 月 08 日

目錄

壹、摘要.....	1
貳、本文.....	2
一、 目的.....	2
二、 過程.....	3
三、 心得及建議.....	13

摘要

第 53 屆世界抗癆聯盟年會於 2023 年 11 月 15 日至 11 月 18 日於法國巴黎舉行，包括會前會議共 5 天議程，主題為「將證據轉換成實際執行」，內容有：4 場大會會議，含蓋結核防治的發展和執行，AI(人工智慧)在結核病的應用，小孩及青少年結核和菸害防治。分別有：5 場特別會議、10 場專家會談、8 場工作坊、4 場研究課程、46 場口頭報告、21 場簡短口頭報告、95 場電子海報報告、22 場衛星會議、48 場座談會及 18 場結核科學演講。內容包括：結核病、動物性結核、非結核分枝桿菌疾病、肺部健康如氣喘、慢性阻塞性肺病，菸害及空氣污染等諸多議題。

此報告僅記載幾個重要議題：各國 BPaL 處方執行狀況，EndTB trial 處方設計及成果。世界衛生組織對於新處方的設計原則和準則的建立原則，Bedaquiline 抗藥的流行病學及臨床處置，TRUBCATE-TB 藥物敏感性結核的短程治療，TB-CHAMP，VQUIN 兩大 MDRTB LTBI 研究結果，糞便 GeneXpert 檢查的應用，Subclinical TB 的重新分類：小孩結核與肺外結核、人工智慧在結核的應用及和 Naopore sequencing tNGS 的臨床應用。

本文

目的

胸腔病院為目前國內唯一的結核專科醫院，肩負結核病的照護，後送與研究的任務。世界抗癆聯盟每年的年會，是全球性有關結核病最大型的國際研討會，參與的國家及地區也最多。不僅提供最新的結核資訊、倡議，以及各國最新研究成果。參加此會議之目的即是吸收最新結核知識，供本國及胸腔病院對於結核現況及未來的走向及對策有所參考，期與國際接軌，達到國際水準。

過程

2023 年 11 月 14 日參加會前會 workshop -BPaL 處方的執行

此會議介紹多個國定使用 BPaL 處方的經驗。菲律賓報告使用 536 個 MDRTB/RRTB 病人，結果為完治 64.6%，治療完成為 28.0%，治療失敗 3.4%，死亡 1.9%，失落 2.1%，治療成功高達 92.5%，效果極好。菲律賓在 2017 年開始推廣使用 BPaL 處方，完治率由 58% 提昇至 2020 年為 79%，2022 年為 92.5%，第一個月痰培養陰轉率 76%，第二個月 89%，第三個月 93%，第四個月 94%。用藥安全方面，使用 Linezolid 1200mg，嚴重副作用 24%，造成須修正處方有 49%，特別的副作用有 75%，包括視神經炎 3%，QTc 延長 7%，肝炎 21%，骨髓抑制 38%，周邊神經炎 56%。使用 Linezolid 600mg，嚴重副作用 9%，造成須修正處方有 22%，特別的副作用有 43%，包括視神經炎 0%，QTc 延長 0%，肝炎 13%，骨髓抑制 9%，周邊神經炎 30%。並非所有 MDRTB 病人均適合 BPaL 處方，須慎選病人，嚴重肺結核病人，嚴重肺外結核病人，有嚴重肝炎者，有 QTc 延長者，有嚴重心律不整或心臟問題者，小於 14 歲者，均不能使用。除不能使用者外，仍有不小的副作用，除 Linezolid 造成的副作用外，Bedaquiline 造成的 QTc 延長和肝炎仍是不少見。對於何時會產生副作用和痰液陰轉，復發的追蹤，仍須有多的經驗累積。台灣目前 CDC 正大力推動 BPaL 和 BPaLM 短程處方，仍須累積經驗，唯我國病人年紀大於 65 歲，常併有心臟問題，使用 BPaL/BPaLM 處方的安全性仍須小心，尤其台灣的死亡率均在 12% 左右，須特別注意，慎選病人。

