

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-123504

衛生福利部疾病管制署 107 年署內科技研究計畫期末成果報告

牛結核菌感染人及動物之檢驗、監測與流行調查

研究報告

執行單位：行政院衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：周如文

研究人員：詹岱華、李威廷

執行期間：107 年 01 月 01 日至 107 年 10 月 31 日

# 目 錄

頁 碼

封面

目錄

壹、 中英文摘要 (4)

貳、 本文

一、前言 (8)

二、材料與方法 (11)

三、結果 (16)

四、討論 (26)

五、重要研究成果及具體建議 (30)

六、參考文獻 (32)

七、圖表 (38)

表一 2007-2017 年動物結核病篩檢情形

表二 2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核桿菌個案之人口

學及臨床特徵

表三 2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核桿菌個案於全台  
分布之情形

表四 2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核桿菌個案之抗藥  
性分析

表五 2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核桿菌個案之間隔  
寡核酸分子分型(spoligotype)

表六 人(2008-2018)及動物(2017-2018)感染牛結核桿菌個案  
之分子分型

表七 家衛所 2014-2016 年台灣動物感染 *M. bovis* 菌株基因分  
型及分布

表八 MIRU\_VNTR 位點鑑別力比較

表九 動物(2017)感染牛結核桿菌菌株之分子分型

表十 2017 年度結核病檢驗合格鹿場

圖一 全基因體定序分析 *M. bovis* 菌株親緣關係圖(Maximum  
Likelihood tree)

## 摘要

為落實防疫一體，本研究針對人畜共通結核病進行探討，以符合世界衛生等相關組織共同提出之人畜共通結核病防治藍圖中之 10 大優先執行策略。針對高風險結核病個案及例行性抽菌監測方式進行牛型結核菌(*Mycobacterium bovis*)鑑別監測。

**實驗方法：**包含傳統細菌學試驗、即時聚合酶連鎖反應基因分型及全基因體定序。

**研究成果：**研究期間自 2008 年 1 月至 2018 年 9 月，共確認 171 例 *M. bovis* 感染個案。分析結果顯示：確診方式以監測篩檢較多(58.5%)；男性佔多數(80.1%)；以肺部感染為主(83.0%)；個案類別多為新案(83.0%)；另個案多發生於臺灣中部(中彰投共佔 56.2%)；有已知動物接觸史僅佔 13.5%。抗藥性分析結果為：*M. bovis* 菌株對 isoniazid (INH) 抗藥佔 31.5%，非 MDR-TB 之 INH 抗藥佔 28.6%，遠高於 WHO 估計全球非 MDR-TB 結核病個案中，INH 抗藥約 9.5%。Spoligotyping 基因分型將 171 株菌株分為 7 種型別：152 株(88.9%)為 **ST 684 (SB 0265)型與動物來源菌株相同，皆為臺灣 *M. bovis* 主要流行型別**；另 5 型則分別為 ST 687、ST 1158、ST 683 及 undefined (3 株不同型)。進一步以 MIRU 分型進行 10 個位點之分析，則可細分為 23 型，其中以 **SB0265/ 5-2-2-3-4-2-3-2-11-7 為最主要之型別(70.8%)，分布於臺灣各區域**。另，2 動物來源菌株之型別尚未於已分析之人類感染個案發現。此外，全基因體定序與已知動物菌株完整序列比對，結果與 spoligotyping 基因分型結果一致。且初步發現 **ST683、ST684 及 ST1158 各與南韓、加拿大及美國動物分離菌株相近似。**

**結論與建議：**感染個案以男性(80.1%)、新案(83.0%)居多、主要分布於臺灣中部及菌株對 INH 抗藥佔 31.5%。另，菌株基因型分析確認 SB0265/ 5-2-2-3-4-2-3-2-11-7 為最主要型別(70.8%)，分布於臺灣各區域。建議進行更全面之鹿隻及養鹿人員健康監測。建議持續發展簡易 *M. bovis* 臨床診斷工具供即時確

診，與評估全基因體定序分析技術應用於 *M. bovis* 菌株監測之可能性。建議持續與農方等相關單位進行跨單位合作溝通，以達人畜共通牛結核病即時判定及長期監測之目的。未來建議透過持續與農方合作，統一檢測方法學及建立人畜傳播調查、即時訊息交換等機制，以達人畜共通牛結核病即時判定及長期監測之目的，促進人、動物及環境之衛生安全。

關鍵字：防疫一體、牛型結核菌、人畜共通傳染病、抗藥性、基因分型

## **Abstract**

We use a One Health platform to investigate the status of zoonotic tuberculosis (TB) in Taiwan.

**Methods:** We used real-time PCR to the differential diagnosis of strains and clinical specimens infected with *Mycobacterium bovis*. We also performed conventional drug susceptibility testing, genotyping and whole genome sequencing on the analysis of the isolations.

**Results:** We collected 171 cases confirmed with *M. bovis* infection from Jan 2008 to Sep 2018. The epidemic data analysis showed that 80.1% of the cases were male; 83.0% were pulmonary infected; 58.5% were found by routine surveillance; and 83.0% were new cases. Moreover, most of the cases were located in the central area of Taiwan, and only 13.5% of the cases were known to have animal contact history. 31.5% of the isolates were found to be INH resistant and 28.6% were not MDR-TB. The result was much higher than the estimated 9.5% of non-MDR INH resistant cases globally reported by the World Health Organization. Of the 171 human *M. bovis* isolates, we identified 7 spoligotypes including ST 684 (SB 0265), which was the major type upon human and animal infection, ST 687, ST 1158, ST 683 and other 3 types which were not yet defined in the SpolDB4 database. Furthermore, MIRU typing using 10 loci further split the 171 *M. bovis* isolates into 23 different types, and SB0265/5-2-2-3-4-2-3-2-11-7 distributing throughout Taiwan was the major one. Besides, there were 2 types of the animal-infected *M. bovis* isolates that have so far not been found in human cases. In addition, we also applied whole genome sequencing to analyze if the isolates to genomic comparison between genotypes.

**Conclusions and suggestions:** The majority of *M. bovis*-infected human cases were mal, new cases and from Central Taiwan. We observed 31.5% INH resistance and SB0265/ 5-2-2-3-4-2-3-2-11-7 was the major genotype. We recommend establishing

new technology to identify *M. bovis* infection, enhancing surveillance in deer and people working in deer farming and strengthening cooperating with departments of agriculture and different sectors to achieve One Health approach to control zoonotic TB.

Keywords: One Health approach, *Mycobacterium bovis*, zoonosis, drug resistance, genotype

## 貳、本文

### 一、前言

牛型結核菌(*Mycobacterium bovis*)為結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)之一，會導致人畜共通的結核病(tuberculosis, TB)，主要的帶原宿主為牛及其他畜產動物（如綿羊、山羊、鹿等）或其他野生動物【1】。依據世界動物衛生組織（World Organization for Animal Health, OIE）資料，有些國家的TB個案，約有10%為*M. bovis*感染所致。*M. bovis*因先天會對治療結核病之第一群藥物 pyrazinamide (PZA)抗藥及 isoniazid (INH)具低抗藥性，會造成臨床治療疑慮。全球主要的動物結核病絕大部分是由*M. bovis*造成，病兆為產生肉芽腫結節，乾酪樣結節及鈣化，主要位於頭胸部淋巴結或腸系膜淋巴結，也可能形成厚壁包膜包覆膿汁及鈣化中心。牛型結核病在世界各國造成嚴重之經濟損失，其病原體會透過飛沫及未殺菌完全的畜產品（如：未經巴斯德滅菌的乳製品或生食肉品或生飲血液等），造成傳播【2】。因此，屠宰場及牧場人員為高危險群【3】。在國際上，皮內結核菌素測試（tuberculin skin test, TST）被認為可以篩檢出早期感染但病灶還沒出現之動物，也因此撲滅過程中檢出之陽性牛隻，常被發現並不具有臨床結核病特徵。以嚴格之結核菌素試驗篩檢並且撲殺感染牛隻，在部分國家的確達到清除牛結核病的目的，但是這策略在其他國家並不成功。在進一步研究上，發現某些野生動物會保存病原，變成感染的來源宿主，而傳染給牛、鹿及其他牧場動物【4】。例如：在加拿大、英國、美國及紐西蘭都曾野生動物確認有*M. bovis*感染。

過去20年間，全世界針對人畜共通的*M. bovis*導致人類感染結核病的研究報告並不普遍。西方各國在未引入巴斯德滅菌法前，會因食用生乳導致結核病。之所以無法快速區分*M. bovis*與人*M. tuberculosis*，部分原因在於缺乏快速有效的實驗室診斷工具。全球*M. bovis*流行病學資料顯示，2013年 Borna Muller 等人 meta-analysis 針對至2010年3月止，篩選共1,203篇文獻，統計分析全球5大區域（非洲、美洲、歐洲、東地中海區及西太平洋區）人感染牛型結核病的資料發現【5】，非洲地區感染*M. bovis*約占該區所有結核病的2.8%，最嚴重的3個國家，衣索比亞、奈及利亞及坦尚尼亞，*M. bovis*約占該國所有結核病的17%、



15.4%及 26.1%【6, 7, 8, 9】;美洲地區感染 *M. bovis* 約占該區所有結核病的 0.3%，墨西哥為該區最嚴重的區域，*M. bovis* 約占該國所有結核病的 7.6%【10, 11, 12】。在美國感染牛型結核病經調查強烈與西班牙裔社區有關【13】，特別是來自墨西哥，經由公共衛生調查與實驗室證據顯示，食用未經巴斯德滅菌遭污染的起司製品為主要原因【14, 15, 16, 17】。歐洲感染 *M. bovis* 約占該區所有結核病的 0.4%，西班牙甚至發生 2 起多重抗藥 *M. bovis* 造成的院內感染【18】。東地中海區域僅有 2 篇研究，分別是埃及的 2.2%與東非吉布地的 0.6%。西太平洋區僅澳洲、紐西蘭及中國某部分有數據，分別為 0.2%、2.7%及 0.2%。

