

抗藥性結核病防治十年有成

彭彥婷*、詹珮君、劉璟函、李品慧、李佳琪、黃彥芳

摘要

抗藥性結核病已成為全球健康威脅。依據世界衛生組織 2016 年全球結核病年報資料，抗藥性結核病診斷及治療的危機持續上升，於 2015 年全球即新增約 48 萬名多重抗藥性結核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)病人，以及至少 10 萬名 rifampicin 單一抗藥(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)病人。有鑒於抗藥情形日益嚴重，疾病管制署於 2007 年開始陸續進行 MDR-TB 之通報管理作業、加強抗藥性結核病個案接觸者追蹤管理、提供抗藥性結核菌分子快速檢測及管控 Fluoroquinolones 類藥物等措施，並於 2007 年 5 月建置「抗藥性結核病醫療照護體系」，迄今已屆滿 10 年。

10 年來我國抗藥性結核病疫情明顯趨緩，MDR-TB 病人管理及通報個案數下降，MDR-TB 在管人數已由 2007 年的 440 人降為 2016 年的 168 人，通報人數由 2009 年 178 人逐年下降至 2016 年的 117 人。加入照護體系的 MDR-TB 病人追蹤 24 個月治療成功率，亦由 2007 年世代的 59.4% 上升到 2015 年的 72.5%，追蹤 36 個月治療成功率，由 2007 年世代個案的 84.6% 上升到 2014 年世代的 90%。在良好的個案管理體系之下，廣泛性多重抗藥性結核病及慢性個案亦大幅減少。

未來 MDR-TB 新發生個案的下降仍需靠公衛的努力，尤其是個案監測及發現、接觸者匡列及檢查的落實。另外，境外 MDR-TB 個案移入、抗藥性個案持續減少致抗藥性結核病醫療照護體系存續困難，結核病公衛個管基層人力常顯不足，這些都是未來維持目前抗藥性結核病防治成效的挑戰。

關鍵字：抗藥性結核病、抗藥性結核病醫療照護團隊、MDR-TB、RR-TB

衛生福利部疾病管制署慢性傳染病組

通訊作者：彭彥婷*

E-mail : angela@cdc.gov.tw

投稿日期：2018 年 1 月 22 日

接受日期：2018 年 4 月 23 日

DOI : 10.6524/EB.201901_35(2).0001

前言

抗藥性結核病已成為全球健康威脅，依據世界衛生組織 2016 年全球結核病年報資料，抗藥性結核病診斷及治療的危機持續上升，於 2015 年全球即新增約 48 萬名多重抗藥性結核病人（multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB，至少對 rifampicin 及 isoniazid 抗藥），以及至少 10 萬名 rifampicin 單一抗藥（rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB）病人[1]。在臺灣，所有通報的結核病人首次陽性培養菌株都施行 isoniazid 及 rifampicin 等一線藥物敏感試驗，以確認是否為抗藥性結核病個案。結核病的抗藥性對於病人的治療過程，無論是病人本身、醫療團隊或公衛人員，皆有非常負面的影響。相較於規律服藥治療 6 個月即可痊癒的非抗藥性結核病人，MDR-TB 須接受長達 20 個月、包含針劑的二線抗結核藥物治療，治療期間常須忍受較多的藥物副作用，還須忍受長期住院隔離過程，對病人的社會心理影響甚鉅，致使抗藥性結核病人的治療結果普遍不佳。經世界衛生組織追蹤 127 國的 MDR-TB 及 RR-TB 個案的治療結果發現，非抗藥性結核病治療成功率為 83%(2014 年世代)，MDR-TB 及 RR-TB 的治療成功率僅為 52%(2013 年世代)，且 MDR-TB 及 RR-TB 有 17% 個案死亡、15% 失落(loss to follow-up)及 9% 治療失敗，全球 MDR-TB 及 RR-TB 的治療成功率更以鄰近臺灣的東南亞區域 49% 為最低[1]。

