

臺灣 2015 年 2 月至 4 月抗藥性肺結核病人發現情形

劉璟函、鄭憶雯、朱柏威、王貴鳳、周如文、黃彥芳、陳昶勳、詹珮君*

摘要

世界衛生組織早在 1999 年提出加強型都治，希望能妥善治療多重抗藥性結核病 (MDR-TB)，減少社區傳播。2006 年，世界衛生組織再次警告，指出「抗藥性肺結核蔓延」是一個威脅全球的重大公衛問題。

我國於 2007 年 5 月成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」(Taiwan Multidrug Resistant Tuberculosis Consortium, TMTC)，由五個結核病專業醫療照護團隊，收治抗藥性結核病患，並訓練關懷員執行社區進階都治工作，給予病患專業完整之照護，執行成效顯著。及時找出抗藥性結核病患，可增進收治至 TMTC 接受治療的效率。故本研究主要目的為瞭解我國目前抗藥性結核病患發現之情形。

本研究的對象為中央傳染病追蹤管理系統中，建檔日期或重開日期於 2015 年 2 月 1 日至 4 月 30 日期間，2739 位通報肺結核病患。其中 0.5% (15/2739) 沒有培養紀錄可查，培養陽性病人中，98.5% (2112/2145) 具有完整的藥物敏感性測試結果。抗藥結果顯示，37 人(1.7%) 對 rifampicin 抗藥(其中 26 人為多重抗藥性)，3 人(0.1%) 為任三種抗藥。推估肺結核病患中，實際 rifampicin 抗藥發生率為 1.4%，多重抗藥性為 1.0%。符合納入 TMTC 團隊條件的病患數總計 31 人，實際納入數為 23 人(74.2%)。尚未納入團隊的 8 人中，MDR 有 2 人(25%)、RR 有 5 人(62.5%)、任三種抗藥則有 1 人(12.5%)。

由此研究結果可知，抗藥性結核病人之發現已趨完整。若未來能持續利用新診斷工具慎選族群使用，縮短抗藥性結核病患的偵測，預期能進而縮短轉介至 TMTC 的時間，幫助臺灣減少抗藥性結核病的傳播。

關鍵字：抗藥性結核病、多重抗藥性結核病醫療照護體系(TMTC)、抗藥性分子檢測

衛生福利部疾病管制署愛滋及結核病組

通訊作者：詹珮君*

E-mail : pcanita.tw@cdc.gov.tw

投稿日期：2015 年 12 月 15 日

接受日期：2016 年 3 月 7 日

DOI : 10.6524/EB.20160621.32(12).001

前言

世界衛生組織(World Health Organization, WHO)早在 1999 年提出加強型都治(Directly Observed Therapy Strategies-plus, DOTS-plus), 希望能妥善治療多重抗藥性結核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB), 減少社區傳播。2006 年, 世界衛生組織再次警告, 指出「抗藥性肺結核蔓延」是一個威脅全球的重大公衛問題[1]。2013 年, 估計有 13.6 萬名 MDR-TB 病患被診斷發現, 是 2009 年的 3 倍[2]。一般認為, 多重抗藥性結核病是人為造成的疾病, 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[3-4]。

我國於 2007 年 5 月成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」(Taiwan Multidrug Resistant Tuberculosis 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患, 由疾病管制署(以下簡稱疾管署)提供資源, 各個照護團隊依 WHO 診治指引的原則下, 進行醫療照顧, 每一病患收治後, 積極治療二年直到完成治療。除給予臨床治療外, 該團隊聘請或與縣市衛生局合作, 訓練關懷員執行社區進階都治(DOTS-plus)工作, 給予病患專業完整之照護[5]。為提前阻斷多重抗藥性病人產生, 2011 年 1 月 1 日開始擴大收治對象, 新增藥物敏感性試驗檢驗結果確認: 結核菌對 rifampicin 單一抗藥或對任三種抗結核藥物抗藥且仍管理中之病患(不含單純肺外結核及慢性傳染性結核病患)[6]。

根據一份關於 TMTC 執行成效的全國性監測統計數據發現, 2000 年 1 月 1 日至 2008 年 6 月 30 日期間, 非 TMTC 年代及 TMTC 年代診斷的多重抗藥性結核病患, 診斷後 6 個月痰培養陰轉率, TMTC 組為非 TMTC 組的 7 倍; 開始二線藥治療後 36 個月之治療成功率, TMTC 組為非 TMTC 組的 4 倍[7]。全國現管多重抗藥性結核病患數(盛行個案), 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; 新發生病患也來到史上最低, 2014 年新發生病患為 120 人, 執行成效顯著[8]。若進一步能提高抗藥性結核病患接受轉介至 TMTC 接受治療的比例, 可望進一步提高臺灣抗藥性結核病患之治療成功率。

