

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(PZA)治療，後 4 個月以 INH+RMP 的 6 個月短程化學治療方式[3-4]，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)[5]。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[6]。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[7]。

此外，由於多重抗藥性結核病的治療，不僅治療時間長且效果不佳，即使是美國治療多重抗藥性結核病的重鎮—國家猶太中心，在 1993 年發表的研究報告顯示，171 位多重抗藥性結核病人，其中有 134 位資料完整，這 134 位病人初步治療成果，有 47 位病人(35%)對治療無反應，痰培養持續陽性；另外 87 位病人(65%)初期反應良好，但後來有 12 位病人復發，整體的反應率是 56%。四年後這 171 位病人，63 位(37%)死亡，其中 37 位(22%)死於結核病[8]。該醫院 11 年後再度發表一篇論文，收集了 205 位多重抗藥性結核病人資料，治療成果進步很多，反應良好的比率由 65%增加到 85%，長期完治率由 56% 進步到 75%，死亡率由 22%降到 12%，進步的主要原因為外科手術及 Fluroquinolone 類藥物之治療[9]。

根據 2011 年世界衛生組織公布資料顯示，2010 年全球通報 29 萬個多重抗藥性結核病患，在大部分國家，僅有低於 5%的結核病新個案接受多重抗藥性結核病檢驗，接受治療的多重抗藥性結核病個案只有 16%[10]，其中只有 1.2%係依照世界衛生組織建議的治療標準進行治療，更加重疫情控制的難度。雖然全球 50%的多重抗藥性結核病個案集中在中國及印度，但 2011 年世界衛生組織亦針對歐洲地區多重抗藥性結核病個案以驚人速度增加而發布警訊，英國倫敦地區從 2005 年至 2009 年病例已成長 2 倍，因此呼籲各國應正視此問題並提出解決方案[11]。

抗藥監測及建構「多重抗藥性結核病醫療照護體系」

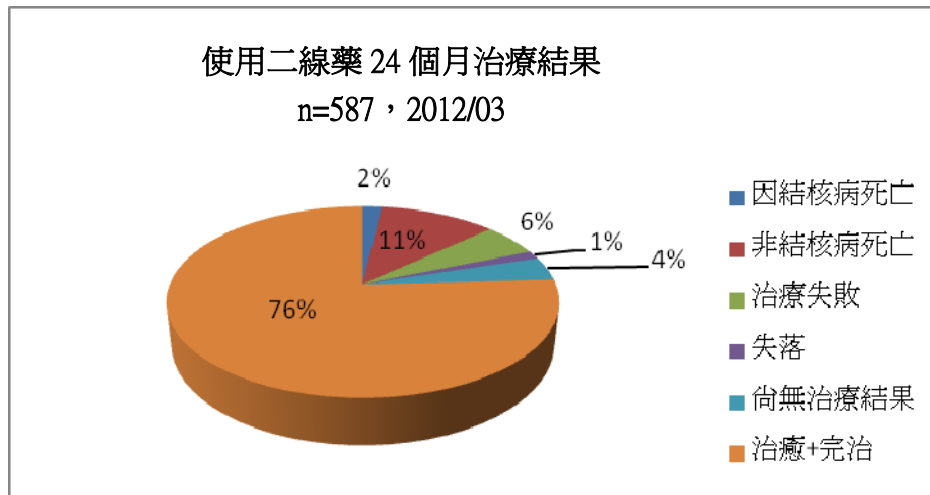
在我國，慢性病防治局曾進行北部地區的調查，顯示原發性 INH 抗藥性大約在 10%左右[12-13]臺大醫院的報告也顯示，對任一種第一線抗結核藥物抗藥之菌株為 30.5%，且多重抗藥性菌株為 5.1%[14]，慈濟醫院發表台灣東部地區 2004 到 2008 年的調查，顯示原發性多重抗藥的比率為 4.0%，續發性多重抗藥的比率為 17.6%[15]，可見台灣抗藥性菌株的嚴重情形。為了解全國抗藥性菌株狀況，以規劃防治策略，疾病管制局於 2006 年 12 月，透過中央傳染病追蹤管理系統開始進行抗藥種類及抗結核二線藥使用監測，接受各醫療院所通報之資料，為我國開啓全國性抗藥監測的第一步。

根據監測所得資料統計，當時全國約有 440 位多重抗藥性結核病個案，考量這些病患分散於全國各醫療院所治療，而這些醫療院所卻大都未具備治療此類病患之能

力，另因現行健保給付制度，造成各醫療院所照護多重抗藥性結核病病患之意願不高，如果此問題無法解決，勢將影響結核病防治工作成效。所以該局於 2007 年 5 月份，規劃建構「多重抗藥性結核病醫療照護體系」，以公開徵求補助計畫方式，評選出 5 個醫療團隊，並與其簽訂合約，以論件計酬方式提供資源，建立一專門的、集中的醫療照護體系，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，由該局提供每名多重抗藥性結核病患者每年 100 萬元費用（最高給付 200 萬元，含 2 年治療期間結核病之治療費用，不含藥費。2009 年檢討經費支用，修改為每案每年 80 萬元，最高給付 2 年 160 萬元），由醫療團隊靈活運用該筆經費，採取「以病人為中心」的照護方式，每一病患收治後需持續積極治療二年。

除給予臨床治療外，另跳脫以前規定，由醫療團隊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，從病人被團隊收案開始，就有專責個案管理師及關懷員隨時提供各種與疾病有關的服務；包含每次回診安排、陪同回診、檢查、領藥、每周 5 天的送藥服務，一直到病人完成 18 個月以上到二年的治療，克服以往臨床醫療與公共衛生無法順利銜接之問題，解決多重抗藥性結核病人出院後社區醫療照護的困難。為服務散居各地的病人，團隊也特地成立送藥車隊，上山下海，務必完成送藥使命，同時隨車配置專業護理人員，解決多重抗藥性結核病個案需要長期接受針劑注射的不便。對於因經濟因素導致就醫困難之個案，或是單身乏人照顧的個案，團隊也會設法提供協助。臨床主治醫師透過醫院聘僱之關懷員，更能清楚掌握病患在社區之治療情形，並提升抗藥性結核病患服藥順從性及治療成功率。

自 2008 年開始，每季召開討論會，與衛生局一起就困難治療個案進行討論，分析團隊治療成果，期間並曾邀請國際知名專家，分別為 WHO 多重抗藥性結核病計畫管理指引之主編暨美國疾病管制局多重抗藥性結核病小組組長之 Dr. Peter Cegielski, MD, MPH (editor-in-chief of WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Chief of MDR TB Team, Division of Tuberculosis Elimination, US CDC) 以及美國猶太醫學與研究中心暨科羅拉多健康科學中心教授的 Dr. Charles L. Daley, M.D., FCCP (Professor of Medicine, National Jewish Medical and Research Center and University of Colorado Health Sciences Center) 來台，進行實地訪查評估並提出建議。經過 5 年來的努力，團隊已累積收治 879 位多重抗藥性結核病個案，2 個月痰塗片陰轉率達 38.2%，6 個月痰培養陰轉率達 70.9%，治療 24 個月個案治療成功率達 75.8% (圖一)，已超越世界衛生組織轄下綠光聯盟(Green Light Committee)支持的 5 個地區施行的 DOTS-Plus 方案的治療成功率 69.9% 之結果[16]。除幫助這些家庭脫離多重抗藥性結核病的威脅，也為我國多重抗藥性結核病的照護樹立了新的里程碑。另外，檢視這些個案轉入團隊的時間，從確認為多重抗藥菌株那套檢體之採檢日起算超過 4 個月才收入團隊之比率由 2007 年的 43% 減少到 2011 年 10% (表一)，意味著這些個案大多會在早期即被轉介進入團隊接受專業治療，且被成功治癒之可能性大為提高，而不會像過去一樣，輾轉於各醫療院所間求醫，甚至最後可能轉為廣泛抗藥性結核病 Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)，且持續在社區及醫院間繼續傳播。這個結果對病患、對醫院、對社區民眾來說都是一個值得高興的事！



圖一、使用二線藥治療 24 個月之治療結果

表一、多重抗藥性結核病個案延遲轉介納入團隊照護時間百分比分析

	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
延遲轉介* (%)	43	30	22	16	10

*確診為多重抗藥性結核病那套痰檢體採檢日起算，超過 4 個月才轉入團隊，即歸類為延遲轉介

通報及快速篩檢政策推動

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局研究檢驗中心進行確認。另外為了縮短等待確診的時間，該局自 2009 年 9 月開始，針對失落、失敗、復發、多重抗藥性結核病患之接觸者及花蓮縣三個山地鄉提供基因型別快速檢驗服務，只要是完成消化去汙染之痰檢體，均可直接送驗，約 3-7 天即可接獲報告。只要符合上述條件之對象且 2 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，可提前展開防治作為。

充足的二線藥供應及管控

此外，為確保全國醫療院所均有充足且品質優良的抗結核二線用藥，且為管控二線藥，避免遭濫用，故統由該局提供抗結核二線藥，透過申請審查，以確保這些藥品被正確使用。自 2006 年起提供 6 種藥品，2007 年增加為 9 種，至 2008 年又以專案進口方式，增加 4 種目前國內尚無藥品許可證之藥品(僅供團隊內病人使用)，增加臨床治療醫師處方之選擇。

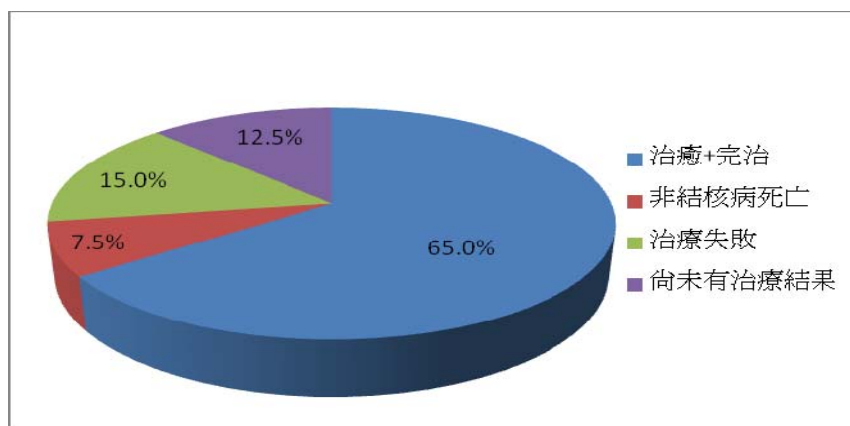
醫療品質提升

除針對已經成為多重抗藥性結核病之個案展開一系列防治工作，所謂預防勝於治療，疾病管制局持續輔導加強都治(DOTS)執行，不僅擴大執行範圍，而執行品質更是

督導重點；透過持續的查核，重點區域世代追蹤回顧，讓一般結核病患都能順利完成治療，減少治療失敗的機會。此外，持續和中央健康保險局合作進行病歷抽審，由2010年及2011年抽審結果分析，不適當處方由39%降為15%，問題已大幅改善，但仍有進步空間。所以自2011年開始，與臺灣感染症醫學會及臺灣胸腔暨重症加護醫學會合作辦理「結核病防治醫療品質提升方案」，由該局選出前一年結核病通報案例50例以上需輔導之20家醫院，由學會專業資深醫師協助輔導醫院辦理結核病討論會，並給予結核病診療處方第二意見，及時發現錯誤處方，減少無效治療，避免抗藥性個案的產生。辦理「結核病防治醫療品質提升方案」，共輔導20家醫療院所，審查530次，6039人次處方。

外科治療及 Fluroquinolone 類藥物管制

美國國家猶太中心的研究顯示，大幅提高治療成功率的關鍵因素為外科手術及 Fluroquinolone 類藥物治療[9]，疾病管制局也檢討現行措施，自2009年要求多重抗藥性結核病醫療照護團隊，必須對收案治療8個月且尚未陰轉之個案進行外科治療評估。經分析團隊內個案自開始使用二線藥治療至接受外科評估之時間，由2009年平均14.2個月至2010年已縮短為3.9個月；至2012年3月統計已有40位個案接受外科治療，其中26位治療成功，3位非結核病死亡，6位治療失敗，5位尚在治療中(圖二)。經評估個案痰培養陰轉率於治療三個月後即無太大變化，故要求團隊將外科治療之評估時間點提前至治療5個月前完成。另有感於 Fluroquinolone 類藥物於臨床遭濫用情形嚴重，嚴重影響結核病治療，所以該局於2007年8月起與中央健康保險局合作，進行 Fluroquinolone 類藥物管控，所有使用 Fluroquinolone 來治療結核病的個案都需申請並通過審查，希望可以改善 Fluroquinolone 類藥物濫用以及高抗藥性的情形。管制數年下來，由資料分析可以看出，2007年以前診斷為多重抗藥性結核病的115位個案，對該類藥品之抗藥比率為56.4%，至2011年經診斷為多重抗藥性結核病的109位個案，對該類藥品之抗藥比率則大幅降低為17%(表二)，可見該項管控措施確實奏效。



圖二、接受外科治療個案之追蹤治療結果(n=40)

表二、loroquinolone 類藥品抗藥變化

	抗藥比率(%)	人數(n)
2007 年以前診斷	56.4	115
2007 年診斷	25.7	157
2008 年診斷	16.9	183
2009 年診斷	21.4	147
2010 年診斷	18.8	129
2011 年診斷	17.0	109

結語

世界衛生組織認為，要成功推行 DOTS-plus 以防治多重抗藥性結核病，須以 DOTS 為基礎，包含 DOTS 的五大策略：1.政府對結核病防治的政治承諾。2.正確的個案診斷模式。3.標準化的治療處方。4.充足的二線藥供應。5.標準化的登記通報系統。而 DOTS-plus 更必須特別考慮到多重抗藥性結核病的診斷及抗結核二線藥物的使用[17]。我國多重抗藥結核病防治策略一路走來，即使無法像其他國家獲得世界衛生組織及其附屬單位或世界銀行之協助，仍然憑著有限之資源，盡力做到世界衛生組織建議的 5 大策略。這幾年下來，因為有上述介入措施，使我國的多重抗藥性結核病在管人數，由 2007 年 5 月之 440 人逐年下降到目前的 245 人；新案中多重抗藥性比率為 1%，再治多重抗藥的比率為 6%，均較鄰近國家為低，可見我國於多重抗藥性結核病的防治策略，確實已被有效推動。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，所以疾病管制局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。

參考文獻

1. WHO. Frieden T. Toman' s Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring. 2nded. (WHO/HTM/TB/2004.334) .
2. WHO. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, WHO, 1996 (WHO/TB/96.210(Rev.1)).
3. American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
4. 行政院衛生署疾病管制局：結核病診治指引，2006 年。
5. Tuberculosis. Available at:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
6. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. First global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1994-1997. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/TB/97.229).
7. The Global plan to stop TB, 2006-2015: actions for life-toward a world free of tuberculosis. Available at: <http://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf>.
8. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993;328:527-32.

9. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103-9.
10. WHO. Global tuberculosis control 2011. Geneva, Switzerland: WHO, 2011(WHO/HTM/TB/2011.368).
11. Taiwan CDC. Tuberculosis news. Available at <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=35677&ctNode=1515&mp=230> Accessed 1 November, 2011.
12. Yu MC, Suo J, Chiang CY, et al. Initial drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1997;96:890-4.
13. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, et al. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998;97:581-3.
14. Liaw YS, Hsueh PR, Yu CJ, et al. Drug resistance pattern of Mycobacterium Tuberculosis in a university hospital in Taiwan, 1998-2002. *J Formos Med Assoc* 2004;103:671-7.
15. Chen YT, Lee JJ, et al. Effective Interventions and Decline of Anti-tuberculosis Drug Resistance in Eastern Taiwan, 2004-2008. *PLoS ONE* 7(2):e31531.
16. Nathanson E, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1389-97.
17. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, (WHO,2006;WHO/HTM/TB/2006.361) .

台灣結核病檢驗品質現況與未來

王亭方、周如文

衛生署疾病管制局研究檢驗中心

摘要

結核病是台灣每年新增與死亡人數最高的法定傳染病，在防治上極具挑戰性，需整合及時檢驗、臨床治療及公共衛生管理，才得竟其功。疾病管制局自 2006 年開始推動「結核病十年減半全民動員計畫」，其中攸關個案發現、個案治療及疾病傳播控制的臨床檢驗品質提升，為計畫重點推動目標之一。疾病管制局針對 4 項結核病檢驗：抗酸菌塗片顯微鏡檢查、結核菌培養、鑑定及抗藥性試驗，現階段已建立外部品管機制，並鼓勵臨床實驗室落實例行性內部品管系統；後續正逐步推動將檢驗結果納入動態網路監測、執行標準化訓練模組規劃、推動加強實驗室認證及檢驗人員驗證等。在整體國家檢驗政策上，以完整的結核病檢驗網為基礎，提供可近性及專業化服務，以提升防疫效能。

關鍵字:結核病、實驗室、檢驗品質

臺灣施行結核病防治計畫已經超過五十年，疾病盛行率和死亡率雖有明顯下降，卻仍有許多新的病例產生，結核病在臺灣仍是一項急待解決的公共衛生問題[1]。細菌學的檢驗依據是有效防治結核病的基本要件之一，可藉由實驗室的正確檢驗結果，佐助醫師進行臨床診斷與治療效果評估，更使結核病的防治策略，有科學實證基礎。因此，實驗室檢驗能力、品質與時效，攸關著結核病早期發現、治療及公衛防治成效。

檢驗現況

由疾病管制局（以下簡稱疾管局）於 2009 年針對國內醫療院所結核菌實驗室進行檢驗量能調查資料顯示，至少有 102 家實驗室執行塗片抗酸菌染色檢查，46 家實驗室執行細菌培養，另有 36 家實驗室執行鑑定及藥物感受性試驗(表一)。另由 2009 及 2011 年資料推估，臺灣每年抗酸菌塗片鏡檢量高達 80 多萬件。由於現行檢驗方法尚有許多人工操作步驟，檢驗人員工作負荷量、技術純熟度及標準作業程序的設定等因素，皆對檢驗品質影響甚鉅。

檢驗體系

完善的檢驗體系，才能提供穩定及優質的檢驗服務。臺灣的結核病檢驗網分成三階：中央參考實驗室、認可實驗室(包含代檢及區域參考實驗室)及其他實驗室。為建構完善的結核病檢驗體系，疾管局自 2001 年起，委請 6 家醫院試辦結核菌代檢計畫，提供完整與快速的檢驗及轉檢管道，以提昇結核病檢驗普及率與檢驗正確率；該代檢計畫續於 2003 年擴增為 10 家。2004 年，疾管局成立中央參考實驗室，負責建立標準化實驗室運作系統及全國結核病實驗室品管制度，並提供特殊及確認檢驗，另必要時提供檢驗技術及品質相關輔導及支援。2009 年 1 月起，疾管局依傳染病防治法正式授證 32 家「結核病認可實驗室」(名單見表二)，該等實驗室須依循「傳染病檢驗機構品保作業要求」進行內部自主管理，以提供優質的檢驗服務；此外，疾管局亦透過品質文件審查、實地抽查、實驗室外部品管能力測試等，監控及管理其檢驗品質。2012 年，另增加設置 3 家區域參考實驗室，以協助中央參考實驗室實施認可實驗室品質改善計畫。

表一、臺灣結核病實驗室分析, 2009

家數 等級	檢驗項目			
	抹片	培養	鑑定	藥物感受性試驗
醫學中心	21	19	17	17
區域醫院	49	19	13	13
地區醫院	10	4	3	3
診所	2	2	1	1
檢驗所	11	2	2	2
總計	102	46	36	36

表二、結核病認可實驗室, 2012

地區	家數	名單
北區	13	行政院衛生署桃園醫院、新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院、臺北市立聯合醫院林森院區、臺北市立萬芳醫院(委託財團法人私立臺北醫學大學辦理)、台美醫事檢驗所、財團法人基督長老教會馬偕紀念醫院淡水分院、國立臺灣大學醫學院附設醫院、醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院、三軍總醫院附設民眾診療服務處、長庚醫療財團法人基隆長庚紀念醫院、長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院、國泰醫療財團法人汐止國泰綜合醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會臺北榮民總醫院
中區	7	行政院國軍退除役官兵輔導委員會臺中榮民總醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學附設醫院、財團法人彰化基督教醫院、行政院衛生署彰化醫院、芮弗士醫事檢驗所、行政院衛生署臺中醫院
南區	11	行政院衛生署胸腔病院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院、長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院、國立成功大學醫學院附設醫院、戴德森財團法人嘉義基督教醫院、財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院、高雄市立民生醫院、財團法人佛教慈濟綜合醫院大林分院、義大醫療社團法人義大醫院、長庚醫療財團法人嘉義長庚紀念醫院、奇美醫療財團法人奇美醫院
東區	1	財團法人佛教慈濟綜合醫院

結核菌檢驗方法

結核病常規檢驗包含 4 種項目：抗酸菌塗片顯微鏡檢查、細菌培養、菌種鑑定及抗藥性試驗[2]。

- 一、顯微鏡檢查：能初步迅速判定抗酸菌的感染及監測病人治療的進展。一般情況使用濃縮法處理痰檢體，常用的染色鏡檢方法包含：Ziehl-Neelsen 染色法、Kinyoun 染色法及螢光鏡檢法，包含發光二極體螢光鏡檢法。
- 二、結核菌群培養：結核菌株的培養對於結核病人的鑑別診斷、抗藥性試驗及基因比對甚為關鍵。常用方法包含：固態培養法（採用如：蛋基培養基 Lowenstein-Jensen 或合成培養基 Middlebrook 7H10 或 7H11 等）及液態培養法（商業化產品有法國 bioMérieux 公司的 BacT/ALERT 3D 及 Becton, Dickinson and Company 公司發展的 BACTEC™MGIT™ System）。
- 三、菌種鑑定：除參考產色及生長速率外，常用鑑定方法包含：生物化學方法、分子生物方法及免疫層析檢測(immunochromatographic test, ICT) [3]。
- 四、藥物感受性試驗：試驗結果供治療病人用藥參考。常用方法包含：固態培養法（含瓊脂平板法及 Lowenstein-Jensen 蛋基培養基法）、液態培養法（商業化產品有 BACTEC™MGIT™ System 等）及分子生物方法(如：線性探針檢測法(line-probe assay) 分析抗藥性基因的突變點；已商業化產品有德國 Hain Lifescience GmbH 公司開發的 GenoType® MTBDR 及 MTBDR*plus*，比利時 Innogenetics NV 公司的 INNO-LiPA Rif.TB 等；另外有全自動化 Cepheid GeneXpert 抗藥性檢驗等)。

外部品管

臺灣尚無機構提供由檢體處理到 4 項檢驗的外部品管機制。目前，僅有疾管局辦理藥物感受性試驗能力測試與分枝桿菌(mycobacteria)屬核酸檢測能力測試，及社團法人台灣醫事檢驗學會針對國內執行抗酸菌抹片鏡檢之百餘家實驗室提供能力測試等，以

監控檢驗品質；另外，部分實驗室亦參加美國病理學會提供的的能力試驗。世界衛生組織出版之「External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy」指出，完整的外部品管應該包括現場訪視(on-site evaluation)、能力試驗(panel testing)及盲樣複查(blinded rechecking) [4]。以下說明疾管局結核病檢驗外部品管執行現況：

一、品管項目

(一)抗酸菌抹片盲樣複驗：報告品質除了依賴實驗室內部管控外，也需要有外部定期抽片以確保例行性檢驗正確性。依據批次品質確保系統(Lot Quality Assurance System)抽樣法，執行抹片抽片、審視抹片製作品質及複測判讀結果正確性[5]。

(二)分子生物檢驗：利用分生技術作為快速偵測、鑑定、抗藥性檢測。

1. 能力試驗：疾管局於2009及2010年辦理分枝桿菌屬核酸檢測能力測試。由2009年之檢測結果顯示，國內參與本次檢測之合約實驗室之分枝桿菌屬核酸鑑定準確率均可達95%以上，但尚有1家私人檢驗實驗室正確率僅達65%。目前的能力試驗結果，尚無足夠證據可全面推動分子生物方法來鑑定菌種；因此，建議使用分子生物方法的臨床實驗室，必需具備高度的技術能力及完善的內部品管，才得據以提供最終菌種鑑定報告。

2. 複驗：針對檢測結果與臨床診斷治療有疑義之檢驗，本局提供確認檢驗服務，以釐清疑義。

(三)培養及鑑定複驗：疾管局實驗室配合防疫需求，將收到之檢體全部進行複檢以便確認，並將由其他實驗室送存的菌株按比例抽樣複驗，觀察培養污染與否及菌種鑑定的正確性。

(四)抗藥性試驗

1. 能力試驗：疾管局自2006年起，針對結核病合約實驗室進行結核菌「藥物感受性試驗能力測試」外部品管估先導計畫，以瞭解及提昇臨床實驗室對4種抗結核一線藥物感受性試驗品質[6]；並於2007年起開放全國結核菌實驗室參加，每年定期辦理能力測試及必要的相關教育訓練。

2. 複驗：針對多重抗藥性結核菌株及治療疑慮個案的菌株，進行一線或二線藥物重新檢驗確認。

至於，其他實驗室只進行抗酸菌抹片鏡檢及/或培養的實驗室，則建議參加醫檢師學會辦理的能力試驗，或納入各醫療院所的一般細菌檢驗品質實施方案。由於此類實驗室大都使用直接抹片(direct smear)，其檢測敏感度較濃縮法抹片差，可能是造成新通報結核病人抹片陽性率偏低的原因之一。建議應該儘量將檢體外送至可以進行濃縮法的認可實驗室，以提升檢驗品質與效能。此外，考量檢體採檢送驗品質之良窳，攸關檢驗結果之正確性，疾管局積極落實檢體採集後，3-4天內送達檢驗機構之快捷運送政策。

二、現場實地查核

透過外部專家的訪視、實地觀察實驗室操作及查核作業流程，給予輔導及建議，可直接改善實驗室的缺失及提升檢驗品質。目前，部份已參加國內、外認證之結核病實驗室，由認證機構每年定期指派專家至該等實驗室進行訪視，至於未參加認證的實驗室，則須嚴謹落實自主管理及訪視。疾管局除定期要求認可實驗室提供資料

進行書面審查外，並辦理實地查核，如：自 2012 年透過區域參考實驗室進行 32 家認可實驗室的年度現場技術查核，並將相關查核結果函知各實驗室，要求依限改善外，並持續追蹤改善情形，必要時介入輔導。另對於品管不良、抽驗測試表現未達理想、查核缺失嚴重之實驗室，進行不定期實地查核及輔導。此外，更藉由查核實驗室進行觀摩及藉由每季分區或年終全區實驗室代表會議討論相關技術及品管作業流程，以達到整體提升國內檢驗品質的目標。

三、檢驗人員技術訓練及能力認證

疾管局自 2011 年試辦及 2012 年正式開始規劃建置結核菌檢驗人員標準化訓練模組及考核標準，2012 年針對抗酸菌抹片鏡檢、2013 年著重於結核菌培養及菌種鑑定、2014 年完成藥物敏感性試驗等醫事檢驗人員，進行訓練與能力認證。考核合格者，將給予能力認證證書，並納入專家群，落實相關訓練至各實驗室內部人員管理中。

四、品質指標

實驗室的品質與檢驗人員能力直接相關，進行例行品質監控可觀測動態品質。而結核菌檢驗大多需手工操作的特性，就品管而言，每一個檢體的操作都可視為獨立事件，其品質難以品管結果衡量，故需要定期地以全面性的品質指標進行管控。參考美國臨床實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute)制定的 M48-A Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria 建議，結核菌實驗室可定期監控抗酸菌抹片陽性率、培養陽性率、結核菌與非結核分枝桿菌分離比例、報告時效、污染率、抹片陽性培養陰性率等[7]。疾管局目前已訂定各項結核病檢驗品質指標，由認可實驗室每 2 個月定期提供相關資料，經由統計分析，提供即時監視實驗室品質的變異，必要時提早介入改善措施。此外，認可實驗室代表必須參加每 2 個月召開的會議，進行同儕比對與經驗分享。

未來展望

在第二期「結核病十年減半全民動員計畫」中，自 2012 年開始將全面落實檢驗品質管理及推動檢驗分級分工機制，使國內結核病檢驗業務分別由結核病檢驗認可實驗室、區域結核病參考實驗室及國家級中央參考實驗室等分層負責，提供更便利之優質結核病檢驗服務及監測。原配合階段性任務所建置之結核病合約代檢實驗室功能，將逐步由認可實驗室承接，以落實實驗室自主管理之方針。此外，疾管局亦積極鼓勵各實驗室取得國內/外結核病檢驗認證資格，落實 ISO15189 認證品質管理。由疾管局資料顯示，至 2011 年底，計有 22 家實驗室全面通過 4 項檢驗方法認證，預定 2015 年前完成全數結核病認可實驗室取得國內/外實驗室認證資格。此外，疾管局亦積極推動檢驗結果納入動態網路監測，鼓勵認可實驗室將檢驗結果上傳至本局傳染病通報系統；並透過提昇檢體送驗品質、舉辦能力試驗、推動實驗室認可/認證制度及檢驗人才驗證、建置詳細的檢驗技術規範及檢驗品質指標等面向，加強實驗室之檢驗能力及內、外部實驗室品管，以提升檢驗正確率、縮短檢驗時效、監控實驗室檢驗品質，全面提升國內結核病檢驗品質。

致謝

感謝吳玫華技士辦理抗酸菌抹片盲樣複驗與藥物感受性試驗能力測試等項目，黃偉倫助理研究員辦理分子生物檢驗能力測試，及分枝桿菌實驗室同仁的實際協助。此外，特別感謝參與品管計畫的臨床實驗室與檢驗人員。

參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局：台灣結核病防治年報，2010年。
2. 行政院衛生署疾病管制局：結核菌檢驗手冊，2004年。
3. Yu MC, Chen HY, Wu MH, et al. Evaluation of the rapid MGIT™ TBc identification test for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex. J Clin Microbiol. 2011;49(3):802-7.
4. External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy. Washington, DC: Association of Public Health Laboratories;2002.
5. Jou R, Chiang CY, Yu CY, et al. Proficiency of Drug Susceptibility Testing for *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan, Int J Tuberc Lung Dis 2009;13(9):1142-7.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Detection and Identification of Mycobacterium; Approved Guideline. CLSI M48-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2008.

生安專欄

生物安全第三等級實驗室常見空調與排氣問題與改善對策

黃建彰

財團法人安全衛生技術中心

SARS 之後行政院衛生署疾病管制局（以下簡稱疾管局）於 93 年編訂生物安全第三等級實驗室安全規範[1]，並於 100 年更新內容。93 年安全規範公告之初，許多實驗室無法符合要求，主要是因為實驗室發包在前，規範公佈在後，但規範公佈後仍有部分實驗室無法符合，有時承包商就會誤導使用者，誤以為審查委員刁難。

安全規範應該儘量充分溝通，讓使用者知道規範設置精神，避免承包商誤導使用者，此外也應該針對常見問題製成問題與回答（Q&A），讓承包商及使用者有資料可查，不會一錯再錯。審查委員也可以藉由問題與回答（Q&A）整理，省思問題本質是否偏離安全主軸。

負壓生物安全櫃及負壓實驗室為生物安全第一道及第二道安全防護設施，如果這二道防護設施功能不穩定，將是實驗室主要風險。承包商為降低成本（減少風機與風

管)以及減少立管所須管道間空間(參考圖一),可能是生物安全櫃及實驗室排氣系統共管^{備註1}主要原因。

不共管要求不僅是實驗室與生物安全櫃間排氣管,也包含生物安全櫃間排氣管不可共管。以生物安全角度,生物安全櫃及實驗室排氣系統共管風險之一是交互感染。生物安全櫃關閉時,風管內是否可能有感染性物質擴散至實驗室或是更衣室、前室或走廊?排氣系統雖然都是負壓,但是在共管處(轉彎內側)都會一迴流產生,逐漸將有害物質聚集,當關閉該支管風量時,迴流中的有害物質就會擴散至該區。

共管第二個風險是壓力不穩定導致生物安全櫃面速度及下吹氣流速度突然不合格(過高或過低)。例如二台生物安全櫃共管(參考圖二及圖三),如果一台運轉中,一台關閉正要啟動,則啟動初期已運轉生物安全櫃因壓力平衡問題,流量會下降導致面速度及下吹氣流速度突然下降。同理,二台生物安全櫃共管,如果有一台生物安全櫃突然關閉,另一台可能瞬間風量突增。

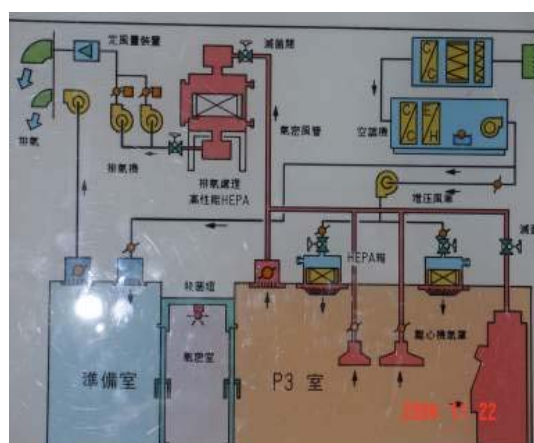
不論是生物安全櫃或是實驗室,負壓都是最基本要求。一台生物安全櫃排風量約1400CMH且通常生物安全櫃排風量大於實驗室排風量,常常發現當生物安全櫃關閉時,實驗室負壓不足甚至轉為正壓。為解決這個問題^{備註2},建議設計二個進風口,一個進風負責環境排氣所需補氣,另一個進風負責生物安全櫃排氣所需捕氣。