依據慢性病防治局（現衛生福利部胸腔病院）對於臺灣北部地區結核病個案菌株之抗藥性檢測結果分析發現，1990 年至 1995 年新診斷結核病個案的一線結核病藥物抗藥比率，streptomycin 為 5.7%、isoniazid 為 9.2%、ethambutol 為 0.7%、rifampicin 為 1.5%。在 1996 年間從未治療過的結核病通報病人的菌株中，發現有 16.1% 對於一種以上抗結核藥物抗藥、1.6% 為 MDR-TB，而再治病人中有 67% 對於一種以上抗結核藥物抗藥、46% 為 MDR-TB [2,3]。此外，臺灣東部地區 2004 到 2008 年的結核病抗藥性調查，顯示原發性多重抗藥的比率為 4.0%，續發性多重抗藥的比率為 17.6% [4]。另依據我國疾病管制局（2013 年 7 月 23 日後改制為疾病管制署）2003 年對於全臺 9 家醫院定點監測統計，多重抗藥的比率（含原發及續發）為 4%，較當時全球結核病多重抗藥性中位數 1.7% 為高 [5]，亟需投入資源及研擬相關政策加強 MDR-TB 的防治工作。

我國抗藥性結核病的防治策略及沿革

早期臺灣對於 MDR-TB 個案並沒有進行登記及精準的中央統計數據，有鑒於抗藥情形日益嚴重，疾病管制署（以下簡稱疾管署）於 2006 年 4 月開始推動都治計畫，確保最具傳染性結核病個案，優先納入都治計畫，以達到高成功治療率及預防抗藥性發生的目標，可大幅減少復發、失落、失敗等再治病人，進而減少這些病人發展成 MDR-TB。同年 12 月開始進行 MDR-TB 之資料收集，2007 年 7 月開始 MDR-TB 通報及註記作業 [6]。依據 2007 年抗藥性監測資料，當年全國約

有 440 名 MDR-TB 病人，及 37 名因嚴重副作用或抗藥嚴重而無藥物可繼續治療的慢性結核病個案。考慮到抗藥性結核病處方複雜，加上用藥副作用多、個案服藥順從性低，需要更多的關懷及協助方能完成長期的治療，疾管署著手規劃建置「抗藥性結核病醫療照護體系」（以下簡稱「照護體系」），並於 2007 年 5 月正式開始運作收治個案[6,7]，迄今已屆滿 10 年。10 年來我國抗藥性結核病疫情明顯趨緩，除醫療體系的「照護體系」提供的高品質個管照護外，亦仰賴公衛系統的有效管理及轉介個案，綜整近 10 年相關重要公衛策略及沿革如下：

一、抗藥性結核病之通報及確診

臺灣早期僅有以醫院為基礎進行結核菌抗藥性的調查，但缺乏系統性的抽樣及標準化檢驗方法，所以真實的抗藥性盛行率尚無法得知[5]。藥物敏感性檢驗量能方面，依據疾管署於 2003 年對於臺灣地區各及醫療院所結核菌檢驗能力調查結果，其中有 30 家(17%)醫療院所提供藥物感受性試驗，其中 10 家為代檢合約實驗室[8]。為提升結核菌檢驗品質及量能，自 2008 年開始推動實驗室認可制度，至 2015 年底共 33 家完成認可，其中 31 家可提供藥物敏感性試驗及 26 家可提供分子快速檢驗服務，以落實驗室內部品管及自主管理[9]。