臺灣自 1956 年起，即建立動物結核病的監測系統，強制對於牛及羊以結核菌素皮內試驗進行檢測，陽性結果的動物一律採取撲殺的策略【19】。2005 年農委會針對 111,412 頭牛及 73,396 頭羊進行結核菌素檢測，分別發現 188 (0.17%) 及 148 (0.2%) 件陽性反應。相較於易受驚嚇的鹿隻防疫管理，則採取志願性質，非強迫性，由畜產業者主動申請檢測作法。1987-1991 年農委會家畜防治所曾進行鹿隻結核菌素測試陽性率達 3-7.9%。2014 年動植物防疫檢疫局年報指出 2014 共完成 98,953 隻乳牛，44,881 隻乳羊及 9,305 隻鹿之結核菌素測試，但檢驗陽性數未提及。若依 2016 年第一季全國鹿場及數目資料粗略估計，全國飼養鹿隻進行結核菌素檢測應未達 40%。

2004-2005 年間，疾病管制局研究檢驗中心分枝桿菌實驗室針對例行保存結核菌株進行分析，於 3,321 單一個案株之菌株中，以 spoligotyping 進行篩檢【20】，並以商用試劑 GenoType MTBC【21】及 multiplex PCR【22】進一步確認，共發現 15 株 (0.5%，15/3,321) 屬於 *M. bovis*。個案平均年齡為 62.2 歲，12 例 (80%) 為男性，9 例 (60%) 為原住民 (OR=8.3, 95% CI 3.0-23.5)。10 位 (66.7%) 屬於新感染結核病個案，絕大部分感染 *M. bovis* 個案菌株 (73%，11/15) 為台灣東部個案 (OR=7.4, 95% CI 2.4-23.4)，但本次分析菌株總數 3,321 菌株僅 903 (27.2%) 株屬於東部。有 2 例 (個案 2 及 3) 有畜產動物接觸史，所有 *M. bovis* 菌株基因分型均為 ST684。2006 及 2007 年，實驗室持續針對菌株庫中之結核菌進行固定比例篩選及個案菌株送驗確認。合計 2006 及 2007 年分別確認感染 *M. bovis* 個案 5 及 3 例。於 2008 至 2016 年間，疾病管制署共確診 128 例人牛型結核病個案，發現其中亦與養鹿產業有關聯性。

此外，自 2010 年 2 月至 2016 年 8 月間，實驗室持續進行菌株監測，發現

南投及彰化共 9 名感染 *M. bovis* 菌株之結核病個案，經由疫情調查結果，5 名個案有鹿的接觸史，其中 3 名仍持續養鹿，養鹿時間自 3-30 年不等。依據我國畜產統計資料顯示，2016 年第一季鹿飼養以南投縣 184 場，6,145 頭最多。由於臺灣並無針對鹿隻進行全面結核菌素檢測，因此不排除感染源來自鹿隻。

本計畫擬進行了解全球最新牛結核病防治策略，並利用即時聚合酶連鎖反應 (real-time PCR)，針對特定基因作為生物標記(biomarker)，可即時、快速偵測檢體中是否存在特定病原體核酸，作為分子診斷工具。設計原理利用結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)、牛型結核菌(*M. bovis*)、卡介苗(*M. bovis* BCG)及非 MTBC 之病原體在基因體上有無特定序列的差異，設計具有三色螢光探針的 multiplex real-time PCR，以建立鑑定與區分 *M. bovis* family 菌株的快速診斷平台。加強，探討人與人、人與動物及動物與動物間菌株之關聯性分析。人畜共通感染源追蹤機制，需加強架構跨單位(防檢局、家畜衛生試驗所及學校獸醫團隊)人畜牛型結核病實驗室檢測及監測合作，已達防疫一體的目標。

## 二、材料與方法

### (一) 材料

1. 疾病管制署：2008 年 1 月至 2018 年 9 月醫療院所結核病實驗室分送至進行保存之結核菌群(MTBC)菌株及依公共衛生規定送驗之高風險個案、*M. bovis* 感染個案菌株(下表)。

疑似 <i>M. bovis</i> 感染個案送驗條件
農委會提供全國養鹿場工作人員名冊 <ul style="list-style-type: none"><li>• 已發病且還有菌株的個案</li><li>• 新通報結核個案</li></ul>
接觸者發病，其指標個案為確認 <i>M. bovis</i> 感染者
結核確診個案因病審、疑似群聚送驗菌株
結核病患(含疑似)被通報時，由公衛護士詢問個案動物接觸史* (*動物接觸史定義為訪視當日一年內累積達三個月以上的職場接觸；動物以牛、羊及鹿)
小於等於 5 歲通報 TB 個案，送驗菌株檢測是否為 <i>M. bovis</i> -BCG 個案

2. 家畜試驗所：動物組織培養菌液(業經本署生物安全委員會審查通過，同意進行合作分析)，含 2017 年 15 件及 2018 年 6 件動物來源 DNA 檢體。

### (二) 方法

1. 人及動物疑似感染牛結核菌之鑑別檢測
  - (1) 人通報結核病個案菌株

吸取 0.1 mL 結核菌株，菌液，經 95°C 不活化處理 20 分鐘後，保存於 4°C 備用。

(2) 動物疑似感染 *M. bovis* 組織檢體處理(家衛所提供)

分離來源動物之臟器組織，剪碎後置入均質機專用的離心管 (gentleMACS C Tubes) 並加入商品化之 NALC-NAOH 去汙液 (BBL™ MycoPrep™ Mycobacterial System Digestion / Decontamination Kit)，離心管放入均質機內 (gentleMACS™ Dissociator) 以機器內建程序(Lung, 8 seconds)連續重複兩次均質。取出離心管於室溫下作用 15 分鐘，組織均質液體倒入 50 ml 離心管並加入無菌之 PBS 至離心管的 40 ml 刻度處，放入離心機以轉速 3,000 rpm 離心 10 分鐘。將上清液廢棄，留下約 5 ml 的均質液，以 10 µl 的無菌接種環沾取均質液接種在含 Glycerol 之 Lowenstein - Jensen medium (LJM-G) 及不含 Glycerol 之 LJW-w/o-G，放入含 5% CO<sub>2</sub> 的 37°C 培養箱培養。持續觀察 14 週，若出現白色或黃色針點狀菌落則以商業成品「抗酸細菌染色液套組」染色，抗酸染色陽性之菌落須進行後續基因分型試驗 (spoligotyping) 確認是否為 *M. bovis*。

2. MTBC、*M. bovis* 及 *M. bovis*-BCG 鑑別診斷

即時聚合酶連鎖反應 (real-time PCR)，以特定基因為生物標記 (biomarker)，作為分子診斷工具。分別針對 MTBC、牛型結核菌 (*M. bovis*)、卡介苗 (*M. bovis*-BCG) 及非 MTBC 之病原體在基因體上有無特定序列的差異，設計具有三色螢光即時定量 PCR 探針 triplex real-time PCR，針對人通報結核病個案菌株進行試驗，以快速診斷鑑定 *M. bovis* family 菌株。

### 3. 藥物敏感性試驗

固態或液態培養基培養出之新鮮初代(primary)結核菌做為測試菌，於 BSL-3 實驗室中調製 Macfarland 1.0 測試菌液。接種量需固定，以免影響測試結果。配製 1:20 稀釋菌液，接種 100 $\mu$ L 之 1:20 稀釋菌液入 96 孔盤。將接種完畢之 96 孔盤用塑膠袋封好，置入 35 - 37 $^{\circ}$ C 溫箱培養，7 天後加入 0.02% 的 resazurin，24 - 48 小時後觀察顏色變化。若為藍色判定為敏感，若為粉紅色(需與對照組一樣粉紅)則判定為抗藥。

Middlebrook 7H11 及 Middlebrook 7H10 瓊脂平板比例法 (Agar proportion method, APM)：依據世界衛生組織建議測試藥物品項如下：Isoniazid、Rifampin、Amikacin、Cycloserine、Ethionamide、Kanamycin、Moxifloxacin、PAS、Rifabutin、Capreomycin、Clofazimine 及 Levofloxacin，測試 MDR 結核菌株的藥物感受性結果。

實驗步驟：

- (1) 固態或液態培養基培養出之新鮮初代(primary)結核菌做為測試菌，於 BSL-3 實驗室中調製 Macfarland 1.0 測試菌液。接種量需固定，以免影響測試結果。配製 1:100 (10<sup>-2</sup>) 及 1:10000 (10<sup>-4</sup>) 稀釋菌液。接種三滴 (約 0.1 mL) 之 10<sup>-2</sup> 菌液至培養基；接種三滴 (約 0.1 mL) 之 10<sup>-4</sup> 菌液至培養基。接種完成之培養基，置於室溫直到菌液完全被培養基吸附。將培養基個別封入 CO<sub>2</sub> 可通透的塑膠袋中，培養於 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 恆溫培養箱中。
- (2) 結果判讀每四分格生長的量記錄如下：>500 菌落 4+；200 - 500 菌落 3+；100 - 200 菌落 2+；50 - 100 菌落 1+；<50 菌落，記錄實際菌落數。

