

## 概述結核病防治研究進展

■ 周如文／疾病管制署結核病研究中心



結核病是可以被預防及治癒之慢性傳染病；2008-2018 年期間，全球已經成功治癒共約 5,800 萬結核病人。然而，2019 年世界衛生組織全球結核病年度報告指出：2018 年全球仍約有 1,000 萬新結核病人，其中約有 48.4 萬為 rifampin 抗藥或多重抗藥(multidrug-resistant)結核病人。再者，2018 年約有 145 萬人因為結核病而死亡，其中包含：約 25 萬 HIV 共同感染者及約 21.4 萬 rifampin 抗藥或多重抗藥結核病人。2018 年，臺灣一共確診 9,180 新結核病人，發生率為每 10 萬人口 39 例；rifampin 抗藥及多重抗藥結核病人則各有 76 位及 120 位。顯然，結核病對全球人類之健康福祉，仍然是極大之威脅。

2015 年世界衛生組織提出「終止全球結核病流行(End the global TB epidemic)之終極目標，並以「零個案、零死亡及零負擔，導因於結核病(zero case, zero death and zero suffering due to TB)為願景。期望以 2015 年為各指標之基線值，至 2035 年結核病發生率可降低 90%、結核病死亡率可減

少 95%，及沒有任何家庭會因為結核病而面臨災難性之財務負擔。為落實目標，世界衛生組織倡議各國應積極由三大主軸，規劃及執行結核病防治策略：(1)以病人為中心之整合性疾病照護與預防(Integrated patient-centered care and prevention); (2)果敢之防治政策及配套支援體系(Bold policies and supportive systems); (3)強化研究與創新(Intensified research and innovation)。其中，研究與創新主軸提供之防治技術、工具及相關實證甚為關鍵。

為達成 2035 年極具野心之目標，除提高現有工具之使用策略及對象外，更急須開發可即時引用之革命性創新工具，如：簡易且快速之新定點照護(point-of care)診斷工具、短期治療感染及疾病之新藥物、新有效疫苗之開發運用，以推行防治工作達成終極願景。因此，2015 年世界衛生組織公布「全球結核病研究之行動架構(A Global Action Framework for TB Research)」(<https://www.who.int/tb/publications/global-framework-research/en/>) 參考文件，做為 2016-2025 年全球或各國推動高品質結核病研究之藍圖。強調 2 大基本目標：(1)提升、促進及強化國家結核病研究及新創：尤其針對協助中、低收入國家，發展各國特定之結核病研究計畫及強化研究量能；(2)提升、促進及催化全球結核病研究：藉由倡導、分享創新及討論全球性結核病研究優先

議題，並發展與建置區域及全球結核病研究網絡及量能。此文件指明各領域研究範疇(如：基礎研究、轉譯研究、臨床研究及運用/實務研究等)，皆須強化及相輔相成。

2016 年，世界衛生組織接續又公布「發展國家結核病研究計畫之工具(A Toolkit for Developing A National TB Research Plan) ([https://www.who.int/tb/publications/TB\\_research\\_toolkit/en/](https://www.who.int/tb/publications/TB_research_toolkit/en/))。期望各國能就該國面臨之結核病相關挑戰，由國家防治結核病權責單位依循文件建議之架構及工具，逐步建置連貫性之必要行動方案。以藉由研究提供完整之科學證據，進一步制定及強化結核病治療及防治策略：(1) 工具一：建置國家結核病研究網絡 (Establishing a National TB Research Network)；(2) 工具二：回顧國家結核病防治活動及研究計畫 (Reviewing national TB control activities and research programmes)，瞭解流行現況、評估國家結核病防治計畫、健康醫療體系及研發量能等，供規劃研究議題；(3) 工具三：發展國家結核病研究計畫 (Developing a national TB research plan)，依據初步狀況評估協助開展差距(gap)分析及發展研究優先順序及實施策略。

至於，結核病研究發展所需之經費挹注，則持續由治療行動小組 (Treatment Action Group, TAG) 分析國際結核病研發投資之趨勢，並於 2019 年發表「2005-2018 年全球結核

病研究資助趨勢」報告。揭露 2018 年全球之結核病研究投資經費共為 9 億 6 百萬美元，相較於 2017 年成長 1 億 3 千 4 百萬美元，其中藥物開發約佔 75%、基礎研究佔 20%、轉譯研究佔 13%、疫苗研發佔 12%、診斷試劑佔 9% 及架構 (infrastructure) / 未特別分類佔 9%。其中，全球結核病研究經費最主要之撥注單位為美國國家過敏和傳染病研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) 及美國國家衛生研究院 (U.S. National Institutes of Health)。美國 NIAID 在 2018 年制定「結核病研究策略性計畫 (NIAID Strategic Plan for Tuberculosis Research)」，提出 5 大優先放之四海皆宜之議題及目標：

1. 增進對結核病之基礎知識 (Improve fundamental knowledge of TB)
  - (1) 瞭解人類結核菌潛伏感染階段，宿主及病原間之動態關聯及病理生理學 (pathophysiology) 關鍵。
  - (2) 瞭解人類結核病階段，宿主及病原間之動態關聯及病理生理學 (pathophysiology) 關鍵。
2. 以先進研究改善結核病之診斷
  - (1) 發現新穎之生物標誌物或生物特徵，供結核病之預防、診斷與預後判定、治療結果預測及耐藥性鑑定。
  - (2) 改善及發展準確及快速之診

斷試劑。

### 3. 加速研究改善結核病之預防

- (1) 支持設計和開發預防感染之候選疫苗，或防止發展成活動性結核病。
- (2) 識別免疫系統產生保護之相關因子。
- (3) 研究抗藥性和敏感性結核病之短程治療處方。

### 4. 支持研究改善各族群及年齡層之各樣態結核病之治療 (Support research to improve treatment for all forms of TB in all populations and age groups)

- (1) 發現、開發、評估新穎及改進之治療處方。
- (2) 瞭解及確認既有結核病藥物，以擴大其治療適用範圍。
- (3) 確立快速評估策略，以預防結核病人因藥物治療產生相關不良反應而導致永久性殘疾。

### 5. 發展工具及資源以增進對結核病認知、預防、診斷及治療之研究 (Develop tools and resources to advance research in understanding, preventing, diagnosing, and treating TB)。

- (1) 優化及/或開發對應人類結核病病況之動物模型，以支援基礎研究和產品開發所須。

- (2) 開發、標準化及共享工具，以促進結核病發展階段之產品測試、研究資源及數據/樣本共享。

- (3) 開發可評估人類低細菌量感染之結核病診斷工具。

- (4) 利用及擴大 NIAID 之現有臨床能力資源，以測試新候選治療結核病藥物及處方、診斷試劑及候選疫苗。

- (5) 促進跨領域學科之結核病研究，並支持初期新進研究者擴大研究範圍創新型研究團隊。

全球科技急速發展，日新月異。藉由前述之研究指引及資源，回顧 2019 年結核病防治工具及預防措施之發展皆有良好斬獲：

#### 1. 診斷試劑

有鑑於各式結核病(藥物敏感或抗藥、肺內外等)，有賴於及時之快速診



斷。結核病檢驗方面，世界衛生組織推薦使用之 GeneXpert MTB/rifampin (Cepheid, USA) 檢測方法，已推廣運用於全球 48 個國家。2019 年，世界衛生組織再次推薦條帶側流(lateral flow)尿液脂質阿拉伯甘露聚醣(lipoarabinomannan)抗原測試法，可運用於醫療院所內外 HIV 感染者(含兒童、青少年及成人)之結核病檢測(Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV, 2019 Update, [https://www.who.int/tb/publications/2019/diagnose\\_tb\\_hiv](https://www.who.int/tb/publications/2019/diagnose_tb_hiv))。

