

計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-122121

衛生福利部疾病管制署 106 年署內科技研究計畫

計畫名稱：提升抗藥性結核病個案偵測率之方法成效探討

106 年度及全程研究報告

執行單位：疾病管制署慢性組

計畫主持人：李品慧

研究人員：黃彥芳、周如文、詹珮君、楊祥麟、黃淑華、
彭彥婷、馮天怡、朱柏威、劉璟函

執行期間：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

目錄

中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
壹、前言.....	5
貳、材料與方法.....	12
參、結果.....	18
肆、討論.....	44
伍、結論及建議.....	51
陸、重要研究成果及具體建議.....	52
柒、參考文獻.....	54

摘要

關鍵詞：抗藥性結核病、快速分子抗藥性檢驗、接觸者檢查、復發

我國自 2007 年 5 月成立多重抗藥性結核病醫療照護體系 (TMTC, Taiwan Multidrug-resistant TB consortium)，相較於 TMTC 開始執行前的世代，TMTC 世代之診斷後 6 個月培養陰轉率提升了 7.0 倍，執行成效顯著。若可以提升多重抗藥性結核病之偵測率及時效性、提早獲知結核病個案之抗藥情形，並給予有效且完整的用藥，將有助於縮短病人可傳染期，進一步減少多重抗藥性結核病的傳播。

本研究針對符合多重抗藥性結核病高風險族群定義且痰塗片陽性之結核病通報個案，進行快速分子抗藥性檢驗執行率及執行時程分析；第二，針對多重抗藥性結核病個案之接觸者，進行接觸者 X 光檢查執行率、執行時程及發病率分析；第三，釐清抗藥性結核病個案，復發率及其危險因子。

2010/2/26 至 2016/12/31 期間通報 (含重開) 之結核病個案，符合多重抗藥性結核病高風險族群塗片陽性個案之分子快篩執行率分別為：復發 70.3%、MDR-TB 接觸者發病 81.8%、高風險地區 86.3%、高風險國家 47.5%、失敗再治 46.9% 及失落再治 56.1%。隨者年代演進即時執行率和完成率均有顯著進步。

接觸者 X 光檢查執行率分析共納入 2009/2/4 至 2016/12/31 期間 MDR-

TB 指標個案 1,132 人次相關之接觸者 16,641 人次。接觸者 X 光即時檢查執行率依次為：第一次 X 光檢查為 70.2%、第二次為 49.1%、第三次為 42.9%、第四次為 34.6%、第五次為 19.9%。25 個月內完成五次接觸者檢查從從 2009 年的 2.9% 增加到 2013 年的 22.3%。暴露 MDR-TB 指標次數越多（兩次：HR= 5.93, p -value= 0.0004；三次及以上：HR= 19.45, p -value< 0.0001）、與指標共同居住（HR= 4.19, p -value= 0.0001）、指標個案年紀較輕（HR= 5.64, p -value= 0.0209）及指標個案肺部 X 光有開洞（HR= 2.20, p -value= 0.0315）之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。

曾經完成管理或其他完治、且於 2008/1/1~2017/6/30 期間重新開案之個案總計 4,958 人，其前次病程抗藥類別為 RR/MDR-TB 者總計 32 人，為本分析定義之 RR/MDR-TB 復發個案。其中 MDR-TB 復發共計 18 人，已完成基因型比對，其發生率為每千人月 0.37 人，15 人（83.3%）兩次病程之菌株基因型別相同、為再發作（reactivation）之復發。RR-TB 復發共計 7 人，僅一名個案可做兩次病程菌株比對，結果為型別不同（再感染）。

國內抗藥風險最高的 MDR-TB 接觸者發病及國內高發生地區的分快速篩檢率皆能夠達到足夠的偵測率，值得鼓勵。且高風險國家的分子快速篩檢率有明顯之進步。另 MDR-TB 復發的發生率粗估為每千人月 0.37 人，八成為同一菌株之再發作（reactivation），非再感染（reinfection）所致。

Abstract

keywords : multidrug resistance tuberculosis, rapid molecular diagnosis, contact investigation, recurrence

The Taiwan Multidrug-resistant TB consortium (TMTC) was established in May, 2007. 6-month culture conversion rates are now 7 times higher than they were in the pre-TMTC era. Timely detection of MDR-TB could result in the earlier diagnosis of MDR-TB and then effective and complete treatment for MDR-TB patients. Such timely detection could also minimize the transmission period of MDR-TB, further decreasing MDR-TB transmission rates.

The study was meant to analyze the completeness and timeliness of molecular TB resistance testing among notified smear-positive patients in populations at high risk for MDR-TB. Secondly, the study was designed to evaluate the completeness of chest radiograph screening among contacts of MDR-TB patients. Finally, the study was intended to calculate relapse rates for MDR-TB patients and related risk factors.

The study enrolled 115,699 patients who were notified or re-registered from 2010/2/26 to 2016/12/31. The screening rates among notified smear-positive patients in populations at high risk for MDR-TB were: 70.3% in relapsed patients, 81.8% in MDR-TB contacts, 86.3% in high risk areas, 47.5% in high risk countries, 46.9% in failure and 56.1% in loss to follow-ups. From 2009/2/4 to 2016/12/31, 16,641 contacts of 1,132 MDR-TB patients were enrolled in this study; each was meant to have received a series of five chest radiographs as a part of a time-sensitive sequence: 70.2% of contacts received the first of these chest radiographs; 49.1% received the second of these chest radiographs; 42.9%

received the third of these chest radiographs; 34.6% received the fourth of these chest radiographs; and 19.9% received the fifth of these chest radiographs. Contacts with higher frequency of exposure to MDR-TB index patient, household contacts, exposure to male index case, their index case aged below 64 year, and index case having cavitation lesion were factors significantly associated with hazards of developing MDR active disease. Thirty-two who relapsed were previously registered as being RR/MDR-TB. The incidence of MDR-TB relapse was 0.37 per 1000 person-month. Based on genotyping analysis for 18 relapse of previous MDR-TB patients who underwent and completed procedure, it was confirmed that TB strains for 15 out of 18 MDR-TB patients were identical.

Our analysis indicates that the completeness and timeliness of rapid molecular resistant testing among notified smear-positive patients in populations at high-risk for MDR-TB has improved year by year. Additionally, screening rates for patients from high-risk countries were improved significantly. The completion rate of chest radiograph screening among contacts of MDR-TB patients also has been increased from the first to the fifth follow-up cycle. Automatic alerts could enable public health care workers to conduct all relevant testing and screening precisely and in a timely manner. Relapse rates were low, and relapse was mainly characterized by reactivation, and not reinfection.

壹、前言

結核病每年有將近 11,000 名~13,000 名新發個案產生[1]。由於治療期程較長及藥物副作用等因素，常造成病人不規則服藥，是引發後續轉為抗藥性結核病的原因。世界衛生組織（World Health Organization, WHO）於 2007 年提出警告，指出「抗藥性肺結核蔓延」是一個威脅全球的重大公衛問題[2]，建議世界各國推動進階都治（Directly Observed Treatment, Short-course, plus, DOTS-plus，以下簡稱為 DOTS-plus）以防治多重抗藥性結核病（Multidrug-resistant TB，以下簡稱為 MDR-TB）疫情。

抗藥性結核病產生的原因，如果從細菌學的角度來看，是因為細菌突變而引起，但在自然界發生的機率很低，約每百萬隻結核菌只有一隻可能因為突變而對 Isoniazid（以下簡稱為 INH）產生抗藥；Rifampicin（以下簡稱為 RMP）的機率更低，約每一億隻結核菌才會產生一隻，所以，要經由突變而產生同時對 INH 和 RMP 抗藥的機率是 $1/10^{14}$ ，機率非常非常小[3]。因此，一般認為多重抗藥性結核病是人為造成的疾病[4]，因為病人不規則服藥或醫師錯誤的處方，使病人體內具抗藥性的菌株被選擇出來，有機會大量繁殖，而造成抗藥菌株成為體內優勢菌株的情況產生。由於 RMP 抗藥或 INH 抗藥是導致 MDR-TB 出現的第一步，病人更需臨床及公衛仔細完善的照護[5]，也因此抗藥性結核也是評估一個國家結核病防治成效的重要指標之一。

結核病的治療雖然在 1970 年代進入以含有 INH 和 RMP 的 9 個月短程治療的時代，更於 1980 年代進展到前 2 個月以 INH+RMP+Pyrazimide 治療，後 4 個月以 INH+RMP 的 6 個月短程化學治療方式[6, 7]，而獲得極大的進展。可是過去十幾年中，全世界許多地區的結核病疫情卻都有回升的趨勢，因此，世界衛生組織於 1993 年宣布結核病為全球緊急危機，積極推廣短程直接觀察治療法（Directly Observed Treatment, Short-course, DOTS，我國稱為都治）[8]。1997 年世界衛生組織與國際抗癆暨肺病聯盟（International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD）提出自 1994 年以來在全球 35 個國家的抗藥性調查報告顯示：抗藥性結核菌的情形非常廣泛，原發性多重抗藥的比率是 1.4%（範圍 0-14.4%），續發性多重抗藥的比率更是高達 13%（範圍 0-54.4%），特別是前蘇聯地區[9]。可見以都治策略進行標準化的短程治療顯然不足以應付這樣的情況。1999 年起，世界衛生組織更成立多重抗藥性結核病工作小組（DOTS-Plus for MDR-TB），協助各地區開始評估進階都治（DOTS-Plus）的可行性[10]。根據 2014 年世界衛生組織公布資料顯示，全球估計原發性多重抗藥的比率已增加至 3.5%（95% CI: 2.2-4.7%），續發性多重抗藥的比率更增加為 20.5%（95% CI: 13.6-27.5%）。2013 年，全球估計通報 30 萬個多重抗藥性結核病確診個案，其中有一半的患者是在印度、中國或俄羅斯。多重抗藥性結核病患者的增加從 2009 年開始一

直是顯而易見的，而在 2012 年及 2013 年的增幅特別大，約為 23%，尤其在印度、烏克蘭及烏茲別克。整體來說，多重抗藥性結核病患之治療成功率僅 48%，主要的影響因素為高死亡率及病患的失落[11]。

對於抗藥性的檢測，一般傳統的方式是藉由結核桿菌的培養，繼而進行藥物敏感性測試，從檢體收集到結果報告約需 8 週。近年來發展出藉由分子診斷方法快速鑑別菌種及其抗藥狀況，從檢體收集到結果報告僅需一天，大大縮短了藥敏結果的報告時間，有助於提早給予個案正確且完整的用藥 [12-14]。快速分子抗藥性檢驗對於結核病診斷是相當有幫助的，但花費較高，先挑出高風險個案再進行快速分子抗藥性檢驗，才是經濟又有效的。多重抗藥性結核病的復發，和前一次結核病療程有相當的關係[15]；也有研究指出，糖尿病也影響著多重抗藥性結核病的復發[16]。台灣利用 TMTC 的資料可以看出，倘若多重抗藥性病人為復發或失落再治，或者病人的菌株為 XDR-TB 或者 pre-XDR-TB，或者病人診斷時的胸部 X 光有空洞，都增加 MDR-TB 的復發[17]。但因為很少有人會針對多重抗藥性結核病復發個案進行結核菌株的基因型比對，所以很難釐清復發個案是再感染或是前次療程的菌株再活躍[18]。此外，對於非再治個案、多重抗藥性結核病接觸者發病或居住於高風險地區或國家的個案，我們還需要更創新更有效率的高風險族群篩檢方法。

為了解全國抗藥性菌株狀況以規劃防治策略，疾病管制署於 2006 年 12 月，透過中央傳染病追蹤管理系統開始進行抗藥種類及抗結核二線藥使用監測，接受各醫療院所通報之資料，為我國開啟全國性抗藥監測的第一步。根據監測所得資料統計，當時全國約有 440 名多重抗藥性結核病個案。考慮大部分的醫療院所並不具備治療照護多重抗藥性結核病人的能力，我國因此於 2007 年 5 月成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」(Taiwan Multidrug-resistant TB consortium, TMTC)，由五個結核病專業醫療照護團隊，收治多重抗藥性結核病病患。由疾病管制署提供資源，要求各個多重抗藥性醫療照護團隊應依 WHO 所訂診治指引進行診治，每一病患收治後需持續積極治療二年。除給予臨床治療外，另需聘請關懷員執行社區進階都治 (DOTS-plus) 工作，給予病患完整且持續之照護[19]。此外，更進一步於 2011 年新增對 Rifampicin 單一抗藥或對任三種抗結核藥物抗藥者為收案對象。一份針對 MDR-TB 個案的研究顯示，2000/1/1 至 2008/6/30 期間，非 TMTC 及 TMTC 收治個案的比較，診斷後 6 個月，TMTC 組痰培養陰轉率為非 TMTC 組的 7.0 倍(95% CI: 4.7-10.4, $p < 0.001$)；開始二線藥治療後 36 個月，TMTC 組治療成功率為非 TMTC 組的 4.1 倍(95% CI: 2.7-6.3, $p < 0.001$)，TMTC 之執行成效是顯著的[20]。也因此，全國現管多重抗藥性結核病個案數(盛行個案)，也從 2009 年的超過 400 人，下降到 2014 年的 200 人以下，