- (3) 組對照組中至少一組應可計數的菌落數(至少 50 個)，否則結果無效。如果對照組已長 3+或 4+，而含藥的四分格沒有長，則可以報告此藥是感受性的。
- (4) 第 1 週 (7 天) 判讀是否有污染的細菌、黴菌或任何快速生長的分枝桿菌群。緩慢生長的分枝桿菌也可能在第 2 週的培養出現。感受性結果不能在此時報告，因為有些較具抗藥的菌株，相較於敏感菌株生長緩慢。除非抗藥的菌株在第 2 週已出現，則可報告抗藥性。最後判讀的時間在培養後第 3 週。如果對照組在第 3 週仍未生長，則再培養 3 週加長至 6 週培養時間。當對照組有長足夠量時，只能報告有效的藥。

#### 4. 菌株基因分型分析

利用間距寡核酸分型(spacer oligonucleotide typing, spoligotyping)、結核桿菌散置重複單元-可變重複序列分子分型法(myco bacterial interspersed repetitive units - variable numbers of tandem repeats, MIRU-VNTR) typing 等不同基因標幟方法，進行 *M. bovis* 基因分型及建置資料庫。分型方法之鑑別力以 Hunter and Gaston Index (HGI,  $D$ ) 表示，計算方式如下【23】：

$$D = 1 - \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j=1}^S n_j(n_j-1)$$

$N$  為檢體個數； $s$  為該分型方法共分出的型別數； $n_j$  為菌株在第  $j$  個基因型別中出現的次數。

#### 5. 全基因體定序分析

挑選分析菌株進行 DNA 萃取、建庫及定序。定序原始檔(reads data, 檔

案格式 Fastq)，以 quality trimming 去除 adapter、定序品質不良、過短等序列，與 *M. bovis* AF2122/97 (NC\_002945.4) 參考序列比對(mapping)後可得經排序後的 reads 檔案，排序後的 reads 資訊經由演算可擷取出與參考序列相異的 SNPs、indel 清單。本研究使用 Galaxy 網頁 (<https://usegalaxy.org/>) 結核菌全基因分析工具套組，搭配 Ugene 軟體分析結核菌 Illumina 的定序品質、對參考序列的基因覆蓋率及平均定序深度；基因分型預測則搭配 CGE 線上工作站(<https://cge.cbs.dtu.dk/services/>)與 MEGA7 軟體分析並呈現結果。

## 6. 流行病學調查

*M. bovis* 鑑定結果立即回饋送驗單位及公衛管理單位，個案資料擷取自疾病管制署結核病個案管理系統，以利個案流行病學調查，期建立一完整的實驗室監測網絡。

### 三、結果

#### (一) 收集國際間對於人畜共通牛結核病之防治策略

據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)估計,2016 年全球約有 147,000 例人畜共通結核病新案,造成約 12,500 死亡案例【24】。據本署統計,我國 2008-2017 年間平均每年新通報個案數為 15 例(其中最高通報數為 2016 年 29 例、最低為 2008 年 4 例)。然而,許多證據指出,*M. bovis* 對人類造成的威脅一直以來是被低估的。目前,有關人類感染人畜共通結核病的研究多具不同流行病學背景,研究設計並無統一之標準(如個案之收案條件、實驗室鑑定方法學等),降低了國際間研究之可比較性【25】。

WHO 提出之 2016-2020 年全球結核病根除計畫中,具體指明與牲畜接觸者為結核病高危險族群。2017 年 Jennifer A. Davidson 等人的研究針對 2002-2014 年間英國、威爾斯及北愛爾蘭等地,感染 *M. bovis* 之人類個案進行人口學分析亦發現:感染 *M. bovis* 最重要之危險因子為職業與農業、動物相關之工作者【26】。人類感染 *M. bovis* 最常見之途徑為經由攝入病原汙染之食物感染(如未經妥善處理之乳製品、肉類等),此外,病原透過空氣傳播亦使畜牧業者、獸醫、屠宰場等相關工作人員暴露於高感染風險中【27】。

人畜共通結核病之防治不易,受限於部分原因:其一,現階段常用之傳統實驗室工具無法有效區分 *M. bovis* 及 *M. tuberculosis*;其二,人畜共通結核病較常見肺外感染病灶易造成誤診,且其先天對結核病一線用藥 PZA 具抗藥性,更造成治療上的困難。為呼應 WHO 2035 消除結核之策略:「每位結核病個案皆應獲得迅速之診斷、治療及照護」,人畜共通結核病亦應受重視,而此一願景必需透過農、衛雙方跨部門之合作,方能有效落實【28】。

2017 年召開之 G20 高峰會中,各國領袖共同宣誓「Sharpening an interconnected world」,藉防疫一體(One Health)解決抗藥性傳播及結核病研究發展之需求。並於 2017 年在墨西哥瓜達拉哈拉舉辦之第 48 屆國際抗勞聯盟(International Union against Tuberculosis and Lung Diseases, The UNION)年會中,由 WHO、The UNION、世界動物衛生組織(World Organization for



Animal Health, OIE) 及聯合國糧農組織(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)正式發刊「Roadmap for Zoonotic TB」指引。依據改善科學證據、降低人畜間傳播及加強跨單位部門之合作之 3 主軸，提出以下 10 項優先重要防治策略【24】，本計畫嘗試依量能逐步落實策略項目：

### 1. 改善進科學證據(Improve the scientific evidence base)

- (1) 收集及報導完整正確之人畜共同結核病數據(Collect and report more complete and accurate data from human and animal populations)：

建立系統性監測系統或計畫，以完整收集及正確分析人類牛型結核病發生率，加強監測及通報畜產及野生動物之牛型結核病盛行情形。建議人與畜之健康及疫病防治部門應密切合作，引用適當實驗室診斷工具，並建置通報系統即時互通訊息。

- (2) 改善人類牛型結核病診斷(Improve diagnosis in people)：

提升及擴展適當診斷工具及方法之使用量能，以進行 *M. tuberculosis* 及 *M. bovis* 鑑別診斷。加強實驗室診斷量能，以建立有效監測系統。目前的快速診斷工具，大都無法鑑別 *M. tuberculosis* 或 *M. bovis*，使牛型結核病例因誤判成 *M. tuberculosis* 感染之結核病而被低估。*M. bovis* 雖可由聚合酶連鎖反應(PCR)或序列分析檢測行。此外，因為 *M. bovis* 有先天抗藥性問題，執行抗藥性試驗具有必要性，以提供適當之治療。

- (3) 解決研究落差(Address research gaps)

須辨認人畜共同結核病之研究落差，包含流行病學、診斷工具、疫苗、有效療方、健康體系及獸醫服務之防治協調等，以達成共同防治目標。現況上，仍須加強研究部分包含：跨部門流行病學研究，以瞭解不同族群間直接及間接傳播模式；利用基因體數據之模型研究，以瞭解多重品系(multispecies)間之傳播；探討不同病原感染後，與宿主間之關聯性、臨床表徵與免疫反應等，以提供疫苗開發參考；由治療成果，評估改善治療處方之必要性；瞭解因為文化及社會經濟因素，無法推行乳製品加熱原因；利用運籌學，探討以創新保險制度給付牲畜損失；及開發牲畜用疫苗等。

## 2. 降低人畜間傳播(Reduce transmission at the animal-human interface)

### (1) 確保食物安全(Ensure safer food)：

重點在發展改善食物安全之實施策略。預防 *M. bovis* 感染各項作為，亦可有效防治由其他病原(如: *Escherichia coli*, *Salmonella* 及 *Listeria* spp.等)所引起之食媒性疾病。巴斯德殺菌法之運用及屠體衛生檢查，可確保食物鏈安全性及追溯感染發生場域。

### (2) 改善動物健康(Improve animal health)：

透過國家獸醫服務部門實施之增進動物健康策略，除可有利於經濟發展外，進一步可改善食品安全及降低人類牛型結核病風險。雖然 OIE「Terrestrial Animal Health Code」及「Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals」已制定國際診斷及監測相關標準，但是實際施行時仍會面臨困難，包含：診斷量能限制、通報及分析架構薄弱、健康管理計畫所需資源缺乏。至於，有些野生動物有保存(maintain) *M. bovis* 病原及再度感染之問題，會造成牲畜感染風險；而有些野生動物只是溢出(spillover)宿主，不一定具傳播能力。仍須跨部門之共同研究，清楚解析關聯後，才得制定有效防制策略。

### (3) 降低人類風險(Reduce the risk to people)：

重點在於確認高危險族群及造成傳染之途徑。要預防人類染病，須降低人畜間之曝露與傳播風險。可以使用基因序列分析(whole genome sequencing)方式，探討傳播機制與途徑、感染源及抗藥性。至於，高危險族群之界定可包含：與動物密切接觸之落後區域或游牧族群、高危險群職群(如獸醫師及屠宰業者等)、兒童或其他可能食用未經消毒之乳製品者、免疫功能低下者。

## 3. 加強跨單位部門之合作(strengthen intersectoral and collaborative approaches)

### (1) 促進認知、參與及合作(Increase awareness, engagement and collaboration)：

提高公共和私人關鍵性團體對人畜共通結核病之認知，並**建立有效**

之部門間合作。

(2) 發展政策及指引(Develop policies and guidelines)：

制定及實施符合政府間相關標準之政策和指引，以提供在加強監測人畜共通結核病、降低傳播風險、即時診斷及有效治療時遵循。至於國際間之相關規範，則可參考「全球衛生安全綱領(Global Health Security Agenda, GHSA)」傳染病防治計畫，於既有全球衛生安全基礎架構上加強國際合作，以符合「國際衛生條例 2005(International Health Regulations 2005, IHR 2005)」規範，並推動 OIE 會員國落實「獸醫服務體系評估」(Performance of Veterinary Services, PVS)之規範，以促進全球衛生安全。人畜共通結核病之政策須與前述相關單位之規範相容，以改善食品安全及跨國疾病傳播等之挑戰。

