

計畫編號：DOH95-DC-1042

行政院衛生署疾病管制局九十五年度科技研究發展計畫

整合型結核病防治研究計畫可行性研究

研究報告

執行機構：社團法人國家生技醫療產業策進會

計畫主持人：陳維昭特聘研究員

協同主持人：彭汪嘉康特聘研究員、胡幼圃特聘研究員、楊泮
池副院長

研究人員：余忠仁醫師

執行期間：95年6月15日至95年10月15日

本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見

目 錄

目次

摘要.....	3
壹、前言.....	7
貳、材料與方法.....	11
參、結果與討論.....	14
肆、結論與建議.....	62
伍、計畫重要研究成果及具體建議.....	64
陸、參考文獻.....	65
柒、圖、表.....	69

圖次

圖 2-1、工作項目與執行方法.....	69
圖 3-1、通報個案發現原因 2002-2004.....	70
圖 3-2、銷案原因 2002-2004.....	71
圖 3-3、X 光檢查結果與痰抹片結果、痰培養結果一致性 2002-2004 ..	72
圖 3-4、通報年齡別 2002-2004.....	72
圖 3-5 專家團隊.....	73

表次

表 3-1、通報個案發現原因 2002-2004.....	70
表 3-2、銷案原因 2002-2004.....	70

表 3-3、2002-2004 通報個案職業別.....	71
表 3-4、2002-2004X 光檢查結果與痰抹片結果、痰培養結果一致性....	71
表 3-5、通報年齡別 2002-2004.....	72
附錄	74
附錄一、The Global Plan To Stop TB 2006-2015 摘錄.....	74
附錄二、專家討論會重點摘錄.....	86
附錄三、整體研究計畫專家諮詢匯整.....	103

摘要

鑒於我國結核病逐年有蔓延的情勢，本計畫目的即是配合我國結核病防治十年減半計畫之推動，根據我國目前結核病防治困境與需求，進行任務導向之應用研究規劃，擬訂我國結核病防治研究策略與中長期研究計畫。本可行性研究計畫執行面向分為四大工作項目：包括（一）我國結核病防治問題與臨床困境分析（二）「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」結核病防治計畫分析與探討（三）組織結核病防治研究計畫整合性團隊（四）擬訂結核病十年防治研究計畫主題、子題及計畫。

研究結果發現，我國結核病防治問題與臨床困境包括公衛體系、檢驗與診斷、治療與藥物、疫苗等四個面向的問題；而因應全球結核病之反撲，由世界衛生組織提出之結核病防治計畫-「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」，則認為要全面消弭結核病所造成的問題，必須考量包括都治計畫的落實、多重抗藥性問題的克服、及結核病/HIV 兩種疾病的共同配合推動等執行面上之落實，同時指出結核病防治計畫應強調應用研究，亦即因應實務之需求進行研究，並將研究發現與成果回饋至政策規劃。而目前國際上針對結核病防治新工具研究的重點則主要包括新結核病診斷、新結核病藥物、新結核病疫苗等的研發。

因應我國結核病防治研究所需，本研究匯集國內各醫學中心、學協會與研究機構之結核病應用研究資源與能量，組成一全國性整合型結核病防治研究團隊，可做為未來協助國家執行結核病十年防治研究計畫之團隊根基。而該整合型團隊亦根據我國目前結核病面臨之防治與臨床問題，以及參酌國際上結核病防治應用研究策略後，提出一可實際落實解決我國結核病疫情之應用研究計畫，其中針對公衛及預防、檢驗與診斷技術、治療與藥物、國際合作與人才培育等層面皆提出具體可執行之研究規劃。

建議政府單位可配合我國結核病防治十年減半計畫之推動，以本計畫所提出之「結核病十年防治研究計畫」為根基，進行各項應用研究計畫之施行，以期能運用研究成果實際協助防治工作之執行，落實解決我國結核病擴大感染與臨床診斷暨治療面臨之困境。

關鍵詞：結核病、應用研究、可行性研究、整合性計畫

ABSTRACT

Given that the persistent high morbidity and mortality caused by tuberculosis (TB) in Taiwan, we proposed a study to evaluate the feasibility of promoting long-term, applicational researches in response to the advocate of Taiwan government for TB control – To reach a 50% reduction of mortality and incidence of TB in the next 10 years. The feasibility study consisted of four objectives: 1. to analyze the current problems of TB control in Taiwan; 2. to criticize the TB control policy “The Global Plan To Stop TB 2006-2015”; 3. to establish an integrated research team for TB study; 4. to identify program projects and sub-projects for TB control in the next 10 years.

The results revealed that the current problems of TB control in Taiwan include four dimensions: 1. the public health system, 2. laboratory testing for the diagnosis of TB, 3. anti-tuberculous treatment, 4. vaccination. In response to the re-emergent threatening of TB worldwide, the World Health Organization (WHO) proposed a STOP TB strategy – The Global Plan To Stop TB 2006-2015, the major concerns of which are the implementation of DOTS, to overcome multi-drug resistance, and face the coinfection by *Mycobacterium tuberculosis* and *Human Immunodeficiency virus*. The STOP TB strategy also demands the necessity of operational researches and its feedback on policy making. Therefore, majority of recent researches on TB control focus on the exploitation of rapid diagnostic techniques, new anti-tuberculous drugs, new TB vaccines.

Because of the urgent needs of researches for TB control, this project recruits research facilities and experts from national-wide medical centers and academies to organize an integrated TB research team. The research team

will serve as the groundwork to facilitate the accomplishment of our national TB control policy. With the understanding of current problems of TB control in Taiwan and the deliberating of global strategy on TB researches, the TB research team proposes an integrated applicational study as a solution to control TB in Taiwan. The integrated study consists four program projects: 1. public health and prevention; 2. laboratory testing and diagnosis; 3. treatment and new drugs; 4. international cooperation and personnel training.

With the incorporation of the fruitage from this “Ten-year Research for TB Control” into the current infrastructure of our national TB control, we expect that our TB endemic can be better controlled through faster and more correct diagnosis, more effective and safer treatment.

KEY WORD : tuberculosis, operational research, feasibility research,
integrated proposal

壹、前言

一、研究問題之背景與現況

全球正面臨結核病反撲的威脅，每秒鐘有一人新感染結核菌，目前合計約有 20 億人已感染結核菌，占全球人口的三分之一，其中 5-10% 感染結核菌者在其一生中會發病。根據 WHO 的估計，全球結核病發生率每年仍在以 1% 的速度增長，每年約有 9 百萬新病人產生，截至 2004 的統計顯示現有結核病人累計總數已高達 14,602,000 人。除此，雖結核病為可治癒之疾病，然全球每年仍約有 200 萬人死於結核病，每天約 5,000 人死亡，死亡數是所有「可預防死亡」的 26%。

雖然以世界結核病遍佈趨勢來看，結核病大多發生於發展中的貧窮國家，然我國結核病的傳染每年仍有約一萬五千名的新發個案，在 38 種報告傳染病中，結核病的病人數即約占了 70%，是目前病人數最多的應報告傳染病，比所有其他傳染病的總和還多。民國 93 年經通報之結核病個案計 24,161 人，經確診為結核病新案者高達 17,142 位，為自民國 88 年以來最高。而結核病死亡人數每年約 1,000 多名，民國 92 年死亡人數 1,309 人，93 年亦有 957 人，名列我國死因順位第 13，死亡率達每十萬人口 4.23 人。由上可見，我國結核病的疫情有逐年提升的趨勢，是我國國民健康的重大威脅，且相較於先進國家，我國在結核病的控制上仍有數十年的差距，顯現我國結核病的防治工作急須加強改善與革

新。

而我國在結核病防治目前所面臨的困難包括：疾病的潛伏期長、確診不易且因卡介苗、非結核性分枝桿菌等因素干擾造成診斷精準度差；結核病病人治療期長達半年、藥品嚴重副作用高如產生肝毒性等，且病人順服性差、監控不易；臨床上多重抗藥性結核的情況嚴重；加上愛滋病患增加、以及近年我國與中國大陸互動頻繁、及引進東南亞勞工等情事，這些因素皆導致我國結核病逐年蔓延的情勢。

因此自 83 年度起，行政院核定實施「加強結核病防治方案」，為期五年，88 年度起，復核定實施「加強結核病防治方案第二期五年計畫」，執行期間至 92 年度止。93 年度起，復核定實施「加強結核病防治方案第三期五年計畫」。經衡酌結核病流行現況及評估過去執行成效，以及結核病在全球每年已造成 900 萬人感染、200 萬人死亡，並配合知名國際組織 Stop 結核病 Partnership（終止結核夥伴）推薦之全球結核病防治計畫「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」，與世界接軌，廣納專家學者建言，自民國 95 年 1 月 1 日起核定實施「結核病十年減半全民動員計畫」，結合公衛、醫療、檢驗三大網絡，以發現病人（Find 結核病）、治療病人（Cure 結核病）為主要策略，並積極促進國際合作、研究發展，以及發動民間組織及政府相關部門共同參與結核病防治。

本會自 2005 年觀察結核病之嚴重性與倡議進行防治研究規劃以

來，即積極整合相關研究團隊，期能與國際同步，整合國內研究資源以做彙整運用，協助政府發展與推動我國之防治研究計畫。

二、研究目的

- (一) 結合全國產官學研資源，建立全國性整合型結核病防治研究團隊，並奠定未來國家結核病防治研究中心的根基：藉本可行性計畫，組成全國性整合型研究團隊，一方面可做為未來國家發展結核病防治研究中心之基礎架構，成為國家推動結核病防治之研究。
- (二) 全面性完整分析我國結核病防治困境與規劃防治研究策略與階段目標：藉本可行性研究計畫，完整分析我國結核病防治困境與問題，協助政府機關、醫療單位等能更掌握疫情狀況，並可針對防治缺口，訂定涵蓋公衛、監控、新工具研究等諸多面向之解決方案，提升防治完整性與效率。除此，分析與研擬我國防治研究之合宜策略與任務目標，作為政府擬定防治研究方針與細部計畫之重要完整參考。
- (三) 協助政府發展完整結核病十年防治研究計畫，為防治困境提供可行且實際之短、中、長期解決方案：根據我國防治工作需求，發展任務導向之完整結核病十年防治研究計畫，並具擬各計畫主題、子題與詳盡研究內容。協助政府迅速進行防治研究計劃評

估，儘速擬定切實、能解決我國防治困境之可行且實際之短、中、長期解決方案，並可配合已組成之全國性整合型研究團隊之根基，快速推動應用研究與落實成果，立即協助突破現階段面臨之防治困境，早日達成結核病十年減半之防治目標。

貳、材料與方法

本可行性研究計劃執行期程四個月，共分為四個工作項目進行，包括：一、我國結核病防治問題與臨床困境分析；二、「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」結核病防治計畫比較與探討；三、組織結核病防治研究計劃整合性團隊；四、擬訂結核病十年防治研究計畫主題、子題及計劃。

此四個工作項目所採用的方法，詳述如下（見圖 2-1）：

一、我國結核病防治問題與臨床困境分析

為完善規劃結核病防治研究策略，則必先了解與切確掌握上述我國目前防治困難與臨床困境，因此，本研究計劃在本項目進行工作如下：

1. 我國重要結核病防治研究暨統計數據之蒐集與分析：蒐集官方發表之重要統計數據（行政院衛生署疾病管制局 2002 至 2004 年之結核病資料庫，每年新通報數分別為 25,234、22,351、24,143 名）進行初步統計分析，並對照我國結核病防治相關研究文獻，以瞭解我國目前防治問題現況與研究發現。
2. 舉辦專家討論會：本計畫召開專家討論會，彙集包括公衛學者、臨床醫師、檢驗人員、專家及政府官員等廣泛討論結核病從公衛到臨床診斷與治療等問題，與各界達到充分溝通，其參與人員包括：本會一陳維昭特聘研究員、彭汪嘉康特聘研究員、胡幼圃特

聘研究員、陳宏一監事、石曜堂特聘研究員、李龍騰監事；衛生署疾病制局管局—郭旭崧局長、周如文博士、莊進祥博士、吳和生主任；國家衛生研究院—梁賡義副院長、蘇益仁主任、陳振陽處長、杜鴻運助理研究員；台大醫院—楊泮池副院長、余忠仁醫師；三軍總醫院—彭萬誠主任、張峰義醫師、盧章智主任教授；第一胸腔防治所—索任所長；陽明大學—周碧瑟教授；台大衛生政策與管理研究所—江東亮教授；台北醫學大學—施崇鴻系主任等。

二、「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」結核病防治計畫分析與探討

結核病已經是全球共同的傳染病威脅，因此本計劃除彙整我國結核病防治問題與臨床困境，亦將探討目前國際結核病防治研究計畫的趨勢，以先藉由瞭解國際趨勢來評估我國防治研究偏重，並藉此與世界衛生組織（WHO）全球結核病行動團隊結盟。因此，本研究計劃乃藉由檢視 WHO 所發佈的全球結核病防治計畫「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」，初步瞭解該防治計畫的制定源起及策略方向。

三、組織結核病防治研究全國性整合型團隊

本會整合國內重要醫藥學術單位、研究機構與大型醫學中心，以組織全國性的結核病防治研究團隊，研究執行團隊涵蓋產、學、研各單位，

包括公共衛生、基礎醫學與臨床治療各領域的專業人士，以能配合與掌握我國防治計劃的整體方向，從不同角度面向分析結核病防治障礙與勾勒發展願景。

四、擬訂結核病十年防治研究計畫主題、子題及計劃

針對目前我國面臨的防治問題與臨床困境，並依據全球研究發展趨勢、內容與進度等資訊，同步評估衡量我國結核病防治研究能量後，本計畫初步規劃出一為解決我國結核病防治瓶頸之任務導向的整合性研究策略與重點議題。

此外，亦同步尋求國內醫藥學術機構、研究單位以及產業界等對整合性研究策略與重點議題之建議，以再行具體研究計畫內容之規劃（見附錄一），以期能凝聚國內產、官、學各界的研發能量，共同投入結核病研究。最後，再藉由各子計畫研究規劃內容的可行性分析、以及針對整體防治研究計畫進行專家諮詢（見附錄二），以修訂整體計畫內容與匯整研訂完整之結核病十年防治研究計畫。

參、結果與討論

一、我國結核病防治問題與臨床困境分析

綜合行政院衛生署疾病管制局 2002 至 2004 年結核病資料庫之統計數據分析、文獻探討及專家討論會結果，發現我國結核病防治問題與臨床困境，包括以下四類：

(一) 公衛體系

結核病目前在整體公衛防治體系尚有缺口，發現仍有以下問題待解決：

1. 被動的個案偵測機制

隨醫療資源普及，健保開辦使得就醫更加便利，加上結核病人數減少，病人發現工作已由早年的著重免費的村里查痰及免費巡迴 X 光檢查，漸漸將重心移到因症就診及醫院通報、接觸者及高危險群的檢查(索任，2003)，而疾病管制局亦強調「加強結核病通報工作，強化結核病患因症就診、被動發現機制」重點工作，其認為通報最重要的原則即為「疑似即通報，疑似即管理」，以改善過去有些醫師發現疑似個案卻未通報的缺失(行政院衛生署疾病管制局，2002)。由 2002 至 2004 年之結核病資料庫統計資料顯示，目前由於政策上不再重視 X 光巡迴隊及查痰檢查，故通報之結核病人幾乎都是由門診或醫院而來(表 3-1 及圖 3-1)。

這樣的改變，反而不若過去能主動積極進行個案找尋與篩選，這種臨床上發現病患的方式，是建立在結核病患能「早期覺察並主動就醫」的基礎上，然由於臨床上結核病的病情嚴重度差異極大，加上國人的就醫習慣往往延誤就醫時間，目前多有病患至醫院就診時，已經感染多時甚或已在散佈傳染，顯示目前的個案偵測體系或有其缺失。因此，為能縮短結核病患發病至就醫的時間，減少痰陽病人在陰轉前進一步的傳播結核病，切斷傳染源，發展一套完整的個案發現標準作業流程，結合社區力量或民間團體，發覺結核病可疑個案，在不影響個案正常生活的前提之下，輔導儘早就醫，實有其必要性。

2.病人管制監控系統未建立

一般認為結核病的流行可能歸因於不遵從服藥或是行蹤不明失去追蹤，由 1999 年至 2000 年間台北市結核病個案資料中，王培東（2005）發現，其中中斷治療者佔 16.1%，而行蹤不明者佔 14.7%，是以中斷治療比率較高，而由 2002 至 2004 年之結核病資料庫統計資料顯示，目前完治個案亦只有一半，而行蹤不明及死亡約佔了五分之一（表 3-2 及圖 3-2）。這些失敗的原因可能為國人對結核病信念及態度上仍存在著污名化的想法，這也造成罹病者及家屬負向的感受而不願接受治療。

都治計畫（DOTS）的目標即是希望藉由密切追蹤訪視結核病確診個案，以確認服藥之順從性直到完治，由文獻中可發現其有以下之貢獻：

提昇病患服藥順從性，使病人有超過 95% 的成功治癒機會；經由成功治療活動性結核病患，切斷傳染源；預防多重抗藥性結核菌株發生 (Chaulk & Pope, 1997)。因此，都治計畫是增加結核病患治療率的有效管理方法，也是結核病防治很重要的一環。惟因當前都會的發展以及生活型態的改變，藉由公共衛生護士或都治計畫關懷員以追蹤結核病患者的方式，不但必須花費相當龐大的人事經費，往往也會因為干擾患者正常生活，甚至洩漏病情而被患者拒絕，造成無法阻斷「活動傳染源」(謝家如，林麗蟬，2003)。此外，在結核病防治之責歸於疾病管制局，慢性防治機構裁撤後，使得結核病病患流入一般醫療院所接受治療 (張智華、王復德，2005)，然醫院間結核病人與其他病人間的區隔並未能建立，未能徹底執行感染管理措施，也因此增加結核病院內感染的危險性，因而無論院內或院外，病人的管制監控系統都是結核防治計畫中不可或缺的一部分。

3. 醫療人員認知與警覺性不足

醫院內傳染結核病的危險因素包括病人及醫療之危險因素，其中醫療之危險因素包括診斷延遲、隔離延遲、有效治療延遲、不適當的微生物檢驗方法、及未徹底執行感染管制措施 (張智華、王復德，2005)。這些都與醫療人員的專業認知及警覺性有關。此外，醫院之工作人員暴露於生物危害的環境中，尤其是醫護人員直接照顧病患，罹患肺結核之危險性高於一般民眾 (柯景馨、蘇文麟、陳永煌等，2000)。而由 2002 至

2004 年之結核病資料庫統計資料顯示，扣除職業為「其它」者（約佔每年通報者之 95%），醫護人員的比例約佔其它幾個職業中的 6.8-14.0%（表 3-3）。

國內曾有針對急診部護理人員罹患肺結核的調查，結果罹患活動性肺結核盛行率為 4.35%（楊大羽、周碧瑟、洪東榮等，2002），而行政院衛生署桃園醫院實施醫療員工結核菌素測驗（TST），包括護士、工友、病房書記等共 308 名，並追蹤個案一年，發現診斷為陽性者有意義的高出一般同年齡的民眾，該研究認為此並非卡介苗的增強效應，而為本身的結核菌感染（鄭舒倬、黃婉瑩、莊意芬等，2003）。其它不同國家的調查報告亦指出醫院工作人員感染肺結核之發生率為社區民眾的 2-50 倍（Kilinc, Ucan, Cakan, et al., 2002）。由於這樣的原因，一探討全省區域醫院 244 位胸腔內科護理人員對肺結核病患照顧意願及影響因素之研究，結果顯示護理人員仍有保護自己的傾向，僅有 41 位（16.8%）願意無條件照顧肺結核病患；在可選擇的情況下，超過三分之一（38.9%）的人會選擇拒絕照顧開放性肺結核病患，甚至有五名（2.0%）會以離職方式拒絕照顧開放性肺結核（羅筱芬、邱豔芬、李茹萍，1999）。Dobos（1992）以質性方式訪談三位護理師，結果發現護理人員是基於專業精進、工作滿意度及病患的回饋而願意面對風險，因此協助醫護人員了解醫院之相關措施及保護設備，持續性的在職教育，提昇自我保護能力，增加工作