盛行率在五年內減半；新發生個案也來到史上最低，2014 年新發生個案為 120 人[21]。

我國於 2007 年 7 月將多重抗藥性結核病納入第二類法定傳染病強制通報，依「傳染病防治法」規定，醫療機構於發現疑似病患，應於 24 小時內進行通報，大幅縮短疫情掌握時間。之後，進一步於 2008 年 5 月規範全國所有多重抗藥性結核病菌株均需送疾病管制署研究檢驗中心進行抗藥性確認。2009 年 2 月起，基於疾病的嚴重性，要求衛生單位提高接觸者檢查的頻率，有別於一般非多重抗藥性病人，接觸者追蹤頻率提升到每半年一次，且持續追蹤至滿兩年，更在 2012 年 7 月開始要求必須持續追蹤至指標個案陰轉後滿兩年。中央傳染病追蹤管理系統也於 2009/4/10 正式開始要求註記 MDR-TB。為了縮短等待確診的時間，自 2010/2/26 開始，針對失落、失敗、復發及多重抗藥性結核病患之接觸者轉發病個案，痰檢體均需送中央指定實驗室執行快速分子抗藥性檢驗，約 3-7 天即可接獲報告。之後，根據新通報多重抗藥性結核病個案疫情狀況，調整快速分子抗藥性檢驗送驗對象：2010 年 8 月新增花蓮縣三個山地鄉之結核病新發個案、2012 年 2 月新增台中縣潭子鄉（於 2013 年 4 月終止）之結核病新發個案、2013 年 4 月新增要求一年內停留在 WHO 公布之結核病或多重抗藥性結核病高負擔國家，累積時間達一個月以上之結核病通報個案、2014 年 2 月新增雲林縣崙背鄉大

有村之結核病新發個案、2015 年 11 月新增花蓮縣吉安鄉、雲林縣東勢鄉及南投縣仁愛鄉之結核病新發個案為篩檢對象。只要符合上述條件之對象且兩套基因型別結果均顯示為 INH 及 RMP 抗藥，即可確診為多重抗藥性結核病；2016 年 4 月，因應本署昆陽實驗室檢驗流程之調整，多重抗藥性結核病之確診定義修正為一套分子檢驗 (GenoType) 結果顯示為 INH 及 RMP 抗藥，即可確診為多重抗藥性結核病。隨著整體疫情的下降，我們注意到多重抗藥性結核病人的病人分類，新病人所佔比例越來越高，從 2007 年的 34.2%，上升到 2014 年的 71.3%，同期每年確診個案數仍穩定下降。2015 年上半年，再治個案分類有明顯的上升，完整的再治病人抗藥性即時監測，以及接觸者落實追蹤，將會是及早發現病人的關鍵決勝點[21]。

依世界衛生組織之估算，每位多重抗藥性結核病所需醫療費用為一般結核病個案的百倍，所以計畫性的推動系列防治策略，可節省更多國家資源，並提供民眾更健康的生活環境。若可以提升抗藥性結核病之偵測率、提早獲知結核病個案之抗藥情形，並給予有效且完整的用藥，將減少抗藥性結核病的發生及抗藥性結核病演變成多重抗藥性結核病之機會；有助於縮短病人可傳染期，進一步減少多重抗藥性結核病的傳播。此外，世界衛生組織在 2016 年 5 月對於 RMP 單一抗藥的治療視為與多重抗藥性結核病的治療原則相同，以及更新治療的藥物組合進行，其目的是為了在二線藥物敏感性試

驗尚無法有效提供的地區提供有效處方減少後續的抗藥性產生，並且引入 9-12 個月的短程處方治療 RMP 單一抗藥與多重抗藥結核病[22]。過去在台灣 RMP 單一抗藥的治療常面臨需採取不同的藥物組合以處理其他一線藥物抗藥或副作用的問題，面對未來臨床也會採取 WHO 新的治療建議，因此我們需要過往 RMP 單一抗藥的治療成效，尤其是復發的病人進行更進一步的分析，以評估後續新的治療對於病人的癒後和結核病控制的成效提供重要的參考數據。本研究將針對多重抗藥性結核病高風險族群且痰塗片陽性之結核病通報個案，進行快速分子抗藥性檢驗執行率及時效性的分析。另外，針對多重抗藥性結核病個案之接觸者，進行 X 光檢查執行率、執行時程及後續發病狀況的分析。最後，比對抗藥性結核病復發病患相關資料，釐清抗藥性結核病復發之危險因子。

貳、 材料與方法

2.1 研究設計：

本研究分為三個部分，皆為世代追蹤研究：

- 針對符合多重抗藥性結核病高風險族群定義且痰塗片陽性之結核病通報個案，進行快速分子抗藥性檢驗執行率及執行時程分析，並建立定期格式化篩選稽核機制；另外，分析多重抗藥性結核病高風險族群中，抗藥性結核病（Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性）的發生情形，了解現有政策定義之高風險族群實際上對於偵測抗藥性結核病的覆蓋率為何。
- 針對多重抗藥性結核病個案之接觸者，進行接觸者 X 光檢查執行率、執行時程及發病率分析，並建立自動系統提醒機制。
- 比對 Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性結核病復發病患相關資料，釐清抗藥性結核病復發之危險因子。

2.2 資料收集

1. 符合多重抗藥性結核病高風險族群定義且痰塗片陽性之結核病通報個案，應進行快速分子抗藥性檢驗，但在時效內完成的，有多少？而對於真正發生為 Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性結核病之覆蓋率又有多少？針對中央傳染病追蹤管理系統中，結核病通報建檔日期或重開日期在 2010/2/26 至 2016/12/31 期間的個案，以疫情資料倉儲 BO 下載基

本資料、銷案原因、痰檢驗資料及接觸者資料等，另外，以疫情資料倉儲 BO 下載歷年個案之接觸者資料以供資料比對。

- 此部分之分析將以半年為單位，分別於 1 月及 7 月下載資料。
- 基於治療失敗之計算需追蹤期滿 4 個月，故資料之下載分析皆為半年前之資料 (ex: 2016 年 1 月下載 2010/2/26 至 2015/06/30 期間之資料)。

2. 多重抗藥性結核病個案之接觸者，依規定每半年必須進行接觸者 X 光檢查，我們想要了解執行時程以及接觸者發病率。針對中央傳染病追蹤管理系統中，MDR 登記日在 2009/2/4 至 2016/12/31 期間，且非以排除銷案之個案，以疫情資料倉儲 BO 下載基本資料、接觸者資料、接觸者 X 光檢查及潛伏結核感染檢驗相關資料。另外，以疫情資料倉儲 BO 下載歷年結核病通報清單 (含重開)，以比對多重抗藥性結核病接觸者之發病狀況。

- 此部分之分析將以半年為單位，分別於 1 月及 7 月下載資料。
- 基於接觸者 X 光檢查執行率之計算需追蹤期滿 3 個月，故資料之下載分析皆為前半年之資料 (ex: 2016 年 1 月下載 2009/2/4 至 2015/6/30 期間之資料)。

3. 抗藥性結核病 (Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性) 的復發病患，我們

想要了解可能的危險因子有哪些？針對中央傳染病追蹤管理系統中，結核病通報建檔日期或重開日期在 2007/1/1 至 2016/12/31 期間且為結核病復發之個案，以疫情資料倉儲 BO 下載藥敏資料，確認其前次與此次病程皆為抗藥性結核病（Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性）。若能取得前次與此次病程之抗藥性結核菌株，經實驗室進行基因型比對。由於個案菌株超過兩年往往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。

2.3 分析方法：

1. 針對符合多重抗藥性結核病高風險族群定義且痰塗片陽性之結核病通報個案，進行快速分子檢驗執行率及執行時程之敘述性統計；並分析抗藥性結核病（Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性）發生率及現有政策定義之高風險族群對於抗藥性結核病的覆蓋率。
 - 多重抗藥性結核病高風險族群之定義（符合其中任一條件）及執行時間如表一所示，使用 chi square trend test 分析是否隨年代演進執行率有所差異。

表一、多重抗藥性結核病高風險族群執行時間

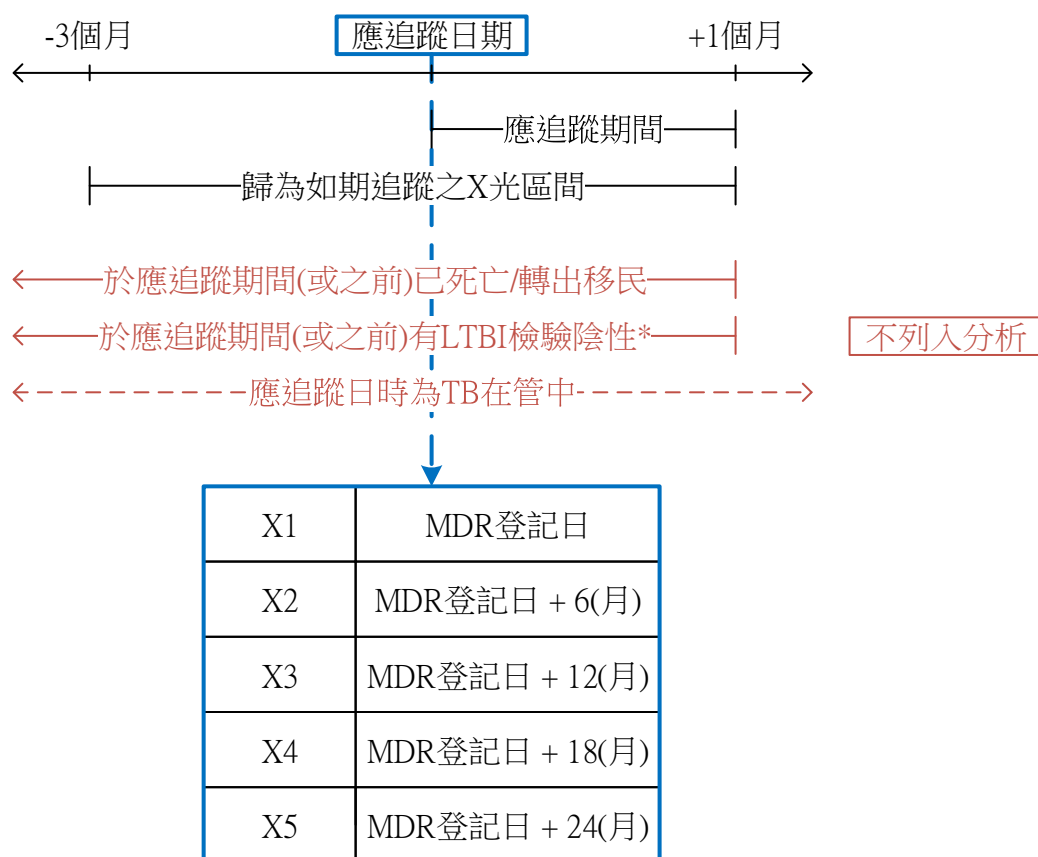
對象	執行時間
再治個案（復發、失落、治療失敗）	2010/2/26~迄今
MDR-TB 接觸者轉發病之個案	2010/2/26~迄今
花蓮卓溪鄉、萬榮鄉、秀林鄉之新發生個案	2010/8/26~迄今
台中潭子區之新發生個案	2012/2/24~2013/4/1
一年內停留在 WHO 公布之結核病或 多重抗藥性結核病高負擔國家， 累積時間達一個月以上之個案	2013/4/1~迄今
雲林崙背鄉大有村之新發生個案	2014/2/10~迄今
花蓮吉安鄉、雲林東勢鄉、 南投仁愛鄉之新發生個案	2015/11/10~迄今

2. 針對多重抗藥性結核病之接觸者，進行接觸者檢查執行率及執行時程之敘述性統計，並比對結核病通報清單整理接觸者發病狀況及時程，進行相關分析。

- 接觸者檢查執行辦法：1.自被通報確診 MDR-TB 日起 1 個月內，其接觸者（包含醫療機構接觸者）應再次完成胸部 X 光檢查（除 3 個月內曾照過胸部 X 光者），並重新界定 MDR-TB 可傳染期及符合接觸者檢查之對象；2.其接觸者日後每隔半年進行一次追蹤檢查（含胸部 X 光檢查及結核病症狀評估），且持續追蹤至滿兩年（2012 年 7 月開始要求須追蹤至 MDR-TB 指標個案痰培養陰轉後兩年）或與 MDR-TB 指標個案停止接觸後兩年。2016 年開始，若 LTBI 檢驗陰性者，則無需再進行追蹤[23]。

- 在 X 光檢查執行率的分析中，將給予每一次 X 光檢查定義「應追蹤日期」，並定義應追蹤日期起一個月內為「應追蹤期間」，而若三個月內曾照射胸部 X 光，可不必再做一次檢查，故應追蹤日期前 3 個月至應追蹤期間內所拍攝之胸部 X 光皆歸類為「如期追蹤」。第一次 X 光之應追蹤日期定義為指標 MDR 登記日，而第二次 X 光之應追蹤日期則定義為指標 MDR 登記日後第六個月，第三次 X 光之應追蹤日期則定義為指標 MDR 登記日後第十二個月，以此類推（如圖一）。
- 在進行執行率分析時，將排除以下情形：a. (分析日當時) 尚未達到接觸者之應追蹤期間。b. 接觸者於應追蹤期間（或之前）已死亡或轉出移民、LTBI 檢驗陰性（2016 年開始）、或於應追蹤日時為結核病在管中，則不列入該次 X 光檢查執行率之分析。c. 接觸者轉為結核病通報個案（接觸者在指標 MDR 登記日後通報為結核病），即不需再以接觸者身分進行後續 X 光追蹤，故亦不列入 X 光檢查執行率之分析，惟若應追蹤日期時已知該接觸者排除結核病診斷，則會重新列入 X 光檢查執行率之分析。
- 使用 Cox proportional hazard model，探究可能影響接觸者發病為 MDR-TB 個案的風險因子

圖一、接觸者 X 光檢查執行時程定義



- 針對結核病復發個案，以藥敏檢驗結果進行抗藥類別分類，若前後兩次病程皆為 Rifampicin 單一抗藥或多重抗藥性結核病，在控制其他已知的干擾因子後，將復發個案與非復發個案進行在人口學及前次治療相關變項進行卡方檢定或存活分析。若能釐清其復發是因再感染或是前次病程的菌株再活躍，將針對人口學變項及治療情形等進行敘述性統計。

參、 結果

【目標一】

首先，目標一是以分子快篩是否完整為研究目標，故篩檢的母數皆以通報（含重開）有紀錄的病人為分母，不因為後來病人是否確診為結核病而有影響，是故高危險群的個案數，都會較該年度確診的高危險群個案來得多。

