

## 廣泛抗藥性結核菌—結核病治療新威脅

黃紹宗<sup>1,3</sup> 黃瑞明<sup>2</sup> 桑淑華<sup>3,4</sup> 黃素玲<sup>4</sup>

行政院衛生署胸腔病院<sup>1</sup> 傳染病科<sup>2</sup> 胸腔內科<sup>3</sup> 感染管制委員會<sup>4</sup> 護理科

結核病是台灣發生率最高的傳染病，每年新增一萬五千名病患。每年在全球造成一百七十萬人死亡。多重抗藥性結核(multidrug resistant tuberculosis; MDRTB)是指對兩種最常用的抗結核一線治療藥物 isoniazid 及 rifampicin 出現抗藥性。MDRTB 患者由於需合併二線抗結核藥物治療，不僅藥量多、副作用也大，治療期間長、導致服藥順從性不佳，治療失敗也容易產生對二線藥物抗藥性。美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)和世界衛生組織 於 2006 年初發出警告，一種全新、無法治癒和致命性高的廣泛抗藥性結核菌(extensively drug resistant tuberculosis; XDRTB)正在全球擴散，不但抗藥性強，失敗率及死亡率也高，對全球結核病防治將是一大威脅。另外肺結核的急劇上升與愛滋病也有直接關係。罹患愛滋病的病人很容易受到「抗藥性結核菌」感染。台灣愛滋病合併結核病人數與日俱增，也將使結核病防治工作日趨嚴峻。假若抗藥性結核問題無法獲得改善及控制，往後可使用的有效抗結核藥物勢必越來越少，結核病的防治也將越來越困難。抗藥性結核菌快速診斷方法、新抗結核藥物研發以及建立完善廣泛抗藥性結核菌監視系統，將是未來急須努力目標。

### 前 言

抗藥性肺結核對於結核病控制的威脅不斷增加，多重抗藥性結核病(multidrug resistant tuberculosis; MDRTB)是結核病治療失敗的主要原因之一，發生抗藥性結核病後，治療時所使用的二線抗結核藥物不但藥效差、副作用大、價格昂貴、容易發生續發抗藥性、治療時間更久，而且治療成果也較差。2006 年美國疾病管制中心(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)和世界衛生組織首次報導廣泛抗藥性肺結核(extensively drug resistant tuberculosis; XDRTB)病例，XDRTB 的出現無異使結核病防治上更加困難，不但抗藥性更強，治療上比多重抗藥性結核更為棘手，一旦被感染極有可能致命，目前更成為全球公共衛生的急切課題。

### 多重抗藥性結核

多重抗藥性結核是指對兩種最常用的抗結核一線治療藥物 isoniazid 及 rifampicin 出現抗藥性。而 isoniazid 與 rifampicin 是結核病主要治療藥物 [1]。一個結核空洞通常含有  $10^7$  到  $10^9$  結核菌，isoniazid 產生此種突變的機率約為  $10^{-6}$ ，rifampicin 為  $10^{-8}$ ，要同時對 isoniazid 及 rifampicin 產生抗藥性，機率約為  $10^{-14}$  才有機會發生[1]。根據統計，台灣初發病患 MDRTB 的比率，已由 1990 年代的 0.2% 上升至目前的 2.1%，增加有 10 倍之多[2]。世界衛生組織估計每年約四十二萬五千例 XDRTB 個案被發現，尤其是中國、前蘇聯及印度[3]。南非地區結核病發生率，也已從 1990 年每十萬人口小於 100 人快速增加至 2003 年每十萬人口 558 人。2005 年，美國疾病管制中心估計南非地區 MDRTB 占新結核病個案比率從 1% 上升至 2% 而 MDRTB 占結核病再治療個案比率也由 4% 增至 14%[4]。

結核菌對抗結核藥物產生抗藥性的原因是由於染色體上的基因產生突變所致。Rifampicin 抗藥性與核糖核酸聚合酶的  $\beta$  子單位 ( $\beta$ -subunit of RNA polymerase) rpoB gene 改變有關，超過 95% rifampicin 抗藥菌株與 rpo B gene 上的 81 個鹼基對區域(81-base pair region)突變發生相關[1,5]。相對的 isoniazid 就複雜

許多，與多對基因突變相關(表一)[1]。通常對 rifampin 具抗藥性之菌株，約有 90 % 同時對 isoniazid 具有抗藥性，因此，rifampin 抗藥性可以當成具有多重抗藥性與否的指標[3]。台灣地區多重抗藥性菌株，也發現有 90.1% 結核菌株在 rpoB 基因 81 個鹼基對片段長度區域有突變[5]。

北京型(Beijing family genotypes)結核菌，首次於 1995 年報導，因大陸北京地區 86% 結核菌被鑑定出屬於同一型別而命名，已在全球造成許多優勢流行及抗藥性等問題[6]。在德國、亞塞拜然、古巴、愛沙尼亞、美國紐約和南非等國研究，發現抗藥性結核菌的傳播與北京型結核菌有關[1]。而台灣於 2002 年自臨床檢體分離之 421 結核菌中顯示 44.4% 為北京型，1998 至 2003 年統計發現多重抗藥性菌株中 60.5% 屬於北京型[5]。北京型結核菌具快速傳播與頑強特性，與多重抗藥性有明顯強烈相關[1,6]。

### 抗藥性產生潛在原因

許多研究指出絕大多數造成 MDRTB 原因與先前不適當抗結核藥物治療相關(表二)[1]，例如使用單一抗結核藥物治療，失敗療程中再加入單一藥物，一開始不適當藥物治療，使用抗結核藥物數目不足，劑量不恰當，不適當 isoniazid 預防性治療，藥物在人體內利用率變異性，或是不規則服藥以及曾經接觸過 MDRTB 病患者(尤其是免疫功能不全者)都是造成 MDRTB 之原因[1,7]。表三列舉出得到抗藥性肺結核高風險之接觸者與相關流行病學環境因素[8]。

MDRTB 患者由於需合併二線抗結核藥物治療，不僅藥量多、副作用也大(表四) [1]，治療期間長、導致服藥順從性不佳，治療失敗也容易產生對二線藥物抗藥性。

### 廣泛抗藥性結核(XDRTB)

美國疾病管制中心(CDC)和世界衛生組織 於 2006 年初發出警告，一種全新、無法治癒和致命性高的廣泛抗藥性結核(XDRTB, 定義為 MDRTB 中對六種二線抗結核藥物中的至少三種出現抗藥性)正在全球擴散[9]。美國疾病管制中心和世界衛生組織統計 2000 至 2004 年全球聯盟結核菌實驗室共 17,690 結核菌株，其中 11,939 株來自南韓，發現 1,298 株(11%)為 MDRTB。其餘 5,751 菌株中，2,222(39%)為 MDRTB。在 3,520 MDR 菌株中，347 株(10%)屬於 XDRTB，其中 200 株(15%)分離自南韓。此 17,690 結核菌株中有 20% 為 MDRTB，2% 為 XDRTB。XDRTB 在全世界都有被分離出，最多為南韓，共 200 株(佔所有 MDR 15%)以及東歐及西亞國家，共 55 株(佔所有 MDR 14%)。除南韓外，統計發現，全世界 XDRTB 數量及比率從 2000 年 14 株(佔所有 MDR 5%)增加至 2004 年 34 株(佔所有 MDR 7%)。東歐及西亞國家 XDRTB 比率也由 2000 年 5 株(9%)上升至 2003 年 11 株(17%)，而工業國家中 XDRTB 比率則是由 2000 年 3 株(3%)上升至 2004 年 25 株(11%)(表五)[9]。另外，統計美國(1993-2004 年)，拉脫維亞(2000-2002 年)及韓國(2004 年)MDRTB 個案中，XDRTB 分別佔 4%,19%及 15%[9]。

美國國家結核病監測中心統計 1993 至 2004 年有藥物敏感性報告之 169,654 結核個案，其中 2,689(1.6%)個案為 MDRTB，當中有做超過三種二線抗結核藥物敏感性試驗有 1,814(67%)人，再分析其中符合 XDRTB 定義者有 74(4.1%)個案數。雖然美國 MDRTB 發生率有下降趨勢，但 XDRTB 比率卻從 1993-1996 年 3.9%(37/944)，1997-2000 年 4.1%(20/489)，稍上升至 2001-2004 年 4.5%(17/381)。統計美國 1993 至 2002 年中，1,513 名 MDRTB 病患中，828 位完成治療(55%)，375 位(25%)死亡；而 64 位 XDRTB 病患中有 20 個案(31%)完成治療，21 個案(33%)在治療過程死亡(表六)[9]。

2000 至 2002 年統計拉脫維亞 605 位 MDRTB 病患中，115 位(19%)為 XDRTB，而 XDRTB 比率由 2000 年 15%(30/204)，上升至 2001 年 21%(46/215)，2002 年 21%(39/186)。拉脫維亞 490 位 MDRTB 病患中，治癒及完成治療者有 69%(339 個案)，死亡與治療失敗比率為 17%(35 個案死亡，48 個案治療失敗)；而 115 位 XDRTB 病患中，治癒及完成治療者佔 61%(70 個案)，死亡與治療失敗比率為 26%(3 個案死亡，27 個案治療失敗) (表六)[9]。

2006 年 8 月在加拿大多倫多舉行的「國際世界愛滋病會議」(International World AIDS Conference) 中，與會人士報告了南非東南部省分夸祖魯-納塔爾(KwaZulu-Natal)發生 53 例 XDRTB 病人中，有 52 人平均在 25 天內死亡，而且 44 病人合併感染愛滋病[10]。

## 愛滋病與抗藥性結核病

肺結核的急劇上升與愛滋病也有直接關係，文獻中指出罹患愛滋病的病人很容易受到多重抗藥性結核菌感染 [10-14]。根據我國衛生署疾病管制局統計，從 1984 至 2006 年 10 月底止，臺灣地區愛滋病毒感染者通報人數已達 12,662 人，近 3 年來由於毒癮患者共用針具關係，感染愛滋病毒人數更是急遽攀升[15]。統計從 1998 至 2004 年通報本國籍毒癮者 HIV 陽性個案共 803 人(其中來自監所 512 人，約占 64%)，而 2005 至 2006 年 10 月通報本國籍毒癮者 HIV 陽性個案便已增至 4016 人(其中來自監所 2,477 人，約占 62%)[15]，毒癮患者共用針具導致愛滋病問題必須加以正視。專家指出，XDRTB 的出現給全球健康帶來嚴重威脅，尤其是對愛滋病帶原者。在愛滋病盛行率高的地區，若缺乏結核病與愛滋病整合醫療計劃及相關介入措施，將很難達成對 XDRTB 的控制[10]。

## 世界衛生組織對 XDRTB 建議

世界衛生組織於 2006 年 10 月對 XDRTB 提出以下幾點建議[10]：

一、加強結核病與愛滋病控制來預防 XDRTB：為了預防抗藥性結核病的出現及傳播，必須立即加強各國對結核病的控制，而這項工作應加強全面普及愛滋病的治療及照護能協調並行。世界衛生組織和工作小組成員亦根據各國須要，協助派往現場輔導，以加強對於愛滋病毒相關結核病之控制。

二、在愛滋病高度及低度盛行地區管理疑似 XDRTB 患者：加強對 rifampicin 抗藥性的快速檢驗，改善對所有疑似 MDRTB 患者的發現，使他們能獲得有效治療。而快速診斷也可拯救愛滋病患者性命。

三、在 XDRTB 規劃管理與愛滋病毒陰性及陽性治療設計：遵循世界衛生組織對抗藥性結核管理指南；改善 MDRTB 管理狀況；在正常狀況下能獲得 MDRTB 二線藥物治療及確保所有愛滋病患能得到充分結核治療並合併適當抗病毒藥物治療。

四、XDRTB 實驗室定義：在一線抗結核藥物中對 rifampicin 及 isoniazid 抗藥合併對任何一種 fluoroquinolone 及三種注射型二線藥物(capreomycin, kanamycin, and amikacin)中至少一種產生抗藥性。

五、在愛滋病高盛行地區加強感染管制及保護醫療照護工作者：在醫療照護機構和其他高風險地區加強感染管制措施，以減少抗藥性結核菌傳播，特別是在愛滋病患身上。

六、立即展開對 XDRTB 監測活動及需求：加強實驗室的檢驗能力來幫助診斷、管理及調查抗藥性結核。並對抗藥性結核的發展快速調查，以便能夠確定 XDRTB 流行程度和規模與愛滋病毒之間關係。

七、宣導、交流及社會活動：在全球及 HIV 高盛行率地區發起促進有效預防、治療及控制 XDRTB 的資訊交換；加強已受感染社區及個人的溝通並制定解決 XDRTB 所需資源之預算計劃以及開始展開動員工作。

## 結 語

MDRTB 在過去已對全球產生極大威脅，XDRTB 出現更對結核病控制及治療是一全新的挑戰。結核病是台灣發生率最高的傳染病，每年新增一萬五千名病患。台灣地窄人稠，人口密集且流動性大，加上受開放外勞、外籍新娘、兩岸人民交流及毒癮患者共用針具影響、愛滋病合併結核病患人數與日俱增，也將使結核病防治工作日趨困難。假若抗藥性結核問題無法獲得改善及控制，往後可使用的有效抗結核藥物勢必越來越少，結核病的防治也將越來越困難。抗藥性結核菌快速診斷方法、新抗結核藥物研發以及建立完善 XDRTB 監視系統，尤其在愛滋病高盛行率國家，將是未來急須努力目標。以標準治療方式直接監督治療(Direct Observed Treatment, Short Course; DOTS)，建立完善結核病控制體系，提升病患服藥順從性，並配合衛生署「結核病十年減半」計劃，期望在 2015 年前能達到肺結核感染和死亡人數減少一半的全球性目標。

表一 抗結核藥物與相關抗藥基因

藥物	抗藥基因
Isoniazid	Enoyl acyl carrier protein (acp) reductase ( <i>inh A</i> ) Catalase-peroxidase ( <i>kat G</i> ) Alkyl hydroperoxide reductase ( <i>ahp C</i> ) Oxidative stress regulator ( <i>oxy R</i> ) $\beta$ -Ketocyl acyl carrier protein synthase ( <i>kas A</i> )
Rifampicin	RNA polymerase subunit B ( <i>rpo B</i> )
Pyrazinamide	Pyrazinamidase ( <i>pnc A</i> )
Streptomycin	Ribosomal protein subunit 12 ( <i>rps L</i> ) 16s ribosomal RNA ( <i>rrs</i> ) Aminoglycoside phosphotransferase gene ( <i>str A</i> )
Capreomycin	Haemolysin ( <i>tly A</i> )
Ethambutol	Arabinosyl transferase ( <i>emb A</i> , <i>emb B</i> , and <i>emb C</i> )
Fluoroquinolones	DNA gyrase ( <i>gyr A</i> and <i>gyr B</i> )

註：摘自參考文獻 [1]

**表二 產生抗藥性結核潛在因素：不適當抗結核藥物治療**

原因	敘述
醫療提供者與防治計劃者因素：	不適當抗結核藥物治療方式
抗結核藥物不適當治療方式	對結核病治療指引順從性不佳 缺乏結核病治療指導方針 結核病專業訓練不足 欠缺結核病治療監測 欠缺有系統及充足經費結核病防治計劃
藥物因素： 不適當抗結核藥物供應與品質	不良品質抗結核藥物 特定抗結核藥物無法取得（沒有存貨或運送過程中斷） 不良結核藥物儲存環境 抗結核藥物劑量或藥物組合錯誤
病患因素：不適當服用抗結核藥物	抗結核藥物服藥順從性不佳（或欠缺直接觀察治療） 欠缺充足抗結核藥物資訊 病患欠缺經濟能力（無提供免費抗結核藥） 居住地交通不便，無法就醫 抗結核藥物副作用 因罹患肺結核產生社會障礙 抗結核藥物吸收不良

註：摘自參考文獻 [1]

**表三 得到抗藥性肺結核高風險之接觸者與流行病學環境**

- 接觸已知為抗藥性肺結核病患
- 接觸已知為活動性肺結核病患且先前有接受過結核治療（治療失敗或復發）而藥物敏感性試驗未知者
- 接觸從抗藥性高盛行率地區來之活動性肺結核病患
- 接觸已接受結核藥物合併治療 2 個月，痰抹片仍陽性病患
- 抗藥性高盛行率地區旅遊史

註：摘自參考文獻 [8]