之安全性，有助於影響照顧結核病患的意願（顧淑芳、林永崇、曾修儀，2005）。

國內衛生署自 91 年 3 月至 92 年 11 月期間，共計處理 19 件醫院或安養機構疑似肺結核聚集事件（引自張智華、王復德，2005），可見目前我國相關醫事人員對於結核病認知與警覺性仍不足。醫護人應對結核菌本身及其臨床上所能表現的各種病徵需有基本的認識，以期能早期診斷早期治療，減少結核菌擴大感染的機會，針對院內能提供防止結核菌傳播的方法如空調換氣、高效能粒子空氣過濾器、紫外線殺菌器等也應充分瞭解才行。另一方面，對於照顧已經確認是結核菌感染病患的醫護人員而言，則必須充份瞭解防範結核菌感染的負壓隔離病室及如何免被病患傳染的臨床作業事項，以免傳染病之擴散，造成嚴重的院內交叉感染（邱志勇、黃健桑，2004）。

（二）檢驗與診斷

正確、快速的檢驗與診斷乃掌握根治傳染病「早期診斷、早期治療」的首要關鍵，典型的肺結核病診斷不難，但是非典型肺結核則需依賴實驗室檢查。檢體的耐酸性染色檢查較快速，但敏感度低。而耐酸菌培養敏感度較高，但耗時較久，對急需確診的醫師與病人均極為不便（趙守典，2005）。因此，在檢驗與診斷的部分尚面臨諸多問題待解決：

1. 診斷成果未盡理想

黃青青、索任、楊銘欽、江大雄，林立人等人(2003)以高雄縣 2001 年 1 月 1 日至 2001 年 8 月 31 日結核病確診登記個案 725 人為研究對象，追蹤管理至 2002 年 5 月 31 日止，分析其最終管理結果，並依健保局費用組給付標準及官方制定結核病管理辦法計算改診斷病例之成本效益比，結果發現其改診斷率高達 8.1%，而其成本效益比達 5.24-5.97 倍。也就是說每個非結核病例被當作結核病例登記，假如沒有及早討論改診斷的話，將多花費納稅人 11,263-12,829 元的支出。此費用倘若再包含對結核病個案本人及其家屬造成的心理衝擊，則必然相當可觀。

然而，1999 年全台 15 家醫學中心分別有 3.6-12.6% (平均 6.8%) 的改診斷率 (衛生署慢性病防治局，2000)，及 2000 年 14 家醫學中心分別有 3.1-14.4% (平均 7.9%) 的改診斷率 (衛生署慢性病防治局，2001)。而由 2002 至 2004 年之結核病資料庫統計資料顯示，銷案原因為「轉出或改診斷者」，佔了發現案例的約四分之一 (表 3-2 及圖 3-2)，另外，亦發現 X 光檢查結果與痰抹片結果、痰培養結果一致性僅有一半 (表 3-4 及圖 3-3)。顯示目前國內在診斷品質上仍有待提升。

有效的結核病防治策略必須包含診斷正確、有效治療與管理，以達治癒目標。結核病的改診斷比率常因臨床診斷不具特異性、細菌學早期診斷敏感性不高、放射學診斷特異性、臨床醫師診斷經驗與結核菌素測

驗在台灣因卡介苗政策缺乏積極診斷意義等特性而有差異（黃青青等，2003）。因此，醫師診斷素養的提升、發展新工具以得到更新的診斷效度、相關檢驗之訓練及資訊的提供，都是未來極需努力的課題，以減少不必要的醫療和管理開支。

2. 檢驗曠日費時

在結核病的防治上最重要的環節是發現病人，而病人確實診斷的依據是細菌學上的證據，然而傳統細菌學的結核菌檢驗主要是耐酸性抹片及耐酸菌培養，方法雖然簡單，但是以抹片檢查偵測結核菌之敏感度與專一性低，通常在一毫升的痰檢體中，需要至少 5000-10000 隻的結核菌，才可以在顯微鏡下被發現；而結核菌的培養，雖然特異性高，但是需要至少六到八週的時間才能得到結果（蘇維鈞，2002）。而研究中亦發現，我國醫生對於肺結核的存疑並不會有過多的延遲（延遲性診斷天數約為 3.96 ± 4.09 天），但是卻會發生延遲治療（延遲性治療天數約為 13.89 ± 4.09 天）及處置（延遲性處置天數約為 25.33 ± 7.55 天），可見延遲肺結核痰液培養報告可能是造成大部分延遲治療及處置原因，即便是在有 rapid BACTEC 之醫學中心（徐川洲、沈光漢、許正園，2005）。

為能減少延遲治療及延遲處置的問題，首須加強檢體送驗及報告時效性，故增加檢驗單位的遍及性是必須的，目前台灣地區各級醫療院之結核菌檢驗狀況，疾病管制局於 92 年發出問卷至台灣地區 749 家各級

醫療院所進行調查，由問卷調查可知，台灣地區總計有 177 (23.6%) 家醫療院所依檢驗能力及設施安全等級自行從事不同層次之結核菌檢驗，而主要仍是倚重疾病管制局之合約實驗室，所有實際檢體件數佔整體比例為：痰塗片 34.9%、培養 52.1%、鑑定 53.3%及藥物感受性試驗 61.8%。因此，加強合約實驗室、醫學中心及區域醫院之檢驗能力及內外部實驗室品管制度，可以進一步提升各實驗室之檢驗準確度（黃建中、吳玫華、陳盟勳等，2006）。

由上可知，更敏感的肺結核診斷方法以及加強前國內實驗室的普及性與檢驗品質管控，都能使延遲治療及延遲處置獲得解決。

3. 潛隱性結核病偵測困難

國際上對於潛伏感染個案的診斷都依賴結核菌素皮膚測驗 (Tuberculin skin test, TST)，然而在台灣，因為長期實施卡介苗施打政策，加上過去高結核盛行率（50 年前的 20 多歲年輕人，有 80% TST 為陽性），使得利用 TST 來診斷潛伏結核感染在台灣窒礙難行。因此有必要對這些潛伏感染個案建立可行確診的工具及策略，也就是研發可提升檢驗結果準確度，亦能縮短檢測所需的時間的診斷工具，如運用分子檢驗技術（如聚合連鎖反應-polymerase chain reaction, PCR、核酸切割片段多樣性鑑識法-restriction fragment length polymorphisms, RFLP 及快速藥物敏感試驗等方法）、丙型干擾素分析法 (Interferon-assay)、抗原 60 免

疫球蛋白 (Antigen 60 Immunoglobulin G) 等，目前已有不少研究致力於此 (蔡杏鳳，2004；江宜平、郭麗芳、陳志榮，2004；吳黃平、謝文斌、謝芳貴、花仲涇，2004；吳黃平、花仲涇、于鍾傑、吳紹筠，2005；郭金龍、李惠中、葉千涼，2005)，然由於儀器之試劑之成本大多昂貴，且亦有其限制，如 PCR 過度靈敏，易遭受污染產生偽陽性，且死菌內的 DNA 亦會被檢測出來 (呂旭峰、黃志堅、劉嘉又、翟恆煒，2005)，故如何與培養、耐酸菌染色、X 光、電腦斷層掃描相輔助使用之效果追蹤及實際之成果運用，皆待更進一步探討。

4. 老人結核病診斷困難：

我國 65 歲以上的老年人具較高的罹病率和死亡率 (民國 89 年台灣地區的結核病死亡數 1,534 人中，65 歲以上的老年人即占了 75% 以上)，由 2002 至 2004 年之結核病資料庫統計資料顯示，通報年齡在六十歲以上的亦佔了一半以上 (表 3-6 及圖 3-4)，而不論任何種族或性別，老年人都是結核最易侵襲的一群 (Bloom & Murray, 1992)。其有可能是因為結核桿菌可存在人體達數十年，因此在宿主年老體衰致使抵抗力下降時，就易發病 (Stead, 1967)。然因老年人結核病的症狀難以察覺，體重減輕、虛弱、氣促、咳嗽都可以被歸因為老化；加上老年人自以為是「老人咳」或是容易和其他諸多老年人常見的其他疾病混淆如肺癌、肺炎、肺膿瘍、塵肺症、慢性阻塞性肺病等作鑑別診斷，而增加診斷困難

(Chang, Woo, KKH, et al., 1995)。

此外，由 1999 年至 2000 年間台北市結核病個案資料中，發現年齡大於 65 歲和結核病復發者的結核病患其治癒率有顯著較差，因此應著重對於此年齡層及屬性的病患加強管理（王培東，2005），而葉宏明、鍾國謀（2002）也特別強調隨著工商時代的變遷，安養院的老人有愈來愈多的趨勢，可能要特別關注的是安養院院內感染的問題。

（三）治療與藥物

目前結核病在治療用藥、都治施行等亦面臨許多臨床上急待解決之問題，包括：

1. 藥物處方複雜、療程過長

目前結核病至少需要六個月的連續治療，且當病人併有愛滋病毒感染或處於明顯免疫功能不全狀態時，服藥期可能需要延長至少三個月；而伴有矽肺症的病人，也需延長二至三個月，此外，多種藥物混合治療是結核病短期化學治療的一大特色，但也由於藥物種類與錠數較多，常造成病人服藥劑量錯誤，或因選擇性服藥而造成所謂的單藥治療（monotherapy），結果不僅造成治療失敗，也可能導致耐藥性的發生（白冠壬，1997）。

Darly & Ralph(1977)的研究中指出治療的有效性與藥物之副作用、治療所花費的時間和金錢，都會影響病人是否遵從醫囑服藥，反之，治

療花費之時間與金錢越多，則病人容易發生不遵從行為，因此，由於服藥的期間漫長，藥方複雜，這些都會導致病人常無法耐心完成療程，這都是在結核病治療上所會面對的阻力。

2.藥物具嚴重副作用：

目前主要的結核病治療主要利用 Isoniazid (INH, H)、Rifampin (RMP, R)、Pyrazinamide (PZA, Z)、Ethambutol (EMB, E) 等四種有效抗結核藥物的合併使用；副作用包括引起肝炎、肝毒性以及影響視力、皮膚過敏等，其中又以肝毒性最為常見，1999 年國立台灣大學醫學院附設醫院結核病患使用抗結核藥物所導致肝毒性之回溯性分析研究指出：在 348 位病人中，34.5%的病人有肝功能損傷（指肝指數上升超過兩倍），肝毒性通常可於兩個月內被偵測到，平均 43 天。而 2002 年國立台灣大學醫學院附設醫院結核病患使用抗結核藥物所導致肝毒性之前瞻性分析研究指出：在 261 位病人中 31.8%的病人有肝功能損傷(謝廷徽、陳培哲、高嘉宏，2004)。

由以上數據可發現副作用發生的嚴重性著實值得關注，而目前要安全又有效的治療，端賴臨床醫師能於治療過程中密切追蹤，發生藥物副作用時適當處置，並依病人情況調整藥物組合。然而，在新結核病防治體系轉型後，大部分結核病患多在一般醫療院所接受治療，但是這些機構多年來缺乏有效的輔導和規劃，大都缺乏處理結核藥物副作用、及多

重抗藥性結核之能力，在這種狀況下充分授權給醫師，其醫療品質堪慮（莊志杰、許玫玲，2004），除對醫療院所執行充分的在職訓練與完整的設備規劃外，最重要的即是能研發新的治療方法與藥物，以改善現況。

3.病人順服性差以致都治未盡完美

台灣從 1997 年起針對山地鄉全面實施都治計畫，2001 年 5 月擴大到全國普遍採行 DOTS 策略後，但是完治率仍只有 81.4%，仍不甚理想，尚未能達到世界衛生組織預期的 85% 完治率（WHO, 2006；楊中, 2001；Yu, M.-c., et al., 2000）。在一全國性的調查中，以疾病管制局 2001 年 1-12 月所登錄的肺結核患者，針對完治及未完治病患，以電話訪問方式了解其是否完成肺結核治療之相關因素，結果發現「吃了很不舒服」、「感覺身體已經好」、「藥的種類太多」所佔比例很高，且在治療過程中，最令肺結核病患感到困擾的事情依序為「有副作用」、「治療時間太長」、「服藥次數太多」、「藥太難吃」，顯示病患常常容易因為與藥物有關的問題及對持續治療不能中斷的認知不足，而導致其未完成肺結核治療（胡曉雲、蔡文正、龔佩珍，2005）。

未完成治療不但是影響國內結核病防治的重大因素，同時也增加防疫與治療上的困難，因此在這樣的狀況下，即使是透過高成本的都治施行也因個案狀況不同，實際施行成果仍有缺失。

4. 多重抗藥性結核

多發抗藥性結核病（MDR-結核病）是結核病治療失敗的重要因素之一，加上近幾年來愛滋病的推波助瀾，其影響結核病防治的角色日益突顯，而如何預防並克服 MDR-結核病已成為全球公共衛生的急切課題。世界衛生組織（WHO）報導，近十多年來各先進國家紛紛經歷了結核病人數回升的現象，鄰近的日本也首次發生連續兩年結核病人數的持續增加，美國更報告了數次抗藥性結核病的流行，而台灣的多重抗藥性結核菌比率也正在逐年增加中。根據統計，國內曾接受第一線抗結核病藥物治療的結核病人有高達 67% 出現抗藥性，每年約有 300 位多重抗藥性結核病患者增加。然當結核病治療失敗後或發生抗藥性結核病後，再次治療時所使用的二線結核藥物，如 OFLX、結核病 N、PAS、CS、KM、ENV 等，會因為藥效差，易於產生二線藥物續發抗藥性、而且治療時間冗長，使治療成功的機會只有 50% 左右（Bastian & Colebunders, 1999）。

有很多原因造成全世界抗藥性比率的增加，這些治療結核病失敗的原因，可能是由於缺乏經費及醫生的疏忽與失誤，不適當的開始治療、療程，以及未能認知及明瞭病人的需要（這些病人包括治療不順從或之前已治療過的）。要成功的介入，有賴於發展出價廉、創新、且快速的方法來診斷活動性肺結核，評估藥物敏感性，及改善針對病人所培養出特殊肺結核菌株治療方法的能力（謝文斌、林志郎，2000）。目前已有

多篇討論台灣地區結核抗藥性之研究發現（江振源、許至仁、黃瑞明、林道平、陸坤泰，2004；廖永祥、薛博仁、余忠仁、王淑寬、楊泮池、陸坤泰，2004；劉尊榮、陳昶華、蕭如華、楊祖光、蔡人文、馮長風，2004），未來應用其結果於研發新型、有效且無毒的抗結核藥物無疑是當務之急（陳義龍、許嘉裕、曾誠齊，2003）。

4. 疫苗：

目前世上唯一對抗肺結核的疫苗卡介苗（BCG），是一種牛型結核桿菌經過人工臍帶培養而成的弱毒活性疫苗，是世界上使用最廣泛、然而最有爭議的一種疫苗（王培東，2000）。卡介苗對於成人最常見的肺結核，其預防效果卻有很明顯的變異性，在 21 個有病例控制群及隨機取樣的大型研究中，卡介苗的預防效力分佈於-10%至 81%。一份最近的整合分析報告（meta analysis）指出，卡介苗對所有形式結核約有 50%的預防率，但另一份整合報告卻指出，卡介苗預防肺結核的效果之變異性過大，以致於其總結預防效果無法計算出來（謝文斌、林志郎，2000）。因此，最近正進行研究很多的疫苗，這些包括以細菌 DNA 為基礎的疫苗，以培養基過濾液蛋白質為基礎的疫苗，新的再合成（recombinant）卡介苗疫苗，及需特別成長因子 auxotrophic 的結核疫苗等（Orme, 1997）。

理想的結核病疫苗應該要安全、便宜、只須單一劑量，且對所有的年齡層及所有地區分佈皆有顯著的效力，且若能讓疫苗不改變結核菌素

皮膚試驗結果，或是有新的方法發展出來，可以是區分出是結核感染或疫苗的作用，則是最理想的。

二、「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」結核病防治計畫分析與探討

綜合對全球結核病防治計畫「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」的瞭解（見附錄一），可知要全面消弭結核病所造成的問題，必須考量的面向在執行面上包括都治計畫的落實、多重抗藥性問題的克服、及結核病/HIV 的共同推動與相互配合。而在新工具的研發上，則包括新結核病診斷、新結核病藥物、新結核病疫苗，無論是在製程或是法規驗證上，這些都必須經由嚴謹態度與積極進行的計畫，以強化資源分享及制度合理化，方能加速新工具上市。所有以上這些工作計畫，必須藉由鼓吹、溝通及社會動員的努力，才為能獲得政府承認、社會共識及財務支持，也才能使治療及照護的工作計畫及管道得以充分落實執行。

其次，在「全球結核病防治計畫」中，無論是在計畫執行上或是新工具發展上，都強調應用研究（operational research）的重要性，對任何的公共衛生計畫來說，應用研究對於決定執行介入及監測效果的最好方法是不可或缺的；同時，應用研究也能決定如何透過都治策略來增加正確診斷及有效治療的機會，以及如何運用都治策略去因應抗藥性及 HIV

的挑戰。應用研究亦包括計畫執行的評價，評價的目的在於改善已制定的決策、使健康系統有更好的設計及執行流程、也使服務傳遞能更有效。因此該計畫建議各國都應編列預算進行應用研究，認為此應為結核病控制計畫的一部分。

綜觀我國目前所面臨的結核病防治境況，由於行政院衛生署自民國95年1月1日起核定實施「結核病十年減半全民動員計畫」，已決心要動員全民力量，共同對抗結核病所造成的國家問題。然對照文獻查證或是專家對實務困境的討論結果，發現我國結核病防治工作上，無論是在公衛防治政策、檢驗與診斷技術、治療與藥物、疫苗研發、還是國際合作與人才培育上，雖已投入大批的經費、人力與時間，但卻未能具體呈現公衛政策或臨床應用的成效表現。而過去雖亦多有臨床或實務上的研究探討與發現，然卻未能充分落實整合於未來政策執行或應用於臨床實務。「應用研究」是一任務導向之研究規劃，其最大目的即是期待能因應實務需求進行研究，並將研究發現與成果回饋至政策規劃上，故本計畫擬依據全球結核病防治計畫的工作方向，以突破我國結核病防治目前實際面臨的問題為主要目的，研擬十年防治研究計畫主題、子題及計劃，並依我國在結核病防治的進程，制定可與國際接軌之計畫目標與時程。

三、結核病防治研究全國性整合型團隊

本會首先諮詢結核病防治主管機關與各界專家及團隊共同加入，再行整合結核病防治相關之機關團體為一整合型團隊，並落實政策議題需求之討論，同步確認團隊責任歸屬，以確立未來執行結核病十年防治研究計畫執行團隊之角色分工。

目前本會已組成一全國性整合型結核病防治研究團隊，依據不同專業背景與領域落實各研究範疇的確認，與團隊責任分工。其中由本會陳維昭副會長結合四個研究規劃主持人-台大楊泮池副院長、余忠仁副教授、三總胡幼圃主任、北榮彭汪嘉康院士，分別整合不同範疇之研究規劃。其中公衛及預防研究範疇由台大楊泮池副院長負責；檢驗與診斷技術研究範疇則由台大楊泮池副院長及余忠仁副教授共同負責；治療與藥物研究範疇則由三總胡幼圃主任負責；而國際合作人才培育部分，則由北榮彭汪嘉康院士負責。而共同參與研究規劃的整合型研究團隊成員則涵括本會、國家衛生研究院、台大醫院、榮民總醫院、國防醫學院、三軍總醫院、陽明大學、台北醫學大學、萬芳醫院、耕莘醫院、中山醫學大學、成功大學醫學院、高雄醫學大學、中正大學、台灣結核病醫學會等專家代表（詳見圖3-5）。

四、結核病十年防治研究計畫主題、子題及計劃

針對目前我國面臨的防治問題與臨床困境，並依據全球研究發展趨

勢、內容與進度等資訊，同步評估衡量我國結核病防治研究能量後，本計畫認為目前我國在結核病防治問題上需要針對公衛防治與監控系統、檢驗與診斷、治療與藥物、以及醫學與檢驗人才訓練等面向著手進行規劃，而防治工作不能自外於全球進行，因此亦需加強國際合作。