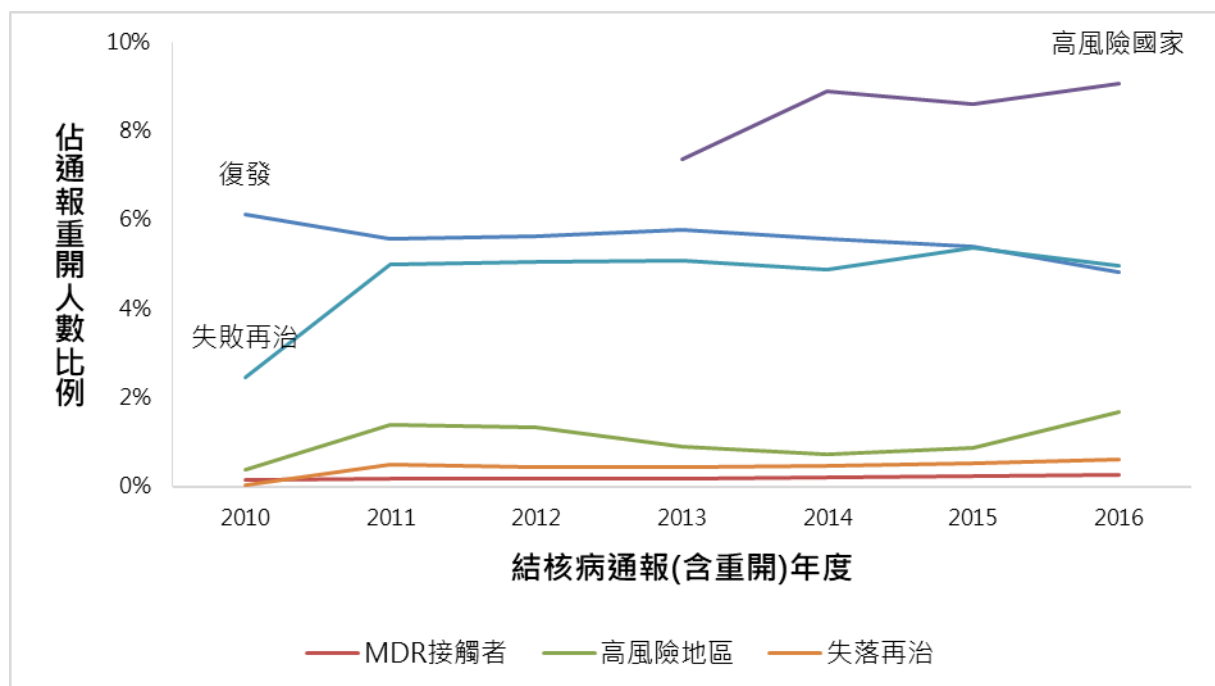
2010/2/26 至 2016/12/31 期間通報（含重開）之結核病個案總計 115,699 人，復發共 6,447 人（5.6%）、MDR-TB 接觸者發病共 235 人（0.2%）、高風險地區共 1,167 人（1.1%）、高風險國家共 5,203 人（2013 年 4 月開始執行，佔 2013-2016 年度約 8.5%）及失敗再治共 5,453 人（失敗再治個案以再治發生年度看分布，不一定是該年度通報（含重開）之個案，佔 2010-2016 年度約 4.7%）、失落再治共 500 人（失落再治個案以再治發生年度看分布，不一定是該年度通報（含重開）之個案，佔 2010-2016 年度約 0.43%）（如圖二）。

塗片陽性率：

針對通報即應送快篩的四個高風險族群（復發、MDR-TB 接觸者發病、高風險地區及高風險國家），病人初痰塗片陽性率約 34.5%（復發為 38.7%、MDR-TB 接觸者發病為 32.8%、高風險地區為 32.0%），僅高風險國家之塗片陽性率低至 14.9%。失敗再治的部分，因治療失敗之定義為用藥滿四個月

後，仍有塗片陽性（不篩選菌種鑑定）或培養陽性且菌種鑑定為結核分枝桿菌，故此族群之塗片陽性率必然較前述四種族群來得高，總計有 96.4% 的治療失敗個案為塗片陽性（其餘 3.6% 為塗片陰性但培養陽性且菌種鑑定為結核分枝桿菌之個案）。失落再治的部分，在失落找回前後 30 天內，71.6% 有痰塗片檢查資料，其中 15.9% 為陽性。

圖二、高風險族群分年分布情形



註1. 高風險地區於 2010/8/26、高風險國家於 2013/4/1 日開始執行分子快篩。

註2. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

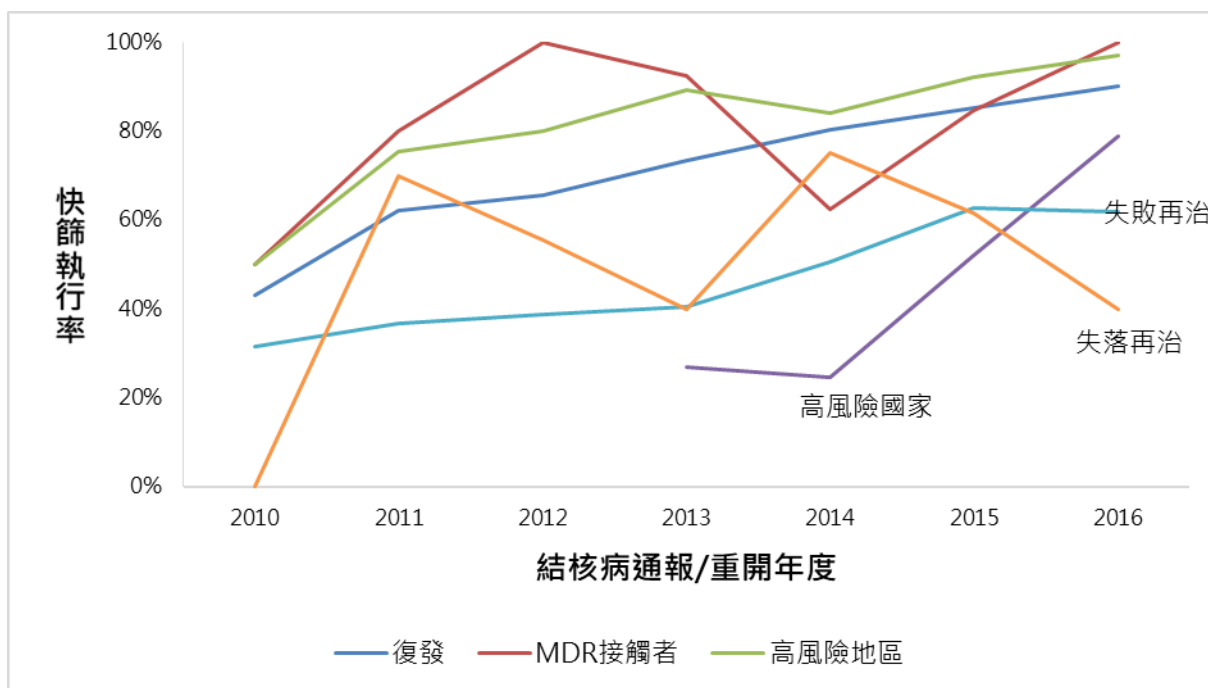
註3. 因失敗再治及失落再治僅納入 2010/2/26 之後通報（含重開）的個案，故發生在 2010 年的失敗再治及失落再治比例會較少。

若考慮最後確診個案數目，與該高危險群分類之間實際上的落差，失敗再治是差異最大的一種。失敗再治的 5,453 人中，有 5,258 人（96.4%）為塗片陽性，而另外的 195 人（3.6%）則為用藥四個月後塗片陰性但有培養陽性且菌種鑑定確認為結核分枝桿菌。若考慮塗片陽性的 5,258 人其後續的培養結果，其中大部分的個案（5,002 人，95.1%）為培養陰性或為非結核分枝桿菌，僅 256 人（4.9%）有培養陽性且菌種鑑定確認為結核分枝桿菌。

塗片陽性個案的分子快篩執行率：

各族群塗片陽性個案之分子快篩執行率分別為：復發 70.3%、MDR-TB 接觸者發病 81.8%、高風險地區 86.3%、高風險國家 47.5%、失敗再治 46.9% 及失落再治 56.1%（如圖三）。若看 7 日內之分子快篩執行率，復發 44.5%、MDR-TB 接觸者發病 67.5%、高風險地區 73.7%、高風險國家 30.5%、治療失敗 28.6%（考量檢驗耗費時間，此族群看 14 日內之快篩資料）及失落再治 31.6%，圖四呈現了各族群送驗時效情形，實線為未篩選時間差之執行率，虛線為應送驗日期 7 日內（失敗再治為 14 日內）之執行率。

圖三、高風險族群塗片陽性個案之分子快篩執行率

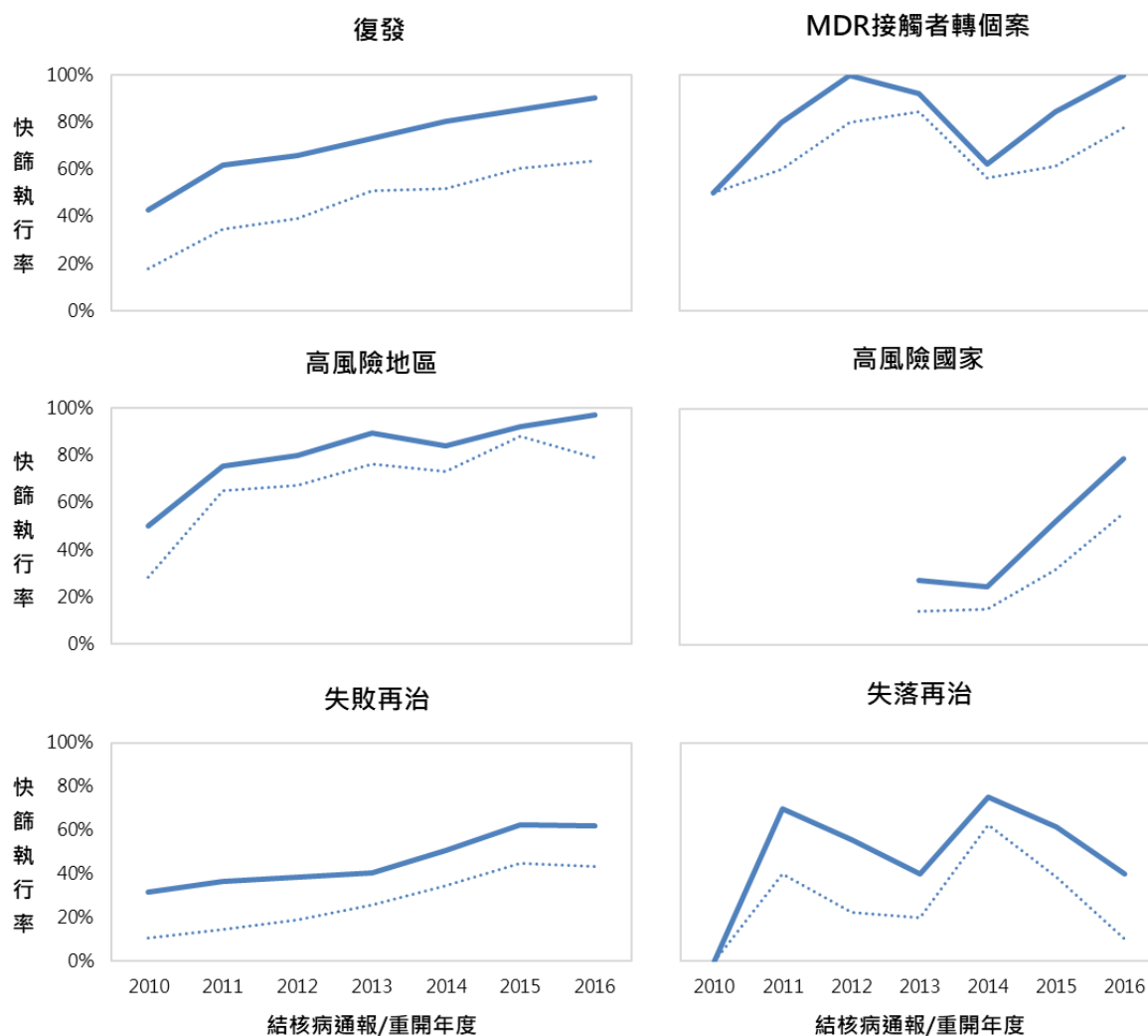


註 1. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

註 2. 失落再治之塗片陽性個案數較少，故執行率起伏較大(2010年2人、2013年5人)。

若以通報時即應快篩的四個族群（復發、MDR-TB 接觸者發病、高風險地區及高風險國家）綜觀看其分子快篩執行率，隨著年度的推移，執行率有顯著上升（ p -value: <0.0001 , chi-square trend test）；而治療中發生再治的兩個族群（失敗再治及失落再治）綜觀之執行率，亦有顯著上升（ p -value: <0.0001 , chi-square trend test）。

圖四、高風險族群塗片陽性個案之分子快篩執行時效比較



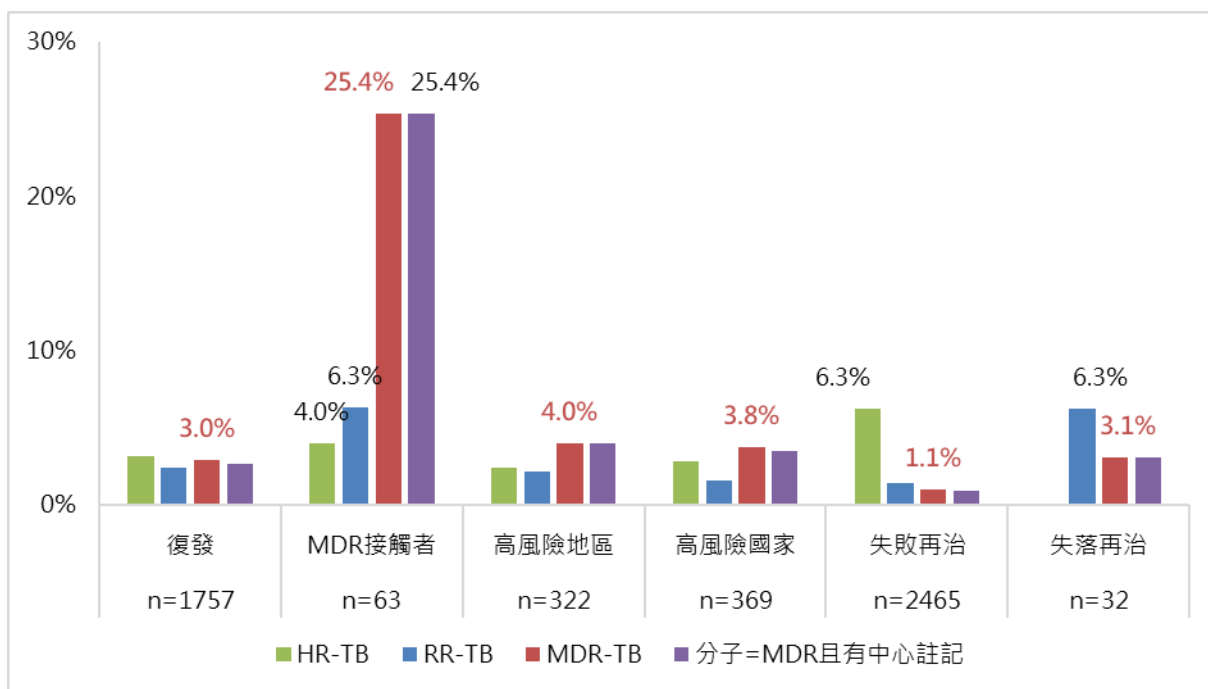
註1. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

註2. 實線為未篩選時間差之執行率，虛線為應送驗日期 7 日內（失敗再治為 14 日內）之執行率。

分子快篩檢驗結果：

各族群塗片陽性且有執行分子快篩之個案中，檢驗結果為 MDR-TB 之比例如下：復發 3.0%、MDR-TB 接觸者發病 25.4%、高風險地區 4.0%、高風險國家 3.8%、失敗再治 1.1%及失落再治 3.1%。而檢驗結果為 RR-TB 之比例則為：復發 2.4%、MDR-TB 接觸者發病 6.3%、高風險地區 2.2%、高風險國家 1.6%、失敗再治 1.4%及失落再治 6.3%（如圖五）。

圖五、分子快篩檢出之抗藥情形



註1. 僅納入 smear(+)且有執行分子快篩之個案。

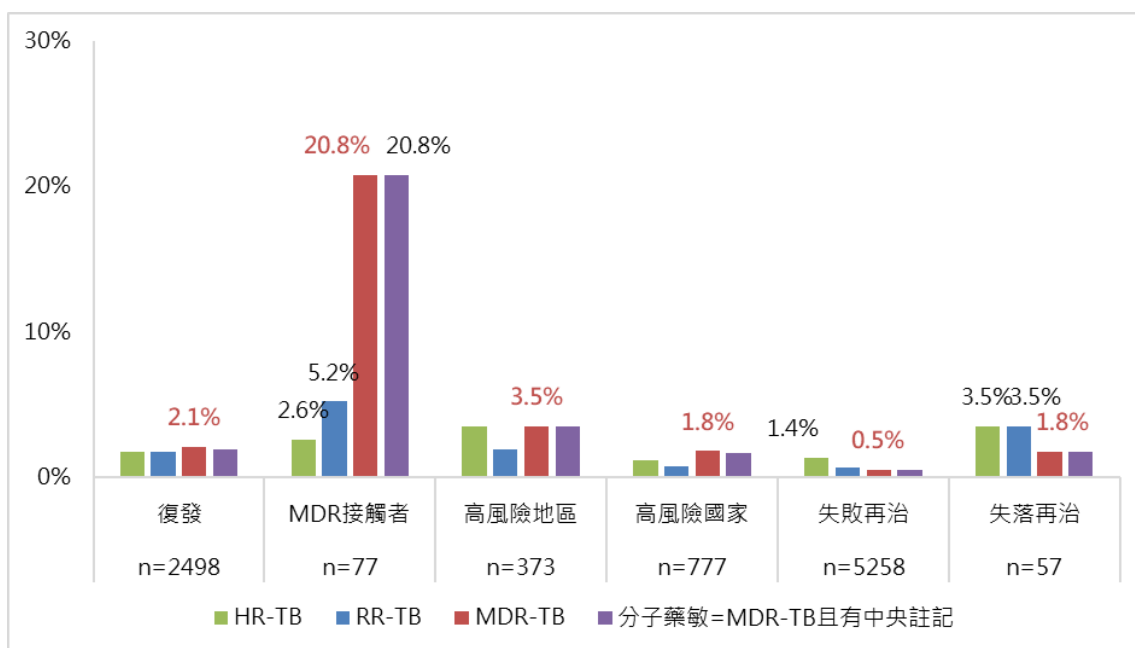
註2. 分子快篩檢驗資料歸入方式：以距離應快篩日期最近、菌種鑑定為結核分枝桿菌、有藥敏檢驗結果的資料為優先。

註3. HR-TB：INH 抗藥且 RMP 敏感；RR-TB：INH 敏感且 RMP 抗藥；MDR-TB：INH 抗藥且 RMP 抗藥。

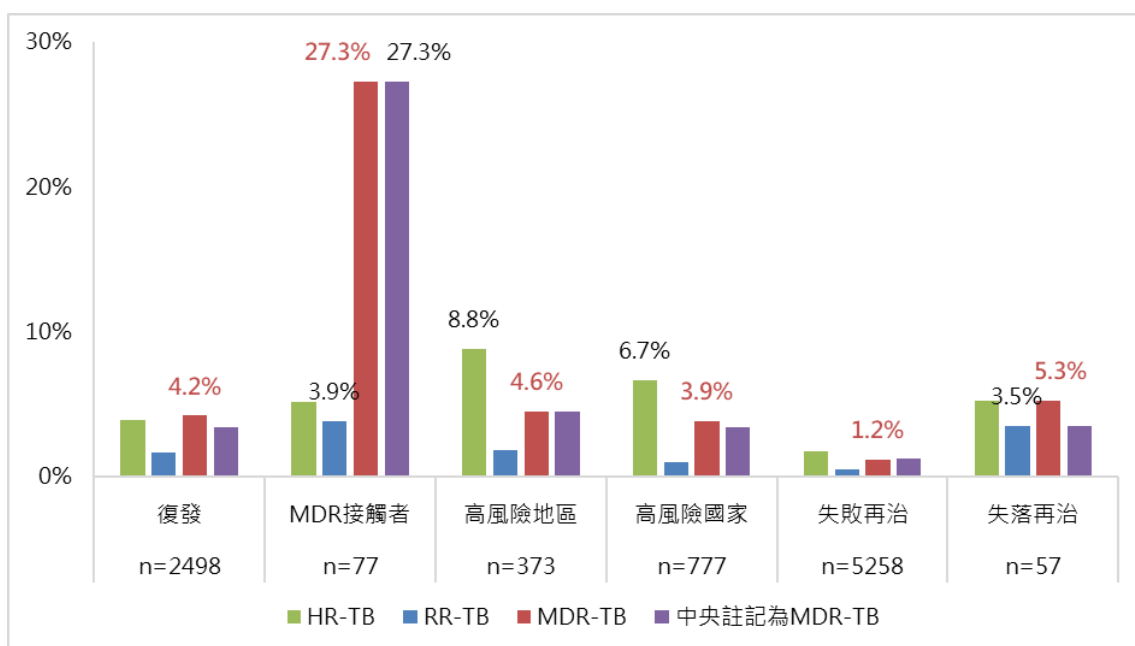
各族群綜合藥敏及中央 MDR-TB 註記情形：

為了解各族群最後實際抗藥情形，我們將傳統藥敏結果與分子藥敏結果合併，進行綜合藥敏分析。若以塗片陽性個案為分母看各族群分子抗藥情形，MDR-TB 接觸者發病個案有最高的 MDR-TB 比率（20.8%），而高風險地區次之（3.5%），而分子抗藥為 MDR-TB 者，也和最後中央 MDR 註記情形是相仿的（如圖六）；若合併傳統藥敏之綜合藥敏，MDR-TB 抗藥比例皆增加了，但趨勢是一樣的，MDR-TB 接觸者發病個案最高（27.3%），而失落再治（5.3%，實際僅增加 2 名個案數，因分母較小故百分比跳動較大）及高風險地區次之（4.6%）（如圖七）。

圖六、高風險族群塗片陽性個案之分子抗藥情形



圖七、高風險族群塗片陽性個案之綜合抗藥情形



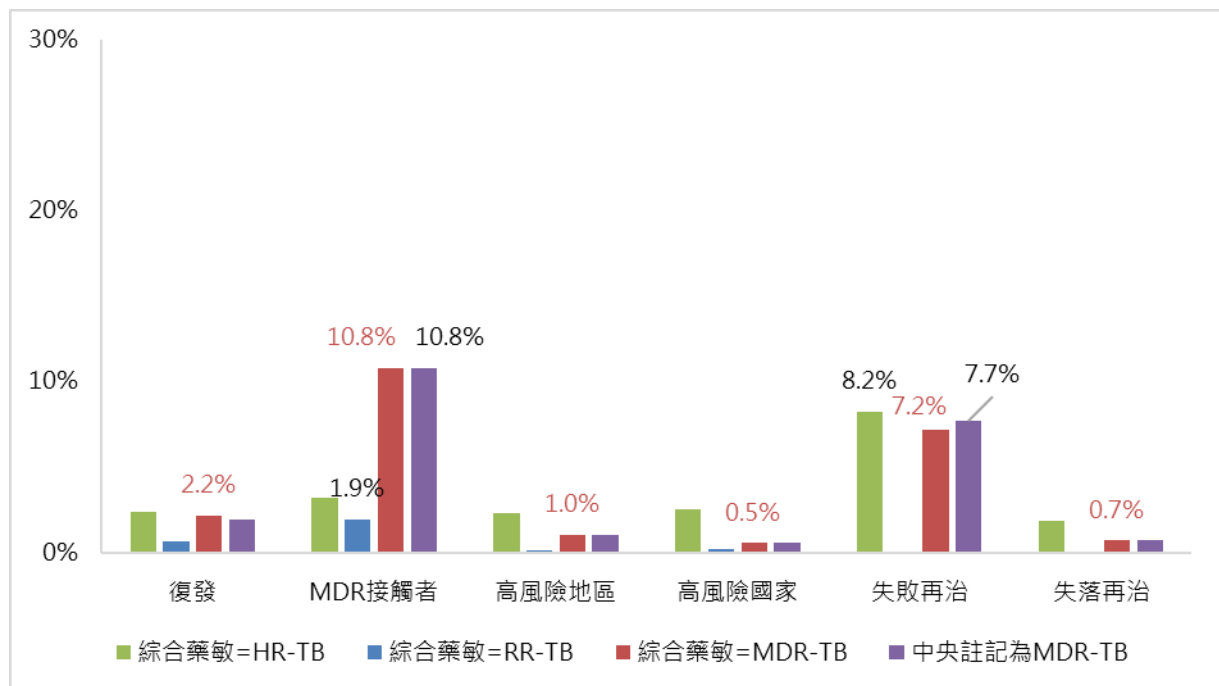
註1. 綜合抗藥：合併分子檢驗及傳統培養藥敏檢驗之結果，任一有抗藥則歸類為抗藥。

註2. HR-TB：INH 抗藥且 RMP 敏感；RR-TB：INH 敏感且 RMP 抗藥；MDR-TB：INH 抗藥且 RMP 抗藥。

註3. 失敗再治與失落再治為再治日期之後的中央 MDR-TB 註記。

由於本分析之分子快篩僅針對塗片陽性個案，但我們也很好奇，塗片陰性個案若有後續傳統藥敏結果，其抗藥情形會是如何。塗片陰性個案中，MDR-TB 接觸者發病個案有最高的 MDR-TB 比率(10.8%)，而失敗再治(用藥滿四個月後仍有培養陽性且菌種鑑定為結核分枝桿菌)次之(7.2%) (如圖八)

圖八、高風險族群塗片陰性個案之綜合抗藥情形



- 註1. 綜合抗藥：合併分子檢驗及傳統培養藥敏檢驗之結果，任一有抗藥則歸類為抗藥。
 註2. HR-TB：INH 抗藥且 RMP 敏感；RR-TB：INH 敏感且 RMP 抗藥；MDR-TB：INH 抗藥且 RMP 抗藥。
 註3. 失敗再治與失落再治為再治日期之後的中央 MDR-TB 註記。

各族群個案全體（不論痰塗片結果）於中央註記為 MDR-TB 之情形如下：復發 2.5%、MDR-TB 接觸者發病 16.2%、高風險地區 2.1%、高風險國家 1.0%、失敗再治 1.5% 及失落再治 1.0%（失敗再治與失落再治只看再治日期之後的中央 MDR-TB 註記）；與合併傳統藥敏之綜合藥敏有相近的數據：復發 3.0%、MDR-TB 接觸者發病 16.2%、高風險地區 2.1%、高風險國家 1.0%、失敗再治 1.4% 及失落再治 1.2%。

近一步分析各國家的分布及抗藥情形：印尼的結核病確診個案數最多（1,374 人）；但在確診個案中，若以中央註記 MDR-TB 人數來看，依照國別佔比為中國 51.0% 及越南 25.5% 最高、依結核病確診個案佔比卻是中國 3.8% 及緬甸 2.9% 較高。我們的分析發現：分子檢驗 RR 或 MDR 陽性率綜觀為中國、菲律賓和緬甸最高（如表二）。外勞的抹片結果缺漏比例和快篩送驗比例，隨著年代呈現明顯的進步（如表三）。新住民（定義：結核病個案管理顯示身份別為外籍配偶，含大陸配偶）在 2013-2016 年的確診結核病個案佔高風險國家確診的 8.9%，但因來自抗藥高負擔國家，在台灣確診為 MDR-TB 個案中新住民則佔 2.3%，略低於台商 3.6%，高於外勞 0.5%。新住民歷年累計快篩的送驗比例為 47.8%，雖低於台商 71.3% 但仍高於外勞的 29.8%。若以年度來看，外勞快篩執行率的增加最為明顯，而其他的族群：台商、新住民、與外籍非勞工之執行率亦隨年代增加（表四）。

表二、高風險國家族群中，依國家別之抗藥分布

國家別 ¹	MDR/RR-TB 佔 TB% (WHO) ²	確診個案數		分子藥敏 =HR-TB		分子藥敏 =RR/MDR-TB		中央 MDR-TB 註記		
		N	各國的占比	n	% ³	n	% ³	n	% ⁴	各國的占比
中國	7.1%	685	17.65%	4	2.5%	14	8.8%	26	3.8%	51.0%
緬甸	6.4%	70	1.80%	0	0.0%	1	5.6%	2	2.9%	3.9%
菲律賓	5.2%	685	17.65%	1	4.0%	2	8.0%	6	0.9%	11.8%
越南	5.1%	757	19.51%	3	4.4%	2	2.9%	13	1.7%	25.5%
泰國	3.8%	281	7.24%	1	6.7%	0	0.0%	3	1.1%	5.9%
印尼	3.0%	1374	35.41%	0	0.0%	1	1.3%	1	0.1%	2.0%
其他	-	28	0.72%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.0%
總計		3880		9	2.4%	20	5.4%	51	1.3%	

註1. 國家別定義：以境外活動國家為主，國籍別為輔；國籍別或身分別為中國之個案除外。

註2. WHO TB report 2016。

註3. 分子藥敏百分比計算之分母為各國家塗片陽性且有送驗分子快篩之個案數。

註4. 中央 MDR-TB 註記百分比計算之分母為各國家確診個案數。

註5. HR-TB：INH 抗藥且 RMP 敏感；RR-TB：INH 敏感且 RMP 抗藥；MDR-TB：INH 抗藥且 RMP 抗藥。

表三、2013-2016 年高風險國家族群中，各身份別之檢驗及抗藥情形

身分別	總人數		smear 闕漏		smear(+)		快篩執行率 ¹		分子藥敏 =RR/MDR ²		分子藥敏 =MDR ²	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
外籍勞工	3761	72.3%	131	3.5%	322	8.6%	96	29.8%	2	2.1%	0	0.0%
外籍非勞工	448	8.6%	19	4.2%	119	26.6%	60	50.4%	2	3.3%	1	1.7%
新住民	377	7.2%	7	1.9%	113	30.0%	54	47.8%	6	11.1%	5	9.3%
台商	617	11.9%	9	1.5%	223	36.1%	159	71.3%	10	6.3%	8	5.0%
總計	5203		166	3.2%	777	14.9%	369	47.5%	20	5.4%	14	3.8%

1. 僅納入 smear(+)-之個案。

2. 僅納入 smear(+)-且有執行分子快篩之個案。

表四、高風險國家族群中，依不同身份別檢驗及抗藥情形之年度分布

年度	身分別				smear 闕漏				快篩執行率 ¹			
	外籍 勞工	新住民	外籍 非勞工	台商	外籍 勞工	新住民	外籍 非勞工	台商	外籍 勞工	新住民	外籍 非勞工	台商
2013	75.2%	8.3%	8.4%	8.2%	4.3%	2.4%	0.0%	2.5%	13.2%	16.0%	30.4%	62.5%
2014	77.2%	7.2%	7.0%	8.6%	4.7%	0.9%	5.7%	1.5%	6.8%	32.4%	40.7%	44.4%
2015	70.0%	7.5%	9.6%	12.9%	2.7%	2.9%	5.3%	1.7%	32.3%	74.1%	48.8%	72.5%
2016	67.0%	6.3%	9.6%	17.1%	2.1%	1.2%	4.7%	0.9%	69.9%	70.4%	80.8%	89.6%
總計	72.3%	7.2%	8.6%	11.9%	3.5%	1.9%	4.2%	1.5%	29.8%	47.8%	50.4%	71.3%

1. 僅納入 smear(+)-之個案。

系統自動警示提醒應送驗對象

針對 MDR-TB 高風險對象進行分子快速檢驗提醒功能，已於 2017 年 4 月合併於結核病系統（monitor.cdc.gov.tw），提供地段公共衛生護士應送檢提示功能，系統截圖如圖九。

圖九、結核病系統快速檢驗提醒畫面



The screenshot shows the 'TAIWAN CDC' monitoring system interface. The main title is '結核病每日疫情綜覽 (2017/11/16)'. Below the title, there is a navigation bar with options: Alert, DailyView, PersonalView, HospView, CrossTable, and Code. A user profile icon is visible in the top right. The main content area displays a table of alerts. The table has a header row with a refresh button, a filter dropdown set to '全部', and a user icon. The table lists several alert categories with their respective counts.

關注議題列表，資料每日夜間重新排程運算產生		全部	使用者：[圖標]
使用說明及注意事項			
[提醒] 符合 MTB 通報要件，尚待院所評估通報之警示清單	20人		
[提醒] 實驗室已自動通報 INH+RMP 抗藥，尚未完成中央參考實驗室覆核或登記	6人		
[提醒] 管理中 MDR / RMP 抗藥個案，仍無二線藥敏資訊	5人		
<u>[提醒] 符合 Xpert 送驗之高風險個案 (抗藥性TB之接觸者轉個案)</u>	0人		
<u>[提醒] 符合 Xpert 送驗之高風險個案 (高風險地區)</u>	4人		
<u>[提醒] 符合 Xpert 送驗之高風險個案 (境外經常停留高負擔國家)</u>	40人		
<u>[提醒] 符合 Xpert 送驗之高風險個案 (失落、失敗)</u>	41人		

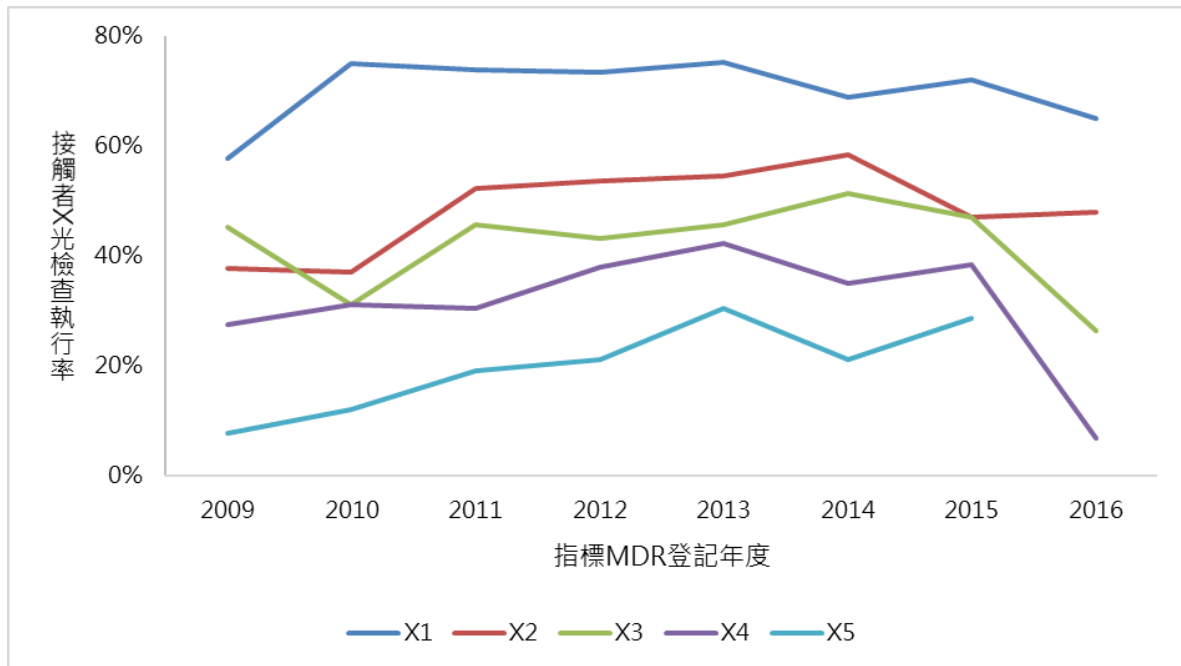
【目標二】

2009/2/4 至 2016/12/31 期間，於中央註記為 MDR-TB 之個案總計 1,132 人次（一人可能多次重開結核病且皆為 MDR-TB），其中 34 人次（3.0%）在該次病程並無相關接觸者資料，最後進入分析之 MDR-TB 指標個案共 1,098 人次相關之接觸者共 16,641 人次。

接觸者 X 光檢查執行率及執行時程

接觸者 X 光即時檢查執行率依次為：第一次 X 光檢查為 70.2%、第二次為 49.1%、第三次為 42.9%、第四次為 34.6%、第五次為 19.9%（如圖十）。

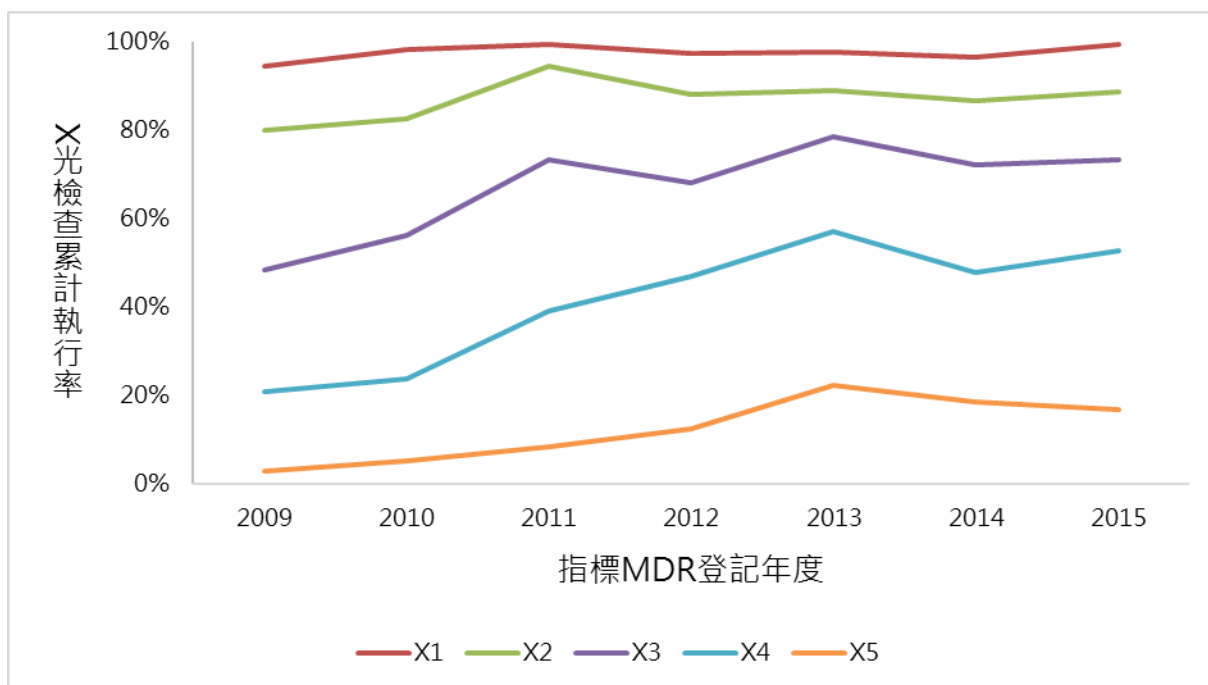
圖十、MDR-TB 接觸者之分年 X 光檢查執行率



註1. 第五次 X 光檢查應於指標 MDR-TB 登記日後第 24 個月執行，而 2016 年登記之 MDR 指標個案於分析日時皆未滿 24 個月，故無法計算其接觸者 X 光檢查執行率。

若去除即時的篩選，單純看指標個案 MDR-TB 登記日後 25 個月內，接觸者 X 光檢查累計次數之執行率依次為：第一次 X 光檢查之執行率提升為 97.5%、第二次為 86.9%、第三次為 67.2%、第四次為 41.3%、第五次為 12.6%（如圖十一）。

圖十一、MDR-TB 接觸者之分年 X 光檢查執行率（未篩選執行時程）



註1. X1 執行率包含了 X 光累計執行次數在 1 次及以上之接觸者，X2 執行率包含了 X 光累計執行次數在 2 次及以上之接觸者，以此類推。

MDR-TB 接觸者發病情形

在 15,997 名接觸者中，169 人（1.06%）發病、34 人（0.21%）發病且為 MDR-TB。利用 Cox Regression 針對危險因子執行相關性檢定(如表五)，並以 Cox proportion hazard model 執行多變項分析觀察其影響程度。表五單變項分析發現，以暴露次數越多、與指標共同居住、指標個案為男性、指標個案年紀較輕及指標個案肺部 X 光有開洞之接觸者，較易發病成為 MDR-TB；若將可能的危險因子放入回歸模式校正，仍可發現以暴露次數越多（兩次：HR=5.93, p -value=0.0004；三次及以上：HR=19.45, p -value<0.0001）、與指標共同居住（HR=4.19, p -value=0.0001）、指標個案年紀較輕（HR=5.64, p -value=0.0209）及指標個案肺部 X 光有開洞（HR=2.20, p -value=0.0315）之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。若以接觸者 X 光檢查後三個月內被通報視為主動發現個案，則約有 0.1% 之接受歷次 X 光追蹤的接觸者為主動發現 TB 個案（僅納入 X 光檢查為如期追蹤之接觸者）。

表五、MDR-TB 接觸者發病之單變項危險因子分析

	Total		發病為 MDR-TB		單變項分析			多變項分析					
	(N=15997)		(n=34)		HR	(95% CI)	p value	Full model			Stepwise model		
	N	%	n	%				HR	(95% CI)	p value	HR	(95% CI)	p value
接觸者性別													
女性	8222	51.4%	14	0.17%	1			1			-		
男性	7523	47.0%	20	0.27%	1.54	(0.78~3.05)	0.2148	1.30	(0.65~2.62)	0.4646	-	-	
無資料	252	1.6%	0		-	-		-	-				
接觸者年齡¹													
小於 19 歲	1722	10.8%	2	0.12%	1			1			-		
19-64 歲	12611	78.8%	30	0.24%	2.31	(0.55~9.68)	0.2517	3.21	(0.76~13.58)	0.1136	-	-	
大於 64 歲	1664	10.4%	2	0.12%	1.47	(0.21~10.45)	0.7021	1.94	(0.27~13.95)	0.5084	-	-	
暴露次數													
一次	15620	97.6%	25	0.16%	1			1			1		
兩次	269	1.7%	5	1.86%	9.33**	(3.55~24.48)	<.0001	5.93**	(2.22~15.84)	0.0004	6.06**	(2.28~16.06) 0.0003	
三次及以上	108	0.7%	4	3.70%	17.15**	(5.92~49.65)	<.0001	19.45**	(6.07~62.36)	<.0001	24.85**	(8.21~75.24) <.0001	
接觸者與指標個案關係													
非共同居住者	11122	69.5%	16	0.14%	1			1			1		
共同居住者	4875	30.5%	18	0.37%	2.51**	(1.28~4.93)	0.0073	4.19**	(2.01~8.72)	0.0001	3.68**	(1.82~7.45) 0.0003	
指標個案性別													
女性	4862	30.4%	4	0.08%	1			1			-		
男性	11135	69.6%	30	0.27%	3.35*	(1.18~9.50)	0.0232	2.79	(0.98~7.96)	0.0549	-	-	
指標個案診斷時年齡¹													
64 歲以下	11700	73.1%	32	0.27%	5.29*	(1.27~22.10)	0.0223	5.64*	(1.30~24.49)	0.0209	5.54*	(1.28~23.92) 0.0217	
大於 64 歲	4297	26.9%	2	0.05%	1			1			1		

指標個案抗藥情形

MDR-TB	15564	97.3%	34	0.22%	-	-	-	-	-	-	-	-
XDR-TB	433	2.7%	0	0.00%	-	-	-	-	-	-	-	-

指標個案傳染性(依痰抹片分類)

非陽性	8009	50.1%	13	0.16%	1	-	-	-	-	-	-	-
陽性	7988	49.9%	21	0.26%	1.67	(0.84~3.33)	0.1470	-	-	-	-	-

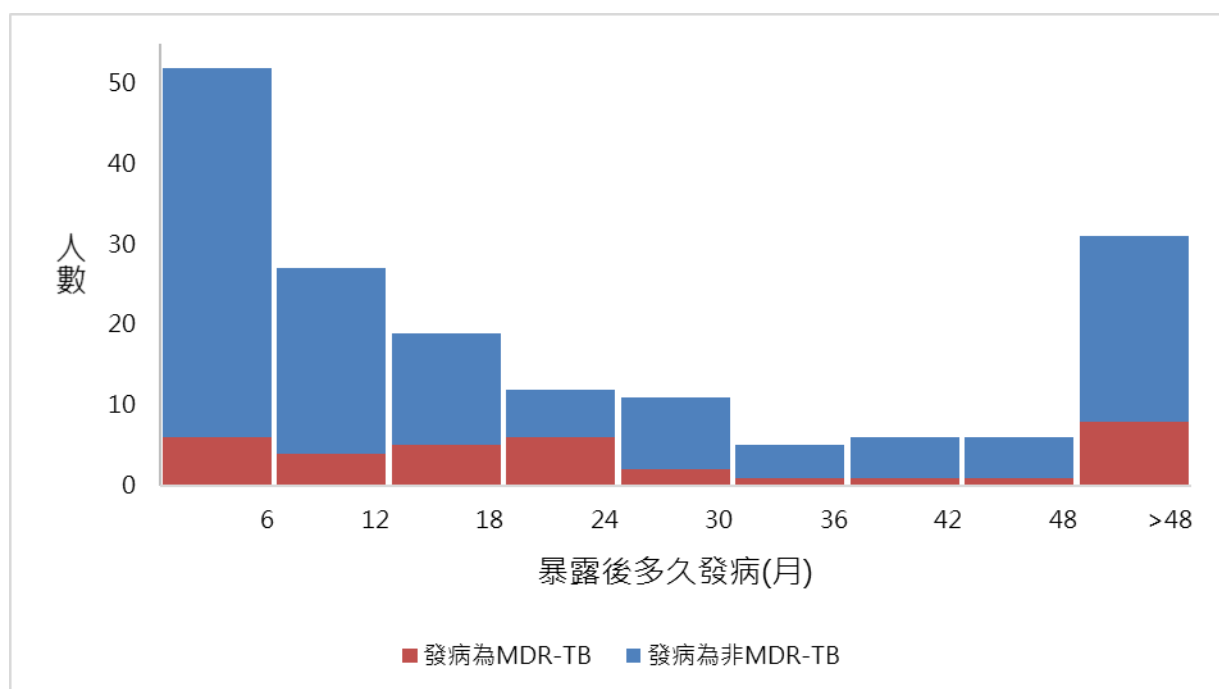
指標個案傳染性(依 X 光分類)

沒有開洞	11926	74.6%	18	0.15%	1	-	-	1	-	-	1	-	-
有開洞	4071	25.4%	16	0.39%	2.49**	(1.27~4.88)	0.0080	2.20*	(1.07~4.51)	0.0315	2.16*	(1.07~4.35)	0.0308

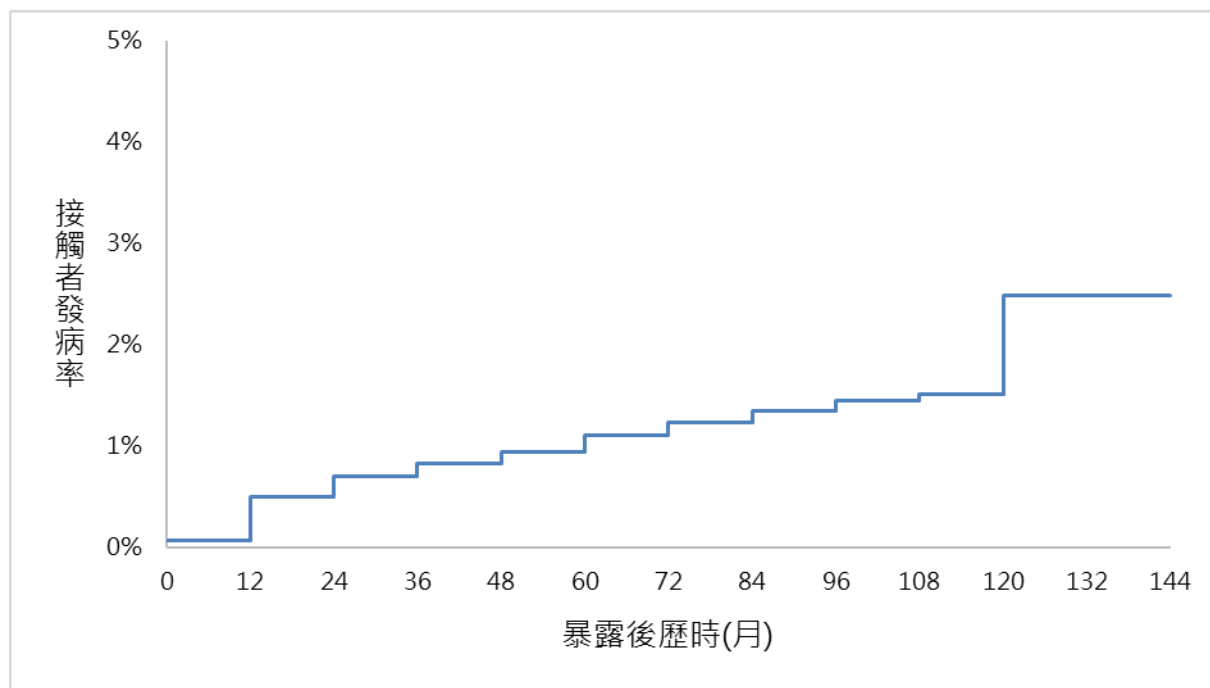
* p<0.05; **p<0.01

169 名發病的接觸者中，若以指標最早抗藥證據之採痰日期起算，至接觸者發病之 TB 通報（含重開）日期，52 人（30.8%）在接觸後六個月內發病、110 人（65.1%）在接觸後兩年內發病；而接觸者發病為 MDR-TB，在接觸後六個月內有 6 人、在接觸後兩年內有 21 人。若僅看發病為 MDR-TB 者，在暴露後六個月內發病僅佔全部接觸者發病為 MDR-TB (n=34) 的 17.6%，在接觸後超過兩年發病則佔全部接觸者發病為 MDR-TB (n=34) 的 38.2% (如圖十二)。接觸者累積發病率如圖十三所示。

圖十二、指標為 MDR-TB 之接觸者，結核病發病時程分析



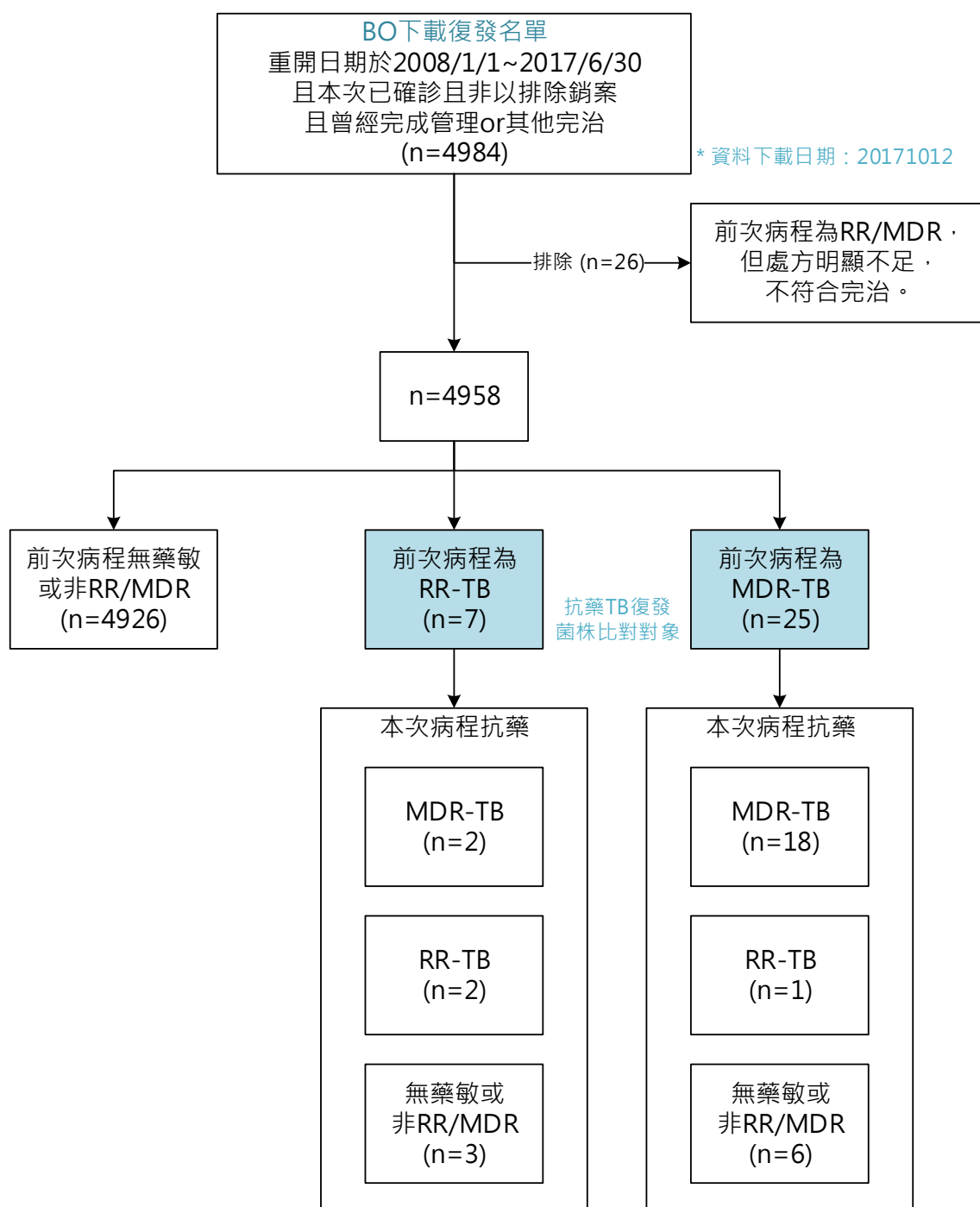
圖十三、指標為 MDR-TB 之接觸者暴露後每年之接觸者累積結核病發病率
(觀察人月)



【目標三】

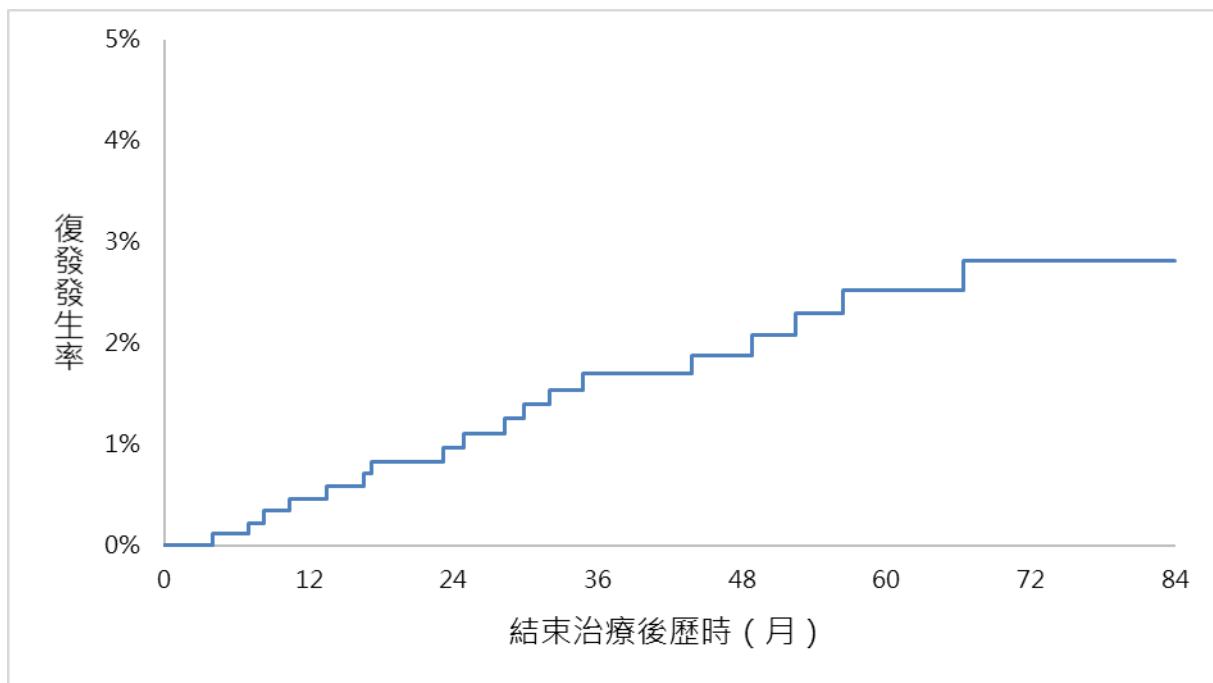
曾經完成管理或其他完治、且於 2008/1/1~2017/6/30 期間重新開案之個案總計 4,958 人，其前次病程抗藥類別為 RR/MDR-TB 者總計 32 人，為本分析定義之 RR/MDR-TB 復發個案，7 名個案為 RR-TB 之復發、25 名個案為 MDR-TB 之復發（圖十四）。

圖十四、RR/MDR-TB 登記人數及銷案、復發情形



若針對 2007/1/1~2017/6/30 期間註記且完成治療的 980 名 MDR-TB 個案，本分析以 survival curve (K-M) 呈現陸續復發發生率距離第一次 MDR-TB 結束治療的時間 (如圖十五)，我們發現在完成治療後的前兩年發生復發的速率較快。其復發發生率為每千人月 0.37 人。

圖十五、完成治療之 MDR-TB 個案復發發生率



共計 32 名 RR/MDR-TB 復發個案，19 人已完成基因型比對；12 人因僅有一次 MDR-TB 病程可取得培養陽性菌株 (因年代久遠無法取得前次病程的菌株，或本次病程以塗片陽性檢體進行抗藥性分子檢測確診 MDR-TB)，故無法進行菌株基因型比對；另 1 人之菌株仍在繼代培養中。

關於 RR/MDR-TB 復發個案，兩次病程之資訊及菌株比對結果如表六。MDR-TB 復發的個案中有 18 位（72%）可取得兩次病程的菌株進行比對，有 15 位（83%）兩次病程的菌株相同，3 位菌株不相同。若加上由復發菌株的藥敏試驗結果來推測，前次 MDR-TB 復發為 RR-TB（1 位）、或復發為 Rifampin 敏感者（4 位）為可能的再感染個案來做進一步的推估，那麼在所有 MDR-TB 復發的個案（25 位）可能再感染的比例約三成。RR-TB 個案由於在 2015 年以前並不需送驗複判或二線藥敏試驗，因此不同病程菌株取得困難，僅有一位個案能進行比對，比對結果為型別不同。

若依菌株比對結果來看，型別相同(reactivation)之個案，40%合併 DM、33%前次病程對 FQN 抗藥；不同型別則是 25%合併 DM，25%前次病程對 FQN 抗藥。另外，型別相同 (reactivation) 之個案中，達八成以上前次治療痰陰轉後累積三種以上有效藥物治療之時間未滿 18 個月。由於樣本數較少，因此仍須持續觀察上述共病如糖尿病、前次二線抗藥（FQN 或二線針劑）比例、以及陰轉後有效藥物治療時間長短在 reactivation 或 reinfection 是否有差異。基因同型個案從完治後到復發平均時間為 28.3 個月，短於不同型別個案的 52.7 個月（表七）。

表六、RR/MDR-TB 復發個案臨床資訊及菌株分型比對結果

	MDR-TB 復發 (n= 25)		RR-TB 復發 (n= 7)	
	n	%	n	%
性別				
男性	19	76.0%	4	57.1%
女性	6	24.0%	3	42.9%
山地鄉	2	8.0%	1	14.3%
合併 DM	8	32.0%	2	28.6%
前次病程治療情形				
年齡 (median, IQR) ¹	50.9 , 20.5		54.3 , 24.1	
初痰塗片陽性	18	72.0%	5	71.4%
肺部病灶開洞	10	40.0%	4	57.1%
FQN 抗藥	6	24.0%	-	
二線針劑抗藥	3	12.0%	-	
治療處方含二線針劑	15	60.0%	1	14.3%
二線針劑平均使用時間(月)	4.5		1.8	
治療處方含 SM	9	36.0%	3	42.9%
SM 平均使用時間(月)	1.7		1.3	
治療平均時間 (月) ²	32.1		35.7	
陰轉後有效用藥時間(月) ³				
>= 18M	7	28.0%	0	0.0%
12 to 18M	6	24.0%	3	42.9%
< 12M	11	44.0%	3	42.9%
不明	1	4.0%	1	14.3%
加入 TMTC ⁴	18	72.0%	-	
完治後到復發平均時間 (月) ⁵	31.6		24.2	
復發病程新增抗藥 ⁶	0	0.0%	2	28.6%
菌株比對情形				
相同	15	60.0%	0	0.0%
不同	3	12.0%	1	14.3%
無菌株	7	28.0%	6	85.7%

1. 以 MDR 註記日計算，若為 RR-TB 或無中央註記則以最早抗藥證據之採檢日期計算。

2. 開始服藥日～結束治療日。

3. 有效用藥定義：扣除有抗藥證據之藥物，結核病藥物使用達三種（含）以上。

4. 2011 年新增對 Rifampicin 單一抗藥或對任三種抗結核藥物抗藥者為收案對象，RR 復發的 7 名個案中，6 名(85.7%)個案為 2011 年以前通報（含重開）之個案，餘 1 名(14.3%)為 2011 年之個案。

5. 前次病程之結束治療日期～復發之重開日期。

6. MDR 復發新增二線抗藥，或 RR 復發新增抗藥為 MDR。

表七、RR/MDR-TB 復發個案臨床資訊及菌株分型比對結果

	型別相同 (n= 15)		型別不同 (n= 4)		無法比對 或結果不明 (n= 13)	
	n	%	n	%	n	%
性別						
男性	12	80.0%	3	75.0%	8	61.5%
女性	3	20.0%	1	25.0%	5	38.5%
山地鄉	1	6.7%	0	0.0%	2	15.4%
DM						
有	6	40.0%	1	25.0%	3	23.1%
無	8	53.3%	2	50.0%	6	46.2%
no data	1	6.7%	1	25.0%	4	30.8%
前次病程治療情形						
年齡 (median, IQR) ¹	47.9, 21.5		55.6, 14.0		54.3, 20.8	
初痰塗片陽性	9	60.0%	3	75.0%	11	84.6%
肺部病灶開洞	6	40.0%	2	50.0%	6	46.2%
FQN 抗藥	5	33.3%	1	25.0%	0	0.0%
二線針劑抗藥	3	20.0%	0	0.0%	0	0.0%
陰轉後有效用藥時間(月) ²						
≥ 18M	1	6.7%	2	50.0%	4	30.8%
12 to 18M	5	33.3%	0	0.0%	4	30.8%
< 12M	8	53.3%	2	50.0%	4	30.8%
不明	1	6.7%	0	0.0%	1	7.7%
完治後到復發平均時間 (月)³	28.3		52.7		28.9	

1. 以 MDR 註記日計算，若為 RR-TB 或無中央註記則以最早抗藥證據之採檢日期計算。
2. 有效用藥定義：扣除有抗藥證據之藥物，結核病藥物使用達三種（含）以上。
3. 前次病程之結束治療日期～復發之重開日期。

肆、 討論

本計畫為計畫的第二年，完成全期程為兩年期計畫，針對高風險對象進行 MDR-TB 分子快速檢驗提醒功能也已合併於結核病系統 (monitor.cdc.gov.tw)。結果顯示，隨著年代進展，痰抹片陽性個案分子快速檢驗送驗比例和即時送驗時效皆有顯著進步 ($p < 0.0001$, chi-square trend test)，特別是在高風險個案通報 (含重開) 時 (復發、接觸者發病、國內高風險地區以及高風險國家) 的送驗比例在 2016 年可達 78-97%，且高風險國家之分子快篩執行率進步更為明顯 (2013 年 27% → 2016 年 79%)；而高風險地區與 MDR-TB 接觸者發病之分子抗藥送驗即時性可達七成以上 (高風險地區：79.2%；MDR-TB 接觸者發病 77.8%)。接觸者未發病前的接觸者檢查 (胸部 X 光) 執行，能完成兩年內如期追蹤五次接檢的比例則亦有進步 (從 2009 年的 7.8% 到 2015 年的 28.7%)；指標為 MDR-TB 的接觸者發病且發病也為 MDR-TB 的相關因子包含：暴露次數越多 (兩次：HR=5.93, p -value=0.0004；三次及以上：HR=19.45, p -value<0.0001)、與指標共同居住 (HR=4.19, p -value=0.0001)、指標個案年紀較輕 (HR=5.64, p -value=0.0209) 及指標個案肺部 X 光有開洞 (HR=2.20, p -value=0.0315) 之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。MDR-TB 復發的發生率粗估為每千人月 0.37 人，可以比對兩次病程菌株 18 位 MDR 個案中有 15 位 (83%) 皆為同一菌株之再發作 (reactivation)；

若加上由復發菌株的藥敏試驗結果來推測，前次 MDR-TB 復發為 RR-TB(1 位)、或復發 Rifampin 為敏感者(4 位)為可能的再感染個案，那麼在所有 MDR-TB 復發的個案(32 位)再感染的比例約三成。RR-TB 復發的菌株由於早期政策並未進行復判或二線藥物敏感性試驗，臨床端依群聚事件要求可能保留菌株兩年即可銷毀導致可比對個案少。但自 2015 年起，本署提供 RR-TB 個案二線藥物敏感性試驗服務，可望在後續復發的個案有較多的機會可進行分型比對以釐清是否因再感染導致復發。

通報(含重開)結核病時即應送驗分子快篩的四個族群中，高風險國家之分子快篩執行率有明顯進步，進一步分析發現：在高風險國家族群 5,203 人中，分成四種族群，外籍勞工、本國籍但有高風險國家活動註記、外籍配偶以及外國籍非勞工。共計 3,761 人(72.3%)是外籍勞工，在 2014 年之前外籍勞工一旦疑似或確診為結核病病人就會被遣返母國，2014 年起，只要雇主願意繼續僱用生病勞工，就可以留在本國治療[24]，但仍有雇主沒有意願或仲介尚未找到雇主只好將其遣返。我們發現 2013 和 2014 年外勞分別有 4.3%和 4.7%連抹片檢查值都闕如，比例高於非外勞 2013 和 2014 年的 1.6%和 2.6%，在 2015 和 2016 年外勞抹片結果闕如比例下降到 2.7%和 2.1%。外勞族群抹片陽性應篩檢快篩的執行率從 2013 年 13.2%進步至 2016 年 69.9% (+56.7%);非外勞應篩檢快篩的執行率從 2013 年 38.8%進步至 2016

年 83.8% (+45%)。較為友善的外籍結核病照護政策與持續教育第一線人員高風險國家抗藥比例較高的概念，可能可以促使分子快篩執行率的增加。

針對個案管理當中失敗再治送驗分子快篩有明顯進步（失敗：2011 年 36.6%→2016 年 61.9%）。我們發現，在失敗再治且有執行分子快篩的個案中，其 RR 和 MDR-TB 陽性率分別為 1.4%和 1.1%，低於其他高風險族群，和我們過去對於失敗再治的抗藥可能高於復發或失落的概念不同。這個不一致性可能的原因在於：在台灣的一篇文獻，確診個案治療滿四個月但痰塗片仍然陽性的個案，佔 1.01%，但實際上有培養確定為結核分枝桿菌真為失敗者僅有 0.2%（僅佔塗片陽性的 20%）[25]；在我們的研究結果顯示，5,258 名符合失敗再治且抹片陽性送驗對象中，僅 256 人（4.9%）有培養確定為結核分枝桿菌，可能是治療滿四個月的驗痰比例提升，使得真正治療失敗的比例相當低。從需要進行分子快篩的疑似失敗再治病來人來看抗藥性，那麼由於絕大部分痰塗片陽性個案最後都不是真的失敗個案，就會看到上述低於其他風險族群的抗藥陽性率。若利用分子快篩檢驗，我們算出這類符合快篩對象且真正失敗的 256 位病人，分子檢驗 RR-TB 陽性率就會提高至 3.5%，MDR-TB 上升至 7.8%。另外治療滿四個月後抹片陰性而培養陽性 195 位個案，主要仰賴傳統藥物敏感性試驗來看有 7.2%為 MDR-TB、7.7%於中央註記確診為 MDR-TB；因此後續政策對於抹片陰性的失敗再治個案使用敏感

度更高的分子抗藥檢驗的確是重要且正確的方向。失落再治的病人在台灣的通報(含重開)個案中,僅佔 0.4%。我們發現符合快篩對象(抹片陽性)的失落再治病人有 73.7%培養陽性,所以剛好跟失敗再治呈現的分子快篩陽性率不同;符合分子送驗失落再治對象的 RR-TB 陽性率為 6.3%,MDR-TB 陽性率為 3.1%。但是綜觀來看失敗再治對象分子抗藥 RR/MDR-TB 陽性率均較其他族群低。然而基於抗藥性病人的使用分子抗藥檢驗及早偵測仍有助於減少後續傳播,以及未來接觸者發病的龐大醫療支出,本計畫將針對 2017 年之後結核病中央管理系統更新後朝向系統自動化提醒發展,來達到送驗時效進步的目的。

另外值得特別鼓勵的是,高風險地區及 MDR-TB 接觸者發病 7 日內快篩完成率最高,而且在 2013 年以後,有送驗分子快篩之個案大多都在 7 日內送驗,這可能是源自於系統自動化將接觸者轉個案提示地段公共衛生護士的結果。也應證了不是公共衛生和醫療不努力,只要有好的系統其實可以兼顧時效性及資源利用有效性。

在高風險國家族群中,依國別區分:印尼(35%)、越南(20%)、菲律賓(18%)及中國(14.3%)之須送驗人數負擔最多,但從確診為 MDR-TB 之個案數國別分佈來看,中國反而占最大比例(51%),越南次之(26%)、菲律賓(12%)。比較這些國家在世界衛生組織的 country profile 中,RR/MDR-

TB 佔通報個案的比例，和台灣依照實際情況計算出來的比例（使用含分子藥敏及傳統藥敏之綜合藥敏）相比，差距最大的是菲律賓（本分析為 0.9%，WHO 數據為 5.2%），可能是因為其通報個案中，確診比例偏低（71.2%，確診比例最低的國家為泰國 54.8%），但分子快篩送驗對象的陽性率和 WHO 估計的數據為 5.2% 較為接近，可能和該國來源對象在不同 surveillance 是不一樣的族群（在菲律賓 TB 診斷標準仍以抹片陽性為主，因此 WHO 估計的抗藥比例和我們分子快篩對象：抹片陽性可能比較接近）。因此在 2017 年開始，政策調整為無論抹片結果均使用分子快速檢驗對來台灣的高風險國家族群的抗藥比例需要持續分析，可能會有更精確的估計。

MDR-TB 接觸者之接觸者 X 光檢查隨著政策的推動，接檢比例逐年進步，第一次 X 光檢查之執行率從 2009 年的 94.9% 到 2015 年的 99.3%，已接近 100%；若是只看接觸後兩年內完成五次 X 光檢查的比例，從 2009 年的 2.9% 到 2013 年的 22.3%，亦有大幅提升。然而在越後面的幾次追蹤，越不夠完整，卻是不得不面對的問題；由於國際間給予多重抗藥結核病接觸者潛伏感染治療並未有建議，因此採取對這類接觸者追蹤至少達 2 年[26]。希望在系統協助提示的情況下，公衛個案管理端，能夠精確又即時地進行相關檢查。亦或應考慮適當的選擇潛伏結核感染的接觸者，開始進行潛伏結核感染治療，則有機會可以減少追蹤頻率。本研究分析 15,997 名接觸者中，169

人（1.06%）發病、34 人（0.21%）發病且為 MDR-TB。而 MDR-TB 接觸者自暴露到發病的時程分析，我們發現 TB 發病（含 MDR-TB）有 30.8% 在六個月內發病，但僅看發病為 MDR-TB 者，在暴露後六個月內發病僅佔全部接觸者發病為 MDR-TB (n=34) 的 17.6%，在接觸後超過兩年發病則佔全部接觸者發病為 MDR-TB (n=34) 的 38.2%，因此若資源充足和考慮系統提醒功能到位時，再適度增加 MDR-TB 接觸者追蹤時程是可考慮的方向。而以接觸者 X 光檢查後三個月內被通報視為主動發現的個案，則約有 0.1% 之接受歷次 X 光追蹤的接觸者為主動發現 TB 個案，這樣的篩檢陽性率雖比山地鄉巡檢略低但和監所過去的篩檢陽性率接近。

25 名 MDR-TB 復發個案中，18 人送驗中有 15 人兩次病程之 MDR-TB 菌株基因型別相同，代表此 15 名個案之復發可能為體內結核病菌株再活化。文獻中多重抗藥性結核病個案的復發率為 3.0-8.5% [15-17, 27-29]、每千人月 0.6-1.8 人 [17, 27]。本研究的復發的發生率粗估為每千人月 0.37 人，相對是低的；除了表示治療的有效性以及政府推動專業的 TMTC 提供病人專業的照顧以外，八成皆為同一菌株之再發作（reactivation）非再感染（reinfection）所致，可知社區中再感染機會非常低，也是這種優秀成果的正向循環結果。RR-TB 抗藥復發的人數很少且可取得菌株比對少，需要更長期的觀察。影響 reactivation 因子由於樣本數較少，因此仍須持續觀察

上述共病如糖尿病、前次病程 FQN 或二線針劑抗藥比例、以及陰轉後有效藥物治療時間長短是否有差異以釐清 reactivation 與否之危險因子。

目前分析的限制是，中央傳染病追蹤管理系統中，結核病個案若於結核病銷案後再次通報結核病，病程相關資訊會更新為最新一次的病程資料，故僅能針對每一名個案的最新一次病程資料進行相關分析，將可能因此低估高風險族群之人數。此外，本研究僅針對於中央傳染病追蹤管理系統中登記為 MDR-TB 之個案，但政策上於 2009/4/10 才開始正式要求 MDR-TB 須於系統進行登記，RR-TB 的系統註記則是自 2017/4 月起，將可能低估 RR/MDR-TB 個案數及復發人數。

伍、結論及建議

- MDR-TB 高風險族群的分子抗藥快篩送驗隨著年代，送驗比例和時效皆有進步，特別是高風險國家之分子快篩執行率明顯進步；而高風險地區與 MDR-TB 接觸者發病之送驗即時性及完成比例皆高（高風險地區：73.7%、86.3%；MDR-TB 接觸者發病 67.5%、81.8%）。友善外籍照護政策，系統性提示一線工作人員送驗以及持續宣導高風險族群分子快篩的重要性可促使執行率和時效性提升。
- 接觸者未發病前的接觸者檢查執行，隨著政策推動，能順利完成兩年內五次接檢的比例亦有進步（從 2009 年的 2.9% 到 2013 年的 22.3%），但進步有限。未來應考慮系統改版時優化協助提示，公衛個案管理端才能夠精確又即時地進行相關檢查。
- MDR-TB 復發的發生率粗估為每千人月 0.37 人，八成為同一菌株之再發作（reactivation），非再感染（reinfection）所致。治療結果良好且環境中再暴露感染率低，此外 RR-TB 復發個案數少且可比對菌株有限，仍需持續監測。

陸、重要研究成果及具體建議

(一)、計畫之新發現或新發明

- 國內抗藥風險最高的 MDR-TB 接觸者發病及國內高發生地區的分
子快速篩檢率皆能夠達到足夠的偵測率，值得鼓勵。且高風險國家的分子快
速篩檢率有明顯之進步。
- MDR-TB 復發的發生率粗估為每千人月 0.37 人，八成為同一菌株之再
發作 (reactivation)，非再感染 (reinfection) 所致。
- Publication:
 1. Pei-Chun Chan, Ching-Han Liu, Yu-Hsun Huang, et al. The Timeline of
Developing MDR-TB among Contacts of MDR-TB Patients – 2009-2012,
Taiwan. 46th Union World Conference on Lung Health, 2015.
 2. Meng-Yu Chen, Yi-Chun Lo, Wan-Chin Chen. Recurrence after Successful
Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in Taiwan. PLoS One. 2017
Jan 26;12(1):e0170980.
 3. PC Chan. Taiwan Multidrug-resistant TB Consortium (TMTC) Care
System. (Invited speaker for 「Session 2: Strategies for Ending TB by 2035」
at 2017 Global Health Forum in Taiwan, 20171022).
 4. Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Ching-Han Liu, et al. Timeliness and
Completeness of Molecular Screening among Populations with High Risk
of Multidrug Resistant Tuberculosis in 2010-2015, Taiwan. (Oral
Presentation at International Congress of Chemotherapy and Infection, ICC,
Taipei, Taiwan, 20171125).

(二)、計畫對民眾宣導之成果

- 抗藥結核病雖然在台灣不盛行，但不論是接觸者或者是高風險國家移入的民眾，仍會透過發病延遲診斷而於台灣傳播，應對此有正確的理解。
- 若不幸暴露，大多數民眾均能配合接觸者檢查，早期發現早期治療，建議民眾不要驚慌。
- 至於加入團隊接受治療的已發病民眾，長期追蹤復發機會發現，台灣的復發率幾乎是世界最低的幾個國家中的一個，表示只要好好配合專業團隊的治療，無需恐慌，效果很好且不易復發。

(三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- 建議政策單位針對分子快篩執行率較低項目進行系統性提示。
- 接觸者未發病前的接觸者檢查執行，要順利完成兩年內五次接檢實在困難，未來應考慮系統改版時優化協助提示，公衛個案管理端才能夠精確又即時地進行相關檢查。

柒、參考文獻

1. 疾病管制署：台灣歷年結核病發生監測統計圖 2017. Available from: <http://daily.cdc.gov.tw/stoptb/CareMagChart.aspx>.
2. WHO: Towards ending tuberculosis: what gets measured gets done 2007 [cited 2017 August 25]. Available from: <http://www.who.int/publications/10-year-review/tb/en/index1.html>.
3. Pio A. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring. Bulletin of the World Health Organization. 2005;83(5):397-8.
4. Crofton SJ, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Horne N, et al. WHO: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis 1997. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63465/1/WHO_TB_96.210_%28Rev.1%29.pdf.
5. Porco TC, Oh P, Flood JM. Antituberculosis drug resistance acquired during treatment: an analysis of cases reported in California, 1994-2006. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(6):761-9. Epub 2012/12/12. doi: 10.1093/cid/cis989. PubMed PMID: 23223590; PubMed Central PMCID: PMC3657489.
6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(4):603-62. Epub 2003/02/18. doi: 10.1164/rccm.167.4.603. PubMed PMID: 12588714.
7. 衛生福利部疾病管制署. 疾病管制署：結核病診治指引(第五版) 2013. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/infectionreportinfo.aspx?treeid=075874dc882a5bfd&nowtreeid=c6e4d08fdc49de51&tid=18D9FAA6FCA5C24A>.
8. WHO: Tuberculosis 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
9. Iserman M. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World, World Health Organisation, Geneva. 1997.
10. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. actions for life: towards a world free of tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2006;10(3):240-1. Epub 2006/03/28. PubMed PMID: 16562700.
11. WHO: Global tuberculosis report 2014: World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf.

12. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2009;9:67. Epub 2009/05/22. doi: 10.1186/1471-2334-9-67. PubMed PMID: 19457256; PubMed Central PMCID: PMCPMC2696456.
13. van Kampen SC, Tursynbayeva A, Koptleuova A, Murzakhmetova Z, Bigalieva L, Aubakirova M, et al. Effect of Introducing Xpert MTB/RIF to Test and Treat Individuals at Risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Kazakhstan: A Prospective Cohort Study. *PloS one*. 2015;10(7):e0132514. Epub 2015/07/17. doi: 10.1371/journal.pone.0132514. PubMed PMID: 26181578; PubMed Central PMCID: PMCPMC4504513.
14. Akpaka PE, Baboolal S, Clarke D, Francis L, Rastogi N. Evaluation of methods for rapid detection of resistance to isoniazid and rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected in the Caribbean. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(10):3426-8. Epub 2008/08/15. doi: 10.1128/jcm.01455-08. PubMed PMID: 18701663; PubMed Central PMCID: PMCPMC2566078.
15. Blondal K, Viiklepp P, Guethmundsson LJ, Altraja A. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(9):1228-33. Epub 2012/07/04. doi: 10.5588/ijtld.12.0037. PubMed PMID: 22748131.
16. Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furin JJ, Bayona J, Chalco K, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(6):770-6. Epub 2012/12/12. doi: 10.1093/cid/cis1008. PubMed PMID: 23223591; PubMed Central PMCID: PMCPMC3582355.
17. Chen MY, Lo YC, Chen WC, Wang KF, Chan PC. Recurrence after Successful Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. *PloS one*. 2017;12(1):e0170980. Epub 2017/01/27. doi: 10.1371/journal.pone.0170980. PubMed PMID: 28125692; PubMed Central PMCID: PMCPMC5270331.
18. Yim JJ, Koh WJ. MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(4):371. Epub 2015/04/11. doi: 10.5588/ijtld.15.0117. PubMed PMID: 25859987.
19. 疾病管制局疫情報導：我國多重抗藥性結核病醫療照護體系介紹 2008. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=56ca56252a0fa705&nowtreeid=64e13f674490cc83&tid=D53BD0A244593768>.

20. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients--a retrospective cohort study. *PloS one*. 2013;8(2):e57719. Epub 2013/03/02. doi: 10.1371/journal.pone.0057719. PubMed PMID: 23451263; PubMed Central PMCID: PMC3581541.
21. 疾病管制署：104 年度第 2 季「多重抗藥性結核病醫療照護體系」檢討暨困難治療個案討論會議. 2015.
22. WHO: treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update) 2016. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
23. 疾病管制署：結核病防治工作手冊 2017. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=37e21e0a5dcdb27c&tid=AA4B28208B915FF6>.
24. 疾病管制署：處理外籍勞工罹患傳染病個案參考事項 2015. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=8d54c504e820735b&nowtreeid=8A3D94C328D69EE7&tid=CB557065C5A73BBF>.
25. Lei YC, Lee PH, Huang AS. Treatment Failure Patients among Pulmonary Tuberculosis in Taiwan, 2006-2007. 3rd Conference of The Union Asia-Pacific Region. 2011.
26. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition, chapter 10. 2016. Available from: http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/mdr_10managecon.pdf.
27. Gelmanova IY, Ahmad Khan F, Becerra MC, Zemlyanaya NA, Unakova IA, Andreev YG, et al. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(4):399-405. Epub 2015/04/11. doi: 10.5588/ijtld.14.0415. PubMed PMID: 25859994.
28. Lee J, Lim HJ, Cho YJ, Park YS, Lee SM, Yang SC, et al. Recurrence after successful treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(10):1331-3. Epub 2012/01/31. doi: 10.5588/ijtld.11.0098. PubMed PMID: 22283890.
29. Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Bayona J, Murray MB, et al. Recurrence after treatment for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(6):709-11. Epub 2010/08/07. doi: 10.1086/655892. PubMed PMID: 20687835.