2023 年 11 月 15 日至 2023 年 11 月 18 日重要的全體會議

座談會及口頭報告論文討論會

EndTB 試驗的初步成果

EndTB trial 處方設計，以 Bedaquiline 為主軸的短程治療處方。9 個月治療處方，觀察 24 個月。EndTB1: 9Bdq-Lzd-Mfx-Z，EndTB2: 9Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z，EndTB3: 9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z，EndTB4: 9Dlm-Lzd-Cfz-Lfx-Z EndTB5: 9Dlm-Cfz-Mfx-Z，EndTB6：標準治療，對照組為 18 個月的標準處方(SoC)，primary outcome 比較 73 週時的治療結果，Secondary efficacy：比較早期治療反應(第 8 週)，第 39 週和 104 週的良好結果(favorable outcome)。納入對象：RRTB，對 FQN(Fluoroquinolone) 沒有抗藥的肺結核，大於 15 歲。排除 QTcF 大於等於 450ms，有使用藥物會造成心律不整者。2017 年起在 7 個國家進行，2023 年 6 月完成資料收集。每組病人各約 110-120 名。各組對於 Bdq，Dlm，Lzd，Cfz，Mfx，Lfx 均有效，但 PZA

抗藥平均為 53.7%，平均年齡為 32 歲，HIV 14.1%，DM 14.9%。傳統治療者 99% 使用 5 種以上藥物，Bdq 佔 80.7%，Lfx 95.5%，Mfx 5.0%，Lzd 72.3%，Cfz 79.0%，Cycloserine 68.1%，PZA 46.2%，對照組比較是根據 2022 年世界衛生組織的 3A1B 處方。第 73 週的 favorable outcome：EndTB1 (BLMZ) 89%，EndTB2 (BLLCZ) 90.4%，EndTB3(BDLLZ) 85.2%。EndTB4:(DLLCZ)78.8%，EndTB5(DMCZ) 85.6%，SoC(Control)(EndTB6) 80.7%。五組比上對照組均達到 non-inferior，EndTB2(BLLCZ)達到優於對照組，次分析顯示在 PZA 敏感，CXR 沒有開洞，細菌量抹片陰性和極少的族群會有達到優於對照組的治療結果。EndTB4 (DLLCZ) 有較高的治療失敗 10.20%，EndTB5 有較高的失敗和復發率，控制組有較高的失落率 19.3%。結果看起來有含 Bedaquiline 的處方明顯優於無 Bedaquiline 處方，Bedaquiline 確實優於 Delamanid，且含 Bedaquiline 9 個月的處方，表現不低於傳統處方。含 Bedaquiline 處方可能是可以將治療拉到 9 個月的短程治療。且 EndTB5(DMCZ)表現也不差，可能是可用於 Bdq 和 Lzd 無法使用的病人。六組的死亡率均不高:EndTB1 2.4%，EndTB2 0.8%，EndTB3 2.4%，EndTB4 3.2%，EndTB5 1.7%，Control 1.6%。造成至少一個藥物被停藥的副作用:EndTB1 23.0%，EndTB2 26.2%，EndTB3 32.3%，EndTB4 25.8%，EndTB5 18.3%，Control 42.9%。最常被停掉的藥物為 PZA 16.2%，中位數是發生在第 3 個月，其次是 Linezolid 11.1%，中位數是發生在第 5.1 個月。造成大於 GRADE3 的血液毒性約 7-10%，大於 GRADE3 的週邊神經炎約 3-7%，大於 GRADE3 的視神經炎約 0-2%，大於 GRADE3 QTc 延長約 0-4%，大於 GRADE3 的肝炎約 6-18%。肝炎可能是 PZA 的關係。整體而言，低死亡率，所有處方均有不少的副作用約 40%，但大於 GRADE3 者，以肝炎較多，Linezolid 是最常造成副作用的藥物。在 EndTB trial 中有比較 Linezolid 300mg QD 和 600mg TIW 的結果，結論為在使用 Linezolid 600mg QD 16 周後，或產生副作用後改成 300mg QD 或 600mg TIW，並不影響治療效果，2 組均約 120 名病人，第 73 週 favorable outcome 為 90.3%和 91.1%，第 104 週的 favorable outcome 為 87.0% 和 88.1%。兩組在副作用上並無差別。EndTB 提供一個證明：含 Bedaquiline, Linezolid, Levofloxacin, PZA 的處方，可在 9 個月完成治療。對於 DM, HIV, Hepatitis BC, 小孩, 孕婦, 均有不錯效果。EndTB trial 的結果，應該使大家非常振奮才是，也證明 BDQ 有能力縮短治療時間至 9 個月，但仍有收入個案數不多，很難有次族群的分析，追蹤時間為 15 個月，可能無法完全反應復發的問題，須要廣泛推廣使用之後，才能得知結果。