同時，為掌握國內 MDR-TB 個案發生情形及後續個案追蹤管理，自 2006 年 12 月起，疾管署推動 MDR-TB 通報，2007 年 7 月更將 MDR-TB 納入第二類法定傳染病，強制進行通報[6]，自此我國結核病防治系統始完全掌握 MDR-TB 的個案管理及治療情形。之後，為確實了解廣泛性多重抗藥性結核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)疫情及提升治療品質，2008 年 5 月起規範，凡臨床初次檢出為 MDR-TB 之檢體，皆須將菌株送中央實驗室複判並進行結核菌二線藥物敏感性檢測。確保了診斷的品質後，自 2009 年 4 月修正 MDR-TB 通報流程，經中央實驗室複判為 MDR-TB 的個案始視為確診，由公衛人員至中央追蹤管理系統進行 MDR-TB 中心登記並即時進行個案轉介至「照護體系」及公衛收案管理。另外，呼應世界衛生組織對於 RR-TB 比照 MDR-TB 進行監視及治療的倡議，我國亦於 2017 年 4 月開始推動 RR-TB 個案登記作業，於醫療機構檢測出 RR-TB 病人，皆須於中央追蹤管理系統進行中心 RR-TB 個案登記並比照 MDR-TB 管理，以防止 RR-TB 病人演變為 MDR-TB。

二、抗藥性結核病之接觸者追蹤管理

為主動發現潛在抗藥性核結病個案，疾管署自 2009 年起加強 MDR-TB 接觸者追蹤管理，規範 MDR-TB 之接觸者檢查頻率為指標個案通報後 1 個月內完成再次胸部 X 光檢查，日後每隔半年進行 1 次追蹤檢查，持續追蹤 2 年（非 MDR-TB 的結核病個案接觸者檢查時機，為確診為結核病後 1 個月檢查胸部 X 光；若為高度傳染性個案接觸者，在診斷為潛伏結核感染(latent

tuberculosis infection, LTBI)，但未完成 LTBI 治療者，第 12 個月應再檢查胸部 X 光)。更自 2017 年 4 月起，對於無法進行 LTBI 治療之 RR-TB 個案接觸者，規範比照 MDR-TB 個案進行接觸者追蹤。

三、提供抗藥性結核菌分子快速檢測

實驗室的藥物敏感性試驗，是結核病人治療的重要參考資料。不同於過去固態培養基培養，傳統抗藥性檢測動輒 3 個月的菌株培養、鑑定及抗藥性檢測過程，受惠於結核病新診斷工具的進展，新的結核菌抗藥性分子快速檢測可將時間縮短到 1 至 3 天，因此臨床可以更快速的得知結核菌藥物敏感性檢測結果，開立有效處方治療病人。

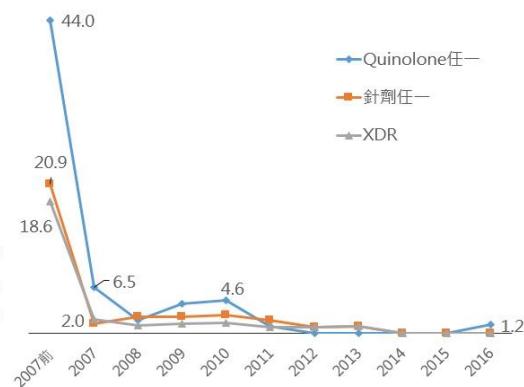
疾管署於 2007 年開始採用結核菌抗藥性分子快速檢測，提供「照護體系」MDR-TB 病人的結核菌株複驗，於 2010 年 2 月對再治個案（復發、失落、治療失敗）、MDR-TB 接觸者發病轉個案者等多重抗藥性高風險族群，提供結核菌抗藥性分子快速檢測，於 2010 年 8 月新增國內高風險鄉鎮區，2013 年新增曾在結核病或 MDR-TB 高負擔國家一年內停留超過 30 天者[10]，於 2017 年再新增 RR-TB 接觸者發病轉個案等抗藥性高風險對象。另外，於 2015 年 7 月進一步額外提供 RR-TB 個案結核病二線藥物抗藥性分子快速檢測，以儘早獲得有效的二線藥處方治療。