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[9], 大大縮短了藥敏結果的報告時間, 有助於提早給予病患正確且完整的用藥。由於分子診斷方法的花費相對較高, 先挑出高風險病患再進行抗藥性分子檢測, 才是經濟又有效的[10-12]。

本研究以 2015 年 2 月 1 日至 2015 年 4 月 30 日一季, 全國通報(含重開)之肺結核病患為對象, 計算結核分枝桿菌培養及藥物敏感性試驗, 送驗執行及後續報告結果, 並依其藥物敏感性試驗結果進行抗藥類別之分類, 了解抗藥性結核病偵測情況, 並推估抗藥性結核病在我國的發生率。

材料與方法

一、名詞定義：

(一) 肺內結核與肺外結核：

1. 單純肺外結核：若本次開案期間，胸部 X 光片皆不曾出現結核病相關之異常，且有肺外檢體檢驗出結核桿菌，則定義為單純肺外結核。
2. 非單純肺外結核（肺內結核或肺內外合併結核）：除以上單純肺外結核外，其他所有通報且未排除之病患皆歸類為此類。此類病患以胸部 X 光片曾出現結核病相關之異常，或呼吸道檢體有細菌學證據為主，不論有或沒有肺外結核病證據，皆定義為非單純肺外結核。

(二) 新病人與復發病人：

1. 新病人：本次結核病程為首次通報之病患。
2. 復發病人：本次結核病程為重開（非首次通報）且前次結核病程之銷案原因非「排除診斷」之病患。

(三) 抗藥性結核病：

1. rifampicin 抗藥（RR）：藥敏檢驗結果對 rifampicin 抗藥者，包含多重抗藥（MDR）。
2. 多重抗藥（MDR）：藥敏檢驗結果同時對 isoniazid 及 rifampicin 抗藥。但若該病患於疾管署國家分枝桿菌實驗室（以下簡稱中央實驗室）複判結果為非 MDR，則以中央實驗室之複驗結果進行抗藥類別之分類。
3. 任三種抗藥：非 RR、非 MDR 且對任 3 種以上抗結核藥物顯示為抗藥，則歸類於此。

(四) 多重抗藥性結核病高風險族群[9]：

1. 結核病再治個案（失落、失敗、復發）。
2. 多重抗藥性結核病個案之接觸者轉為個案者。
3. 花蓮縣萬榮鄉、秀林鄉、卓溪鄉、臺中縣潭子鄉（2012 年 2 月至 2013 年 4 月）或雲林縣崙背鄉大有村之新通報結核病個案。
4. 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。

二、研究對象與資料來源：

本研究針對結核病通報建檔日或重開日期於 2015 年 2 月 1 日至 2015 年 4 月 30 日期間之結核病病患，排除「排除診斷」及「單純肺外結核」者。自「中央傳染病追蹤管理系統」下載結核病個案之人口學變項、結核病通報資料及檢體檢驗相關資料，資料下載日期為 2015 年 8 月 28 日。

三、肺結核檢體相關細菌學檢查：

依照疾管署之結核病防治工作手冊，通報肺結核病人應取得 3 套初痰檢體或肺外病灶之病理切片執行細菌學檢查，實驗室執行之常規性檢驗項目計有四項：(1)塗片抗酸菌染色(2)結核菌培養(3)菌種鑑定(4)藥物敏感性試驗。痰塗片抗酸菌染色可偵測出檢體中細菌量大的病人；至於檢體中細菌量小的

病患，即塗片陰性者，可藉由結核菌培養發現細菌。實驗室於培養陽性後，執行菌種鑑定，確認是否為結核分枝桿菌。若鑑定為結核分枝桿菌，則需執行藥物敏感性試驗（以下簡稱為傳統藥敏）；少數病患因符合多重抗藥性結核病高風險族群，僅需痰塗片陽性即可接受疾管署提供之抗藥性分子檢測進行藥物敏感性快速篩檢（以下簡稱為分子快篩）[9]。

