

雖然過去幾年來，台灣的結核病防治在政府、醫界、公共衛生，以及防癆專家

的共同努力下，已有具體成果，而且發生及死亡流行曲線亦均呈現逐年下降走勢，但結核病在台灣至今每年仍有約 12,500 例新案發生，依世界衛生組織（WHO）標準，我國的流行至少較全球 30 個以上國家嚴峻，台灣仍屬於中度流行地區；而死亡方面，臺灣每年有近 600-700 人死於結核病，距離 WHO 設定邁入結核病控制基準，每十萬人口死亡率小於 1 人 [1]，仍有一段距離。而到目前為止，結核病每年新增的確定新案及死亡數仍為臺灣法定傳染病之首，因此了解個案的發生、追蹤治療結果和監測關聯指標，除有助掌握臺灣結核病流行趨勢外，亦是提供規劃防治策略及工作方向之必要手段。

材料與方法

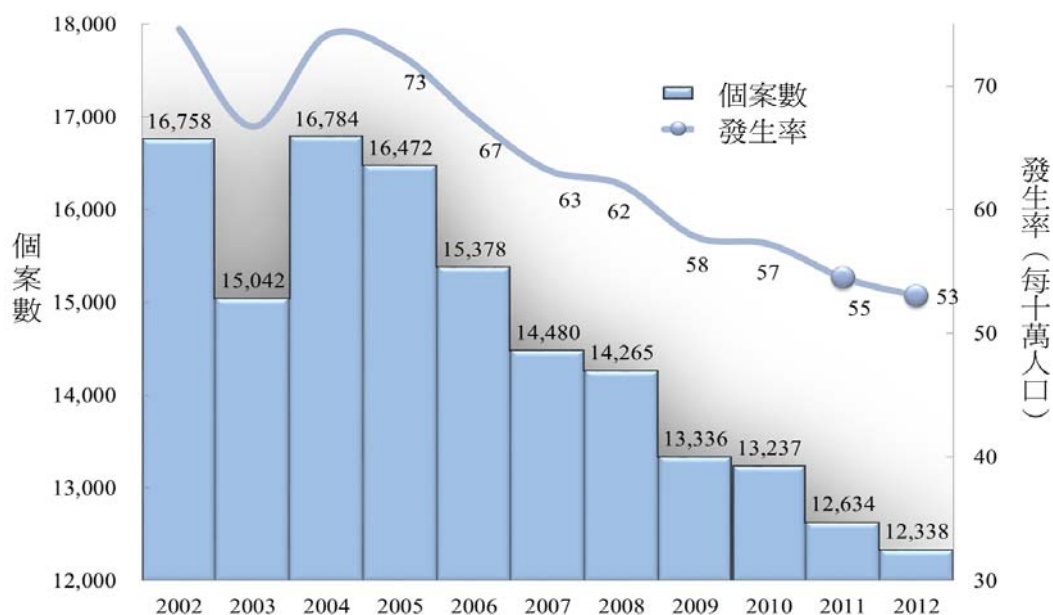
本描述性流行病學分析，係採用 2005 年迄今結核病全國資料庫之追蹤及就醫紀錄，並先以 MS SQL 語法及 EXCEL 2013 工具進行資料之檢核、除錯、分類及新增加值變數後，針對重點結核病發生及治療關聯指標進行描述說明。文中治療結果的定義與分類，係採用 2013 以前 WHO 結核病防治年報公布之版本 [2]，依個案世代追蹤 12 個月之結果為標準進行計算及結果歸屬。山地鄉定義則依內政部劃分為準，共有 30 個。

結果

一、結核病發生率

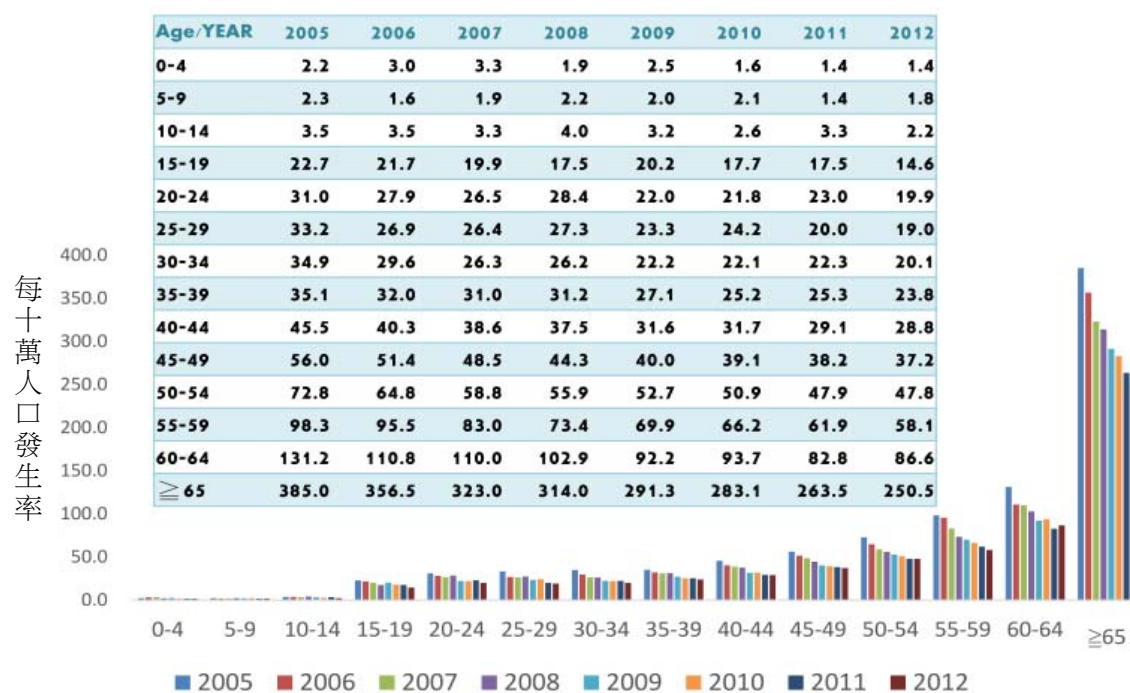
臺灣結核病新案數整體呈現下降趨勢，以結核病十年減半全民動員計畫實施前一年（2005 年）的 16,472 例為基準，2012 年新增確定病例 12,338 例，降幅 25%；由發生率來看，2012 年結核病發生率為 53（每十萬人口），較 2005 年的 73（每十萬人口）下降 27.4%。（如圖一）

若將 2005 到 2012 之結核病發生率取對數後，以最小平方法（Ordinary Least Squares, OLS）線性回歸計算進行推估，2014 年發生率將可降到 50（每十萬人口）以下，2020 年降到 40（每十萬人口）以下。



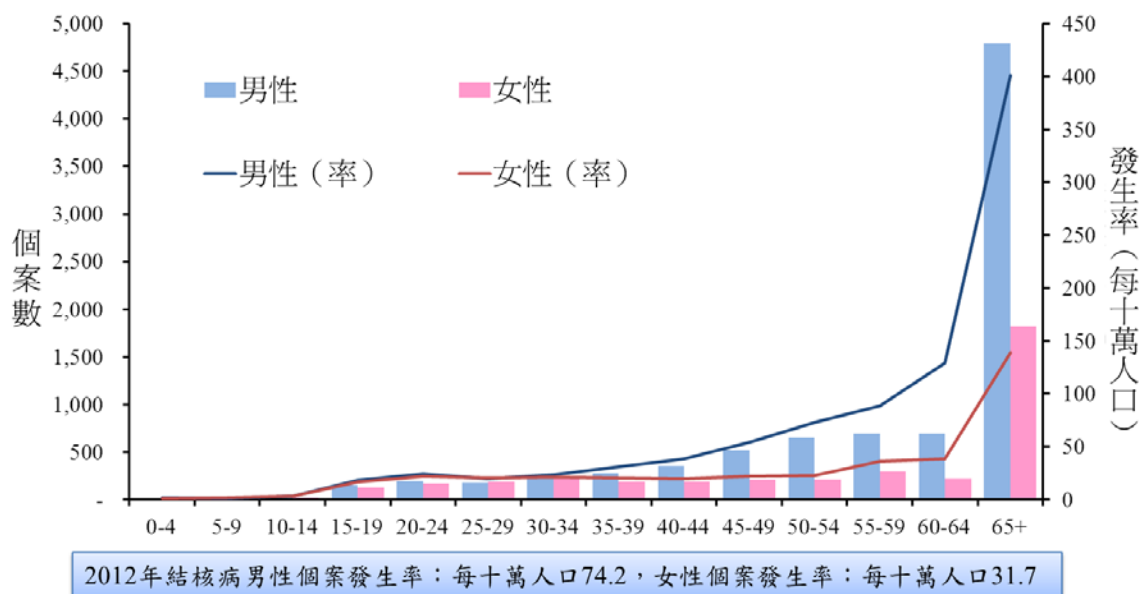
圖一、2002-2012 年臺灣結核病發生數及發生率

以年齡分佈比較，可發現個案數以 65 歲以上老年人口居多，2005~2012 年間其比率佔病例數總 51%~53%，明顯高於其他年齡層。而年齡別發生率部分，由圖二中可觀察到隨年齡增加而呈上升趨勢，且老年人口發生率約為國人 5 倍。但進一步觀察 2005~2012 年發生率變動情形，可發現 65 歲以上個案發生率降幅顯著，而其他年齡層個案雖亦有逐年降低趨勢，惟降幅相較並不明顯。



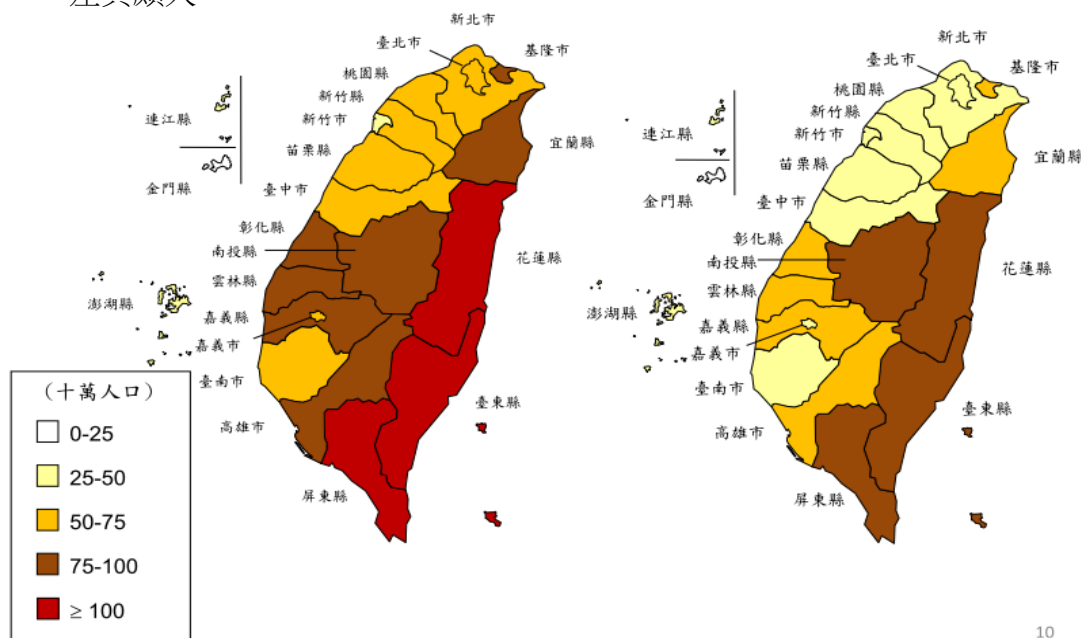
圖二、2005-2012 年臺灣結核病發生率年齡別分布

就性別而言，男性結核病發生數及發生率均高於女性，2012 年男性發生率為 74.2（每十萬人口），女性為 31.7（每十萬人口），由圖三中可發現男性為女性的 2.3 倍，且男女發生率的差異在中高年齡層以後益趨明顯。



圖三、2012 年臺灣結核病發生數及發生率之性別年齡別分布

在地理分佈方面，2012 年以花蓮縣、臺東縣、南投縣及屏東縣之發生率 75-100(每十萬人口)最高(如圖四)，發生率整體趨勢則為東部大於西部，南部大於北部。而 2005~2012 年各縣市別結核病發生率均已呈現下降，但各縣市降幅不一，差異頗大。



10

圖四、2005 年及 2012 年臺灣結核病發生率地理分布比較

進一步以山地鄉來看，臺灣山地鄉一直為結核病高發生率地區，2012 年山地鄉之結核病新案發生率為 193.3(每十萬人口)，約是全國發生率 53.0(每十萬人口)的 3.6 倍。但以 2005 年為基準，2005 年山地鄉發生率為 292.9，至 2012 年降幅達 34.0%(如表一)，整體已有明顯改善，尤其以高雄市茂林區、嘉義縣阿里山鄉及臺東縣達仁鄉的降幅最為顯著，惟部分山地鄉 2005 年至 2012 年發生率不降反升，雖個案數不多，仍值得注意。

表一、2005 年及 2012 年臺灣山地鄉結核病發生數及發生率變化

縣市別 鄉鎮別	2005		2012		發生率變動
	發生數	發生率	發生數	發生率	
台灣	16,472	72.5	12,338	53.0	-26.8%
山地鄉合計	585	292.9	385	193.3	-34.0%
屏東縣 獅子鄉	3	59.7	6	124.9	109.5%
臺東縣 蘭嶼鄉	1	27.0	2	41.8	55.2%
苗栗縣 泰安鄉	9	161.2	12	202.7	25.7%
臺東縣 海端鄉	10	214.4	11	250.3	16.8%
屏東縣 春日鄉	13	257.8	14	289.4	12.3%
南投縣 信義鄉	32	184.0	33	194.9	5.9%
屏東縣 來義鄉	11	138.9	11	143.4	3.3%
屏東縣 泰武鄉	7	141.3	7	137.9	-2.4%
桃園縣 復興鄉	33	301.3	31	290.9	-3.4%
屏東縣 牡丹鄉	12	241.8	11	225.5	-6.7%
花蓮縣 萬榮鄉	17	233.7	13	194.5	-16.8%
南投縣 仁愛鄉	83	534.6	59	378.4	-29.2%
花蓮縣 卓溪鄉	22	326.4	14	225.5	-30.9%
高雄市 桃源區	11	223.9	7	151.2	-32.5%
屏東縣 瑪家鄉	17	261.9	11	167.5	-36.1%
臺中市 和平區	15	134.9	9	84.7	-37.2%
屏東縣 三地門鄉	22	300.4	14	185.8	-38.1%
花蓮縣 秀林鄉	93	612.0	56	369.1	-39.7%
新北市 烏來區	6	119.9	4	67.2	-43.9%
臺東縣 金峰鄉	7	206.1	4	113.7	-44.8%
宜蘭縣 南澳鄉	21	355.9	11	186.3	-47.7%
新竹縣 五峰鄉	21	453.6	10	218.8	-51.8%
高雄市 那瑪夏區	10	287.8	4	124.6	-56.7%
宜蘭縣 大同鄉	25	431.7	11	185.7	-57.0%
屏東縣 霧臺鄉	5	178.2	2	65.9	-63.0%
臺東縣 延平鄉	15	400.6	4	112.5	-71.9%
新竹縣 尖石鄉	29	350.4	8	90.4	-74.2%
臺東縣 達仁鄉	14	352.3	3	77.0	-78.2%
嘉義縣 阿里山鄉	11	177.8	2	33.7	-81.0%
高雄市 茂林區	10	564.3	1	54.5	-90.3%

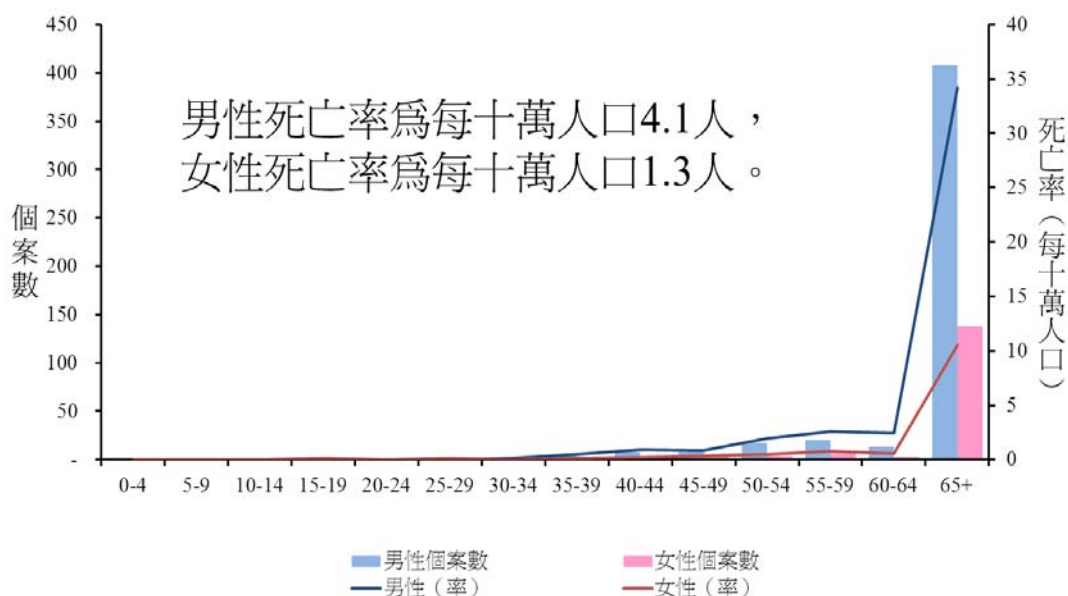
二、結核病死亡率

臺灣結核病個案死亡趨勢數逐年下降走勢（如圖五），死亡數由 2005 年 970 例，至 2012 年為 626 例；死亡率部分由 2005 年的 4.3（每十萬人口），下降至 2012 年為 2.7（每十萬人口），降幅 37.2%。相較於國際情形，臺灣在 WHO 全球估計結核病死亡率分布之分級圖示中位於在第二低的等級，死亡率介於 1-3.9（每十萬人口），在亞太地區間，與日本相當 [2]。



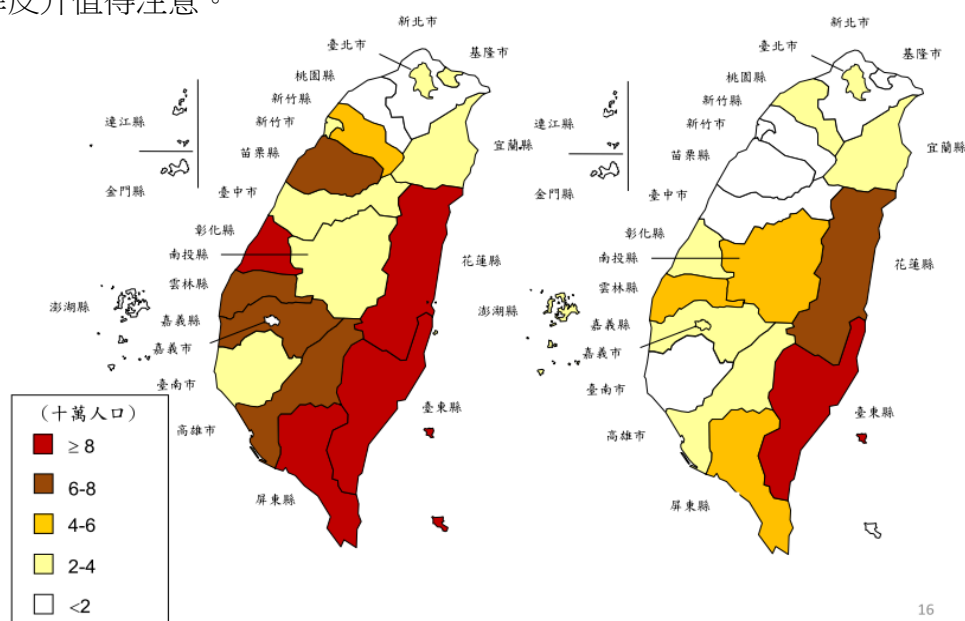
圖五、2002-2012 年臺灣結核病死亡數及死亡率

就年齡而言，2005~2012 年的死亡個案年齡層以 65 歲以上為主，約佔總數的 81.2%~85.6%。以性別來看，死亡個案以男性居多，2012 年男性死亡率 4.1（每十萬人口），女性 1.3（每十萬人口），如圖六所示，男性為女性的 3.2 倍。



圖六、2012 年臺灣結核病死亡數及死亡率之性別年齡別分布

在地理分佈上，東部地區死亡率較高，2012 年以臺東縣之死亡率大於 8（每十萬人口）最高（如圖七），而 2012 年南投縣、桃園縣及嘉義市死亡率相較於 2005 年不降反升值得注意。

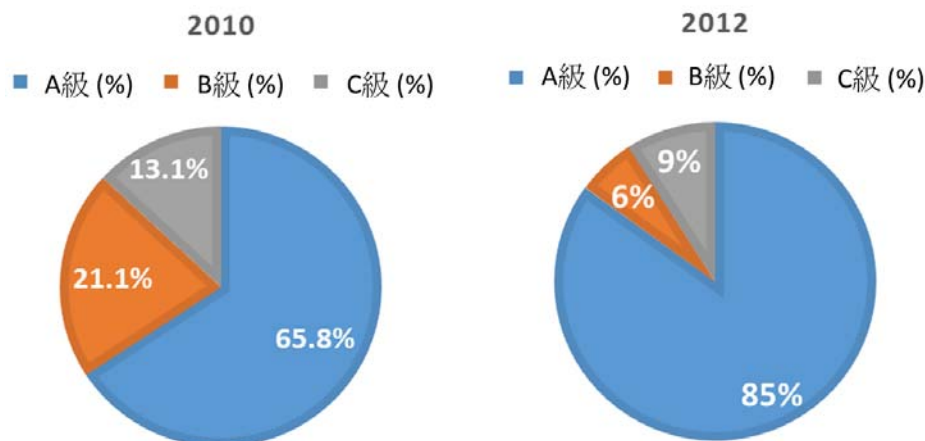


圖七、2005 年及 2012 年臺灣結核病死亡率地理分布變化

三、都治計畫品管分析

臺灣自 2006 年推動都治計畫（Directly Observed Treatment, Short-Course, DOTS），依 WHO 覆蓋率定義（DOTS population coverage）[3]，臺灣都治覆蓋率為 100%，無論城鄉，只要病患有意願，均能獲得都治的關懷送藥服務。若以各縣市接受都治的結核病病患比率而言，至 2012 年，全國平均之都治執行率已達 96%，除金門縣、連江縣之個案數過少緣故外，其餘縣市執行率均在 90% 以上。

在都治品管部分，為適當管理及了解關懷員執行計畫的落實程度，將初次查痰細菌學陽性個案親自關懷情形分 3 級進行評估：專案都治二個月內親自關懷率 $\geq 70\%$ 且全程親自關懷率 $\geq 60\%$ 者列 A 級；專案都治治療全程親自關懷率 $\geq 60\%$ 者列 B 級；除 A 級及 B 級以外者歸類 C 級，此外並輔以抽樣調查進行外部稽核。以 2010 年與 2012 年進行比較，親自關懷率達 A 級的比率已由 65.8% 上升至 85%（如圖八）。



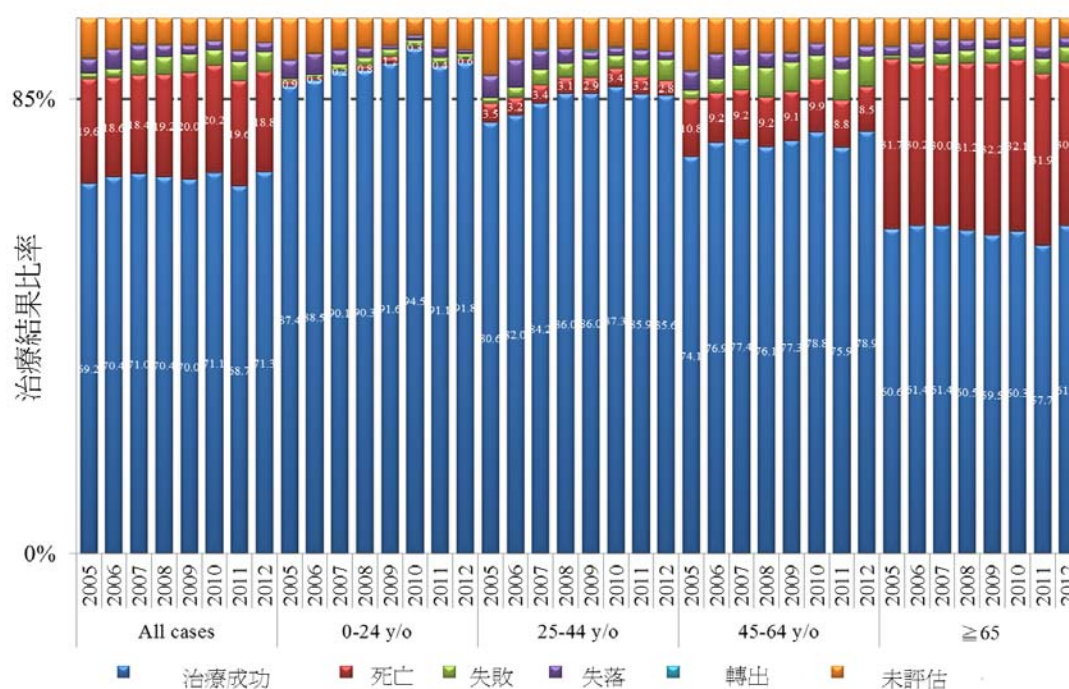
圖八、2010 年及 2012 年結核病痰塗片或培養陽性個案都治親自關懷比率

四、世代追蹤治療結果分析

以 2005-2012 年通報個案，進行 12 個月的世代追蹤治療結果分析，從表二可發現 50 歲以下的青壯年族群治療成功率在 2012 年達 86%，符合 WHO 85% 以上目標 [4]；而老年人口部分，由於其他癌症、糖尿病等共病的因素影響，死亡的比率居高不下，使治療成功率呈現較低結果。值得注意的是，每年仍一定比率的個案無法於 12 個月內完成治療（如圖九），除導因於抗藥、副作用或不合作等因素外，確切原因仍需進一步探討。

表二、2005-2012 年結核病個案 12 個月追蹤治療結果

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<50 y/o								
治療成功	80.5	82.5	84.5	85.1	85.3	86.9	85.4	86.0
死亡	3.9	3.5	3.4	3.7	3.9	3.8	3.7	2.9
(1) ≥50 y/o								
治療成功	64.3	65.3	65.6	64.3	64.4	65.6	62.8	66.5
死亡	26.4	24.9	24.4	25.6	25.8	25.9	25.2	23.9
(2) ≥65 y/o								
治療成功	60.6	61.4	61.4	60.5	59.5	60.3	57.7	61.3
死亡	31.7	30.2	30.0	31.2	32.2	32.1	31.9	30.5

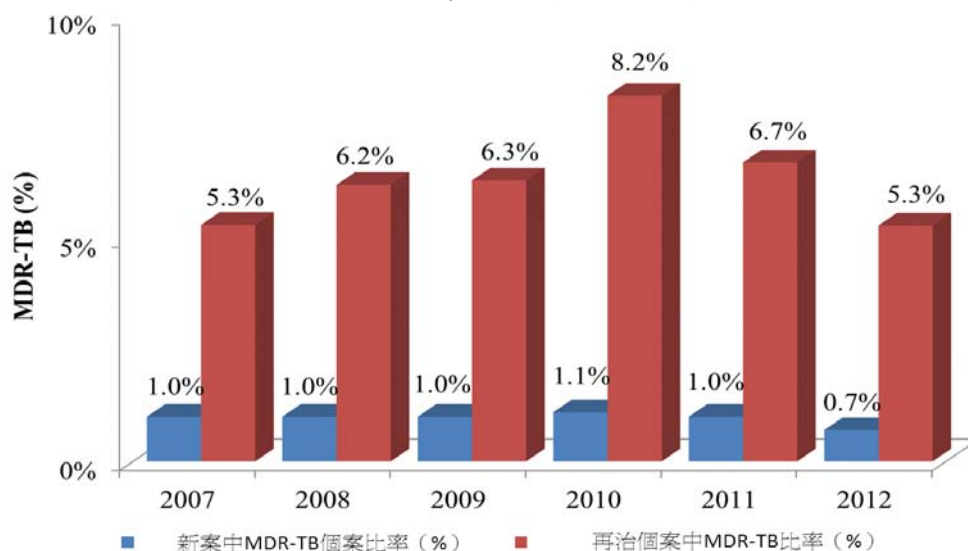


圖九、2005-2012 年結核病個案 12 個月追蹤治療結果（年齡別）

五、抗藥分析

臺灣結核病新案中，任何一種抗結核病藥物出現抗藥比率約 14%，再治個案則約 23%，且無論因前次治療失敗、失落再重啟治療，或已宣告完成治療的個案復發再治，其抗藥的情況都比新案明顯嚴重。

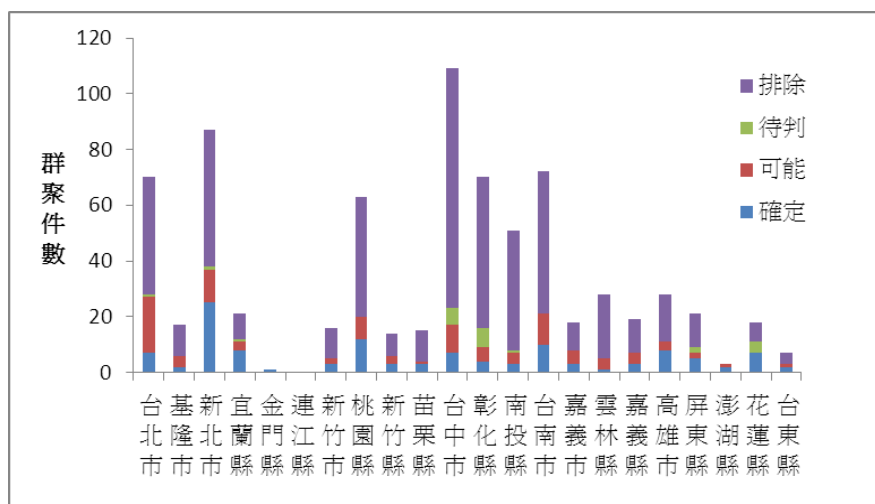
在 MDR-TB 監測方面，台灣自 2010 年起有較完整全面性的抗藥監測資訊，整體而言近三年來，再治個案中 MDR-TB 之比率由 2010 年的 8.2% 下降至 2012 年的 5.3%；不過 MDR-TB 佔新案之比率則維持在 1% 上下（如圖十）。



圖十、2007-2012 年結核病新案及再治個案中 MDR-TB 之比率變化

六、群聚分析

台灣結核病群聚事件自 2006 年起逐步納入系統常規監測，依近 3 年的統計，2011~2013 年分別有 158、166 及 122 件，確定案件分別為 27、23 及 12 件，疫調追蹤查證後確定案件比率約為 10~15%。如以近 3 年確定案件，進行機構類別比較，可發現主要為校園（25 件）及人口密集機構（18 件）；就縣市別分布而言，近 3 年累計案件數較多者為新北市（11 件）（如圖十一），確定案件占通報件數比率較高者則為新竹市（37.5%）、宜蘭縣（36.4%）。但 2013 年之部分通報個案仍有少數尚待確認，且縣市群聚案件之發生原因不一，故解讀時仍須謹慎。



圖十一、2006-2013 年結核病群聚事件縣市累計分佈

討論與未來挑戰

一、人口老化

在上一個世紀開始，所有工業化國家歷經前所未有的人口變遷，從傳統的高出生高死亡，轉變為低出生低死亡的現象，國家因而轉為老化的人口型態。我國 65 歲以上老年人口比率，在 1993 年底突破 7%，宣告步入高齡化國家之列。依照內政部資料顯示：我國老年人口所占比率持續攀升，2013 年底已達 11.5%，約 269 萬人；度量人口老化程度之老化指數已達 80.5%，近 10 年已增加 33.9 百分點。2013 年老化指數雖較加拿大、歐洲主要國家及日本等為低，但較美國、紐西蘭、澳洲及其他亞洲國家為高。[5]

由於在未來的數年之間，戰後嬰兒潮陸續邁入老年，老年人口即將大幅上升，再加上出生率持續下降，老人所佔總人口的比率推估將於 2018 年超過 14%，使我國成為高齡（aged）社會，2025 年的比率將再超過 20%，我國將邁入成為超高齡（super-aged）社會。[6]

我國 2012 年結核病發生數 12,338 人，其中 65 歲以上老年人口比率 52.1%，若以發生率而言，老年人口發生率為每十萬人口 250.5，若與 65 歲以下必較，相對危險性高達 8 倍以上，雖近幾年該年齡層發生率降幅近 35%，然而老年人口的快速增加，預期不僅只是老年人口個案的增長，疾病高發生率負擔仍在，再加上其他共病及慢性疾病的影響，治療成功率仍將很難達到 WHO 的標準。為有效監測及依年齡層規劃不同防治策略，未來仍應持續監測各年齡層指標動態變化。

二、青壯年族群的感染與群聚事件

我國年輕族群結核病發生率雖呈下降趨勢，但降幅相較於發生率高的老年人口並不理想，校園群聚、職場個案更常引發管理紛爭與各界關注。尤其相對於老年人口的退休在家，而年輕族群仍在學、在職特性，社交活動範圍廣，使得輕壯年感染者管理及其密切接觸者匡列追蹤，將是未來關係整體發生率趨勢的重要指標。

此外，近年偶見規模較大的校園群聚事件發生，由於接觸者量大、追蹤期長，且分布範圍常橫跨多個縣市，因此更需整合有利的工具協助認定個案間的關聯。目前 CDC 中央傳染病追蹤管理系統，已著手整合實驗室菌株比對結果資料，藉由菌株族系有助於協助判斷感染個案間的關聯和傳播鏈，以彌補慢性病在疫調上的困難；在整合地理座標資訊應用部分，則將導入最小統計區之使用，以不同角度檢視關聯，使群聚事件提早獲得有效管理。

三、WHO 公布新版結核病通報定義框架 [7]

2013 年 WHO 為因應新增的結核病通報與檢驗方式，正式公告「WHO 結核病通報定義框架 - 2013 年版」（下稱：通報框架）。於 2013 年 4 月對外發布。本文以表三將新舊版 WHO 通報框架進行簡單比較。

WHO 修正通報框架原因有下列幾個因素：

- (一) 核准的快速診斷工具（WHO-approved rapid diagnostics (WRD)，例如 Xpert MTB/RIF2 已陸續在全球多處廣為應用，預期在許多地方將取代傳統的細菌學

診斷。然而 WRD 的檢驗結果在 2006 年版本的通報標準，無法被妥善歸類；且利用 Xpert MTB/RIF 檢驗之 Rifampicin 抗藥的病人，在現有實驗室的標準，以及治療登記的項目無法歸類，也無法有合適分類供記載。

- (二) 現有細菌學確診的定義需同步修正，將使用 WRD 檢驗的結果納入。
- (三) 將過去英文表達較有「價值判斷性」的用法，修正為較為合適的表達方式
 - 1. Defaulter 改為 Lost to follow-up（失落，失去追蹤）
 - 2. TB suspect 改為 Presumptive TB case（疑似結核病個案）
- (四) 簡化現有治療結果中「治癒」的定義。
- (五) 針對 MDR-TB 世代追蹤治療結果，將治療失敗（treatment failed）定義修正，以便將「仍然治療中」（still on treatment）的個案納入結果。

治療失敗定義修正為：由於至少兩種抗結核藥物，因下列因素需治療終止或永久改變處方：加強期（intensive phase）治療結束後缺乏痰培養陰轉結果；或在痰培養陰轉後，在持續期（continuation phase）的痰培養轉陽性；或對 fluoroquinolones 或對二線注射藥物產生續發性抗藥證據（evidence of additional acquired resistance）；或藥物不良反應（adverse drug reaction, ADR）。

由於 WHO 修訂了失敗定義，將培養結果未改善者一併納入，此作法與現行台灣個案管理實務上的作業更趨一致，然依此標準可預期核定為失敗之比率必定明顯增加，治療成功率亦將因分類競合影響略降，應儘早予各界及衛生機關知悉，以正確解讀溝通。

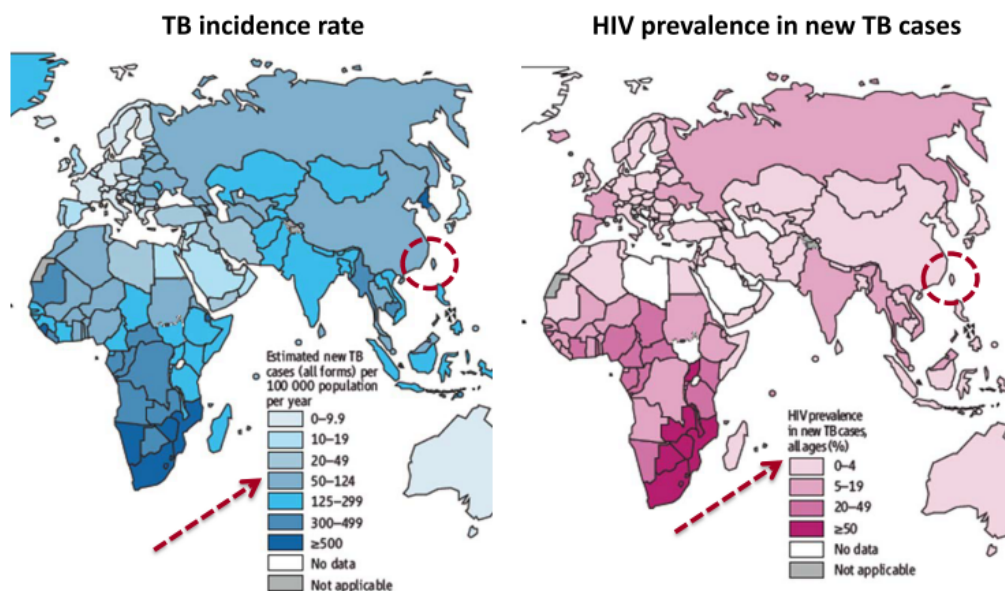
表三、WHO 結核病通報定義框架新舊版比較

結核病治療果分類 (非抗藥性個案適用)	2013 年新版	2006 年舊版
治癒	有細菌學證據的肺結核病人，在治療最後一個月塗片或培養陰性者，且治療過程中至少有一次陰性證據。	痰塗片陽性病人，在治療的最後一個月為痰陰性，且治療過程中至少有一次痰塗片陰性。
失敗	結核病個案，其塗片或培養在治療後第 5 個月或以上仍然為陽性者。	初查痰塗片陽性個案，其痰塗片在第 5 個月或以上治療仍為陽性者。
完成治療	結核病個案治療完成且沒有失敗證據。但有可能因沒做檢驗，或檢驗結果未知，治療最後一個月，沒有證據顯示塗片或培養結果；但須在治療過程中至少有一次陰性證據。	病人完成治療但沒有符合治癒或失敗的標準。
失落	英文改為 Loss to follow up，結核病個案沒有開始治療，或中斷治療超過 2 個月或以上。	病人中斷治療超過 2 個月或以上。
轉出併入「未評估」	此分類取消，併入「未評估」。	病人遷移到其他通報單位且結果未知。

四、HIV/TB 共同感染

在臺灣，青壯年是國內愛滋感染者的重點監測族群，與全球相較，臺灣 2012 年結核病新案中之 HIV 盛行率在 WHO 的分級圖示中，位於 0-4% 的最低等級（如圖十二）。依據 2012 年監測資料顯示，若以結核病新案為分母，其中罹患愛滋病者當分子，HIV/TB 比率為 0.75%（男性：1.02%，女性：0.14%）；而其中 15-49 歲結核病新案中愛滋病個案比率已達 2.42%（男性：3.76%，女性：0.18%），故建立結核病與愛滋病共同管理與防治體系，已是目前重要工作項目。

WHO 呼籲，結核病合併愛滋感染使得全球結核病防治工作受到極大挑戰，愛滋感染者罹患結核病的風險除了是未感染者的 50 倍以上之外，結核病患共同感染愛滋，因受感染者的免疫系統不佳，治療成功率更差；同時也因為未持續服藥以及診治問題，使得結核病菌產生抗藥性的機會也更多 [8,9]。



圖十二、2012 年全球結核病發生率及新案中 HIV 盛行率分佈估計

WHO 建議 HIV/TB 合作模式有下列幾項：利用結核病防治體系與轉介服務，進行 HIV 檢測與關懷、在檢測後進行個案照護。利用愛滋病防治體系與轉介服務，進行結核病的篩檢、診斷與治療、篩檢後的個案照護。HIV/TB 在同一個機構提供整合服務（同時間、同地點）。此外，全國疾病監測體系對於個案的有效分類，亦是本次 WHO 在新通報框架之重要改變，該分類與簡要定義如后：

HIV 陽性 TB 個案 (HIV-positive TB patients)：結核病（細菌或臨床確診）個案有文件證明 HIV 陽性者（如 HIV 之 ART 治療中）或在 TB 診斷時有執行 HIV 檢驗陽性者。

HIV 陰性 TB 個案 (HIV-negative TB patients)：結核病（細菌或臨床確診）個案有證據顯示 HIV 陰性者，或在 TB 診斷時有執行 HIV 檢驗陰性者。如後來追蹤過程，發現 TB 個案為 HIV 檢驗陽性者，應修正為 HIV 陽性個案。

HIV 狀況未知 TB 個案 (HIV status unknown TB patients)：結核病個案之 HIV 檢驗結果未知。如後來追蹤過程中有檢驗結果，應改適當分類 [7,10]。

五、外籍與境外移入個案之管理追蹤

由於我國產業結構改變，勞動密集產業有很大比例仰賴外籍勞工從事營造、社福等工作，再加上出國經商、就學旅遊及新移民因素，間接也使登記收案的外籍結核病個案逐年增加，由 2008-2012 年監測數據來看，整體外籍結核病個案數增加為原來的 1.6 倍，外籍勞工類別個案數增加為原來的 2.2 倍（如表四）。

表四、2008-2012 年外籍結核病個案數來源統計

	2008	2009	2010	2011	2012
總數	449	450	484	580	706
外籍勞工	215	246	279	374	481
外籍人士	87	77	81	72	95
外籍配偶	138	112	108	117	108
中國大陸籍配偶	9	15	16	17	22

目前台灣外籍勞工主要來自東南亞等國家，而留境治療政策已有改變，感染結核病之丙類外籍勞工將不是全數遣返母國，可以有機會留在臺灣接受治療；再者，來自中國大陸及東南亞國家之外籍配偶融入臺灣成為新移民。面對來自高負擔國家的外籍人士的增加，需有更積極妥善的管理機制，以加速個案發現及落實治療。而至中國大陸、東南亞投資之臺商及工作者入出境頻繁，如同時為結核病個案極不易固定就醫與追蹤，出境後規則服藥狀況及定期檢驗追蹤，亦是將來結核病防治上必須面對的重要課題。

參考文獻

1. Christopher Dye, Philippe Glaziou, Katherine Floyd et al. Prospects for Tuberculosis Elimination, Annual Review of Public Health, Vol. 34: 271-286, March 2013.
2. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2013. Available at: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1
3. World Health Organization: DOTS population coverage, Methods: Monitoring the detection and treatment of TB cases. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2004/03_methods1/en/index4.html
4. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy. Lancet 1998; 352: 1886-91
5. 內政部統計處：102 年底人口結構分析。
http://www.moi.gov.tw/stat/news_content.aspx?sn=8057
6. 國家發展委員會（前行政院經濟建設委員會）：中華民國 2012 年至 2060 年人口推計。
<http://www.ndc.gov.tw/dn.aspx?uid=11723>

7. World Health Organization: Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
 8. World Health Organization: Address TB/HIV, MDR/XDR-TB and other challenges. Available at: <http://www.who.int/tb/challenges/en/>
 9. World Health Organization: Surveillance of drug resistance in tuberculosis. Available at: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/surveillance/en/>
 10. World Health Organization: WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng.pdf
-

結核病實驗診斷技術與實務應用

莊珮君、黃偉倫、吳玫華、張筱玉、王亭方、周如文

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

摘要

結核病主要是由結核菌群引起的傳染病，是臺灣個案最多的傳染病也是公共衛生上嚴峻的挑戰，細菌學的研究檢驗為防治上重要關鍵之一。有鑒於結核菌生長緩慢及生物危害等特性，世界衛生組織自 2006 年開始，陸續建議數項新發展的結核病診斷技術與工具及運用政策與指引，如：結核菌液態培養法、側向流量免疫層析檢測法及分子生物快速鑑定與抗藥性檢測法，引導結核病診斷與治療策略的重大變革；此外，也由於結核菌全基因序列完成後，發展出的數種基因偵測及分型技術，大幅增進公共衛生上的調查力度。疾病管制署依照實驗室安全等級及檢驗量能分級，視病人類別及檢測項目，依循評估、導入及推廣等階段，視資源逐步將各項新技術運用防治實務上的檢驗流程中，全面改善與提昇台灣結核病檢驗服務，以期更符合疾病防治的目標。

關鍵字：結核病、實驗室診斷、疾病防治

結核菌群與結核病

結核病在臺灣是法定傳染病，其病原菌是結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)。最早於 1882 年 3 月 24 日由德國醫師羅伯特柯霍(Dr. Robert Koch)成功的以顯微鏡觀測到體外(*in vitro*)培養出的結核菌。世界衛生組織預估 2012 年全球的 860 萬例結核病患中，有 570 萬例(66%)為未經過治療的新案，有 45 萬例(5.2%)為多重抗藥性結核病患。總共有 130 萬人因為結核病而死亡。由於，愛滋病毒感染/愛滋病(HIV/AIDS)的盛行，造成約有 110 萬人共同感染愛滋病毒及結核菌〔1〕。此外，結核菌對抗結核藥物產生多重及超級抗藥性，使得可使用適當治療藥物變得有限或甚至於無法治療。已有 92 個國家通報超級抗藥性結核病例，約占多重抗藥性結核病患的 9.6%〔1〕。再者，結核病係藉由空氣傳播，感染源阻斷不易。臺灣施行結核病防治計畫已經超過五十年，疾病盛行率和死亡率雖有明顯下降，卻仍有許多新的病例產生，至 2012 年仍有 12,336 確診的結核病個案。因此，結核病在臺灣仍是一項急待解決的公共衛生問題〔2〕。細菌學檢驗是有效防治結核病的基本要件之一，全世界結核病的實驗室診斷尚存嚴重缺點，例如現行的檢驗方法需要數週才能得到確認的最終結果，致使病人等待期間可能得不到治療或接受無效的治療、導致抗藥性的產生，並使病人在社區內持續傳播結核菌。有鑒於結核菌生長緩慢約 20 小時分裂一次的特質及傳統檢驗方法耗時的限制，可藉由交叉運用快速檢驗方法，早期發現結核病患、佐助醫師進行臨床診斷與治療效果評估，更使結核病的防治策略，有科學實證基礎。緣此，衛生體系提供結核病臨床檢驗機構的服務量能與報告時效性，直接攸關結核病個案發現、短程直接觀察治療(Direct Observed Treatment Short-Course, DOTS)、阻斷傳播鏈等成效。因此，結核病檢驗與效能成為國家結核病防治方案(National Tuberculosis Program)中重要課題之一。

結核病檢驗技術與方法

一般結核病的傳統檢驗包含四種項目：顯微鏡檢查、細菌培養、菌種鑑定及抗藥性試驗(drug susceptibility testing)。全球大多數資源有限國家仍然只在使用 120 年前，就已經發明的非常老舊塗片鏡檢技術。鏡檢結果能迅速提供抗酸菌感染的初步診斷，後續能監測病人接受治療的進展，亦可作為直接藥物感受性試驗時稀釋倍數的參考。該方法的敏感度對於一般檢體僅有 40%至 60%，每毫升中抗酸菌數約需有 5,000-10,000 才能由塗片鏡檢驗出；若為孩童、結核菌群及愛滋病毒共同感染者的檢體，則降低到 20%。此方法的準確性與檢體品質及細菌量、人員訓練及工作態度相關。此法敏感性與專一性不高。再者，鏡檢方法需要病人回診時再送回後續痰檢體的做法，病人必須負擔回診交通及掛號等額外費用，可能導致無法完成標準診斷，也因此造成病人流失而延遲必要的治療。至於細菌培養方法與鏡檢比較則較為敏感，敏感度為 80%至 85%，特異度為 98%。但是固態培養法的使用，仍需耗時 4 至 8 週。遑論結核病的確診仍然需要經過菌種鑑定的步驟，若實驗室所使用生物化學方法，需要再等待約 3 週不等。一旦經鑑定為結核菌群後，則需要再進行為期 4 週的抗藥性試驗。

新一代發展的實驗室臨床檢驗技術及方法，須具經濟效益及容易被臨床實驗室運用於例行性檢驗的特性。世界衛生組織已於 2006 年至 2010 年間推薦數種新檢驗技術：

- (1) 液態培養系統：2006 年獲世界衛生組織推薦使用。技術為利用螢光偵測細菌產生耗氧情形，以判定陽性培養與抗藥性結果〔3〕。因為商業化產品周邊耗材與試劑產品是由特定公司專屬供應，設備與培養基相對昂貴。疾病管制署規範亦均要求臨床檢體同步使用固態及液態培養基進行培養，以增取檢驗時效及提高陽性率。目前也已被認可實驗室採用。就檢驗時效而言，將可大幅縮短陽性檢驗結果由 6 週縮短至 2 週(7 至 14 天；陰性結果需觀察 42 天)，並可提高培養陽性率；然必須要注意液態培養污染率高的缺點，建議控制在 7%至 8%。至於抗藥性檢測部份，液態培養系統抗藥準確性，依藥物仍有一定的不準度。也因為含藥物試劑組售價昂貴，目前臺灣只有少數臨床檢驗實驗室採用。
- (2) 菌種鑑定試驗：世界衛生組織於 2007 年建議使用，設計概念為條帶式的菌種鑑定(strip speciation) 技術。主要運用於液態培養的陽性培養液，先經鏡檢確認內含抗酸菌後，再以側向流量免疫層析檢測法(immunochromatographic test, ICT) 偵測是否含有結核菌群分泌的特定 MPT64 抗原，可在 15 分鐘內完成試驗及判讀。雖然容易操作，但由於加熱不活化菌液檢體會破壞蛋白質結構，必須以活菌檢體進行檢測，故必須在負壓的環境下執行。此技術已由參考實驗室完成評估並推廣臨床實驗室使用，報告時間指標已縮短至 7 天，大幅提昇時效性。必須注意有些結核菌群，如 *Mycobacterium bovis* 亞株，不具有本試劑所依據設計的 MPB64 抗原；而且，如果結核菌群在 mpb64 基因發生變異，有可能產生偽陰性。然而，不同商用廠牌會與少數非結核分枝桿菌會有交差反應。所以，建議針對檢測陰性檢體，後續觀測固體培養基上的培養結果，並以分子生物方法進行最後鑑定〔4〕。

- (3) 分子抗藥性檢驗：包括利用分生線性探針檢測法(line-probe assay)分析抗藥性基因的突變點的 INNO-LiPA Rif.TB (比利時 Innogenetics NV 公司)及 GenoType®MTBDR_{plus} (德國 Hain Lifescience GmbH 公司)；及以即時聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 為主的 Xpert MTB/RIF (美國 Cepheid Inc.公司)。以上試劑費用昂貴，亦需要有適合的硬體設施，人員操作技術要求高，需注意避免因為檢體間污染造成偽陽性。世界衛生組織於 2008 年，建議推薦使用 GenoType®MTBDR_{plus} 1.0 商品化試劑組於多重抗藥(至少對 isoniazid, INH 及 rifampicin, RIF 產生抗藥性)結核菌群之快速檢測。適用範圍為陽性培養菌株或痰塗片陽性檢體〔5〕。該試劑將主要與 INH 及 RIF 抗藥有關的基因(包括 *rpoB*、*katG* 及 *inhA* regulatory region)突變位點設計成探針，用以檢測經由 PCR 放大的結核菌群核酸是否具有對應的抗藥基因突變，以判定是否具有藥物抗藥性。2010 年世界衛生組織建議推薦使用 Xpert MTB/RIF 試劑，其可於 2 小時內同時完成結核菌群鑑定與 RIF 抗藥性檢測。該試劑乃將結核菌群特有的 16S 序列及與 RIF 抗藥有關的 *rpoB* 基因突變位點設計成探針，進行專一性偵測。雖然設備及試劑昂貴，但是技巧門檻低易於操作，唯一人工操作步驟是添加檢體的處理試劑。結果顯示 Xpert MTB/RIF 試劑檢測方法，於第一套痰檢體中檢測塗片陽性培養陽性和塗片陰性培養陽性的敏感性，分別為 98.2%和 72.5%，專一性為 99.2%；相較於傳統藥物感受性試驗，Xpert MTB/RIF 試劑檢測方法對 RIF 抗藥的偵測敏感性和特異性，分別為 97.6%和 98.1%。此方法不會受到非結核分枝桿菌的干擾〔6〕。

此外，運用基因體學以多種不同結核菌群基因標的 (genetic marker)，已發展出數種基因分型方法。目前，IS6110 限制酶片段長度多型性(restriction fragment length polymorphism, RFLP) 方法為結核菌群基因最終分型判定的標準〔7〕。然而，由於 RFLP 需先經細菌培養以獲得足夠的 DNA 量才可執行，所需時間較長且步驟繁瑣；並且對於低 IS6110 套數 (copy number) 的菌株其 RFLP 鑑別力 (discriminatory power)較低。因此，利用 PCR 進行的分析方法，如：間隔寡核酸分子分型法(spacer oligonucleotide genotyping, spoligotyping)〔8〕及結核菌散置重複單元-可變重複序列(mycoobacterial interspersed repetitive units-variable number tandem repeats, MIRU-VNTR)〔9〕等可縮短鑑別時間，並可同時進行大量檢體之分析。然而，spoligotyping 對菌株鑑別力最低，而 MIRU-VNTR 則因為全球地理區盛行的菌株基因型有異，因此尚未達成最後使用基因位點組合標準化的共識。所有基因分型結果後續以 Bionumerics (比利時 Applied Maths 公司) 分析軟體進行影像或數字形式的資料儲存，並以 unweighted pair-group method using arithmetic averages (UPGMA)演算方法分析相似性，將具相似基因型之結核菌群分類，定義菌株基因型以建立病患菌株基因資料庫，再與流行病學資料連結，製成可供比對型式的數位化資料與資料庫。建立基因相關生物資訊資料庫，可以菌株的基因型別追蹤結核病的流行趨勢與傳播型態，瞭解結核病分子流行病學，若能連結臨床資料進一步綜合分析，則可供制定結核病防治政策參酌。

實務應用

台灣的結核病臨床檢驗架構及健保經費給付制度完善，臨床結核病檢驗方法學上，疾病管制署除了使用行之有年的傳統技術外，也已推廣液體培養系統與快速 ICT 鑑定技術，認可實驗室有 69.2% 於 21 天完成培養報告及 94.6% 於 7 天完成鑑定報告，大幅縮短原有固態培養 30 至 35 天及生物化學鑑定方法 21 天的報告時效性。此外，抗酸菌塗片顯微鏡檢查 24 小時(扣除非工作日)達成率 99.1%，抗藥性試驗 28 天達成率 89.4%〔10〕。但是，由於世界衛生組織推展的商業化分子檢測項目(GenoType[®]MTBDR_{plus} 及 Xpert MTB/RIF) 受限於設備與試劑昂貴、硬體設施標準與操作人員技術等因素，目前疾病管制署僅能針對特定族群，如：治療失敗、失落及復發個案、多重抗藥結核病接觸者、特定山地鄉疑似結核病個案、居住於高結核病負擔國家超過 1 個月及群聚事件個案等，進行痰檢體快速篩檢。

至於疾病管制署參考實驗室則提供一般實驗室未能例行性執行的臨床檢測項目，例如：(1) 二線藥物抗藥物試驗及監測：針對多重抗藥或 RIF 抗藥的結核病個案提供共 13 種二線藥物檢測；(2) 抗藥性分子快速檢測：於 2007 年，開始使用 GenoType[®]MTBDR_{plus} 及抗藥相關基因定序進行多重抗藥結核個案菌株的複驗。並且於 2010 年，依檢驗政策需求正式納入例行檢驗項目，提供公共衛生上各式需求的快速痰檢體檢測；(3) 牛型結核菌感染個案的診斷：利用分子生物檢驗技術，加強從事畜牧業者或有動物接觸史通報個案的鑑別診斷及監測〔11〕；(4) 卡介苗副作用檢驗及監測：配合 5 歲以下通報肺外結核病個案進行鑑別診斷，以提供治療及相關委員會處置參考依據〔12〕；(5) 結核菌盛行菌株監測：利用基因分型方法，分析臺灣結核菌時序與空間特性，瞭解是否有特殊未明傳播及境外移入個案〔13〕；(6) 實驗室疑似污染事件調查：利用基因分型方法，配合病審結果進行污染確認；(7) 結核病群聚事件調查：利用基因分型方法，配合疫情調查結果進行群聚確認及監測〔14〕，並將監測結果轉知權責組與疫調單位，並已將結果納入結核病管理系統，將搭配地理資訊系統(geographic information system, GIS)，以監測群聚的變化及確認未察覺的群聚事件，積極防止可能傳播等。

未來展望

新的實驗室檢驗工具與方法在推廣至臨床運用，必須經過臨床適用性及經濟效益度評核階段。除了也需要龐大的資源、協調、合作及創新思維外，執行面更需要有充分科學證據、完備檢驗發展規劃、瞭解最後確診報告的時效性、確保所需的經費、持續的供應鏈、完備的法規及品管系統，及考量安全性、人力資源與訓練及標準操作程序的制定等。期望藉由發展及運用快速、簡易且正確的優質檢驗，可引導制定適當且有效的結核病防治策略。

參考文獻

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
2. 行政院衛生署疾病管制局：台灣結核病防治年報(2012)。

3. World Health Organization. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. 2007. http://www.who.int/tb/laboratory/use_of_liquid_tb_culture_summary_report.pdf
4. Yu MC, Chen HY, Wu MH, et al. Evaluation of the rapid MGIT™ TBc identification test for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex. J Clin Microbiol 2011;49: 802-7.
5. Huang WL, Chen HY, Kuo YM, et al. Performance assessment of the GenoType® MTBDR_{plus} test and DNA sequencing in the detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2009;47:2520-4.
6. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011;30:1495-505.
7. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol 1993;31:406-9.
8. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol 1997;35:907-14.
9. Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2006;44:4498-510.
10. 吳竹蘭、游雅言、盧柏樑等，台灣醫檢學會研究報告，2013 年 12 月。
11. Jou R, Huang WL, Chiang CY. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in Taiwan. Emerg Infect Dis 2008;14:515-7.
12. Jou R, Huang WL, Su WJ. Tokyo-172 BCG complication cases in Taiwan, 2005-2007. Emerg Infect Dis 2009;15:1525-6.
13. Chuang PC, Liu H, Sola C, et al. Spoligotypes of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates of an aboriginal township in Taiwan. Infect Gene and Evol 2008;8:553-7.
14. Huang WL, Jou R, Yeh BF, et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a district General hospital. J Form Med Assoc 2007;106:520-7.

應用快速分子檢測於結核菌檢驗之成本效益初步分析

盧珉如¹、許建邦¹、李政益²、黃彥芳¹、陳昶勳¹

1. 衛生福利部疾病管制署愛滋及結核病組
2. 衛生福利部疾病管制署疫情中心

摘要

Xpert MTB/RIF 商用檢測方法(以下稱 Xpert MTB/RIF)為 2010 年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)推薦之結核菌分子快速檢測工具,具備靈敏度高、操作簡便及檢驗時間短等特性。為瞭解若將 Xpert MTB/RIF 納入我國檢驗流程是否具有成本效益,本報告以 101 年肺結核個案 15685 人,分析其初痰檢驗結果及個案管理紀錄,計算假設應用 Xpert MTB/RIF 可能增加之成本及可以節省之支出。結果顯示感染非結核分枝桿菌者(Nontuberculous Mycobacteria, NTM)可以提早排除診斷,減少不必要之醫療支出及後續接觸者檢查成本;也可以提早診斷出結核菌,及早給予適當醫療及接觸者檢查,避免後續傳播。總計每年檢驗費用增加 40,566,725 元,可以節省達 69,868,508 元,淨節省 29,301,783 元,具成本效益。惟國內迄今對於該工具實際應用經驗不足,應先以小型試辦計畫方式收集資料,待有充足證據後再逐步推行。

關鍵字：Xpert MTB/RIF、分子快速檢測、結核菌檢驗

前言

臺灣現行結核菌檢驗流程為痰塗片、培養、鑑定及藥物敏感性試驗,雖然塗片結果可於送達實驗室後 24 小時內得知,但由於塗片靈敏度較低,若為塗片陰性,則須等待培養及鑑定結果,等待時間約為 2 個月,才可以得知檢體中是否有結核菌,這段期間增加了個案在社區內傳播的可能性,因此如何提早診斷、避免傳播成為重要的課題。

此外,國內培養出非結核分枝桿菌(NTM)的比率逐年增加[1],即使塗片陽性,但後續因培養陽性、鑑定為 NTM 而排除診斷者高達 13%,其中已開始用藥者也已達 10%,因此如何早期排除非結核菌感染的個案,避免無效醫療,也成為另一項重要的課題。

Xpert MTB/RIF 是 2010 年 WHO 推薦之結核菌分子快速檢測工具,倘以培養陽性為黃金標準,其靈敏度可達 92.2%,特異度可達 99%[2]。Xpert MTB/RIF 原先設計用於結核病高發生率、檢驗資源缺乏之地區,例如非洲國家,因其操作簡便,僅需要收集痰檢體上機,此後,直至發出檢驗報告均可由該機器完成,甚至可以電子訊息發出報告給相關人員,而整個過程僅約需 2 個小時,並可同時進行結核菌群鑑定及偵測 Rifampicin 抗藥性。

為瞭解在我國現行檢驗流程中，倘引進 Xpert MTB/RIF 作為檢測項目，對於檢驗結果、直接/間接成本、接觸者檢查等造成之影響，另於結核病十年減半計畫外部評值專家亦曾建議我國可評估新技術對於結核病防治之影響，爰進行本案成本效益分析，以提供結核病政策研擬之參考。

一、現況分析：

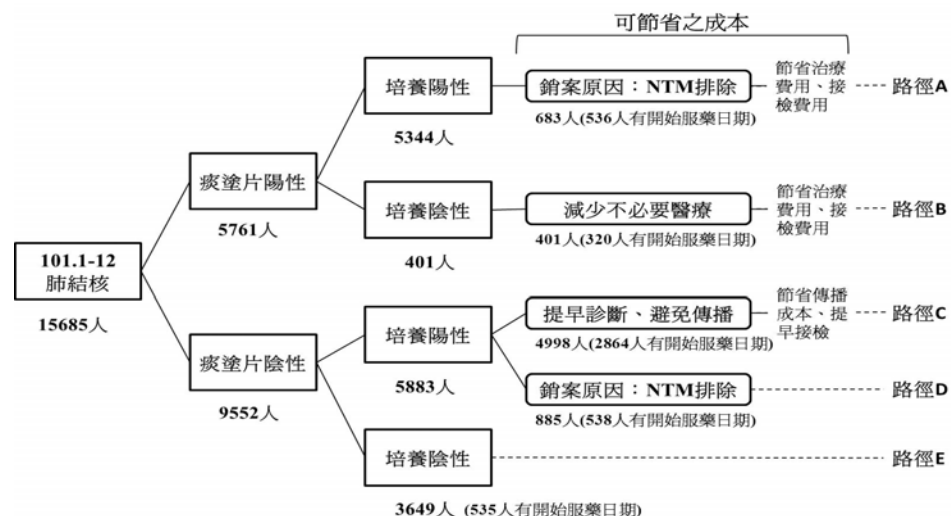
本成本效益分析以登錄於中央傳染病追蹤管理系統之 101 年通報建檔個案為分析對象，資料下載時間為 102 年 4 月。

(一) 101 年肺結核個案初痰檢驗結果分析（圖一）：

101 年通報建檔個案 16,442 人，其中初痰塗片、培養皆陰性，且胸部 X 光結果正常或異常無關結核者 757 人，不納入本次分析。

16,442 人扣除 757 人後為 15,685 位肺結核個案，初痰塗片中有一套為陽性者 5,761 人，後續培養陽性者為 5,344 人，陰性者為 401 人；初痰塗片三套皆陰性者 9,552 人，後續培養陽性者為 5,883 人，陰性者為 3,649 人；痰塗片未填值者 372 人，痰培養已驗未出、未驗、汙染者 408 人。

惟塗片陽性或培養陽性者，取得檢驗結果當下並無法確定體內的菌種為結核菌，由檢體收集至收到鑑定報告時間約需 4 至 8 週，倘可以提早得知檢驗結果，將可以進行較佳且適當之醫療處置及公衛防疫作為。



圖一、101 年肺結核個案檢驗結果分析

(二) 導入 Xpert MTB/RIF 分析：

進一步就資料分析可以發現，痰塗片陽性/培養陽性者，後續鑑定為 NTM 而排除診斷者 683 人，惟這些人在中央傳染病追蹤管理系統上已被確診，故依據「結核病防治工作手冊」[3]，公衛人員需要在確診一個月內匡列該些個案之接觸者，以進行檢查，而且 683 人中有 536 人已開始服藥。倘在痰塗片流程後導入 Xpert MTB/RIF，則可以提前數週得知痰液中是否有結核菌，進而減少不必要之醫療及後續公衛人員執行接觸者檢查之成本。

同理，痰塗片陽性/培養陰性者可以提前排除診斷，以節省不必要之醫療處置及接觸者檢查；痰塗片陰性/培養陽性者，可以提前得知有結核菌而給予適當治療及接觸者檢查，避免後續傳播衍生之醫療費用；痰塗片陰性/培養陰性者也可以提供其臨床診斷之參考，以避免後續不必要的醫療處置。

二、檢驗費用計算：

傳統檢驗流程中塗片、培養、鑑定費用分別為新臺幣 74、304、200 元(以下皆以新臺幣計算)，Xpert MTB/RIF 相關費用則分為設備、試劑、校正、訓練及人力共五個項目進行計算(表一)[4]。

表一、Xpert MTB/RIF 費用

項目	所需費用(元)
設備	Xpert MTB/RIF (4 module): 3,000,000元 若合約實驗室各1台,共7台:7x300萬=21,000,000元 分5年攤提,每年4,200,000元
試劑	每人次2000元
校正	每次6000元x52週x7台=每年2,184,000元
訓練	每年150,000元(依據指引)
人力	若每台機器編制一位助理 36,050元x13.5月x7人=每年3,406,725元

以 101 年 15,685 人(通報 16,442 人扣除初痰塗片、培養皆陰性，且胸部 X 光結果正常或異常無關結核者 757 人)計算，初痰 3 套塗片、培養、鑑定費用共計 27,197,790 元(以 15,685 人*3 套痰*每套痰傳統檢驗費用共 578 元粗估，未驗或培養陰性免鑑定者無計算在內)。若傳統檢驗流程不變，但每名個案在塗片後將其中 1 套痰檢體進行 Xpert MTB/RIF，假設在國內 7 個結核菌合約實驗室各放置 1 台 Xpert MTB/RIF，考量儀器設備、試劑、校正、訓練及人力費用，整體檢驗費用每年會增加 40,566,725 元，估計每年總檢驗費用為 67,764,515 元。

三、直接成本計算：

考量增加進行 Xpert MTB/RIF 影響後續的醫療處置及接觸者檢查甚鉅，因此不宜僅計算檢驗費用，其後續衍生直接、間接成本也需要納入計算。

因使用 Xpert MTB/RIF 之目的在於縮短診斷時間，可以提前 2 個月得知檢驗結果，故本報告計算當 Xpert MTB/RIF 介入時影響從塗片到鑑定結果這 2 個月內之各項費用。

下面就不同塗片、培養情形所受影響之費用進行說明(表二)：

(一) 塗片陽性/培養陽性(圖一路徑 A)：

1. 排除診斷前之就診費用及都治費用：因 536 人有開始服藥日期，以 2 個月就診 5 次計算，就診費用為 4,462,200 元 (1,665 元*5 次*536 人，其中本署支出部分負擔為就診費用之 10%，約 446,220 元)；假設服藥者皆加入都治，都治費用為 8,040,000 元 (15,000 元*536 人)。
2. 接觸者檢查費用：因 683 人於痰塗片陽性時中央傳染病追蹤管理系統已自動判定確診，依據「結核病防治工作手冊」，公衛人員一個月內要完成接觸者檢查，以全國平均每名個案完成 9.1 位接觸者計算，共 3,809,979 元 (613 元*9.1 人*683 人，其中本署支出部分負擔若以 10%計，約 380,998 元)。
3. Xpert MTB/RIF 介入使用，對於塗片陽性/培養陽性者預計可節省 16,312,179 元 (4,462,200 元+8,040,000 元+3,809,979 元)，其中可節省本署支出達 8,867,218 元。

(二) 塗片陽性/培養陰性者(圖一路徑 B)：

1. 排除診斷前之就診費用及都治費用：同塗片陽性/培養陽性者之計算公式，因 320 人有開始服藥日期，就診費用為 2,664,000 元（1,665 元*5 次*320 人，其中本署支出 266,400 元），都治費用為 4,800,000 元（15,000 元*536 人）。
2. 接觸者檢查費用：因 401 人於中央傳染病追蹤管理系統已確診，其接觸者檢查費用為 2,236,898 元（613 元*9.1 人*401 人，其中本署支出 223,690 元）。
3. Xpert MTB/RIF 介入使用，對於塗片陽性/培養陰性者預計可節省 9,700,898 元（2,664,000 元+4,800,000 元+2,236,898 元），其中可節省本署支出達 5,290,090 元。

(三) 塗片陰性/培養陽性者：

1. 未及早診斷而傳播衍生之醫療費用及都治費用(圖一路徑 C)：根據世界衛生組織資料顯示[5]，未接受治療的結核病患者平均每年會使 10 至 15 名接觸者受到感染，其中約有 30%的接觸者為潛伏結核感染，而其中將有 10%會進一步轉為發病的結核病患。因此，依據圖一之流程，未接受治療者為 2,134 人，假設每例個案 2 個月可使 2 名接觸者受到感染，上述未接受治療者可傳播 4,268 人，其中，後續發病者約 128 人，整個療程平均就醫 10 次，則可以計算出傳播衍生之醫療費用 2,131,866 元（2134 人*2 名接觸者*30%*10%*1,665 元*10 次，其中本署支出 213,187 元）並加上都治費用 5,761,800 元（2134 人*2 名接觸者*30%*10%*45,000 元），共計 7,893,666 元。
2. 排除診斷前之就診費用及都治費用(圖一路徑 D)：同塗片陽性/培養陽性者之計算模式，因 538 人有開始服藥日期，就診費用為 4,478,850 元（1,665 元*5 次*538 人，其中本署支出 447,885 元），都治費用為 8,070,000 元（15,000 元*538 人）。
3. Xpert MTB/RIF 對於塗片陰性培養陽性者預計可節省 20,442,516 元，其中可節省本署支出達 14,492,872 元。

(四) 塗片陰性/培養陰性者：

1. 排除診斷前之就診費用及都治費用(圖一路徑 E)：同塗片陽性/培養陽性者之計算公式，因 535 人有開始服藥日期，故以該人數估算，就診費用為 4,453,875 元（1,665 元*5 次*535 人，其中本署支出 445,388 元），都治費用為 8,025,000 元（15,000 元*535 人）。
2. Xpert MTB/RIF 對於塗片陰性培養陰性者預計可節省 12,478,875 元（4,453,875 元+8,025,000 元），其中可節省本署支出達 8,470,388 元。

總計使用 Xpert MTB/RIF 可以節省就診、都治及接觸者檢查費用達 58,934,468 元，其中可節省本署支出達 37,120,568 元。

四、間接成本計算：

將公衛管理人力成本、個案及陪病家屬因就醫而損失之勞動力成本及就醫交通成本也納入考量，則可以計算間接成本：

(一) 公衛管理成本：

當個案於中央傳染病追蹤管理系統確診時，需要執行接觸者檢查，假設衛教一名接觸者、追蹤其接觸者檢查結果及於系統登錄資料花費時間約 3 小時，以公衛護士時薪約 200 元計算，每名接觸者所花費時間等間接成本為 600 元。個案因塗片陽性確診，但後續因 NTM 或培養陰性排除診斷者(圖一路徑 A、B)，若導入 Xpert MTB/RIF 可提早診斷，免於進行接觸者檢查，以每名個案平均進行 9.1 名接觸者來計算，共計 5,918,640 元。

(二) 門診就醫成本：

將每名確診個案因每次就醫之候診、門診時間所損失之勞動力及交通成本計算在內，以 2 個月間就診 5 次，每次約 520 元 (unpublished data) 計算，則個案因通報後開始服藥，但後續因 NTM 或培養陰性排除診斷者(圖一路徑 A、B、D、E)，導入 Xpert MTB/RIF 後，可節省費用達 5,015,400 元。

若將 Xpert MTB/RIF 納入檢驗流程，總計可節省間接成本 10,934,040 元。

結果

綜合各項計算結果(表三)，可以發現若將 Xpert MTB/RIF 納入檢驗流程，每年增加支出約 40,566,725 元，但可以節省醫療費用、接觸者檢查等直接費用及公衛管理人力、勞動力損失、交通費用等達 69,868,508 元(其中可節省本署支出 37,120,568 元)，扣掉支出後淨節省 29,301,783 元，具成本效益。

表三、Xpert MTB/RIF 納入常規檢驗流程所增加及節省之成本

增加之成本		節省之成本		
試劑費用	30,626,000	S(+)C(+)就診、都治費用	12,502,200	8,486,220
機器費用 (5年攤提)	4,200,000	S(+)C(+)接檢費用	3,809,979	380,998
校正費用	2,184,000	S(+)C(-)就診、都治費用	7,464,000	5,066,400
訓練費用	150,000	S(+)C(-)接檢費用	2,236,898	223,690
人力費用	3,406,725	S(-)C(+)傳播費用	7,893,666	5,974,987
		S(-)C(+)就診、都治費用	12,548,850	8,517,885
		S(-)C(-)就診、都治費用	12,478,875	8,470,388
		公衛管理人力成本	5,918,640	-
		門診就醫成本	5,015,400	-
總計	40,566,725	總計	69,868,508	37,120,568 (本署支出)

本報告進一步分析無效醫療所佔比例，101 年共有 9,454 人接受抗結核藥物治療，其中，1,929 人之後續鑑定為 NTM 或是無細菌學證據，未及早排除診斷，且 1,929 人均接受治療者，佔治療人數約 20.4%，顯示醫療費用中有五分之一為無效醫療[6]。

討論

臨床醫師對於部分疑似結核病個案，縱使有初步之痰檢體結果證據，仍有疑慮，故如何協助醫師及早診斷，為討論已久的議題，其中，以分子生物技術方法介入，不失為可行之方法之一。而我國之結核菌臨床檢驗實驗室，多已建置分子檢測服務並經過認可，且可由健保給付，作為結核菌之檢測工具，故本研究分析之檢測方法並非唯一，囿於時間及篇幅之限制，亦無法對所有之相關技術方法一一詳細討論，鑑於 Xpert MTB/RIF 為近年世界衛生組織推薦之檢驗方法且其操作方式確有別於以往之檢驗方式，故以其作為在探討分子生物技術方法為結核病診斷工具成本效益之分析案例。

本分析報告之限制為目前政策上使用 Xpert MTB/RIF 主要目的為偵測多重抗藥（MDR-TB）高風險族群，以提早檢測是否具抗藥性結核菌株。經查國內尚無廣泛性應用於檢測一般疑似結核病人之痰檢體資料，故本報告為模擬 Xpert MTB/RIF 介入現行檢驗流程之分析，至於實際應用會產生影響程度之證據尚未足夠，而世界衛生組織指引中亦提到 Xpert MTB/RIF 陽性預測值會隨著該地區盛行率降低而降低。因此，在臺灣實際運用之情形，仍需要進一步研究。此外，分析中尚有因未取得相關資料而未列入計算者，例如在 Xpert MTB/RIF 方面，機器年度校正成本、增加之檢體運費、檢驗過程中衍生醫療廢棄物的清消處理費用、各項檢驗過程所使用耗材之成本；公衛端方面，結核菌素測試教育訓練及替代性教具成本、疑似傳染性結核病人住院成本、接觸者進行後續 LTBI 治療成本、個案心理負擔等間接成本無計算在內。

此外，以分子生物技術方法偵測結核菌之檢驗方法尚有結核菌核酸增幅檢驗（Nucleic acid amplification test, NAA test），幾個小時內可得知檢驗結果，其敏感度根據痰塗片結果差異大，若檢體為痰塗片陽性，敏感度為 92%-100%，特異度大於 95%；若檢體為痰塗片陰性培養陽性，敏感度則下降至 40%-93%，特異度大於 95%。此方法建議用於臨床高度懷疑肺結核但尚未被確認或檢驗結果可能會改變處置的疑似病人[7]。目前健保針對此類方法支付點數 1000 點，假設痰塗片陽性者後續皆進行 NAA test，增加支出約 9,545,725 元-15,306,725 元，可節省成本達 34,750,117 元（其中節省本署支出 14,157,308 元）（data not shown），同樣具成本效益，惟以此方法作診斷時，可能需要第 2 套檢體做確認，並且必須提供充分的臨床資料，配合細菌學檢查結果，方能進行最後判斷，相較於 Xpert MTB/RIF，推行難度較高，但是考量 Xpert MTB/RIF 雖靈敏度較高，但也有可能需要第 2 套檢體做確認所增加的試劑費用，並且倘若未來價格升高而不具成本效益時，將 NAA test 納入檢驗流程亦不失為一可行方法。

本分析報告顯示運用 Xpert MTB/RIF 於檢驗流程具成本效益，與文獻一致。而目前對於 Xpert MTB/RIF 之成本效益分析，大部分是在高發生率國家[6,8]（例如印度、非洲國家）使用之成本效益研究，顯示該工具極具成本效益，惟在結核病中低負擔國家（例如韓國[9]、美國[10]）所做研究亦顯示同樣具有成本效益，因為在結核病中低負擔國家中，痰塗片陰性比例高於陽性，而 NTM 後續排除診斷的比例也逐年攀升，因此，若有可以快速診斷的分子檢測工具，可以提早診斷，避免後續傳播，也可以及早排除診斷，避免無效醫療，更可以大幅減少進行接觸者檢查之公衛管理時間、人力。惟快速分子檢測工具設備及試劑價格昂貴，臺灣未取得 Xpert MTB/RIF 國際優惠價格，且該項檢驗亦尚未取得健保核價，在資源有限的情況下，妥善分配應用資源益顯重要。

綜上，本分析報告顯示若將 Xpert MTB/RIF 納入通報個案之常規檢驗流程，已具成本效益，進一步言，倘限縮條件，如痰塗片陽性且經醫師診斷無法判定結核病者，再以 Xpert MTB/RIF 進行檢驗，則其成本效益相信將更為顯著。惟國內迄今對於該工具仍多為模擬分析，實際應用經驗仍不足，且在資源有限情形下，建議先以小型試辦計畫方式收集資料，待有充足證據後再逐步推行。

參考文獻

1. Lai CC, Tan CK, Chou CH, et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000 – 2008. *Emerg Infect Dis*. 2010 Feb. Available at: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/2/09-0675.htm>
2. WHO. Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System, 2011.
3. 衛生福利部疾病管制署：結核病防治工作手冊 - 第二版。網址：<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=BEAC9C103DF952C4&nowtreeid=37E21E0A5DCDB27C&tid=AA8B780D65A0B152>
4. WHO. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test, 2011.
5. WHO Media centre. Tuberculosis. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
6. Vassall A, van Kampen S, Sohn H, et al. Rapid Diagnosis of Tuberculosis with the Xpert MTB/RIF Assay in High Burden Countries: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS Med*. 2011 Nov;8(11):e1001120.
7. 衛生福利部疾病管制署：結核病診治指引。第五版。台北：衛生福利部疾病管制署，2013；14-9。
8. Menzies NA, Cohen T, Lin HH, et al. Population Health Impact and Cost-Effectiveness of Tuberculosis Diagnosis with Xpert MTB/RIF: A Dynamic Simulation and Economic Evaluation. *PLoS Med*. 2012 Nov;9(11):e1001347.
9. Kwak N, Choi SM, Lee J, et al. Diagnostic Accuracy and Turnaround Time of the Xpert MTB/RIF Assay in Routine Clinical Practice. *PLoS One*. 2013 Oct 29;8(10):e77456.
10. Choi HW, Miele K, Dowdy D, et al. Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Oct;17(10):1328-35.

焦點特寫

2014 年世界結核病日宣導活動

衛生福利部疾病管制署公關室

配合今年 324 世界結核病日，疾病管制署於 3 月 21 日舉辦「摸透真相，結核不怕」結核防治宣導記者會，並將在 4-5 月份間利用週末假日，結合街頭藝人以行動劇方式巡迴臺北市、臺中市、高雄市以及花蓮縣四地進行宣導。

醫學發達，結核病已是可治癒的疾病，然而民眾仍對結核病存有錯誤認知及恐懼。根據疾管署 2013 年結核病民調顯示：50.8% 的民眾不知道結核病患服藥兩週後，可大幅降低傳染力；79.8% 民眾對於感染結核病初期症狀知識不正確；36.7% 民眾認為若身邊出現結核病患者會感到不自在；更有 46.2% 民眾擔心若罹患結核病，會遭致歧視。今年結核病防治重點除呼籲早期診斷、早期治療的重要性外，亦將致力於提升民眾結核病正確認知並降低對結核病患的歧視。



不管是才華洋溢的天才古典音樂家莫札特，還是中國二十世紀新文化運動領導人魯迅，甚至是紅樓夢中的林黛玉，他們都曾為結核病所苦。這些歷史以及小說中的人物，在 2014 年「摸透真相 結核不怕」系列巡迴活動中，透過街頭藝人角色扮演，以活潑的行動劇拉近與民眾的距離，穿越時空共同宣導結核病防治的重要性，並化解民眾對結核病的疑慮與恐懼。

結核病通報個案數，一直高居我國法定傳染病第一位，臺灣自 2006 年 7 月開始實施「結核病十年減半全民動員計畫」，期間推行多項政策，包括「都治計畫」、「大眾航空器限航政策」、「多重抗藥性結核病醫療照護體系」、「加強結核病接觸者檢查」、「潛伏結核感染者治療計畫」及「擴大高風險族群主動發現對象」等，透過各階層防疫組織有效動員，連結國內公衛、醫療及檢驗三大體系，以結核病個案管理為防疫主軸，逐步朝高危險群擴展疾病防治的觸角，實施至今已逾七年，成果卓越，未來，結核病防治面臨抗藥性比率增加及 HIV 感染人數增加之挑戰，該署除依完整防治架構制訂防治政策，因勢調整與精進現有防治作為，同時致力減少社經地位弱勢族群接受治療之障礙，並力求與國際接軌，透過新藥或檢驗技術引進，達成防治目標。

國內外疫情焦點

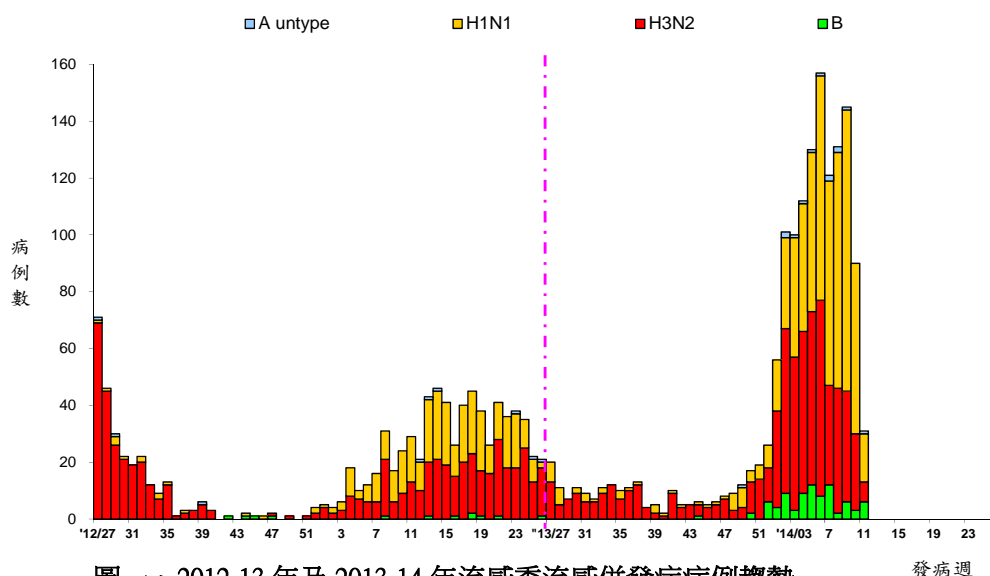
日期:2014 年第 10-11 週(2014/3/2-2014/3/15)

疫情概要：

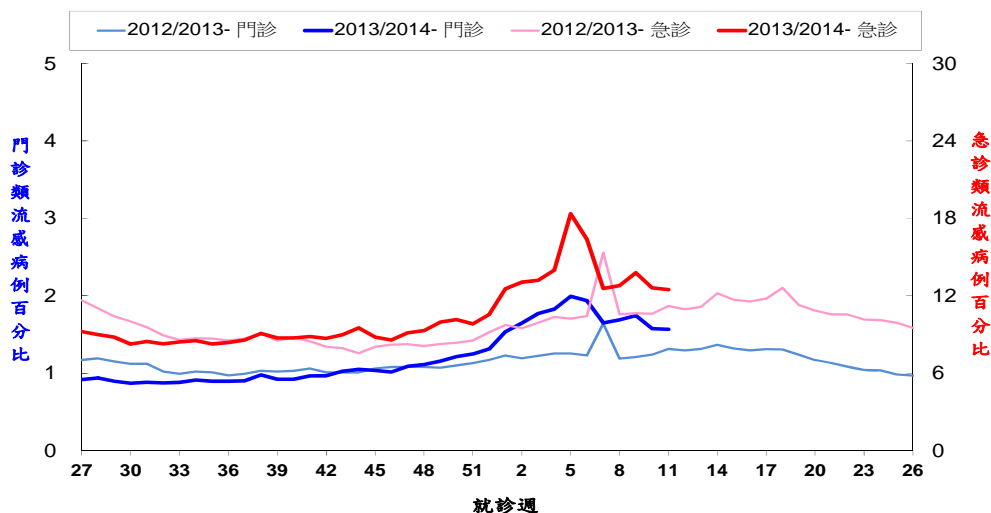
國內流感疫情仍處於流行期，近兩週類流感門急診就診病例百分比略降。近期國內流感併發症病例及社區檢出病毒均以 H1N1 感染為主。香港及日本流感疫情持平，中國大陸、美國、加拿大及歐洲流感活動趨緩；另中國大陸仍持續傳出 H7N9 病例，出國旅遊應落實咳嗽規範、洗手衛生、有症狀者及早就醫等預防措施。

一、國內流感疫情

1. 本流感季(自 2013/7/1 起)迄 2014/3/17 累計 1,433 例流感併發症，83 例死亡【2012-13 年流感季同期 450 例(41 例死亡)；2011-12 年流感季同期 1,320 例(130 例死亡)】。
2. 近兩週類流感門急診就診病例百分比略降，就診人次持平。
3. 第 9 週社區檢出病毒以 H1N1 為主(約占 4 成)，H3N2 及 B 型流感約各占 3 成。



圖一、2012-13 年及 2013-14 年流感季流感併發症病例趨勢



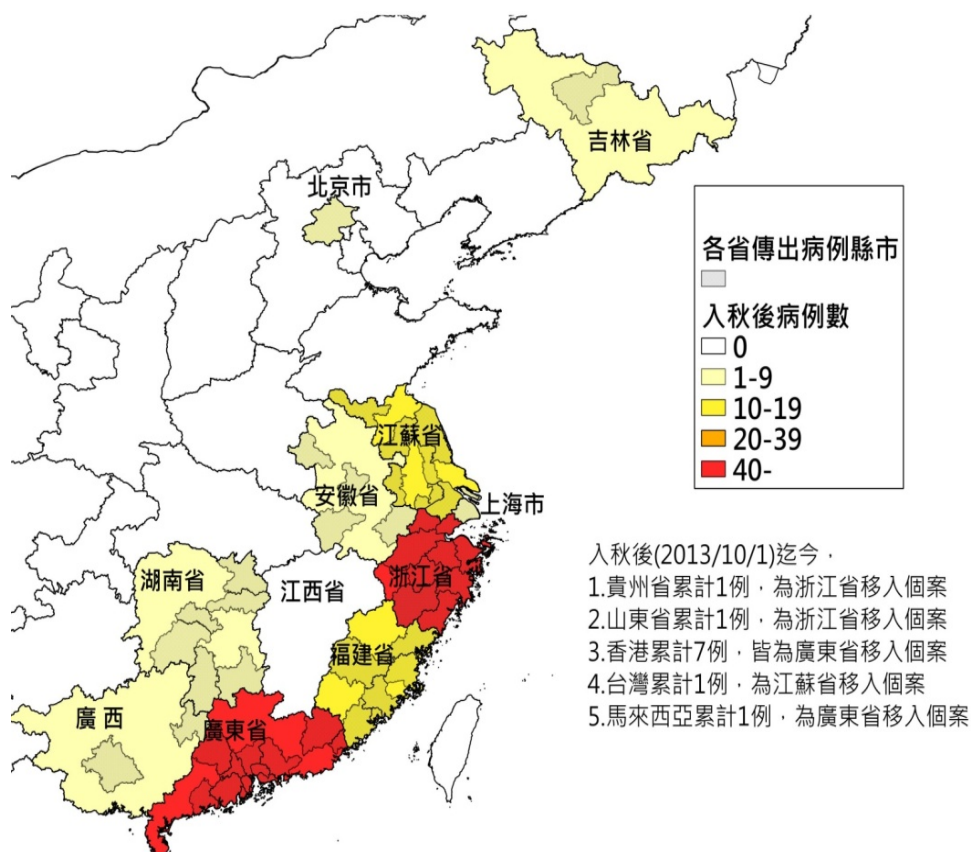
圖二、2013-14 年門診及急診類流感病例百分比趨勢

二、國際流感疫情

1. 中國大陸：第 10 週流感活動趨緩，以 H1N1 及 B 型病毒共同流行。
2. 香港及日本：近期流感呈上下波動趨勢；香港第 10 週 H1N1 病毒比例下降，轉以 B 型病毒為主；日本仍以 H1N1 病毒為主。
3. 美國及加拿大：大部分地區流感活動持續趨緩。美國第 10 週呼吸道陽性檢體以 H1N1 病毒為主，流感及肺炎死亡率持續下降並於該週低於閾值；加拿大第 10 週 H1N1、B 型病毒分占 51%、49%。
4. 歐洲：大部分地區流感活動趨緩，第 10 週 H1N1 及 H3N2 病毒分占 57%、43%。

三、人類禽流感-H7N9 流感

1. 2013 年入秋後(10/1 起)迄 2014/3/17 累計確認 257 例，分別為中國大陸浙江省 92 例、廣東省 88 例、福建省 16 例(其中 1 例浙江省移入)、江蘇省 15 例、上海市 8 例、湖南省 15 例、北京市 2 例、安徽省 6 例、廣西 3 例(其中 1 例廣東省移入)、貴州省 1 例(浙江省移入)、吉林省 1 例、山東省 1 例(江蘇省移入)，香港 7 例(皆為廣東省移入)，馬來西亞 1 例(中國大陸廣東省移入)，我國 1 例(中國大陸江蘇省移入)。
2. 全球自 2013 年迄 2014/3/17 共 392 例確定病例，WHO 於 3/17 公布 121 例死亡。



圖三、2013 年入秋後 H7N9 流感病例分布圖

四、國際間旅遊疫情建議等級表

疫情	國家/地區		等級	旅行建議	發布日期
中東呼吸症候群 冠狀病毒感染症 (MERS-CoV)	中東地區 14 個國家： 巴林、伊拉克、伊朗、以色列、 約旦、科威特、黎巴嫩、阿曼、 巴勒斯坦、卡達、沙烏地阿拉伯、 敘利亞、阿拉聯合大公國和 葉門		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般 預防措施	2013/5/3
人類禽流感	中國大陸	湖南省、江蘇省、江西省、 廣東省、浙江省、福建省、 安徽省、吉林省	第二級 警示(Alert)	對當地採取加強防 護	2013/10/15 - 2014/2/21
		其餘各省市，不含港澳	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般 預防措施	2013/6/28
	其他 國家	柬埔寨、越南	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般 預防措施	2014/3/4
登革熱	東南亞地區 9 個國家：印尼、 泰國、新加坡、菲律賓、馬來 西亞、越南、柬埔寨、寮國、 緬甸		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般 預防措施	2013/7/15
麻疹	菲律賓、越南		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般 預防措施	2014/1/21- 2014/3/4

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地 址：台北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

發行人：張峰義

總編輯：李翠鳳

執行編輯：劉繡蘭、陳倩君

網 址：<http://www.cdc.gov.tw/teb>

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2013;29:[inclusive page numbers].