如何建立新處方和 WHO 如何發表新的處方建議

結核病的治療死點在於治療時間過長，須使用多種混合藥物，副作用太多，造成病人服藥順從性不足，無法完成治療外，會產生新的抗藥，使治療更為困難。所以世界衛生組織全力在拔尋新的藥物新的處方，希望能將治療藥物種類降低，治療時間縮短。目前 DSTB(藥物有效之結核)，HERZ/Sm 治療 6 個月，成功率大於 90%，RRTB/MDRTB 傳統治療 18 個月，成功率約 60%，新藥發表後如 Bedaquiline，Delamanid，Pretomanid，Linezolid，Clofazimine 後，18 個月的處方治療成功率可達 70-80%，新的 6-9 個月的短程處方，治癒率可達 80-90%。目前對於 RRTB/MDRTB 的治療處方建議為第一線為 BPaL/BPaLM 處方，第二線為全口服含 Bedaquilin 處方(5 high dose INH, E, Z, Ethionamide, Bedaquiline, FQN(Fluoroquinolone), Clofazimine/4EZ FQN(Fluoroquinolone), Clofazimine, Bdq 可用 6 個月, Ethionamid 可用 2 個月 Linezolid 取代)，第三線才是全口服 Bdq, FQN(Fluoroquinolone), Linezolid, Clofazimine 18-20 個月處方。WHO 根據新藥的動物實驗，phase I, II, III 實驗，加上使用 TB-IPD 平台(TB 個別資料)，Research Tracker (現有實驗登錄追蹤)，Guidance on evidence Generation 產生 Guideline 建議，並發佈供全世界實行。為發展新的治療處方，世界衛生於 2023 年表新的準則：Target regimen profile for tuberculosis treatment。依三種結核型態，做出新處方設計的標準。三種結核型態為：Rifampicin 敏感結核處方(RS-TB)，Rifampicin 抗藥結核處方(RR-TB)和全結核處方(Pan-TB)(即不管 Rifampicin 是否抗藥均適用)。處方設計須有最低求(minimal requirement)，最合適要求(optimal requirement)。再分成三個層次，設定須達成目標，第一是共同特性(最低和最合適要求相同)：包括 1.治療族群 2.特殊族群 3.藥物間交互作用和代謝 4.處方可容許失落值 5.藥物組成種類數目 6.處方組成，劑量，頻次，給藥路徑 7.藥物穩定性和效期，第二層是特殊特性(最低要求和最適合要求不同)，包括 1.DST(藥物敏感性試驗)的須要和適應症 2.有效性 3.治療時間 4.處方的安全性，監測和可容許性 5.藥物顆數負擔 6.產生抗藥性的傾向第三層次為交互影響面向(cross-cutting aspect) 1.權衡輕重 2.藥物敏感性試驗 3.治療時間 4.藥物順從性和容許失落劑量 5.治療策略，包括劑量調整，藥物分層，再治處方 6.結核後肺部疾病 7.藥價透明和公平取得 8.成本效益。以 RRTB 處方設計實驗為例：處方最低要求是成人，小孩根據 DST 有效，最合適要求為全年齡，全族群，不管 DST 均有效。有效性(定義為治療成功且一年未復發)之最低要求為不能低於目前治療處方，最合適為 favorable outcome 為 90%。安全性的最低要求為嚴重副作用不超過 5%，造成停藥的副作用

用不超過 2.5%，產生 QTc 延長不致於使病人有中高風險的心率不整和死亡。最適合是嚴重副作用和因副作用導致停藥均小於 2%，沒有 QT 延長和心率不整風險。藥物配方：最低要求為口服，有小孩劑型，最合適要求：有 fixed-dose 合劑，針劑，劑量和頻次：最低要求，不大於每日兩次，最合適要求：一天一次，或減少頻次。治療時間：最低要求 6 個月，最合適要求 4 個月或 2 個月。新處方均以標準處方為比基準，不低於標準處方的實驗設計。先由 RMM(relapse mouth modlle)找出最有效的藥物組合，再進入 PK/PD 藥物動力學研究，之後再進入 phase 3 的研究，phase 通過才能進入臨床使用。

Bedaquiline 抗藥的流行病學和臨床處置

2016 年 WHO 開始推薦 Bedaquiline 使用於 MDRTB 治療，Bedaquiline 抗藥性便開始出現。獲得性 Bedaquiline 抗藥，2020 年-2022 年約使用傳統藥敏約 2-3.5%，使用基因學方法 2-4.5%。Bedaquiline 使用 30 天後，MIC 會上升，但不一定會高過 1.0ug/mL，高過 1.0ug/mL 即是傳統抗藥。俄國研究，經 BDQ 曝露後，MIC 會上升，約 4.5% 會超過 1.0ug/mL。