四、中央實驗室複判及 MDR 註記：

- (一) 痰培養陽性且有傳統藥敏檢驗結果為 MDR 者，須將菌株送至疾管署中央實驗室進行複驗確認。先以 Genotype[®]MTBDR plus 分子或抗藥基因序列分析方法，確認送驗菌株是否為多重抗藥性菌株。由於分子複驗準確率介於 85%–90%[13–14]，若分子複驗結果與臨床實驗室傳統藥物敏感性試驗結果不一致，則再以瓊脂平板法進行一線藥物敏感性試驗，若判定為多重抗藥性個案，中央實驗室將主動提供二線藥物敏感性試驗結果，以利醫療端用藥參考。
- (二) 若病患符合多重抗藥性結核病高風險族群，且有兩套分子快篩檢驗結果均為 MDR，視同 MDR 確診，無需送中央實驗室進行複驗確認。
- (三) MDR 確診個案，需由疾管署各管分局，於中央傳染病追蹤管理系統完成多重抗藥性結核病之中心登記作業，即為「MDR 註記」，其登記日期即為「MDR 註記日」[9]。

五、TMTC 團隊收案對象：

非單純肺外結核，且抗藥性分類為 rifampicin 抗藥（含 MDR）及任三種抗藥之病患。若病患符合上述定義，但僅有肺外檢體培養出結核桿菌，亦不需轉介 TMTC。

六、統計方式：

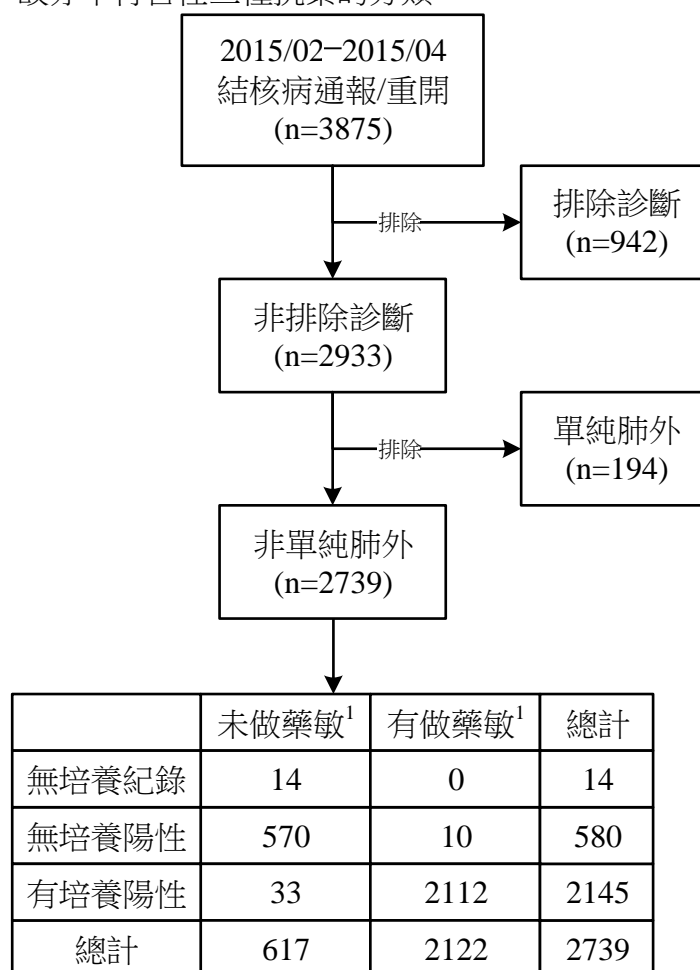
全國實際產生抗藥性的發生數，會因為通報肺結核個案不一定有培養陽性檢體，或因汙染等原因而沒有完成傳統藥敏檢驗或兩套分子快篩檢驗而影響。故本研究將以公式計算推估全國抗藥性發生數與發生率，分子除了計算已經有檢驗結果的發生數外，沒有完成該項檢驗者以完成該項檢驗之比例進行回推，以估計全國抗藥性發生數，進而計算推估全國抗藥性發生率[15]。詳細計算過程如下：

- (一) 痰培養陽性率 = 痰培養陽性的人數 / 有培養紀錄的人數
- (二) 抗藥風險率 = 已經有檢驗結果的抗藥發生數 / 有做藥敏的人數
- (三) 推估發生數 = 已經有檢驗結果的抗藥發生數
+ 有培養陽性但未做藥敏的人數 x 抗藥風險率
+ 無培養紀錄的人數 x 痰培養陽性率 x 抗藥風險率
- (四) 推估發生率 = 推估發生數 / 結核病通報總人數