(3) 落實共同預防(Implement joint interventions)：

以社區適用性所設計之防治措施，可有效共同處理人畜健康問題，以促進社區健康和經濟效益。使公共投資有效運用於高風險族群。注意防治措施須切合各社區特有文化及社會經濟因素，以達永續實施之目標。

(4) 倡議投資(Advocate for investment)：

發展投資案例以倡導政治承諾，並提供資金解決全球人畜共通結核病負擔，以拯救生命及保護生計。尤其是用實證以利於提高政治承諾、及政府及捐助者等之接受度與承諾。應明白指出人畜共通結核病防治，實質上有利於其它人畜共通疾病及食媒疾病之控制。

(二) 10 優先防治策略之落實

1. 改善進科學證據

(1) 導入疑似牛結核病個案之鑑別檢測：

2017 年標準化即時聚合酶連鎖反應(real-time PCR)進行 *M. bovis* 鑑別診斷。於 2018 年 1-9 月共收驗 21 件牛結核病高風險個案，鑑別診斷結果為 9 件確認為 *M. bovis*、11 件為 *M. tuberculosis* 及 1 件無

法判定；與間隔寡核酸分子分型法(spoligotyping)基因分型結果一致性為 100%。

## (2) 動物及人 *M. bovis* 感染監測

### (2.1) 動物

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局政策上，於 45 年起即執行畜產動物牛結核病檢驗，每年均做例行性監測及防治工作，依規定每半年將檢測結果通報世界動物衛生組織 (OIE)。乳牛及乳羊為強制性檢測而鹿採自願性。2017 年度統計年報指出(表一)，該年度農委會已針對 107,380 頭乳牛、38,109 頭乳羊及 9,577 頭鹿隻進行篩檢，分別發現乳牛 152 (0.14%)及鹿隻 13 (0.14%)件陽性案例，乳羊篩檢陽性數則未提及。值得注意，鹿持續有較高之檢測陽性率。

### (2.2) 人

人 *M. bovis* 感染個案監測策略包含：(i) 加強抽樣檢驗：依地區選擇 5 家實驗室進行全部個案菌株(一人一菌株)鑑別檢測分析；(ii) 持續定期抽樣分析各區 33 臨床認可實驗室 MTBC 菌株；(iii) 高風險 *M. bovis* 感染個案送驗菌株。鑑別診斷結果註記於結核病個案管理系統。於 2008 年 1 月至 2018 年 9 月間共確認 172 例 *M. bovis* 感染個案，各年通報及動物接觸史調查結果如下表。其中 1 案因基本資料不完整，未納入本次研究統計，故進行 171 案特性分析(表二)。

年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
新 <i>M. bovis</i> 感染個案	4	8	6	14	13	24	17	12	29	27

新 <i>M. bovis</i> 感染個案完 成動物接觸 史調查*	-	-	-	-	-	-	-	8	18	20
新 <i>M. bovis</i> 感染個案確 認動物接觸 史	-	-	-	-	-	-	-	0	5	9

#### (A) 個案特性分析

就性別上，以男性個案佔多數(80.1%)，約為女性個案之 4 倍；就發病年齡層，以 45-64 歲(42.1%)及大於 65 歲(37.4%)為多數；個案以本國籍之非原住民為多數(93.6%)；個案有已知動物接觸史僅佔 13.5%；感染部位以肺內感染為主(83.0%)；個案確診途徑，則以常規菌株收集之監測篩檢較多(58.5%)；個案類別新案(83.0%)約為重開案(17.0%)之 5.5 倍；治療結果部分，完治之個案佔多數(68.4%)、其次為治療中因任何死因死亡者(19.9%)，另有 2 例於治療轉出之個案皆為外籍移工，及一例排除個案診斷為非結核菌分枝桿菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)。共同感染部分，由有限之個案資料顯示僅有 2 個案為 HIV 陽性。

#### (B) 個案發生地理區分析

檢視 171 位確認感染 *M. bovis* 個案於全臺分布之情形(表三)，顯示南投縣(28.1%)、台中市(20.5%)、彰化縣(7.6%)及高雄市(8.8%)個案較多；以地區而言，個案多發生於中部(中彰投

共佔 56.2%)。若將個案細分至鄉鎮市區級別，則台中市除豐原區個案較多外，其餘為零星之分布；彰化縣及高雄市個案分布狀況亦屬較零星之分布；南投縣個案多集中於國姓鄉、信義鄉及仁愛鄉。

### (C) 抗藥性分析

*M. bovis* 對 PZA 具有先天之抗藥性，進一步以傳統藥物敏感性試驗並輔以基因定序方法(13 株菌量不足，無法執行傳統藥物敏感性試驗)分析 171 株個案菌株對結核菌用藥 INH、rifampicin (RIF)、ethambutol (EMB)及 streptomycin (SM)之抗藥性，結果顯示(表四)：有 117 (68.4%)株對 PZA 以外所有測試藥物皆敏感；45 (26.3%)株對 PZA 及 INH 抗藥；4 株同時對 PZA、INH 及 SM 抗藥；5 株為多重抗藥結核病(MDR-TB)個案，含：4 株同時對 PZA、INH 及 RIF 抗藥；1 株同時對 PZA、INH、RIF 及 EMB 抗藥。整體對 INH 抗藥佔 31.5%，非 MDR-TB 之 INH 抗藥佔 28.6%，遠高於 WHO 估計全球非 MDR-TB 結核病個案中，INH 抗藥約 9.5% (8.1%新案及 14.0%再治療個案)。

### (3) 解決研究落差：

藉由全基因體定序進行基因分型比對，以 Maximum Likelihood tree 系統分析菌株 SNV 再進行分群(圖一)，結果與 spoligotyping 基因分型結果一致，臺灣主要 *M. bovis* 型別 SB0265 以全基因體定序在同一基因型菌株之分群中，藉由全基因體定序較高解析度可再細分群。分群結果與地理位置分析顯示，不同群的菌株並無顯著地緣關聯性。其中 140300017、140200551、130203009 及 130204051 與其他 11 株為一群的 SNV 差異性較大。

由於尚未有動物全基因體定序結果，故從 NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/genomes/161?>) 下載已組裝完成動物菌株六株的全基因體檔案進行比較。臺灣 11 株 SB0265 與加拿大牛分離出來的 *M. bovis* 菌株(NZ CP027035.1) 族群相近；140200051 (SB0140) 則與南韓動物 *M. bovis* 菌株(NZ CP012095.1) 較相似；南臺灣 *M. bovis* 菌株(ST1158) 則與美國 *M. bovis* 菌株(CP010332.1) 相似。全基因體定序分析可較深入探討動物傳播到人的相關性，輔助傳統疫情調查問卷方式可能的不足。因此，未來可藉由 spoligotyping 與全基因體定序兩種不同的分析方式，釐清不同宿主間傳播的重要議題。

## 2. 降低人畜間傳播

### (1) 比對人及動物結核病基因型別：

以間隔寡核酸分子分型法 (space oligonucleotide typing, spoligotyping) 分析 171 株菌株，若依動物 Mbovis.org 資料庫進行分析，則共可分成 7 型(SB0140、SB0265、SB0272、SB1040、SB1989、SB2265 及 undefined)。其中以 **SB0265 型別為最多數(88.9%)**，相當於人 **SpolDB4 資料庫定義之 ST684** (表五)，此結果有別於 SpolDB4 基因資料庫中主要 3 種基因型：ST482、683 及 479【29】。以卡方檢定分析地區別(北、中、南、東部)與牛結核菌 spoligotype 之相關性，可得  $p \text{ value} = 0.199 (>0.05)$ ；顯示地區別與 spoligotype 型別間並無顯著相關性存在。

若以結核菌群散置重複單元(mycobacterial interspersed repetitive units, MIRU) 分型方法，進行 10 個位點(Locus-26, Locus-39, QUB2163b, Mtub21, QUB-26, Mtub04, QUB18, VNTR4120,

VNTR3820, QUB3232)之分析，則可進一步將 171 株菌株分為 23 型(表六)，更加強化對 *M. bovis* 菌株之分型能力。MIRU 分型結果顯示，**SB0265/ 5-2-2-3-4-2-3-2-11-7** 為最主要之型別(70.8%)，分布於臺灣各區域。另，分析各位點之 repeat number，結果顯示 **QUB2163b、QUB-26、VNTR3820 及 QUB3232** 等位點應具有較高之 *M. bovis* 基因型鑑別力。

農委會家畜衛生試驗所針對 2014-2016 年動物分離菌株之分析報告顯示(表七)：以 spoligotyping 進行分型可將 24 株 *M. bovis* 菌株分為 SB0265、SB0140 兩型，與臺灣人感染 *M. bovis* 菌株主要及次要流行型別一致；若搭配 8 位點 MIRU (ETRA, ETRB, ETRC, MIRU 4, MIRU 16, MIRU 20, MIRU 24 及 MIRU 31)則可分為 5 型，惟該研究使用之位點與現行人感染 *M. bovis* 基因分型使用之 10 位點不同，尚無法進一步比較，但本署與行政院農委會家畜衛生試驗所雙方實驗室，已藉由會議協調選定位點組合進行評估。

行政院農委會家畜衛生試驗所提供 21 件動物分離菌株檢體，來源包含 16 件牛、4 件鹿及 1 件肉羊檢體，來源畜牧場分布於全台各地。本署執行 spoligotyping 及 10 位點 MIRU 基因分行試驗，其中多筆 MIRU 試驗結果，位點 QUB3232 之 repeat number 無法判讀，故將位點 QUB3232 排除於本次分析外；另有 1 件檢體量不足，結果無法判定，未列入本次分析。分型結果顯示：20 株菌株可分為 6 型(若加入僅有之數筆 QUB3232 位點分析，並不影響分型結果)(表六)，以 **SB0265/ 5-2-2-3-4-2-3-2-11** 為主要型別(40.0%)，與人感染 *M. bovis* 菌株之基因分型結果相同；另有 2 動物來源菌株型別(**5-2-4-3-4-2-3-2-8** 及 **5-2-2-3-4-2-3-2-12**)目前尚未見於人類來源菌株



型別中。就各位點之鑑別力而言，仍以 **QUB2163b**、**QUB-26** 及 **VNTR3820** 等位點較高，與人類感染菌株之分析結果相同。

## (2) 標準化檢測及監測方法

由文獻得知目前尚無全球統一之 *M. bovis* MIRU 基因分型法(表八)，因此現階段即刻要進行分子流行病學分析，仍窒礙難行。為標準化檢驗及監測方法，本實驗室利用家衛所提供 2017 年之 15 件動物分離菌株檢體，挑選分析現行運用於人感染 *M. bovis* 菌株檢測之 10 個 MIRU 位點及家衛所運用於動物感染 *M. bovis* 菌株檢測之 3 個位點(ETR-A、ETR-B 及 ETR-C)進行分析。初步結果發現(表九)，將 ETR-B 列入分型分析，可進一步將 spoligotype 之 SB0140 型別再分為 3 型，顯示 **ETR-B** 於動物感染 *M. bovis* 菌株之基因分型上具有良好之鑑別力。

## 3. 建立有效之部門間合作及落實共同預防部分

本年度已透過多次通訊、參加家衛所學速分享會及雙邊會議(防檢局 1 次及家衛所 2 次)方式，建立溝壘及合作管道，達成訊息及材料交流、標準化共通分析方法等共識。

#### 四、討論

##### (一) 監測人及動物感染牛結核病：

臺灣目前針對人感染牛結核病之監測策略可大致分為主動監測、被動監測及以事件為調查基礎之監測模式。主動監測包含感染個案接觸者之調查，以及針對醫療院所結核病實驗室分送至本屬分枝桿菌實驗室進行保存之 MTBC 菌株進行基因分行試驗及資料庫之建置。若針對依公共衛生規定送驗之高風險個案、*M. bovis* 感染個案菌株等進行分型篩檢則為被動監測。另，亦有對於感染個案群聚進行事件調查並發現個案之以事件為調查基礎之監測。雖本署實驗室已積極進行個案主動監測，且由本計畫統計結果顯示：感染 *M. bovis* 個案有 58.5% 係透過常規篩檢而發現，但此一主動監測方式需待各醫療院所實驗室培養菌株後，再送至本署實驗室進行後續分析，未能及時發現。若未來能強化前端臨床實驗室之檢驗及監測量能，將更有助於個案之早期發現早期治療以及 *M. bovis* 感染疾病之防治。

自 1956 年起我國即建立動物結核病之監測系統，強制對牛及羊等家畜進行結核菌素皮內試驗檢測，試驗結果為陽性之動物一律採取撲殺策略【16】；至於鹿隻方面，我國目前並未將鹿隻列為家畜管理，且受限於動物天性易受驚嚇及相關經費等問題，篩檢以畜產業者主動申請檢測為主，故尚無法進行大規模篩檢。據行政院農業委員會 2017 年調查統計，全國鹿場主要飼養水鹿及梅花鹿，粗略估計仍有約 50% 鹿隻未進行結核菌素皮內試驗檢測。由於養鹿或與鹿隻接觸為高風險感染因子，加強篩檢可能是防治政策規劃的方向。

2014 年 Lee 等人對 2010-2013 年台灣中部地區「人類感染 *M. bovis*」與「鹿隻養殖」兩者關係進行病例對照研究(case-control Study)，報告指出：運用多元邏輯斯迴歸分析，以「鹿隻養殖」為人感染 *M. bovis* 之自變數時，勝算比(odds ratio)為 32.0 (95% CI, 3.1-333.8)【30】。Chi-Shih Chu 等人 2011

年針對 2005-2008 年間台灣中部及南部，15 場水鹿養殖場 167 頭水鹿及 6 場梅花鹿養殖場 147 頭梅花鹿檢體進行分析，統計結果水鹿及梅花鹿感染 *M. bovis* 之盛行率分別為 29.3% 及 6.9%，且以水鹿而言，分枝桿菌感染盛行率以中部(57.5%)多於南部(22.2%)【31】。本研究分析 2008 年 1 月至 2018 年 9 月間，確認感染 *M. bovis* 並具完整基本資料之 171 例個案，有 56.2% 之個案集中分布於台灣中部：台中、彰化及南投三個縣市；其中 23 例具動物接觸史之個案已知有 15 例(65.2%)有鹿隻之接觸史。2017 年結核病篩檢合格鹿場(表十)調查顯示：位於中彰投之鹿場佔全國鹿場之 42.8%。由於臺灣鹿隻之結核菌素檢測需飼主簽同意書，而尚未強制執行，並無針對鹿隻進行全面結核菌素檢測，因此不排除感染源大多來自鹿隻。至於多數(86.5%) *M. bovis* 陽性個案，並未有動物接觸史，其確切感染源仍有待釐清。

許多已開發國家透過嚴格的結核菌素試驗篩檢並撲殺陽性動物，而達清除結核病之目標；然而牛結核病仍威脅著許多落後地區。部分野生動物會保存病原，並傳染給牛、羊、鹿及其他牧場動物，使此一疾病之防治工作更不容易【4】。因此，我國未來如何規畫有效之防治網絡，有待農、衛等多部門之進一步溝通、合作。

## (二) 比對人及動物結核病基因型別

本計畫分析 171 株人類感染及 21 件動物感染之 *M. bovis* 菌株，其中分別有 152 株(88.9%)及 8 株(40.0%)為 ST684 型(SB0265)，顯示此一型別為臺灣 *M. bovis* 主要流行型別。分析結果與家衛所於 2012、2016 年發表 2 篇自牛及鹿隻分離之 *M. bovis* 菌株之研究結果一致，其報告指出：spoligotype 中之 SB0265 型，為臺灣的主要流行型別且為全臺灣分布；而此型在國際間主要流行於法、德、加拿大等；SB0140 型(相當於 ST683)，為臺灣的次要流行型別，主要出現在雲林、嘉義及屏東，國際間則流行於英國等歐洲國

家；SB1040 型(相當於 ST1158)，為臺灣少見之型別，調查報告中僅出現於嘉義及新竹某牧場，主要流行於南美洲巴西、墨西哥等【32, 33】。

Spoligotyping 在多國皆廣為應用於 *M. bovis* 之基因分型，除技術已成熟且具菌株的多樣性外，在人類(SpolDB4)或動物(www.Mbovis.org)感染菌株分型結果皆有國際性的資料庫供進一步資料統計研究。然而，spoligotype 型別常具地緣性，不同地區有特定流行的型別，且文獻顯示其鑑別能力會因地區型別不同而有異，單以 spoligotyping 進行分型可能有鑑別力不足的問題，若使用 MIRU-VNTR 等方式再進行次分型，將有助於更詳細之基因型別分析【34, 35】。本計畫針對 171 株人類感染菌株以 spoligotyping 分型僅得 7 種型別，HGI (Hunter and Gaston Index)僅為 0.2，屬低度鑑別力；若搭配 MIRU 分型則可得 23 種型別，HGI 提升為 0.5，屬中度鑑別力。值得注意的是，仍有 3 spoligotype 型別(SB1989、SB2265 及 1 未定義型)具相同之 MIRU 型別，顯示 spoligotyping 在某些菌株型中仍較 MIRU 具更佳之鑑別力，故建議兩方法應搭配使用方具最好之分型能力。

本次人類及動物感染之菌株，當以 spoligotyping 作為研究分型工具時，動物分離菌株之型別皆包含於國人分離菌株目前已知之型別中(SB0140、SB0265、SB0272、SB1040)；若加上 MIRU 分型方法，則動物分離菌株於 spoligotype SB0140 及 SB0265 兩型中，可各自再多分出 1 型目前未見於人類分離菌株之型別，且兩者變異位點皆為 VNTR3820，顯示此一位點不但在同物種內具高度變異性，在不同物種間亦存在高變異性，應用於我國流行之 *M. bovis* 菌株分型應具良好之鑑別能力。

### (三) 標準化檢測及監測方法：

MIRU-VNTR 基因分型方法因具有高度鑑別力，目前已廣泛運用於 *M. tuberculosis* 之分型檢測，故推測應用於 *M. bovis* 菌株分型亦為一有潛力之工

具。部分歐洲國家的實驗室對於鑑別 *M. bovis* 應使用那些 VNTR 位點有一定的共識，卻仍未被廣為應用。MIRU-VNTR 位點之組合運用，可能因菌株品系或種類不同，而有鑑別力高低之差異。不同地理區流行之 *M. bovis* 菌株型別有所差異，因此目前國際間並無統一運用於 *M. bovis* 分型之 MIRU-VNTR 位點【34, 36, 37, 38】。

本署分枝桿菌實驗室例行運用 10 位點 MIRU (Locus-26, Locus-39, QUB2163b, Mtub21, QUB-26, Mtub04, QUB18, VNTR4120, VNTR3820, QUB3232) 進行人類感染 *M. tuberculosis* 之分型檢測。本計畫初步以運用於人類感染 *M. tuberculosis* 分型之 10 位點針對 171 株人類感染及 21 件動物感染 *M. bovis* 菌株進行分型，部分動物來源檢體之 QUB3232 位點 repeat number 無法判讀，推測原因為本次實驗並非如人感染菌株，使用經純化之核酸檢體進行分析，而是直接使用陽性培養菌液檢體進行試驗，故而導致 PCR 失敗。

分型結果顯示以 QUB3232、VNTR3820、QUB2163b 及 QUB-26 位點(以變異度高至低排列)之變異程度較高，具有較良好之鑑別力。此一結果同於先前文獻報導：在不同 spoligotype 型別中 QUB3232、VNTR3820 及 QUB2163b (QUB11b) 具有高程度的鑑別能力【34, 39, 40, 41】；QUB-26 具中程度的鑑別能力【42, 43】。許多文獻亦將 ETR-B 列為在 *M. bovis* 分型上具有高鑑別力之位點【34, 41】。在動物感染 *M. bovis* 部分，由家衛所提供之 21 株菌中有 15 株 2017 年菌株有 ETR-A、ETR-B 及 ETR-C 位點之分析資料。若在 10 位點 MIRU 之分析基礎上，再加入上述 3 位點結果一併分析，則可藉由 ETR-B 位點之變異，將 spoligotype SB0140 型進一步細分為 3 型。

## 五、重要研究成果及具體建議

### (一) 研究成果：

1. 收集 2008 年 1 月至 2018 年 9 月共確認 171 人感染 *M. bovis*，進行人口學分析結果顯示：個案以男性(80.1%)、新案(83.0%)居多、主要分布於台灣中部(中彰投個案約占 56.2%)、且個案確診途徑以常規監測篩檢為多(58.5%); 菌株抗藥性分析發現：整體對 INH 抗藥佔 31.5%，非 MDR-TB 之 INH 抗藥佔 28.6%，遠高於 WHO 估計全球非 MDR-TB 結核病個案中，INH 抗藥約 9.5%。另，菌株基因型分析確認 SB0265/ 5-2-2-3-4-2-3-2-11-7 為我國流行最主要之型別(70.8%)，分布於臺灣各區域。
2. 本計畫與農方合作，進行人及動物感染 *M. bovis* 菌株基因型別之分析，動物來源菌株主要流行之型別與人類來源菌株相同，且有 2 型動物來源菌株型別未見於人類來源菌株中。
3. 確認 10 位點 MIRU 中 QUB2163b、QUB-26、VNTR3820 及 QUB3232 用於人感染 *M. bovis* 菌株基因型別分析上，應具有較高之鑑別力。另，ETR-B 於動物來源菌株之分型亦具有良好之鑑別力。至於運用於 *M. bovis* 菌株分型之最佳 MIRU-VNTR 位點組合，仍待進一步相互確認。
4. 全基因體定序之分析人感染菌株初步發現，基因型尚無地緣關聯性。基因型與發現與南韓、加拿大及美國動物分離菌株相近似。
5. 本研究成果已獲 Zoonotic TB Sub-section 邀請於 2018 年第 49 屆國際抗癆聯盟研討會”Transmission, infection, comparative genomics, surveillance and socioeconomic analyses of tuberculosis and zoonotic tuberculosis using the One Health platform”進行專題報告: ”Surveillance of *Mycobacterium bovis* infection in Taiwan”，分享臺灣人畜共通 *M. bovis* 之防治作為及現況。

(二) 具體建議：

1. 建議進行更全面之鹿隻及養鹿人員健康監測。
2. 建議持續發展簡易 *M. bovis* 臨床診斷工具供即時確診，與評估全基因體定序分析技術應用於 *M. bovis* 菌株監測之可能性。
3. 建議持續與農方等相關單位進行跨單位合作溝通，以達人畜共通牛結核病即時判定及長期監測之目的。

## 六、參考文獻

1. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D, et al. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:59–70. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0401.980108>
2. Thoen C, Lobue P, de Kantor I. The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Vet Microbiol*. 2006;112:339-45.
3. Grange JM, Yates MD. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet Microbiol*. 1994;40:137-51.
4. OIE, 2005. Bovine Tuberculosis, [http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine\\_tuberculosis.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_tuberculosis.pdf) (accessed 5 April 2005).
5. Muller B, Durr S, Alonso S, Hattendorf J, Laisse C.J.M, Parsons S.D.C, Helden P.D.van, and Zinsstag J. Zoonotic *Mycobacterium bovis* induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:899–908.
6. Mawak J, Gomwalk N, Bello C, Kandakai-Olukemi Y. Human pulmonary infections with bovine and environment (atypical) mycobacteria in Jos, Nigeria. *Ghana Med J*. 2006;40:132–6.
7. World Health Organization. Report of the WHO working group on zoonotic tuberculosis (*Mycobacterium bovis*), with the participation of the FAO; 14 June, 1994; Mainz, Germany. Geneva: The Organization. 1994;1–45 [cited 2012 April 13]. [http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO\\_CDS\\_VPH\\_94.137.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_CDS_VPH_94.137.pdf)
8. Mfinanga SG, Morkve O, Kazwala RR, Cleaveland S, Sharp MJ, Kunda J, et al. Mycobacterial adenitis: role of *Mycobacterium bovis*, non-tuberculous mycobacteria, HIV infection, and risk factors in Arusha, Tanzania. *East Afr Med J*. 2004;81:171–8. <http://dx.doi.org/10.4314/eamj.v81i4.9150>



9. Kazwala RR, Daborn CJ, Sharp JM, Kambarage DM, Jiwa SF, Mbembati NA. Isolation of *Mycobacterium bovis* from human cases of cervical adenitis in Tanzania: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:87–91.
10. Cicero R, Olivera H, Hernandez-Solis A, Ramirez-Casanova E, Escobar-Gutierrez A. Frequency of *Mycobacterium bovis* as an etiologic agent in extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive and -negative Mexican patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:455–60. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-008-0649-5>
11. Ordóñez PT, Milian SF, Santillán FMA, Ramírez CIC. Aislamiento e identificación de *Mycobacterium bovis* a partir de muestras de expectoración de pacientes humanos con problemas respiratorios crónicos [in Spanish with English translation]. *Veterinaria (Mex)*. 1999;30:227–9 [cited 2012 April 13]. <http://www.redalyc.org/pdf/423/42330303.pdf>
12. Pérez-Guerrero L, Milian-Suazo F, Arriga-Díaz C, Romero-Torres C, Escartin-Chávez M. Epidemiología molecular de las tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. *Salud Publica Mex*. 2008;50:286–91. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342008000400006>
13. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, Navin TR, Kammerer JS, Morlock GP, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995–2005. *Clin Infect Dis*. 2008;47:168–75. <http://dx.doi.org/10.1086/589240>
14. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:909–16. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1406.071485>
15. LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994–2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:333–8.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Human tuberculosis caused by

- Mycobacterium bovis*—New York City, 2001–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:605–8.
17. LoBue PA, Betacourt W, Peter C, Moser KS. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in San Diego County, 1994–2000. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:180–5.
  18. Samper S, Iglesias MJ, Rabanaque MJ, Gomez LI, Lafoz MC, Jimenez MS, et al. Systematic molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from Spain. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1220–7. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.3.1220-1227.2005>
  19. Bureau of Animal and Plant Health Inspection and Quarantine, Council of Agriculture, Executive Yuan, Taiwan. Annual report. Taipei: The Bureau; 2005.
  20. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol.* 1997;35:907–14.
  21. Richter E, Weizenegger S, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Evaluation of genotype MTBC assay for differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2672–5.
  22. Yeboah-Manu D, Yates MD, Wilson SM. Application of a simple multiplex PCR to aid in routine work of the mycobacterium reference laboratory. *J Clin Microbiol.* 2001;39:4166–8.
  23. Hunter, P.R. and M.A. Gaston, Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *Journal of clinical microbiology*, 1988. **26**(11): p. 2465-2466.
  24. Organization, W.H., Roadmap for zoonotic tuberculosis. 2017.
  25. Olea-Popelka, F., et al., Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017.

- 17(1): p. e21-e25.
26. Davidson, J.A., et al., Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in humans in England, Wales, and Northern Ireland, 2002–2014. *Emerging infectious diseases*, 2017. **23**(3): p. 377.
27. WHO, Zoonotic Tuberculosis. 2017. <http://www.who.int/tb/zoonoticTB.pdf>
28. Organization, W.H., Global tuberculosis report 2016. 2016.
29. Brudey, K., et al., *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC microbiology*, 2006. **6**(1): p. 23.
30. Lee., et al, *FETP*. 2014.  
<http://homepage.ntu.edu.tw/~ntuidrec/file/20141017/8.%E5%AD%B8%E5%93%A1%E7%99%BC%E8%A1%A8%EF%BC%9A%E4%BA%BA%E9%A1%9E%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%89%9B%E5%9E%8B%E5%88%86%E6%94%AF%E6%A1%BF%E8%8F%8C%E7%97%85%E4%BE%8B%E8%AA%BF%E6%9F%A5.pdf>
31. Chu, C.-S., et al., *Mycobacterium tuberculosis* and *M. bovis* infection in Feedlot Deer (*Cervus unicolor swinhoei* and *C. nippon taiouanus*) in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2012. **45**(6): p. 426-434.
32. 蔡洵洵、黃春申、官南綾、黃子鳴、涂堅 乳牛及鹿分離之牛分枝桿菌及其基因分型. *家畜衛試所研報*. 2012;47:13-20.
33. 黃春申、涂堅、蔡向榮 2014 年台灣牛型分枝桿菌基因型分析. *家畜衛試所研報*. 2016;50:77-84.
34. Gormley, E., et al., Bacteriological diagnosis and molecular strain typing of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae*. *Research in veterinary science*, 2014. **97**: p. S30-S43.

35. Rodriguez-Campos, S., et al., Splitting of a prevalent *Mycobacterium bovis* spoligotype by variable number tandem repeat typing reveals high heterogeneity in an evolving clonal group. *Journal of clinical microbiology*, 2013: p. JCM. 01271-13.
36. Allix, C., et al., Evaluation of the epidemiological relevance of variable-number tandem-repeat genotyping of *Mycobacterium bovis* and comparison of the method with IS6110 restriction fragment length polymorphism analysis and spoligotyping. *Journal of clinical microbiology*, 2006. **44**(6): p. 1951-1962.
37. Hilty, M., et al., Evaluation of the discriminatory power of variable number tandem repeat (VNTR) typing of *Mycobacterium bovis* strains. *Veterinary microbiology*, 2005. **109**(3-4): p. 217-222.
38. Velji, P., et al., Discriminatory ability of hypervariable variable number tandem repeat loci in population-based analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains, London, UK. *Emerging infectious diseases*, 2009. **15**(10): p. 1609.
39. Ghavidel, M., et al., The most common spoligotype of *Mycobacterium bovis* isolated in the world and the recommended loci for VNTR typing; a systematic review. *Microbial pathogenesis*, 2018.
40. Lamine-Khemiri, H., et al., Genotypic characterization by spoligotyping and VNTR typing of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae* isolates from cattle of Tunisia. *Tropical animal health and production*, 2014. **46**(2): p. 305-311.
41. Rodriguez-Campos, S., et al., Limitations of spoligotyping and variable number tandem repeat typing for molecular tracing of *Mycobacterium bovis* in a high diversity setting. *Journal of clinical microbiology*, 2011: p. JCM. 00301-11.
42. Carvalho, R.C.T., et al., Molecular typing of *Mycobacterium bovis* from cattle reared in Midwest Brazil. *PloS one*, 2016. **11**(9): p. e0162459.
43. Yang, L., et al., Evaluation of MIRU-VNTR for typing of *Mycobacterium bovis*

isolated from Sika deer in Northeast China. *BMC veterinary research*, 2015. **11**(1):  
p. 93.

表一、2007-2017 年動物結核病篩檢情形

年度	乳牛結核病		乳羊結核病		鹿結核病	
	檢驗數	陽性數(%)	檢驗數	陽性數(%)	檢驗數	陽性數(%)
2007	96,330	206 (0.21)	66,803	15 (0.02)	7,579	73 (0.96)
2008	104,576	132 (0.13)	59,082	1 (0.002)	7,632	19 (0.25)
2009	92,027	246 (0.27)	54,638	-	8,511	9 (0.11)
2010	93,520	207 (0.22)	50,641	-	8,815	2 (0.02)
2011	101,341	138 (0.14)	48,345	-	8,716	60 (0.69)
2012	95,920	211 (0.22)	46,703	75 (0.16)	8,602	39 (0.45)
2013	98,254	151 (0.15)	46,230	5 (0.01)	9,030	23 (0.25)
2014	98,953	194 (0.20)	44,881	-	9,305	2 (0.02)
2015	106,548	70 (0.07)	42,385	-	8,484	35 (0.41)
2016	105,157	29 (0.03)	39,281	-	9,852	46 (0.47)
2017	107,3801	152(0.14)	38,109	-	9,577	13(0.14)

資料來源: Yearly Report of Taiwan's Agriculture. Council of Agriculture, 2016

表二、2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核菌個案之人口學及臨床特徵

		個案數(%)	
		n=171	
<b>性別</b>			
	女性個案數	34(19.9)	
	男性個案數	137(80.1)	
<b>個案發病年齡層</b>			
	1-14	2(1.2)	
	15-44	33(19.3)	
	45-64	72(42.1)	
	≥65	64(37.4)	
<b>地區別</b>			
	北部	22(12.9)	
	中部	100(58.5)	
	南部	35(20.5)	
	東部	14(8.2)	
<b>動物接觸史</b>			
	是	23(13.5)	
	否	148(86.5)	
<b>民族</b>			
	非原住民	160(93.6)	
	原住民	9(5.3)	
	外籍移工	2(1.2)	
<b>個案發現</b>			
	常規監測篩出	100(58.5)	
	非常規監測篩出	71(41.5)	
<b>感染部位</b>			
	肺內(未註記肺外)	142(83.0)	
	肺外	29(17.0)	
<b>個案類別</b>			
	新案	142(83.0)	
	重開案	29(17.0)	
<b>治療結果</b>			
	完治	117(68.4)	
	死亡	34(19.9)	
	治療中	17(9.9)	
	轉出	2(1.2)	
	排除(NTM)	1(0.6)	

註 1：常規監測：北、南、東部各取一家、中部兩家合約實驗室存菌以一人一株保存菌株進行檢測；其餘自合約實驗室回送常規保存母群體菌株中，進行 10 抽 1 之抽樣分析，藉以逐步了解台灣地區結核菌基因型分布及傳播情形

註 2：肺外結核感染部位包括：淋巴(1)、胸肋膜(9)、消化道(2)、骨及關節(8)、皮膚及眼結核(2)、粟粒狀結核(1)、泌尿及生殖系統(1)、結核性腦膜炎(2)、其他器官(3)

表三、2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核菌個案於全台分布之情形

縣市別	個案數(%) n = 171	個案分布之鄉鎮市區(個案數)
台北市	1	士林區(1)
新北市	8 (4.7)	新店區(3)、三重區(1)、中和區(1)、坪林區(1)、樹林區(1)、頭份鎮(1)
桃園市	5 (2.9)	大溪區(2)、中壢區(1)、新屋區(1)、萬巒鄉(1)
新竹縣	2 (1.2)	峨眉鄉(1)、關西鎮(1)
苗栗縣	6 (3.5)	苗栗市(2)、公館鄉(1)、苑裡鎮(1)、獅潭鄉(1)、頭份鎮(1)
<b>台中市</b>	<b>35 (20.5)</b>	<b>豐原區(11)</b> 、神岡區(5)、太平區(4)、北屯區(3)、潭子區(2)、大肚區(1)、外埔區(1)、后里區(1)、西屯區(1)、和平區(1)、信義區(1)、南屯區(1)、梧棲區(1)、龍井區(1)、東區(1)
彰化縣	13 (7.6)	二林鎮(2)、芬園鄉(2)、田中鎮(1)、和美鎮(1)、芳苑鄉(1)、信義鄉(1)、埤頭鄉(1)、魚池鄉(1)、鹿港鎮(1)、溪州鄉(1)、溪湖鎮(1)
<b>南投縣</b>	<b>48 (28.1)</b>	<b>國姓鄉(13)</b> 、 <b>信義鄉(12)</b> 、 <b>仁愛鄉(9)</b> 、埔里鎮(5)、南投市(3)、草屯鎮(2)、水里鄉(2)、竹山鎮(1)、鹿谷鄉(1)
雲林縣	5 (2.9)	二崙鄉(2)、北港鎮(1)、莿桐鄉(1)、斗六市(1)
嘉義縣	1	東石鄉(1)
台南市	9 (5.3)	新市區(2)、東區(2)、七股區(1)、永康區(1)、柳營區(1)、新營區(1)、玉井區(1)
高雄市	15(8.8)	鳳山區(4)、燕巢區(2)、林園區(2)、杉林區(1)、岡山區(1)、鳥松區(1)、新興區(1)、楠梓區(1)、阿蓮區(1)、苓雅區(1)
屏東縣	9 (5.3)	萬丹鄉(2)、高樹鄉(2)、三地門鄉(1)、屏東市(1)、春日鄉(1)、泰武鄉(1)、潮州鎮(1)
花蓮縣	7 (4.1)	鳳林鎮(2)、壽豐鄉(2)、吉安鄉(1)、秀林鄉(1)、瑞穗鄉(1)
台東縣	7 (4.1)	台東市(5)、卑南鄉(1)、海端鄉(1)



表四、2008-2018 年間 171 位確認感染牛結核菌個案之抗藥性分析

抗藥種類	菌株數(%) n = 171
PZA 單一抗藥	117 (68.4)
PZA + INH 抗藥	45 (26.3)
PZA + INH + SM 抗藥	4 (2.3)
PZA + <b>INH</b> + <b>RIF</b> 抗藥	4 (2.3)
PZA + <b>INH</b> + <b>RIF</b> + <b>EMB</b> 抗藥	1 (0.6)

註 1：INH = isoniazid; SM = streptomycin; RIF = rifampicin; EMB = ethambutol

註 2：其中 EMB 僅 166 個案有藥敏結果；SM 僅 154 個案有藥敏結果



表六、人(2008-2018)及動物(2017-2018)感染牛結核菌個案之分子分型

Spoligotypes	人類感染菌株 MIRU types*	菌株數 n=171	動物感染菌株 animal MIRU types**	菌株數 n=20
SB0140	5-2-4-3-4-2-3-2-10-10	3	5-2-4-3-4-2-3-2-10	5
			5-2-4-3-4-2-3-2-8	1
SB0265	5-2-2-3-4-2-3-2-11-7	121	5-2-2-3-4-2-3-2-11	8
	5-2-2-3-4-2-3-2-13-7	5		
	5-2-2-3-4-1-3-2-11-7	4		
	5-2-2-3-4-2-2-2-11-7	4		
	5-2-2-3-4-2-3-2-11-6	5		
	5-2-2-3-4-2-3-2-11-8	3		
	5-2-2-3-3-2-3-2-11-6	2		
	5-2-2-3-4-2-3-2-11-9	2		
	5-2-2-3-2-2-3-2-11-7	1		
	5-2-2-3-4-2-3-2-11-4	1		
	5-2-2-3-4-2-3-2-11-5	1		
	5-2-2-3-4-2-3-11-7	1		
	5-2-2-2-4-2-3-2-11-7	1		
	5-2-2-3-4-2-3-2-8-7	1		
				5-2-2-3-4-2-3-2-12
SB0272	5-2-3-3-4-2-3-2-9-5	8	5-2-3-3-4-2-3-2-9	2
SB1040	5-2-4-3-3-2-3-2-15-9	2		
	5-2-3-3-3-2-3-2-11-8	1		
	5-2-4-3-3-2-3-2-24-9	1	5-2-4-3-3-2-3-2-24	3
	5-2-4-3-3-2-3-2-9-9	1		
SB1989	5-2-2-3-4-2-3-2-11-7	1		
SB2265	5-2-2-3-4-2-3-2-11-7	1		
undefined	5-2-2-3-4-2-3-2-11-7	1		

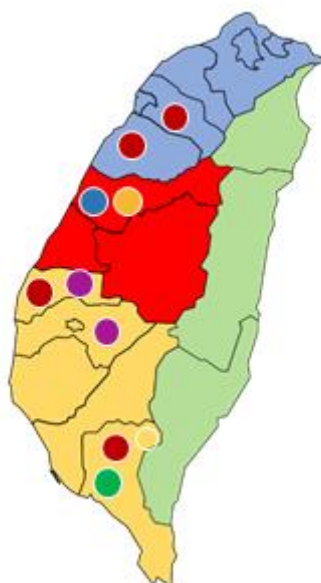
\* 人類感染菌株 MIRU types 之編碼依序為 Locus-26, Locus-39, QUB2163b, Mtub21, QUB-26, Mtub04, QUB18, VNTR4120, VNTR3820, QUB3232 之 repeat number；各位點標註顏色者表示 repeat number 不同於主要型別 5-2-2-3-4-2-3-2-11-7。

\*\*部分動物感染菌株之位點 QUB3232，結果為無法判讀，故未列入本次分析編碼中；各位點標註顏色者表示 repeat number 不同於主要型別 5-2-2-3-4-2-3-2-11。

表七、家衛所 2014-2016 年臺灣動物感染牛結核菌菌株基因分型及分布

Spoligotypes	MIRU types*	菌株數 N=24
SB0265	5-3-3-3-3-2-2-3 ●	10
	2-3-3-3-3-2-2-3 ●	1
SB0140	7-6-5-3-2-2-2-2 ●	6
	7-7-5-3-2-2-2-2 ●	6
	7-3-5-3-2-2-2-2 ●	1

\* MIRU types 之編碼依序為 ETRA, ETRB, ETRC, MIRU 4, MIRU 16, MIRU 20, MIRU 24 及 MIRU 31 之 repeat number。



表八、MIRU\_VNTR 位點對牛結核菌鑑別力比較

本實驗室用以分析人感染 *M. bovis* 之 10 MIRU 位點

家衛所用以分析動物感染 *M. bovis* 之 8 MIRU 位點

Source	Geographic region	Common spoligotypes*	Locus-26	Locus-39	<u>QUB2163b**</u> (QUB11b)	Mtub21	<u>QUB-26</u> (VNTR4052)	Mtub04	QUB18	VNTR4120	VNTR3820	<u>QUB3232</u> (VNTR3232)	ETR-A	ETR-B	ETR-C	MIRU4 (ETR-D)	MIRU16 (VNTR1644)	MIRU20	MIRU24	MIRU31 (ETR-E)	
Hilty et al.	N'Djamena		High										High	High	High		Low	Low		Low	
Skuce et al.	Northern Ireland	<u>S80140</u> (65.2%), S80142, S80263, S80273, S80145, S80975, S80129, S80131, S81037, S80668, S80974, S80666, S80977			High							High					Low				
Allix et al.	Belgian			High								Low									
Romero et al.	Spain	S81232 (77.30%), S80120, S80134, S80295, S80822, S80950, S81230, S81232, S81233, S81234											High								
Bonioti et al.	Italy	S80120 (54.6%), S80134, S80841		Low										High	Low	Low					
Duarte et al.	Portugal	S80121 (38.7%), S80119, S80886, <u>S80140</u> , S80120, S80122, <u>S80265</u> , S81095, S81167, S81174, S81230, S80157										High				Low					
Parreiras et al.	Brazil	S80120, S80121, S80295	High																		
Sun et al.	China	S81903 (67%), S81694, <u>S80140</u> , S81903, S81904												Low			High				Low
Hlokwe et al.	Southern Africa			Low													Low				
Rocha et al.	Brazil	S80295 (35.34%), S80121 (32.76%), S80120, <u>S80140</u> , S80881	High														Low				
Campos et al.	Spain				Low							High									
Katale et al.	Tanzania	S80133, S82290, S82298		Low	High									Low		Low	Low		Low		
Martinez et al.	Mexico											High						Low			
Hauer et al.	France	S80120 (26%), S80134, S80121											High			Low			Low		
Hauer et al.	France	S80120 (30%), S80134, S80121										High				Low					
Mozambique et al.	Mozambique	S80961 (61.2%), S80120, <u>S80140</u> , S81272, S81099, S82304, S82305, S82306, S82307, S82308, S82309, S82310, S82311	High	Low			High						High			Low		Low	High	Low	

High discriminatory power

Low discriminatory power

\*臺灣常見 spoligotypes 以紅字標示

\*\* 具高鑑別力之位點以底線標示

表九、動物(2017)感染牛結核菌菌株之分子分型

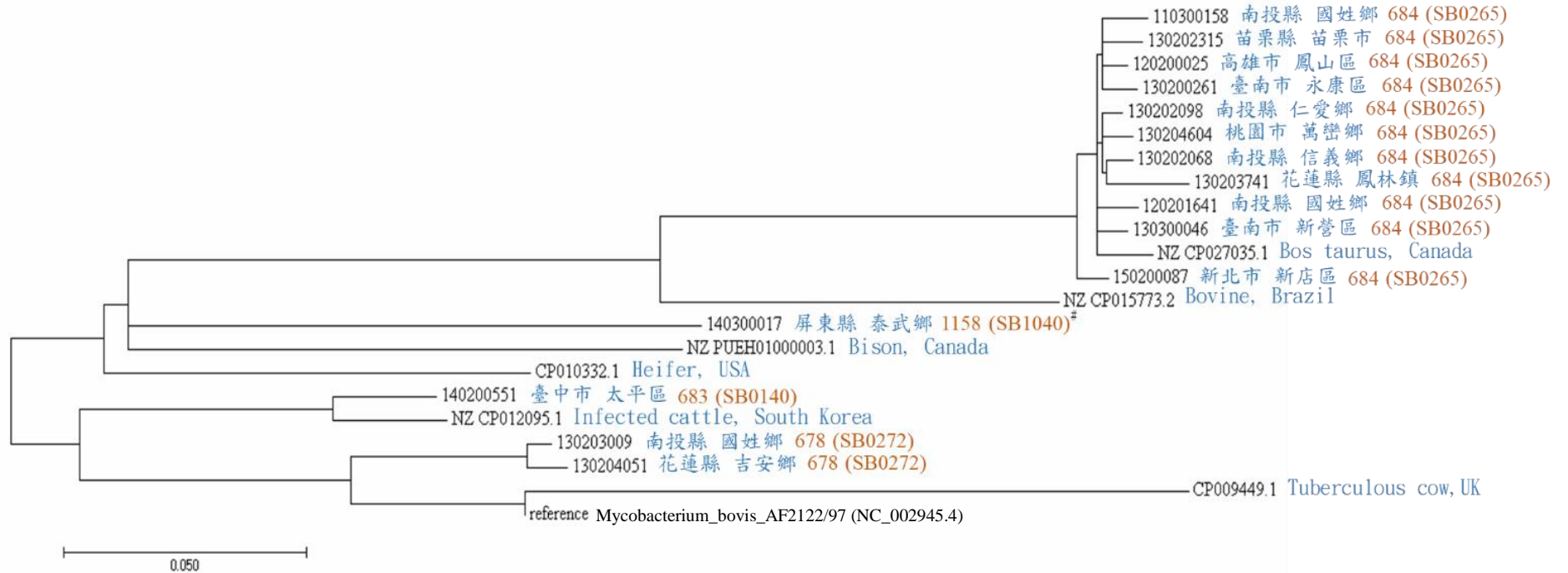
Spoligotypes	MIRU types*	菌株數	物種 (數量)
SB0140	5-2-4-3-4-2-3-2-10-7-3-5	1	cattle (1)
	5-2-4-3-4-2-3-2-10-7-7-5	2	cattle (2)
	5-2-4-3-4-2-3-2-10-7-8-5	1	cattle (1)
SB0265	5-2-2-3-4-2-3-2-11-5-3-3	5	cattle (1); deer (3); goat(1)
	5-2-2-3-4-2-3-2-12-5-3-3	1	deer (1)
SB0272	5-2-3-3-4-2-3-2-9-7-5-5	2	cattle (2)
SB1040	5-2-4-3-3-2-3-2-24-7-7-5	3	cattle (3)

\* MIRU types 之編碼依序為 Locus-26, Locus-39, QUB2163b, Mtub21, QUB-26, Mtub04, QUB18, VNTR4120, VNTR3820, ETR-A, ETR-B and ETR-C 之 repeat number，部分菌株之 QUB3232 結果為無法判讀，故未列入本次分析編碼中。

表十、2017 年度結核病檢驗合格鹿場

地區/縣市別	鹿場數(%) n=180
臺北區	
基隆市	1 (0.6)
北區	
苗栗縣	21 (11.7)
桃園市	3 (1.7)
中區	
南投縣	56 (31.1)
彰化縣	2 (1.1)
臺中市	19 (10.6)
南區	
雲林縣	9 (5.0)
嘉義縣	5 (2.8)
臺南市	35 (19.4)
高屏區	
屏東縣	2 (1.1)
高雄市	18 (10.0)
東區	
花蓮縣	2 (1.1)
離島	
金門縣	7 (3.9)

圖一、全基因體定序分析牛結核菌菌株親緣關係分析



# ST no.(SB no.): ST no.為由 SpolDB4 資料庫定義之 spoligotype 分型名稱;SB no.為由 Mbovis.org 資料庫定義之 spoligotype 分型名稱。