表四 多重抗藥性結核 (MDRTB) 治療藥物

藥物	每日劑量	副作用
Aminoglycosides		注射部位疼痛。
Streptomycin	15 mg/kg(750-1,000 mg)	耳毒性、腎毒性、溶血性貧血、再生不良性貧血、顆粒性白血球過少症、血小板過低、狼瘡性反應。
Kanamycin	15 mg/kg (750-1,000 mg)	
Amikacin	15 mg/kg (750-1,000 mg)	
Capreomycin	15 mg/kg (750-1,000 mg)	
Thioamides		上腹不適、食慾不振、反胃、嘔吐、金屬味覺、唾液分泌增加、硫磺味噁氣；精神病反應(幻覺、憂鬱)；低血糖；甲狀腺功能低下及甲狀腺腫；肝毒性；男性女乳症；月經異常；陽萎；痤瘡；頭痛；周邊神經病變。
Ethionamide	10-20 mg/kg (500-750 mg)	上腹不適、食慾不振、反胃、嘔吐、金屬味覺、唾液分泌增加、硫磺味噁氣；精神病反應(幻覺、憂鬱)；低血糖；甲狀腺功能低下及甲狀腺腫；肝毒性；男性女乳症；月經異常；陽萎；痤瘡；頭痛；周邊神經病變。
Prothionamide	10-20 mg/kg (500-750 mg)	
Pyrazinamide	20-30 mg/kg (1,200-1,600 mg)	肝毒性、腸胃不適、高尿酸血症、關節痛。
Fluoroquinolones		腸胃不適(食慾不振、反胃、嘔吐)不常見，中樞神經系統症狀(頭暈、頭痛、情緒改變、少數痙攣)。
Ofloxacin	7.5-15mg/kg(600-800 mg)	
Levofloxacin	500-1000 mg	
Ethambutol	15-20mg/kg(1,000-1,200mg)	與劑量相關視神經炎、周邊神經炎
Cycloserine	15-20 mg/kg (500-750 mg)	頭暈、言語不清、痙攣。
Terizodone	15-20 mg/kg (600 mg)	頭痛、震顫、失眠、意識混亂、憂鬱；行為改變；自殺傾向；全身性過敏反應；肝功能不良。
Para-aminosalicylic acid	150 mg/kg (10-12 g)	腸胃不適(食慾不振、反胃、嘔吐、腹瀉)；全身性或其他過敏反應；肝功能不良；低血鉀；甲狀腺功能低下及甲狀腺腫；避免用於腎衰竭患者(會加重酸中毒)；限制鹽分患者不可給予含鈉鹽分。

註：摘自參考文獻 [1]

表六 廣泛抗藥性結核菌 (XDRTB) 與多重抗藥性結核菌 (MDRTB) 治療結果  
(拉脫維亞 2000-2002 年及美國 1993-2002 年)

結果	XDR-TB		MDR-TB		相對危險比 (95% 信賴區間)	P-值
	人數	(%)	人數	(%)		
拉脫維亞 (註一)						
總數	115		490			
治癒 / 完成治療	70	(61)	339	(69)		
死亡 / 失敗	30	(26)	83	(17)	1.5(1.1-2.2)	0.02
死亡	3	(3)	35	(7)		
失敗	27	(23)	48	(10)		
美國 (註一)						
總數	64		1,513			
完成治療	20	(31)	828	(55)		
死亡	21	(33)	375	(25)	1.6(1.2-2.2)	0.01

註：摘自參考文獻 [9]

註一：因治療結果未知，排除拉脫維亞 83 病患 (15 個 XDRTB 及 68 個 MDRTB) 及美國 333 病患 (23 個 XDRTB 及 310 個 MDRTB)。