並使用卡方檢定計算新病人及復發病人之間抗藥性發生率的相關性，若至少一個數值之期望值小於 5，則以 Fisher's exact test 進行計算。

結果

2015年2月1日至2015年4月30日期間通報／重開之結核病患共3875人，其中942人排除結核病診斷，194人為單純肺外結核，不納入本分析。非排除診斷且非單純肺外結核之2739人，99.5% (2725/2739)有痰培養紀錄，78.7% (2145/2725)為痰培養陽性，98.5% (2112/2145)有完成藥敏測試（含傳統藥敏及分子快篩）。有培養陽性卻未執行藥敏的33人中，有26人檢體汙染或藥敏檢驗結果無法判讀，其餘7人未依工作手冊執行藥物敏感性測試；無培養陽性但有做藥敏的10人，皆為分子快篩之檢驗結果（圖一）。其中3人臨床實驗室的藥敏顯示為MDR，經送驗中央實驗室複判排除，其抗藥類別之分類說明如下：1名病患於中央實驗室之複判結果為RR；1名病患於中央實驗室之複判結果為對isoniazid敏感且對rifampicin敏感，而其餘藥敏結果顯示僅對兩種藥物抗藥，故亦不符合任三種抗藥的分類；1名病患因僅有一套分子快篩檢驗結果為MDR，其餘傳統藥敏檢驗結果顯示僅對isoniazid抗藥，故未達到MDR-TB確診條件，而其他傳統藥敏檢驗結果顯示僅對兩種藥物抗藥，故亦不符合任三種抗藥的分類。



1. 包含傳統藥敏及分子快篩檢驗結果

圖一、研究對象篩選之流程圖，與其細菌學檢驗情形

以有執行藥敏（含傳統藥敏及分子快篩）之 2122 人，計算發生抗藥風險之母，則發生風險分別如下：rifampicin 抗藥發生率為 1.7%，MDR 發生率為 1.2%，任三種抗藥發生率則為 0.1%（表一）。若進一步比較新病人與復發病人，則可見復發病人的 rifampicin 抗藥及 MDR 抗藥均較新病人高出許多。而以全國抗藥性發生率為計算目標，推估 rifampicin 抗藥發生率為 1.4%，MDR 發生率為 1.0%，任三種抗藥發生率則為 0.1%（表一）。

抗藥性結核病患（RR 及任三種抗藥）共 40 人，6 人於通報後 4 個月內死亡或轉往國外、3 人（皆為 MDR）雖然肺部 X 光顯示有異常，但僅有肺外檢體培養出結核桿菌，不需轉介 TMTTC，故符合納入 TMTTC 團隊條件的病患數總計 31 人，實際納入數為 23 人(74.2%)。尚未納入團隊的 8 人中，MDR 有 2 人(25%)、RR 有 5 人(62.5%)、任三種抗藥則有 1 人(12.5%)。若針對 19 位符合納入 TMTTC 團隊條件的多重抗藥性肺結核病患，利用其納入團隊的日期來看其分布，已加入團隊的 17 名病患，皆在 MDR-TB 註記後 10 天內就已納入團隊；而未納入團隊的 2 名 MDR-TB 病患，其 MDR-TB 註記日到 2015 年 8 月 28 日之時間差，分別為 119 和 156 天。

表一、抗藥風險率及推估抗藥發生率

抗藥類別	抗藥發生數及風險率						推估發生數 ⁴ (N)	推估發生率 ⁵ (%)
	新病人 (n=2043)		復發病人 ² (n=79)		全部病人 ³ (n=2122)			
	N	%	N	%	N	%		
RR ¹	29	1.4	8	10.1*	37	1.7	38	1.4
MDR ¹	20	1.0	6	7.6*	26	1.2	27	1.0
任三種 ¹	3	0.1	0	0.0	3	0.1	3	0.1