另外，潛伏結核感染檢測方面，美國食品藥物管理局 (United States Food and Drug Administration, FDA) 核准結核菌感染之定性間接檢測法，可併同疑似結核病個案胸部放射照影、風險評估及一般標準臨床檢測進行診斷。此方法係藉由檢測對 ESAT-6 及 CFP-10 抗原之 IFN- $\gamma$  免疫反應，以評估是否為結核菌感染者。

此外，Broad Institute 執行之結核菌基因體計畫大數據資料庫，持續提供關鍵之基因體多型性及與抗藥性相關之基因突變資料



，足以做為發展創新之定點照護(point-of care, POC)檢測試劑、快速抗藥性檢測設計之實證依據。

## 2. 治療藥物

2019 年已報導數種創新及改善結核病預防及治療之用藥策略及處方。一項 Brief Rifapentine-Isoniazid Efficacy for TB Prevention/A5279 隨機分派開放式(open-label)第 3 期臨床試驗結果，驗證孕婦共同感染 HIV 之青少年或成年受試者使用 1 個月 rifapentine 加上 isoniazid 之潛伏感染預防性治療處方，並不比使用 9 個月 isoniazid 單一處方之效果遜色。而且，較少副作用且受試者服藥完成率較高。

孕婦之潛伏感染預防性治療也有發現：TB APPRISE (IMPACT P1078) 是一項評估結核病高盛行國家之 HIV 感染孕婦之預防性治療研究。與產後婦女比較 isoniazid 治療之安全性及有效性。雖然，2 組婦女安全結果無明顯差異，但是孕婦組有較高之副作用發生率。因此，須研究其他孕婦可安全適用之預防性治療方式。

兒童之潛伏感染預防性治療也有進展：Transmission Investiguée de la Tuberculose Infantile (Titi) 研究，針對 4 個非洲國家之至少 2000 名 5 歲以下與確診結核病家戶接觸者兒童進行預防性治療，結果顯示使用 3 個月 rifampicin 加上 isoniazid 處方，具有 95% 保護效果。

多重抗藥性結核病之潛伏感染預

防性治療也有進展：NIAID 於 2019 年啟動跨 12 個結核病高負擔國家之「Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB) (NCT03568383)」第 3 期臨床試驗，受試者為高風險多重抗藥結核病人家戶接觸者(包含兒童、青少年及成人)，比較 26 天口服 delamanid 與口服 isoniazid 加上每日補充維他命 B6 之保護效果。期望由此試驗結果可制定新多重抗藥結核病預防指引，避免因多重抗藥結核病導致之痛苦、失能，甚至死亡。

2019 年美國食品藥物管理局 (FDA) 核准 pretomanid 新藥，可與 bedaquiline 及 linezolid 共同使用於多重抗藥及超級抗藥(extensively drug-resistant)結核病人治療處方。近期臨床試驗結果顯示治療成功率為 89%；更令人振奮的是，治療期程由原先 18 至 24 個月縮短至僅須 6 個月，嘉惠治療困難度極高之抗藥結核病人。另有其他研究正進行 pretomanid 新藥，使用於更簡化之結核病處方之可行性評估。

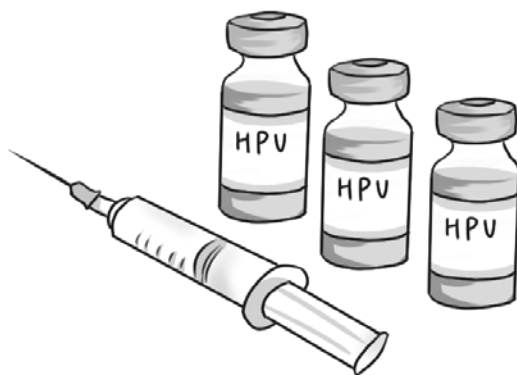
事實上，世界衛生組織已依據近期臨床試驗結果，2019 年 12 月出版「快速公布：治療抗藥結核病人之關鍵變更 (Rapid communication: Key changes on the treatment of drug-resistant tuberculosis) ([https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid\\_communications\\_MDR](https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR))」。建議：(1) rifampin 抗藥或

