

蘇益仁 杜鴻運 齊嘉鈺 張雅雯

國家衛生研究院 臨床研究組

台灣雖然在經濟發展及醫藥衛生的成就為舉世稱道，但在結核病防治上卻落居全球第六十名，尤其結核病是傳染性疾病，亦是社會文明的指標性疾病之一。台灣結核病防治在 2000 年以前與 WHO 結核病的標準嚴重脫軌，尤其在結核病防治的兩項關鍵指標，即痰抹片陽性率及 DOTs 政策。在 SARS 後期，傳染病的防治受到舉世及全國民眾的重視後，結核病的防治問題才浮現檯面，進而受到政府單位的重視，而在預算、國家政策及防疫體系之重整上做出重大改善。2005 年，疾病管制局更做出「十年減半」之承諾，對防治政策及重點提出明確方向。至此，台灣結核病之政策才朝向一個與 WHO 及世界接軌的方向前進。由台灣結核病的流行病學資料顯示，每年通報個案數為 23,000-26,000 人，有 6,000 人左右經過四個半月後變更診斷，確診數為 15,000-16,000 人(如圖一，疾病管制局提供)。(圖二)所示在 2005 年，結核病人年齡層分布，51% 發生在 65 歲以上的老人，而死亡率也以此年齡層佔最多(81%)。這些老年結核病常因老化而引起潛伏性感染的再活動，其比率多少須以研究加以釐清。

結核病的防治策略其實十分明確及單純，即早期發現及早期確實治療。(表一)所示為台灣疾病管制局在 2005 年提出的行動方案，政策方向其實十分清楚。但結核病與其他急性感染疾病相比，存在著許多執行上的困難，如感染潛伏期長且潛伏感染比率高；症狀表現無特異性；胸部 X 光易與其他疾病混淆；分枝桿菌菌株種類繁多，生長緩慢，實驗室鑑定時程冗長；藥物治療期長達六至九個月，病人服藥順從性差；結核病在老化、糖尿病及免疫缺乏下易復發及活化，對已開發國家構成大挑戰；以及抗藥菌株的出現等，這些因素都構成結核病防治的一大挑戰。

瞭解結核病的自然史，對臨床診斷及治療評估有很大幫助。(圖三)所示為結核病菌感染及疾病的演變。人體在感染結核菌後 4-8 週，會引發遲緩性免疫，因此初次感染後，結核菌不會自宿主完全根除，少數結核菌常常隱伏著，不會增殖或引起活動性結核病。一旦結核菌及宿主防禦機轉之間微妙的平衡被打破，潛伏性病灶會活化，則稱為再活動性結核(reactivation tuberculosis)。

雖然 WHO 在結核病的防治策略已有清楚的準則及規範，結核病的診治指引也十分確定，但在上述診斷及治療上的灰色地帶，容易因個人經驗及病人表現差異而造成困擾，這些特異導致醫師憑個人經驗處置的極大空間，易造成政策及準則或實驗室準確性的灰白地帶，導致台灣過去的困境。因此，台灣有必要針對臨床上實際的困難及關鍵議題提出解決，尋求診治共識，方能齊頭並進，進而達成十年減半的目標。

國家衛生研究院遂在這樣的背景下，於 2007 年 3 月 3 日舉辦第一屆結核病研討會，以瞭解大家對這些議題及診治癥結的看法，希望能經由專家的意見及研究，嘗試對這些議題尋求答案及共識，提供政府政策的參考及依據。這些議題包括：

一、當胸部 X 光疑為 TB，而實驗室 TB 抹片為陰性時，如何處理？此時該不該給抗 TB 藥？給多久？(台灣通報案例中 TB 抹片陽性率 35%、香港 97%、世界平均 75%；台灣結核病通報的改診斷率為 40%，約 6,000 人，平均用抗結核病藥 4.5 個月)

二、結核病確診個案中，TB 菌陽性(抹片+培養)佔 53%，另 47%的確診結核病是否確定為結核病？癌症的比率佔多少？

三、當痰抹片報告為陽性時，應如何處理？可以立即確定為結核病嗎？

四、結核菌皮膚試驗(TST)在台灣 BCG 接種地區如何應用及判讀？陰性時可以排除 TB 嗎？陽性時可否給藥？QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G)的準確性及與 TST 的比較如何？

五、糖尿病及愛滋病引起 TB 活化，這些 TB 病人之臨床特色如何？結核菌的毒性是否較大？抗藥情形如何？

六、BCG 的保護力如何？新疫苗何時上市？效力如何？治療性疫苗的應用如何？

七、台灣 MDR-TB 的比率多少？DOTs 政策以後的改變如何？

此七大關鍵性議題在此次研討會中，經與會人員填列答覆及事先送請各領域專家表示意見，並將大家的共同意見彙整如下：

問題一、當胸部 X 光疑為 TB，而實驗室 TB 抹片為陰性時，如何處理？此時該不該給抗 TB 藥？給多久？

肺結核的臨床表現及胸部 X 光表現千變萬化，沒有明顯或特異性的表徵，所以要診斷結核病必須綜合臨床表現，加上放射線學之變化，最後再以實驗室檢驗加以證實，才算完整。應依病患臨床症狀來區分急性或慢性，比較病患先前胸部 X 光舊片，運用各種方法取得檢體(需要三套品質良好的痰液且同時作 Acid fast stain 與培養)，以進一步找出診斷為最重要原則。並瞭解宿主因子(Host factor)，是否為糖尿病、HIV 或其他高危險群診斷。如痰抹片檢查陰性，應利用電腦斷層檢查、胸部支氣管鏡檢查、PPD 檢查、電腦斷層掃描指引切片檢查(CT guided biopsy)等，進一步確立診斷。在此次研討會中，大家尚未建議以 PCR 分子診斷來當作結核病診斷之標準。

當病患所有檢查皆為結核菌陰性，且排除惡性腫瘤(malignancy)，而臨床上仍懷疑是肺結核時，診療醫師應與病患討論，進行結核病的嘗試性治療(therapeutic trial)，且患者應再密切追蹤。在 WHO 的指引中，此時可以一般抗生素治療 1-2 週。當病患接受嘗試性治療第 1 個月後，診療醫師應配合細菌學培養結果再作評估。如果胸部 X 光及臨床症狀均有改善，即可以繼續服用抗結核藥物治療；如果未改善或惡化則停藥，並進行更侵入性的診斷。

問題二、結核病確診個案中，TB 菌陽性(抹片+培養)佔 53%，另 47%的確診結核病是否確定為結核病？癌症的比率佔多少？

台灣確診個案中抹片陽性率偏低，亟待改善。另 47% 個案的適切診斷大部份不明，應進行回顧性的分析及研究，其中小部份為其他肺部疾病，如肺癌、COPD 等。當所有實驗室檢查皆無法證實是結核病，而以結核病治療時，常會引起後續追蹤處置之困擾。

問題三、當痰抹片報告為陽性時，應如何處理？可以立即確定為結核病嗎？

台灣的結核病實驗室報告中，抹片陽性率中非結核分枝桿菌(Nontuberculous Mycobacterium; NTM)所佔的比率常達 10-20% 或更高，造成臨床治療的困擾。此時應配合臨床表現及胸部 X 光作判斷，如有懷疑，應以分子診斷法去分辨 NTM 及 TB 菌，以免延誤或進行不必要的治療。台灣的結核病防治 DOTs 政策以痰抹片為依據，應強化痰抹片的品質。

問題四、結核菌皮膚試驗(TST)在台灣 BCG 接種地區如何應用及判讀？陰性時可以排除 TB 嗎？陽性時可否給藥？ QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G)的準確性及與 TST 的比較如何？

由於台灣早年結核病盛行率高，TST 試驗對結核病的診斷幫助較小，而卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin; BCG)的保護效果為 10-15 年，當臨床病患 TST 試驗顯示強烈陽性反應，且超過 BCG 保護期間，則患者應可能為近期曾暴露 TB 或 TB 急性或再復發感染；若 TST 試驗顯示為弱陽性(weak positive)，則診療醫師應懷疑是受 BCG、NTM 的影響，並應加上患者臨床症狀、胸部 X 光表現及接觸史才能判讀。依據 ATS/CDC 指引，TST 試驗判讀方式其敏感性可達 95%，特異性達 98%，因此建議 TST 試驗作為接觸後調查、移民篩檢、或高危險群定期篩檢等。而目前 TST 判讀標準乃是依據疾病管制局所定為注射 PPD 48-72 小時後硬腫範圍 $\geq 18\text{mm}$ 判讀為陽性。但其不可單獨應用於活動性肺結核的診斷，若與 QFT-G 一起使用，可協助潛伏性結核病感染(Latent tuberculosis infection; LTBI)的診斷。

對於免疫功能低下者、營養不良者、類固醇使用者、懷疑為粟粒性結核(miliary tuberculosis)者、AIDS 者，當 TST 試驗陰性時不可以排除 TB。因為 TST 試驗陰性亦可能發生在許多低感受性的活動性肺結核患者中。

針對 TST 陽性受檢者而言，預防性投藥主要應用於 PPD 陽轉(即陰性轉為陽性者)上，爰此，約有 10-20% 由潛伏性結核病轉成活動性結核病。所以，預防性投藥方法則是給予 INH 300mg 每日一顆，連續服用 6 個月，但是每一位 PPD 陽性者需檢查胸部 X 光，以篩檢活動性肺結核。當胸部 X 光顯示為活動性肺結核時，診療醫師則應進一步治療而非預防性投藥。

QFT-G 的特異性(specificity)較 TST 試驗佳，但敏感性(sensitivity)不一定高於 TST，須加上臨床診斷。另外，在診斷潛伏性結核病中，QFT-G 較 TST 有較佳的敏感性(其主要是受暴露強度的影響)。而在 BCG 疫苗接種者中，QFT-G 則較 TST 有較佳的特異性。但在活動性肺結核及潛伏性結核病感染診斷中，因受接種 BCG 疫苗造成 TST 偽陽性的影響，使得 QFT-G 與 TST 一起應用於診斷結核病之研究顯示為不顯著的相互關係。因此，在臺灣 QFT-G 及 TST 的比較仍需較多資料佐證。

問題五、糖尿病及愛滋病引起 TB 活化，這些 TB 病人之臨床特色如何？結核菌的毒性是否較大？抗藥情形如何？

糖尿病患與愛滋病患有較高的 TB 感染率，其臨床症狀無法區別。而愛滋病患者在臨床表現上較少咳嗽及咳血，較常見為體重減輕及發燒。肺部的理學檢查與其他肺部感染並無特異性，胸部 X 光表現通常為非典型肺結核或陰性表現，可達 30% 以上，包括肺部浸潤(尤其是下葉)，縱膈腔淋巴結病變，而不是典型的空洞或纖維化變化。TST 試驗在愛滋病患者身上由於免疫力下降容易出現假陰性，且易發生較多肺外結核與粟粒性結核，故需要收集更多檢體進行檢查，如血液、糞便、尿液等，而其治療時間需長達一年。

糖尿病與愛滋病患者之 TB 高感染率，其原因在於患者免疫力較差而非結核菌毒性較大。愛滋病患在高效抗反轉錄病毒療法(Highly active antiretroviral therapies; HAART)治療前，其 MDR-TB(multi-drug resistant tuberculosis, 多重抗藥性肺結核)比例比較高，且 MDR-TB 有高死亡率(80%)與復發率(100%)，並有發生院內感染的病例。愛滋病患開始接受 HAART 治療開始後，其結核病發生率有下降趨勢(從 3.5/人年降至 1.01/人年，南非資料)。但台灣的數據，並無公開資料可查。

問題六、BCG 的保護力如何？新疫苗何時上市？效力如何？治療性疫苗的應用如何？

BCG 保護力不一，預防結核病的效果有限，無法預防潛伏結核感染之再活化，但其可有效預防兒童的結核性腦膜炎與散播性結核菌感染(disseminated tuberculosis infection)。依據 WHO 2002 年資料顯示，BCG 的成效可減少 30,000 腦膜炎與 11,500 粟粒性結核/1 億接種者，其保護力約有 50-86%。

目前有幾家主要的疫苗公司正積極發展結核病新疫苗。而其有小部分清楚的保護機制乃是進行性結核病通常與高量的 Th2 cytokines 表現或是混合 Th1 和 Th2 的 T 細胞反應有關，主要是受純化 Th1 T 細胞反應調停保護，因此如何強化 Th1 T 細胞反應成為找尋結核病新疫苗的主要標地。近年來科學家正努力尋找更適當又比卡介苗更有效的疫苗，包括：

1. 基因重組卡介苗(recombinant BCG)。
2. 次單位疫苗(subunit vaccine)。
3. 活性減毒疫苗(live-attenuated vaccine)。
4. DNA、Viral vectored 疫苗 (DNA, Viral-vectored vaccines)。目前 rBCG-30、MAV-85B、結核分枝桿菌次單元基因重組融合蛋白 MTb72f、及 MVA-85A 等新疫苗已完成並進入第一期臨床試驗。此外，仍有數十種新的疫苗正在進行研究，在動物實驗顯示具有與 BCG 相近或超越的效力，不過仍需經由人體試驗確認。如果人體試驗進行順利，預估十年左右即有可能上市新疫苗。

治療性疫苗的應用乃是針對已經感染肺結核包括活動性及潛伏性肺結核的病人所設計的疫苗，例如 Hsp65 DNA 疫苗，主要藉由活化非專一性及專一性免疫反應清除體內病菌。而 DosRv、Rpf regulon 基因蛋白，則是針對潛伏期表現的特定抗原誘導出免疫反應，藉以清除潛伏性結核病人體內病菌。

問題七、台灣 MDR-TB 的比率多少？DOTs 政策以後的改變如何？

依據 WHO 之世界統計(2002 年)資料顯示：初發性多重抗藥菌株比率為 1%，續發性多重抗藥菌株的比率為 14%。而台灣則依各醫院之統計，多重抗藥菌株總比率為 3.9-17.3%，其中初發性多重抗藥性比率佔 1-3%，續發性多重抗藥性(即指未規則服藥或復發者)的比率佔 15-46%。為了提昇結核病的防治成效，同時也為了扼止抗藥性的問題，世界衛生組織倡議短程直接觀察治療法(Directly Observed Treatment, Short course; DOTs)策略，希望能夠發現 75% 痰塗片陽性結核病人，並且治癒其中 85% 的病人。而目前台灣 DOTs 政策只實施

一年，其成效並無公開資料可查，但 DOTs 政策的施行，應該可以降低 MDR-TB 比率，且成功治療失敗再治的病人。

結核病人的診斷原則、治療處方、現階段的管理政策，及未來新疫苗的應用等關鍵議題，主要是讓身為診療的醫師們達成共識：不要錯失診斷，且給予病人正確的藥物，及足夠的治療時間，以降低 MDR-TB 之比率。

(本議題所匯集之各領域專家意見係由財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院黃達夫院長、行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院劉永慶主任、陳堯生主任、財團法人臺灣基督教門諾醫院黃文雄院長、國衛院疫苗研發中心莊再成組主任、臨床研究組杜鴻運博士所惠予提供寶貴意見並匯集當天大會討論及意見整體而成，謹此致謝。)

國家衛生研究院在臺灣結核病防治上應扮演的角色

國家衛生研究院在臺灣結核病防治上應與醫學中心共同合作，提供科學上的依據，作為疾病管制局解決上述爭議性議題的政策基礎。在初期計畫中，我們針對下列四項子題進行研究：

(1)台灣民眾接種卡介苗的前題下，皮膚結核菌素試驗(TST)是否可應用於結核病的診斷或接觸者及潛伏性感染的鑑定，是台灣結核病防治的重要議題。國衛院臨床研究組現正與高雄榮總及花蓮門諾醫院合作，初步結果將在一年後完成，可以提供潛伏性感染者及接觸者治療之依據。潛伏性感染是台灣結核病防治的重大挑戰，找出潛伏感染患者予以治療或防止其再活化，將具關鍵角色。

(2)潛伏性感染病人再活化的機制如何，糖尿病人發生再活化的比率高，究竟其分子及免疫機制如何，應予以釐清。此一研究計畫由成大醫學院小兒科謝奇璋教授及台南胸腔病院張振田醫師共同執行，初步發現與吞噬細胞的吞噬能力有關。

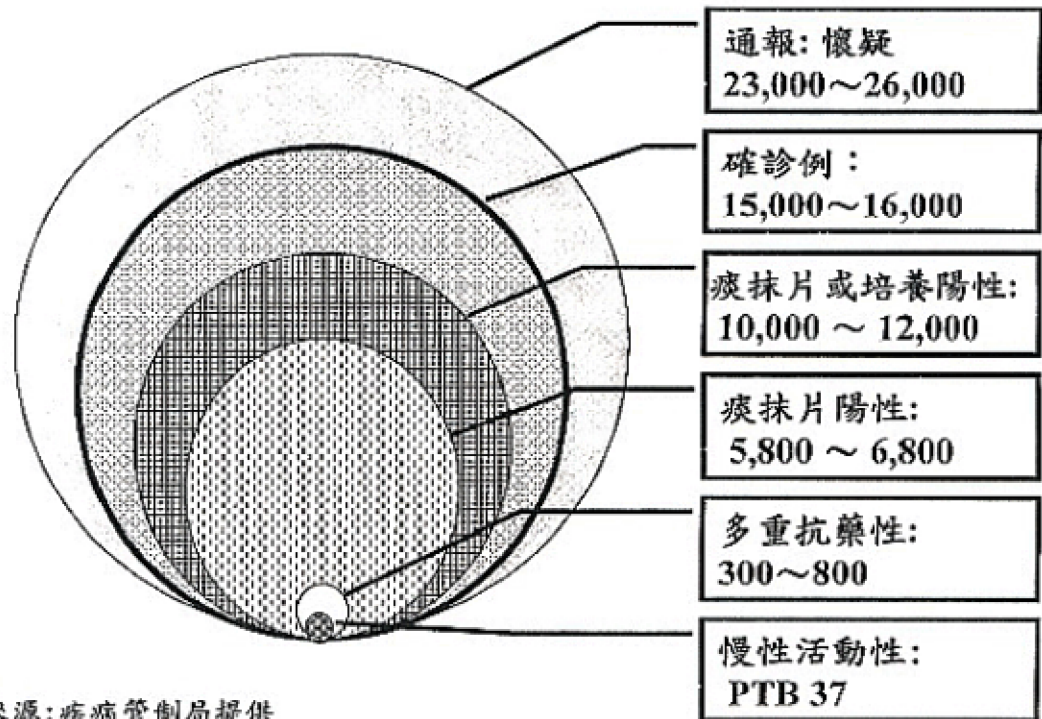
(3)台灣族群中原住民與年老榮民罹患結核病之比率偏高。原住民與年老榮民各代表不同住民，八十歲以上的老榮民皆在六十年前來自中國大陸，這兩個不同住民族群提供了研究結核病菌株及在臺灣社區中傳染的絕佳模式。國衛院臨床研究組與花蓮門諾醫院及嘉義灣橋榮民醫院合作，已初步完成這二個族群的菌株分析，發現其分子流行病學差異甚大。目前正與分子與基因醫學研究組及三軍總醫院合作分析中。

(4)最後，國衛院因有疫苗研發中心，負有疫苗製造及評估的任務，我們希望在未來能評估 BCG 的保護效力及研發新型重組 BCG，以徹底解決結核病的預防或治療。目前研究計畫順利進行，希望能與國際大廠共同開發。

編者註：

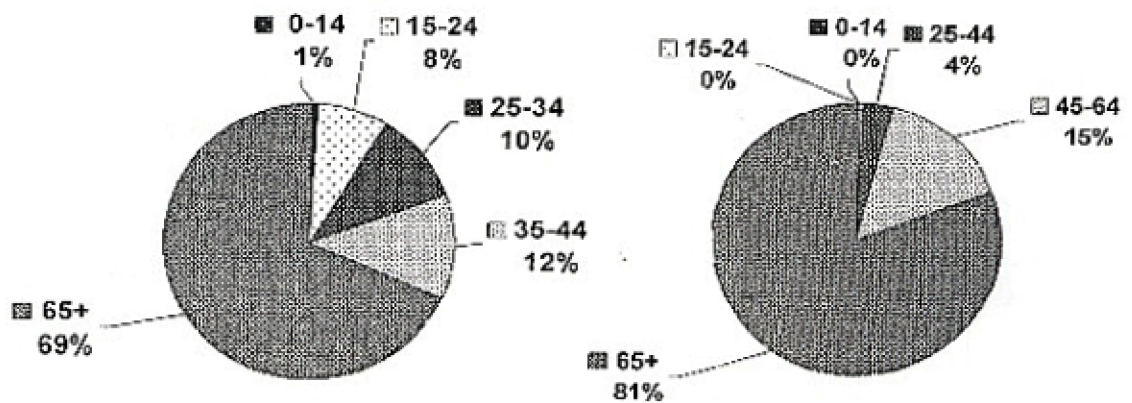
台灣地區為能早期發現病患並讓公共衛生系統及早將病人納入追蹤管理，依據傳染病防治法於1999年將「結核病確診登記制度」修改為「疑似應通報」，疑似通報個案數約為 21,000-26,000 人，新案確診數為 15,000-16,000 人，確診率為 73%；排除數約 6,000 人左右，通報排除比率為接近 028%。肺結核確診病例中痰塗片陽性率

為 35%，香港 33%、世界平均 58%。肺結核確診病例中有細菌學證據即痰塗片陽性或培養陽性占 65%，另有 35%沒有細菌學證據。



資料來源：疾病管制局提供

圖一 台灣結核病通報及確診個案



2005年台灣結核病人年齡分布

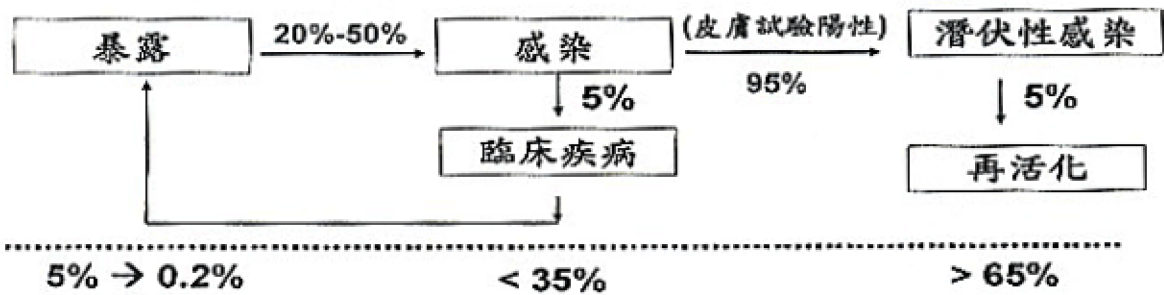
資料來源：疾病管制局提供

2005年台灣結核病死亡年齡分布

圖二 2005年台灣結核病人年齡及死亡年齡分布

表一 台灣在 2005 年衛生署疾病管制局提出的結核病行動方案

- 方案 1—發現病例行動方案
- 方案 2—實驗室診斷能力改善
- 方案 3—直接觀察給藥療法 (DOTs)
- 方案 4—強化醫療照護
- 方案 5—多重抗藥計畫 (DOTs-Plus)
- 方案 6—潛伏性感染先導計畫



圖三 結核病菌感染及疾病的演變