1. RR: 對 rifampicin 抗藥（含 MDR）；MDR: 對 isoniazid 及 rifampicin 抗藥；任三: 非 RR、非 MDR，且對任 3 種及以上抗結核藥物顯示為抗藥。

2. 本次結核病程為重開（非首次通報）且前次結核病程之銷案原因非「排除診斷」。

3. 所有有執行藥敏檢驗（含傳統藥敏及分子快篩）者。

4. 推估發生數 = 已經有檢驗結果的抗藥發生數 + 有培養陽性但未做藥敏的人數 x 抗藥風險率 + 無培養紀錄的人數 x 痰培養陽性率 x 抗藥風險率。

5. 推估發生率 = 推估發生數 / 結核病通報總人數(n=2739)。

* 表示 Fisher's exact test $p < 0.05$

討論

世界衛生組織於 2015 年的全球結核病報告中指出，結核病抗藥性檢測的覆蓋率在 2013 及 2014 年有重大進展。由於結核菌培養及傳統藥物敏感性試驗，存在實驗室設備及人員的訓練等障礙，全球多數病人診斷並不一定有培養結果，亦可能缺乏藥物敏感性試驗之結果。拜分子診斷方法快速鑑別菌種及其抗藥狀況之賜，2014 年，全球細菌學確診（結核桿菌培養陽性）的新發生病患，估計有 12% 已執行抗藥性檢測，曾接受過結核病治療的病患則有 58%，相對於 2013 年的 8.9% 及 17%，有 43% 及 223% 的成長[16]。此策略大幅增加再治病人接受抗藥性測試的機會。本研究的結果顯示，臺灣肺結核病人僅 0.5% 沒有培養紀錄可查，痰培養陽性的病患有 98.5% 完成藥敏檢驗結果，臺灣對於抗藥性病人的發現，完整性已經很高。

四個各別針對臺灣北中南東各區、1990 到 2008 年間的研究數據，新病人的 rifampicin 抗藥發生率落在 1.5%–5.9% 之間（各研究之結果不同），非新病人為 12.6%–46.5%，整體為 1.2%–27.5%；新病人的 MDR 發生率為 1.2%–4.0%，非新病人為 10.6%–46%，整體為 1.5%–17.3% [17–20]。相較於本研究的抗藥發生率，2015 年的新病人的發生率較低，表示過去 20 年來臺灣結核病新病人的抗藥狀況，維持在穩定且逐漸下降的水平。非新病人的部分，由於本研究之觀察時間較短，尚未有治療失敗及失落等再治病患的資料，故非新病人的部分僅針對復發病患，而前述引用之文獻中，非新病人包含了復發、治療失敗、失落等再治病患，故較難直接將本研究之分析結果與前述引用之文獻數據進行比較。

本研究結果顯示，依照一季的肺結核病人來估計，約有 1.4% 的肺結核病患，帶有 rifampicin 抗藥的問題，而其中的三分之二是多重抗藥性肺結核病患。根據 WHO 在 2014 年公布的一份統計數據，573 萬名通報結核病患中，約有 12 萬 (2.1%) 名病患被確診為 RR-TB，其中 8 萬 (66.7%) 名病患為 MDR-TB [21]。相較於 WHO 公布的全球數據，臺灣 RR-TB 與 MDR-TB 之間的比例，與全球的數據相仿。

我國結核病患數一年約 12000 人，而 2013 年通報確診的結核病患中，MDR-TB 發生率為 1% [13]、RR-TB 發生率推估為 2%，任三種抗藥發生的機會可能低於 0.5%，且抗藥性結核病的發生並無季節變化，若一季累積個案數達 2593 人，則估計最低可用來進行 0.1% 抗藥性的不偏估計，已足以推估全國抗藥性之概況。

由於抗藥性結核病治療較一般結核病人困難，在發現抗藥性病人後，需提供後續完整的治療與照顧，以達到完成治療的目的。我國於 2007 年 5 月成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」(TMTC) 後，逐步對抗藥性結核病患提供有效積極的治療，藉此減少抗藥性結核病轉變為多重抗藥性結核病的機會。本研究顯示，病患後續轉介到 TMTC 團隊接受照護的比例達 74%，而全國管理中之 MDR-TB 病患轉介至 TMTC 團隊之轉介率有增加的趨勢，從 2010 年的 72.6% 增加到 2014 年的 80.4% [8]。此次下載資料的時間點距離最後一個通報病患約四個月，第一個通報病患約七個月，期間病患的分枝桿菌培養至藥敏報告時間約需三個月，故病患轉介比率會較歷年管理病患的轉介率來得低得多。

本研究為臺灣肺結核病人抗藥性發現情形的初探，尚未針對傳統藥敏及分子快篩之檢驗做各別的分析探討。但預期分子快篩可以大幅減短藥敏檢驗的報告時間，進而影響抗藥性結核病患的發現及轉介，未來本組將針對 MDR-TB 高風險族群之分子快篩執行率及 MDR-TB 接觸者檢查之執行成效，進行分析與檢討，例如：完整性及時效性。其結果再交由政策單位擬定策略，與地方公衛及醫療端合作，縮短抗藥性結核病患因為未能及時得到抗藥性結果、無法適切的治療，而延長在社區中傳播的時間。