四、有效管控 Fluoroquinolones(FQs)類藥物

Fluoroquinolones 類藥物（以下簡稱 FQs）對於 MDR-TB 的治療，扮演重要角色。FQs 透過阻止細菌的細胞分裂達到滅菌的目的，是一種常用的社區型感染抗生素，在醫療使用上，安全性相當高且病人耐受性強。研究發現，高濃度的 FQs 抗藥會增加治療失敗及復發的風險，預後也更為不良。另外，不當的管理、暴露或使用，皆可能導致發生 FQs 抗藥性。過去研究也發現，缺乏處方控管機制和 FQs 抗藥性發生有著顯著的相關。及時提供可靠的藥物敏感性試驗及抗藥性調查，也可避免 FQs 的過度或不當使用[11,12]。經抗藥性監測資料分析，在「照護體系」成立前，診斷為 MDR-TB 的個案 FQs 抗藥比率為 56.4%，表示當時盛行的菌株累積 FQs 抗藥性相當嚴重，該高抗藥比率嚴重影響 MDR-TB 的治療結果。因此，2007 年 8 月起疾管署與中央健康保險局（2013 年 7 月 23 日後改制為中央健康保險署）合作啟動管控醫院開立 FQs 機制，並規範結核病人使用 FQs 藥物須通過事前申請，FQs 藥物經由疾管署公費統一採購、配送結核免費藥給各醫療院所，以避免濫用。同時推動由中央實驗室提供之二線藥分子快速抗藥性檢測，及將病人轉介入具 MDR-TB 病人治療經驗的照護體系接受管理治療等策略，MDR-TB 新病人的 FQs 抗藥比率，近年已降至 10%（圖一之 1），且近 5 年於治療過程中產生 FQs 藥物或二線針劑抗藥的個案已經非常少見（圖一之 2）。



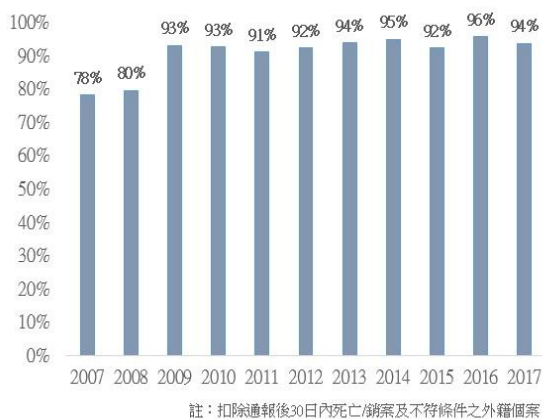
圖一之1、MDR個案首次藥敏抗藥比率



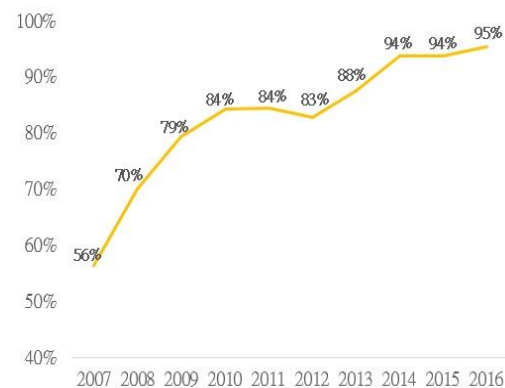
圖一之2、MDR個案治療過程中產生之抗藥比率

五、建構「多重性結核病醫療照護體系」，防治抗藥結核十年有成

為有效控制我國結核病抗藥性問題，疾管署循2005年「結核病教學訓練、後送系統」基礎，於2006年啟動MDR-TB指定醫院及抗結核二線藥品管控等政策規劃[6]，以改善當時MDR-TB抗藥性結核病人分散於一般醫院，無法取得資源造成治療結果失敗的問題。經由分區遴選、審核機制，擇選出適合收治MDR-TB的指定醫院，並將病人轉介至指定醫院接受專業團隊的治療，避免抗藥性結核菌在一般醫院間散播。2006年10月規劃MDR-TB專責醫療系統，協調於臺北區、北區、中區、南區及東區5個分區成立醫療團隊，共同組成「多重性結核病醫療照護體系」。MDR-TB病人通報後收案率（圖二之1），以及及時收案（取痰日4個月內完成收案）的比例逐年上升（圖二之2），近年來均達90%，以實質達到防止社區散播的目的。



圖二之1、MDR-TB病人通報後收案率



圖二之2、取痰日4個月內完成收案比率

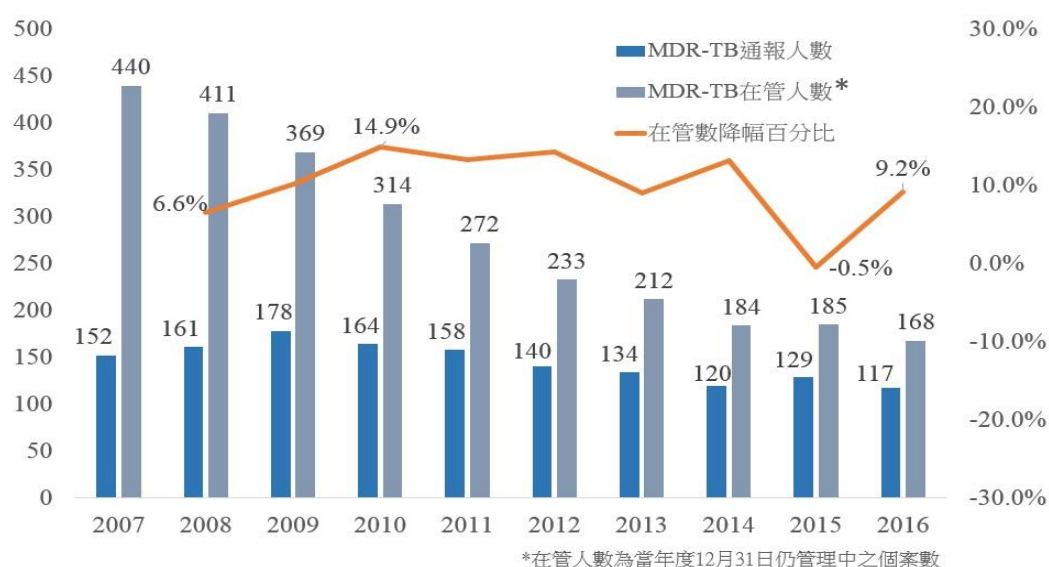
「照護體系」成立後，責成簽約單位邀集負責區域內對於抗藥性結核病具治療經驗之醫院、醫師，組成醫療團隊，整合臨床診治及進階都治(DOTS-Plus)工作，成立車隊深入偏鄉，執行以病人為中心的個案管理照護。經費補助則以類似包醫制度方式更具彈性，讓各區團隊更能因地制宜的運作。

照護品質確保方面，則由疾管署每季召開檢討會議，以確保個案照護品質及管理成效，體系運作迄今已滿 10 年，對於抗藥性結核病的防治已有顯著的成效。

結果

一、抗藥性結核病盛行率疫情趨緩

經過「照護體系」10 年的努力，MDR-TB 在管人數已由 2007 年的 440 人降為 2016 年的 168 人，年平均降幅達 10%。每年 MDR-TB 通報數亦逐年下降，通報人數由 2009 年 178 人逐年下降至 2016 年的 117 人（圖三），且個案年齡有逐漸高齡化的趨勢。MDR-TB 通報個案中，60 歲以上之比率已由 2009 年的 39.7%，逐年上升至 2016 年的 59.8%。