據此，本計畫由國內醫藥學術機構、研究單位以及產業界等共同規劃出一為解決我國結核病防治瓶頸之任務導向的整合性研究策略與重點議題（附錄二），再由本會所籌組之結核病防治研究全國性整合型團隊，根據可行性分析或建議結果（見附錄三），進行修訂完備本結核病十年防治研究計畫。本計劃研究顯示，結核病整合性研究策略與重點議題主要應包括四大研究範疇，分別為：公衛及預防、檢驗與診斷技術、治療與藥物、國際合作與人才培育。

研究範疇一：公衛及預防

（一）計畫主題、子題及具體計畫

結核病防治的失敗，迫使我們必須重新檢討、研擬相關的公共衛生及預防政策，期望能結合各種社會力量，透過現代科技，進一步強化結核病個案的偵測與疫情監測，提高結核病的診察率及完治率，同時建立詳盡之結核病個案臨床資料，並收集相關之臨床檢體，以進一步研究分析國人結核病之臨床表現以及特殊族群之結核易感性。茲綜合我國公衛與預防面向之瓶頸與問題，規劃研究子題與具體可行之研究計畫如下：

1. 建立病人 databank & clinical bioinformatics

宿主的免疫系統與病原菌的各種特性複雜而長時間的交互作用，造成了結核病各式各樣的臨床表現與治療反應。試圖進一步了解國人的結核病、研究各種臨床表現的特異性及致病機轉的第一步，就是必須要有完整的結核病資料庫。本子題規劃之目的即在於建立完整的結核病資料庫，含括病人的基本資料、過去病史、家族史、可能暴露地點、暴露時間、發病時間、症狀、影像學檢查、臨床檢驗、結核菌檢查、菌株基因型、治療經過與治療反應、以及抗結核藥物的副作用，並且妥善保存病人臨床分離之菌株以及週邊血液以供日後進一步研究。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **建立完整的結核病資料庫-包含病患臨床表現、治療反應、宿主因子、以及結核分枝桿菌菌株：**本研究規劃建立一個完整的結核病資料庫，有系統的收集其各種臨床資料登錄於網路介面的資料庫系統中，並規則收集各個不同時間點之患者血液和臨床所分離的結核分枝桿菌菌株於實驗室中。其執行方法包括：(一) 資料庫的設計：包含三個要件：電子化的臨床資料（基本資料、過去病史、接觸史、結核病相關、檢驗紀錄、結核菌學檢查、用藥紀錄、影像學檢查、臨床症狀、副作用）、妥善儲存的宿主檢體、以及結核分枝桿菌菌株。
(二) 結核分枝桿菌染色體 DNA 的萃取與基因型鑑定：包括染色體

DNA 的萃取、Spoligotyping、Mycobacterium Interspersed Repeat Units (MIRU)。

- **臺灣地區北京型結核菌感染之分佈現況、臨床表現及治療反應評估：**運用我國結核病人完整之臨床資料庫，分析北京型結核菌在臺灣地區的分佈情形、比較北京型與非北京型結核菌之臨床表現與治療反應、了解國人感染不同基因型結核菌之各種臨床表現的特異性及致病機轉，並探討基因分型之臨床角色與對診治結核病的影響，有利於未來研發更快速更準確的檢測方法。

2. 加強病患監控系統之研發

許多公共衛生計畫，包括都治計畫，目標都是希望藉由密切追蹤訪視結核病確診個案，以確認服藥之順從性直到完治。這一直是結核病防治很重要的一環，惟因當前都會的發展以及生活型態的改變，藉由公共衛生護士或都治計畫關懷員以追蹤結核病患者的方式，不但必須花費相當龐大的人事經費，往往也會因為干擾患者正常生活，甚至洩漏病情而被患者拒絕。本子題規劃之目的即在於基於成本效益的考量，比較利用現代先進的視訊科技，如 GPRS 或 3G 等，追蹤回報病患的病情及服藥情況，是否比傳統利用人力的督導方式，更能增加結核病患者的配合度及完治率，提供未來訂定結核病防治計畫的參考。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **3G 影像監視系統在結核病都治計畫上之應用：**利用 3G 手機的影像即時傳輸科技，探討並評估其在結核病都治計畫上的應用情形，包括結核病人之遵醫囑服藥情形、追蹤治療結果、實施成本效益，並與都治關懷員在結核病都治計畫執行進行比較，檢討 3G 手機在結核病都治計畫上的應用程度及可能限制，作為後續研究發展或研擬政策之參考依據。

3. 加強個案偵測與疫情通報

由於臨床上結核病的病情嚴重度差異極大，加上國人的就醫習慣往往延誤就醫時間，就醫後、治療初期也未能自行做好隔離措施，無形中讓其他人增加了許多結核暴露的機會。因此，如何縮短結核病患發病至就醫的時間，減少痰陽病人在陰轉前進一步的傳播結核病，切斷傳染源，在結核病的防治工作上是十分重要課題。本子題規劃之目的即在於研究評估如何藉由結合社區力量或民間團體，發覺結核病可疑個案，在不影響個案正常生活的前提下，輔導儘早就醫，以加強個案的偵測。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **加強結核病個案偵測與病人監控系統之研究：**分析全民健保門診處方及治療明細以及住院醫療費用清單，並加以歸戶以了解各肺結核病患醫療資源利用情形，此外還藉由聯結疾病管制局登錄之結核病患資料檔案，以建立快速監控結核病患動態個案管理模式。評估如

何藉由結合社區力量或民間團體，發覺結核病可疑個案，轉介衛生所公共衛生護理人員都治計畫關懷員個案管理的可行性。除此之外，專家會議、焦點團體研究法將提供進一層深入建構及補充說明量化分析所得之結果，建立對結核病患在門診及住院、社區之可行的經營管理方式，並規劃本土化的結核病個案管理模式。

- **建構台灣防癆社區天使志願服務模式與結核病篩檢計畫：**建立防癆社區天使（志工）的服務模式與標準化的訓練方案、編製防癆衛生教育教材，研擬社區防癆宣導工具及策略，採合作模式，與當地社區意見領袖充分合作，推動社區防疫及衛教工程，與民眾建立互信的夥伴關係（partnership）與社區動員（social mobilization）機制，藉由訓練防癆社區天使對結核病建立正確的防疫認知、去除疾病歧視及不當的污名化，在社區宣導正確的防癆觀念和態度，使病人能在被社會接納的環境下接受治療，才能減少疫情的隱匿和開放性結核患者的傳播活動，進而達到社區集團免疫的效果。
- **地區醫院與社區之結核病防治結盟推動計畫：**為提升醫院高階主管參與社區結核疫情防治意願，須由醫院高階主管承諾願意與社區共同執行結核病防治計畫。本研究於社區防疫模式建置後，將藉由辦理社區結核防治策略共識營，邀請地區醫院之高階主管與社區意見領袖共同參與及討論，除傳達本社區防疫模式予地區醫院之高階主

管及社區意見領袖外，亦由參與人員依各社區特色討論出其獨特之防疫模式，並藉由防疫結盟之儀式，強化醫院高階主管參與之意願，以達成降低社區結核疫情之願景。

4. 潛在活動性肺結核之篩檢

越來越多的研究指出，再感染對於結核病的產生扮演著相當重要的角色，特別是在結核病的盛行地區。對於臨床上症狀輕微或甚至是沒有症狀的患者，反而會因為疏於防護而增加暴露的機會。因此，如何早期診斷潛在活動性肺結核，以防止進一步的傳播擴散，在擬定公共衛生政策上就顯得相當重要。但過去的研究也同時指出，大規模的胸部X光篩檢對於早期診斷潛在活動性肺結核並沒有顯著的幫助。本子題規劃之目的即在於根據過去病史、家族史、結核暴露、以及目前症狀，挑出高危險族群，利用胸部X光、細菌學、免疫學、或其他分子生物學之檢測方式進行篩檢，基於成本效益的考量觀點，研究探討對於台灣地區結核病防治上的可行性。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **肺結核病患密切接觸之特定族群潛隱性結核感染追蹤研究：**調查與肺結核病患密切接觸之特定族群潛隱性結核感染之盛行情形，評估各種篩選方法與確定感染個案之效度，同步建立追蹤調查研究之基礎資料庫，以瞭解各種檢驗方法對於檢驗陰性者之後潛隱性結核感

染之盛行情形，並找出危險因素，提出有效的潛隱性結核病感染預防方法。

(二) 計畫總目標、分階段的具體目標以及預算需求

如能有效執行上述之公衛與預防防治研究計畫，將能完善我國結核病之公衛與預防系統體制，本主題之計畫目標說明如下表：

總目標		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 完整建立國人結核病資料庫 ➤ 提升結核病個案完治率 ➤ 強化結核病個案偵測與疫情通報 ➤ 增加潛隱性結核感染的篩檢效益 		
分階段的具體目標 (2007-2016)		
2007-2009	2010-2012	2013-2016
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 網路資料庫與實驗室操作流程及技術確定。 ➤ 成立資料庫資源管理委員會。 ➤ 發展建構完整個案監測系統 (結合 3G 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 完成至少 50% 結核病個案完整臨床資料建檔與檢體蒐集。 ➤ 推廣完整個案監測系統，使完治率大於 85%。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 完成至少 80% 結核病個案完整臨床資料建檔與檢體蒐集。 ➤ 全面落實完整個案監測系統，使完治率大於 90%。

<p>影像及社區力量), 並確認執行成效。</p> <p>➤ 發展完整個案偵測機制, 並確認成效。</p> <p>➤ 確認潛隱性結核感染之危險因素及發展有效預防方法。</p>	<p>➤ 推廣社區個案偵測機制, 提高結核病患發現率達 50%。</p> <p>➤ 推廣潛隱性結核感染之預防方法。</p>	<p>➤ 全面落實社區個案偵測機制, 提高結核病患發現率達 80%。</p> <p>➤ 全面落實潛隱性結核感染之預防方法。</p>
<p>預算需求：每年約兩千萬元整</p>		

研究範疇二、檢驗與診斷技術

(一) 計畫主題、子題及具體計畫

若依目前台灣的醫療資源與醫療水準看來，幾乎所有的新診斷結核病患者，若能接受適當的治療，應該都可以痊癒。但是結核的臨床診斷存在有下列問題：(1) 如何對於潛伏感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 個案，建立診斷及治療準則；(2) 如何正確的找出病例，尤其是開放性結核病患的確診，並給予即時的治療；(3) 早期鑑別出抗藥性結核 (尤其是多重抗藥性) 患者，給予合適有效的治療。茲綜合上述結核病的診斷及檢驗技術開發的重要課題，規劃研究子題與具體可行之研究計畫如下：

1.發展潛隱性感染 (latent infection) 患者之診斷

國際上對於潛伏感染個案的診斷都依賴結核菌素皮膚測驗 (Tuberculin skin test, TST)，然而在台灣，因為長期實施施打卡介苗政策，加上過去高結核盛行率 (50 年前的 20 多歲年輕人，有 80% TST 為陽性)，使得利用 TST 來診斷潛伏結核感染，在台灣窒礙難行，因此有必要對這些潛伏感染個案建立可行確診 LTBI 的工具及策略。最近，有一些新的技術研發，可以取代 TST 的血液快速檢查方法，如丙型干擾素分析法 (Interferon-assay)，顯示利用對於結核菌特異抗原的體外干擾素反應分析，可能可以比 TST 更精確的應用在潛伏結核感染的診斷。在台灣，

這些快速檢驗技術的診斷效度，尚未被檢視，而採用其他可能的非侵襲行方式，如影像及血清學檢驗方式，是否何以得到更新的診斷效度，則有賴實驗室的開發及國人的智慧及努力。本子題規劃之目的為建立快速而正確性高的檢驗方式以協助潛伏結核感染患者的確診。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **全血干擾素於台灣各年齡階層結核病診斷之評估：**評估 QuantiFERON-結核病 GOLD 和 T SPOT-結核病此兩種方法在診斷孩童開放性結核的敏感度、特異性、並和結核菌素皮膚測試比較。另外評估的族群為與開放性肺結核病患密切接觸的同住家人，以瞭解此族群潛伏結核感染率及新的方法是否較為敏感。此外，利用具有高特異性的診斷方法來偵測潛伏性結核感染，在健康人可建立基本資料供比較。提供在台灣高危險族群包括糖尿病和愛滋病毒感染者之潛伏性結核感染之盛行率。在具有潛伏性結核感染之糖尿病和愛滋病毒感染者以 pilot study 模式評估 Isoniazid 預防性治療的安全性和效果。經由此臨床試驗結果若成功，可以應用在其他高危險群給予預防性藥物做潛伏性結核感染之治療，提供台灣結核病防治政策的重要參考。
- **肺結核治療成效與結核菌抗體和細胞激素的相關性：**與結核病 secretory protein ESAT-6 及 CFP-10 有關的 T lymphocyte 製造干擾素

gamma、IL-12 以及 IL-18 在肺結核病人都有升高的現象，因此研究追蹤肺結核病人抗結核藥物治療一個月至半年後血液細胞激素的變化，尋求肺結核專一有關的細胞激素，建立肺結核細胞激素蛋白質晶片產品，除能大量快速檢測，另一方面也能作為肺結核病人治療成效的預後評估。

2.發展具敏感、快速、特異及抗藥性等優點的結核菌新興檢驗方法

對於發病的結核病個案，傳統的診斷方式，包括症狀學、肺部影像學與實驗室檢查，其中唯有實驗室檢查中確定出結核菌才能確認結核病。痰塗片鏡檢和培養是結核病診斷的基本的和標準的方法。培養的敏感度為 80-85%，特異度為 98%。傳統上採用的培養方式約需要 4-8 週才有結果。採用自動偵測結核菌液態快速培養系統可提早到約兩週可分離出結核菌。然而就算培養呈陽性時，該標本的培養液仍必須再進行塗片耐酸性染色鏡檢，確定是耐酸菌後方可發出陽性報告。如此的檢驗步驟，表示病患被確認為結核感染前，可能會有兩週以上的時間無法接受抗結核藥物的治療，而造成治療的空窗期。要改善這一現象，需要採用分子檢驗技術。

分子檢驗技術敏感度高，目前最常被採用的技術核酸擴增技術 (NAA)，申請者必須提供充份的臨床資料，再配合實驗室細菌學檢查的結果，才能作最後的判斷。然而，單靠 NAA 結果並不能將病人為活

動性結核帶原者的可能性完全排除，最後診斷仍需要仔細評估臨床症狀的嚴重度與感染結核病的可能性，以及是否接受藥物治療等因素考慮進去。尤其是當分子檢驗結果與臨床症狀不一致時，病人的臨床病情是否高度懷疑結核感染是判讀 NAA 結果與決定後續處置的重要依據。雖然分子檢驗技術可提高結核病診斷的速度，但它仍不能取代傳統的耐酸性染色鏡檢及結核菌培養方法。主要原因是目前多數 NAA 方法只針對結核分枝桿菌（*Mycobacterium tuberculosis complex*）的診斷而設計，至於其它的非結核分枝桿菌（NTM）及藥敏試驗，還是得仰賴傳統培養方法來確定診斷。由於 NAA 方法無法區別所測得的菌體為活菌或死菌，因此它也無法用來評估治療的效果，尚必須根據病人的臨床症狀，才能進一步解讀 NAA 檢驗的結果。目前診斷結核菌的分子生物學方法很多，雖然能對部份分枝桿菌進行快速診斷，但仍缺乏統一的標準化方法，致使每個實驗室之間的資料無法進行比較。今後，如何針對分枝桿菌設計出一套全面性、準確且更有效率的方法，將是未來發展 NAA 方法所要努力的方向。也是本計畫希望有所著力之處。

上述檢驗技術基本上需要有感染部位的檢體以進行檢驗，對於肺結核病患的確診，應有極大的臨床助益。但是對於佔所有結核病 10% 的肺外結核患者，由於細菌量少，感染部位檢體採集不易，其他檢查方式的開發遂有其必要。前述的干擾素分析方式為即為一例，對於特殊結核菌

抗原血清反應的快速診斷，並設法提高診斷的效度。現有的血清診斷方法，在診斷結核病的個案其敏感度及特異度，約在 30-60%之間，都不足以成為臨床上可行的診斷方式。因此有必要開發新的診斷技術以協助肺外結核的診斷。

通常除了確認有結核菌感染為必要的診斷原則外，結核菌的藥物感受性試驗也是必須要做的，抗藥性結核盛行率在台灣並不低，對於伊那（INH）的原發抗藥性約在 10%以上，而多重抗藥性結核，尤其是次發抗藥性，也有逐漸增加的傾向。為了讓病人即早獲得有效藥物治療，避開抗無效的藥物，有必要在確認結核菌感染的短時間內，也能得知藥物感受性的結果，一個方法是利用分子診斷技術快速的偵知抗藥性的存在，可提供臨床醫師有效的資訊，投與正確的藥物，增加病人接受有效治療的時間，提高治療成功的機會。本子題規劃之目的即在建立快速而正確性高的檢驗方式，可以在 24 小時之內確認肺結核與肺外結核，並明確排除非結核分枝桿菌；除此可以在確認肺結核之後的同時或是 24 小時之內篩檢第一線抗結核藥物的感受性。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **結核菌快速診斷晶片之研發**：已有相當多的研究指出，藉由多基因標的同時檢測，可顯著提高疾病的診斷率。因此，若能同時檢測患者檢體內結核菌多個特異性基因標的存在量，對結核病的正確診

斷及治療藥物的選擇評估均會有相當大的助益。而在先前的研究中，已成功建立可同時檢測多基因標的微量核酸檢測技術平台，其靈敏度可達每毫升全血中只要有 5 個細胞即可檢測出來，此平台是在 mini-membrane array 上同時檢測多樣基因標的，以患者檢體一次的檢測結果，提供多項檢測數據，以達降低成本，提高診斷的正確性及應用的多元性。最近更進一步積極開發的開發冷光分析之晶片，以冷光發射之線性值計算每一基因之最佳冷光強度值，此較呈色型晶片以呈色後之顏色濃度作為判讀依據來的客觀且精確，而整個實驗操作所需之成本，也與呈色型晶片相近，且具有敏感、快速、特異等優點。有鑑於此，利用先前研究中所建立冷光偵測晶片為基礎，來研發兩個能直接經由宿主檢體檢測結核菌之技術平台：一、潛伏性結核菌檢測平台；二、鑑別結核菌分型之技術平台。計畫完成後，可對致病菌快速進行偵測、分型，進而縮短檢驗時間；亦可以快速且正確性高的檢驗方式協助潛伏結核感染患者的確診，來達到肺結核病人最早期的診治。未來可將此晶片應用於結核菌抗藥性評估，幫助臨床醫師選擇適當藥物，提升藥物使用的效率和安全性，達到更有效控制結核病的目標。

- **建立標準結核菌檢驗中心：**國內結核菌實驗室設備與專業人員不多、檢驗及鑑定步驟上做法紛歧與相關檢驗之訓練及資訊獲得不

易；建構一個標準結核菌檢驗中心，藉由這標準結核菌檢驗中心作為台灣各結核菌實驗室的標竿，藉此提高各實驗室間的檢驗品質，並成為疾管局參考實驗室之備用或後援實驗室，及提供臨床服務與技術支援。

- **全新肺結核及其抗藥性檢驗試劑開發：**結合生物資訊以及分子診斷技術，發展出一套全面性、快速且準確的診斷方法，包括基因型的肺結核檢驗方法、核苷酸免疫型的潛伏性結核菌感染檢驗方法及核苷酸-aptamer 層析法的快速檢驗試劑，可以在 1 小時之內確認肺結核、肺外結核、NTM、死菌或活菌以及是否為潛伏性結核菌感染，並同時檢測是否具有第一線抗結核藥物抗藥性突變基因，以即早讓病人獲得有效藥物治療，提高治癒的機會。
- **利用蛋白質微陣列技術開發結核病血清學檢驗方法：**運用蛋白質微陣列技術取代傳統 ELISA 技術，偵測結核菌感染患者血清中各種對抗不同結核菌抗原之抗體，研究使用的抗原包括曾經被發表過或未曾發表過的肺結核桿菌抗原重組蛋白或胜肽為目標，將其製備成蛋白質微陣列，用以偵測血清或唾液中是否存在其對應之各式抗體 (IgM, IgA, 及 IgG)。本技術平台除了可以用做大量篩選之用，也可做為評估臨床療效的平台。本計劃同時也將開發不需檢測儀器的目視檢測法，以增加其方便性。