表五 依地理區域及年代統計全世界 2000-2004 年多重抗藥性結核 (MDRTB) 與廣泛抗藥性結核 (XDRTB) 人數及比率

地理區域	2000		2001		2002		2003		2004		總計	
	數目	(%)	數目	(%)	數目	(%)	數目	(%)	數目	(%)	數目	(%)
工業化國家(註一)												
TB 總菌株數	561		403		398		514		623		2,499	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	111	(20)	95	(24)	127	(32)	257	(50)	231	28	821	33
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	3	(3)	2	(2)	4	(3)	19	(7)	25	11	53	6
中南美洲(註二)												
TB 總菌株數	170		199		159		173		284		985	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	82	(48)	82	(41)	83	(52)	135	78	161	57	543	55
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	5	(6)	8	(10)	5	(6)	8	6	6	4	32	6
東歐及西歐(註三)												
TB 總菌株數	104		187		634		219		9		1,153	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	57	(55)	75	(40)	206	(32)	64	29	4	44	406	35
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	5	(9)	9	(12)	30	(15)	11	17	0	0	55	14
非洲及中東(註四)												
TB 總菌株數	129		51		62		108		315		665	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	22	(17)	26	(51)	31	(50)	21	19	56	18	156	23
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	0		0		0		0		1	1	1	1
除南韓外亞洲地區(註五)												
TB 總菌株數	32		74		108		62		115		391	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	26	(81)	54	(73)	77	71	48	77	69	60	274	70
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	0		0		0		2	4	2	3	4	1
總計(除南韓)												
TB 總菌株數	1,031		916		1,366		1,087		1,351		5,731	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	304	(29)	334	(36)	528	39	531	49	525	39	2,222	39
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	14	(5)	19	(6)	40	8	40	8	34	7	147	7
南韓												
TB 總菌株數	—		—		—		—		11,939		11,939	
MDRTB 總菌株數(佔 TB 總株數比率)	—		—		—		—		1,298	11	1,298	11
XDRTB 總菌株數(佔 MDR 株數比率)	—		—		—		—		200	15	200	15

註：摘自參考文獻 [9]

註一：澳洲、北京、加拿大、法國、德國、愛爾蘭、日本、葡萄牙、西班牙、英國及美國。

註二：阿根廷、玻利維亞、巴西、智利、哥斯大黎加、厄瓜多爾、薩爾瓦多、法屬圭亞那、瓜地馬拉、蓋亞那、墨西哥及秘魯。

註三：亞美尼亞、亞塞拜然、捷克共和國、喬治亞共和國及蘇聯。

註四：阿富汗、阿爾及利亞、波黎那、蒲隆地、喀麥隆、中非共和國、象牙海岸、吉布地、埃及、馬達加斯加、盧安達、塞內加爾、南非、突尼西亞及烏干達。

註五：孟加拉共和國、東帝汶、印尼、巴布新幾內亞及泰國

- 1.Sharma SK, Mohan A: Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. Chest 2006;130:261-72.
- 2.行政院衛生署疾病管制局(2006, 7月7日)·結核病十年減半全民動員計畫。行政院衛生署疾病管制局全球資訊網·摘自 [http://www.cdc.gov.tw/file/39008\\_7094212963\\_結核病十年減半全民動員計畫.doc](http://www.cdc.gov.tw/file/39008_7094212963_結核病十年減半全民動員計畫.doc)
- 3.CDC (2006): Countries provide successful model for massive tuberculosis treatment scale-up. Available at <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr24/en/index.html>
- 4.CDC (2005): Factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999-2001. Available at [http://www.cdc.gov/nchstp/tb/notes/TBN\\_1\\_05/Inter\\_Factors.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/notes/TBN_1_05/Inter_Factors.htm)
- 5.陳煌耀, 劉璇, 陳盟勳等: 台灣地區多重抗藥性結核菌之基因變異性與分子流行病學。疫情報導 2005;21:166-82。
- 6.周如文, 黃偉倫, 陳盟勳等: 台灣地區北京型結核菌盛行情形調查。疫情報導 2004;20:711-20。
- 7.CDC (2006): Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB). Available at [http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/TBfacts\\_HealthWorkers/mdrtb.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/TBfacts_HealthWorkers/mdrtb.htm)
- 8.CDC: Treatment of tuberculosis. MMWR 2003;52:1-17.
- 9.CDC: Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs - worldwide, 2000-2004. MMWR 2006;55:301-5.
- 10.CDC (2006): Extensively drug-resistant tuberculosis (XDRTB) - Update. Available at <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/xdrtbupdate.htm>

11.Sharma SK, Mohan A: Multidrug-resistant tuberculosis. Indian J Med Res 2004;120:354-76.

12.CDC (1999): The deadly intersection between TB and HIV. Available at <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hivtb.htm>

13.CDC: Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward -- Madrid, Spain, 1991-1995. MMWR 1996;45:330-3.

14.CDC: Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York, 1988-1991. MMWR 1991;40:585-91.

15.行政院衛生署疾病管制局(2006, 11 月) 95 年 10 月底 HIV 統計圖表。行政院衛生署疾病管制局全球資訊網 摘自 [http://www.cdc.gov.tw/file/39024\\_510023148195](http://www.cdc.gov.tw/file/39024_510023148195) 年 10 月底 HIV 統計圖表.pdf