圖三、2007-2016臺灣歷年MDR-TB在管及通報人數

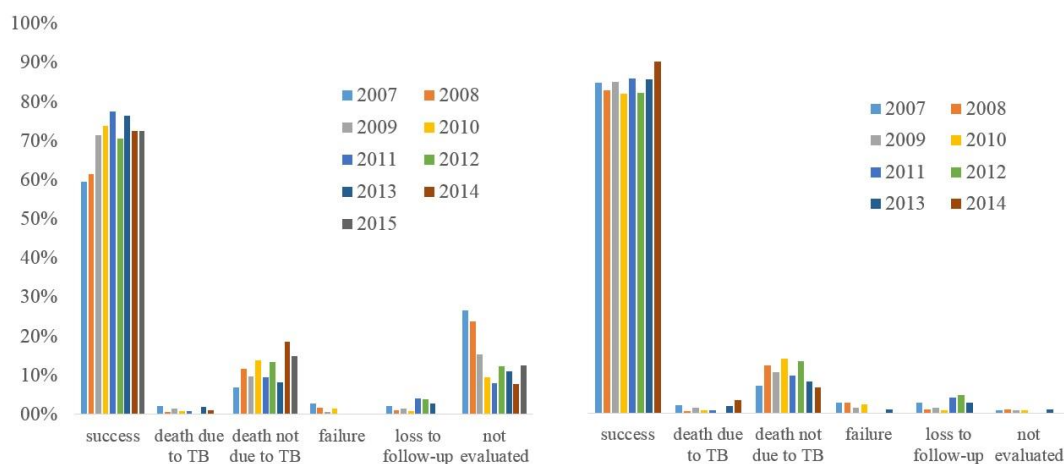
其中分類為再治病人的MDR-TB人數，亦由2007年的59人下降成為2016年的39人。故總體人數下降之外，也意味著都治計畫的成功，使得復發失敗失落的比例也在病人分類中逐年下降。

二、提升多重抗藥性結核病治療成功率

依據 WHO 2016 年結核病年報資料，全球 MDR-TB 個案治療成功率為 52% [1]。「照護體系」10 年來累積照護了超過 1,300 名 MDR-TB，追蹤個案治療結果顯示，2016 年入團隊個案 2 個月的痰塗片陰轉率為 46%、6 個月的痰塗片陰轉率為 76.5%。2007 年世代個案 24 個月治療成功率為 59.4%、2015 年上升到 72.5%（圖四之 1）；追蹤 36 個月治療結果，2007 年世代個案治療成功率為 84.6%、2014 年世代治療成功率則更進步為 90%（圖四之 2）。

綜整 2007 至 2014 年納入「照護體系」治療的 MDR-TB 個案追蹤 36 個月治療結果，治療失敗僅占 1.5%、失落個案僅占 2.2%。另依據 2017 年的研究指出，臺灣在「照護體系」成立前 MDR-TB 為每一千人月 1.7 人復發(per 1000

person-months),「照護體系」成立後(2007–2010年)降為每一千人月 0.6 人復發[7],顯示「照護體系」以醫院為中心的進階都治管理模式,能提供更好的醫療照護及服藥遵從性,成功提升抗藥性個案治療成功率。



圖四之1、體系個案使用二線藥後24個月治療結果

圖四之2、體系個案使用二線藥後36個月治療結果

三、XDR-TB 個案及慢性病人(chronic case)大幅減少

MDR-TB 因處方不當、服藥順從性不佳或藥物副作用未妥善處理,為 MDR-TB 在治療過程中產生更多種抗藥性的可能原因[13]。「照護體系」專責抗藥性病人治療,並克服了以往病人出院後臨床醫療與公共衛生無法順利銜接問題,由團隊的個案管理師及關懷員隨時提供完整及持續的服務[6]。於良好的個案管理體系之下,避免了 MDR-TB 演變為更嚴重的 XDR-TB 或慢性病人。我國在管的慢性病人數,在「照護體系」建構前 2006 年的 46 人,減至 2017 年 12 月的 1 人;系統註記在管的 XDR-TB,由 2006 年的 26 人,減至截至 2017 年 12 月底已暫無在管 XDR-TB 個案。另外,在因為治療失敗或因嚴重副作用致無法繼續治療的慢性病人,及嚴重抗藥個案的治療方面,也有突破的新進展。疾管署分別於 2015 年及 2016 年引進國際新藥 bedaquiline 及 delamanid,重啟該等個案治療希望,在照護團隊的嚴密副作用監控下,目前已有 12 名個案使用該等新藥,其中包含 3 名原先已無法治療的慢性病人,經重啟治療已順利治癒。

討論

臺灣在抗藥性結核病的防治及照護方面,雖已達到甚至超越國際水準,但以目前病人分類趨勢來看,納入「照護體系」的 MDR-TB 再治病人由 10 年前的超過 50%,降到近 3 年約 30%,雖然 MDR-TB 再治病人數逐年明顯減少,但在 MDR-TB 新病人數近 5 年下降趨勢緩慢,顯示「照護體系」的高品質醫療服務,減少了治療失敗及復發的發生,但是高品質的醫療並不能取代公共衛生工作的落實。雖然綜觀歷年 MDR-TB 新案占 TB 新案比例,仍持續維持在 1%左右,但目前

MDR-TB 感染者並沒有有效的 LTBI 治療可預防發病，因此 MDR-TB 新發生個案的下降仍需靠公衛的努力，尤其是個案監測及發現、接觸者匡列及檢查的落實，在個案發展具高傳染力之前能提早發現及介入治療，減少社區暴露的風險，才能阻斷新個案的發生。另外，臺灣與亞洲 MDR-TB 高負擔國家民間、商務交流頻繁，境外移入的 MDR-TB 個案亦為防治上的一大隱憂，這也仰賴公衛網絡來有效偵測與防治。

此外，目前「照護體系」補助係以論件計酬方式，若個案持續減少，則「照護體系」的存續亦將發生困難，例如部分居住偏遠山區且無地區護理人員協助每日施打二線針劑的個案，團隊須派專門車隊每日早、晚給藥。若「照護體系」收案數持續減少，每案照護成本隨之提高，漸使「照護體系」無法符合規模經濟。另在公共衛生防疫體系方面，因現代民眾對陌生人多有戒心，公衛人員接觸個案較以往更不易取得信任感，造成基層衛生防疫體系的業務亦加繁重，結核病公衛個管基層人力常顯不足，這些皆是未來維持目前抗藥性結核病防治成效的挑戰。

參考文獻

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>.
2. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, et al. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 581–3.
3. Yu MC, Suo J, Chiang CY, et al. Initial drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 890–4.
4. Chen YT, Lee JJ, Chiang CY, et al. Effective interventions and decline of anti-tuberculosis drug resistance in eastern Taiwan, 2004–2008. *PLoS One* 2012; 7(2): e31531.
5. Jou R, Chuang PC, Wu YS, et al. Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5): 871–2.
6. 黃淑華、王貴鳳、詹珮君等：我國多重抗藥性結核病防治策略演進。疫情報導 2012；28(18)：296–302。
7. Chen MY, Lo YC, Chen WC, et al. Recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170980.
8. 吳建中、吳玫華、陳盟勳等：臺灣地區醫療院所結核菌檢驗狀況調查。疫情報導 2006；22(4)：241–51。
9. 林宛璇、王顥頊、周如文：2015年臺灣結核病檢驗概況。疫情報導 2017；33(20)：382–7。
10. Chan PG, Lee PH, Liu CH, et al. Timeliness and Completeness of Molecular Screening among Populations with High Risk of Multidrug Resistant Tuberculosis

in 2010–2015, Taiwan. 30th International Congress of Chemotherapy and Infection; 2017 Nov 24–27; Taipei, Taiwan.

11. Sterling TR. Fluoroquinolones for the treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(12): S42–7.
12. 簡榮彥：Fluoroquinolones 抗藥性結核病。防癆雜誌 2015；夏季號：17–9。
13. 黃伊文：多重抗藥性結核病於臺灣之變遷與治療現況。中南盟臨床專刊 2010；3(2)：61–5。