基因學上會出現 Rv0678 突變位點，但傳統藥敏不見得產生抗藥。Rv0678 突變與傳統藥敏相同性不高，有實驗報告證明有 Rv0678 突變者，80% 仍傳統藥敏有效。DREAM 研究發現：傳統 BDQ 抗藥者，59% 有 Rv0678 抗藥位點，41% 為野生型，傳統 BDQ 有效者，7% 有 Rv0678 突變，93% 為野生型。

根據 Nix-TB，ZeNix，SimpliciTB 研究(使用 BPaL 處方)，如果 BDQ 抗藥，有 25% 會失敗或復發，若 BDQ 有效，3.2% 會失敗或復發(unfavorable outcome)，在第 4 個月仍培養陽性者，有 14% 產生 BDQ 抗藥，如果一開始即 BDQ 抗藥，則 Pretomanid 有 44% 會產生抗藥，若 BDQ 有效，Pretomanid 產生抗藥的機會是 2.3%。

南非 Bedaquiline 的 primary resistance 約 3.8%，含 Bedaquiline 處方治療失敗，產生獲得性抗藥約 50%，此為 BpaL/BpaLM 處方使用得到的數據。傳統藥敏有效的菌株，發現 Rv0678 突變位點的機會約 7%，傳統藥敏抗藥有 Rv0678 突變位點約 60%。故如果沒有偵測到 Rv0687 突變位點，則幾乎傳統藥敏是有效，若偵測到 Rv0678 突變位點，則 80% 可能仍有效，所以 Bedaquiline 可先使用再等傳統藥敏，但須加上其他藥物使用，如 Cycloserine，Terizidone，Delamanid。如果在使用 BPaL/BPaLM 處方，沒有偵測到 Rv0678 突變位點，則續用 BPaL/BPaLM 6-9 個月治療，如果偵測到 Rv0687 突變位點，則續用 BPaL/BPaLM 處方，加上

CS/TRD+DLM。如果治療中發現傳統藥敏出現 BDQ 抗藥，若已培養陰轉或臨床反應良好，則可續用 BDQ，但改為傳統 18 個月處方，以 BDQ-CFZ-LZD-FQN 為中心處方，加上 DLM, TRD/Cs。若治療反應不佳或仍培養陽性，則停用 BDQ，改成傳統 18 個月處方，使用 CFZ-LZD，DLM，TRD/Cs，PAS，Carbapenem，或是加上針劑。

TRUNCATE-TB 將藥物敏感性結核的治療帶入 2-3 個月的治療

目前的結核治療仍強調標準處方，除多重抗藥性結核會根據病人的抗藥性資料設計個別處方外，對於新病人，目前仍使用 6 個月的標準標處方，惟其治療時間設定為 6 個月，在第二個月痰仍培養陽性時，會須延長至 9 個月，但一直未有提到何時可縮短療程。目前大家一直再尋找一個處方能將治療拉入 4 個月，但一直都無法完美達成。其實在建立 6HERZ 的標準處方時，1976 年就發現 2-3 個月 HSRZ 治療對於初始痰培養陰性的病人 2 年及 5 年的復發率均小於 5-6%，對於初始痰培養陽性的病人，2 年及 5 年的復發率可達 10-23%。這幾年想把治療拉近 4 個月的試驗均告失敗：包括 ReMOX 研究(使用 4MRZE)，RIFAQUIN 研究(使用 4MRZE(P))，RIFASHORT 研究(使用 4HRhighZE)，在與 6HERZ 比較時，皆未能達到統計學意義，未能適用於所有病人。但對於嚴重度較低的病人，其實這些處方都可能可以達到 4 個月的理想治療，2021 年發表於 AJRCCM 文章，使用幾個決定因素：HIV、抹片價數、性別、是否開洞、BMI，兩個月痰培養陰轉，將病人分為治療失敗或復發的危險程度分為低，中，高，發現風險程度低者，可在 4 個月完成治療，中度者可在 6 個月完成治療，風險高者，須超過 6 個月的治療。TRUNCATE-TB 的實驗設計是希望能將治療拉入 2 個月，設計新處方四種：