人可使用較短程及全口服之含 bedaquiline 處方；及(2) 超級抗藥結核病人在 operational 研究下，可使用 bedaquiline / pretomanid / linezolid 新處方。

此外，時至 2019 年底，結核病藥物開發進展上，有數種具潛能候選藥物正在不同藥物開發階段，包含有既有藥物新製藥劑型及針對特定抗藥機制所設計之新化學成分。

### 3. 疫苗

疫苗在臨床前或臨床試驗皆有令人振奮之良好結果：(1)發表在自然 (Nature) 期刊之一項臨床前試驗研究，證明以靜脈注射 (IV) 方式在恆河猴 (Rhesus monkey) 接種 BCG，可以保護猴子不受到結核菌之氣霧(aerosol)感染，且宿主會產生系統性 CD4+ 及 CD8+T 細胞免疫反應。證明不同於現行 BCG 皮下接種方式之靜脈注射策略是可行的；(2)另一突破性疫苗發表於新格蘭醫學雜誌，有關由英國 GlaxoSmithKline 公司創新開發之安全有效 M72\_AS01E 疫苗，係 Mtb32A 和 39A 兩個抗原組成之重組融合蛋白疫



苗，以 AS01E 為佐劑。完成 Phase 2b 共 3,575 位來自肯亞、南非及尚比亞之潛伏結核病感染者參與臨床試驗，結果顯示接種 2 劑疫苗後續追蹤至少 3 年，疫苗測試組與控制組比較有 49.7% 受試者人不會發展成結核病人，亦即 M72\_AS01E 疫苗之有效性 (efficacy) 為 49.7%；而且疫苗效果與性別及年齡層沒有顯著相關性。至於，後續若能證明 M72\_AS01E 疫苗與保護效果時程之關聯性，將是發展新一代疫苗之關鍵。

此外，2019 年有另一疫苗之 Phase 2b 臨床試驗 (NCT04152161) 證實 BCG 再接種 (revaccination) 可防止結核菌持續性感染；及數種新及有希望之候選疫苗包含：VMP1002、MTBVAC、H56、IC31 及具熱安定性之 ID93；GLA-SE 疫苗。

為促進開發有效之疫苗，NIAID 於 2019 年成立 3 個免疫學研究中心 Immune Mechanisms of Protection Against Mycobacterium tuberculosis (IMPAC-TB)，希冀藉由跨學門研究專家群瞭解不同感染或疾病階段之免疫反應，如：初次結核菌感染、潛伏結核病感染機制及轉化發展成結核病之控制因子等。

全球結核病研究策略規劃、經費支援及國際跨領域團隊之合作，使結核病防治所需之工具開發及實務運用，至 2019 年皆有突破性之發展。事實上，2018 年聯合國世界衛生大會針對終止結核病，要求世界衛生組織須提出結核

病研究策略，2019 年公布「全球結核病研究及創新策略 (global strategy for tuberculosis research and innovation, ([https://www.who.int/tb/research/GlobTBResStrategy\\_2019.pdf](https://www.who.int/tb/research/GlobTBResStrategy_2019.pdf)))」。為達成高品質結核病研究及創新之目標，提出 4 大需求：創造有利環境；提高經費投資；提倡及改善資料分享；提倡公平取得研究及創新之利益。期望 2020 年能延續先前累積成果，並發揚光大。

至於，臺灣在結核病相關之研究尚未能見樹又見林。宜由結核病防治相關主責機構，依世界衛生組織之參考文件盤點國內各項防治工作推展及評核所須，提出系統性規劃藍圖草案，並徵詢政府政策及科技部門、公私立研究單位及相關產業等，凝聚長期研究發展共識；後續組成各學門專家之跨領域研究團隊，維護公平公正審議程序及機制，並健全多元研究之人才及品質。除著重於醫療與公衛政策及業務應用研究外，更應加強新結核病工具研究，以符合社會公益及促進產業所需，最終達成 2035 年消除結核病之願景。