圖一、生物安全櫃及實驗室排氣系統共管(管道間共管處相片)



圖二、生物實驗室排氣共管示意圖



圖三、生物實驗室排氣共管示意圖

許多既有實驗室改成 BSL-3 實驗室時，有可能為成本因應，也有可能是因為天花板上方空間不足，無法使用硬管，常常發現承包商使用空調軟管。空調軟管無法承受消毒或水氣所引起的腐蝕（參考圖四），天花板上方污染物可能沿破洞流入實驗室，或是進風不足引起悶熱。要解決這個問題^{備註 3} 只有使用硬管，市面上也有不鏽鋼撓性管也可以視為硬管，但是硬管與塑膠材質出風口間無法氣密，除使用迫緊環外可能尚需矽膠強化密合度。

除空調進風管外，由圖五及圖六顯示，承包商常常使用螺旋風管（或是鐵皮打折方管），這類風管依工程經驗至少有 10%洩漏率，必須使用矽膠密接，為延長矽膠不會迅速劣化，建議再加上金屬膠帶殘纏繞。

實驗室量測報告要提供實驗室換氣次數^{備註 4}，使用 SF6 進行測試換氣次數，必須是使用額外風機將室內空氣均勻混合，否則氣流短路時產生更大換氣次數，使用者誤以為換氣次數足夠符合安全要求，量測單位必須據實說明量測程序是否符合國際標準，並檢附國際標準以確認量測過程一致性。對於實驗室換氣次數建議使用最簡單風量計量取風量及計算換氣次數。

實驗室量測報告要提供煙囪出口風速^{備註 5}（參考圖七），很多廠商提供符合 15 m/s 最低風速要求，但是通常是錯誤結果，因為完全發展的層流（Laminar Flow）煙囪出口風速成一拋物線分佈，風管正中央風速為平均風速的二倍，也就是說中間風速必須超過 30m/s。建議量測單位在煙囪出口風速多量測幾點以確認符合平均風速 15m/s。



圖四、軟管破損相片



圖五、螺旋（或折鐵）排氣風管沒有氣密



圖六、螺旋（或折鐵）排氣風管沒有氣密



圖七、煙囪出口風速量測



圖八、實驗室壓力計在開門時應該壓力平衡(壓力差為零)

生物安全第三等級實驗室安全規範第 3.1.17 條進排氣系統負壓穩定性測試為國內創舉，這一條彙整現場檢查人員多年經驗，由疾管局資深顧問整理提出。為確保實驗室、生物安全櫃不會在運轉中產生正壓，要求實驗室提出空調開關機與生物安全櫃之排氣風機關機的壓力變化，由壓力變化可以知道實驗室是否在運轉中產生正壓。

此外，因為 Class II A2 生物安全櫃套筒曾發生正壓，因此要求在集氣罩 (Canopy Hood) 口間隙處以煙流測試證明產無正壓產生之狀況。實驗室門開關(參考圖八)不但可以檢查壓力計是否歸零，也可以檢查實驗室是否會發生正壓，同理也納入檢查項目。

安全規範條文可能不易理解，但是透過溝通與說明應該可以讓使用者及承包商瞭解安全規範內安全精神及內涵，本文說明 BSL-3 生物實驗室空調與排氣系統常見問題，進一步解釋問題所隱藏的風險及提供改善建議，希望透過經驗分享，可以提供承包商及使用者正確的生物安全知識，在生物安全基礎上放心發展生物科技。

備註:

1. 參考生物安全第三等級實驗室安全規範 3.1.12 生物安全櫃與實驗室排氣以不可共管為原則，惟採共管時，須提供第 3.1.17 條測試之相關證明文件。
2. 參考生物安全第三等級實驗室安全規範 3.1.7 實驗室進氣量設計應考慮排氣設備 (例如生物安全櫃) 開啓或關閉時，風量變化不會產生負壓不足或正壓等異常發生。
3. 參考生物安全第三等級實驗室安全規範 3.1.9 進排氣系統管路應使用硬管，並不得洩漏。
4. 參考生物安全第三等級實驗室安全規範 3.1.11 實驗室換氣率 (Air change per hour, ACH) 建議至少每小時 12 次 (含) 以上，換氣率之計算方式以新鮮空氣進氣量為準，且不包括淋浴間與前室所佔之體積。
5. 參考生物安全第三等級實驗室安全規範 3.1.14 屋頂排氣口排氣速度至少以每秒 15 公尺之速度垂直排出室外。

參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局：生物安全第三等級實驗室安全規範。臺北市：行政院衛生署疾病管制局，2011 年。

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：行政院衛生署疾病管制局

地 址：台北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2012;28:[inclusive page numbers].

發行人：張峰義

總編輯：吳怡君

執行編輯：吳麗琴、劉繡蘭

網 址：<http://teb.cdc.gov.tw/>