hRIF-LZD: high dose rifampicin(20-35mg/kg)+INH+PZA+EMB+Linezolid 600mg QD , hRIF-CFZ: high dose rifampicin(20-35mg/kg)+INH+PZA+EMB+ Clofazimine 200 QD , RFP-LZD : Rirapentine 1200mg+INH+PZA+Levofloxacin 1000mg +Linezolid 600mg QD , BDQ-LZD :BDQ 400/200mg +INH+PZA+EMB+Linezolid 600mg QD 共 8 週治療，與 24 週標準治療處方比較(2HERZ/4HER)，選擇病人為 GeneXpert 陽性，無 RIF 抗藥，剛開始有排除 sputum smea 大於 3+，CXR 開洞大於 4cm，HIV 陽性病人，但仍排除再治病人，肺外結核，臨床嚴重結核，糖尿病控制不良者。主要治療指標(primary outcome)為第 96 週時病人已死亡或仍在治療或仍為活動性結核。

第 96 週的主要治療結果為標準治療處方：3.9%，hRIF-LZD 為 11.4%，BDQ-LZD

為 5.8%，BDQ-LZD 8 週的治療不低於 6 個月的標準治療，由於本 TRUNCATE 的研究選擇上偏嚴重度較低的病人，試驗有將病人復發風險(relapse risk)分成低，中，高。風險低為抹片陰性，空洞小於 4 公分。風險中等者為抹片小於 2+，開洞小於 4 公分，風險高者為抹片大於 3+，或開洞大於 4 公分者。低風險者，主要治療結果一直會低於 10%。TRUNCATE-TB 正式將治療帶入 8 週，但仍只限於輕度病人，復發風險低的病人，但也是不錯的進展。日後是否治療時，須將病人，依其疾病嚴重度，復發風險高低，共病等加以區分，根據抗藥情形給與處方，依嚴重度給與治療時間，每個人均不同，或許可以用 AI(人工智慧)來幫忙。

糞便 GeneXpert 檢查，增加小孩子肺結核診斷率

小孩不易咳痰檢查，另有一些族群也不容易咳痰，如老年人，安養中心臥床病人等。最早有建議使用喉頭拭子(laryngeal swab)做培養來做診斷，後來因檢出率過低，被 WHO 摒棄，但因最近 GeneXpert Ultra 的普及，這些簡單的方法又被提及。小孩子無痰，建議做胃酸抽取，或支氣管鏡灌洗，均不容易，故近幾幾年將檢體的取得放在糞便，收集糞便直抗做 Xpert Ultra，不失為快速的診斷方式。依非洲國家經驗，推廣在 14 歲以下兒童，原兒童診斷結核病有細菌學診斷為 36.5%，加上糞便的 Xpert Ultra 當成為有細菌學診斷，則可增加至 75%，糞便 Xpert Ultra 的貢獻度可達 52%。另一研究發現，小孩結核的糞便培養陽性率為 24.0%，GeneXpet 的陽性率為 33.3%。Xpert 可增加診斷率。在吉爾吉斯的研究中發現，糞便的 Xpert Ultra 有高達 40%，出現 Rif 抗藥或無法判定有 33.3%。Xpert Ultra 在反應強度低時，易有 Rif 抗藥假陽性問題，也是須要注意。另一研究顯示，小孩 TB 使用 Xpert 診斷，以細菌培養為黃金準則，敏感度約 32-38%，特異性約 98%，若使用所有診斷加上臨床診斷，則約 13-16%，特異性仍是 98%左右。2023 年 Lancet Microbe 2023 的統合分析：使用痰和胃抽取液的培養為黃金標準，以上呼吸道檢體取得之 NAA 和培養為診斷，其敏感性和特異性分別為：喉頭拭子(laryngeal swab) 57.8%，93.8%，鼻咽抽吸(Nasopharyngeal swab)為 65.2%，97.9%。口腔拭子(oral swab)56.7%，91.3%。如果以臨床診斷為標準黃金準則，則在小孩子的結核，鼻咽抽吸的敏感度會降至 9%。若只探討 NAA 使用在口腔檢體，由於結核病的診斷之敏感度為 50%，特異性為 97%，效果並不佳。對於會咳痰的病人，糞便及上呼吸道檢體的檢查一定低於痰檢體，故沒有甚麼價值。但對於不會咳痰的病人，尤其是小孩，則有其幫忙。一般來說，支氣管鏡取得檢體的效果會優於胃液抽吸。另一篇研究針對無法咳痰的成年人，比較糞便的 GeneXpert 和