本分析的限制如下：

- (一) 由於我國傳染病防治採取疑似即通報策略，在個案通報初期，其疾病診斷可能尚未確認，但本研究由於下載日期與最後通報日相距四個月，

尚未顯示以「排除診斷」銷案，而日後被排除診斷者，應為極少數。

- (二) 因痰培養本身需時兩個月，又可能因為檢體汙染等因素而影響細菌學結果，故可能低估培養陽性、有執行藥敏及抗藥性結核病的人數；而痰培養結果會影響藥敏檢驗之執行，故亦可能影響轉介 TMTC 的時間，而造成轉介率的低估。
- (三) 抗藥類別之計算過程以檢體採檢日為單位做計算，鑑於有些病患會分別用不同天的檢體去做一線藥敏及二線藥敏，將可能低估任三種抗藥的人數。
- (四) 在臺灣，沒有多重抗藥性的病人，個案管理並未依照 WHO 的建議進行即時的病人分類，故無法與文獻同步進行比較。
- (五) 本研究未進一步探討分子快篩對於抗藥性結核病人偵測時間和轉介時間的影響，此部分可做為未來研究的方向。

為了減少抗藥性結核病的傳播、降低本國結核病發生率，積極有效的治療、提高治癒率是相當重要的，由此研究結果可知，臺灣抗藥性肺結核病人發現的狀況，肺結核病人僅 0.5% 沒有培養紀錄可查，痰培養陽性的病患有 98.5% 完成藥敏檢驗結果，完整性已趨完整。若未來能持續利用新診斷工具慎選族群使用，縮短抗藥性病患的偵測時間，縮短抗藥性結核病至 TMTC 的轉介時效，將幫助臺灣減少抗藥性結核病的傳播。

參考文獻

1. WHO. Report of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69474/1/WHO_HTM_TB_2007.375_eng.pdf?ua=1&ua=1.
2. WHO. Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) 2014 update.
3. Frieden T. Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring. 2nd ed. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42701/1/9241546034.pdf>.
4. WHO. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis, 1996. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63465/1/WHO_TB_96.210_\(Rev.1\).pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63465/1/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf).
5. 黃淑華、林千惠、詹珮君等：我國多重抗藥性結核病醫療照護體系介紹。疫情報導 2009；25(2)：86-95。
6. 行政院衛生福利部疾病管制署：多重抗藥性結核病照護體系介紹。取自：<https://www.cdc.gov.tw/professional/page.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=ae65300b91e6475c>。
7. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, 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.

8. 行政院衛生福利部疾病管制署：104 年度第 2 季「多重抗藥性結核病醫療照護體系」檢討暨困難治療病患討論會議。2016 年 6 月 23 日。
9. 行政院衛生福利部疾病管制署：結核病防治工作手冊。第二版。臺北：疾病管制署，2015。
10. Akpaka PE, Baboolal S, Clarke D, et al. Evaluation of Methods for Rapid Detection of Resistance to Isoniazid and Rifampin in Mycobacterium tuberculosis Isolates Collected in the Caribbean. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (10): 3426–8.
11. van Kampen SC, Tursynbayeva A, Koptleuova A, 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.
12. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, et al. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2009; 20(9): 67.
13. 行政院衛生福利部疾病管制署：臺灣結核病流行趨勢及現行防治政策簡報。2015。
14. 周如文、吳玫華、余成益等：多重與超級抗藥性結核病實驗室檢驗與監測整合型計畫，子計畫一：建立多重與超級抗藥性結核病實驗室檢驗與監測系統。
15. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5): 744–51.
16. WHO. Global Tuberculosis report 2015. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
17. Hsueh PR, Liu YC, So J, et al. Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. *J Infect* 2006; 52(2): 77–85.
18. Huang WC, Chen CH, Huang CC, et al. A reduction in anti-tuberculosis drug resistance after the implementation of the national "STOP TB" program in central Taiwan, 2003-2007. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66(2): 89–95.
19. Chen YT, Lee JJ, Chiang CY, et al. Effective interventions and decline of antituberculosis drug resistance in Eastern Taiwan, 2004-2008. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31531.
20. Yu CC, Chang CY, Liu CE et al. Drug resistance pattern of mycobacterium tuberculosis complex at a medical center in central Taiwan, 2003-2007. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(4): 285–90.
21. WHO. Global Tuberculosis Report 2014—Key indicators for the world and by WHO region. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf.