

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-112117

衛生福利部疾病管制署 107 年署內科技研究計畫

計畫名稱：抗藥性結核病監測及預後影響因子探討

107 年 度 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、詹珮君、周如文、楊祥麟、黃淑華、

彭彥婷、馮天怡、朱柏威、劉璟函

執行期間：107 年 1 月 1 日至 107 年 12 月 31 日

目錄

中文摘要.....	- 1 -
英文摘要.....	- 5 -
壹、前言.....	- 10 -
貳、材料與方法.....	- 15 -
參、結果.....	- 19 -
肆、討論.....	- 45 -
伍、結論及建議.....	- 52 -
陸、重要研究成果及具體建議.....	- 53 -
柒、參考文獻.....	- 56 -

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

台灣自 2007 年 5 月成立多重抗藥性結核病 (Multidrug resistant tuberculosis, MDRTB) 醫療照護體系 (Taiwan Multidrug-resistant TB consortium, TMTC) 後，MDR-TB 病人的治療成功率達 82% 以上，相較於 TMTC 開始執行前的世代 51.2% 的治療成功比例成效卓著。另，TMTC 世代的 MDRTB 病人，MDR 新病人開始二線藥物治療後 2 個月培養陰轉率可達 7 成，6 個月可達 9 成，明確減少個案在社區傳播的可能性。因此針對抗藥結核病人即時偵測以提早獲知抗藥情形，並給予有效且完整的用藥，將有助於縮短病人可傳染期，提升癒後以及進一步減少多重抗藥性結核病的傳播。因此 TMTC 的收案對象不僅侷限於 MDRTB 病人，治療結核病的重要藥物 Rifampicin 單一抗藥 (rifampin resistant tuberculosis, RR-TB) 的病人亦於 2011 年開始也納入 TMTC 照護對象。

第一部分成果：2009/1/1 到 2016/9/30 共計 560 位 RR-TB 個案 (人次)，排除最早抗藥檢體採檢日三個月內死亡的個案後 (n=65)，TMTC 組有 207 人 (41.8%)，非 TMTC 組有 288 人 (58.2%)。TMTC 組的收案時效自檢體採檢日期到加入 TMTC 日期的平均月數，從 2010 年的 9.8 個月下降到 2014 年的 2.1 個月。TMTC 和非 TMTC 組的病人在開始有效藥物 2 個月後痰培養陰轉的比例為 84.5% 和 68.1% ($p < 0.001$)，開始有效藥物 24 個月的治療成功的比例在兩組分別為 TMTC : 86% 和非 TMTC : 78.1% ($p = 0.027$)。影響 2 個月痰培養陰轉的

因子經多變項分析調整年齡層、是否為原住民及痰抹片是否為陽性後發現：加入 TMTC (aOR=3.01, 95% CI: 1.87-4.84)及抹片陰性 (aOR=3.28, 95% CI: 2.06-5.21)是重要的因子。顯示加入 TMTC 治療對於病人是否能早期陰轉減少社區的抗藥結核傳播相當重要。

第二部分成果：2010/2/26 至 2017/12/31 期間通報之符合分子抗藥快速檢驗之結核病個案總計 128,857 人，抹片陽性高風險族群個案之分子抗藥快篩執行率分別為：復發：72.8%、MDR-TB 接觸者發病：83.1%、高風險地區：87.9%、高風險國家：56.9%、失敗再治：50.3%及失落再治：60.6%。自 2010 到 2017 年，針對抹片陽性的各個高風險族群的分子抗藥快篩整體執行率、以及即時執行率均呈現明顯上升的趨勢，其中執行率上升最多的為失落再治和具有高風險國家停留/居住史。而 RR/MDR 陽性率在各不同風險族群來看，以 MDR-TB 接觸者發病送驗分子快篩的 RR/MDR 陽性率最高 (抹片陽性者 30.4%，抹片陰性 6.3%)。另外針對 MDR-TB 個案的接觸者 X 光檢查執行率分析，一共納入 2009/2/4 至 2017/12/31 期間 MDR-TB 指標個案 1,242 人次、接觸者 20,672 人次。接觸者第一次到第五次 X 光“即時”檢查執行率依次為：66.4%、49.4%、44.5%、35.3%、21.2%。歷次的 X 光追蹤若在 3 個月內通報為 TB 視為主動發現的 TB 個案，我們發現歷次接觸者 X 光追蹤的活動性結核病發現率可達 56.6 - 99.4/10 萬人，仍是相當重要的主動發現策略。影響 MDR-TB 指標個案之接觸者發病且為 MDR-TB 的相關因子如下：接觸者年齡為 45-64 歲 (aHR=6.66, 95% CI: 2.17 - 20.41)、暴露次數越多 (兩次: aHR= 5.37, 95% CI: 2.19 - 13.15;

三次及以上: aHR=12.41, 95% CI: 4.03 - 38.23)、與指標共同居住 (aHR=4.23, 95% CI: 2.12 - 8.44)、指標個案年紀較輕 (0-24: aHR=8.23, 95% CI: 1.37 - 49.56; 25-44: aHR=8.48, 95% CI: 1.88 - 38.30; 45-64: aHR=5.90, 95% CI: 1.33 - 26.14)及指標個案肺部 X 光有開洞 (aHR=2.59, 95% CI: 1.33 - 5.05)之接觸者, 較易發病成為 MDR-TB。

第三部分成果: 2002/1/1~2017/12/31 期間, 中央傳染病追蹤管理系統中, RR-/MDR-TB 完成治療的 1,747 人中, 44 人復發, 其中 28 人仍有菌株保存且已完成前次與復發基因型比對, 23 人 (82.1%)兩次病程之 RR-/MDR-TB 菌株基因型別相同。藉由回溯式之嵌入型病例對照研究(nested case-control study), 我們以病例: 對照為 1: 4 的方式進行前次完成治療的病歷回顧調查, 收集了病歷所記載的人口學、共病等資訊, 經由條件式邏輯斯回歸分析 (conditional logistic regression model)調整性別、年齡、抗藥為 RR 或 MDR、是否曾經接受 TB 治療、初痰抹片情形、是否加入 TMTC 以及糖尿病與血糖控制情況, 發現影響復發的因子條件包含年齡 <45 歲 (aOR=4.11, 95% CI: 1.08 - 15.65)、MDR (aOR=7.03, 95% CI: 1.20 - 41.27), 曾經接受 TB 治療的病人 (aOR=2.91, 95% CI: 1.17 - 7.24)、初痰抹片陽性 (aOR=6.69, 95% CI: 1.54 - 29.02)、沒有加入 TMTC (aOR=68.71, 95% CI: 9.73 - 485.25)及合併糖尿病且完治後血糖控制不佳 (aOR=11.60, 95% CI: 2.01 - 67.02)。

從本年度研究成果來看, RR-TB 病人自可納入 TMTC 團隊照護以來, 從個案驗痰發現抗藥到收入團隊的時程 (turnaround time)逐漸縮短, 且對於有效藥

物治療二個月的痰培養陰轉率比未加入 TMTC 者高，但較佳的預後和個案的年齡有較高的相關性。同時我們也發現 RR/MDR-TB 高風險族群隨著年代演進，送驗比例和時效皆有顯著進步；依照工作手冊接觸者未發病前的接觸者檢查執行，能順利完成兩年內五次接檢的比例亦有進步，但進步有限，除了考慮進行系統性提示，大量的公衛追蹤 X 光檢查和資料鍵入系統必有時間延遲，因此未來規劃由健保資料勾稽交換接觸者進行 X 光的時間，應可讓公衛個案管理端能夠更精確追蹤尚未完成光檢查之接觸者。此外，RR-/MDR-TB 完成治療後的復發率相對低，且基因分型比對以再活化為主。影響復發的風險因子包括年齡、MDR、曾經接受 TB 治療的病人、沒有加入 TMTC 及糖尿病且完治後血糖控制不佳，此資訊有助於未來完治後追蹤的臨床參考。

Abstract

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

Since May, 2007, the government oriented hospital-based MDR-TB care system "Taiwan Multidrug-resistant TB consortium (TMTC)" has been established to deliver patient-center care for MDR-TB patients. Compared to the treatment success of 51.2% before TMTC established, the 36-month treatment outcome of MDRTB in TMTC has significantly increased to 82%. In addition, the culture conversion rate after initiating second line drugs for 2 months and 6 months in new MDR-TB patients was over 70% and 90%, respectively. The early culture conversion rate would help to reduce the infectious periods of MDR-TB patients and prevent further transmission in the communities. Since 2011, the enrollment of patients into TMTC care system has been expanded to rifampin resistant tuberculosis (RR-TB).

Our study aims to (1) evaluate the timeliness and to analyze the treatment outcomes of RR-TB patients in TMTC or not; (2) to investigate the completeness and timeliness of rapid molecular diagnostics using in at-risk populations for developing MDR-TB and the completeness of chest X-ray follow-up in MDR-TB contacts with 2 years after exposure; (3) to

further differentiate reactivation from reinfection for recurrent RR/MDR-TB patients after completion of treatment and to explore associated factors related to recurrent RR/MDR-TB.

From January 1, 2009 to September 30, 2016, a total of 560 RR-TB patients were enrolled into the first part of our study. Because the enrollment of RR-TB patients into TMTC would be affected by the competing risk of death before obtaining the drug susceptibility results, we conducted the outcome analysis after excluding those who died within 3 months after sputum collection which the mycobacterium isolate was then confirmed as RR-TB. There were a total of 207 (41.8%) patients enrolled into TMTC care. The average turn-around time from sputum collection to TMTC enrollment decreased from 9.8 months in patients who were confirmed as RR-TB before 2010 to 2.1 months in 2014. The culture conversion at 2-month effective treatment in TMTC and non-TMTC group was 84.5% and 68.1% ($p < 0.001$), respectively. The 6-month culture conversion rate was 99% and 97.6% ($p = 0.316$), respectively in TMTC and non-TMTC group. The factors associated with 2-month culture conversion included enrollment into TMTC (aOR=3.01, 95% CI: 1.87 - 4.84) and negative AFB smear at baseline (aOR=3.28, 95% CI: 2.06 - 5.21). The 24-month favorable outcome in TMTC and non-TMTC was 86.0% and 78.1%

($p=0.027$), respectively. Furthermore, factors associated with favorable 24-month outcome were age <25 (aOR=5.17, 95% CI: 1.17 - 22.88), age more than or equal to 45 years and under 65 years old (aOR=2.61, 95% CI: 1.52 - 4.5).

In the second part of our analysis of rapid diagnostics applied in at-risk populations for developing RR/MDR-TB, We identified eligible patients in TB registry from February 26, 2010 to December 31, 2017 and estimated the proportion of LPA performed and yield rate of DR-TB. The average completeness and timeliness of rapid diagnostics (line probe assay, LPA and Xpert) performed in smear AFB positive relapse, MDR-TB contacts, patients from domestic high risk communities, patients with prolong stay in high TB/MDRTB burden countries, treatment after failed and treatment after loss-to-follow-up was 72.8%, 83.1%, 87.9%, 56.9%, 50.3% and 60.6%, respectively. The increase of completeness and timeliness from 2010 to 2017 among all at-risk population was significant (p for trend <0.001 in relapse, MDR-TB contacts, patients from domestic high risk communities, patients with prolong stay in high TB/MDRTB burden countries and p for trend <0.001 in treatment after failed and treatment after loss-to-follow-up). We found the highest yield rate of LPA for RR-/MDR-TB was 30.4% in smear AFB positive MDR contacts

developing active TB whose clinical specimen were tested. For those who had prolong stay in high TB burden countries, the yield rate of RR- or MDR-TB from rapid test was highest in patients who had prolonged stay in China, which was 9.0%.

From 2002 to 2017, we identified 44 (2.5%) recurrent patients from the cohort of 1,747 RR-/MDR-TB patients who had completed anti-TB treatment. Among 44 recurrent patients, twenty-eight patients had paired mycobacterial isolates for genotyping and we found 23 patients (82.1%) with the same genotyping results for their paired strains that demonstrated reactivation for the recurrent episodes. In addition, we conducted a retrospective nested case-control study by case to control ratio of 1:4 through the review of medical records for their treatment before recurrence. The demographic information, drug resistance, TB patient classification based on WHO's definition, and comorbid diseases were collected to investigate the associated factors related to RR-/MDR-TB recurrence. Factors associated with recurrence include age younger than 45 years old (aOR=4.11, 95% CI: 1.08 - 15.65), MDR-TB(aOR=7.03, 95% CI: 1.20 - 41.27), previously treated (aOR=2.91, 95% CI: 1.17 - 7.24), smear AFB positive at baseline (aOR=6.69, 95% CI: 1.54 - 29.02), not enrolled into TMTC care (aOR=68.71, 95% CI: 9.73 - 485.25) and poor

glycemic control after treatment completion (aOR=11.60, 95% CI: 2.01 - 67.02).

壹、前言

結核病雖已有有效的抗結核藥物治療，但仍是全球公共衛生的重大挑戰，依照世界衛生組織估計，每年約有 1,040 萬新發生個案，造成 140 萬人死亡[1]。而在台灣結核病每年有將近 11,000 名新發個案產生[2]。由於結核病治療期長，一般約需 6-9 個月及藥物副作用等因素，常造成病人不規則服藥，是產生續發抗藥性結核病的原因。世衛於 2007 年提出警告，指出「抗藥性肺結核蔓延」更是一個威脅全球的重大公衛問題[3]，建議世界各國推動進階都治 (Directly Observed Treatment, Short-course, plus, DOTS-plus) 以防治多重抗藥性結核病 (Multidrug-resistant TB, MDR-TB)。

以細菌學的角度來看抗藥性結核病產生的原因，是因細菌抗藥基因相關位點突變而引起，但在自然界發生的機率很低，約 $1/10^6$ 可能因為突變而對 Isoniazid (INH) 產生抗藥；Rifampicin (RMP) 的機率更低，約 $1/10^8$ 。所以，要經由突變而產生同時對 INH 和 RMP 抗藥的機率是 $1/10^{14}$ [4]。因此，一般認為多重抗藥性結核病是人為造成的疾病[5]，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，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 抗藥是導致多重抗藥性結核病出現的第一步，病人更需臨床及公衛仔細完善的照護[6]，也因此抗藥性結核的發生及癒後也是評估一個國家結核病防治成效的重要指標之一[7]。

結核病的治療進展在 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 6 個月短程化學治療方式 (INH + RMP + Pyrazinamide 治療 2 個月，再以 INH + RMP 治療 4 個月)[8]，而獲得極大的進展。但是自 90 年代，全世界許多地區的結核病疫情卻都有回升的趨勢，因此，WHO 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)[9]。在 1997 年，WHO 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：原發性多重抗藥的比率是 1.4% (0-14.4%)，但續發性多重抗藥的比率是高達 13% (0-54.4%)，特別是前蘇聯地區[10]。可見以都治策略進行標準化的短程治療顯然不足以控制抗藥結核病的疫情。根據 2016 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 3.9% (95% CI: 2.7 - 5.1%)，續發性多重抗藥的比率更增加為 21% (95% CI: 15 - 28%) [1]。2015 年，全球估計通報 58 萬個 RR/MDR-TB 個案，其中有約 45% 的病人在印度、中國或俄羅斯。整體來說，僅有三成左右的結核病人有進行藥物敏感性檢測，而僅二成的 RR/MDR-TB 確診病人納入治療。而多重抗藥性結核病患之治療成功率約五成，主要的影響因素為高死亡率及病患的失落[1]。

抗藥性檢測以傳統的方式是由培養出結核桿菌，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[11-13]。快速分子抗藥性檢驗對於抗藥結核病診斷相當有幫助的，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，可避免檢測前盛行率過低導致的陽性預測值下降才是經濟又有效。

我國於 2007 年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」，醫療機構於發現疑似病患，應於 24 小時內進行通報。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，基於疾病的嚴重性而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 正式開始要求註記多重抗藥性結核病，包含 2007 年以前個案。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。之後更根據新通報之多重抗藥

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、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（於 2016 年 12 月終止）、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；2017 年 1 月新增重開非復發但曾使用抗結核藥物四週以上、立復黴素單一抗藥結核病之接觸者轉發病個案及宜蘭縣員山鄉、彰化縣大村鄉、雲林縣口湖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快速分子檢驗 (GenoType) 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) 結果為 INH 及 RMP 抗藥，即可確診。

台灣的多重抗藥性結核病新發生個案從 2008 年的 161 位逐步下降至 2016 年的 117 位 [14]。隨著疫情的下降，從多重抗藥性結核病的病人分類我們發現：新病人（未曾接受抗結核藥物治療，一診斷即為多重抗藥性結核病）所佔比例從 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。此外在 2015 年上半年，再治個案所佔比例也有明顯的上升。因此再治病人抗藥性即時監測，以及抗藥性結核病之接觸者落實追蹤，將會是及早發現病人的關鍵 [15]。

為了解全國抗藥性結核病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，接受各醫療院所之資料，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 位 MDR-TB 個案。考量到大部分的醫療院所治療照護多重抗藥性結核病病人的經驗較少，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組成，自疾病管制署提供資源，要求各個醫療照護團隊應依 WHO 所訂診治指引收治多重抗藥性結核病病患 [16]。每一病患收治後需持續積極

治療兩年。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。此外，更進一步於 2011 年新增對立復黴素單一抗藥 (RR)或對任三種抗結核藥物抗藥者為收案對象。一份針對多重抗藥性結核病個案的研究顯示，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, $p < 0.001$)，執行成效顯著[17]。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[15]。在結核病低發生率國家的一項研究顯示立復黴素單一抗藥結核病個案約 67%可治癒，但可高達 13%的個案的個案失落[18]。而在台灣，關於立復黴素單一抗藥結核病個案的治療結果需更多資料。另一呈現結核病照護品質的重要指標為復發。多重抗藥性結核病的復發，可能和前一次療程有相當的關係[19]；也有研究指出，糖尿病可能是影響著多重抗藥性結核病的復發之因子[20]。現階段台灣利用 TMTC 的資料可以看出，倘若多重抗藥性結核病個案的病人分類為復發或失落再治，或個案的菌株為 XDR-TB 或 pre-XDR-TB，或者胸部 X 光有空洞病灶，都增加多重抗藥性結核病的復發[21]。但若沒有將復發個案進行前一次與本次結核菌株的基因型比對，就不易釐清復發個案是再感染或是前次療程的菌株再活躍[22]。

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 月對於立復黴素單一抗藥結核病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立復黴素單一抗藥與多重抗藥性結核病[23]。過去在台灣，立復黴素單一抗藥結核病個案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，在 TMTC 收治立復黴素單一抗藥結核病個案（目前收案比例已逐年上升至 78%），更需要過往立復黴素單一抗藥與多重抗藥性結核病的治療成效，尤其是針對復發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：

本研究為世代追蹤研究，分為三部分：

1. 立復黴素單一抗藥結核病 (RR-TB)個案預後分析

針對 2009/1 至 2016/9 期間之 RR-TB 個案，依是否加入團隊照護醫院分組，並以世代追蹤方式探討其治療二個月與六個月痰陰轉率及預後 (治療成功、失敗、失落、死亡)進行分析。

2. RR/MDR-TB 高風險族群的快速偵測

針對 RR/MDR-TB 的高風險族群，使用快速分子抗藥診斷工具之偵測及接觸者 X 光追蹤成效，包含即時追蹤比例及主動發現個案比例。

3. RR/MDR-TB 復發個案的可能危險因子：

針對 2002/1~2017/12 期間通報、非以排除銷案且對 RMP 抗藥之結核病個案，確認其是否發生復發，探討個案前次治療之人口學特性，潛在疾病與細菌學特性是否有復發相關之危險因子。

2.2 資料收集與分析方法

1. 立復黴素單一抗藥結核病 (RR-TB)個案預後分析：

- 針對通報日期於 2009/1 至 2016/9 期間之結核病確診個案，以疫情資料倉儲 BO 下載細菌學培養及藥物敏感性檢驗結果，篩選出 RR-TB 個案，並取得人口學資訊、痰抹片檢驗情形、胸部 X 光是否具空洞病灶、診斷 RR-TB 時之病人分類及是否合併 ethambutal (EMB)或 streptomycin (SM)抗藥。此外，取得歷次追蹤驗痰結果，以計算在有效藥物使用 2 個月和六個月的痰培養陰轉情形；
- 區分加入團隊和未加入團隊組，使用 chi square test 分析兩組之人口學和結核病診斷臨床表現之差異。
- 另使用 logistic regression model 進一步分析與個案預後相關的影響因子

2. RR/MDR-TB 高風險族群的快速偵測：

(1) 分子快篩執行率：

- 針對通報日期於 2010/2/26 至 2017/12/31 期間之結核病個案 (不論確診與否)，以疫情資料倉儲 BO 下載人口學資訊、銷案原因、痰檢驗資料及接觸者資料等。
- 針對符合高風險族群定義之結核病通報個案，進行快速分子抗藥性檢驗執行率及執行時程之敘述性統計，並分析 RR/MDR-TB 發生率及現有政策定義之高風險族群對於 RR/MDR-TB 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 1。

表 1、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)	2010/02/26~迄今
MDR-TB 接觸者轉發病之個案	2010/02/26~迄今
花蓮萬榮鄉之新發生個案	2010/08/26~迄今
花蓮卓溪鄉之新發生個案	2010/08/26~2016/12/31
花蓮秀林鄉之新發生個案	2010/08/26~2017/12/31
台中潭子區之新發生個案	2012/02/24~2013/04/01
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	2013/04/01~迄今
雲林崙背鄉大有村之新發生個案	2014/02/10~2016/12/31
南投仁愛鄉之新發生個案	2015/11/10~2017/12/31
花蓮吉安鄉、雲林東勢鄉之新發生個案	2015/11/10~迄今
新增各高風險族群 smear (-)個案	2016/01/01~迄今
RR-TB 接觸者轉發病之個案	2017/01/01~迄今
宜蘭員山鄉、彰化大村鄉、雲林口湖鄉之新發生個案	2017/01/01~迄今

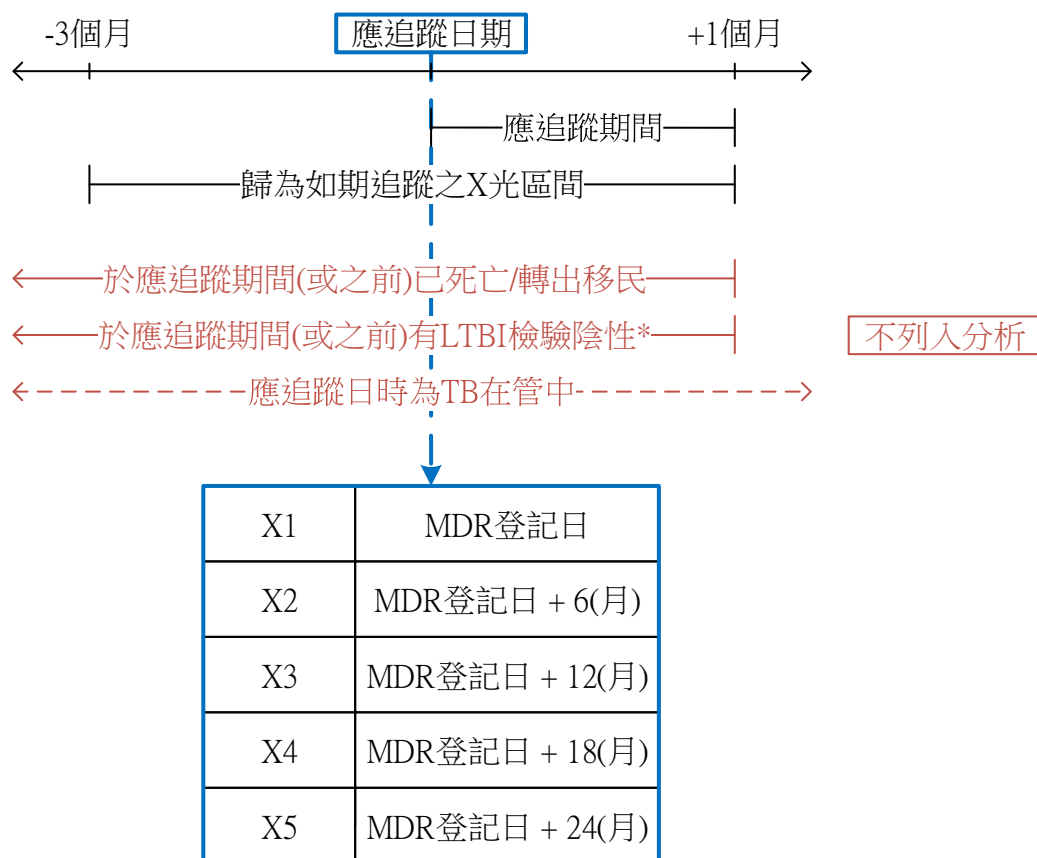
(2) 接觸者追蹤檢查及發病狀況：

- 針對 RR/MDR-TB 登記日於 2009/2/4 至 2017/12/31 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、接觸者基本資料、X 光檢查及潛伏結核感染檢驗相關資料，並下載歷年結核病通報清單，以比對接觸者之發病狀況。
- 計算接觸者檢查之執行率與即時執行率，並進一步分析由此主動追蹤偵測而發現之個案主動發現率。
- RR/MDR-TB 個案之接觸者檢查執行辦法：
 - a. 自 RR/MDR-TB 登記日起 1 個月內，應再次確認其 DR-TB 可傳染期及符合接觸者檢查之對象，接觸者如無最近 3 個月內之胸部 X 光檢查結果，應立即進行檢查；
 - b. 每隔半年進行 1 次胸部 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 RR/MDR-TB 指標個案痰培養陰轉後兩年)或與 RR/MDR-TB 指標個案停止接觸後兩年。如 LTBI 檢驗陰性者，則無需再進行追蹤。
- 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 1)。

- 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 1、接觸者 X 光檢查執行時程定義



3. RR/MDR-TB 復發個案的可能危險因子：

- 針對 2002/1~2017/12 期間通報、且非以排除銷案之結核病個案，以疫情資料倉儲 BO 下載藥敏資料確認其藥物敏感性，針對 RMP 抗藥且復發 (重開非排除)之個案，若能取得前次與此次病程之抗藥性結核菌株，將由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。
- 針對 RR/MDR-TB 復發個案，以回溯性嵌入型病例對照研究法 (nested case-control study)抽取對照組，調閱其臨床常規治療或診斷之病歷，以取得個案該次病程治療之人口學特性、潛在疾病與細菌學特性。並使用 conditional logistic regression model 進行復發可能危險因子之分析。

4. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- (1) 結核病患者的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料 (如姓名、病歷號碼等)也將予以刪除或轉換。
- (2) 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- (3) 若有必要前往醫院抄取病歷資料，則病歷應由專人至各醫院抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，皆發公文請醫院協助，紙本文件亦由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- (4) 所得之明細資料只存於一台個人電腦中，該電腦需輸入密碼才能使用。使用防毒軟體並時時更新防毒軟體與進行電腦掃毒。存放個案資料的檔案夾皆進行加密處理。

參、 結果

目標一：RR-TB 個案治療預後分析與影響預後因子探討

2009/1~2016/9 期間通報且對 Rifampicin 單一抗藥 (rifampin resistant tuberculosis, RR-TB) 之個案，經過與歷史的傳統藥敏與分子檢測藥敏資料庫勾稽檢核，最後總計有 560 人。由於是否加入 TMTc 牽涉是否病人在得知抗藥報告前已經因結核病或其他共病而死亡，因此在排除最早抗藥檢體採檢日後三個月內死亡的 65 名個案 (11.6%) 後，共 495 人納入分析，TMTc 組有 207 人 (41.8%)，非 TMTc 組有 288 人 (58.2%) (如圖 2)。男性 (74.4% vs 63.9%, $p=0.013$) 及抹片陽性 (58.5% vs 49.3%, $p=0.044$) 在 TMTc 組和非 TMTc 組有統計上顯著差異，但在年齡層分佈、是否為原住民、是否曾經接受 TB 治療和胸部 X 光開洞比例在兩組並無統計上顯著差異 (表 2)。

RR-TB 個案於 TMTc 收案率從 2010 年以前的 21.0% 上升至 2014-2016.9 年間的 62.5%，收案時效 (以最早抗藥證據之採檢日期計算平均月數) 則從 9.8 個月降至 2.1 個月。對於 RR-TB，結核病診治指引建議須使用十八個月的治療期程，但我們發現 TMTc 組的病人有 77.8% 達到十八個月的治療期程，非 TMTc 組僅 41.7% 治療達十八個月。治療成效部分，TMTc 和非 TMTc 組的開始有效藥物 2 個月後痰培養陰轉比例為 84.5% 和 68.1% ($p<0.001$)、6 個月痰培養陰轉比例為 99.0% 和 97.6% ($p=0.316$)、開始有效藥物 24 個月治療成功比例為 86.0% 和 78.1% ($p=0.027$)。圖 3 呈現了 RR-TB 個案在 TMTc 和非 TMTc 組中，開始有效藥物後的每個月陰轉情形。

影響開始有效藥物 2 個月痰培養陰轉的因素經多變項分析調整年齡層、是否為原住民及痰抹片是否為陽性後發現：加入 TMTc (aOR=3.01, 95% CI: 1.87 - 4.84) 及抹片陰性 (aOR=3.28, 95% CI: 2.06 - 5.21) 是重要的因子。顯示加入 TMTc 治療以及初痰抹片是否為陽性對於病人是否能早期陰轉減少社區傳播相當重要 (表 3)。另對 24 個月是否治療成功，調整年齡層、是否為原住民及是否使用 Fluoroquinolones (FQs) 藥物，則發現年齡 (<25:

aOR=5.17, 95% CI: 1.17 - 22.88、45-64: aOR=2.61, 95% CI: 1.52 - 4.50)是重要的因子。

圖 2、RR-TB 個案於 TMTC 收案情形

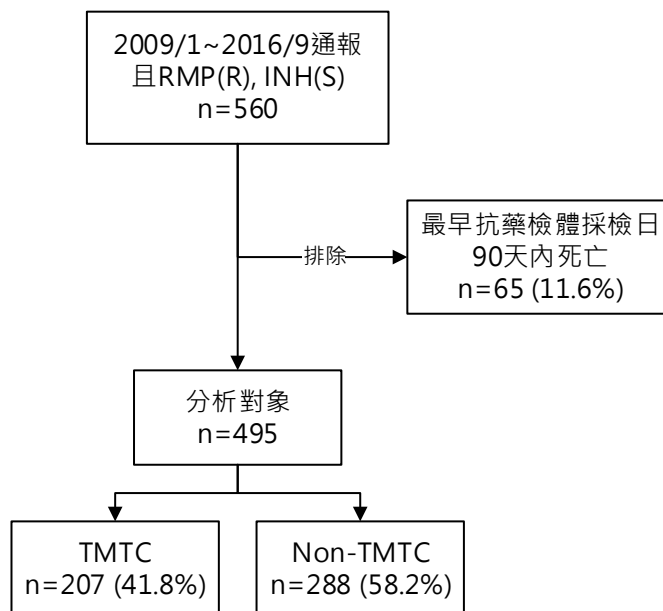


圖 3、RR-TB 個案開始有效藥物後的每個月陰轉情形

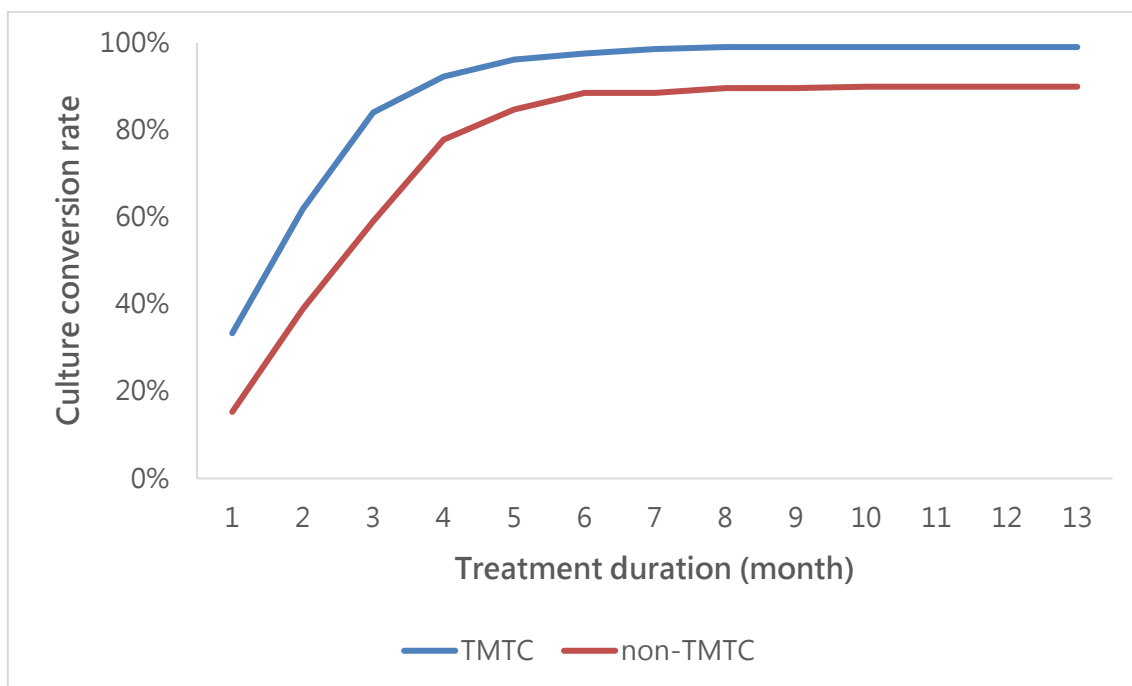


表 2、RR-TB 個案之人口學特性及療程相關風險因子

	TMTC		Non-TMTC		total	p value
	n	%	n	%		
Total	207	41.8%	288	58.2%	495	
Gender						
female	53	25.6%	104	36.1%	157	
male	154	74.4%	184	63.9%	338	0.013
Age group (years)						
<25	15	7.3%	18	6.3%	33	
25-44	33	15.9%	64	22.2%	97	
45-64	98	47.3%	119	41.3%	217	
≥65	61	29.5%	87	30.2%	148	0.305
Ethnicity						
non- aboriginal	179	86.5%	264	91.7%	443	
aboriginal	28	13.5%	24	8.3%	52	0.063
year of notification						
before Dec. 31, 2010	33	15.9%	124	43.1%	157	
Jan. 1, 2011 - Dec. 31, 2013	74	35.8%	104	36.1%	178	
Jan. 1, 2014 - Sep. 30, 2016	100	48.3%	60	20.8%	160	<0.001
Turn-around time of TMTC enrollment (months) by year of notification						
before Dec. 31, 2010		9.8				
Jan. 1, 2011-Dec. 31, 2013		3.2				
Jan. 1, 2014-Sep. 30, 2016		2.1				
Case classification						
new	148	71.5%	200	69.4%	348	
previously treated	59	28.5%	88	30.6%	147	0.622
Cavitation at baseline						
yes	45	21.7%	69	24.0%	114	
no	162	78.3%	219	76.0%	381	0.563
Smear at the time of registration						
positive	121	58.5%	142	49.3%	263	
negative	86	41.6%	146	50.7%	232	0.044
初始抗藥情形 (取有效藥 2 個月內採檢之藥敏資料)						
Ethambutol (EMB)						
S	193	93.2%	247	85.8%	440	
R	9	4.4%	17	5.9%	26	0.355
missing	5	2.4%	24	8.3%	29	-
Streptomycin (SM)						
S	181	87.4%	234	81.3%	415	
R	21	10.1%	30	10.4%	51	0.740
missing	5	2.4%	24	8.3%	29	-

Fluoroquinolones (FQs)						
S	94	45.4%	81	28.1%	175	
R	2	1.0%	5	1.7%	7	0.258*
missing	111	53.6%	202	70.1%	313	-
Second-line injectable agents (SLI)						
S	76	36.7%	46	16.0%	122	
R	5	2.4%	4	1.4%	9	0.731*
missing	126	60.9%	238	82.6%	364	-
Rifabutin (RBT)						
S	16	7.7%	17	5.9%	33	
R	47	22.7%	39	13.5%	86	0.546
missing	144	69.6%	232	80.6%	376	-
綜合抗藥情形 (取該次病程所有藥敏資料)						
Ethambutol (EMB)						
S	194	93.7%	253	87.9%	447	
R	9	4.4%	19	6.6%	28	0.243
missing	4	1.9%	16	5.6%	20	-
Stretomycin (SM)						
S	182	87.9%	238	82.6%	420	
R	21	10.1%	34	11.8%	55	0.468
missing	4	1.9%	16	5.6%	20	-
Fluoroquinolones (FQs)						
S	95	45.9%	83	28.8%	178	
R	2	1.0%	6	2.1%	8	0.155*
missing	110	53.1%	199	69.1%	309	-
Second-line injectable agents (SLI)						
S	77	37.2%	50	17.4%	127	
R	5	2.4%	7	2.4%	12	0.230*
missing	125	60.4%	231	80.2%	356	-
Rifabutin (RBT)						
S	16	7.7%	17	5.9%	33	
R	47	22.7%	43	14.9%	90	0.713
missing	144	69.6%	228	79.2%	372	-

* by fisher analysis

表 3、(a)RR-TB 個案開始有效藥 2 個月是否痰培養陰轉，及(b)24 個月是否治療成功之影響因子分析

(a)

	total	Culture conversion n=371		Non-conversion n=124		univariate		multivariate	
		N	%	N	%	OR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value
TMTC									
TMTC	207	175	84.5%	32	15.5%	2.57 (1.64-4.03)	<0.001	3.01 (1.87-4.84)	<0.001
non-TMTC	288	196	68.1%	92	31.9%	1		1	
Gender									
female	157	119	75.8%	38	24.2%	1.07 (0.69-1.66)	0.767		
male	338	252	74.6%	86	25.4%	1			
Age group (years)									
<25	33	29	87.9%	4	12.1%	1.84 (0.60-5.65)	0.284	1.93 (0.60-6.18)	0.272
25-44	97	69	71.1%	28	28.9%	0.63 (0.35-1.14)	0.123	0.63 (0.33-1.18)	0.149
45-64	217	155	71.4%	62	28.6%	0.64 (0.39-1.05)	0.074	0.64 (0.38-1.08)	0.096
≥65	148	118	79.7%	30	20.3%	1		1	
Ethnicity									
non- aboriginal	443	329	74.3%	114	25.7%	0.69 (0.33-1.41)	0.309	0.55 (0.25-1.20)	0.133
aboriginal	52	42	80.8%	10	19.2%	1		1	
Case classification									
new	348	263	75.6%	85	24.4%	1.12 (0.72-1.74)	0.621		
previously treated	147	108	73.5%	39	26.5%	1			
Cavitation at baseline									
yes	114	74	64.9%	40	35.1%	1			
no	381	297	78.0%	84	22.0%	1.91 (1.21-3.01)	0.005		
Smear at baseline									
positive	263	175	66.5%	88	33.5%	1		1	
negative	232	196	84.5%	36	15.5%	2.74 (1.77-4.24)	<0.001	3.28 (2.06-5.21)	<0.001
use of Fluoroquinolones (FQs)_累計用藥>=30 天 且 在診斷收痰日+30 天前開始用藥									
yes	38	32	84.2%	6	15.8%	1.86 (0.76-4.55)	0.176		
no/unknown	457	339	74.2%	118	25.8%	1			

初始抗藥情形 (取有效藥 2 個月內採檢之藥敏資料)

Ethambutol (EMB)

S/unknown	469	350	74.6%	119	25.4%	0.70 (0.26-1.90)	0.484
R	26	21	80.8%	5	19.2%	1	

Streptomycin (SM)

S/unknown	444	334	75.2%	110	24.8%	1.15 (0.60-2.20)	0.676
R	51	37	72.5%	14	27.5%	1	

Fluoroquinolones (FQs)

S/unknown	488	365	74.8%	123	25.2%	0.50 (0.06-4.15)	0.517
R	7	6	85.7%	1	14.3%	1	

Second-line injectable agents (SLI)

S/unknown	486	364	74.9%	122	25.1%	0.85 (0.18-4.16)	0.844
R	9	7	77.8%	2	22.2%	1	

Rifabutin (RBT)

S/unknown	409	301	73.6%	108	26.4%	0.64 (0.36-1.15)	0.132
R	86	70	81.4%	16	18.6%	1	

綜合抗藥情形 (取該次病程所有藥敏資料)

Ethambutol (EMB)

S/unknown	467	349	74.7%	118	25.3%	0.81 (0.32-2.04)	0.649
R	28	22	78.6%	6	21.4%	1	

Streptomycin (SM)

S/unknown	440	334	75.9%	106	24.1%	1.53 (0.84-2.81)	0.166
R	55	37	67.3%	18	32.7%	1	

Fluoroquinolones (FQs)

S/unknown	487	365	74.9%	122	25.1%	1.00 (0.20-5.01)	0.997
R	8	6	75.0%	2	25.0%	1	

Second-line injectable agents (SLI)

S/unknown	483	363	75.2%	120	24.8%	1.51 (0.45-5.11)	0.505
R	12	8	66.7%	4	33.3%	1	

Rifabutin (RBT)

S/unknown	405	300	74.1%	105	25.9%	0.77 (0.44-1.33)	0.341
R	90	71	78.9%	19	21.1%	1	

(b)

	total	Treatment success n=403		Non-success n=92		univariate		multivariate	
		N	%	N	%	OR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value
TMTC									
TMTC	207	178	86.0%	29	14.0%	1.72 (1.06-2.78)	0.028	1.65 (0.94-2.87)	0.079
non-TMTC	288	225	78.1%	63	21.9%	1		1	
Gender									
female	157	131	83.4%	26	16.6%	1.22 (0.74-2.01)	0.430		
male	338	272	80.5%	66	19.5%	1			
Age group (years)									
<25	33	31	93.9%	2	6.1%	6.14 (1.41-26.82)	0.016	5.17 (1.17-22.88)	0.031
25-44	97	76	78.4%	21	21.6%	1.43 (0.79-2.62)	0.240	1.30 (0.70-2.42)	0.404
45-64	217	190	87.6%	27	12.4%	2.79 (1.63-4.78)	<0.001	2.61 (1.52-4.50)	<0.001
>=65	148	106	71.6%	42	28.4%	1		1	
Ethnicity									
non- aboriginal	443	354	79.9%	89	20.1%	0.24 (0.07-0.80)	0.020	0.30 (0.09-1.00)	0.051
aboriginal	52	49	94.2%	3	5.8%	1		1	
Case classification									
new	348	283	81.3%	65	18.7%	0.98 (0.60-1.61)	0.935		
previously treated	147	120	81.6%	27	18.4%	1			
Cavitation at baseline									
yes	114	96	84.2%	18	15.8%	1			
no	381	307	80.6%	74	19.4%	0.78 (0.44-1.37)	0.383		
Smear at baseline									
positive	263	216	82.1%	47	17.9%	1			
negative	232	187	80.6%	45	19.4%	0.90 (0.58-1.42)	0.663		
是否使用 Fluoroquinolones (FQs)_全病程 且 累計用藥>=30 天									
yes	235	195	83.0%	40	17.0%	1.22 (0.77-1.92)	0.395	0.94 (0.55-1.59)	0.803
no/unknown	260	208	80.0%	52	20.0%	1		1	

目標二-Part1：RR/MDR-TB 高風險族群快速分子藥敏篩檢成效

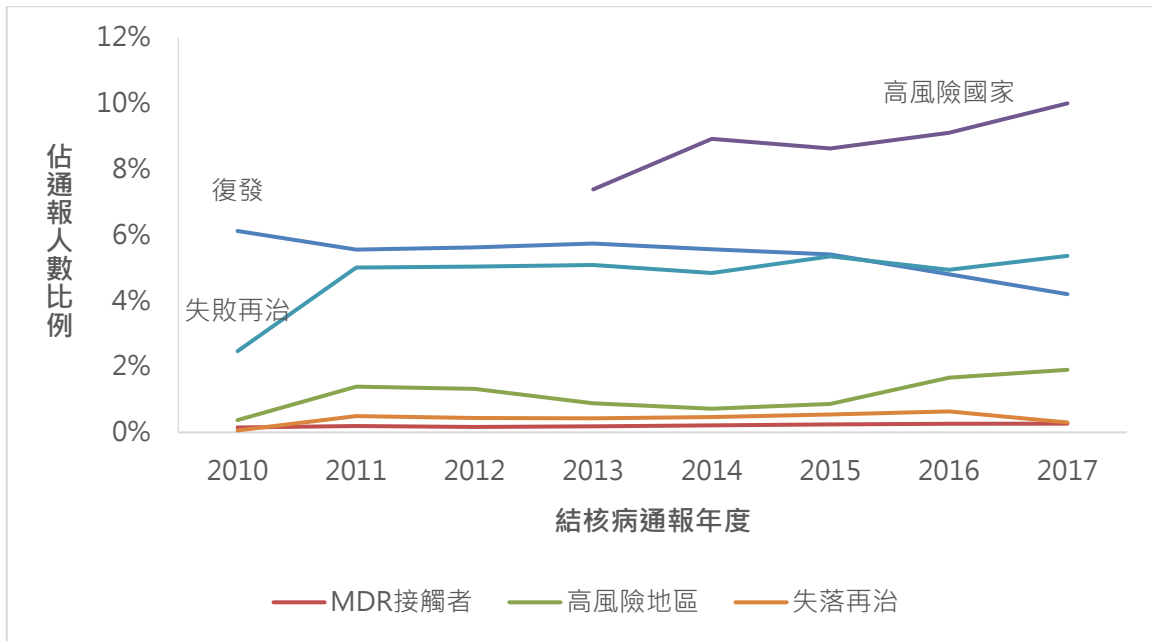
此分析以分子快篩是否完整為研究目標，故篩檢的母數皆以通報有紀錄的病人為分母，不因為後來病人是否確診為結核病而有影響，是故高危險群的個案數，都會較該年度確診的高危險群個案來得多。

2010/2/26 至 2017/12/31 期間通報之結核病個案總計 128,857 人，復發共 6,970 人 (5.4%)、MDR-TB 接觸者發病共 264 人 (0.2%)、高風險地區共 1,413 人 (1.2%)、高風險國家共 6,549 人 (2013 年 4 月開始執行，佔 2013-2017 年度約 8.8%)及失敗再治共 6,140 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之個案，佔 2010-2017 年度約 4.8%)、失落再治共 544 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之個案，佔 2010-2017 年度約 0.42%) (如圖 4)。高風險國家之通報個案所佔比例逐年漸增。

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 6,140 人中，有 5,930 人 (96.6%)為抹片陽性，而另外的 210 人 (3.4%)則為用藥四個月後抹片陰性但有培養陽性且菌種鑑定確認為結核分枝桿菌。若考慮抹片陽性的 5,930 人其後續的培養結果，其中大部分的個案 (5,647 人, 95.2%)為培養陰性或為非結核分枝桿菌，僅 283 人 (4.8%)有培養陽性且菌種鑑定確認為結核分枝桿菌。

各族群抹片陽性個案之分子快篩執行率分別為：復發 72.8%、MDR-TB 接觸者發病 83.1%、高風險地區 87.9%、高風險國家 56.9%、失敗再治 50.3%及失落再治 60.6% (如圖 5)。若看 7 日內之分子快篩執行率，復發 57.6%、MDR-TB 接觸者發病 75.9%、高風險地區 82.0%、高風險國家 45.9%、治療失敗 32.0%及失落再治 43.9% (考量檢驗耗費時間，失落/失敗看 14 日內之快篩資料)，圖 6 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 (失落/失敗再治為 14 日內)之執行率。

圖 4、高風險族群分年分布情形

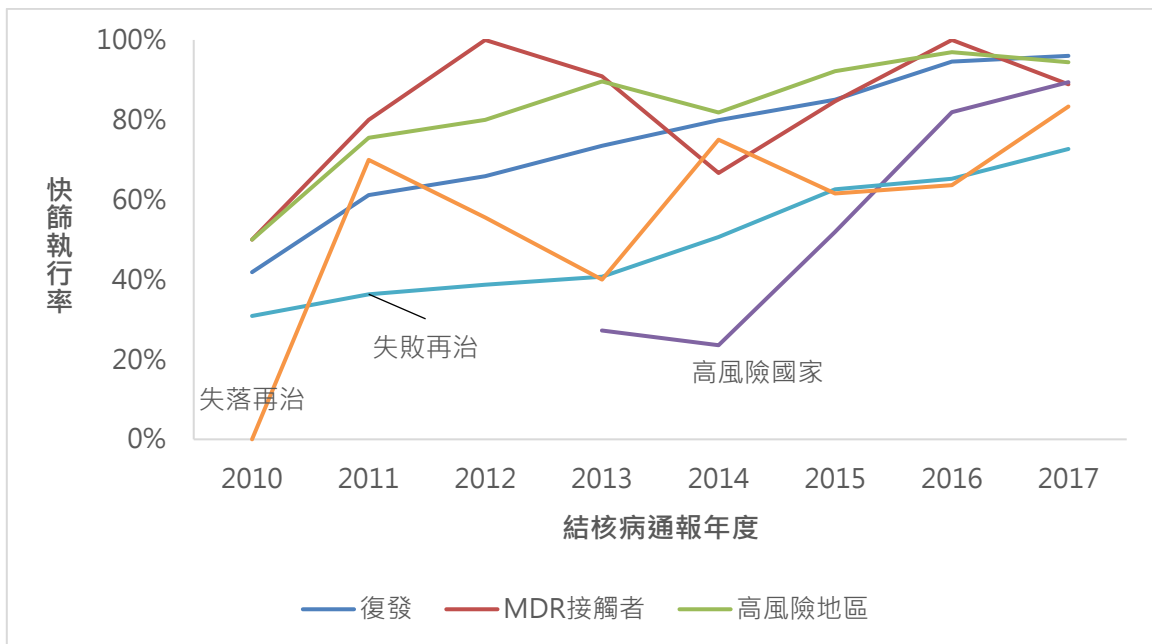


註1. 高風險地區於 2010/8/26、高風險國家於 2013/4/1 日開始執行分子快篩。

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 之後通報的個案，故發生在 2010 年的失敗再治及失落再治比例會較少。

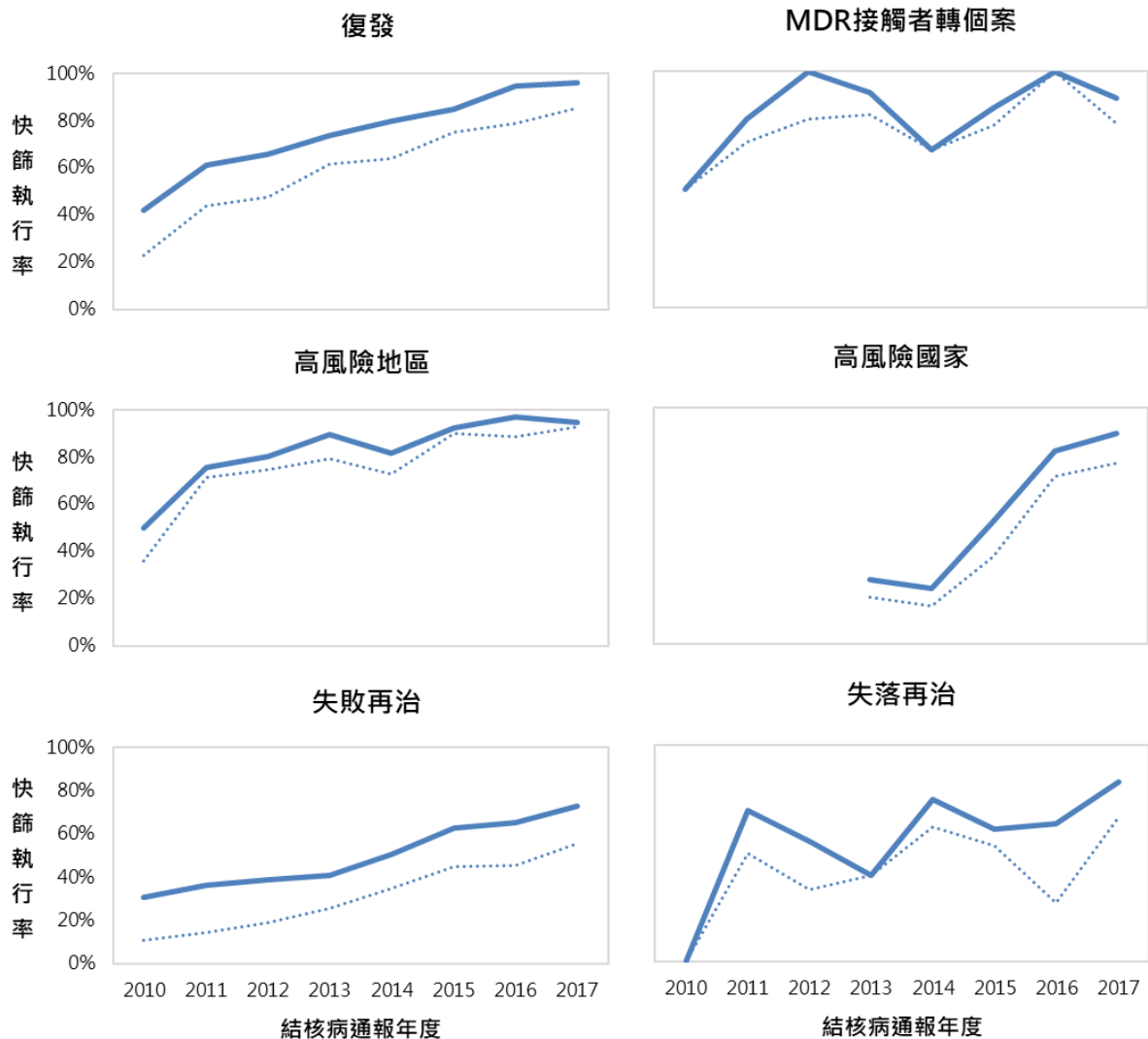
圖 5、高風險族群抹片陽性個案之分子快篩執行率



註 1. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

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

圖 6、高風險族群抹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。

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: <0.001, chi-square trend test)；而治療中發生需即時得知是否產生 RR 或 MDR 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: <0.001, chi-square trend test)。此外七日內應送驗的執行率在通報即應快篩的四個族群和治療中發生需即時得知是否產生 RR 或 MDR 的兩個族群，亦有顯著上升。

各族群抹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 2.6%、MDR-TB 接觸者發病 24.6%、高風險地區 4.0%、高風險國家 3.4%、失敗再治 0.8% 及失落再治 2.5%。而檢驗結果為 RR-TB 之比例則為：復發 2.6%、MDR-TB 接觸者發病 5.8%、高風險地區 1.9%、高風險國家 1.8%、失敗再治 1.5%及失落再治 5.0% (如圖 7)。抹片陰性個案之抗藥性檢出率相較陽性個案低的許多，檢驗結果為 MDR-TB 之比例如下 (僅看 2016 年政策開始執行後之資料)：復發 0.8%、MDR-TB 接觸者發病 6.3%、高風險地區 0.4%、高風險國家 0.1%、失敗再治 0.0%及失落再治 3.7%。而檢驗結果為 RR-TB 之比例則為：復發 1.0%、MDR-TB 接觸者發病 0.0%、高風險地區 0.0%、高風險國家 0.4%、失敗再治 4.2%及失落再治 0.0% (如圖 8)。

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。各高風險族群中，不分抹片結果，MDR-TB 接觸者發病個案有最高的 MDR-TB 比率 (17.0%)，而復發 (2.7%)及高風險地區 (2.3%)次之，檢出率也和最後中央 MDR-TB 註記情形是相仿的 (如圖 9)。

圖 7、抹片陽性個案分子快篩檢出之抗藥情形

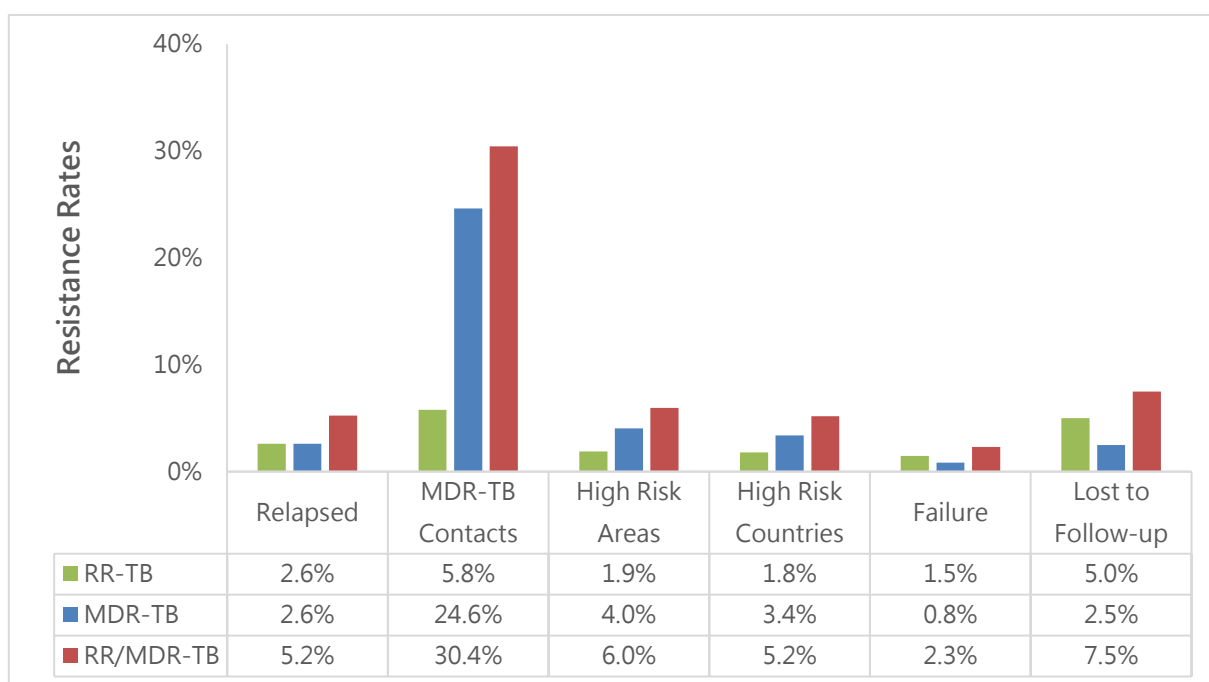


圖 8、抹片陰性個案分子快篩檢出之抗藥情形 (僅看 2016 年以後發生之高風險個案)

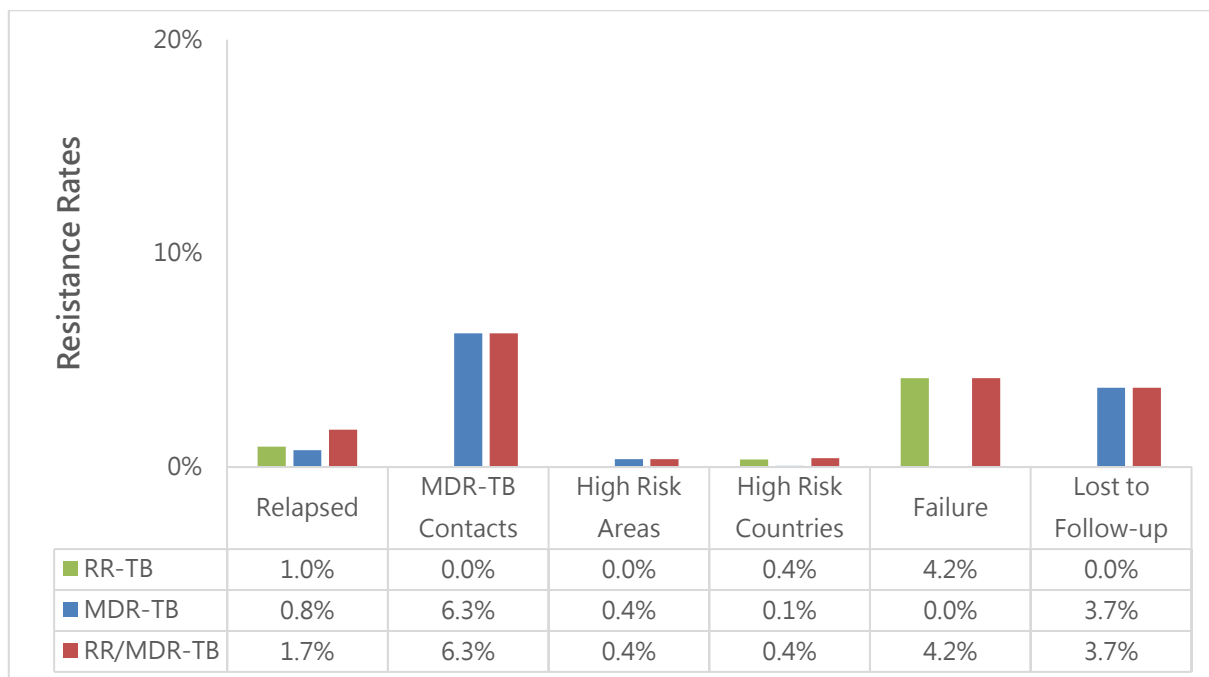
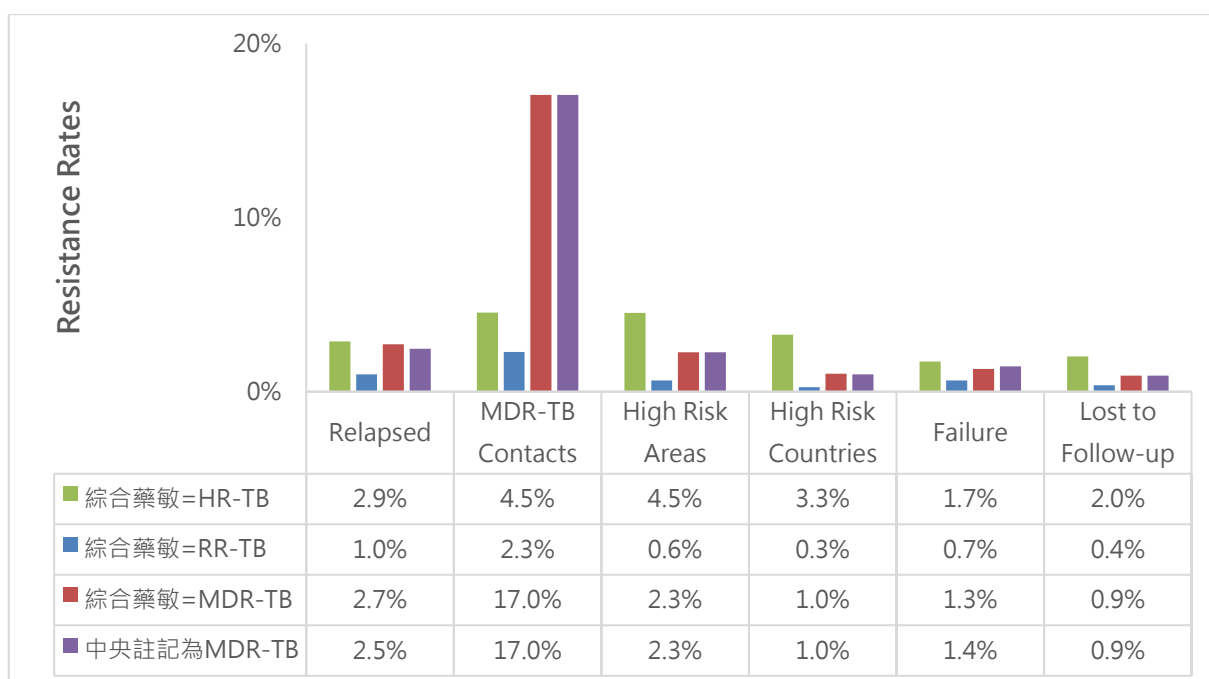


圖 9、各高風險族群綜合藥敏及中央 MDR-TB 註記情形



近一步分析高風險國家中，各國家的分布及抗藥情形：印尼的結核病確診個案數最多 (1,721 人)，中央註記 MDR-TB 人數則以中國 (31 人)及越南 (19 人)最多。在 TB 確診個案

中，確診並於中央註記 MDR-TB 的比例以中國 3.6%及緬甸 3.4%最高；而由抹片陽性個案分子快篩檢驗 RR/MDR 陽性率來看，則為中國 9.0%、菲律賓 6.5%、泰國 3.8%和緬甸 3.8%最高 (如表 4)。

若依身分別來看，高風險國家中以外籍勞工/非勞工 (由於 2017 年開始在政策上對於勞工的定義有所改變，僅對於有在台灣加保勞工保險者，才將其定義為勞工，可能造成分類上的差異，故本次分析將兩者合併)人數最多 (5,254 人)，但其抹片闕漏比例最高且抹片陽性分子快篩執行率最低 (46.2%)。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)在高風險國家中僅佔 6.9% (455 人)，但抹片陽性個案分子快篩檢驗 RR/MDR 陽性率卻最高 (9.5%)，而在 TB 確診個案中，則有 2.2%最終確診並於中央註記 MDR-TB，略低於台商 3.5%，高於外勞 0.7% (表 5)。此外，由於抹片陽性送驗政策執行多年可觀察不同年度的趨勢，高風險國家中，各身分別之執行率皆隨年代增加，尤其外籍勞工/非勞工呈現明顯的進步 (表 6)，但抹片資料闕漏情形仍需加強。

表 4、高風險國家族群中，依國家別之抗藥分布

國家	TB 通報數	TB 確診個案數		S+分子檢驗 RR/MDR 陽性率		所有確診 MDR-TB 註記 (TB 確診比例%)	
	n	n	%	n	% ¹	n	% ²
中國	958	873	91.1%	20	9.0%	31	3.6%
越南	1344	991	73.7%	3	2.8%	19	1.9%
菲律賓	1226	893	72.8%	3	6.5%	8	0.9%
泰國	600	332	55.3%	1	3.8%	3	0.9%
緬甸	98	88	89.8%	1	3.8%	3	3.4%
印尼	2273	1721	75.7%	1	0.8%	1	0.1%
其他	50	46	92.0%	0	0.0%	0	0.0%
總計	6549	4944	75.5%	29	5.2%	65	1.3%

註1. 分子藥敏百分比計算之分母為各國家抹片陽性且有送驗分子快篩之個案數。

註2. 所有確診 MDR-TB 註記百分比計算之分母為各國家確診個案數。

表 5、2013-2017 年高風險國家族群中，各身份別之檢驗及抗藥情形

國家	TB 通報數	通報個案		TB 確診個案數		smear(+)分子快篩執行率		smear(+)分子檢驗 RR/MDR 陽性率		TB 確診個案中，中央 MDR-TB 註記情形	
		smear 闕漏比例		n	%	n	% ¹	n	% ²	n	%
	n	%									
外籍勞工/非勞工	5254	192	3.7%	3738	71.1%	255	46.2%	8	3.1%	28	0.7%
新住民	455	7	1.5%	415	91.2%	74	56.9%	7	9.5%	9	2.2%
台商	840	12	1.4%	791	94.2%	230	76.7%	14	6.1%	28	3.5%
總計	6549	211	3.2%	4944	75.5%	559	56.9%	29	5.2%	65	1.3%

註1. 分母為抹片陽性個案數。

註2. 分母為抹片陽性且有送驗分子快篩之個案數。

表 6、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

通報年度	高風險國家 總人數	各身份別佔比			smear 闕漏			smear(+)			smear(+)快篩執行率		
		外籍勞工 /非勞工	新住民	台商	外籍勞工 /非勞工	新住民	台商	外籍勞工 /非勞工	新住民	台商	外籍勞工 /非勞工	新住民	台商
2013	987	83.5%	8.3%	8.2%	3.9%	2.4%	2.5%	10.9%	30.5%	39.5%	17.8%	16.0%	62.5%
2014	1500	84.3%	7.1%	8.6%	4.7%	0.9%	1.6%	9.1%	30.2%	34.1%	13.9%	28.1%	45.5%
2015	1360	79.6%	7.4%	12.9%	3.0%	3.0%	1.7%	12.6%	25.7%	39.2%	37.5%	73.1%	72.5%
2016	1345	76.4%	6.3%	17.2%	2.4%	1.2%	0.9%	9.6%	31.8%	34.1%	74.7%	81.5%	91.1%
2017	1357	77.7%	6.0%	16.4%	4.0%	0.0%	1.4%	10.6%	24.7%	34.2%	87.5%	100.0%	89.5%
總計	6549	80.2%	6.9%	12.8%	3.7%	1.5%	1.4%	10.5%	28.6%	35.7%	46.2%	56.9%	76.7%

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 10。另整體來說，歷年確定的 MDR-TB 個案經由快速分子檢驗得到 MDR 抗藥性結果的比例在 2013 年以前為 30.4%，在 2014 年到 2017 年上升到 40.3%，其中又以國內高風險地區族群已達 66.7% 以上的確診 MDR-TB 為經由分子快篩而發現的個案。

圖 10、結核病系統快速檢驗提醒畫面

TAIWAN CDC Alert DailyView PersonalView HospView CrossTable Code

結核病每日疫情綜覽 (2017/11/16)

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：

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

[提醒] 符合 Xpert 送驗之高風險個案 (境外經常停留高負擔國家) 33人

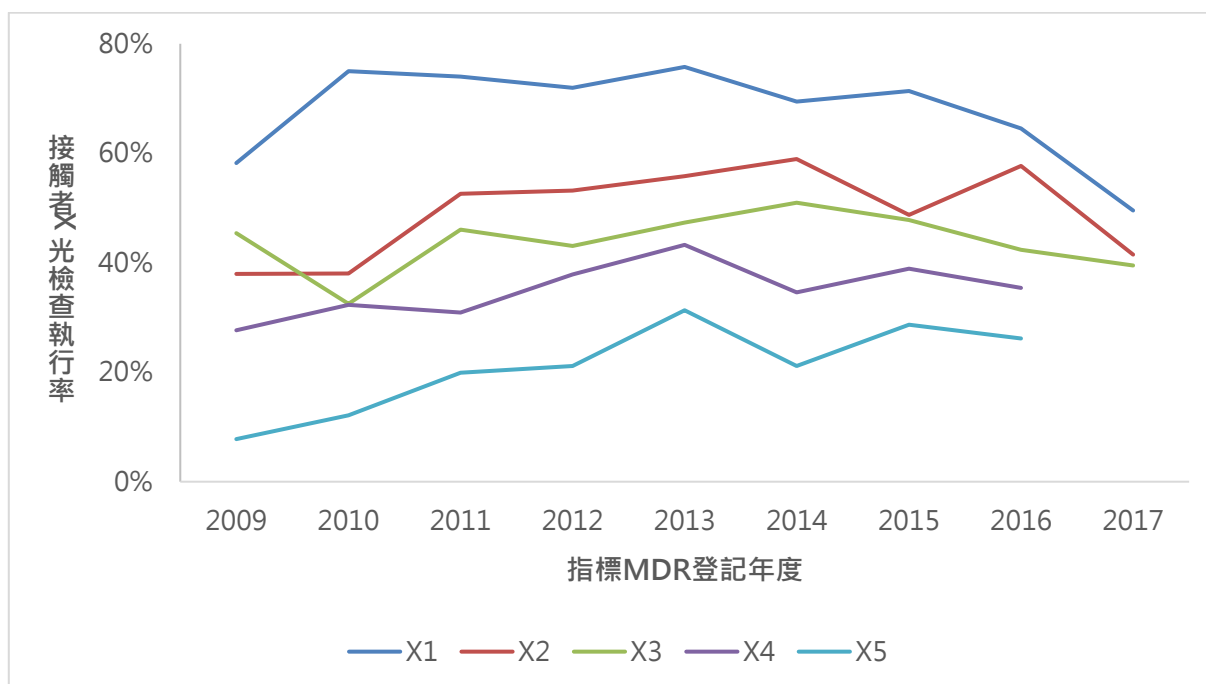
縣市別	出生年	建檔日	通報醫院	醫院醫師	地段	重開日	MDR	死亡日	銷案日
台北市	1946	2018/11/10	1101100011	楊	陳				
台北市	1975	2018/11/09	0101180036	戴	林				
台北市	1951	2018/11/16	0401180014	黃	葉				
台中市	1990	2018/10/05	0936060016	林	王				
台中市	1982	2018/11/08	0936050029	林	方				
台中市	1991	2018/11/08	0117030010	楊	莊				
台中市	1996	2018/11/01	0117030010	楊	宋				
台中市	1991	2018/11/09	0936050029	楊	游				
台南市	1980	2018/11/13	0141270019	周	江				
台南市	1990	2018/11/05	0141270019	張 & 371;	陳				
台南市	1987	2018/11/12	0141270019	陳	方				
高雄市	1965	2018/11/08	0141270019	吳	張				

目標二-Part2：MDR-TB 接觸者追蹤成效

2009/2/4~2017/12/31 期間，於中央註記為 MDR-TB 之個案總計 1,242 人次 (一人可能多次重開結核病且註記 MDR-TB)，33 人次 (2.7%)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 1,209 人次、相關之接觸者共 20,672 人次。

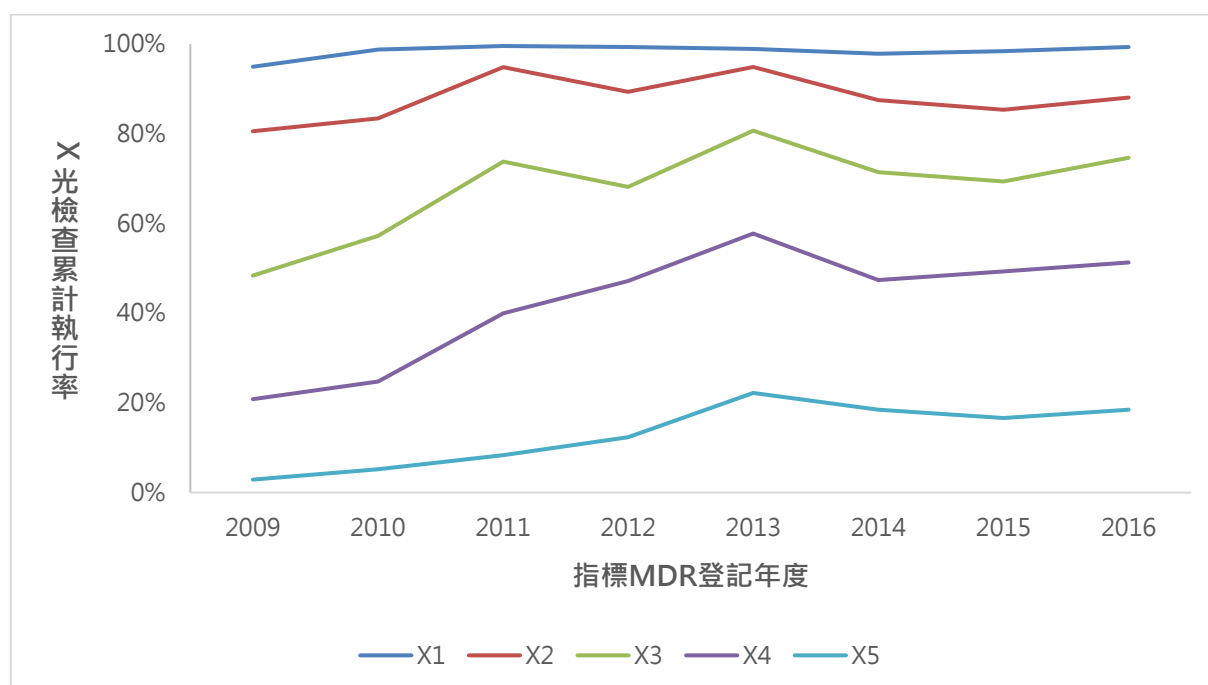
MDR-TB 之接觸者，依工作手冊應於指標 MDR 登記日起一個月內完成胸部 X 光檢查，並每隔半年進行一次追蹤檢查至滿兩年，按規 X 光檢查執行率依次如下：第一次 X 光檢查為 66.4%、第二次為 49.4%、第三次為 44.5%、第四次為 35.3%、第五次為 21.2% (如圖 11)。

圖 11、歷年 MDR-TB 接觸者之按規 X 光追蹤檢查執行率



另外，我們試著去除時間篩選，單純看指標 MDR 登記日後 25 個月內，接觸者 X 光檢查累計次數。分析定義如下：指標 MDR 登記日已滿 25 個月之接觸者，去除期間已通報 TB 或死亡者，在指標 MDR 登記日前 3 個月至指標 MDR 登記日後 25 個月之間的 X 光檢查累計次數（若同一日期有兩筆 X 光檢查資料，僅會計算為一次）。未篩選 X 光執行時程之執行率，第一次 X 光檢查之執行率提升為 98.4%、第二次為 87.9%、第三次為 68.1%、第四次為 42.7%、第五次為 13.4%，圖 12 呈現了依指標 MDR 登記年度區分之接觸者 X 光檢查累計執行情形。

圖 12、歷年 MDR-TB 接觸者之累計 X 光追蹤檢查執行率



備註：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。

在 20,672 人次的接觸者中，211 人次 (1.02%) 發病、46 人次 (0.22%) 發病且為 MDR-TB。若將接觸者歸人計算，19,686 名接觸者中，195 人 (0.99%) 發病、38 人 (0.19%) 發病且為 MDR-TB。若我們以：接受接觸者 X 光檢查日之後三個月內被通報視為主動發現個案，則歷次的完成接觸者 X 光的主動發現約為 56.6 - 99.4/10 萬人。

2017 年開始，RR-TB 指標個案之接觸者檢查同 MDR-TB 指標辦法辦理，於是我們今年新增 RR-TB 指標個案為分析對象。2017/1~2017/12 期間，於中央註記為 RR-TB 之個案總計 74 人次（一人可能多次重開結核病且註記 RR-TB），6 人次（8.1%）在該次病程並無相關接觸者資料，最後進入分析之 RR-TB 指標個案共 68 人次、相關之接觸者共 1,144 人次。由於追蹤時間較短，僅看 X1 檢查執行率，為 74.2%。

關於接觸者發病情形，由於 RR-TB 指標個案接觸者觀察時間較短，故本分析僅針對 MDR-TB 指標個案之接觸者檢視其發病情形。在 19,686 名接觸者中，195 人（0.99%）發病、38 人（0.19%）發病且為 MDR-TB。利用 Cox proportional hazard model 針對危險因子執行相關性檢定及多變項分析觀察其影響程度（如表 7）。單變項分析發現，以接觸者年齡為 45-64 歲、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、指標個案痰抹片陽性及指標個案肺部 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，仍可發現以接觸者年齡為 45-64 歲（aHR=6.66, 95% CI: 2.17 - 20.41）、暴露次數越多（兩次: aHR= 5.37, 95% CI: 2.19 - 13.15; 三次及以上: aHR=12.41, 95% CI: 4.03 - 38.23）、與指標共同居住（aHR=4.23, 95% CI: 2.12 - 8.44）、指標個案年紀較輕（0-24: aHR=8.23, 95% CI: 1.37 - 49.56; 25-44: aHR=8.48, 95% CI: 1.88 - 38.30; 45-64: aHR=5.90, 95% CI: 1.33 - 26.14）及指標個案肺部 X 光有開洞（aHR=2.59, 95% CI: 1.33 - 5.05）之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。若以接觸者 X 光檢查後 3 個月內被通報視為主動發現個案，則歷次接觸者 X 光追蹤的活動性結核病發現率可達 56.6 - 99.4/10 萬人（僅納入 X 光檢查為如期追蹤之接觸者）。

表 7、MDR-TB 接觸者發病相關危險因子分析

	Total		發病為 MDR-TB		單變項分析 p value	多變項分析	
	n	%	n	%		aHR (95% CI)	p value
Total	19686		38	0.19			
接觸者性別							
女性	10461	53.1	15	0.14		1	
男性	8947	45.4	23	0.26	0.092	1.65 (0.85-3.19)	0.140
無資料	278	1.4	0	0.00	-	-	
接觸者年齡¹							
0-24	5281	26.8	4	0.08		1	
25-44	7828	39.8	11	0.14	0.252	2.41 (0.73-7.95)	0.150
45-64	4470	22.7	21	0.47	<0.001	6.66 (2.17-20.41)	<0.001
65-	2107	10.7	2	0.09	0.518	2.03 (0.35-11.80)	0.430
暴露次數							
一次	18989	96.5	28	0.15		1	
兩次	567	2.9	6	1.06	<0.001	5.37 (2.19-13.15)	<0.001
三次及以上	130	0.7	4	3.08	<0.001	12.41 (4.03-38.23)	<0.001
接觸者與指標個案關係							
非共同居住者	14010	71.2	16	0.11		1	
共同居住者	5676	28.8	22	0.39	<0.001	4.23 (2.12-8.44)	<0.001
指標個案性別							
女性	6560	33.3	5	0.08		1	
男性	13126	66.7	33	0.25	0.015	2.57 (0.98-6.75)	0.055
指標個案診斷時年齡¹							
0-24	2961	15.0	4	0.14	0.217	8.23 (1.37-49.56)	0.022
25-44	5808	29.5	14	0.24	0.018	8.48 (1.88-38.30)	0.006
45-64	5596	28.4	18	0.32	0.005	5.90 (1.33-26.14)	0.020
65-	5321	27.0	2	0.04		1	
指標個案抗藥情形							
MDR-TB	19239	97.7	38	0.20			
XDR-TB	447	2.3	0	0.00			
指標個案傳染性(依痰抹片分類)							
非陽性	10552	53.6	13	0.12			
陽性	9134	46.4	25	0.27	0.028		
指標個案傳染性(依 X 光分類)							
沒有開洞	15251	77.5	19	0.12		1	
有開洞	4435	22.5	19	0.43	<0.001	2.59 (1.33-5.05)	0.005

195 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 通報日期，120 人 (61.5%) 在暴露後兩年內發病；而接觸者發病且為 MDR-TB，在暴露後兩年內有 22 人 (如圖 13)。接觸者累積發病率如圖 14 所示，暴露後的兩年內發病的速率較快。

圖 13、指標為 MDR-TB 之接觸者，結核病發病時程分析

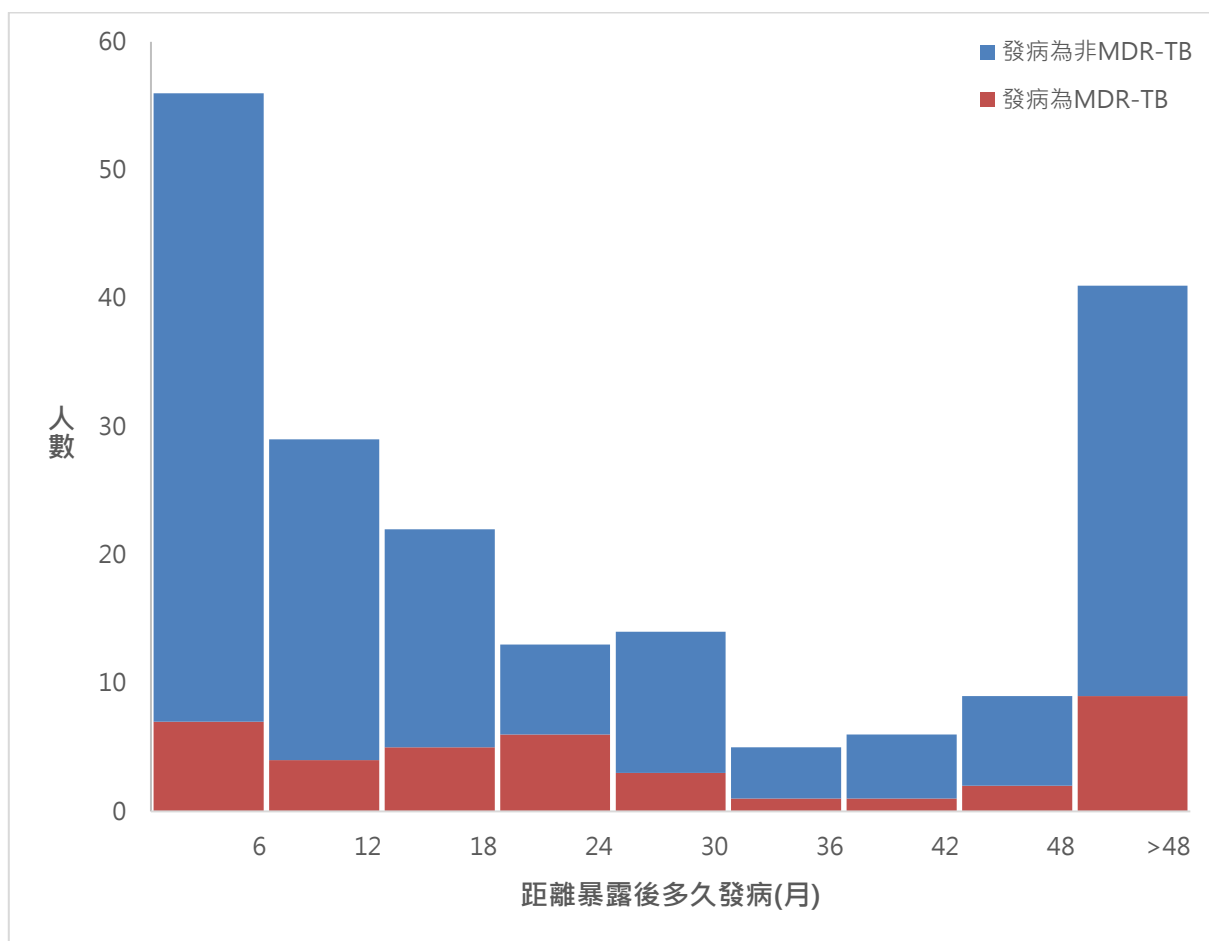
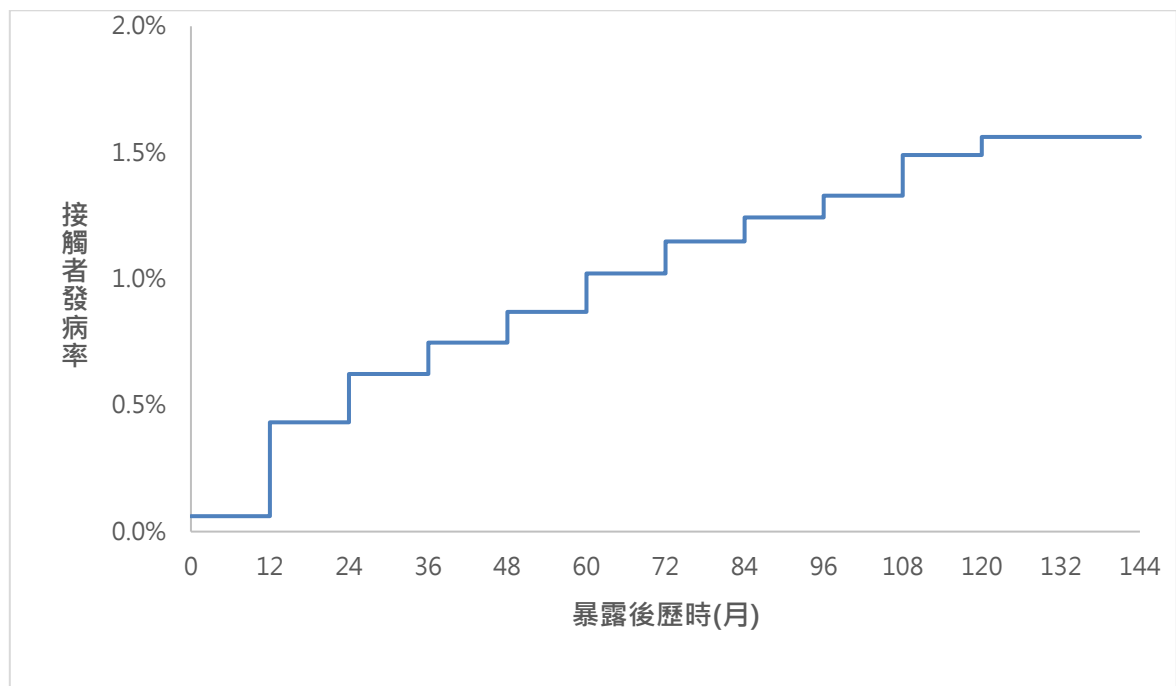


圖 14、指標為 MDR-TB 之接觸者暴露後每年之接觸者累積結核病發病率 (觀察人月)



目標三：RR/MDR-TB 復發之可能危險因子探討

於 2002/1~2017/12 期間通報、本次非以排除銷案且對 RMP 抗藥 (RR/MDR)之個案總計 2,859 人，其中銷案原因為完成管理或其他完治之個案總計 1,984 人，若療程小於 18 個月、且未使用 Rifabutin 或 9 個月短程處方則視為處方不足，於此分析排除 (237 人)。最終納入分析之 DR-TB 族群共計 1,747 人，44 人於結束治療後重開案且非排除銷案 (圖 15)。RR/MDR 復發的發生率為每千人月 0.43 人。其中 33 人為 MDR-TB 復發，20 人 (83.3%)兩次病程菌株基因型別相同、4 人 (16.7%)不同、11 人任一次病程無菌株可供比對。今年新增 RR-TB 為觀察對象，總計 11 人復發，3 人 (75%)兩次病程菌株基因型別相同、1 人 (25%)不同、7 人任一次病程無菌株可供比對。

針對符合上述 DR-TB 復發觀察族群定義的 1,747 人中，本研究進行回溯性嵌入型病例對照研究法 (nested case-control study)進行密度取樣選取對照組，一共有 44 位病例和 175 位對照個案進行最後的相關性分析。病例與對照組的人口學分佈、共病因子以及結核病治療相關的臨床因子使用 conditional logistic regression 進行相關性分析。表 8 單變項分析發現，個案在此次抗藥性結核病治療時，年齡 <45 歲、曾經接受 TB 治療的病人、沒有加入 TMTC、未接受進階都治 (DOTS-plus)管理及糖尿病且完治後血糖控制不佳，較易在完成治療後發生復發。經由條件式邏輯斯回歸分析 (conditional logistic regression model)調整性別、年齡、抗藥為 RR 或 MDR、是否曾經接受 TB 治療、初痰抹片情形、是否加入 TMTC 以及糖尿病與血糖控制情況，發現影響復發的因子條件包含年齡 <45 歲 (aOR=4.11, 95% CI: 1.08 - 15.65)、MDR (aOR=7.03, 95% CI: 1.20 - 41.27)、曾經接受 TB 治療的病人 (aOR=2.91, 95% CI: 1.17 - 7.24)、初痰抹片陽性 (aOR=6.69, 95% CI: 1.54 - 29.02)、沒有加入 TMTC (aOR=68.71, 95% CI: 9.73 - 485.25)及合併糖尿病且完治後血糖控制不佳 (aOR=11.60, 95% CI: 2.01 - 67.02)。

圖 15、DR-TB 復發個案名單處理流程

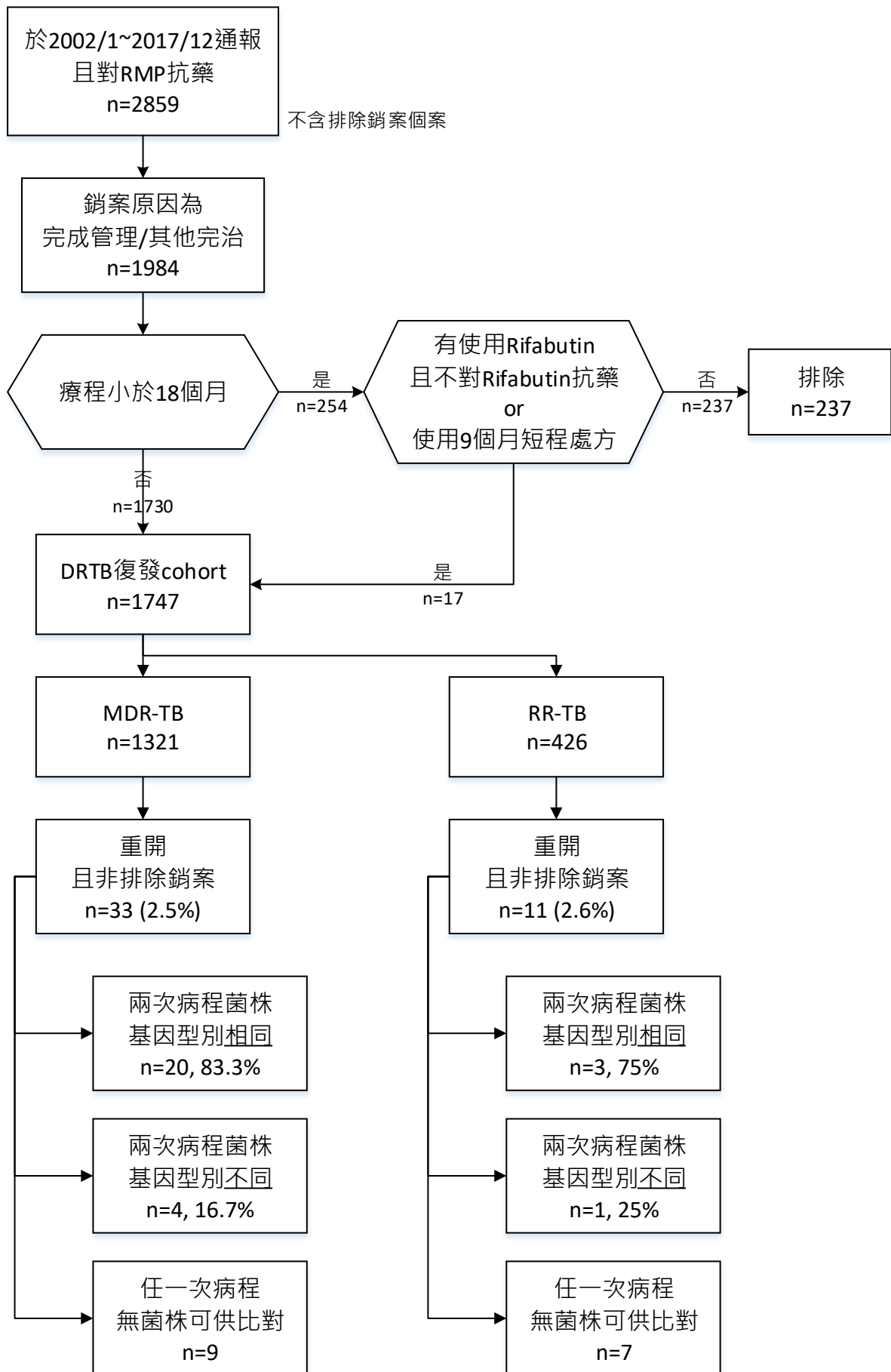


表 8、DR-TB 個案復發相關危險因子分析

	total	復發		未復發		單變項分析		多變項分析	
		N	%	N	%	OR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value
性別									
女	64	11	25.0	53	30.3	1		1	
男	155	33	75.0	122	69.7	1.32 (0.61-2.85)	0.478	1.97 (0.63-6.13)	0.241
診斷為 DRTB 時年齡									
0-44	68	21	47.7	47	26.9	3.05 (1.19-7.84)	0.021	4.11 (1.08-15.65)	0.038
45-54	50	9	20.5	41	23.4	1.58 (0.55-4.56)	0.397	1.03 (0.22-4.73)	0.973
55-64	45	7	15.9	38	21.7	1.34 (0.43-4.19)	0.618	0.97 (0.19-5.03)	0.969
65-	56	7	15.9	49	28.0	1		1	
是否為原住民									
否	190	40	90.9	150	85.7	1.67 (0.55-5.14)	0.368		
是	29	4	9.1	25	14.3	1			
TB 分類									
肺內結核	191	41	93.2	150	85.7	1.95 (0.24-15.94)	0.534		
肺內外合併結核	20	2	4.6	18	10.3	0.81 (0.07-9.79)	0.867		
肺外結核	8	1	2.3	7	4.0	1			
抗藥類別									
RR	64	11	25.0	53	30.3	1		1	
MDR	155	33	75.0	122	69.7	1.29 (0.62-2.69)	0.504	7.03 (1.20-41.27)	0.031
病人分類									
新病人	138	18	40.9	120	68.6	1		1	
再治個案	81	26	59.1	55	31.4	2.97 (1.53-5.76)	0.001	2.91 (1.17-7.24)	0.022
初痰塗片情形									
陽性	127	29	65.9	98	56.0	1.58 (0.77-3.25)	0.215	6.69 (1.54-29.02)	0.011
陰性	92	15	34.1	77	44.0	1		1	
肺部 X 光是否開洞									
是	103	25	56.8	78	44.6	1.56 (0.83-2.94)	0.165	-	-
否	116	19	43.2	97	55.4	1		-	-
加入 TMTC									
是	161	18	40.9	143	81.7	1		1	
否	58	26	59.1	32	18.3	8.09 (3.43-19.11)	<0.001	68.71 (9.73-485.25)	<0.001
是否有 DOTS 並完成療程									
是	179	18	40.9	161	92.0	1		-	-
否	40	26	59.1	14	8.0	20.78 (7.18-60.1)	<0.001	-	-
手術									
是	12	1	2.3	11	6.3	1			
否	207	43	97.7	164	93.7	2.84 (0.36-22.43)	0.323		
肺部病灶症狀改善									
是	134	22	50.0	112	64.0	1			
否	85	22	50.0	63	36.0	1.70 (0.89-3.23)	0.108		
物質濫用_靜脈注射									
是	2	0	0.0	2	1.1	0.78 (0.04-16.53)	0.994		
否	217	44	100.0	173	98.9	1			
物質濫用_酒精									
是	81	18	40.9	63	36.0	1.24 (0.63-2.47)	0.533		
否	138	26	59.1	112	64.0	1			

物質濫用_抽菸									
是	117	23	52.3	94	53.7	0.95 (0.49-1.85)	0.878		
否	102	21	47.7	81	46.3	1			
HIV									
是	4	0	0.0	4	2.3	0.43 (0.02-8.10)	0.991		
否	215	44	100.0	171	97.7	1			
糖尿病									
無	135	24	54.6	111	63.4	1		1	
糖尿病且完治後 血糖控制佳	66	10	22.7	56	32.0	0.83 (0.38-1.82)	0.638	0.91 (0.30-2.78)	0.868
糖尿病且完治後 血糖控制不佳	18	10	22.7	8	4.6	5.66 (1.99-16.15)	0.001	11.60 (2.01-67.02)	0.006
高血壓/心血管疾病									
是	80	17	38.6	63	36.0	1.12 (0.58-2.16)	0.747		
否	139	27	61.4	112	64.0	1			
癌症									
是	11	3	6.8	8	4.6	1.57 (0.38-6.48)	0.530		
否	208	41	93.2	167	95.4	1			
塵肺症									
是	2	0	0.0	2	1.1	0.78 (0.04-16.53)	0.994		
否	217	44	100.0	173	98.9	1			
B 肝									
是	22	3	6.8	19	10.9	0.62 (0.18-2.14)	0.449		
否	197	41	93.2	156	89.1	1			
C 肝									
是	14	2	4.6	12	6.9	0.63 (0.13-3.09)	0.567		
否	205	42	95.5	163	93.1	1			
痛風									
是	30	6	13.6	24	13.7	1.00 (0.37-1.00)	1.000		
否	189	38	86.4	151	86.3	1			
洗腎									
是	3	0	0.0	3	1.7	0.55 (0.03-10.92)	0.992		
否	216	44	100.0	172	98.3	1			
使用 TNF alpha blocker									
是	3	0	0.0	3	1.7	0.55 (0.03-10.92)	0.992		
否	216	44	100.0	172	98.3	1			
器官移植									
是	1	0	0.0	1	0.6	1.31 (0.05-32.63)	0.993		
否	218	44	100.0	174	99.4	1			
類固醇									
是	6	1	2.3	5	2.9	0.8 (0.09-6.85)	0.839		
否	213	43	97.7	170	97.1	1			

肆、 討論

目標一：RR-TB 個案治療預後分析與影響預後因子探討

世界衛生組織在 2016 年 5 月提出，將立復黴素單一抗藥結核病的治療視為與多重抗藥性結核病的治療原則相同；台灣亦於 2011 年新增對立復黴素單一抗藥 (RR)或對任三種抗結核藥物抗藥者為 TMTC 收案對象。在 2009/1 到 2016/9 期間 560 位 RR-TB 個案，排除最早抗藥檢體採檢日後三個月內死亡的 65 名個案 (11.6%)後，有 207 人 (41.8%)進入 TMTC 治療，收案時效 (自檢體採檢日期到加入 TMTC 日期的平均月數)從 2010 年的 9.8 個月下降到 2014 年的 2.1 個月，除了醫療及公衛護士積極收治病人以外，藉由分子診斷方法檢測抗藥性，比起傳統檢驗方法可將檢驗時效由 8 周縮短至 1 周以內，亦大幅縮短了抗藥性個案的發現及治療 [11-13]。治療成效的部分，TMTC 和非 TMTC 組的病人在開始有效藥物 2 個月後痰培養陰轉的比例為 84.5%和 68.1% ($p < 0.001$)，開始有效藥物 24 個月的治療成功的比例則為 86.0%和 78.1% ($p = 0.027$)。先前的台灣 TMTC 團隊發表的文獻指出 MDR-TB 的 36 個月治療成功率可達 82%以上[24]，我們的研究更進一步發現 RR 抗藥的病人在 TMTC 團隊中的治療成功比例也可達到 86%。此外，影響 2 個月陰轉的因子經多變項分析調整年齡層、是否為原住民及痰抹片是否為陽性後發現：加入 TMTC ($aOR = 3.01$, 95% CI: 1.87 - 4.84)及抹片陰性 ($aOR = 3.28$, 95% CI: 2.06 - 5.21)是重要的因子。顯示加入 TMTC 治療對於病人是否能早期陰轉減少社區的抗藥結核傳播相當重要。一項研究顯示，使用 FQs 類藥物達六個月可能對 RR-TB 治療成果有有利的影響[13]，在本次分析中可以觀察到使用 FQs 類藥物提升了 2 個月陰轉率 ($aOR = 1.86$, 95% CI: 0.76-4.55)及 24 個月治療成功率($aOR = 1.22$, 95% CI: 0.77-1.92)，但皆沒有統計顯著，在本研究中 FQ 是否早期使用對於二個月痰培養陰轉並未看到顯著差異，在本研究後續分析可以同時考慮個案抗藥情形，或因共病/副作用而使用 FQs 及實際用藥天數進一步分析，在另一篇統合分析雖也看到 levofloxacin 和 moxifloxacin 和治療成功有關，但也並未考慮上述的可能影響因子而只納入 HIV 進入預測模型[25]；另外，有研究指出糖尿

病可能影響 DR-TB 之預後情形 [20]，但由於結核病通報管理系統缺乏相關資訊僅 TMTC 團隊內的個案有較完整的共病資料，本研究預計於明年度於健保資料庫勾稽相關共病資訊，對於 RR-TB 病人預後的相關因子作進一步探討。

目標二-Part1：RR/MDR-TB 高風險族群快速分子藥敏篩檢成效

對於 DR-TB 高風險族群的分子藥敏快速篩檢執行率追蹤結果顯示，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 ($p < 0.001$, chi-square trend test)，其中執行率上升最多的為失落再治和具有高風險國家停留/居住史。目前 (2017 年) 各族群送驗率皆已達八成以上 (僅失敗再治較低為 72.7%)，而即時送驗率在通報即應快篩的族群已達七成以上。痰抹片陰性的高風險族群分子快篩送驗為 2016 年新政策，目前除了失敗和失落再治，其他族群的送驗率都在八成以上。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。

針對高風險國家族群共計 6,549 人，進一步分析發現可分成三種族群：外籍勞工與非勞工、本國籍但有高風險國家活動註記以及新住民。外籍勞工/非勞工為 5,254 人，佔高風險國家的主要族群 (80.2%)，但其抹片闕漏比例卻最高。在 2014 年之前外籍勞工一旦確診為結核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[26]，可能因此外籍勞工/非勞工在抹片闕漏情形有逐年改善，從 2014 年的 4.7% 下降到 2016 年的 2.4% ($p = 0.013$, chi-square trend test)。但在 2017 年抹片闕漏情形卻又增加了，我們進一步於系統中檢視其詳細職業登錄內容後發現，抹片闕漏情形多發生在外籍漁工，可能因職業關係未長期停留在台灣故管理不易。但外籍勞工/非勞工整體來說在抹片陽性應篩檢

快篩執行率的部分，則從 2013 年 17.8%進步至 2017 年 87.5% (+69.7%)。新住民以中國及越南為主，中國籍新住民中，抹片陽性 MDR-TB 檢出率達 17.2%、RR-TB 亦有 3.4%，均較新住民整體檢出率高；而中國籍新住民後續於中央確診並註記 MDR-TB 的比例為 3.5%，亦較新住民整體註記率高。新住民為人口組成中重要的一塊，其抗藥情形的監測值得更加密切注意。

在高風險國家族群中，若依國別區分：印尼 (34.7%)、越南 (20.5%)、菲律賓 (18.7%)及中國 (14.6%)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 (47.7%)，越南次之 (29.2%)、菲律賓 (12.3%)。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 (72.8%，確診比例最低的國家為泰國 55.3%)，但分子快篩送驗對象的陽性率 6.5%和 WHO 估計的數據較為接近，可能和該國來源對象在不同 surveillance 是不一樣的目標族群 (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。

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抹片仍然陽性的個案，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% (僅佔抹片陽性的 21.5%)[27]；在我們的研究結果顯示，5,930 名符合失敗再治且抹片陽性送驗對象中，僅 283 人 (4.8%)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人來看抗藥性，那麼由於絕大部分痰抹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 283 位病人，分子檢驗 RR-TB 陽性率就會提高至 3.9%，MDR-TB 上升至 7.1%。另外治療滿四個月後抹片陰性而培養陽性個案，若僅針對塗片陰性開始送驗的 2016-2017 年來看，RR 分子快篩檢出率為 7.1%、MDR 則為 0.0%，若綜合後續傳統藥物敏感性試驗，抹片陰性而培養陽性個案中有 8.1% 確診並於中央註記為 MDR-TB；因此仍應繼續推動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。失落再治的病人在台灣的通報個案中，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 72.7% 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；抹片陽性的 RR-TB 陽性率為 5.0%，MDR-TB 陽性率為 2.5%。

若我們以高風險族群中，後續確診並於中央註記 MDR 的個案來看，高風險地區中 56.3% 有分子藥敏檢出 MDR，MDR 接觸者發病亦有 51.1%，失落再治為 40.0% (但分母僅 5 人)；復發、高風險國家及失敗再治則較低。分年度來看，高風險國家覆蓋率 (MDR 註記個案有分子快篩檢出 MDR 的比例) 提升最多 (2013 年 25.0% → 2017 年 42.9%)，相信和高風險國家分子快篩送驗率的大幅提升有關。因此，應積極努力推動分子抗藥檢驗，及早偵測減少後續傳播。2017 年結核病中央管理系統更新後，將朝向系統自動化提醒發展，本研究將持續追蹤執行率及 DR-TB 偵測率是否進一步提升。

目標二-Part2：MDR-TB 接觸者追蹤成效

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 2016 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 2016 年的 18.5%，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[28]。目前除系統提示功能以外，未來將介接健保資料庫的 X 光檢測項目，希望可以因此提升公衛個案管理端的追蹤執行率。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 19,686 名接觸者中，共計 195 人 (0.99%)發病、其中 38 人 (0.19%)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 120 人 (61.5%)在暴露後兩年內發病；而接觸者發病且為 MDR-TB，在暴露後兩年內有 22 人，在接觸後超過兩年發病則佔全部接觸者發病為 MDR-TB (n=38)的 42.1%，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，發現率可達 56.6 - 99.4/10 萬人，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。

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：接觸者年齡為 45-64 歲 (aHR=6.66, 95% CI: 2.17 - 20.41)、暴露次數越多 (兩次: aHR= 5.37, 95% CI: 2.19 - 13.15; 三次及以上: aHR=12.41, 95% CI: 4.03 - 38.23)、與指標共同居住 (aHR=4.23, 95% CI: 2.12 - 8.44)、指標個案年紀較輕 (0-24: aHR=8.23, 95% CI: 1.37 - 49.56; 25-44: aHR=8.48, 95% CI: 1.88 - 38.30; 45-64: aHR=5.90, 95% CI: 1.33 - 26.14)及指標個案肺部 X 光有開洞 (aHR=2.59, 95% CI: 1.33 - 5.05)之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。

目標三：RR/MDR-TB 復發之可能危險因子探討

在 DR-TB 復發的分析中，MDR-TB 復發有 33 人，可以比對兩次病程菌株的 24 人中有 20 人 (83.3%) 為同一菌株之再發作 (reactivation)、菌株型別不同有 4 人 (16.7%) 為再感染個案。今年新增 RR-TB 為觀察對象，可以比對兩次病程菌株的 4 人中有 3 人 (75%) 為同一菌株之再發作 (reactivation)、菌株型別不同有 1 人 (25%) 為再感染個案。RR-TB 復發的菌株由於早期政策並未進行複判或二線藥物敏感性試驗，臨床端依群聚事件處理之要求可能保留菌株兩年後即可銷毀，導致可比對菌株的個案少。但自 2015 年起，本署提供 RR-TB 個案二線藥物送回本署研檢中心敏感性試驗服務，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。

本次分析針對 2002/1/1~2017/12/31 期間，RR-/MDR-TB 處方足夠且完成治療的 1,747 人，共計 44 位個案復發，RR/MDR 復發的發生率為每千人月 0.43 人。以回溯性嵌入型病例對照研究法 (nested case-control study) 進行抽樣分析。在 44 位病例和 175 位對照個案中，調整性別、年齡、抗藥為 RR 或 MDR、是否曾經接受 TB 治療、初痰抹片情形、是否加入 TMTC 以及糖尿病與血糖控制情況後，發現影響復發的因子條件包含年齡 <45 歲 (aOR=4.11, 95% CI: 1.08 - 15.65)、MDR (aOR=7.03, 95% CI: 1.20 - 41.27)、曾經接受 TB 治療的病人 (aOR=2.91, 95% CI: 1.17 - 7.24)、初痰抹片陽性 (aOR=6.69, 95% CI: 1.54 - 29.02)、沒有加入 TMTC (aOR=68.71, 95% CI: 9.73 - 485.25) 及合併糖尿病且完治後血糖控制不佳 (aOR=11.60, 95% CI: 2.01 - 67.02)。一篇台灣針對 MDR-TB 復發情形的研究指出，再治個案、對 Fluoroquinolones (FQs) 或 Second-line injectable agents (SLI) 抗藥及胸部 X 光有空洞病灶，都增加多重抗藥性結核病的復發[21]。越南的研究發現 TB 的復發和抗藥為 MDR-TB 和曾經接受過抗結核藥物治療為復發的風險因子，與本研究觀察 MDR 較 RR 個案有較高的復發風險相近[29]。另外，亦有研究指出糖尿病可能是影響 DR-TB 復發之因子[20]。我們的分析進一步看到合併糖尿病且完治後血糖控制不佳和 RR/MDR 復發有相關，但將進一

步釐清時序性以了解是血糖控制不佳與復發是否可能為因果關係。

目前病例對照研究分析的限制是，第一，因為僅能看到結核病治療期間的病歷紀錄，但個案可能共病的照護並不在結核病治療的醫院，所以沒有登錄結核病個案相關潛在性疾病的資料，而復發個案的共病因子可能因為獲得臨床上對於共病關注提高或持續在同一院所照護的病歷資料較完整，而可能因此高估 RR-TB 個案預後風險因子的相關性；第二，早期個案之用藥及檢驗資料在系統上並不齊全，另病歷之保存超過七年院所可以銷毀，可能因此低估復發風險因子的相關性及危險性。第三，合併共病的個案可能因為死亡之競爭死因導致我們並未看到復發而低估共病對復發之相關性。故本研究將繼續於明年度第二年的合併健保資料庫的勾稽分析進一步釐清不同共病在復發個案的相關性強度。

伍、結論及建議

- RR-TB 於 TMTC 的治療成效良好，在開始有效藥物 2 個月後痰培養陰轉的比例為 84.5%，開始有效藥物 24 個月的治療成功的比例則有 86%。收案時效亦由 2010 年的 9.8 個月下降到 2014 年的 2.1 個月。收案比例已有逐年提升，可持續加強轉介 RR-TB 進入 TMTC 治療。
- MDR-TB 高風險族群的分子抗藥快篩隨著年代，送驗比例和時效皆有進步，特別是高風險國家（從 2013 年的 27.2%到 2017 年的 89.4%）。在台商與新住民的 MDR-TB 檢出率高，建議從不同面向加強民眾宣導，提升送驗比例。
- 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 2016 年的 18.5%），但進步有限。未來將介接健保資料庫的 X 光檢測項目，希望可以輔助公衛個案管理端的追蹤執行，進而提升追蹤執行率。MDR-TB 接觸者若暴露次數大於一次或與指標為共同居住者，建議將追蹤期延長超過兩年。
- MDR-TB 治療結果良好復發率低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。針對未加入 TMTC 個案完治後臨床仍應持續追蹤，特別是合併共病者。

陸、重要研究成果及具體建議

(一)、計畫之新發現或新發明

- RR-TB 於 TMTc 的治療成效良好，加入 TMTc 治療以及初痰抹片是否為陽性對於病人是否能早期陰轉減少社區傳播相當重要。
- MDR-TB 高風險族群中，高風險國家的分子快速篩檢率有明顯之進步且台商與新住民的 MDR-TB 檢出率高。
- 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。
- MDR-TB 治療結果良好復發率低且環境中再暴露感染率低。TMTc 的治療與管理可減少復發機率，但對於糖尿病個案仍須加強血糖之追蹤。
- Publication:
 1. Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Yen-Ting Peng, et al. Erasing Resistance: Epidemiologic Impact of Programmatic Management of Multidrug-resistant Tuberculosis in Taiwan. 投稿中
 2. Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Ming-Chih Yu, et al. Performance and epidemiological impact of programmatic management of drug-resistant tuberculosis in Taiwan. (Oral Presentation at 49th The Union World Conference on Lung Health, Hague, Netherlands, 2018)
 3. Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Ching-Han Liu, et al. Detecting drug-resistant tuberculosis in patients with history of prolonged stay in

- high burden countries in Taiwan. (Oral Presentation at 49th The Union World Conference on Lung Health, Hague, Netherlands, 2018)
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).
 5. 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).
 6. 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.

(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。
- 若為感染抗藥結核的高風險族群，依照相關的接觸者檢查或一旦發病配合分子快篩送驗，可早期發現早期治療。

- 對於抗藥性結核病個案，加入 TMTC 團隊治療之預後情形良好，且長期追蹤復發的比例，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，療效很好且不易復發。
- 完治後之抗藥性結核病個案，若合併有糖尿病，應良好控制血糖，有利於降低復發機率。

(三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- 對於往返高風險國家之台商與新住民，建議從不同面向加強民眾宣導，提升送驗比例。
- 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，未來除了系統改版時優化協助提示、介接健保資料庫 X 光檢驗資料，公衛個案管理端才能夠精確又即時地進行相關檢查。若能合併健保 X 光檢查之勾稽減少一線工作人員負擔，在目前沒有 MDR-TB 接觸者潛伏感染之建議處方的情況下，可針對接觸者年齡為 45-64 歲、累積暴露次數兩次以上、與指標共同居住、指標個案年紀低於 65 歲且肺部 X 光有開洞之 MDR-TB 接觸者，由原追蹤時間兩年延長至四到五年。
- 對於抗藥性結核病完治個案，建議臨床追蹤其血糖與其他共病之管理情形。

柒、 參考文獻

1. WHO: Global Tuberculosis Report 2016 [cited 2017 August 25]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. 台灣結核病防治年報 2015 2017 [cited 2017 August 25]. Available from: http://www.cdc.gov.tw/infectionreportinfo.aspx?treeid=075874DC882A5BFD&no_wtreeid=A8812A8B4F053E17&tid=803486390A4B52C7.
3. 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>.
4. T. Frieden. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: questions and answers (2nd edition) 2004. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/toman/en/>.
5. WHO: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. 1996.
6. 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.
7. WHO: Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014 2014. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>.
8. 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.
9. U.N. Agency Says Rise in TB Is Global Crisis 1993. Available from: <http://www.nytimes.com/1993/04/24/world/un-agency-says-rise-in-tb-is-global-crisis.html?mcubz=3>.
10. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD. 1997.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 台灣多重抗藥結核病流行趨勢統計. Available from: monitor.cdc.gov.tw.
15. 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.
16. 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>.
17. 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: PMCPMC3581541.
18. Meyssonier V, Bui TV, Veziris N, Jarlier V, Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. *BMC infectious diseases*. 2014;14:18. Epub 2014/01/15. doi: 10.1186/1471-2334-14-18. PubMed PMID: 24410906; PubMed Central PMCID: PMCPMC3898244.
19. 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.
20. 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: PMC3582355.

21. 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: PMC5270331.
22. 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.
23. WHO: treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). 2016.
24. Yu MC, Chiang CY, Lee JJ, et al. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan: Tackling Loss to Follow-up. *Clin Infect Dis*. 2018 Jul 2;67(2):202-210. doi: 10.1093/cid/ciy066.
25. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1. Review. PubMed PMID: 30215381.
26. 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>.
27. 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.
28. 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.
29. Bestrashniy JRBM, Nguyen VN, Nguyen TL, et al. Recurrence of tuberculosis among patients following treatment completion in eight provinces of Vietnam: A nested case-control study. *Int J Infect Dis*. 2018 Sep;74:31-37. doi: 10.1016/j.ijid.2018.06.013. Epub 2018 Jun 23. PubMed PMID: 29944930.