胃液抽吸和呼吸道抽吸各一次的結果，敏感度糞便為 90.6%，胃液抽吸為 56.5%。

TB-CHAMP，VQUIN 兩大 MDRTB LTBI 研究結果

TB-CHAMP 在南非進行，為 TB 和 MDRTB 高盛行率的地區，為雙盲，安慰劑對照隨機試驗，預計收錄小於 5 歲小孩，家庭 MDRTB 接觸者，不管 TST 或 IGRRA 是否陽性，或 5-17 歲，IGRA 陽性或 HIV 陽性，使用 Levofloxacin 15-20mg/kg/day 24 週，預計收 1,009 名個案，觀察時間為 96 週，共收錄 922 名小孩和青少年，為家庭接觸者，結果為可降低 MDRTB 發生機會 56%，未服用 Levofloxacin 治療者，發病率為 2.6%，有服用 Levofloxacin 治療者，發病率為 1.1%，對於小孩，Levofloxacin 副作用極低，傳統擔心的副作用如關節痛，韌帶炎 (tendonitis) 極為少見。小於 5 歲小孩，平均 IGRA 陽性率為 20%，大於 5 歲 IGRA 陽性率為 95%。

VQUIN trial 在越南進行，為雙盲，安慰劑對照隨機試驗，預計收錄 2006 名受者，共收錄 2041 名成年人和小孩的 MDRTB 家庭接觸者，使用 Levofloxacin 6 個月治療，病人自行服藥，並未都治，使用劑量為成人 10-15mg/kg/day，小孩 15-20mg/kg/day，成人 50 公斤以上使用 750mg。共觀察 30 個月，結果可降低 45% 的 MDRTB 發生機會。使用 Bayesian 分析統計方法，發現 Levofloxacin 6 個月的預防性治可降低 59% 的 MDRTB 發生率。發生 1, 2 級副作用為 30.2%，發生 3, 4 級副作用為 3.0%。結核病發生率，有細菌學證據者，有 Levofloxacin 預為防性治療的為 0.232%，未治療者 0.429%，加上臨床診斷 TB：有預防性治療的發生率為 0.271%，未預防性治療者為 0.507%。發病率均不高。

由於收案人數及對照組發病人數不多，各別難以下定論，但將兩個試驗合併統計，使用 Bayesian 分析統計方法，發現 Levofloxacin 6 個月的預防性治可降低 60% 的 MDRTB 發生率。治療失敗有細菌學證據中 50% Rifampicin 敏感，未提及是否有新的 Levofloxacin 抗藥。

嚴格來說，兩個試驗結果讓人有不如預期的感覺，DSTB 使用 6H, 1HP, 3HP, 3HR, 4R 均能降低近 80%-90% 的 TB 發生機會，此結果最多只有 60%。是使用的 Levofloxacin 劑量不足(750mg)，還是時間不夠長(6 個月)，可能使用成人劑量 Levofloxacin 1000mg QD 和 9 個月是較為保險的處方。TB-CHAMP 未預防性治療發病率 2.6%，VQUIN 大人發病率為 0.507%。大人發病率不高，使 LTBI 的 NTT(number needed to treat) 高達 192 人，到底是發生甚麼問題，須再進一步研究。

Subclinical TB 的重新分類

Subclinical TB 定義為：活動性結核病，但無臨床症狀，但有影像學或細菌學之證據者。結核病最新提出的分期分類：State 0：未感染，結核菌被先天免疫反應根除，身體內無結核菌。State 1：受感染，但細菌被後天免疫反應根除，體內無結核菌。State 2：感染後，細菌未根除，但被控制(有細胞及組織反應，有害?)。State 3：感染後，細菌未被控制，有病理學傷害。State 4：有細菌學證據，但沒有症狀或臨床特徵。State 5：有臨床症狀或臨床疾病。State 6：嚴重及擴散性疾病，State 7：結核病痊癒後。State 2 為真正潛伏性結核(LTBI)，可做 LTBI 治療，State 3，State 4 為 Subclinical TB(次臨床結核)或 incipient TB(初期結核)，均須治療，可能有傳染性，但傳染性不高。使用 state，不使用 stage，因在各 state(狀態)間依細菌與宿間免疫能力，會進行動態轉換。LTBI 是屬於 Non-Disease，無疾病，無病理變化，無傳染性，無症狀，但有活菌在體內，有宿主反應(TST，IGRA)。疾病可分 subclinical TB non-infectious，subclinical TB infectious，clinical TB noninfectious，clinical infectious 四類。結果(outcome)可分為：self-cleared(自癒)，infected(仍被感染)，Full Recovery(完全治癒)，Post-TB(結核痊癒後)，死亡。Subclinical TB 約 35-51% 會發展成未來有傳染性，須提早診斷及治療，因診斷不易，須有新工具。由於沒有症狀，通常是在健康篩檢，體檢或接觸者檢查被發現，一般胸部 X 光病灶輕微，非胸腔科醫師常會漏判，即使目前有的胸部 X 光自動判讀系統(CAD)也不易判讀出來。目前對於 subclinical TB 很難主動發現，因為沒有症狀，胸部 X 光是個可用的工具，但無法確診，用 CT，MRI，PET/CT 來診斷會優於 CXR，但何時該做是個難題。由於病灶小，細菌量少，如何得到細菌學診斷和藥物敏感性試驗，如何治療，目前仍使用 6 個月的標準治療，但對於輕微病灶的 subclinical TB。目前研究認為須提早治療，CXR 或 CT 判定為活動性，每年有 10% 會惡化，判定為非活動性，每年約 1% 會惡化。CXR 判定活動性，未治療追蹤 1-6 年，1 年有 19%，3 年 29%，5-6 年 32%-58% 會轉變成培養陽性病人。是否另須使用 6 個月的治療，仍未定論，有研究發現使用 INH 處方(不含 Rifampicin)，仍會有高的復發率，應該是須用含 Rifampicin 處方，治療多久，是個討論的議題。

小孩結核與肺外結核

全世界的肺外結核佔 16%，西太平洋地區約 8%，東地中海地區 24%，南亞 19%，歐洲 18%，非洲，美洲 15%。全世界 2020 年小孩小於 15 歲的結核約佔 11.9%，

ARVID WALLGREN 提出結核病自然病程：感染後 0-2 個月過敏反應期 (hypersensitivity phase)，1-4 個月：粟粒性結核和結核性腦膜炎，3-8 個月：肺節病灶(segmental lesion, LN，小於 5 歲)，肺積水(大於 5 歲)，7 個月至 3 年：小於 5 歲-骨關節結核，大於 10 歲成人型結核，2 年後-再活動肺結核(reactivation pulmonary TB)。10 歲以前小孩以結核性淋巴結和散播性結核為主，年紀越小，機會越高，至 10 歲後降低最低，之後轉變為成人型結核。成年人結核約 51%痰液抗酸菌染色陽性，小孩約 6.8%陽性。小孩結核和肺外結核佔全球結核約 10%，但都不易診斷，不易細菌學陽性，但也較不具傳染性。

人工智慧(AI)在 TB 的應用

WHO 建議 15 歲以上，可應用 CAD(computer added detection)軟體來做為數位胸部 X 光片判讀，可替人力或幫助判讀，用來結核的篩檢和分類，但不能單獨用來做為確定診斷依據。目前有 12 家取得 WHO 認證且上市，有 4 家認證中，有 4 家登記發展中。目前大部分軟體的結核偵測率的敏感度均可達到 90%以上，但特异性均在 70%左右。如果真的有 TB，軟體判讀可找到 90%以上，但對於微小的病灶，可能還是有困難。有問題片子要分辨出是否為 TB 也是有困難，故須有專家後續判讀，再加上驗痰，故 CAD 仍無法獨立作業，目前可應用在大量篩檢，加上現場驗痰 GeneXpert Ultra 診斷。也可應用於一般醫院或門診。若加上可攜帶式胸部 X 光機，則可進入偏遠地區進行檢查，有的還配備太陽能板，避免缺電問題。

AI 的應用在 RRTB 診斷與治療，可搭配全基因定序(whole genome sequencing)，找出所有突變位，再加上 WHO 所發表的抗藥位點與抗藥結果或最低抑菌濃度的對照，AI 可判斷出藥物是否抗藥。再加上病人疾病的嚴重度，是否開洞，NAA 的複製數，病人的年紀，共病，性別，服用藥物整體資料輸入，給與病人設計最佳藥物處方及治療計畫。AI 可以很輕易得知病人使用藥物是否有交互作用，使用處方是否有禁忌症，藥物組合的合適性，計算出治療成功率，副作用產生率，如何給與最適合的藥物組合。另外，AI 可透過病人治療結果，深度自我學習，提昇判斷能力。AI 可以補足人力，醫師要記住大是資訊並不容易，但醫師的綜合判斷可能是 AI 仍無法取代，AI 可以作為輔助角色，但仍無法取代醫師角色，或是醫師仍不能過度依賴人工智慧。

Nanopore Sequencing (奈米孔定序)基因定序用來偵測抗藥位點

在高收入國家中，主要依靠全基因組定序 (WGS)進行藥物敏感性測試 (DST) 和實施個體化治療方案。Illumina 定序平台是目前最常用於公共衛生實驗室，是結核病 WGS 的既定參考標準。每個鹼基的定序準確度極高，使該技術成為基因型抗藥性預測和監測的有力工具。該技術在英國、荷蘭和美國紐約州已整合到常規臨床診斷中。Illumina 技術需要大量資本支出和大量測試，以確保臨床上適當的周轉時間，同時保持成本效益。相較之下，Oxford Nanopore Technologies (ONT) 以其手持式 MinION 定序平台的形式提供了一種更方便攜帶的基於 Nanopore 的解決方案，該平台可以對單一分離株的基因組進行快速測序，而不會出現與來自多個患者的分批樣本相關的延遲。迄今為止，ONT 技術的一個主要障礙是其鹼基辨識錯誤率。然而，隨著該技術的成熟及其鹼基識別軟體的改進，它現在越來越多地整合到公共衛生實驗室中。根據 Lancet Microbe 2023 年 4 月文獻，Nanopore BCF tools 流程識別 SNP 的中位數精確度(precision)為 99.3% (IQR 99.1-99.6)，召回率(recall)為 90.2% (88.1-94.2)，和使用 Illumina COMPASS 精確度為 99.6% (99.4-99.7) 管道召回 91.9% (87.6-98.6)兩者有高度符合。使用 Nanopore 對抗性變異進行基因分型與 Illumina 高度一致，在 3,000 多個 SNP 中完全相符，在 60,000 個插入或缺失中僅有四個不同。代表 Oxford Nanopore sequencing 技術成熟，已與 Illumina 相當，且 Oxford Nanopore sequencing 操作平台簡單，甚至有手持式 MinION 定序平台，提供一般實驗室有全基因定序操作的可能，可偵測 16 種一線和二線藥物的抗藥位點(capreomycin , ethambutol , isoniazid, pyrazinamide, Rifampicin , Streptomycin , Amikacin , Bedaquiline , Kanamycin , Clofazimine , Delamanid, Ethionamide , Pretomqnid , Levofloxacin , Linezolid, Moxifloxacin) ， Oxford Nanopore Sequencing 並非偵測 whole genome ，為一種 target Next Gene Sequencing (tNGS)技術，可直接使用痰檢體，6 個小時會出現抗藥位點結果，再對照 WHO 2023 年 11 月最新出版的 Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2nd ed ，即可查出抗藥結果。WHO 亦在 2023 年使用 target Next-Generation Sequencing 來做抗藥性結核的藥物敏感測試。在塔吉克的研究中，NanoTB Oxford Nanopore technologist 所做的 tNGS 抗藥結果與傳統藥敏比較結果，其敏感度為 RIF, INH, Lfx , Mfx , LZD 接近 90% ，EMB, PZA, ETH, BDQ, CFZ, CFZ 約 80-85% ，AMI 約 75% 。

結論與建議

第 53 屆抗癆聯盟世界年會是 COVID-19 疫情後的第一次實體會議，參加會議者人數眾多，會場到處擠滿各國好學人潮，幾乎場場爆滿。安排主題涵蓋各層面，個人僅能參與其中一小部份與我國結核議題相關及個人有興趣者，報告所記錄者為個人覺得較有收穫者，其他參加一些 TB science 課程太過基礎且艱深，個人亦非十分理解，故未記錄。另有參加小孩及青少年結核，所述與國情亦不太符合。另參加最新結核診斷技術及工具，聽起來也是目前國內無法應用且不見得能用於臨床，故均未做紀錄。另今年疫苗也談得極少，有參加一個疫苗的 symposium，聽起來也無新的進展，看來疫苗的發展這幾年來是遇到瓶頸。其他為各國的口頭報告，覺得各國在結核的研究領域真是有不少投入，可做為胸腔病院同儕醫師的借鏡，有所得者也整合在上述的主題中。此次極有收穫的是 End-TB trial，TRUNCATE-TB，BPaL/BPaLM 處方，TB-CHAMP 和 VQUIN MDRTB LTBI 治療結果及 Bedaquiline 抗藥基因的處理，與臨床操作息息相關，對於 smear-negative TB 使用糞便和 oral swab 的檢查，看起來實用性好像也不高。倒是 Oxford NanoTB MiniON 似乎可以拿來做臨床應用，所須單機及試劑成本看似不高，可以做為胸腔病院進入基因定序的入門檢查。