- **結核菌標準化核酸分子、血清抗體及抗藥菌株之快速檢測系統之開發及應用：**建立及發展快速及準確之結核病檢測系統，研究主包括三大主要方向：一為結核菌核酸快速檢測系統(包含 DNA 及 RNA)，其對於縮短直接由臨床痰檢體至肺結核菌診斷出來時間(預計至四小時以內)，提高診斷正確性(預計至 99% 以上)有一定貢獻。其次為結核菌血清 SPR 快速檢測系統，此可使檢驗時間縮短至三十分鐘，而且此系統之專一性及敏感度預計將可達 90% 以上。三為肺結核菌抗藥性快速檢測系統，其有助於縮短肺結核菌抗藥性測試(預計至八小時以內)。

(二) 計畫總目標、分階段的具體目標以及預算需求

如能有效執行上述之檢驗與診斷技術研究計畫，將能使我國在結核病檢驗與診斷技術之研發能更有效益，本主題之計畫目標說明如下表：

總目標

- 開發針對潛隱性結核感染者之有效偵測方式。
- 開發具敏感、快速、特異及偵測抗藥性等優點的結核菌新興檢驗方法。

分階段的具體目標（2007-2016）

2007-2009	2010-1012	2013-2016
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 研發各族群適用之有效偵測潛隱性結核感染篩檢之有效工具 2-3 個。 ➤ 研發具敏感、快速、特異及偵測抗藥性且正確性高的 2-3 個檢驗方式。 ➤ 籌劃並成立標準結核菌檢驗中心。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 發展完成至少一種偵測潛隱性結核感染篩檢之有效工具。 ➤ 發展完成至少一種具敏感、快速、特異及偵測抗藥性且正確性高的檢驗方式。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 完成推廣偵測潛隱性結核感染篩檢之有效工具之上市與臨床應用。 ➤ 完成推廣具敏感、快速、特異及偵測抗藥性且正確性高的檢驗方式上市與臨床應用。

預算需求：每年約兩千五百萬元整

研究範疇三、治療與藥物

目前結核病在治療用藥上亦面臨許多臨床上急待解決之問題，包括

(1) 藥物處方複雜、療程過長：至少需要六個月的連續治療，且當病人併有愛滋病毒感染或處於明顯免疫功能不全狀態時，服藥期可能需要延長至少三個月；而伴有矽肺症的病人，也需延長二至三個月。(2) 藥物具嚴重副作用：目前主要的結核病治療主要利用 Isoniazid (INH,H)、Rifampin (RMP,R)、Pyrazinamide (PZA,Z)、Ethambutol (EMB,E) 等四種有效抗結核藥物的合併使用；副作用包括引起肝炎、肝毒以及影響視力、皮膚過敏等，臨床上並發現有病患用藥一段時間後產生猛爆性肝炎過世。(3) 病人順服性差、都治未盡完美：由於療程過長加上須按規定服用之藥物處方複雜，以及藥物副作用等導致病人順服性差，即使是透過高成本的都治施行也因個案狀況不同，實際施行成果仍有缺失。(4) 多重抗藥性結核：我國感染具 MDR-結核病的病人十年間爆增近十倍，從過去只占結核病人的 0.2%，升至 2.1%。大部分的 MDR-結核病和病患的服藥順從性有關包括不規則服藥、服藥期間不足就自行停藥、選擇性服藥等，而增加結核菌產生藥物耐受性的機會；除此還有醫生投藥處方錯誤等問題都是造成 MDR-結核病的原因，而造成治療的窘況，病人也更難痊癒。

茲綜合上述結核病治療與藥物開發的重要課題，規劃研究子題包括

「提前治療 (pre-emptive treatment)、或縮短療程之標準設計」、「研究國人抗結核藥副作用之特異性 (intrinsic and Extrinsic Ethnicity)」及「研發低副作用、或長效抗結核藥，縮短療程與提高結核病防治效果」，然而，為因應我國結核十年減半之急迫性及研發成果之立即效益，本子題規劃是以「提前治療 (pre-emptive treatment)、或縮短療程之標準設計」、「研究國人抗結核藥副作用之特異性 (intrinsic and Extrinsic Ethnicity)」為主，「研發低副作用、或長效抗結核藥，縮短療程與提高結核病防治效果」為輔。

各子題具體可行之研究計畫如下：

1.提前治療 (pre-emptive treatment)、或縮短療程之標準設計

世界衛生組織有鑑於全球結核病流行情況日益惡化，多重抗藥性結核氾濫，自 1993 年開始積極在各國推廣都治 (DOTS, Directly Observed Treatment, Short course) 策略，希望在觀察員嚴密的監督下，確保病人服下每劑藥物，如期治癒，並避免抗藥性細菌的產生，保護抗結核藥物的效力。世界衛生組織認為，在一個沒有抗藥性結核或其發生率極低的地區，都治可以使結核病的治癒率達到 95%。但是都治治療結核病藥物處方複雜、療程過長：至少需要六個月的連續治療，且當病人併有愛滋病毒感染或處於明顯免疫功能不全狀態時，服藥期可能需要延長至少三個月；而伴有矽肺症的病人，也需延長二至三個月。本子題規劃之目的即

在設計一套較傳統結核病療程縮短時程卻仍然有效的新療法。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **針對結核菌素皮下測試或 γ 型干擾素測試陽性之結核病暴露者預防性地投予四個月的 Rifampin**：利用結核分枝桿菌特有的抗原—early-secreted antigenic target 6 (ESAT-6) 和 culture filtrate protein 10 (CFP-10) —與全血刺激培養後，偵測所產生之 γ 型干擾素，藉以診斷活動性和潛伏性結核病，已被許多研究證實有相當高的準確度，操作上十分簡便，病人也只需要一次就醫。最近發展出的新型檢測技術，利用 γ 型干擾素的偵測來診斷潛伏性結核病，已有許多的研究證實其準確度相當的高。至於潛伏性結核病的治療，以往最主要的方式是連續服用九個月的 isoniazid，但這需要相當長的時間以及可能有肝毒性的危險，再加上近年來 isoniazid 的抗藥性逐漸增加，因此目前較妥善的治療方式，應該是連續服用四個月的 rifampin。藉此研究可確認是否針對結核菌素皮下測試陽性或 γ 型干擾素測試陽性之結核病暴露者，預防性地投予四個月的 rifampin，可以降低結核病的發生率。
- **針對結核病合併愛滋病毒感染病人使用新結核治療組合藥物的治療效益評估**：針對結核病合併愛滋病的個案提供新的診斷方法與治療結核藥物新組合，以丙型干擾素反應 (ELISPOT response to ESAT-6 &

CFP-10, RD1 assays) 為基礎的血液分析方法取代在愛滋病人低敏感度的傳統結核菌素皮膚試驗，並提供精密儀器檢查，並以胸部 X 光與痰液抹片進行檢查、收集痰液培養、進行分子生物檢測，追蹤個案治療後的效果，研究出一套能早期發現結核病患、縮短結核病療程、低復發機率的方法，找出潛藏的結核病人防止群突發傳染，對高危險族群以個案防堵之防治模式。

2. 研究國人抗結核藥副作用之特異性 (intrinsic and Extrinsic Ethnicity)

目前已知會導致抗結核藥物副作用的可能危險因子包括乙醯化 (acetylator) 表現型及第二型氮-乙醯氨基轉移酵素 (N-acetyltransferase 2) 基因型、CYP 450 2E1 基因型、麩胺基硫硫轉移酵素 (GST) 基因型、年齡、性別、酒精、慢性肝病、B 型肝炎、C 型肝炎、愛滋病感染、營養狀態以及結核的嚴重程度等，而與國人特異性相關的因素則主要為乙醯化 (acetylator) 表現型及第二型氮-乙醯氨基轉移酵素 (N-acetyltransferase 2) 基因型、CYP 450 2E1 基因型、麩胺基硫硫轉移酵素 (GST) 基因型，因此，研究國人在上述基因型的分佈並比較與外國人種之差異、上述基因型不同導致副作用的不同都是極待努力的重點。本子題規劃之目的即在 1. 國人乙醯化 (acetylator) 表現型及第二型氮-乙醯氨基轉移酵素 (N-acetyltransferase 2) 基因型、CYP 450 2E1 基因型、麩胺基硫硫轉移酵素 (GST) 基因型分佈研究 2. 乙醯化 (acetylator)

表現型及第二型氮－乙醯氨基轉移酵素（N-acetyltransferase 2）基因型、CYP 450 2E1 基因型、麩胺基硫硫轉移酵素（GST）基因型不同對抗結核藥產生副作用的影響研究。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- 以基因藥理學方法研究宿主基因變異與病毒性肝炎對於抗結核病藥物引起肝毒性之影響與交互作用：本研究計劃研究藥物代謝有關基因學及免疫因素與國人常見的 B 型與 C 型肝炎對抗結核病藥物肝毒性之重要性，以及這些因素之相互影響進行研究。研究的目標包括：B 型與 C 型肝炎和抗結核病藥物引起之肝毒性與皮疹之相關性研究；藥物代謝基因以及 HLA types 與抗結核病藥物相關肝毒性與皮疹之關連性；及 B 型與 C 型肝炎和藥物代謝基因對於引起抗結核病藥物相關肝毒性之交互影響。由臨床上分有無肝毒性兩組進行比較，來解答國人高結核病藥物肝毒性的原因。也將以研究模式分析影響藥物所致皮疹之因素。1. 國人乙醯化（acetylator）表現型及第二型氮－乙醯氨基轉移酵素（N-acetyltransferase 2）基因型、CYP 450 2E1 基因型、麩胺基硫硫轉移酵素（GST）基因型分佈研究 2. 乙醯化（acetylator）表現型及第二型氮－乙醯氨基轉移酵素（N-acetyltransferase 2）基因型、CYP 450 2E1 基因型、麩胺基硫硫轉移酵素（GST）基因型不同對抗結核藥產生副作用的影響研究。

- **代謝酵素基因型對抗結核藥物 Isoniazid 之藥動學及副作用影響研究**：本研究擬結合國內數家臨床試驗公司（CRO）的力量，在執行臨床試驗時，並且同時進行 NAT2、CYP2E1 及 GST 基因型的篩檢，以達成廣泛收集調查國人重要基因型的目標，並了解這些基因型對經 NAT2、CYP2E1 及 GST 代謝的抗結核病藥物在藥動學方面的影響，最後即可再根據這些結果提出治療結核病人用藥上的建議。

3.研發低副作用、或長效抗結核藥，縮短療程與提高結核病防治效果

在接受肺結核藥物治療的病患中，臨床上以肝毒性為最常見的藥物副作用。多數的第一線抗結核藥物，例如：isoniazid（敵癆剋星）、pyrazinamide（敵癆新邁）、rifampin（立復黴素）及 ethambutol（孟表多），等都有導致肝毒性發生的潛在不良反應。台灣又是B型及C型肝炎的盛行區，粗略估計每年至少有2,000名到3,000名慢性肝病患者需接受抗結核藥物治療，因此在這些病患身上所可能發生的肝毒性是不可忽視的醫源性疾病，另外由於療程過長加上須按規定服用之藥物處方複雜，以及藥物副作用等導致病人順服性差，致使標準療法-都治未盡完美。因此，研究發展低副作用及長效抗結核藥物新劑型即成為提高結核病防治效果之重要方向。本子題規劃之目的即在探討結核病副作用發生之機轉研究及開發低副作用及長效抗結核藥物新劑型，或是開發第一線

藥物的新複方。由於新藥開發於資源需求上較高，為能使成果能盡快產出及落實執行，故本子題規劃主軸是以探討結核病副作用發生之機轉研究為主，開發藥物及複方為輔。

目前本子題規劃可具體執行之研究計畫包括：

- **抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol 毒性機轉與改善之研究：**

為了解並設法改善 pyrazinamide 及 ethambutol 的毒性，擬以化學合成、生物轉化或體外酵素反應等方式取得 pyrazinamide 及 ethambutol 之代謝物，並由此了解 pyrazinamide 及 ethambutol 的代謝途徑。取得這些代謝物後，以適當的動物模式搭配生理功能測試法，如大白鼠肝炎動物模式搭配半乳糖測肝剩餘功能單點法（Galactose Single Point method, GSP），用這些代謝物直接給予大白鼠或以代謝酵素抑制劑給予已有肝炎的大白鼠這些方式，來研究 pyrazinamide 及 ethambutol 的毒性機轉。在了解這些代謝途徑及毒性機轉後，本計畫即可提出改善此兩種藥物毒性的解決方案，例如，發展毒性代謝途徑的抑制劑或以緩釋劑型等藥劑學方法來降低此二藥物的毒性。

- **使用標準抗結核藥物加上 Moxifloxacin 可以縮短開放性肺結核病患**

痰塗片陰轉的時間：單單使用 fluoroquinolone 一種藥物，就大約有三分之二的結核病患者會有臨床上的改善。在所有的 fluoroquinolone 中，特別是 moxifloxacin，因為具有很低的最小抑菌濃度（minimal

inhibitory concentration 【MIC】)、血清最高濃度 (peak serum concentration 【Cmax】) 高於最小抑菌濃度八倍 ($C_{max}/MIC > 8$)、以及 24 小時 area-under-the curve (AUC24) 高於最小抑菌濃度一百倍 ($AUC_{24}/MIC > 100$)，對於結核分枝桿菌的殺菌力最高。因此本研究針對痰液抗酸性染色陽性病患中，先以結核分枝桿菌聚合酶連鎖反應篩檢出高度懷疑開放性結核病患者，然後隨機分成兩組進行研究。在治療的前兩個月中，實驗組除了使用標準抗結核藥物以外，再加上 moxifloxacin；對照組則僅使用標準抗結核藥物。最後分析兩個月內，兩組病人痰液液塗片陰轉以及培養陰轉所需的時間是否不同。

- **低副作用抗結核藥物 Isoniazid 之研究與開發：**針對最常用之第一線抗結核藥物 isoniazid (敵癆剋星) 研究其造成副作用之可能機轉，並依據此機轉提出可能的解決方法、治療之建議及開發低副作用新抗結核藥物。預計本研究可開發造成副作用之體內代謝酵素 CYP 450 2E1、第二型氮-乙醯氨基轉移酶 (N-acetyltransferase 2, NAT2)、麩胺基硫硫轉移酵素 (GST) 之有效抑制劑，並結合常用抗結核藥物及其造成副作用之體內代謝酵素之有效抑制劑，開發新低副作用抗結核藥物，而製成副作用較低的 isoniazid 劑型。

- **新抗結核病複方製劑之研究與開發**：世界衛生組織推薦 4-drug FDC 作為促使抗結核治療的利器，但是截至目前為止，FDC 藥物對於結核病的治癒與盛行率之改善尚無顯著功效，造成此結果的原因除了考量病人的順從性之外，另外就是 FDC 藥物在製劑上所遇到的阻礙：Rifampin 在合併製劑中的 Bioavailability (BA) 下降；Isoniazid 與 Ethambutol 之合併製劑容易吸濕受潮；藥物與賦形劑發生作用；合併製劑各內容藥物之劑量固定，因此在劑量調整上較為不易。改善劑型以提升 Rifampicin 之 BA 固然為目前 FDC 製劑所面臨的最大課題，而製劑上仍有許多細節足以影響藥物的療效與安定性等，因此本研究著重在開發新劑型以突破 Rifampicin 之 BA 下降的障礙與提升藥物之安定性與療效，最終發展出適合國人使用的三合一或四合一抗結核 FDC 製劑藥物。

(二) 計畫總目標、分階段的具體目標以及預算需求

如能有效執行上述之治療與藥物研究計畫，將能使我國結核病患能得到更高品質的治療照護，本主題之計畫目標說明如下表：

總目標
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 完成能使潛隱性結核病患獲得有效之提早治療並縮短療程之治療標準設計。 ➤ 提出改善結核藥物毒性的有效解決方案。

- 開發可讓病人順服較佳、療程較短之具低副作用之第一線抗結核藥物或複方。
- 完成結核病合併愛滋病毒感染病患最佳結核治療處置。

分階段的具體目標 (2007-2016)

2007-2009	2010-1012	2013-2016
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 發展潛隱性結核病可行提前治療的標準療程。 ➤ 確認國人對抗結核藥物之藥動學及副作用影響機制。 ➤ 提出改善結核藥物毒性的解決方案。 ➤ 提出改善 FDC 藥物的療效與安定性之解決方案。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 成功試驗潛隱性結核病可行的提前治療標準療程。 ➤ 開發 1-2 種低副作用之抗結核藥物並進入臨床試驗。 ➤ 開發兼具安定性與療效之新抗結核病藥新劑型，並進入臨床試驗。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 推展潛隱性結核病可行的提前治療標準療程之臨床應用達 80%。 ➤ 成功開發至少一種低副作用之抗結核藥物。 ➤ 完成開發一兼具安定性與療效之新抗結核病藥新劑型。

預算需求：每年約兩千五百萬元整

研究範疇四、國際合作與人才培育

在今年五月十五日至十八日，世界衛生組織（WHO）高峰會議時，即特別提出結核病問題的嚴重性，並由八大國家成立聯盟，成立連署公約，把結核病與愛滋病（AIDS）及瘧疾（malaria）列為目前最需重視的三大疾病，並設立基金為專案專款（GFATM – Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and malaria），並必須要在短時間善用 WHO 集合的各國專家擬訂對結核病研究的指引及方法，來支助研究計畫，希望能藉此阻止結核病在全球的擴散，並且消滅結核病的感染。而我國要推動結核病研究計畫亦絕不能獨立於國際，而是更需與全球共同合作，始能掌握國際研究趨勢與結合重要資源，加速我國結核病研究之推動。另研究人才之培育與提升以期能跟進國際防治知識與水準，亦為重要課題，據此，規劃研究子題與具體可行之研究計畫如下：

本會希望能進一步與 WHO 的 GFATM 聯盟國家合作，協助我國在各項研發與臨床需要上之突破，包括 1. 在快速、正確為基礎下，加強新診斷方法的研發。2. 建立正確治療用藥的指引（Guideline），並加強研發新的治療藥品及疫苗的引進或研發。3. 研擬多抗藥性的結核病菌的預防對策。4. 早期篩選結核病的高危險群以期早期診斷及時治療。5. 提倡全球動員對抗結核病菌的運作。即早落實成果。本子題規劃之目的即為建立國際具體合作管道以協助上述各項研究之優先推動，快速落實成果。

相關結核病研究人員的培養極為重要，其中在促進研究工作方面，如開放性結核的申報、資料的收集、成果的分析及如何預防、如何給藥、醫師及醫務人員與專業資訊人員之專職訓練，皆有所不足，急需培養。因此須經由培訓以提供與國際同步的最新知識來執行結核病相關計畫，特別是新藥物及疫苗的研發。本子題規劃之目的包括：1.舉辦專業訓練課程及實地實習。2.結核病實驗室技術人員之培訓。3.結核菌的研究、抗藥性的新藥及疫苗之發展研究培訓。

目前在國際合作與人才培育主題中可具體執行之研究計畫為：

- **結核病防治國際合作與人才培育計畫：**充分創造專業人員與國際結核病防治事務接軌的機會，使國內結核病防治專業人才掌握國際研究趨勢與結合重要資源，以協助我國在各項研發與臨床需要上之突破，提高我國國際學術地位外，亦將完善的流程與品質系統訓練為主軸，經由課程完整內容之設計，透過研討（習）會的方式，訓練出國內各醫療院所的種子教官，期能將正確且快速鑑定結核桿菌的方法，在有品質流程管制下，一致性地在各檢驗單位確實操作與執行，另外於課程後安排相關實驗室之訪視，期能落實品質要求，以符合臨床上治療的需求，本計畫主要執行項目包括：補助專業人才出席國際學術會議、參與專業課程訓練或進行研發實務合作與交流；外聘國際結核病防治專家來台指導，分享成功經驗或新進技術；以及結核桿菌檢驗、

診斷及治療之人才培育等。

(二) 計畫總目標、分階段的具體目標以及預算需求

如能有效執行上述之國際合作與人才培育計畫，將能使我國在結核病防治上更能與國際接軌，本主題之計畫目標說明如下表：

總目標		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 培養具國際觀之結核病防治應用研究專業人才 ➤ 強化我國在結核病防治研究領域之國際影響力 ➤ 引進結核病防治研究之國際新知 		
分階段的具體目標 (2007-2016)		
2007-2009	2010-1012	2013-2016
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 提升結核病防治專業人才參與國際活動及發表論文機會。 ➤ 增加與國際結核病診斷技術與治療用藥研究之合作機會。 ➤ 強化結核病國際檢 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 與國際組織合作，於我國辦理國際結核病防治研究會議。 ➤ 促成與國際研究機構共同合作發展研發計畫。 ➤ 累積補助至少 50 個專業人員參與國際 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 全面落實國內結核病研發、檢驗與臨床診斷達國際水準。

<p>驗管控流程與臨床 診斷之標準流程的 認知。</p>	<p>結核病研討會議。 完成培訓至少 300 名達國際水準之結 核病檢驗與臨床診 斷之專業人員。</p>	
<p>預算需求：每年約一千萬元整</p>		

肆、結論與建議

依研究結果與討論，得到以下四項研究結論：

一、我國結核病防治問題與臨床困境包括四類：(一) 公衛體系方面，待解決的問題為被動的個案偵測機制、病人管制監控系統未建立、醫療人員認知與警覺性不足。(二) 檢驗與診斷方面，待解決的問題為診斷成果未盡理想、檢驗曠日費時、潛隱性結核病偵測困難、老人結核病診斷困難。(三) 治療與藥物方面，待解決的問題為藥物處方複雜、療程過長、藥物具嚴重副作用、病人順服性差以致都治未盡完美、多重抗藥性結核。(四) 疫苗方面，待解決的問題為卡介苗對於成人最常見的肺結核預防效果有很明顯的變異性。

二、「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」結核病防治計畫中，提出要全面消弭結核病所造成的問題，必須考量在包括都治計畫的落實、多重抗藥性問題的克服、及結核病/HIV 的共同推動與相互配合等執行面上落實；並且強調應用研究 (operational research) 的重要性，認為此應為結核控制計畫的一部分，以任務導向之研究規劃，其最大目的即是期待能因應實務需求進行研究，並將研究發現與成果回饋至政策規劃與臨床應用。而在結核病新工具研發上則應著重在診斷、藥物、疫苗等面向。

三、針對目前我國面臨的防治問題與臨床困境，並依據全球研究發展趨勢、內容與進度等資訊，同步評估衡量我國結核病防治研究能量後，我

國在結核病防治問題上需要針對公衛及預防、檢驗與診斷技術、治療與藥物、國際合作與人才培育等面向著手進行規劃。

依據以上研究結論，本研究提出以下三項建議：

一、依我國結核病防治問題與臨床困境看來，結核病防治尚有許多缺口，端賴應用研究的執行，以進行新政策的研發及計畫執行的評價，使有效改善已制定的決策、使健康系統有更好的設計及執行流程、也使服務傳遞能更有效。

二、目前本會已組成一全國性整合型結核病防治研究團隊，依據不同專業背景與領域落實各研究範疇的確認，與團隊責任分工，可做為未來執行結核病十年防治研究計畫執行團隊之主力。

三、建議政府單位能配合我國結核病防治十年減半計畫之推動，以本計畫所提出之結核病十年防治研究計畫為根基落實計畫施行，以能運用研究成果實際協助防治工作之執行，落實解決我國結核病擴大感染與臨床診斷暨治療面臨之困境。

伍、計畫重要研究成果及具體建議

一、結合全國產官學研資源，建立全國性整合型結核病防治研究團隊，並奠定未來國家結核病防治研究中心的根基：藉本可行性計畫，組成全國性整合型研究團隊，可做為未來國家發展結核病防治研究中心之基礎架構，推動國家結核病防治之研究。

二、全面性完整分析我國結核病防治困境與規劃防治研究策略與階段目標：藉本可行性研究計畫，完整分析我國結核病防治困境與問題，協助政府機關、醫療單位等能更掌握疫情狀況，並可針對防治缺口，訂定涵蓋公衛、監控、新工具研究等諸多面向之解決方案，提升防治完整性與效率。除此，分析與研擬我國防治研究之合宜策略與任務目標，作為政府擬定防治研究方針與細部計畫之重要完整參考。

三、協助政府發展完整結核病十年防治研發計畫，為防治困境提供可行且實際之短、中、長期解決方案：根據我國防治工作需求，發展任務導向之完整結核病十年防治研究計畫，並具擬各計畫主題、子題與詳盡研究內容。協助政府迅速進行防治研究計劃評估，儘速擬定切實、能解決我國防治困境之可行且實際之短、中、長期解決方案，並可配合已組成之全國性整合型研究團隊之根基，快速推動研究與落實成果，立即協助突破現階段面臨之防治困境，早日達成十年減半之防治目標。

陸、參考文獻

- Bastian, I., Colebunders, R. (1999). "Treatment and Prevention of Multidrug- Resistant Tuberculosis." *Drugs* 58: 633-66.
- Bloom, B. R., Murray, C. J. (1992). "Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. ." *Science* 257: 1055-1064.
- Chan, C. H., Woo, J., Or, K. K., Chan, R. C., Cheung, W. (1995) . "The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis." *Tuber Lung Dis.* 76 (4) : 190-4.
- Chan, C. H., Woo, J., Or, K. K., Chan, R. C., Cheung, W. (1995) . "The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis." *Tuber Lung Dis.* 76 (4) : 290-4.
- Chaulk, C. P., & Pope, D. S. (1997). "The Baltimore City Health Department Program of directly observed therapy for tuberculosis." *Clin Chest Med* 18 (1) : 149-154.
- Daryl, M., Ralph, H. (1977) . "Improving patient compliance." *Medical Clinics of North American* 61 (4) : 879-889.
- Kilinc O, U. S., Cakan MDA, Ellidokuz MDH, Ozol MDD, Sayiner A et al. (2002) . "Risk of tuberculosis among healthcare workers: can tuberculosis be considered as an occupational disease? ." *Respir Med* 96: 506-510.
- Orme, I. M. (1997) . "Progress in the development of new vaccines against tuberculosis. ." *Int J Tuberc Lung Dis* 1: 95-100.
- Stead, W. W. (1967) . "Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection?" *Am. Rev. Respir. Dis.* 95: 729-745.
- Yu, M.-c., et al., (2000) Impact of Directly Observed Treatment Short-Course for Pulmonary Tuberculosis in Aboriginal Areas. *胸腔醫學*, 15 (1) : 22-28.
- World Health Organization, (2006) . "The Global Plan to stop TB, Actions for life-towards a world free of tuberculosis. " Geneva:.
- World Health Organization, (2006) . The Stop TB Strategy--Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. WHO/HTM/STB/2006.37. 2006: World Health Organization.
- 王培東 (2000) . "卡介苗與結核菌素測試--曾接種卡介苗，但結核菌素試驗結果為陽性反應，是否需要服用預防性藥物？ " *臺灣醫界* 13 (7) : 27-28.
- 王培東 (2005) . "台北市結核病流行趨勢與防治成效之研究." *內科學誌* 16 (1) : 26-32.
- 白冠壬 (1997) . "結核病治療最新趨勢." *慢性病防治通訊* 41.
- 江宜平、郭麗芳、陳志榮 (2005) . "Detection of Mycobacterial Infection in Paraffin-Embedded Pathologic Tissues by DNA Polymerase Chain Reaction: Comparison with Conventional Histochemical Stain " *中臺灣醫學科學雜誌* 10(1):

25-31.

- 江振源、許至仁、黃瑞明、林道平、陸坤泰 (2004). "Antituberculosis Drug Resistance among Retreatment Tuberculosis Patients in a Referral Center in Taipei" 臺灣醫學會雜誌 103 (6) : 411-415.
- 行政院衛生署疾病管制局 (2002). "結核病防治工作手冊." 台北：行政院衛生署疾病管制局.
- 吳黃平、花仲涇、于鍾傑、吳紹筠 (2005). "Comparison of Plasma Interferon-Gamma and Antigen 60 Immunoglobulin G in Diagnosing Pulmonary Mycobacterium Tuberculosis Infection" 長庚醫學 28 (11) : 779-785.
- 吳黃平、謝文斌、謝芳貴、花仲涇 (2004). "The Significance of Mycobacterium tuberculosis Antibody, Antigen 60 IgG in Patients with Abnormal Chest Radiography" 長庚醫學 27 (12) : 869-876.
- 呂旭峰、黃志堅、劉嘉又、翟恆煒 (2005). "某醫院病患結核分枝桿菌培養、抗藥性調查與分子醫學檢測." 東港安泰醫護雜誌 11 (4) : 195-205.
- 李仁智、李俊年、索任、姜義新、林智斌、林等義、蔡永川 (2003). "Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis in Eastern Taiwan." 慈濟醫學雜誌 15 (4) : 229-234.
- 李原地、曹世明、林克亮、吳秀鴻、余素芳、Bell, W. R. (2004). "臺灣中部地區分枝桿菌感染藥物敏感性試驗分析." 中山醫學雜誌 15 (2) : 137-148.
- 李桂珠 (無日期). "結核病院內感染措施." 2006年 取自 : <http://203.65.72.43/feng/edu/index-1.htm>.
- 邱志勇、黃健燊 (2004). "結核病院內感染控制." 中華民國兒童胸腔醫學會雜誌 4 (2) : 134-141.
- 柯景馨、蘇文麟、陳永煌、周稚傑 "醫護人員生物性危害：職業性肺結核病例報告." 中華職業醫學雜誌 8 (2) : 101-105.
- 胡漢忠、林昌生、曹昌堯、蔡熒煌、謝孟哲 (2003). "Antituberculosis Drug Overdose-Induced Multiple Organ Failure: A Case Report and Literature Review." 胸腔醫學 18 (1) : 64-68.
- 胡曉雲、蔡文正、龔佩珍 (2005). "肺結核病患未完成治療原因探討." 臺灣公共衛生雜誌 24 (4) : 348-359.
- 徐川洲、沈光漢、許正園 (2005). "Delayed Treatment and Management of Active Tuberculosis in a Medical Center in Taiwan." 胸腔醫學 20 (6) : 517-523.
- 索任 (2003). "臺灣防癆工作回顧." 感染控制雜誌 13 (3) : 173-179.
- 張智華、王復德 (2005). "肺結核與院內感染." 感染控制雜誌 15 (5) : 286-292.
- 楊中 (2001). 從忽視到醒悟--全球結核疫情及其防治. HOPE, 34: 31-36.
- 梁庭繼、盧建泰、凌昌明、李超群、張寶源、李世傑、嚴寶勝、周紹賓 (2003). "Imaging of Renal Tuberculosis in Eastern Taiwan: Correlation with Clinical Course and Different Communities." 高雄醫學科學雜誌 19 (6) : 271-277.

- 莊志杰、許玫玲 (2004). "臺灣結核病防治政策與相關議題：組織發展與通報政策變革." 臺灣公共衛生雜誌 23 (4) : 292-296.
- 郭金龍 (2003). "門診結核病檢驗調查." 中華民國醫檢會報 18 (3) : 33-35.
- 郭金龍、李惠中、葉千涼 (2005). "快速結核菌檢驗與傳統結核菌檢驗方法之比較." 中華民國醫檢會報 20 (2) : 39-44.
- 陳義龍、許嘉裕、曾誠齊 (2003). "結核菌感染治療藥物的發展." 化學 61 (4) : 599-609.
- 陳鳳鈴、張嘉蘋 (2005). "運用賦權照顧一位肺結核病患及家屬於手術前後之護理過程." 慈濟護理雜誌 4 (2) : 96-104.
- 黃青青、索任、楊銘欽、江大雄、林立人 (2003). "高雄縣結核病例改診斷評估及其成本效益分析." 臺灣公共衛生雜誌 22 (5) : 368-375.
- 黃建中、吳玫華、陳盟勳、蘇勳壁、吳和生、周如文 (2006). "臺灣地區醫療院所結核菌檢驗狀況調查." 疫情報導 22 (4) : 241-251.
- 黃偉倫、陳煌耀、陳盟勳、張素英、李翠鳳、陳豪勇、周如文 (2005). "台中某醫院呼吸照護病房疑似結核病院內感染事件之實驗室分析報告." 疫情報導 21 (7) : 515-527.
- 楊大羽、周碧瑟、洪東榮、張文道、胡為雄、王玉潯 (2002). "急診部護理人員罹患結核病之危險性." 中華民國急診醫學會醫誌 4 (2) : 71-81.
- 楊朝凱、林鴻銓、李岡遠、林恕民、余志騰、郭漢彬 (2004). "The Effects of Ciprofloxacin on Chest Radiographic Regression in Patients with Drug Intolerance or Resistant Tuberculosis " 長庚醫學 27 (4) : 292-299.
- 葉宏明、鍾國謀 (2002). "護理之家老年人肺結核--兩病例報告." 院內感染控制雜誌 12 (6) .
- 廖永祥、薛博仁、余忠仁、王淑寬、楊泮池、陸坤泰 (2004). "Drug Resistance Pattern of Mycobacterium tuberculosis in a University Hospital in Taiwan, 1998-2002." 臺灣醫學會雜誌 103 (9) : 671-677.
- 趙守典 (2005). "結核病的實驗室診斷法以及分子生物學的應用." 臺灣醫界 48(9): 20-22.
- 劉尊榮、陳昶華、蕭如華、楊祖光、蔡人文、馮長風 (2004). "Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis Complex in Central Taiwan " 微免與感染雜誌 37 (5) : 295-300.
- 蔡杏鳳 (2004). "結核菌檢驗的最新進展." 中華民國醫檢會報 19 (1) : 71-74.
- 蔡幸真、廖永祥、陳映蓉、高純琇、余忠仁、陸坤泰 (2004). "Management of Anti-tuberculosis Drug-related Hepatotoxicity: Comparison of the Fluoroquinolone-containing Regimen and Re-challenge with the Standard Regimen." 胸腔醫學 19 (6) : 453-462.
- 衛生署慢性病防治局 (2000). "88年結核病防治年報." 台北：衛生署慢性病防治局.
- 衛生署慢性病防治局 (2001). "89年結核病防治年報." 台北：衛生署慢性病防治局.

- 鄭舒倬、黃婉瑩、莊意芬、劉勝芬、索任、陳重達 (2004). "醫療人員結核菌素測驗陽性之意義." 感染控制雜誌 14 (3):140-149.
- 謝文斌、林志郎 (2000). "肺結核診治及預防的新進展 " 當代醫學 27 (3):67-72.
- 謝廷徽、陳培哲、高嘉宏 (2004). "結核治療藥物之肝毒性." 當代醫學 31 (7):542-548.
- 謝家如、林麗嬋 (2003). "結核病與個案管理模式." 護理雜誌 50 (2):77-81.
- 羅筱芬、邱豔芬、李茹萍 (1999). "胸腔內科護理人員對肺結核病患的照顧意願及其影響因素之探討." 慈濟醫學雜誌 11 (1):61-68.
- 蘇維鈞 (2002). "結核病診斷技術之最新進展 " 臨床醫學 49:118-22.
- 顧淑芳、林永崇、曾修儀 (2005). "護理人員負壓病房照顧肺結核病患之風險評估初探." 中華職業醫學雜誌 12 (3):161-167.

柒、圖、表



圖 2-1、工作項目與執行方法

表 3-1、通報個案發現原因 2002-2004

發現方式 人數 (%)							
年度	查痰	巡檢	綜檢	團體	門診	醫轉	總數
2002	1 (0)	446 (1.8)	1 (0)	36 (.1)	23,858 (94.5)	892 (3.5)	25,234
2003	3 (0)	59 (.3)	0	26 (.1)	18,746 (83.9)	3,517 (15.7)	22,351
2004	2 (0)	8 (0)	0	0	6,078 (25.2)	18,055 (74.8)	24,143
總數	6 (0)	513 (.7)	1 (0)	62 (.1)	48682 (67.9)	22464 (31.3)	71,728

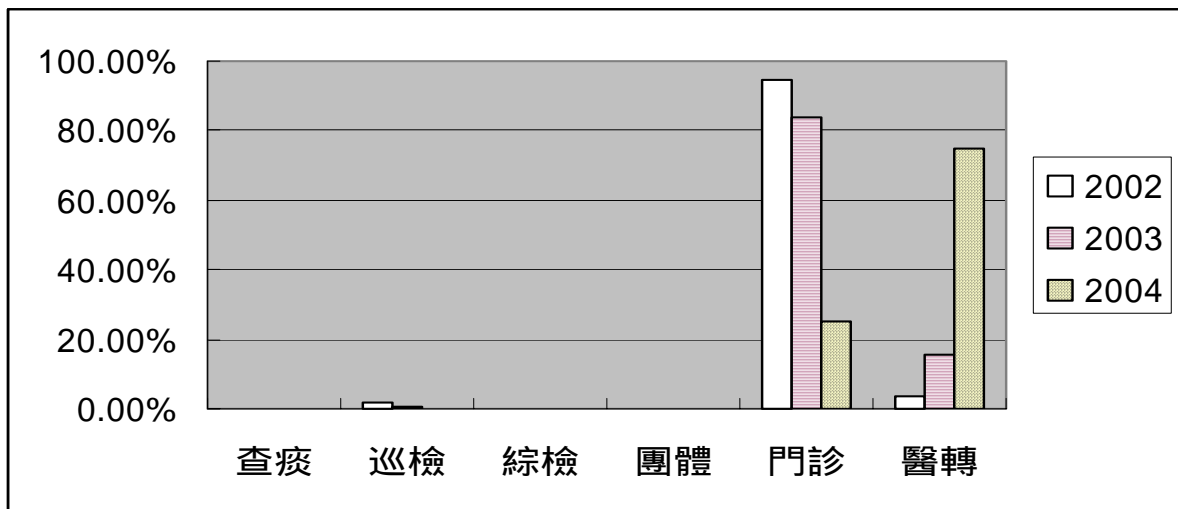


圖 3-1、通報個案發現原因 2002-2004

表 3-2、銷案原因 2002-2004

銷案原因人數 (%)				
年度	完治	行蹤不明	死亡	轉出或改診斷
2002	13420 (54.0)	134 (.5)	4530 (18.2)	6787 (27.3)
2003	12147 (55.2)	73 (.3)	4237 (19.3)	5539 (25.2)
2004	13605 (57.7)	46 (.2)	4151 (17.6)	5757 (24.4)
總數	39172 (55.6)	253 (.4)	12918 (18.3)	18083 (25.7)

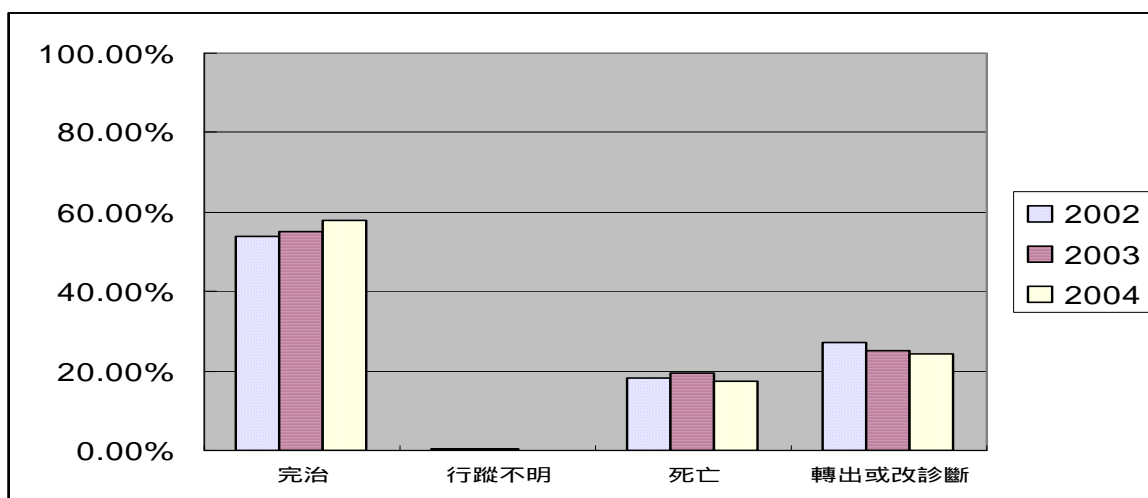


圖 3-2、銷案原因 2002-2004

表 3-3、2002-2004 通報個案職業別

(扣除職業為「其它」者，約佔每年通報者之 95%)

年度	職業別 人數 (%)						
	醫護人員	教師	軍人 (含役男)	學生	監獄拘留所	原住民族	人口密集機 構
2002	86 (7.0)	144 (11.8)	92 (7.5)	499 (40.8)	329 (26.9)	56 (4.6)	16 (1.3)
2003	154 (14.0)	92 (8.4)	90 (8.2)	455 (41.4)	206 (18.7)	79 (7.2)	23 (2.1)
2004	106 (6.8)	104 (6.7)	97 (6.2)	528 (33.8)	190 (12.2)	313 (20.0)	225 (14.4)
總數	346 (8.9)	340 (8.8)	279 (7.2)	1482 (38.2)	725 (18.7)	448 (11.5)	264 (6.8)

表 3-4、2002-2004 X 光檢查結果與痰抹片結果、痰培養結果一致性

(扣除尚未驗出之個案後)

年度	檢驗結果 人數 (%)		
	一致 (三者皆為陽性或皆為陰性反應)	不一致	總數
2002	4733 (52.6)	4266 (47.4)	8999
2003	5252 (51.9)	4860 (48.1)	10112
2004	8287 (50.3)	8176 (49.7)	16463
總數	18272 (51.4)	17302 (48.6)	35574

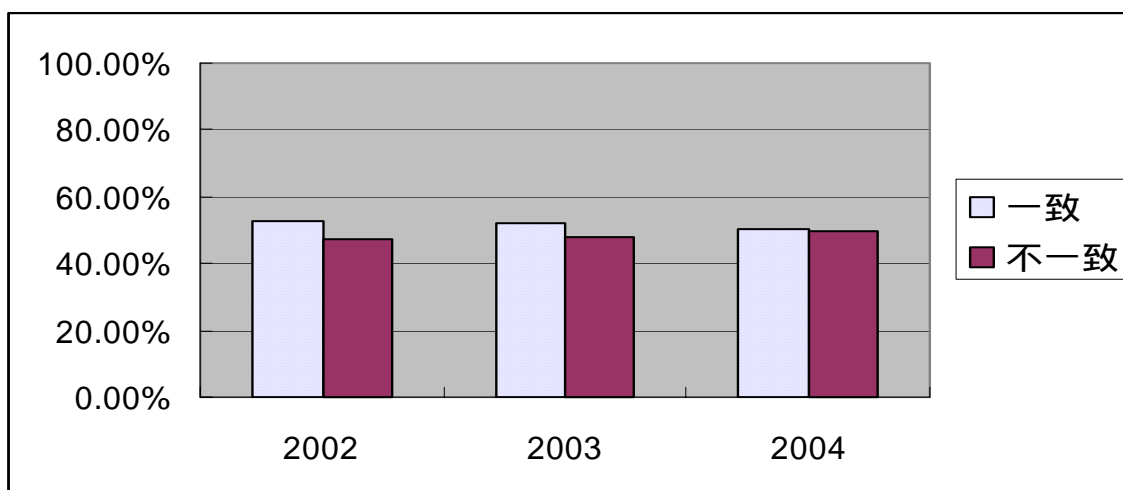


圖 3-3、X 光檢查結果與痰抹片結果、痰培養結果一致性 2002-2004

表 3-5、通報年齡別 2002-2004

	年齡 (歲) 人數 (%)								
	9以下	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80以上
2002	234 (.9)	651 (2.6)	2047 (8.1)	2241 (8.9)	2882 (11.4)	2927 (11.6)	4215 (16.7)	6249 (24.8)	3787 (15.0)
2003	183 (.8)	540 (2.4)	1880 (8.4)	1866 (8.3)	2484 (11.1)	2675 (12.0)	3591 (16.1)	5518 (24.7)	3614 (16.2)
2004	167 (.7)	584 (2.4)	1912 (7.9)	1968 (8.2)	2624 (10.9)	2853 (11.8)	3934 (16.3)	5956 (24.7)	4145 (17.2)
總數	584 (.8)	1775 (2.5)	5839 (8.1)	6075 (8.5)	7990 (11.1)	8455 (11.8)	11740 (16.4)	17723 (24.7)	11546 (16.1)

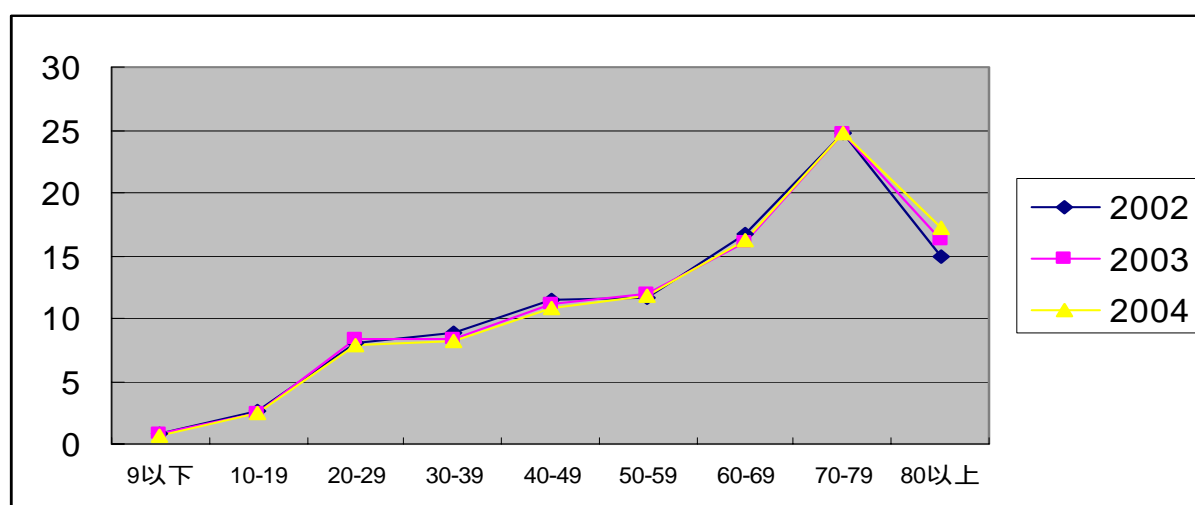


圖 3-4、通報年齡別 2002-2004



圖 3-5 專家團隊

附錄

附錄一、The Global Plan To Stop TB 2006-2015 摘錄

1. 制定源起

由於沒有完成療程的病人會產生對結核病藥物的抗藥性，而形成多重抗藥結核（multi-drug resistant TB），患這種結核的病人對標準藥物治療沒有反應。因此，於 1993 年，世界衛生組織（WHO）針對患者難以長期堅持服藥的狀況，推出了「短期直接觀察治療」方法，簡稱 DOTS（directly observed treatment, short course）。DOTS 治療方法由幾方面因素組成，它們包括：增加並持續提供資金的政治承諾；品質可靠的細菌學診斷；得到監督和病人配合的標準化治療；有效的藥物供應和管理制度；對治療專案的監督和評估制度。因此，DOTS 方案的關鍵內容之一是，需要有訓練有素的醫務人員監督病人服藥。

自 1995 年以來，有大約 183 個國家採納了 DOTS，有 2200 多萬結核病人接受了 DOTS 治療。但全世界仍有近五分之一的人口得不到 DOTS 治療。世界衛生組織鑑於實施 DOTS 和其他防治方案需要更多的資金和支援，於是提出了強化 DOTS 策略和加速其起效的建議，於 1998 年建立了一個名為終止結核夥伴（Stop TB Partnership）的全球聯盟，主要的任務是支援全球各地消弭結核病，讓病患獲得有效的診斷、治療，避免傳

播，以及發展有效的策略、研發新的診斷及治療方式，尤其在落實都治計畫、降低多重抗藥性、減少愛滋及結核合併感染都是該組織積極努力的工作目標。目前全球共有 463 個會員體（國）加入該組織。該組織於 2001-2005 年推動第一個全球結核病防治計畫，有超過 400 個抗結核組織、國家、公共或私人捐款者、政府及非政府組織、個人加入參與，並且已提供抗結核藥物給全球 600 萬個病人及降低死亡率 2.5%。但世界衛生組織發現全世界仍有近五分之一的人口得不到 DOTS 治療。

因此於 2006 年世界衛生組織防治結核同盟（Stop TB Partnership）宣佈了一項防治結核病的新方案—2006 年至 2015 年全球防治結核病計畫（The Global Plan to Stop TB 2006-2015），此為是一項運用全球實施有效治療方法來防止結核病擴散的 560 億美元全球協調戰略，其結合了國家層級結核防治計畫及基金會的支持（包括產業界如微軟鉅子比爾蓋茲、G8 工業國及各國政府），將集資 560 億美元，其中 90 億美元用於研究發展，470 億美元用於支援非洲國家投入更積極的介入措施（如提供藥物、都治計畫等）。

2. 計畫目標

世界衛生組織千禧年發展目標：結核發現率達 70%、完治率達 85% ，並宣示自 2006 年至 2015 年間，全球結核盛行率及死亡率將減為 1990

年的一半，十年間同時發展，15 種新的檢驗試劑、25 種新藥、12 種疫苗，及治療 5000 萬病人、減少 1400 萬人的死亡；長程目標希望達到 2050 年消除全球結核病，達到結核病發生率百萬分之一以下。

3. 策略方向

為了達成計畫目標，並落實願景，在計畫推動的策略方向如下：

(1) 增加現行 TB 防治方法的使用率

- 藉由 DOTS 的擴大落實以增加準確診斷及有效治療的機會，以達到 TB 控制的全球目標
- 增加抗 TB 藥物的可近性、可獲性及其品質
- 鼓吹、溝通及社會動員

(2) 衍生出策略以因應面臨的挑戰（包括多發抗藥性結核病及 HIV）

- 改良 DOTS 以預防及處理多重抗藥性的問題（DOTS-Plus）
- 減少 HIV 引發 TB 的影響

(3) 應用研究（operational research）：決定執行措施及監測效果的最佳方法。

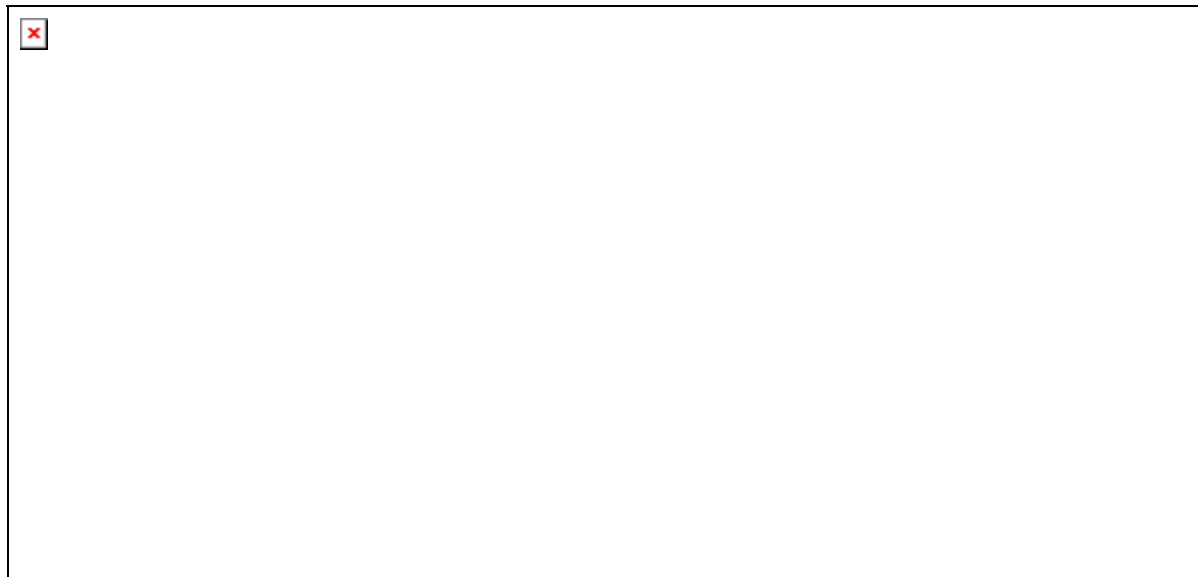
(4) 促進新 TB 診斷測試、藥物及疫苗的研究及發展

(5) 技術合作。

(6) 監測與評價。

4. 工作計畫

防治結核同盟共七個工作團隊(參考圖一、聯盟架構圖),分別專責:
執行工作團隊—DOTS 擴展、因應多重抗藥性的 DOTS-Plus、TB/HIV;
新工具工作團隊—新 TB 診斷、新 TB 藥物、新 TB 疫苗及鼓吹、溝通及
社會動員工作團隊。每個工作團隊有以下的功能:規畫專責領域的活動,
包括依據不同夥伴、政策及研究發展、未來活動的機會、及資源需求而
規畫的活動;支持各國進行規畫、執行及監測活動;向防治結核同盟委
員會及同盟討論會進行進度、困境及需求報告;與其它同盟工作團隊或
委員會合作以相輔相成。每個工作團隊的目標及策略計畫摘錄如下。



圖一、聯盟架構圖

- 一、 執行工作團隊:執行工作包括 DOTS 擴展、因應多重抗藥性的 DOTS-Plus、及 TB/HIV,分別介紹如下:

(一) DOTS 擴展工作團隊 (DOTS Expansion Working Group; DEWG)：此工作團隊在 2006-2015 的兩大目標為：

1. 達成及維持「70/85 (結核發現率達 70%、完治率達 85%)」目標數的表現。
2. 確保有品質的 TB 照護能公平的傳達給 TB 患者，尤其是貧窮與弱勢族群。

因此其主要策略包括以下：

1. 追求有品質的 DOTS 擴展及提升，透過：(1) 許下政治承諾，表明願意進行長期的計畫、適當的人力資源、擴大及永續的經費以達到世界衛生組織設定目標。(2) 透過品質保證的細菌學檢驗來發現個案，並強化實驗室網絡的強化，以促進痰塗片陽性、痰塗片陰性、抗藥性及多重抗藥性 TB 案例的發現。(3) 在適切的案例管理條例下，進行標準化治療，包括直接監督治療，以減少造成抗藥性及危險，以及支持病人，以增加對治療的順從性及治癒機會。(4) 一個有效及規律的藥物投予系統，其具有改良後的藥物管理能力。(5) 一個有效能的監測系統，以進行計畫的監督及評價，包括影響的測量。
2. 強調 TB/HIV、MDR-TB、及其它特定的挑戰，擴大進行 TB/HIV

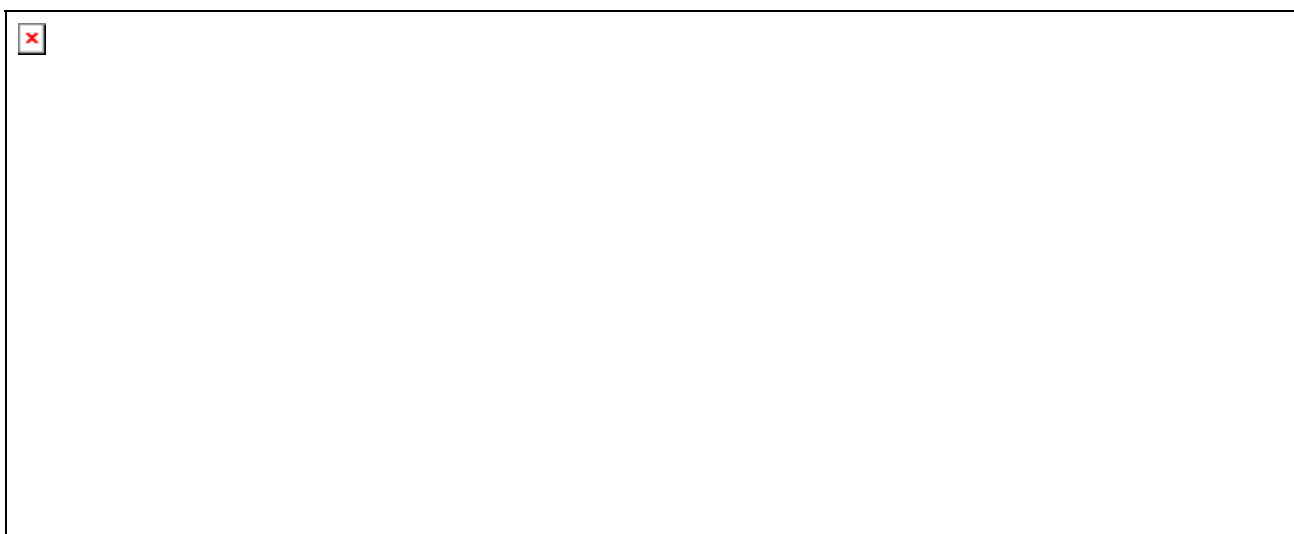
協同活動、DOTS-PLUS、及其它相關方法。

3. **致力於健康系統的強化**，可結合其它健康計畫及一般服務，例如動員人力及財務資源以供計畫執行及影響評價的需要，及分享與應用 TB 控制的成果。
4. **納入所有照護提供者**，以公私合作為基礎，擴大民眾、非政府及私人的參與，以確保其照護方式符合 TB 照護的國際標準，尤其是貧窮地區人民所使用的照護服務。
5. **致力於患有 TB 的民眾及被感染的社區**，擴大社區 TB 照護的規模，及提供機會給病人與社區進行有意義的參與，如增加覺察度、請求高品質的服務、監督治療、及減少烙印。
6. **強化及促進研究**，以改善計畫成果及發展新藥物、診斷方法及疫苗。

(二) 因應多重抗藥性的 DOTS-Plus 工作團隊：此工作團隊期待能在 2015 年時能有 56% 的多重抗藥性 TB 患者能被發現及治療 (目前據 WHO 推論僅有不到 2%)，而在這十年間能有 23% 的多重抗藥性 TB 患者能在 DOTS-Plus 的治療之下，而全球重新接受治療的個案由 2005 年的 20%，期待能在 2010 年時降到 11%。各地區十年間在 DOTS-Plus 治療下的 MDR-TB 患者數目，參見圖二。在 2006-2015 的五大目標為能：

1. 獲得 MDR-TB 在全球數量、MDR-TB 盛行國家的趨勢、及 MDR-TB 與 HIV/AIDS 的關係等之有代表性、可信賴的資料。
2. 所有地區能為之前接受治療的 TB 病人執行 DST（耐藥性分析）。
3. 所有 MDR-TB 病人應該以品質保護的二線藥物以 WHO 指引進行治療。
4. 二線藥物的價格將大幅降低，而品質保證的二線藥物將由 MDR-TB 高負擔國家的製造商自行製造。
5. 為全球 MDR-TB 監測及控制的管理與合作提供技術方向及策略計畫，與其它工作同盟密切合作以研發新藥及診斷技術。

因此其主要策略包括：整合抗藥性監測及 MDR-TB 管理做為 TB 控制的例行常規，提供所有 TB 病人診斷及治療的管道，並在計畫中納入所有健康照護提供者。



圖二:在DOTS-Plus治療下的MDR-TB 患者數目, 2006–2015

(三) TB/HIV 工作團隊：此工作團隊在 2006-2015 的四大目標為能

1. 擴大及擴展 TB/HIV 的協同活動。
2. 發展及協調研究的執行，以改善愛滋 TB 患者的預防、早期診斷及快速治療，並將結果整合至全球政策。
3. 增加 TB/HIV 協同活動的政治與資源承諾。
4. 致力於強化健康系統以傳達 TB/HIV 協同活動。

因此其主要策略包括：促進及支持研究的進行，以建立一個整合性的、具實證基礎的全球協同 TB/HIV 活動的政策。此外，亦在 TB 與 HIV/AIDS 的計畫、社區、與高 TB/HIV 盛行區的相關工作者之間建立有效的合作。

二、 新工具工作團隊：新工具包括新 TB 診斷、新 TB 藥物、新 TB 疫苗，目前共有 15 個診斷方法、27 個藥物及 12 個疫苗正在研發階段，到 2006 年時，第一個培養及敏感測試的新診斷方法將推出，其可以有更短的反應時間。而到 2010 年，比顯微鏡化驗的方法更新的、快速的診斷方法將供臨床使用。而第一個 TB 新藥將在 2010 年時推出，至 2015 年時，我們將快研發出一個全新處方，其將能縮短療程至 1-2 個月或更短（現為 6-8 個月），且能有效對抗多重抗藥性 TB、能與 antiretroviral 藥物並用，也將能有效對抗潛在性 TB，此外，新

處方將能易於獲得及容易製造；以這樣的進程看來，至 2050 年甚至可以縮短至 10-12 天或是有更新的治療方法能有現在無法想像的更大功效。而自 2015 年起，新一代的 TB 疫苗將上市。結合新的診斷方式、藥物及疫苗，將能於 2012-2018 年時有效對抗潛伏性結核病，以期完全消弭 TB 的存在。該團隊在 2006-2015 的目標：

(一) 在新 TB 診斷部分為求達到活動疾病能更敏感、更早期發現；能確實偵測到 LTBI 的進程；且能有對付抗藥性更簡單、快速的方法（見圖三），其重要工作目標如下：

1. 注意到現存知識上的隔閡，這些隔閡會成為新診斷工具發展的障礙。
2. 新診斷工具及成效證明檔案的發展及評價。
3. 新診斷工具及確認管道的執行。



圖三:檢驗方法推行的目標，2006–2015

(二) 在新 TB 藥物部分為：

1. 生物學及化學的發現(在 2015 年前對終身性及潛在性的 TB 都能確認及驗證藥物目標，及其互補或協同的作用機轉)。
2. 藥物發展 (至 2015 年前發展出候選新藥的特性描述，該新藥符合療程僅為 1-2 個月，而目前已有 11 種化合物正在進行臨床發展，其中有些在動物實驗中看到能縮短療程；期待在 2010 年前能推出新藥或是新的複方，可有效減少療程至 3-4 個月)。
3. 臨床試驗的計畫與執行 (建立臨床試驗點，並引導臨床試驗以符合法規需求及最高等的倫理標準，發展 biomaker、surrogate endpoint、及測試計畫等來加速臨床發展計畫)。
4. 法規驗證及註冊 (建立法規指引，包括 TB 藥物發展者進行驗證的快速程序；由於目前並沒有專屬 TB 藥物發展的法規指引，因此未來必須透過藥物發展團體、法規單位及專家進行充分對話機制，以定義及認可的新試驗方法及註冊標準)。

(三) 在新 TB 疫苗部分為：

1. 維持及改善 BCG 疫苗計畫。
2. 發現及轉譯研究。
3. 促進臨床前的發展。

4. 建立疫苗試驗點的能力。
5. 確認疫苗產生能力及擴展的可獲性。
6. 執行臨床試驗。
7. 提供一可行的架構。

三、 鼓吹、溝通及社會動員：此工作團隊在 2006-2015 的目標包括

1. 協助動員可獲得的財政資源。
2. 鼓勵國家、地區、及國際政策議題有更多的 TB 介紹。
3. 增加 WHO 建議之 TB 控制政策的政治及社會支持。
4. 使政策制定者、國際、地區及國家的財政部門、媒體、私人機構、病人、社區等，以確保 TB 控制獲得更多政治支持者，包括透過國家同盟的發展及促成。
5. 建立國家 TB 計畫、同盟、及其它參與者的能力，由適切的國內人力及財政資源支持、發展及執行多部門的、參與的、永續的鼓吹、溝通及社會動員計畫，以改良個案發現及治療結果，充能被影響的社區，及對抗烙印及歧視。
6. 建立公民社會及被感染社區的能力，提倡治療的一般程序，並動員對抗 TB 集體活動。
7. 促進工作團隊間資訊的交換，及鼓吹、溝通及社會動員相關經驗的分

享，以確保影響力達最大，並鼓勵參與及促進合作。

8. 建立鼓吹、溝通及社會動員的指標，及監測與評價機轉，整合入機構的監測與評價系統。

因此其主要策略包括：

1. 全球鼓吹：為可修正政策議題及動員經費執行 TB 控制及新工具發展，故創造政策說明的機會及社會壓力。
2. 國家層次的鼓吹、溝通及社會動員：建立及補助國家與社區所執行具實證基礎及創新性的活動的鼓吹、溝通及社會動員活動，以影響國家、社區及個人永續的社會與行為改變，以期能確保治療及照護的管道，特別是貧窮與弱勢族群。

附錄二、專家討論會重點摘錄

一、參與人員

本會－陳維昭特聘研究員、彭汪嘉康特聘研究員、胡幼圃特聘研究員、陳宏一監事、石曜堂特聘研究員、李龍騰監事；衛生署疾病制局管局－郭旭崧局長、周如文博士、莊進祥博士、吳和生主任；國家衛生研究院－梁賡義副院長、蘇益仁主任、陳振陽處長、杜鴻運助理研究員；台大醫院－楊泮池副院長、余忠仁醫師；三軍總醫院－彭萬誠主任、張峰義醫師、盧章智主任教授；第一胸腔防治所－索任所長；陽明大學－周碧瑟教授；台大衛生政策與管理研究所－江東亮教授；台北醫學大學－施崇鴻系主任等。

二、重點摘錄

(一) 整體計畫之重要規劃原則匯整

- 本計畫以研發、發展新技術或新工具以協助疾管局之防治工作為主，不介入其日常既定防治計畫。此係疾管局主要著重防治工作與政策制定，研發能量與著墨少，因此本計畫應以研發新技術、工具以協助防治工作，但不介入其日常或既定防治工作。而研發部分亦須與國際接軌，因此本計畫未來應邀請國外專家共同審查或擔任顧問。
- 本計畫的計畫主題不與疾病管制局或署內科研計畫已進行的部

份重疊。然針對建立病人 databank & clinical bioinformatics 以及建立標準結核菌檢驗中心的部份，如果是現階段還未收集的臨床資料（如血液、DNA、肝功能、藥物服用或副作用情形、病人 identity、病患接觸史等），則可以討論本計劃可如何協助擴大資訊的廣度，以建立完整的疫情資料庫，並開放學研各界使用，如此將能提供後續研究包括結核易感性、新藥研發、抗藥性檢測等計畫執行所需之重要臨床分析資料。

- 本計劃案可幫國家做事，解決 TB 問題，且與國科會研究計畫有所區隔；並且又與疾管局防疫事務有互補，幫助防疫工作。目前一年一萬五千個個案一半是 reinfection，一半是 reactivation，因此需要研究公衛 public health 的問題。
- 本計劃可先建立病人的 databank，因為醫院個管室都有病人菌株、DNA、用藥與治療狀況、liver function 等資料，因此透過 databank 的建立，可了解哪些病人是 reinfection，哪些是 reactivation，也可分析了解 reactivation 病患的基因，以進一步找到 block reactivation 的方式等等。
- 我們也可分析治療用藥在慢性 B 肝帶原的藥毒性，影響 liver function、還有其他如 drug resistance 等問題的解決方法，關於治療藥物方面的問題可由胡幼圃主任負責規劃。未來也可進一步發

展全國性的新治療方式，縮短現在的六個月療程。

- TB 問題應期望能與國際接軌，去年政府將 TB 訂為 the year of commitment，今年則邁入 year of action，目標訂為十年減半。而國際上 WHO 對於 TB 也是十分重視，將在 2006-2015 推動一個 global plan，募集了 560 億作為全球 TB 防治的經費，其中 90 億作為研發，比爾蓋茲捐了 9 億。TB 要規劃研究計畫，既然有減半計劃就應融入整個計畫中。而與世界接軌的部份，可比照 AIDS 透過友好國家提出計畫，發展國際合作模式。
- TB 有三個研究重點方向：New treatment、New vaccine 與 New diagnosis。署長指示應與國際接軌，個別針對上述計畫，overall 考量成立國內 TB 研發中心。

(二) 研究策略與重點議題之建議匯整

1. 公衛防治政策研究

- 如何加強衛教宣導，提昇全民結核病防治/周碧瑟教授

組織各縣市志工與各縣市衛生局所，建構連結網絡，建立網站並建立輔導制度，作社區防癆衛教，並以症狀篩檢期望做個案展現，以五年為期，逐步完成。

2. 檢驗與診斷技術

- 潛隱性 TB 感染 (latent TB infection) 患者之診斷與治療評估/國防張

峰義教授

人們在接觸開放性肺結核病患之痰液、唾液或打噴嚏極易感染結核桿菌。但並非所有受感染者皆會發病，已感染而未發病者稱為「潛隱性 TB 感染」 (Latent TB Infection, LTBI)。此類「潛隱性 TB 感染」者自己並不覺得生病，亦無任何症狀產生，亦不具傳染性；但在自身免疫力降低時將出現具感染性之「開放性結核病」(active TB disease)。

美國疾病管制局建議無論「潛隱性 TB 感染」或「開放性結核病」皆應尋求適當之醫療，以避免感染情形或病情惡化。以往國外常以「結核菌皮膚試驗」找出「潛隱性 TB 感染」者，但我國因卡介苗接種政策，「結核菌皮膚試驗」結果易造成偽陽性。最近幾年美國疾病管制局通過以血液為樣本且不會對卡介苗產生反應之檢驗方法。

本研究即應用此方法比對臨床症狀及胸部 X 光之檢查結果，來探討「潛隱性 TB 感染」之盛行情形；並透過一系列之調查與診斷找出「潛隱性 TB 感染」及「開放性結核病」者建議尋求適當治療；並同時評估工作環境中可能潛在感染之危險因素。

➤ 標準結核菌檢驗中心之建立/三軍盧章智主任

正確而快速的鑑定出結核菌以及其藥物敏感性試驗之結果，是結核菌實驗室提供臨床醫師在治療結核菌感染與防止抗藥性產生上，具有很

重要意義。而這準確而迅速的結果有賴於一個標準結核菌實驗室的建立；一個標準結核菌實驗室的構成應包括精良的儀器設備、完整而正確的操作流程、技術熟練的人員、精確的品管、良好的空間使用與完善的實驗室安全措施等。

目前國內具有充分良好設備的實驗室及技術熟練的相關檢驗專門人員不多，且在檢驗及鑑定步驟上做法紛歧，同時相關檢驗之訓練及資訊獲得不易，在結核菌檢驗上，常常不能提供臨床滿意的服務，在結核菌的防治方面也無法達到預期之效果。

本院臨床病理科於 2004 及 2006 分別通過國際 CAP (College of American Pathology) 及國內 TAF-CNLA (Taiwan Accreditation Foundation) 的認證，在各項檢驗之人員訓練、儀器設備、步驟流程、品質管制及實驗室安全各方面，均能達到水準之上的要求，結核菌檢驗方面也不例外，各項能力試驗也都有良好成績的表現。基於此，我們希望依據國際性標準規範的要求，以及本實驗室認證之經驗，擬定適用於國內各個不同層級實驗室的標準流程與規範，讓各實驗室得到有所依據之標準，期能達到防治結核菌感染的目標。

➤ 現代分子生物學在結核病之診斷及疾病管制之應用/三軍彭萬誠主任

(1) 以 Real-time PCR 方法來快速診斷門診疑似結核之病患

由於目前對肺結核之臨床診斷仍多靠痰液之抗酸性染色及培養，不僅敏感度不高且曠日費時，時有診斷失誤及延遲診斷，造成病患不適當服藥及結核管制之困難，故於門診開發結核快速診斷方法實迫切需要。利用 Real-time PCR 對門診疑似結核病患痰液標本之快速診斷，可在當日門診兩小時內完成，其敏感度、專一度亦將與傳統方法比較。期望此計畫能補足傳統門診無法快速診斷之缺點，使病患能及時得到診斷及治療，使結核病得到更好之管制。

(2) 評估一診斷潛隱性結核感染之檢驗試劑 (盧章智) 活動性的結核病

每年約有 800 萬約新病例，而這些新的結核病例却是潛伏傳染源操縱的，雖然活動結核病每年有這麼多的病例，不幸的是，這只是冰山一角，有人估計潛伏性結核病例約有 10 億以上人口感染，因此如果要阻止這些活動性結核病例，那麼必須消滅傳染源，而要有效消滅此潛伏感染源，就必須先找出一種方法來偵測此致病原。目前活動性的結核病大多數都可藉由耐酸性染色法，細菌培養以及基因的檢測來偵測出結核桿菌。但對於潛伏性結核致病原就無法以一般傳統方法，甚至基因的檢測來偵測出來。最近由牛津大學所發展出 T-SOPTTM 診斷試劑，它是用來檢測結核菌病原體一特異性 T 細胞，一旦病人感染結核菌致病原，無論演變為活動性或潛伏性，皆可藉由偵測此特異性 T 細胞來看是否感染結

核菌。此 T-SOPTTM 診斷試劑於已 2004 年 7 月 12 日在歐洲通過批准用於診斷。此計劃目的乃希望評估此診斷劑是否能用來診斷潛隱性感染病患，吾人將邀請胸腔科醫師、公衛護士及檢驗室等同仁一起配合探討研究，並將臨床症狀傳統檢驗培養及基因診斷來此 T-SOPTTM 診斷試劑互相比較，期盼能提供一個診斷潛隱性感染之檢驗方法。

(3) 利用 PCR 及 dHPLC 快速診斷患多重抗藥性結核之病患（張峰義）

最近，由多重抗藥性之結核桿菌（Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*）所引起的群突發（outbreak），其致死率高達 72-89%，且病人從診斷到死亡之間卻只有短短地 4-16 週，再加上目前結核桿菌及其抗藥性試驗檢驗曠日費時，因此在當今由結核桿菌造成的高致死率以及如此快速的發病過程的情況下，發展一套快速偵測多重抗藥性結核桿菌之方法已成為當下刻不容緩的工作。Isoniazid（INH），rifampin（RIF），streptomycin（SM）是臨床上對抗結核桿菌的常用第一線藥物。目前研究顯示，多重抗藥性之結核桿菌在此第一線藥物所作用的基因上有突變的現象，這些突變基因可藉由聚合酵素連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）及 DNA 定序結果，來快速偵測多重抗藥性結核桿菌。DHPLC（Denaturing high performance liquid chromatography）變異性高效能層析方法乃利用離子配對逆向層析及溫控式異型雙股分析系統（Temperature Modulated Heteroduplex Analysis, TMHA）原理來進行突變

和單核苷酸多形性 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) 之檢測。初步研究結果顯示此 PCR 加上 dHPLC 方法是可以用來偵測結核桿菌之藥物所作用的基因上有否突變，進而能快速診斷出多重抗藥性之結核桿菌。因此本計畫之目的希望藉由已建立之 dHPLC 技術來早期診斷患有多重抗藥性結核桿菌之病患。

➤ 結核菌新興檢驗方法之研究/台大醫院楊泮池副院長

Although conventional smear microscopy and culture methods are widely used for diagnosis of TB, the former is insensitive, and the latter takes up to 6 to 8 weeks to provide a result, limiting the value of these methods in aiding diagnosis and immediate decisions on treatment. many commercially available nucleic acid amplification-based detection systems have also been developed as rapid tests for direct identification of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) from clinical specimens, using IS6110 and 16S rDNA as detection targets. Variations in the sensitivities and high costs of these tests have hindered these systems from being widely used in TB detection. Secondly, MTBC members differ widely in terms of host tropisms, phenotypes, and pathogenicity. Differentiation of *M. tuberculosis* (MTB) from the other members of the MTBC is necessary for treatment of individual patients and for epidemiological study purpose. Furthermore, rapid and accurate diagnosis of non-tuberculous mycobacterium (NTM) is also a necessity, as more and more infections due to NTM are diagnosed in recent years. Thirdly, besides direct detection of the MTB cells, diagnosis of TB can

also be achieved by detecting the presence of TB-specific antibodies in patients. Antibody based assays have the advantage that they do not require cell culture processes, making the detection period significantly shortened. Current situation is that the commercially available ELISA serodiagnostic kits can not fulfill the needs of accurate diagnosis of MTB infected patients, with the average sensitivity and specificity ranging between 30% to 60%.

➤ 老年人潛在活動性肺結核之治療/台大醫院楊泮池副院長

Incidence of TB in patients over 65 is higher than in all other age groups, except for HIV-infected patients, and remains a clinical and epidemiological challenge. Atypical clinical manifestations of tuberculosis in older persons can result in delay in diagnosis and initiation of treatment; thus, unfortunately, higher rates of morbidity and mortality from this treatable infection can occur. Underlying illnesses, age-related diminution in immune function, the increased frequency of adverse drug reactions, and institutionalization can complicate the overall clinical approach to tuberculosis in elderly patients. In addition to aging, the incidence of TB was significantly increased by the presence of underlying diseases that would alter cell-mediated immunity, including diabetes mellitus (DM), malignancy, liver cirrhosis (LC) and chronic renal insufficiency (CRI) . In order to early diagnose TB in the high-risk elderly, we conducted this prospective study to screen those who presented with cough for more than 2 weeks by using sputum TB studies, including acid-fast smear (AFS) and mycobacterial culture.

➤ 結核菌新興檢驗方法之研究/北醫施崇鴻主任（工研院醫材科技中心合作）

結核菌可經由飛沫與空氣傳染，結核桿菌可在空氣中存活數小時至數天的時間，病患的潛伏期可達一個月以上。臨床上，幾乎所有患者均是發現症狀後才開始就醫，藉由 X 光檢查初步判斷，加上抹片及培養才能進行確定診斷，在此階段患者即開始傳染至其他接觸者。我們擬開發一種迅速並簡易的檢驗方式，期望能普遍施行在每個地區，達到早期診斷、早期治療之目的。

➤ 研發結核病之診斷及篩檢抗結核藥物之整合晶片/高醫鍾飲文院長

關於結核病之控制，目前最重要的難題是如何早期診斷並給予適當之治療。診斷方面，微生物培養雖然仍是最重要的診斷工具，但其敏感度低且常需等待一至兩個月，常造成疾病的散播。因此，分子生物技術開始應用於此疾病診斷工具之研發。但目前幾種應用於臨床之分子診斷工具，只能提供感染與否之資訊，對臨床之治療幫忙有限。因此擬研發結核病之診斷及篩檢抗結核藥物之整合晶片

➤ 高靈敏度結核性/抗藥性/非結核性分枝桿菌核酸探針檢驗試劑開發計畫/亞洲基因股份有限公司

以 Luminex xMAP 液態晶片平台技術，發展可同時鑑別肺結核分枝桿菌（*Mycobacterium tuberculosis*）、抗藥性結核分枝桿菌與非結核分枝

桿菌 (Nontuberculosis Mycobacterium) 之檢驗試劑，該檢驗試劑先自檢體中抽取去氧核糖核酸 (DNA)，次以複式聚合酶連鎖反應 (Multiplex Polymerase Chain Reaction) 複製核酸，再以有特異性核酸探針螢光微珠進行雜合反應，經 Luminex xMAP 液態晶片平台科技判讀檢體是否含有該特異性菌種，進而達成偵檢傳染病並促成醫生給予病患正確投藥之目的。

3. 治療與藥物

➤ 更早或提前治療 (pre-emptive treatment) / 台大醫院楊泮池副院長

One major challenge in TB control is the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI). Not until recently, there were no alternatives to the tuberculin skin test (TST) for diagnosing LTBI. However, an alternative has now emerged in the form of a new in-vitro test: the interferon- γ (IFN- γ) assays. Recent studies demonstrated that IFN- γ assays, particularly those based on cocktails of RD1 antigens, are useful diagnostic tools for LTBI in clinical and public-health settings. Treatment of LTBI is important to prevent subsequent development of active TB. Isoniazid (INH) has been the main stay of LTBI treatment for nearly 40 years. Unfortunately, the required lengthy treatment with INH (9 months), INH's reputation for hepatotoxicity, the increasing prevalence of INH resistance, and the virtual proscription of a shortened and effective regimen because of toxicity have compromised treatment of LTBI as an effective tool. In contrast,

4-month rifampin (RIF) can be justified on several levels: likelihood of high efficacy, low toxicity, cost considerations, and adherence.

➤ 研發及引進低副作用、長效抗結核藥，提高結核病防治效果/台大醫院

楊泮池副院長

Previous studies demonstrated that with 2-month standard anti-tuberculous regimen consisting of isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide (HERZ), 15.7% - 25.3% of the smear-positive patients were still smear-positive and culture-positive. Because of limited resources, smear-positive TB patients may not been properly isolated. Thus, failure to rapidly eradicate tubercle bacilli in the respiratory secretion of TB patients increases the possibility of further transmission to others, including health care workers (HCWs) .

The fluoroquinolones (FQs) has broad-spectrum antimicrobial activity, including excellent in vitro and in vivo activity against *Mycobacterium tuberculosis*. In our previous study, two-third of the TB patients respond to FQ monotherapy prior to standard anti-TB treatment (*Emerg Infect Dis*, revised) .

Therefore, we hypothesize that by adding newer FQs on standard anti-tuberculous regimen, we can shorten the duration for smear conversion in smear-positive patients. This prospective randomized study will be conducted to compare the efficacy of standard anti-tuberculous regimen plus 2-month daily FQs vs. standard anti-tuberculous regimen alone for sputum smear and culture conversion. In addition, the optimal duration of isolation

for smear-positive patients could be assessed for better planning and policy making in TB control programs.

➤ **Genes and Biomarkers Predicting the Development of Hepatotoxicity due to Anti-TB Drugs/台大醫院楊泮池副院長**

The necessity of utilization of multidrug regimens has been associated with increased incidence of side effects. These side effects may be mild as well as fatal. In a recent study on 1149 TB patients in Turkey, the rates of asymptomatic liver function disturbance and hepatotoxicity were 4.9% and 2.4%, respectively. Recent studies show that polymorphism of the N-acetyltransferase 2 (NAT2) genes and glutathione-S-transferase (GST) are the major susceptibility risk factors for anti-TB drug-induced hepatitis. Slow acetylators of NAT2 prove to develop more severe hepatotoxicity than rapid acetylators making it a significant risk factor. A study conducted by Wong, *et al* showed that the incidence of liver dysfunction during anti-TB chemotherapy was significantly higher in carriers of hepatitis B virus (HBV) when compared with non-carriers (34.9% versus 9.4%) . By multiple logistic regression analysis, age and hepatitis B infection were the only two significant independent risk factors for hepatotoxicity. In the study, it was also found that most liver dysfunction episodes were preceded by an increase in HBV-DNA levels. Furthermore, another investigation conducted in the United States also showed that the relative risk of developing anti-TB drug-related hepatitis was respectively 5-fold and 4-fold when the patient was HCV- or HIV-positive. Because some Oriental populations predominantly have the rapid acetylator phenotype, other risk factors for drug-related liver

toxicity would merit reiteration. Therefore, we aim to conduct this study to globally assess the genes and biomarkers predicting anti-TB drug-induced hepatotoxicity by genomic and proteomic analysis.

➤ **監控研究結核菌抗藥性情形及傳染情形/國衛院蘇益仁主任**

由於臺灣仍缺乏全國性的結核菌細菌學檢驗資料庫，而且臺灣結核病的人口分佈包括原住民、民國四十年左右的老榮民、一般漢族、以及免疫不全者等特定族群。這些不同族群間結核菌株的來源感染傳遞方式及毒性抗藥性可能不同，有必要作有系統的菌株收集及基因型分析予以澄清。因此本計畫建立「全國結核菌監測計畫」進行有系統收集全國各不同族群的結核菌株以分子生物學進行分析各不同族群菌株的基因型，以了解國內結核病的傳染機制以及抗藥性的調查，並借由計畫的執行過程中協助提升國內結核菌檢驗品質。此外，根據分子流行病學資料，將針對原住民及老榮民特有菌株及進行基因體學研究，以釐清抗藥及毒性差異的分子基礎，並從原住民分離代表本土菌株及榮民分離代表大陸菌株之間的演化過程進行探討，並進一步分析本省其他各地分離出之菌株之分布與演化關係。本計畫第一階段將以 RFLP/ spoligotyping 等方法進行肺結核菌株分析，以瞭解臺灣地區結核菌在不同地區、族群、以及年齡層菌株的分布情形，第二階段再進行基因體學研究及分析以瞭解其特定基因的致病機制。

- 台灣地區結核菌第一線藥物抗藥性的基因多型性之分子遺傳學研究/
高醫鍾飲文院長
- 抗結核病藥物導致肝毒性之基因藥理學/高醫鍾飲文院長
- 現行及具潛力抗結核藥物的免疫調控作用之分子機轉研究及潛在輔助
療法之開發/高醫鍾飲文院長
- 台灣產植物抗結核藥物之開發 /高醫鍾飲文院長
- 潛隱性感染（**latent infection**）患者之診斷/高榮劉永慶醫師

Four strategies are currently used to control TB. Passive case finding and treatment serves as the backbone of TB control in all countries throughout the world. BCG vaccination is used to prevent disseminated complications of TB in children but has variable efficacy in preventing pulmonary TB.

Environmental controls such as negative-pressure rooms, particulate filters and masks, and UV lights serve to reduce spread of Mycobacterium tuberculosis in health care or occupational settings. Finally treatment of latent TB infection (LTBI) reduces an individual's risk for developing TB.

LTBI is a clinical condition characterized by a positive tuberculin skin test in the absence of clinical or radiological signs of active TB disease. Individuals with LTBI have been exposed to an infectious source, typically a person with pulmonary TB, and are assumed to harbor viable tubercle bacilli that exist in a state of relative dormancy yet retain the potential to reactivate and cause disease. Because the majority of active TB cases result from reactivation of latent infection, persons with LTBI represent an enormous

reservoir of potential cases. On average, 10% of immunocompetent persons with LTBI will develop active TB during their life time, where as persons rendered immunodeficient by HIV infection, silicosis, prolonged therapy with corticosteroids or other immunosuppressives, carcinoma, diabetes mellitus, and end-stage renal disease may develop active TB at a rate as high as 5-10% per year. TB is a suitable disease to target for screening, because it has a long and variable period of latent infection when an individual is asymptomatic. There is an acceptable treatment for LTBI that will reduce the likelihood of disease by 75%, there by avoiding the morbidity and mortality associated with active disease.

4. 疫苗研發與引進

➤ 基因重組 BCG 疫苗做為抗結核病疫苗之研發/國衛院杜鴻運助理研究員

世界各國皆聯手致力於結核病的防疫工作，但在全球主要致病因與死因排行榜上，結核病仍居首位。大部分受到結核菌感染的人由於身體有足夠的抵抗力，會自然痊癒而一生都不發病，但有少部分受到結核菌感染的人，在身體健康情況欠佳，抵抗力較差時，潛伏在體內的結核菌會活動繁殖起來而發病，或是經由二次感染而發病。目前世上唯一對抗肺結核的疫苗卡介苗（BCG, Bacillus Calmette Guerin），是一種牛型結核桿菌經過人工繼代培養而成的弱毒活性疫苗依然是世界上使用最廣泛、而最有爭議的一種疫苗。它的保護效果（protective efficacy），在世界各地的報告中有極顯著的差異；成效最好的有高達百分之八十的保

護效果，成效不佳的地區則完全無效。因此針對未感染和已感染的人以有許多新疫苗及免疫誘導方式被研發出來以對抗結核病的蔓延，目前新疫苗研發方向包括未感染及已感染者的疫苗。憑藉分子生物學的新知，醫界正沿著以下幾個方向研發新的結核疫苗包括：純化或合成之結核分枝桿菌蛋白質胜月太或非胜月太抗原、BCG 及結核分枝桿菌之部分減毒突變型、依結核分枝桿菌基因型而發展的 DNA 疫苗、將分枝桿菌基因嵌入活的疫苗帶原菌株（如減毒的沙門氏菌，牛痘病毒等）或自然減毒的結核桿菌（如 *M. vaccae*, *M. microti*）。由於 BCG 具有引發宿主強烈細胞免疫反應的特性，目前以成為發展作為對抗寄生於細胞內感染菌疫苗研發的重要工具，本計畫將利用以基因重組技術放置特定結核菌抗原放置於穿梭載體以 electrophotation 方式送到 BCG 細胞表現以提高其保護效力，主要目的是要開發新的結核菌疫苗並探討其保護效力可否阻斷結核病的再次感染或重新活化而致病。

附錄三、整體研究計畫專家諮詢意見匯整

領域	公衛及預防政策研究
諮詢專家	楊泮池副院長、周碧瑟教授、黃明賢教授、黃明賢教授、薛博仁教授、劉慧俐教授、蘇維鈞教授、白冠壬教授、曹世明教授、辜志弘教授
諮詢意見：	<p>* 建立社區防疫志工的專業訓練與標準化的作業規範、與制定衛生教育教材。採合作模式，與醫界菁英及當地社區意見領袖充分合作，實施社區防疫篩檢計畫。對於臨床上症狀輕微或甚至是沒有症狀的患者，以世界衛生組織公布的結核病簡易篩檢方法篩檢，以期早期診斷出潛在的肺結核高危險群，通報給當地衛生單位立即治療，以防止進一步的傳播擴散。</p> <p>* 我們對結核病並未有充分的了解。任何一種感染症，其臨床表現與治療反應千變萬化，因為這些都是宿主的免疫系統、病原菌的特性、以及環境這三種因子複雜而長時間的交互作用所產生的結果。因此，要想進一步完整地研究結核病的各種特性，就必須要先有詳細的臨床表現型，然後進一步去分析病患的相關因子和結核分枝桿菌的特性，在這樣的目標之下，建立一個完整的結核病資料庫，詳細收集結核病患的臨床資料、治療反應、和病患的各種檢體、以及臨床檢體所分離出的結核分枝桿菌菌株，就變成了十分重要的前置工作。</p> <p>* 流行在東亞的結核菌中，有一種單遺傳型佔優勢的北京基因型（Beijing genotype），曾在中國、蒙古、韓國和泰國出現，此家族祖先源于中國，綿延近一百年。北京基因型（Beijing genotype）結核菌佔相當比例，且與多重抗藥性（multidrug resistance）相</p>

關。雖然北京型結核菌在我國的流行情形尚未有完整的報告，但由於兩岸交流頻繁及歷史背景，此型結核菌對臺灣民眾的影響不容忽視。由於北京型結核菌具結核菌流行病學的重要意涵，其對社區感染、再復發和多重抗藥性有相當大的關聯性。因此分析本土型之北京型結核菌的抗藥性、臨床表現及治療效果，對我國結核病的防治工作具有重大的意義。

- * 由於都治計畫需要耗費龐大的公衛人力、資源，患者本身也要花費許多個人成本，如時間、金錢、交通等，往往成為政府或公共衛生部門龐大又沉重的負擔。因此，應嘗試利用 3G 手機的影像即時傳輸科技，並探討其在結核病都治計畫上的可能應用情形。
- * 研究顯示，在卡介苗高接種率之地區，QuantiFERON-Gold 之方法可用來是否系列進行胸部 X 光檢查或開始潛隱性 TB 感染者之治療。若能早期找出潛隱性 TB 感染者給予監測，必要時進行治療，將對政府「結核病十年減半全民動員計畫」有所助益。

領域	檢驗與診斷技術
諮詢專家	楊泮池副院長、余忠仁醫師、林綉茹醫師、盧章智教授、周正中教授、林永崇教授、劉永慶教授、蘇益仁教授、蘇文麟教授、彭健芳教授、彭萬誠教授、陳振漢教授、李仁智教授、薛博仁教授、蔡子修教授
諮詢意見：	
<ul style="list-style-type: none"> * 臨床上結核病的診斷大多仍以患者的臨床表徵、組織病理學、抗酸菌染色和培養等技術為主。由於這些方法受限於檢驗時效，靈敏度及特異性，所以嚴重影響臨床上結核病患者的診治成效。隨著分子生物技術的蓬勃發展，且廣泛應用於生物醫學的探討，然而，此法雖可快速的偵測及進行分枝桿菌之分型，但由於都僅針 	

- 對菌體之單一基因標的進行檢測，所以不管檢測宿主內 TB 菌特有之 DNA 或 mRNA 表現量，在臨床診斷上仍無法達到令人十分滿意的正確性。有鑑於此，如何建立能直接經由宿主檢體，同時偵測宿主體內的結核菌含量，診斷是否有潛伏性感染及鑑別分析結核菌分型的技術平台便是結核病防治上刻不容緩的研究重點，
- * 實驗室診斷一直在結核病防治上扮演著極重要的角色，但因國內結核菌實驗室設備與專業人員不多、檢驗及鑑定步驟上做法紛歧與相關檢驗之訓練及資訊獲得不易。故在結核菌檢驗上常常不能提供臨床滿意的服務，進而在結核菌的防治方面也無法達到預期之效果。協助國內實驗室在實驗室診斷上具有一標準依據並且可以與國際檢驗接軌，更可肩負教育訓練之責任。
 - * 免疫型檢驗法主要是偵測病患體液中因結核菌感染而產生的抗體，然而這個方法發展至今一直無法得到足夠的準確度。究其原因可能是因結核菌有不同的感染歷程，從潛伏感染、活動性感染一直到嚴重病發。不同歷程所引起的免疫反應也許並不相同；再加上卡介苗施打政策和 HIV 的共同感染，使得偵測抗體免疫型檢驗法的準確度一直為人所詬病。一個可能的解決方法就是直接偵測病患體液中結核菌的抗原而非抗體。因為不同感染歷程的結核菌帶有如同條碼 (barcode) 般不同的抗原組合，所以可以用這些抗原組合來區別不同的感染狀態。
 - * QuantiFERON®-TB Gold 為一新的抽血檢驗方法，目前已經由美國 F.D.A. 通過應用在結核病及潛伏性結核感染之診斷。其優點在於具有高特異性，不會和 BCG 疫苗菌株有交叉反應，故適用於像台灣廣泛施打過卡介苗之族群。結核病高危險族群包括糖尿病和愛滋病病毒感染患者得到潛伏性結核感染後，復發率較正常人

高出許多倍，接受治療可減少因結核感染引起之罹病率和死亡率。

- * 由於目前對肺結核之臨床診斷仍多靠痰液抗酸性染色及培養，不僅敏感度不高且曠日費時，常有診斷失誤及延遲診斷情形，造成病患接受不適當服藥以及造成結核管制上的困難，故於門診及住院開發結核快速診斷方法實迫切需要。目前的趨勢是運用分子生物學的技術，希望能夠大幅加快檢測的腳步。
- * 一般而言，要以分子變異分析來判定臨床分離株之抗藥性是相當費時、費力，更需要有相當的經驗來分析，因此很少被應用於臨床上的判讀。而針對某一抗藥基因的變異特性區域，設計一對特異性引子，得到 PCR 產物後再以特異性內切酵素作用，若所得到的 PCR 產物是正常的 DNA 序列將會被切斷，而其他屬於具有不同的變異的 DNA 將不受此內切酵素的作用。此時，再以自行設計的探針與之作用而呈色，此為 PCR-linked reverse hybridization 技術，將可偵測結核菌的抗藥基因發生變異的存在。用以判定此結核菌對藥物的感受。此研究將有助於第一線藥物研發的工作。
- * 傳統的結核桿菌藥物敏感性試驗曠日費時，經常需要約兩個月的時間才有結果，因此本計劃希望利用核酸的分析方法，快速預期結核桿菌之抗藥性情形。另外，希望評估直接從臨床檢體（痰液、血液、尿液）中抽取核酸，直接進行分析，更可縮短檢驗的時程。

領域	治療與藥物
諮詢專家	胡幼圃主任、王振源醫師、王甯祺醫師、楊東和醫師、張溫良醫師、李麗娜醫師、鮑力恆醫師、鐘育志教授、李麗娜醫師
諮詢意見：	
* 如果能夠提早治療潛伏性結核病，就能夠避免日後的發病，也可	

以減少進一步傳染給其他人的機會。以往四十年來最常用以治療潛伏性結核病的藥物，就是 isoniazid，但這樣子的治療需要使用九個月之久，而且會有發生肝毒性的風險，再加上目前結核菌株對於 isoniazid 的抗藥性較 rifampin 高許多，使得這一種治療的方式有了許多的臨床顧忌。但相反的，連續使用四個月的 rifampin 來治療潛伏性結核病，有著許多的好處：有效、低毒性、便宜、而且病患接受度高

* 全世界約 1/3 愛滋病患是死於結核病。雖然 Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) 大幅改善愛滋病人的預後，但是愛滋病治療藥與結核病治療藥物交互作用卻形成另一項亟待克服的問題。應研究出一套能早期發現結核病患、縮短結核病療程、低復發機率的方法，找出潛藏的結核病人防止群突發傳染，對高危險族群以個案防堵之防治模式，達到政府結核病十年減半計畫之目標。

* 第一線抗結核藥物，如異菸鹼醯胺 (isoniazid, 俗稱敵癆剋星) 是目前最有效的單一抗結核藥物，也最容易引起服用者產生肝毒性；在 60 年代末期陸續有異菸鹼醯胺 (isoniazid) 造成肝毒性的報告；異菸鹼醯胺 (isoniazid) 所造成具有臨床症狀的肝毒性約 0.1-1% 而在 10-20% 的病患中，則可觀察到無症狀的肝功能異常，這些肝功能異常通常於服藥後兩個月內發生。在肝病及結核病盛行的台灣，能夠安全又有效的治療肺結核是每一位臨床醫師的期望。應執行研究針對種最常用之第一線抗結核藥物 isoniazid (敵癆剋星) 研究其造成副作用之可能機轉，並依據此機轉提出可能的解決方法、治療之建議及開發低副作用新抗結核藥物。

* 結核病 (Tuberculosis, TB) 是由結核桿菌 (Mycobacterium

tuberculosis) 所感染，若給予適當的抗結核藥物治療，結核病幾乎可以百分之百痊癒，但若不予治療，則在 3 年內約有一半的病人會死亡。Isoniazid (INH) 為目前最常用之抗 TB 藥物，在治療結核病的同時，INH 也會對人體產生相當大的副作用——肝毒性，而 N-acetyltransferase 2 (NAT2)、Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) 與 Glutathione S-transferases (GST) 和 INH 產生之肝毒性與體內減毒作用有莫大的關聯。在先進的歐美國家，甚至亞洲地區的中國大陸及日本，都已開始針對種族差異所造成之 NAT2、CYP2E1 及 GST 多型性與酵素活性展開一連串的研究，而我國目前對於 NAT2、CYP2E1 及 GST 各基因型之國人發生頻率卻還未有完善的統整資料。

領域

國際合作與人才培育

諮詢專家

彭汪嘉康院士、盧章智教授、江振源醫師

諮詢意見：

* 目前國內在結核病防治上的問題包括：(1) 傳統檢驗方式品質低落且受忽視：忽視 smear 結果、X 光判讀及 culture 的重要性，檢驗結果出錯比率高，在 smear 與 culture 結果的吻合率上仍有加強的必要，此牽涉到檢驗品質的問題，即實驗室的內外品管並未建立完善系統。(2) 醫師診斷流程上的問題：醫師未能待 lab 結果出來，即以 X 光判定疾病，並加以治療，以致於改診斷率高，且使病情延誤。除改善醫師診斷流程，亦須建立一套好的檢驗服務系統，方能使醫師有好的診斷依據，以進行正確的診斷與治療。(3) 檢驗或治療方法未能充分配搭（截長補短）：檢驗工具須強調其應用上的特色，而非只是強調新技術（如 PCR），不同層次的檢驗方法，應於不同的檢驗單位運用（如醫學中心與地方醫院能進行的檢驗方法不同）。

* 計畫應強調補助國內專業人員出席國際會議、外聘專家來台辦理

workshop、可針對醫師、醫檢師、其它醫護人員、與疾管局等公部門人員其不同的需求辦理課程，並強調與疾管局例行辦理培訓計畫的特色（如以「品質管控」為訴求）。