

計畫編號：DOH96-DC-2601, DOH97-DC-2501, DOH98-DC-2024

行政院衛生署疾病管制局九十六-八年度自行研究計畫

建立國家結核病研究中心 – 整合型結核病監測系統

研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局研究檢驗中心

計畫主持人：郭旭崧、楊泮池

協同主持人：周如文、余忠仁

研究人員：莊珮君、許峻連

執行期間：96年1月1日至98年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見*

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
壹、中英文摘要	(5)
貳、本文	
一、前言	(9)
二、材料與方法	(12)
三、結果	(16)
四、討論	(18)
五、結論與建議	(20)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(21)
七、參考文獻	(22)
八、圖、表	
圖一、台大醫院菌株 (已完成分析之 74 株) MIRU-VNTR 基因分型 結果	(28)
圖二、5,960 結核菌株 spoligotyping 基因分型結果	(29)

- 表一、Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 421 tuberculosis cases in 2002, in Taiwan, by region, sex, age group (30)
- 表二、Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 437 tuberculosis cases in 2003, in Taiwan, by region, sex, age group (31)
- 表三、Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 1666 tuberculosis cases in 2004, in Taiwan, by region, sex, age group (32)
- 表四、Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 2091 tuberculosis cases in 2005, in Taiwan, by region, sex, age group (33)
- 表五、Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 1766 tuberculosis cases in 2006, in Taiwan, by region, sex, age group (34)
- 表六、Prevalence of antituberculosis drug resistance among 353 isolates in Taiwan, 2002, by genotype (35)
- 表七、Prevalence of antituberculosis drug resistance among 267 isolates in Taiwan, 2003, by genotype (36)
- 表八、Prevalence of antituberculosis drug resistance among 1362 isolates in Taiwan, 2004, by genotype (37)
- 表九、Prevalence of antituberculosis drug resistance among 1940

isolates in Taiwan, 2005, by genotype (38)

表十、Prevalence of antituberculosis drug resistance among 1463

isolates in Taiwan, 2006, by genotype (39)

参、附錄 (40)

壹、摘要

研究目的 為建立台灣地區本土結核病整合性資料庫，將結合實驗室數據、醫療院所臨床診斷與結核病患基因資料，及疾病管制局之流行病學資料。期藉由此資訊平台資料之分析研究，呈現結核病在台灣流行現況變化趨勢及治療成效，以提供結核病防治策略及指標訂定參考。另外，資料庫中由本計畫所建立之菌株及委託計畫所分析之臨床個案基因資料，亦可以提供結核病防治工具如檢驗試劑、疫苗及新藥物開發之依據。

研究方法

(一) 菌株及流行病學資料庫：首先，針對台灣地區結核菌主要致病菌株進行分析，並逐年針對結核病高危險族群進行傳染模式及傳染來源調查研究，利用基因分子技術進行菌株分型分析，並建置完整之基因資料庫，以提供具有代表性之分析結果供結核病防治計畫 (National Tuberculosis Program) 參酌。

(二) 臨床個案資料庫：宿主的免疫系統與病原菌的各種特性複雜而長時間的交互作用，造成了結核病各式各樣的臨床表現與治療反應。試圖進一步了解國人的結核病、研究各種臨床表現的特異性及致病機轉的第一步，就是必須要有完整的結核病資料庫。完整的結核病資料庫，含括病人的基本資料、過去病史、家族史、可能暴露地點、暴露時間、發病時間、症狀、影像學檢查、臨床檢驗、結核菌檢查、菌株基因型、治療經過與治療反應、以及抗結核藥物的副作用，病人臨床分離之菌株將妥善保存以供日後進一步研究。

主要發現

(一) 資料庫初步建置：進行網路 web 操作程式建置及測試。測試資料包含：基本資料、用藥紀錄、副作用、細菌學檢查、影像學檢查、檢驗結果、臨床症狀變化、衛教管理、疾病管制局檢驗結果及綜合查詢等。

(二) 結核菌株基因分型及資料庫分析：(1)進行台大醫院 89 株菌株基因分型，共有 31 種 spoligotype 基因型，48 種 MIRU-VNTR 基因型；(2)完成 2002-2006 年北京型結核菌盛行分析 (35.2%-44.4%) 及初步進行台灣地區主要基因型結核菌盛行情形分析。根據資料庫分析結果顯示：北京型結核菌盛行情形穩定。(3)分析 5,960 株菌株基因分型結果得知，台灣主要結核菌基因型依序為北京型、荷蘭 Haarlem 型、EAI 型及 T 型。

結論及建議事項 (一) 資料庫測試順利，目前資料輸入時有提供下拉式選單，如果有需要增加選想可從Q&A反應，或是直接寫E-Mail給系統管理者，就會將新的選項增加上去，如果操作上有問題也可以透過此管道反應。(二) 基因分型資料若能與公衛及臨床資訊結合分析，可作為結核病防治之重要參考依據，更有利於日後台灣地區及全球性結核菌分子流行病學之調查研究。

關鍵詞：基因分型、結核菌群、分子流行病學

Abstract

Purpose

To establish the tuberculosis integrated database in Taiwan including clinical and laboratory diagnosis and genotyping information of *M. tuberculosis*. This database platform will present the epidemiological trend of tuberculosis in Taiwan and provide the clinical and laboratory scientific evidences for the development of tuberculosis control policy.

Material and Methods

1. The tuberculosis integrated database: the web-based database platform including clinical information collected from hospitals and *M. tuberculosis* genotyping database analyzed and provided by the Reference Laboratory of Mycobacteriology.
2. Genotyping methods: including spoligotyping (spacer oligonucleotide typing) and MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit-variable numbers of tandem repeats).
3. Statistic analysis: the epidemiological data were analyzed by using EpiInfo 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga.).

Results

1. The tuberculosis integrated database were established by IT (information technology) and tested by clinical and laboratory study groups. The database contains demographic characteristics, treatment records, mycobacterial examination records, X-ray radiographs, case management information and *M. tuberculosis* genotyping results.
2. Genotyping analysis: (1) the results of 89 isolates collected from National

Conclusion and Suggestions

1. The function of tuberculosis integrated database was tested successfully. The users still can provide any suggestions for the web system manager to improve functions of the database platform.
2. The combination of laboratory genotyping information and clinical information could be used as the scientific supports for tuberculosis control. This integrated database will be helpful for providing the detail information for molecular epidemiology investigation of *M. tuberculosis* in the future.

Key Words: genotyping, *Mycobacterium tuberculosis*, molecular epidemiology

貳、本文

一、前言

結核病是古老的傳染病，主要是個人經由飛沫感染結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis complex*) 後所致。雖然大多造成潛伏性感染，但是感染者一生當中仍有約 5-10% 的機率，因為免疫系統無法有效阻止細菌增殖或殺死細菌等因素而發病。目前，結核病仍然是成年人因為感染症死亡的主因，全球每年死亡人數為 2-3 百萬 (WHO, 1999)。台灣地區施行全國結核病防治已經超過五十年，疾病盛行率和死亡率已有明顯的下降，然而每年仍有許多新的病例產生。根據民國九十四年資料顯示，台灣有 22,663 件通報及 16,472 件確診的結核病個案，發生率為每十萬人中有 72.47 例個案，當年有 970 死亡個案。結核病在我國仍是一項急待解決的公共衛生問題。依據行政院 95 年 7 月 7 日院臺衛字第 0950031290 號函核定之「結核病十年減半計畫」內容，辦理此計畫。

北京型結核菌首次於 1995，因大陸北京地區 86% 結核菌被鑑定出屬於同一型別而命名 (Qian, 1999)。經證實香港、馬來西亞、越南、蒙古地區、泰國及南韓病人亦大部份因感染此型結核菌致病 (van Soolingen, 1995)；然而此型卻鮮見於芬蘭 (Puustinen, 2003) 及印度 (Mistry, 2002)。一般認為當北京型結核菌株導入並流傳於新族群時，極有可能成為優勢之流行菌株。在越南的研究顯示，北京型結核菌與年輕族群相關且推論是新進傳播之主要菌型 (Anh, 2000)。北京型結核菌並經德國 (Niemann, 1995)、古巴 (Diaz, 1998)、Estonia (Kruuner, 2001)、蘇聯 (Mokrousov, 2003; Narvskaya, 2001; Toungousova, 2002) 及南非 (Narvskaya, 2001) 之相關研究證實與抗藥性結核菌傳播有關。美國方面也證實，W 株結核菌亦屬於

北京型並且具高度抗藥性 (Agerton, 1999)。需要長期監測瞭解台灣地區北京株或其他主要結核菌盛行情形，以規劃更有效率之防治策略。

已知北京型 (Beijing family genotypes) 結核菌，在全球造成許多優勢流行及抗藥性等問題。本實驗室曾展開調查以瞭解北京型結核菌在台灣地區盛行現狀 (Jou, 2005a)。當時隨機由北、中、南及東部四區，共收集 2002 年分離之 421 株臨床結核菌株，利用間隔寡核酸分型方法 (spacer oligonucleotide typing, spoligotyping) 進行北京型盛行率分析。該調查共分析出 113 種型別，其中有 28 (24.8%) 型為群組 (cluster)。在 187 (44.4%) 株北京型中，172 (40.9%) 株為純北京株及 15 (3.6%) 株為類北京株 (Beijing-like)。若依地域分析北京型盛行情形顯示：北部地區佔 51.6%；東區地區佔 46.2%；中部地區佔 31.6%；而南部地區僅佔 28.0%。就年齡層分析，小於 24 歲群組因北京型結核菌致病比例最高 (61.5%)，依次為大於 65 歲群組 (46.8%)，最低者為介於 45 至 54 歲群組 (34%)。多變相分析結果顯示，地域及年齡與北京型感染具統計上顯著性差異。就抗藥性而言，北京型菌株 (46.4%) 比非北京型 (34.3%) 產生抗藥比例較高。而北京型相對於非北京型結核菌，對於 INH (33.7%, OR 1.6, 95% CI 1.0-2.6) 及 EMB (21.0%, OR 1.8, 95% CI 1.1-3.2) 產生抗藥性之比例，具統計上顯著性差異 (Jou, 2005a)。依據以上證據推論，北京型結核菌在台灣應存在已久並造成新近傳播 (recent transmission)。藉由實驗室檢驗結果及菌株基因資料庫之建立與分析，得以瞭解盛行菌株與高危險族群、抗藥性及疾病傳播等之關聯性。相關數據，可提供設計結核病檢測方法之參考依據。

任何一種感染症，其臨床表現與治療過程千變萬化，因為這些都是宿主的免疫系統、病原菌的特性、以及環境這三個因子長時間而複雜的交互作用所產生的結果。因此，要想進一步完整地研究結核病的各種特性，就

必須要有一個完整的結核病資料庫，其中包含電子化的臨床資料及結核菌株。有系統而詳細的臨床表現 (clinical phenotype) 登錄於臨床個案資料庫，有助於研究者的分析歸類，也才能快速地確定研究對象或族群。因此，電子化的臨床資料登錄，應該是越詳盡越好，至少要包含幾個面向：個案基本資料、檢驗紀錄、結核病學檢查、影像學檢查、用藥紀錄、臨床症狀變化、以及副作用。

二、材料與方法

1. 檢體及菌株等樣本

菌株檢體之收集與運送

由醫療院所依國際建議之規定收集菌株檢體，檢體經標準化程序分離後，保存於超低溫冷凍櫃，並將菌株之資料以電腦建檔。菌株收集對象將以疾管局合約代檢實驗室所分離之結核菌株為優先。菌株以 10% OADC、0.2% 甘油之 7H9 培養基保存於檢驗實驗室，待分析後轉交疾病管制局生物材料中心進行永久保存。

2. 菌株標準基因分型方法

Spoligotyping

依據 Kamerbeek 方法 (Kamerbeek, 1997)，此法以 PCR 為分析原理。需由檢體中分離大約 10 ng 之基因組的 mycobacterial DNA，當 biotin 標幟之 primer 與模板 DNA 經 PCR 放大後融合至已先固定化之 43 種 spacer DNA 序列之膜上，再與 streptavidin peroxidase 作用，訊號可以任何 biotin 偵測系統紀錄。每一黑點視為一 band，不同分型菌株具不同 banding pattern。將影像圖譜數位化與常態化後，再以分析軟體進行菌株後續電腦分析。

MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit-variable numbers of tandem repeats)

基因位點與引子

在 2001 年之前的文獻報告中，有五個基因位點被使用

(Frothingham, 1998; Kremer, 1999)，分別是 ETR-A, ETR-B, ETR-C, ETR-D 與 ETR-E。由於這五個基因位點的分型結果不及 RFLP 及 spoligotyping，因此，在 2002 年的文獻報告中，建議使用 12 個基因位點，分別為 MIRU2A、4A、10A、16A、20A、23A、24A、26A、27A、31A、39A 及 40A (Cowan, 2002；Roring, 2002)。

multiplex PCR 反應與條件

PCR 引子分成四組，每一組 PCR 引子端分別以不同螢光染劑 (FAM、HEX、NED) 標示，每一 PCR 反應包含 50 to 200 ng 的 DNA、1 U Taq (AmpliTaq Gold, PE Applied Biosystems)、5 μ l 10x PCR buffer、500 μ M dNTP 與 50 pmol primers。條件為 95°C，12 min，1 cycle；94°C，1 min，60°C，1 min，72°C，1 min，35 cycles；72°C，5 min，1 cycle。

毛細管電泳與 MIRU-VNTR 結果分析

將 PCR 產物加入 40 μ l H₂O 進行 5 倍稀釋，稀釋完之產物取 2 μ l 與 8 μ l ET-RAX 900 DNA size ladder 混合以 GE-Amersham MegaBACE 500 genetic analyzer 用 2% Metaphor 瓊膠進行分析，將每一菌株 MIRU-VNTR 的結果以 Bio-numerics 軟體儲存分析。

3. 臨床資訊與菌株取樣

取樣設計

北京型及其他主要菌株型別之分布監測

收集台灣地區北中南東四個地理區域之結核菌菌株，每個區域每

年至少收集 100 株菌株。結核菌株皆經細菌培養及生化鑑定為結核分枝桿菌群。所有新病例、再治療、肺結核、肺外結核病人分離之菌株皆收集。排除流行爆發菌株及抗藥菌株。

4. 資料庫建立

菌株流病資料電腦檔之建立

將由以電腦軟體 EXCEL 建立菌株之流病基本資料：包括菌株分離者與單位；採檢與菌株分離日期病人之姓名、年齡、性別、地址；發病日期；其它疾病歷史及其他相關流病資料等。由分枝桿菌實驗室負責菌株與流病資料之彙集與建檔工作，將收集菌株流病資料加以彙整之後，建置資訊交流平台，以利其掌握檢驗室之陽性檢驗資料。

電腦分析與建立資料庫：

MIRU-VNTR 數位資料及 Spoligotyping 圖譜影像檔以 Bionumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 分析軟體進行分析。採用 Dice Index 分析相似性 (計算誤差容忍度為 3.0%)，將具相似圖譜之結核菌分類並以樹狀圖 (dendrogram) 標示，做成可供比對型式之數位化資料與資料庫。

電子化的臨床資料：可供多人同時上網使用 (查詢及登錄)，單一畫面顯示患者所有相關的電子資料。需包含下列資料：

- (1) 基本資料：姓名、身分證字號、性別、生日、就醫院所、病歷號碼、電話、住址、所在地衛生所。
- (2) 過去病史：陳舊性肺結核、糖尿病、愛滋病、癌症、肝炎或肝硬化、慢性腎衰竭、長期使用類固醇等。

- (3) 結核病相關：通報日期、確診依據、最後日期、以及最後狀態（完治、失落、治療失敗、死亡、或轉出）。
- (4) 檢驗紀錄：包含一般血液學檢查、生化檢查、以及各種血清學檢查。
- (5) 結核菌學檢查：包含歷次抗酸性染色、分枝桿菌培養的結果、以及菌株保存編號。
- (6) 用藥紀錄：包含日期、種類、劑量。
- (7) 影像學檢查：包含歷次影像學檢查以及結果判讀。
- (8) 臨床症狀：包含一開始的臨床表現以及治療後的變化。
- (9) 副作用：治療過程中所引起的藥物副作用以及處理方法和結果。

5. 統計分析：

利用統計軟體 EpiInfo 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga.) 進行統計分析。

三、結果

1. 資料庫之建置

- 1.1 經由臺大醫院提供之個案資料已建立測試資料庫。
- 1.2 經由本資料庫可提供電子化之臨床資料，操作者不必另行安裝程式，即可由瀏覽器操作。並可供多人同時上網使用，可查詢及登錄，以單一畫面顯示患者之電子資料，資料包含：基本資料、過去病史、結病相關資料、檢驗紀錄、細菌學檢查、用藥紀錄、影像學檢查、臨床症狀、副作用及衛生教育等資料（附錄）。
- 1.3 以患者身分證字號為連結可查詢疾病管制局研究檢驗中心之檢驗結果，並設計簡便上傳程式供疾病管制局研究檢驗中心檢驗結果上傳資料庫。
- 1.4 提供查詢單一患者所有紀錄之功能。
- 1.5 規劃及建置本系統多醫療機構使用之功能，藉由權限之規畫達成資料控管的目的。
- 1.6 配合規畫資料庫之分析等增值運用，例如：各縣市人數、年齡層分布等。

2. 菌株資料庫分析

- 2.1 至 96 年 11 月為止共計收件台大醫院 93 株菌株，4 株經分子鑑定為非結核分枝桿菌，因此以 89 株進行結核菌基因分型，spoligotyping 基因分型結果顯示，共有 31 種 spoligotype 基因型，北京型及非北京型各佔 48.9% 及 51.1%；MIRU-VNTR 基因分型實驗，尚有 15 株

2.2 初步完成北京型結核菌之調查及分析。一般認為當北京型結核菌株導入並流傳於新族群時，極有可能成為優勢之流行菌株。因此，需要長期監測瞭解台灣地區北京型或其他主要結核菌盛行情形，以規劃更有效率之防治策略。目前，已完成 2002-2006 年間，北京型結核菌監測分析。北京型佔 35.2%-44.4%。若以地區分析，北部 (43.4%-51.6%) 與東部 (38.1%-46.2%) 北京型所佔比例較高，中部次之 (28.3%-40.4%)，南部最低 (26.0%-38.0%)；以年齡層分析，2002 及 2004 年資料顯示北京型在低年齡層 (≤ 24 歲) 所佔比例最高達 61.5% 及 56.7%，具統計上顯著性之意義 (表一至表五)；以第一線抗結核藥物之抗藥性分析，北京型具有 isonazid 抗藥性比例為 11.0%-33.7%，具有 rifampin 抗藥性比例為 8.7%-21.0%，具有 ethambutol 抗藥性比例為 1.8%-27.1%，具有 streptomycin 抗藥性比例為 8.1%-21.0%，具有任一抗藥比例為 19.2%-46.4%，MDR 比例為 5.5%-19.3% (表六至表十)。

2.3 台灣結核菌基因型別分析

依據資料庫中 5,960 株菌株基因分型結果得知：台灣地區主要結核菌基因型依序為北京型 (38.2%)、荷蘭 Haarlem 型 (15.8%)、EAI 型 (11.2%) 及 T 型 (9.7%)。若以地區分析，北部、中部及東部盛行基因型依序為北京型、荷蘭 Haarlem 型、T 型及 EAI 型；南部區域盛行基因型依序則為北京型、EAI 型、荷蘭 Haarlem 型及 T 型 (圖二)。

四、討論

整合性結核病資料庫中，包含：(1) 實驗室資料庫：將 spoligotyping、MIRU-VNTR 基因分型結果，以電腦分析軟體進行數位化後，利用 Bionumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 分析軟體將資料儲存並可進行分析，即為菌株之身分資料，於是建立病原體基因資料庫；(2) 個案臨床資料庫：包括基本資料、過去病史、結病相關資料、檢驗紀錄、細菌學檢查、用藥紀錄、影像學檢查、臨床症狀、副作用及衛生教育等資料之登錄。由菌株與個案臨床資料之連結，做成可供比對型式以及匯整分析之數位化資料與資料庫。今年度測試資料庫已建立，臨床資料可由醫院端直接鍵入；疾管局進行結核菌株基因分型的結果也可利用上傳程式將資料上傳。因此在同一資料庫平台上可同時獲得臨床流病與基因分型的資料，以彙整相關訊息做為臨床診治及防疫策略參考。

在北京型結核菌盛行情形分析部份，根據 2002 至 2006 年資料庫分析結果顯示，北京型結核菌在台灣盛行情形穩定：在地理區域分布及年齡層分布於歷年分析結果相似；在北京型與多重抗藥性相關性的分析結果顯示，並無與 MDR 有明顯之相關性。根據文獻顯示亞洲地區盛行之北京型結核菌，除了在越南地區發現與抗藥性有顯著相關之外，其餘國家之研究結果顯示盛行的北京型結核菌並無與抗藥性有明顯的相關性。與前蘇聯國家研究所發現其北京型菌株與抗藥性有顯著的相關性有所不同。顯示北京型在全球各地區所盛行之特性仍有所差異，因此其盛行的原因仍有需要進一步研究探討。

分析 5,960 株菌株基因分型結果得知，台灣主要結核菌基因型依序為北京型、荷蘭 Haarlem 型、EAI 型及 T 型。此分布情形與國際資料庫

SpolDB4 顯示遠東亞洲地區盛行之基因型別依序為北京型、EAI 型及 T 型略有不同。根據國際資料庫分析顯示，荷蘭 Haarlem 型主要盛行與歐洲地區，在亞洲地區分布比例少於 T 型，然而在本研究之結果顯示，台灣地區有相當比例的荷蘭 Haarlem 型盛行，其所佔比例僅次於北京型，值得進一步探討其盛行的原因。根據國際 SpolDB4 資料庫分析亦推論結核菌之基因型分部可能與人類的遷徙有關係，因而有所謂 phylogeography 的特性。本研究中顯示在區域分布方面，南部區域 EAI 型之盛行情形大於荷蘭 Haarlem 型，與北部、中部及東部盛行比例有所差異，推論台灣結核菌的分布也有所謂 phylogeography 的特性，其原因亦值得進一步探討。

五、結論與建議

(一) 資料庫測試順利，目前資料輸入時有提供下拉式選單，如果有需要增加選項可從 Q&A 反應，或是直接寫 E-Mail 給系統管理者，就會將新的選項增加上去，如果操作上有問題也可以透過此管道反應。

(二) 基因分型資料若能與公衛及臨床資訊結合分析，可作為結核病防治之重要參考依據，更有利於日後台灣地區及全球性結核菌分子流行病學之調查研究。

本計畫將藉由整合型結核病監測、生物資訊系統及資料庫之建立，由病例臨床資料、公衛調查與實驗室資料進行綜合研判，以確立個人化治療療程、進行公共衛生上時間與空間監測及瞭解菌株演化及傳播特性。藉由本計畫之執行可重整及檢視台灣結核病防治上，「診療體系」、「公共衛生體系」及「檢驗體系」三者間配合與互動防治機制，降低結核病發生率提高防治績效。並且可以藉由結核病防治工具之研發，促進生技產業發展。

六、計畫重要研究成果及具體建議

(一) 資料庫初步建置：包含基本資料、用藥紀錄、副作用、細菌學檢查、影像學檢查、檢驗結果、臨床症狀變化、衛教管理、疾病管制局檢驗結果及綜合查詢功能等。

(二) 完成結核菌株基因分型及資料庫分析：(1)進行台大醫院 89 株菌株基因分型，共有 31 種 spoligotype 基因型，48 種 MIRU-VNTR 基因型；(2)完成 2002-2006 年北京型結核菌盛行分析 (35.2%-44.4%) 及初步進行台灣地區主要基因型結核菌盛行情形分析。根據資料庫分析結果顯示：北京型結核菌盛行情形穩定；(3)分析 5,960 株菌株基因分型結果得知，台灣主要結核菌基因型依序為北京型、荷蘭 Haarlem 型、EAI 型及 T 型。

(三) 建議事項：(1) 資料庫平台初步建置完成，同時需要經由更多實際操作及功能查詢以改善資料庫的完整性；(2) 基因分型分析結果發現台灣盛行結核菌菌株與亞洲地區盛行型別之異同，值得進一步探討其盛行原因，以了解菌株特型及其造成盛行的原因，以作為防疫策略參考。

七、參考文獻

Agerton TB., Valway SE., Blinkhorn RJ, Shilkret KL, Reves R, Schluter WW, Gore B, Pozsik CJ, Plikaytis BB, Woodley C, Onorato IM. 1999. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. *Clin. Infect. Dis.* 29:85-92.

Anh DD, Borgdorff MW, Van LN, Lan NTN, van Gorkom T, Kremer K, van Soolingen D. 2000. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 6:302-305.

Chiang CY, Hsu CJ, Huang RM, Lin TP, Luh KT. 2004. Antituberculosis drug resistance among retreatment tuberculosis patients in a referral center in Taipei. *J Formos Med Assoc.* 103:411–415.

Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, Wu MP, Hsu CJ, Lin TP, et al. 1998. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 97:581–583.

Cowan LS, Mosher L, Diem L, Massey JP, & Crawford JT. 2002. Variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with low copy numbers of IS6110 by using mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol.* 40:1592-1602.

Diaz R., Kremer K, de Haas PE, Gomez RI, Marrero A, Valdivia JA, van Embden JD, van Soolingen D. 1998. Molecular epidemiology of tuberculosis in Cuba outside of Havana, July 1994-June 1995: utility of spoligotyping versus IS6110 restriction fragment length polymorphism. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2:743-750.

Driver et al. 1995. Tuberculosis in children younger than five years old: New

York City. *Pediatr Infect Dis J.* 14:112-17.

Frothingham R, Meeker-O'Connell WA. 1998. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. *Microbiology*;144:1189-1196.

Jou R., Chiang CY, Huang WL. 2005a. Distribution of the Beijing Family Genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan, *J Clin Microbiol.* 43: 95-100.

Jou R, Chen HY, Chiang CY, Yu MC, Su IJ. 2005b. Genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates and identification of 11 novel *ropB* alleles in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 43: 1390-1394.

Kamerbeek J, Schouls L, van Agterveld M, van Soolingen D, Kolk A, Kuijper S, et al. 1997. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol.* 35:907-914.

Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, et al. 1999. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol.* 37:2607-2616
Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, Ghebremichael S, Koivula T, Kallenius G. 2001. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J. Clin. Microbiol.* 39:3339-3345.

Lee JJ, Lee CN, Suo J, Chiang IH, Lin CB, Lin TY, et al. 2003. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in eastern Taiwan. *Tzu Chi Med J.* 15:229-234. Available from

<http://www.tzuchi.com.tw/tcmj/92-4/3.htm>

Liaw YS, Hsueh PR, Yu CJ, Wang SK, Yang PC, Luh KT. 2004. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in a university hospital in Taiwan, 1998–2002. *J Formos Med Assoc.* 103:671–677.

Liu CE, Chen CH, Hsiao JH, Young TG, Tsay RW, Fung CP. 2004. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 37:295–300.

Lu PL, Lee YW, Peng CF, Tsai JJ, Chen YH, Hwang KP, et al. 2003. The decline of high drug resistance rate of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a southern Taiwan medical centre, 1996–2000. *Int J Antimicrob Agents.* 21:239–243.

Malik AN and Godfrey-Faussett P. 2005. Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease. *Lancet Infect Dis.* 5:174-18318.

Mistry, NF, Iyer AM, D'Souza DT, Taylor GM, Young DB, Antia NH. 2002. Spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from multiple-drug-resistant tuberculosis patients from Bombay, India. *J. Clin. Microbiol.* 40:2677-2680.

Mokrousov I, Otten T, Vyazovaya A, Limeschenko E, Filipenko ML, Sola C, Rastogi N, Steklova L, Vyshnevskiy B, Narvskaya O. 2003. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 22:342-348.

Narvskaya O, Mokrousov I, Limeschenko E, Otten T, Steklova L, Graschenkova O, Vishnevsky B. 2001. Molecular characterisation of

Mycobacterium tuberculosis strains from the northwest region of Russia. [Online.] <http://www.epinorth.org/english/2000/2/002c.shtml>.

Niemann S, Rusch-Gerdes S, Richter E. 1997. IS6110 fingerprinting of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Germany during 1995. *J. Clin. Microbiol.* 35:3015-3020.

Provincial Chronic Disease Control Bureau. Tuberculosis and its control program. Taipei, 1990.

Puustinen K, Marjamaki M, Rastogi N, Sola C, Filliol I, Ruutu P, Holmstrom P, Viljanen MK, Soini H. 2003. Characterization of Finnish *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping. *J. Clin. Microbiol.* 41:1525-1528.

Qian L, van Embden JD, van der Zanden AG, Weltevereden EF, Duanmu H, Douglas JT. 1999. Retrospective analysis of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in preserved lung tissues. *J. Clin. Microbiol.* 37:471-474.

Roring S, Scott A, Brittain D, et al. 2002. Development of variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium bovis*: comparison of results with those obtained by using existing exact tandem repeats and spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 40:2126-2133.

Saitou N, Nei M. 1987. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol.* 4:406-425.

Small PM, van Embden JDA. 1994. Molecular epidemiology of tuberculosis. In: Bloom BR, editor. Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington: American Society for Microbiology. p. 569-82.

Tsakalidis et al. 1992. Intensive short course chemotherapy for treatment of Greek children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 11:1036-1042.

Tsao TCY, Chiou W, Lin H, Wu T, Lin M, Yang P, et al. 2002. Change in demographic picture and increase of drug resistance in pulmonary tuberculosis in a 10-year interval in Taiwan. *Infection*. 30:75–80.

Toungousova OS, Sandven P, Mariandyshev AO, Nizovtseva NI, Bjune G, Caugant DA. 2002. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J. Clin. Microbiol*. 40:1930-1937.

van Crevel R, Nelwan RHH, de Lenne W, Veeraragu Y, van der Zanden AG, Amin Z, van der Meer JWM, van Soolingen D. 2001. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile response to treatment. *Emerg. Infect. Dis*. 7:880-883.

van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. 1993. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*. 31:406-40

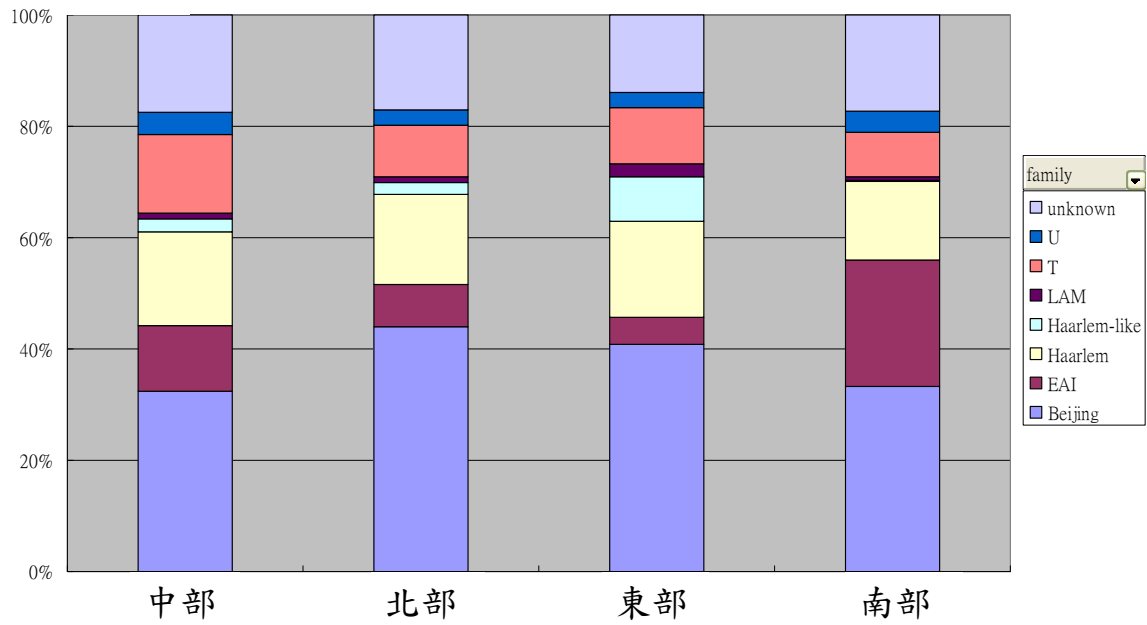
van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, Qing HZ, Enkhsaikan D, Nymadawa P, van Embden JD. 1995. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J. Clin. Microbiol*. 33:3234-32389.

Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. 2005. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 171:1430-143.

Wang PD, Lin RS. 2001. Drug-resistant tuberculosis in Taipei, 1996–1999. *Am J Infect Control*. 29:41–475.

WHO, The world health report 1999, Geneva: WHO 1999; 110.

圖二 5,960 結核菌株 spoligotyping 基因分型結果



表一 Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 421 tuberculosis cases in 2002, in Taiwan, by region, sex, age group

	Isolate	Beijing family genotype		Univariate	
	Number (%)	Number	%	Odds ratio	95% CI
Total	421	187	44.4		
Region					
Northern	215 (51.1)	111	51.6	2.7	1.5-5.1
Central	38 (9.0)	12	31.6	1.2	0.5-3.0
Southern	75 (17.8)	21	28.0	1.0	
Eastern	93 (22.1)	43	46.2	2.2	1.1-4.5
Sex					
Male	322 (76.5)	144	44.7	1.1	0.7-1.7
Female	99 (23.5)	43	43.4	1.0	
Age Group					
≤24	26 (6.2)	16	61.5	3.1	1.0-9.5
25-34	35 (8.3)	17	48.6	1.8	0.7-5.0
35-44	43 (10.2)	18	41.9	1.4	0.5-3.6
45-54	47 (11.2)	16	34.0	1.0	
55-64	52 (12.4)	18	34.6	1.0	0.4-2.6
≥65	218 (51.8)	102	46.8	1.7	0.8-3.5

表二 Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 437 tuberculosis cases in 2003, in Taiwan, by region, sex, age group

	Isolate	Beijing family genotype		Univariate	
	Number (%)	Number	%	Odds ratio	95% CI
Total	437	154	35.2		
Region					
Northern	25 (5.7)	12	48.0	2.6	1.0-6.9
Central	112 (25.6)	33	29.5	1.2	0.6-2.2
Southern	123 (28.1)	32	26.0	1.0	
Eastern	177 (40.5)	77	43.5	2.2	1.3-3.7
Sex					
Male	303 (69.3)	110	36.3	1.2	0.7-1.8
Female	134 (30.7)	44	32.8	1.0	
Age Group					
≤24	35 (8.0)	15	42.9	1.8	0.6-5.5
25-34	38 (8.7)	11	28.9	1.0	
35-44	62 (14.2)	19	30.6	1.1	0.4-2.9
45-54	49 (11.2)	21	42.9	1.8	0.7-5.0
55-64	52 (11.9)	19	36.5	1.4	0.5-3.8
≥65	201 (46.0)	69	34.3	1.3	0.6-2.9

表三 Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 1666 tuberculosis cases in 2004, in Taiwan, by region, sex, age group

	Isolate	Beijing family genotype		Univariate	
	Number (%)	Number	%	Odds ratio	95% CI
Total	1666	675	40.5		
Region					
Northern	717 (43.0)	313	43.7	1.9	1.2-3.0
Central	113 (6.8)	33	29.2	1.0	
Southern	413 (24.8)	157	38.0	1.5	0.9-2.4
Eastern	423 (25.4)	172	40.7	1.7	1.0-2.7
Sex					
Male	1207 (72.4)	479	39.7	1.0	
Female	459 (27.6)	196	42.7	1.1	0.9-1.4
Age Group					
≤24	122 (7.3)	49	40.2	1.1	0.7-1.8
25-34	145 (8.7)	61	42.1	1.2	0.8-1.9
35-44	206 (12.4)	89	43.2	1.3	0.8-1.9
45-54	231 (13.9)	94	40.7	1.1	0.8-1.7
55-64	226 (13.6)	85	37.6	1.0	
≥65	736 (44.2)	297	40.4	1.1	0.8-1.5

表四 Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 2091 tuberculosis cases in 2005, in Taiwan, by region, sex, age group

	Isolate	Beijing family genotype		Univariate	
	Number (%)	Number	%	Odds ratio	95% CI
Total	2091	841	40.2		
Region					
Northern	790 (37.8)	343	43.4	1.3	1.0-1.7
Central	332 (15.9)	134	40.4	1.2	0.9-1.5
Southern	510 (24.4)	189	37.1	1.0	
Eastern	459 (22.0)	175	38.1	1.1	0.8-1.4
Sex					
Male	1512 (72.3)	625	41.3	1.2	0.9-1.5
Female	579 (27.7)	216	37.3	1.0	
Age Group					
≤24	133 (6.4)	48	36.1	1.0	
25-34	183 (8.8)	79	43.2	1.4	0.8-2.2
35-44	257 (12.3)	103	40.1	1.2	0.8-1.9
45-54	282 (13.5)	108	38.3	1.1	0.7-1.7
55-64	262 (12.5)	108	41.2	1.2	0.8-2.0
≥65	974 (46.6)	395	40.6	1.2	0.8-1.8

表五 Beijing family genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from 1766 tuberculosis cases in 2006, in Taiwan, by region, sex, age group

	Isolate	Beijing family genotype		Univariate	
	Number (%)	Number	%	Odds ratio	95% CI
Total	1766	669	37.9		
Region					
Northern	742 (42.0)	343	46.2	2.2	1.6-2.9
Central	314 (17.8)	89	28.3	1.0	
Southern	436 (24.7)	126	28.9	1.0	0.7-1.4
Eastern	274 (15.5)	111	40.5	1.7	1.2-2.5
Sex					
Male	1288 (72.9)	503	39.1	1.2	0.9-1.5
Female	478 (27.1)	166	34.7	1.0	
Age Group					
≤24	90 (5.1)	51	56.7	2.5	1.6-3.9
25-34	133 (7.5)	57	42.9	1.4	0.9-2.1
35-44	204 (11.6)	83	40.7	1.3	0.9-1.8
45-54	272 (15.4)	103	37.9	1.2	0.9-1.5
55-64	237 (13.4)	87	36.7	1.1	0.8-1.5
≥65	830 (47.0)	288	34.7	1.0	

表六 Prevalence of antituberculosis drug resistance among 353 isolates in Taiwan, 2002, by genotype

Genotype	%Resistance to ^a					
	Any drug	Isonazid	Rifampin	Ethambutol	Streptomycin	MDR ^b
Beijing (N=181)	46.4	33.7	21.0	27.1	21.0	19.3
Non-Beijing (N=172)	34.3	24.4	15.7	16.9	19.8	15.7
Odds ratio	1.7	1.6	1.4	1.8	1.1	1.3
95% CI ^c	1.1-2.6	1.0-2.6	0.8-2.6	1.1-3.2	0.6-1.9	0.7-2.3

^a Isolates resistant to Any drug (N=143, 40.5%); Isonazid (N=103, 29.2%); Rifampin (N=65, 18.4%); Ethambutol (N=78, 22.1%); Streptomycin (N=72, 20.4%); MDR (N=62, 17.6%)

^b Isolates resistant to at least isonazid and rifampin

^c CI, Confidence interval

表七 Prevalence of antituberculosis drug resistance among 267 isolates in Taiwan, 2003, by genotype

Genotype	%Resistance to ^a					
	Any drug	Isonazid	Rifampin	Ethambutol	Streptomycin	MDR ^b
Beijing (N=99)	32.3	17.2	13.1	11.1	8.1	8.1
Non-Beijing (N=168)	33.9	20.8	15.5	13.1	8.9	10.1
Odds ratio	1.1	1.3	1.2	1.1	1.5	1.2
95% CI ^c	0.6-1.9	0.6-2.5	0.6-2.0	0.7-1.9	0.7-2.9	0.7-2.0

^a Isolates resistant to Any drug (N=163, 45.8%); Isonazid (N=122, 34.3%); Rifampin (N=101, 28.4%); Ethambutol (N=77, 21.6%); Streptomycin (N=41, 11.5%); MDR (N=84, 23.6%)

^b Isolates resistant to at least isonazid and rifampin

^c CI, Confidence interval

表八 Prevalence of antituberculosis drug resistance among 1362 isolates in Taiwan, 2004, by genotype

Genotype	%Resistance to ^a					
	Any drug	Isonazid	Rifampin	Ethambutol	Streptomycin	MDR ^b
Beijing (N=544)	22.8	11.9	9.0	7.5	9.6	6.8
Non-Beijing (N=818)	18.6	10.5	6.0	5.6	7.3	4.8
Odds ratio	1.3	1.2	1.6	1.4	1.3	1.5
95% CI ^c	0.9-1.7	0.8-1.7	1.0-2.4	0.9-2.2	0.9-2.0	0.9-2.4

^a Isolates resistant to Any drug (N=276, 20.3%); Isonazid (N=151, 11.1%); Rifampin (N=98, 7.2%); Ethambutol (N=87, 6.4%); Streptomycin (N=112, 8.2%); MDR (N=76, 5.6%)

^b Isolates resistant to at least isonazid and rifampin

^c CI, Confidence interval

表九 Prevalence of antituberculosis drug resistance among 1940 isolates in Taiwan, 2005, by genotype

Genotype	%Resistance to ^a					
	Any drug	Isonazid	Rifampin	Ethambutol	Streptomycin	MDR ^b
Beijing (N=784)	22.8	15.8	10.1	4.0	11.5	8.3
Non-Beijing (N=1156)	16.2	10.4	6.6	1.8	7.3	4.9
Odds ratio	1.5	1.6	1.6	2.2	1.7	1.7
95% CI ^c	1.2-1.9	1.6-2.1	1.1-2.2	1.2-4.1	1.2-2.3	1.2-2.6

^a Isolates resistant to Any drug (N=366, 18.9%); Isonazid (N=244, 12.6%); Rifampin (N=155, 8.0%); Ethambutol (N=52, 2.7%); Streptomycin (N=174, 9.0%); MDR (N=122, 6.3%)

^b Isolates resistant to at least isonazid and rifampin

^c CI, Confidence interval

表十 Prevalence of antituberculosis drug resistance among 1463 isolates in Taiwan, 2006, by genotype

Genotype	%Resistance to ^a					
	Any drug	Isonazid	Rifampin	Ethambutol	Streptomycin	MDR ^b
Beijing (N=543)	19.2	11.0	8.7	1.8	9.8	5.5
Non-Beijing (N=920)	14.9	9.6	5.7	1.6	6.1	3.6
Odds ratio	1.4	1.2	1.6	1.1	1.7	1.6
95% CI ^c	1.0-1.8	0.8-1.7	1.0-2.4	0.5-2.7	1.1-2.5	0.9-2.7

^a Isolates resistant to Any drug (N=241, 16.5%); Isonazid (N=148, 10.1%); Rifampin (N=99, 6.8%); Ethambutol (N=25, 1.7%); Streptomycin (N=109, 7.4%); MDR (N=63, 4.3%)

^b Isolates resistant to at least isonazid and rifampin

^c CI, Confidence interval

參、附錄

新增病患基本資料	
新增 取消	
建檔日期： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd	病歷號碼： <input type="text"/>
病患姓名： <input type="text"/>	身分證字號：D33333333
病患生日： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd	性別： <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
電話： <input type="text"/>	手機或其他電話： <input type="text"/>
住址： <input type="text"/>	
衛生所： <input type="text"/> 請選擇... <input type="text"/>	
透析患者： <input type="text"/>	
Old TB： <input type="text"/>	DM： <input type="text"/>
HTN： <input type="text"/>	HIV： <input type="text"/>
Cancer： <input type="text"/>	Cancer部位： <input type="text"/>
B肝： <input type="text"/>	C肝： <input type="text"/>
通報狀態： <input type="text"/>	原住民： <input type="text"/>
其他系統疾病： <input type="text"/>	結合分類： <input type="text"/>
診斷狀況： <input type="text"/>	診斷日： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd
確診依據-培養： <input type="text"/>	確診依據-X光： <input type="text"/>
確診依據-病理： <input type="text"/>	確診依據-臨床： <input type="text"/>
通報日： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd	開始用藥日： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd
專案日： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd	疾管局編號： <input type="text"/>
目前治療狀況： <input type="text"/>	治療狀況日期： <input type="text"/> 填入日期 格式為：yyyy/mm/dd
治療醫師： <input type="text"/>	專案醫師： <input type="text"/>
備註：(可輸入200個中文字)	
<input type="text"/>	
新增 取消	

病患個案基本資料

用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			
修改 刪除			
建檔日期：		病歷號碼： <input type="text"/>	
病患姓名： <input type="text"/>		身分證字號： <input type="text"/>	
病患生日： <input type="text"/>		性別：男	
電話：		手機或其他電話：	
住址：			
衛生所：			
透析患者：			
Old TB：False		DM：False	
HTN：False		HIV：False	
Cancer：False		Cancer部位：	
B肝：False		C肝：False	
通報狀態：本院通報		原住民：False	
其他系統疾病：		結合分類：開肺性肺結核	
診斷狀況：		診斷日：	
確診依據-培養：		確診依據-X光：	
確診依據-病理：		確診依據-臨床：	
通報日：2003年12月10日		開始用藥日：2003年5月17日	
專案日：2005年5月17日		疾管局編號： <input type="text"/>	
目前治療狀況：改診斷		治療狀況日期：2003年12月26日	
治療醫師： <input type="text"/>		專案醫師： <input type="text"/>	
備註：			
就診單位：國立台灣大學醫學院附設醫院			
第一次建檔時的系統時間： 2007/8/31 下午 02:04:11		第一次建檔使用者姓名： 台大管理者	
最近一次資料修改時間： 2007/8/31 下午 02:04:11		最近一次修改使用者姓名： 台大管理者	
修改 刪除			
用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

用藥紀錄

個案基本資料	副作用	細菌學檢查結果	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			
新增 修改 刪除			
處方日：2007年2月12日		處方天數：0	
醫師姓名：			
Rifinah：(150mg INH + 300mg RIF)		INH：3 (100mg/tab)	
RIF：4 (150mg/tab)		EMB：2 (400mg/tab)	
PZA：(500mg/tab)		Cravit：(500mg/tab)	
Avelox：(400mg/tab)		SM：(mg)	
Mycobutin：(150mg/tab)		TBN：(250mg/tab)	
PAS：(500mg/tab)		Amikacin：(mg)	
備註：			
就診單位：國立台灣大學醫學院附設醫院			
第一次建檔時的系統時間： 2007/8/31 下午 02:04:13		第一次建檔使用者姓名： 台大管理者	
最近一次資料修改時間： 2007/8/31 下午 02:04:13		最近一次修改使用者姓名： 台大管理者	
新增 修改 刪除			
個案基本資料	副作用	細菌學檢查結果	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

副作用

個案基本資料	用藥紀錄	細菌學檢查結果	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			
新增 修改 刪除			
身分證字號：		<input type="text"/>	
登記日期：		2005年10月7日	
症狀：		皮膚過敏或起疹	
變化：		新出現	
處置：		停藥:EMB	
備註			
就診單位：		國立台灣大學醫學院附設醫院	
第一次建檔使用者姓名：		台大管理者	
第一次建檔的系統時間：		2007/8/31 下午 02:04:03	
最近一次修改資料使用者：		台大管理者	
最近一次資料修改的時間：		2007/8/31 下午 02:04:03	
新增 修改 刪除			
個案基本資料	用藥紀錄	細菌學檢查結果	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

細菌學檢查結果

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

新增 修改 刪除

身分證字號：	<input type="text"/>
採檢日期：	2006年1月5日
檢體：	SPUTUM (EXPECTORATED)
塗片：	neg
培養：	neg
INH1：	
INH2：	
RIF：	
EMB1：	
EMB2：	
SM1：	
SM2：	
就診單位：	國立台灣大學醫學院附設醫院
第一次建檔使用者姓名：	台大管理者
第一次建檔的系統時間：	2007/8/31 下午 02:04:03
最近一次修改資料使用者：	台大管理者
最近一次資料修改的時間：	2007/8/31 下午 02:04:03

新增 修改 刪除

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	影像學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...

影像學檢查結果

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			
新增 修改 刪除			
系統建檔時間：		2007/8/31 下午 01:53:18	
照相日：		2005年12月9日	
身分證字號：		<input type="text"/>	
檢查：		Chest X-ray	
結果：			
判讀：		改善	
備註			
就診單位：		國立台灣大學醫學院附設醫院	
第一次建檔使用者姓名：		台大管理者	
第一次建檔的系統時間：		2007/8/31 下午 02:04:15	
最近一次修改資料使用者：		台大管理者	
最近一次資料修改的時間：		2007/8/31 下午 02:04:15	
新增 修改 刪除			
個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

衛教管理			
個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	檢驗結果	臨床症狀變化	CDC檢驗結果
綜合查詢			
新增 修改 刪除			
身分證字號：	<input type="text"/>		
日期：	2006年12月14日		
方式：	住院		
對象：	家屬		
時間(分)：	40		
未返診追蹤：	否		
服藥情況和副作用：	是		
基本知識教育：	是		
檢驗異常通知：	否		
其他：			
備註			
就診單位：	國立台灣大學醫學院附設醫院		
第一次建檔使用者姓名：	台大管理者		
第一次建檔的系統時間：	2007/8/31 下午 02:04:15		
最近一次修改資料使用者：	台大管理者		
最近一次資料修改的時間：	2007/8/31 下午 02:04:15		
新增 修改 刪除			
個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	檢驗結果	臨床症狀變化	CDC檢驗結果
綜合查詢			

檢驗結果

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

[新增](#) [修改](#) [刪除](#)

身分證字號：	<input type="text"/>
日期：	2005年10月3日
WBC：	(/μL)
Hb：	(g/dL)
Plt(K)：	(/μL)
Bil(T)：	(mg/dL)
Bil(D)：	(mg/dL)
AST：	73 (U/L)
ALT：	187 (U/L)
ALP：	(U/L)
Glucose：	(mg/dL)
UA：	11 (mg/dL)
Cre：	(mg/dL)

備註

就診單位：	國立台灣大學醫學院附設醫院
第一次建檔使用者姓名：	台大管理者
第一次建檔的系統時間：	2007/8/31 下午 02:04:14
最近一次修改資料使用者：	台大管理者
最近一次資料修改的時間：	2007/8/31 下午 02:04:14

[新增](#) [修改](#) [刪除](#)

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	臨床症狀變化	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

1 2 3 4

臨床症狀變化

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	檢驗結果	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

新增 修改 刪除

身分證字號：	<input type="text"/>
評估日期：	2005年10月7日
結果：	不變
備註	
就診單位：	國立台灣大學醫學院附設醫院
第一次建檔使用者姓名：	台大管理者
第一次建檔的系統時間：	2007/8/31 下午 02:04:12
最近一次修改資料使用者：	台大管理者
最近一次資料修改的時間：	2007/8/31 下午 02:04:12

新增 修改 刪除

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	檢驗結果	衛教管理	CDC檢驗結果
綜合查詢			

CDC檢驗結果

個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理
綜合查詢			
菌株編號：			
<input type="text"/>			
身分證字號：			
<input type="text"/>			
病患姓名：			
<input type="text"/>			
Spoligotype結果：			
1			
MIRU結果：			
MT0016			
醫院檢體編號：			
NTUH08			
醫院培養日期：			
2007年1月29日			
個案基本資料	用藥紀錄	副作用	細菌學檢查結果
影像學檢查結果	檢驗結果	臨床症狀變化	衛教管理
綜合查詢			

九十七年度

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
壹、中英文摘要	(52)
貳、本文	
一、前言	(56)
二、材料與方法	(58)
三、結果	(62)
四、討論	(65)
五、結論與建議	(67)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(68)
七、參考文獻	(70)
八、圖、表	
圖一、台大醫院結核菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotype 基因分型	
結果	(76)
圖二、14 歲以下孩童族群結核菌群菌株 MIRU-VNTR 及 spoligo-	

type 基因分型結果 (50 株)	(77)
表一、台大醫院結核菌株 spoligotype 基因型	(78)
表二、台大醫院結核菌株 MIRU-VNTR 基因型	(79)
表三、台大醫院結核菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotype 基因型	(80)
表四、14 歲以下孩童結核菌群菌株 spoligotype 基因型	(81)
表五、14 歲以下孩童結核菌群菌株 MIRU-VNTR 基因型	(82)
表六、14 歲以下孩童結核菌群菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotype 基因型	(83)
表七、14 歲以下孩童結核菌群菌株基因型與流行病學變相分布	(84)
表八、14 歲以下孩童各年齡層流行病學與菌株基因型變相分布	(85)
參、附錄 資料庫網頁	(87)

壹、摘要

研究目的 為建立台灣地區本土結核病整合性資料庫，將結合實驗室數據、醫療院所臨床診斷與結核病患基因資料，及疾病管制局之流行病學資料。期藉由此資訊平台資料之分析研究，呈現結核病在台灣流行現況變化趨勢及治療成效，以提供結核病防治策略及指標訂定參考。另外，資料庫中由本計畫所建立之菌株及委託計畫所分析之臨床個案基因資料，亦可以提供結核病防治工具如檢驗試劑、疫苗及新藥物開發之依據。

研究方法

(一) 菌株及流行病學資料庫：首先，針對台灣地區結核菌主要致病菌株進行分析，並逐年針對結核病高危險族群進行傳染模式及傳染來源調查研究，利用基因分子技術進行菌株分型分析，並建置完整之基因資料庫，以提供具有代表性之分析結果供結核病防治計畫(National Tuberculosis Program) 參酌。

(二) 臨床個案資料庫：宿主的免疫系統與病原菌的各種特性複雜而長時間的交互作用，造成了結核病各式各樣的臨床表現與治療反應。試圖進一步了解國人的結核病、研究各種臨床表現的特異性及致病機轉的第一步，就是必須要有完整的結核病資料庫。完整的結核病資料庫，含括病人的基本資料、過去病史、家族史、可能暴露地點、暴露時間、發病時間、症狀、影像學檢查、臨床檢驗、結核菌檢查、菌株基因型、治療經過與治療反應、以及抗結核藥物的副作用，病人臨床分離之菌株將妥善保存以供日後進一步研究。

主要發現

(一) 資料庫建置：架構結核病整合性資料庫及先導性測試。進行台北市台大及三總之病人臨床資訊、菌株分析及公衛資料整合運用測試。使用者均已透過網際網路登入系統，登打個案資料並可將 X 光影像檔上傳，系統已可運作。

(二) 結核菌株基因分型及資料庫分析：(1)完成台大醫院 33 株菌株基因分型，其中 1 株經鑑定非結核菌，其餘 32 株中共有 11 種 spoligotyping 及 22 種 MIRU-VNTR 基因型 (2 菌株因是重新送菌培養中而未及分型)，若兩種分型資料合併分析，則可分為 27 種基因型；(2)根據結核病通報系統查詢小於 14 歲以下孩童族群個案，查詢範圍為去 (96) 年新案及今 (97) 年截至 7 月 30 日止管理中之個案。查有培養陽性 50 菌株並已完成基因型，共有 14 種 spoligotyping 及 27 種 MIRU-VNTR 基因型，兩種分型資料合併分析，則可分為 31 種基因型。

結論及建議事項 (一) 資料庫各欄位及操作畫面經各次協調會修正，已逐漸符合使用者需求，並經台大及三總使用者操作，驗證系統之可行性。惟考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」。(二) 基因分型資料若能與公衛及臨床資訊結合分析，可實際作為結核病防治用，建議成立更即時監測與調查機制。

關鍵詞：基因分型、結核菌群、分子流行病學

Abstract

Purpose

To include clinical, laboratory diagnosis and genotyping information of tuberculosis, we established an integrated database. This database could present the epidemiological trend of tuberculosis in Taiwan, and provide the clinical and laboratory scientific evidences for the development of sound tuberculosis control policy.

Material and Methods

4. The tuberculosis integrated database: the web-based database platform including clinical information collected from hospitals and *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database analyzed and provided by the Reference Laboratory of Mycobacteriology.
5. Genotyping methods: including spoligotyping (spacer oligonucleotide typing) and MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit-variable numbers of tandem repeats).

Results

3. The integrated database were designed by an information technology working group, and tested by both clinical and laboratory study groups. The database contains demographic characteristics, treatment history, mycobacterial examination records, X-ray radiographs, case management information of patients and genotyping results of *M. tuberculosis*.
4. Genotyping analysis: (1) the results of 32 *M. tuberculosis* complex isolates collected from National Taiwan University Hospital, 11 spoligotypes and 22 MIRU-VNTR genotypes were resolved. While combined with both

Conclusion and Suggestions

The tuberculosis database was successfully tested. We suggested to integrate this database into the existing case management database. The combination of laboratory genotyping information and clinical information could be used as the scientific supports for tuberculosis control. This integrated database will be helpful for providing the detail information for molecular epidemiology investigation of *M. tuberculosis* in the future.

Key Words: genotyping, *Mycobacterium tuberculosis*, molecular epidemiology

貳、本文

一、前言

結核病是古老的傳染病，主要是個人經由飛沫感染結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis complex*) 後所致。雖然大多造成潛伏性感染，但是感染者一生當中仍有約 5-10% 的機率，因為免疫系統無法有效阻止細菌增殖或殺死細菌等因素而發病。目前，結核病仍然是成年人因為感染症死亡的主因，全球每年死亡人數為 2-3 百萬 (WHO, 1999)。台灣地區施行全國結核病防治已經超過五十年，疾病盛行率和死亡率已有明顯的下降，然而每年仍有許多新的病例產生。根據民國九十四年資料顯示，台灣有 22,663 件通報及 16,472 件確診的結核病個案，發生率為每十萬人中有 72.47 例個案，當年有 970 死亡個案。結核病在我國仍是一項急待解決的公共衛生問題。依據行政院 95 年 7 月 7 日院臺衛字第 0950031290 號函核定之「結核病十年減半計畫」內容，辦理此計畫。

在全球每年結核病 800 萬發生病例及 200 萬死亡病例中，有 120 萬發生病例及 45 萬死亡病例是屬於 15 歲以下之兒童。一般認為兒童主要是經由直接的外在暴露而受到感染，其中有 83% 是被家人傳染所致 (Driver, 1995; Tsakalidis, 1992)。根據文獻發現兒童感染結核菌進而產生開放性肺結核的比例為 33% 高於成人之 5-10% (Provincial Chronic Disease Control Bureau, 1990)。在台灣地區近年兒童感染結核病的比率較五年前有增加的趨勢。台灣地區之兒童皆有接種 BCG 疫苗，且涵蓋率達 97%。研究認為北京株可能與 BCG 疫苗接種導致之選擇性生存優勢有關。根據研究指出在台灣地區在 24 歲以下之族群感染之結核菌與北京株有顯著相關 (Jou, 2005a)，同樣地在越南的研究在 25 歲以下的族群也有同樣的結果

(Anh, 2000)。然而在印尼的研究並沒有發現 BCG 疫苗的接種與北京株有顯著的相關性 (van Crevel, 2001)。根據研究指出增加並改善兒童結核病感染族群的治療將可減少 10 年後 26.5% 結核病的盛行率。本實驗室初步針對 15 歲以下兒童感染收集之 31 株菌株，利用 spoligotyping 分析其中有 10 株屬於純北京株 (32%)，1 株屬於類北京株 (Beijing-like strain) (3%)，其餘 20 株為非北京株 (65%)。根據結核病通報系統抗藥性資料分析台灣地區 15 歲以下兒童族群感染結核菌之菌株抗藥性比例低於成人，但因限制於菌株資料並不完整，且分析樣本數目太小。因此，本計畫針對台灣地區結核病 15 歲以下兒童感染族群進行菌株分析，並根據基因分型結果及臨床流行病學資料以分析台灣地區兒童族群感染結核病之傳播模式、傳染來源及危險因子，期能提供兒童結核病防治策略實證基礎。

任何一種感染症，其臨床表現與治療過程千變萬化，因為這些都是宿主的免疫系統、病原菌的特性、以及環境這三個因子長時間而複雜的交互作用所產生的結果。因此，要想進一步完整地研究結核病的各種特性，就必須要有一個完整的結核病資料庫，其中包含電子化的臨床資料及結核菌株。有系統而詳細的臨床表現 (clinical phenotype) 登錄於臨床個案資料庫，有助於研究者的分析歸類，也才能快速地確定研究對象或族群。因此，電子化的臨床資料登錄，應該是越詳盡越好，至少要包含幾個面向：個案基本資料、檢驗紀錄、結核病學檢查、影像學檢查、用藥紀錄、臨床症狀變化、以及副作用。

二、材料與方法

6. 檢體及菌株等樣本

菌株檢體之收集與運送，是由醫療院所依國際建議之規定收集菌株檢體。檢體經標準化程序分離後，保存於超低溫冷凍櫃，並將菌株之資料以電腦建檔。菌株收集對象將以疾管局合約代檢實驗室所分離之結核菌株為優先。菌株以 10% OADC、0.2% 甘油之 7H9 培養基保存於檢驗實驗室。

7. 菌株標準基因分型方法

(1) Spoligotyping

依據 Kamerbeek 方法 (Kamerbeek, 1997)，此法以 PCR 為分析原理。需由檢體中分離大約 10 ng 之基因組的 mycobacterial DNA，當 biotin 標幟之 primer 與模板 DNA 經 PCR 放大後融合至已先固定化之 43 種 spacer DNA 序列之膜上，再與 streptavidin peroxidase 作用，訊號可以任何 biotin 偵測系統紀錄。每一黑點視為一 band，不同分型菌株具不同 banding pattern。將影像圖譜數位化與常態化後，再以分析軟體進行菌株後續電腦分析。

(2) MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit-variable numbers of tandem repeats)

(A) 基因位點與引子

在 2001 年之前的文獻報告中，有五個基因位點被使用 (Frothingham, 1998; Kremer, 1999)，分別是 ETR-A, ETR-B, ETR-C, ETR-D 與 ETR-E。由於這五個基因位點的分型結果不及 RFLP 及 spoligotyping，因此，在 2002 年的文獻報告中，建議使用 12 個基因

位點，分別為 MIRU2A、4A、10A、16A、20A、23A、24A、26A、27A、31A、39A 及 40A (Cowan, 2002 ; Roring, 2002)。

(B) multiplex PCR 反應與條件

PCR 引子分成四組，每一組 PCR 引子端分別以不同螢光染劑 (FAM、HEX、NED) 標示，每一 PCR 反應包含 50 to 200 ng 的 DNA、1 U Taq (AmpliTaq Gold, PE Applied Biosystems)、5 μ l 10x PCR buffer、500 μ M dNTP 與 50 pmol primers。條件為 95°C，12 min，1 cycle；94°C，1 min，60°C，1 min，72°C，1 min，35 cycles；72°C，5 min，1 cycle。

(C) 毛細管電泳與 MIRU-VNTR 結果分析

將 PCR 產物加入 40 μ l H₂O 進行 5 倍稀釋，稀釋完之產物取 2 μ l 與 8 μ l ET-RAX 900 DNA size ladder 混合以 GE-Amersham MegaBACE 500 genetic analyzer 用 2% Metaphor 瓊膠進行分析，將每一菌株 MIRU-VNTR 的結果以 Bio-numerics 軟體儲存分析。

8. 臨床資訊與菌株取樣

取樣設計：14 歲以下族群結核菌株基因型別分布監測

根據結核病通報系統查詢 14 歲以下族群，查詢範圍包括去 (96) 年通報為新案及截至今 (97) 年 7 月 30 日仍為管理中之個案，自本實驗室收集之菌株庫中比對符合之個案菌株進行基因分型實驗，並自通報系統擷取個案之流行病學資料進行分析。

9. 資料庫建立

(1) 菌株流病資料電腦檔之建立

將由以電腦軟體 EXCEL 建立菌株之流病基本資料：包括菌株分離者與單位；採檢與菌株分離日期病人之姓名、年齡、性別、地址；發病日期；其它疾病歷史及其他相關流病資料等。由分枝桿菌實驗室負責菌株與流病資料之彙集與建檔工作，將收集菌株流病資料加以彙整之後，建置資訊交流平台，以利其掌握檢驗室之陽性檢驗資料。

(2) 電腦分析與建立資料庫：

MIRU-VNTR 數位資料及 Spoligotyping 圖譜影像檔以 Bionumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 分析軟體進行分析。採用 Dice Index 分析相似性 (計算誤差容忍度為 3.0%)，將具相似圖譜之結核菌分類並以樹狀圖 (dendrogram) 標示，做成可供比對型式之數位化資料與資料庫。兩株或以上具相同基因型則定義為群集 (cluster)。

(3) 電子化的臨床資料：可供多人同時上網使用 (查詢及登錄)，單一畫面顯示患者所有相關的電子資料。需包含下列資料：

- (1) 基本資料：姓名、身分證字號、性別、生日、就醫院所、病歷號碼、電話、住址、所在地衛生所。
- (2) 過去病史：陳舊性肺結核、糖尿病、愛滋病、癌症、肝炎或肝硬化、慢性腎衰竭、長期使用類固醇等。
- (3) 結核病相關：通報日期、確診依據、最後日期、以及最後狀態 (完治、失落、治療失敗、死亡、或轉出)。
- (4) 檢驗紀錄：包含一般血液學檢查、生化檢查、以及各種血清學檢

查。

- (5) 結核菌學檢查：包含歷次抗酸性染色、分枝桿菌培養的結果、以及菌株保存編號。
- (6) 用藥紀錄：包含日期、種類、劑量。
- (7) 影像學檢查：包含歷次影像學檢查以及結果判讀。
- (8) 臨床症狀：包含一開始的臨床表現以及治療後的變化。
- (9) 副作用：治療過程中所引起的藥物副作用以及處理方法和結果。

三、結果

一、架構結核病整合性資料庫及先導性測試運作

1. 進行資料庫之聯結設計，經各次協調會議不斷修正，已確認資料庫各資料表欄位、關聯性、建立資料庫，並將測試資料轉入。
2. 資料庫設計完成，並已初步由結核病個管師及臨床診治醫師提供使用建議後，據以修正資料庫。並列出初次填寫與後續增填資料欄位對照表。另外，建議個案資料以個案編號代替身分證字號、姓名、地址、聯絡電話、性別等等真實資料。另外，網路資訊傳輸，建議加密處理。
3. 進行台北市一家醫學中心(台大)之病人臨床資訊、菌株分析及公衛資料整合運用測試。進一步商請三軍總醫院的結核病個管師進行先導性資料庫使用測試。
4. 台大及三總使用者均已透過網際網路登入系統，登打個案資料並可將 X 光影像檔上傳，系統已可運作。

二、配合資料庫建置之結核菌株分析

收集台大醫院 33 株菌株建檔，進行菌株次培養及確認。完成編碼。其中除 1 株經分子鑑定非結核菌外，其餘 32 株中共有 11 種 spoligotype 基因型。北京型佔 53.1%、Haarlem 型佔 21.9%、EAI 型佔 9.4%，其他型佔 15.6% (表一)。MIRU-VNTR 基因型則為 22 種 (2 菌株因台大重新送菌培養中而未分型) (表二)。MIRU-VNTR 及 spoligotype 資料合併分

析，則可分為 27 種基因型。屬於相同基因型群集之菌株數最多為 2 株，共計 4 種群集（表三）。

三、14 歲以下孩童結核菌群菌株基因型別分布監測

1. 研究認為(1)北京株可能與 BCG 疫苗接種導致之選擇性生存優勢有關；(2)增加並改善兒童結核病感染族群的治療將可減少 10 年後 26.5%結核病的盛行率。根據本局結核病通報系統查詢 14 歲以下孩童族群，查詢範圍包括去 (96) 年通報為新案及截至今 (97) 年 7 月 30 日仍為管理中之個案。得知，96 年通報為新案 165 人及確診 116 人；而 97 年管理中個案，確診為 90 人。
2. 自本實驗室收集之菌株庫中比對符合之個案菌株進行基因分型實驗，共計有 55 菌株。其中，1 株為 NTM 及 1 株菌株污染，3 菌株基因型未完成。50 菌株經分析，共可分為 14 種 spoligotype 基因型：北京型佔 56.0%、Haarlem 型佔 24.0%、Bovis BCG 型佔 6.0%，其它型別佔 14.0% (表四)。MIRU-VNTR 基因型則有 27 種：3 株 Bovis BCG 之 MIRU-VNTR 基因型皆為 555222324253322 (表五)。MIRU-VNTR 及 spoligotype 合併分析則可分為 31 種基因型，屬於相同基因型之菌株數含 2 株以上共計有 10 種合併基因型 (表六)。
3. 流行病學之變相分析，包括年齡層、身分別、區域別、臨床 X 光診斷、塗片結果、結核發生位置及抗藥性情形詳見表七。有菌株基因分型結果之 50 個案資料分析顯示，年齡分布為 68% (34/50) 為 11-14 歲、10% (5/50) 為 6-10 歲及 22% (11/50) 為 5 歲以下；身份別為 70% (35/50) 為學生；結核發生部位 22% (11/50) 為肺外結核，而 78% (39/50) 為肺結核；至於抗藥性部份，10% (5/50) 為 MDR、14% (7/50)

進一步針對 5 歲以下 (11 人)、6-10 歲 (8 人)、11-14 歲 (34 人) 之年齡層分析, 11 名肺外結核中有 8 名 (72.7%, 8/11) 為 5 歲以下, 相對地 39 名肺結核中有 32 名 (82.1%, 32/39) 為 11-14 歲。11 名 5 歲以下孩童感染之 spoligotype 基因型為 BCG (3 人)、北京型 (7 人)、Haarlem 型 (1 人)。而 34 名 11-14 歲者, 則有 19 名 (55.9%) 感染北京型、10 名 (29.4%) 為 Haarlem 型、5 名 (14.7%) 為其他型, 相較於其他兩個年齡層, 11-14 歲年齡層感染之基因型具多樣性 (表八)。

四、討論

(一) 資料庫

「整合型結核病監測系統」預設使用者為醫療機構人員，其日常所需輸入資料之公衛資訊系統眾多，如重複輸入雷同資料，勢必無法提昇使用意願，建議將建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」，除可提高醫療機構人員使用意願，亦可增加統計資料之廣泛性。

(二) 基因分析

1. 針對臺大醫院收集之菌株基因分型結果顯示 30 菌株中即有 27 種 MIRU-VNTR 及 spoligotype 合併基因型，型別相當多樣，相同型別者最多為 2 株，推估該醫院菌株之族群分布相當廣泛。也可能由於所分析之菌株群組數較少及特別配合測試中之資料庫，不易下結論。然而，其前三種盛行菌株型別：北京型、Haarlem 型及 EAI 型，與本實驗室長期大規模監測臺灣結核菌 spoligotype 結果相同。
2. 針對 14 歲以下族群 50 株菌株進行基因分型與流病資料分析，結果顯示：
 - (1) 5 歲以下感染者多為肺外結核，以北京型及 BCG 居多。根據本實驗室歷年病理切片或菌株鑑定為 BCG 致使者，共有 31 人。經查通報系統資料，有 21 人(67.7%)為肺外結核。另 25 人具有年齡資料，其中 5 歲以下即佔 84% (21/25)，顯示台灣地區 5 歲以下孩童之肺外結核許多導因於 BCG 接種所致。
 - (2) 11-14 歲感染者則多為肺結核之臨床表徵。菌株基因型別較為多樣，以北京型與 Haarlem 型居多。初步推估 11-14 歲 TB 患者，自環境中感

染 TB 情況與成人較相似，仍是需要相當注意之公共衛生課題。如果參考本實驗室 2007 年及 2008 年截至目前為止，已完成基因分型分析之 TB 群聚調查事件中，有 7 件為疑似學校聚集事件，包括國中(13-15 歲)至大學。其中，有 5 件因為證實菌株基因型別相同，再加上疫調資料，判定應為學校聚集事件。因此，推測台灣地區學生族群，因為作息及生活型態密集，仍有相當高之機率受到結核病感染。因此，推估 11-14 年齡層 TB 感染之來源，可能為家庭聚集或學校聚集感染所致。

先前本實驗室的分子流行病學研究顯示，北京型結核菌是造成低年齡層 TB 患者新近傳播與致病的主要基因型別。此外，加上其他調查報告指出兒童 TB 多為家庭接觸所致。因此，台灣每年約有 100 多例（約 0.8% 新 TB 案）確診兒童 TB 個案，代表著 active 疾病傳播持續進行。兒童結核病不易診斷，常缺乏細菌學佐證，大多以僅臨床判定，傳播因子分析較乏科學證據。例如本項調查，以僅有 25% 檢體嘗試分析，仍難下定論。目前，NTP 的 TB 防治策略，已加強接觸者檢查、5 歲以下孩童疑似 TB 檢體需送本局判定、12 歲以下孩童潛伏性感染治療等，至於如何落實校園防治策略則需思量。唯有更積極及早期的 TB 病歷偵測與完整治療，才能降低兒童 TB 數目。

五、結論與建議

- (一) 資料庫各欄位及操作畫面經各次協調會修正，已逐漸符合使用者需求，並經台大及三總使用者操作，驗證系統之可行性。惟考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」。
- (二) 基因分型資料若能與公衛及臨床資訊結合分析，可作為結核病防治之重要參考依據，更有利於日後台灣地區及全球性結核菌分子流行病學之調查研究。

本計畫將藉由整合型結核病監測、生物資訊系統及資料庫之建立，由病例臨床資料、公衛調查與實驗室資料進行綜合研判，以確立個人化治療療程、進行公共衛生上時間與空間監測及瞭解菌株演化及傳播特性。藉由本計畫之執行可重整及檢視台灣結核病防治上，「診療體系」、「公共衛生體系」及「檢驗體系」三者間配合與互動防治機制，降低結核病發生率提高防治績效。並且可以藉由結核病防治工具之研發，促進生技產業發展。

六、計畫重要研究成果及具體建議

(一) 資料庫建置：

「整合型結核病監測系統」業經台大及三總使用者經網際網路測試各項操作及資料上傳，已驗證系統之可行性。

(二) 菌株基因分析

完成結核菌株基因分型及資料庫分析：(1) 進行台大醫院 32 株菌株基因分型，共有 11 種 spoligotype 基因型，22 種 MIRU-VNTR 基因型，27 種 MIRU-VNTR 及 spoligotype 合併基因型；(2) 針對去年新案及今年管理中個案所收集到 50 菌株，經分析共得 14 種 spoligotyping 基因型及 27 種 MIRU-VNTR 基因型，31 種 MIRU-VNTR 及 spoligotype 合併基因型。結果並顯示，5 歲以下及 11-14 歲年齡層感染之菌株基因型別分布不同，臨床表徵也不同；並推估 11-14 歲年齡層，仍是需要相當重視之新近感染族群。

(三) 建議事項：

1. 資料庫

考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將以下之功能併入疾病管制局「中央傳染病追蹤管理系統」：(1) 用藥副作用紀錄，並具有用藥紀錄勾稽功能；(2) 胸部 X 光影像(JPEG)上傳及比對功能；(3) 檢體資料收集(含菌株分型等資料)。

2. 基因分型分析

仍需持續追蹤年輕族群感染結核病之傳染模式，配合基因分型與流行病學意調資料，以釐清家庭聚集或學校聚集之事件，以有效阻絕感染源。同時，應持續進行校園結核病衛教工作，宣導正確服藥與就醫之觀念，以有效將結核病人治癒，減少結核病人於環境中傳染之比例。

七、參考文獻

- Agerton TB., Valway SE., Blinkhorn RJ, Shilkret KL, Reves R, Schluter WW, Gore B, Pozsik CJ, Plikaytis BB, Woodley C, Onorato IM. 1999. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. *Clin. Infect. Dis.* 29:85-92.
- Anh DD, Borgdorff MW, Van LN, Lan NTN, van Gorkom T, Kremer K, van Soolingen D. 2000. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 6:302-305.
- Chiang CY, Hsu CJ, Huang RM, Lin TP, Luh KT. 2004. Antituberculosis drug resistance among retreatment tuberculosis patients in a referral center in Taipei. *J Formos Med Assoc.* 103:411–415.
- Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, Wu MP, Hsu CJ, Lin TP, et al. 1998. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 97:581–583.
- Cowan LS, Mosher L, Diem L, Massey JP, & Crawford JT. 2002. Variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with low copy numbers of IS6110 by using mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol.* 40:1592-1602.
- Diaz R., Kremer K, de Haas PE, Gomez RI, Marrero A, Valdivia JA, van Embden JD, van Soolingen D. 1998. Molecular epidemiology of tuberculosis in Cuba outside of Havana, July 1994-June 1995: utility of spoligotyping versus IS6110 restriction fragment length polymorphism. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2:743-750.
- Driver et al. 1995. Tuberculosis in children younger than five years old: New

York City. *Pediatr Infect Dis J.* 14:112-17.

Frothingham R, Meeker-O'Connell WA. 1998. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. *Microbiology*;144:1189-1196.

Jou R., Chiang CY, Huang WL. 2005a. Distribution of the Beijing Family Genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan, *J Clin Microbiol.* 43: 95-100.

Jou R, Chen HY, Chiang CY, Yu MC, Su IJ. 2005b. Genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates and identification of 11 novel *ropB* alleles in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 43: 1390-1394.

Kamerbeek J, Schouls L, van Agterveld M, van Soolingen D, Kolk A, Kuijper S, et al. 1997. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol.* 35:907-914.

Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, et al. 1999. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol.* 37:2607-2616
Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, Ghebremichael S, Koivula T, Kallenius G. 2001. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J. Clin. Microbiol.* 39:3339-3345.

Lee JJ, Lee CN, Suo J, Chiang IH, Lin CB, Lin TY, et al. 2003. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in eastern Taiwan. *Tzu Chi Med J.* 15:229-234. Available from

<http://www.tzuchi.com.tw/tcmj/92-4/3.htm>

Liaw YS, Hsueh PR, Yu CJ, Wang SK, Yang PC, Luh KT. 2004. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in a university hospital in Taiwan, 1998–2002. *J Formos Med Assoc.* 103:671–677.

Liu CE, Chen CH, Hsiao JH, Young TG, Tsay RW, Fung CP. 2004. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 37:295–300.

Lu PL, Lee YW, Peng CF, Tsai JJ, Chen YH, Hwang KP, et al. 2003. The decline of high drug resistance rate of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a southern Taiwan medical centre, 1996–2000. *Int J Antimicrob Agents.* 21:239–243.

Malik AN and Godfrey-Faussett P. 2005. Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease. *Lancet Infect Dis.* 5:174-18318.

Mistry, NF, Iyer AM, D'Souza DT, Taylor GM, Young DB, Antia NH. 2002. Spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from multiple-drug-resistant tuberculosis patients from Bombay, India. *J. Clin. Microbiol.* 40:2677-2680.

Mokrousov I, Otten T, Vyazovaya A, Limeschenko E, Filipenko ML, Sola C, Rastogi N, Steklova L, Vyshnevskiy B, Narvskaya O. 2003. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 22:342-348.

Narvskaya O, Mokrousov I, Limeschenko E, Otten T, Steklova L, Graschenkova O, Vishnevsky B. 2001. Molecular characterisation of

Mycobacterium tuberculosis strains from the northwest region of Russia. [Online.] <http://www.epinorth.org/english/2000/2/002c.shtml>.

Niemann S, Rusch-Gerdes S, Richter E. 1997. IS6110 fingerprinting of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Germany during 1995. *J. Clin. Microbiol.* 35:3015-3020.

Provincial Chronic Disease Control Bureau. Tuberculosis and its control program. Taipei, 1990.

Puustinen K, Marjamaki M, Rastogi N, Sola C, Filliol I, Ruutu P, Holmstrom P, Viljanen MK, Soini H. 2003. Characterization of Finnish *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping. *J. Clin. Microbiol.* 41:1525-1528.

Qian L, van Embden JD, van der Zanden AG, Weltevereden EF, Duanmu H, Douglas JT. 1999. Retrospective analysis of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in preserved lung tissues. *J. Clin. Microbiol.* 37:471-474.

Roring S, Scott A, Brittain D, et al. 2002. Development of variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium bovis*: comparison of results with those obtained by using existing exact tandem repeats and spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 40:2126-2133.

Saitou N, Nei M. 1987. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol.* 4:406-425.

Small PM, van Embden JDA. 1994. Molecular epidemiology of tuberculosis. In: Bloom BR, editor. Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington: American Society for Microbiology. p. 569-82.

Tsakalidis et al. 1992. Intensive short course chemotherapy for treatment of Greek children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 11:1036-1042.

Tsao TCY, Chiou W, Lin H, Wu T, Lin M, Yang P, et al. 2002. Change in demographic picture and increase of drug resistance in pulmonary tuberculosis in a 10-year interval in Taiwan. *Infection*. 30:75–80.

Toungousova OS, Sandven P, Mariandyshev AO, Nizovtseva NI, Bjune G, Caugant DA. 2002. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J. Clin. Microbiol*. 40:1930-1937.

van Crevel R, Nelwan RHH, de Lenne W, Veeraragu Y, van der Zanden AG, Amin Z, van der Meer JWM, van Soolingen D. 2001. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile response to treatment. *Emerg. Infect. Dis*. 7:880-883.

van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. 1993. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*. 31:406-40

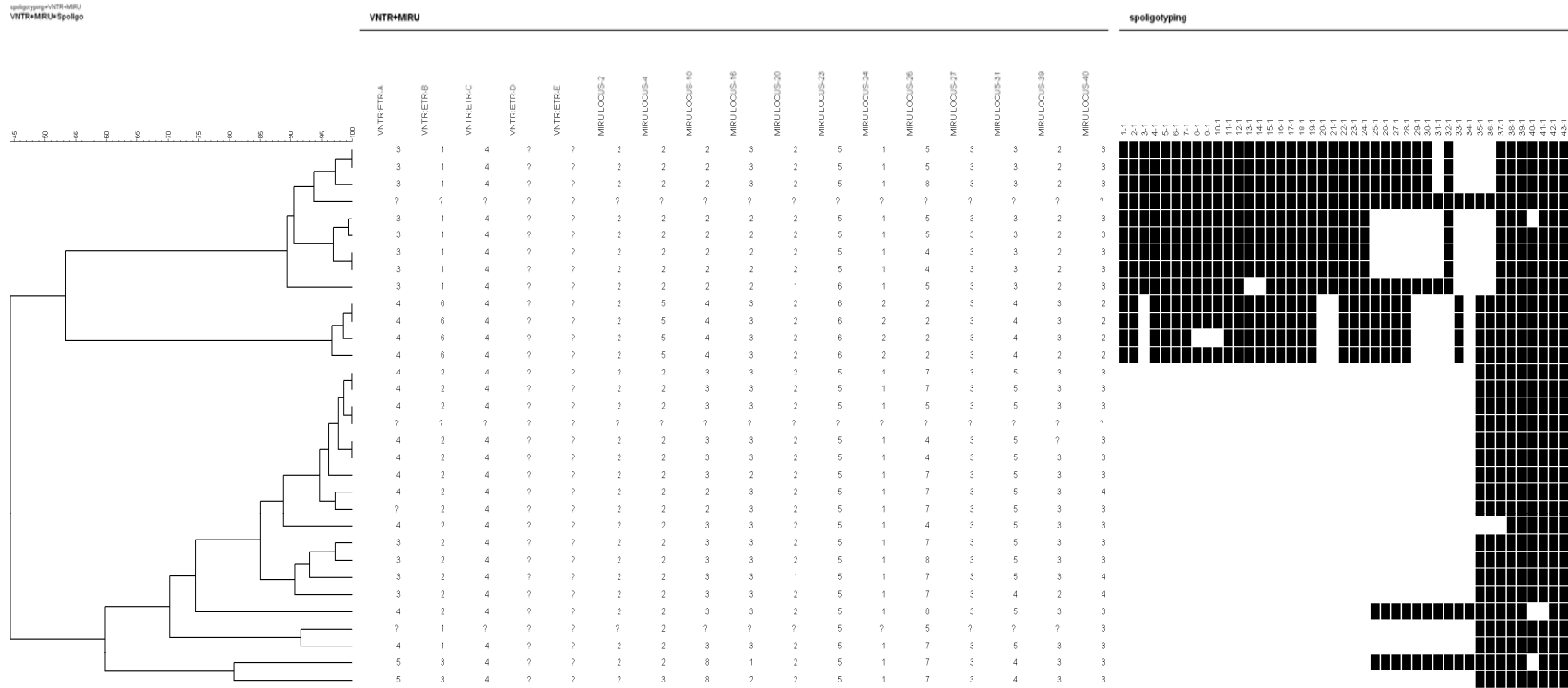
van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, Qing HZ, Enkhsaikan D, Nymadawa P, van Embden JD. 1995. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J. Clin. Microbiol*. 33:3234-32389.

Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. 2005. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 171:1430-143.

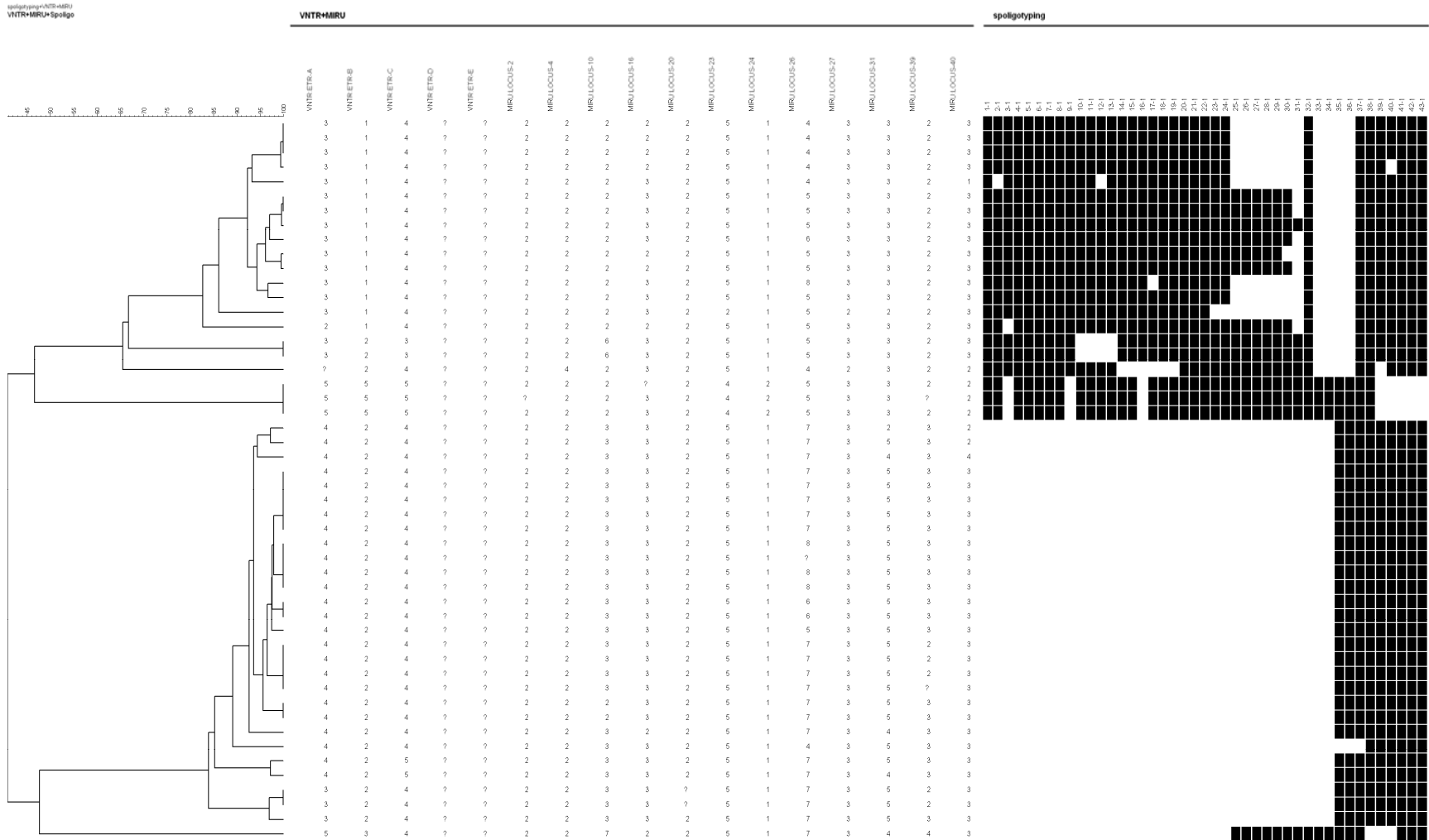
Wang PD, Lin RS. 2001. Drug-resistant tuberculosis in Taipei, 1996–1999. *Am J Infect Control*. 29:41–475.

WHO, The world health report 1999, Geneva: WHO 1999; 110.

圖一 台大醫院結核菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotyping 基因分型結果



圖二 14 歲以下孩童族群結核菌群菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotyping 基因分型結果



表一 台大醫院結核菌株 spoligotyping 基因型

Lineage	Shared type No	No.
Beijing family		17
Beijing	1	16
Beijing-like	250	1
EAI family		3
EAI2_Manilla	19	3
Haarlem family		7
H3	50	3
H3	316	1
H3	742	3
T family		1
T1	131	1
U family		2
U	523	1
U	1487	1
new pattern		2
new	new1	1
	new2	1
Total		32

表二 台大醫院結核菌株 MIRU-VNTR 基因型

MIRU type	No.
464254326223432	3
314222225143323	2
314222225153323	2
314222325153323	2
424223325143533	2
424223325173533	2
314222216153323	1
314222325183323	1
324223315173534	1
324223325173424	1
324223325173533	1
324223325183533	1
414223325173533	1
424222325173534	1
424223225173533	1
424223325153533	1
424223325183533	1
464254326223422	1
534228125173433	1
534238225173433	1
?24222325173533	1
4242233251435?3	1
NA	3
Total	32

表三 台大醫院結核菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotyping 基因型

MIRU & Spoligotype type	Isolate No.	MIRU type	spoligotype	
			Shared type No	Lineage
1	2	424223325173533	1	Beijing
2	2	464254326223432	19	EAI2_Manilla
3	2	314222325153323	50	H3
4	2	314222225143323	742	H3
5	1	324223315173534	1	Beijing
6	1	324223325173424	1	Beijing
7	1	324223325173533	1	Beijing
8	1	324223325183533	1	Beijing
9	1	414223325173533	1	Beijing
10	1	424222325173534	1	Beijing
11	1	424223225173533	1	Beijing
12	1	424223325143533	1	Beijing
13	1	424223325153533	1	Beijing
14	1	534238225173433	1	Beijing
15	1	4242233251435?3	1	Beijing
16	1	?24222325173533	1	Beijing
17	1	464254326223422	19	EAI2_Manilla
18	1	314222325183323	50	H3
19	1	314222216153323	131	T1
20	1	424223325143533	250	Beijing-like
21	1	314222225153323	316	H3
22	1	314222225153323	742	H3
23	1	534228125173433	1487	U
24	1	424223325183533	new1	new
25	1	464254326223432	new2	new
26	2	NA	1	Beijing
27	1	NA	523	U

表四 14 歲以下孩童結核菌群菌株 spoligotyping 基因型

Lineage	Shared type No	No. of isolate
Beijing family		28
Beijing	1	27
Beijing-like	250	1
Bovis		3
BOVIS1_BCG	482	3
Haarlem family		12
H3	180	1
	390	1
	50	4
	742	5
	946	1
T family		1
T1	53	1
new pattern		6
	new1	1
	new2	1
	new3	1
	new4	1
	TW5	2
Total		50

表五 14 歲以下孩童結核菌群菌株 MIRU-VNTR 基因型

MIRU type	No. of isolate
424223325173533	5
314222225143323	4
314222325153323	4
424223325173523	4
424223325183533	4
555222324253322	3
314222225153323	2
323226325153323	2
424222325173533	2
424223325163533	2
3242233?5173523	2
214222225153323	1
314222322152223	1
314222325143321	1
314222325163323	1
314222325183323	1
324223325173533	1
424223225173433	1
424223325143533	1
424223325153533	1
424223325173232	1
424223325173434	1
424223325173532	1
425223325173433	1
425223325173533	1
534227225173443	1
?24242325142322	1
Total	50

表六 14 歲以下孩童結核菌群菌株 MIRU-VNTR 及 spoligotyping 基因型

MIRU+Spoligotype type	isolate no.	MIRU type	spoligotype	
			Shared type No	Lineage
1	5	424223325173533	1	Beijing
2	4	424223325183533	1	Beijing
3	4	424223325173523	1	Beijing
4	3	555222324253322	482	BOVIS1_BCG
5	3	314222225143323	742	H3
6	2	424223325163533	1	Beijing
7	2	424222325173533	1	Beijing
8	2	3242233?5173523	1	Beijing
9	2	314222325153323	50	H3
10	2	323226325153323	TW5	new
11	1	424223325173232	1	Beijing
12	1	424223325173532	1	Beijing
13	1	424223325173434	1	Beijing
14	1	424223325153533	1	Beijing
15	1	424223225173433	1	Beijing
16	1	425223325173533	1	Beijing
17	1	425223325173433	1	Beijing
18	1	324223325173533	1	Beijing
19	1	424223325143533	250	Beijing-like
20	1	314222325163323	50	H3
21	1	314222225153323	50	H3
22	1	214222225153323	180	H3
23	1	314222225153323	390	H3
24	1	314222225143323	742	H3
25	1	314222325153323	742	H3
26	1	314222322152223	946	H3
27	1	314222325143321	new1	new
28	1	314222325183323	new2	new
29	1	?24242325142322	new3	new
30	1	534227225173443	new4	new
31	1	314222325153323	53	T1

表七 14 歲以下孩童結核菌群菌株基因型與流行病學變相分布

變因	MIRU-VNTR 及 spoligotyping 基因型		數目(%)
	群集數	非群集數	
總人數	29	21	50
年齡層			
5 歲以下	10	1	11 (22)
6-10 歲	3	2	5
11-14 歲	16	18	34 (68)
族群別			
學生	19	16	35 (70)
原住民族	3	4	7
其他	7	1	8
區域			
北	12	7	19
中	4	4	8
南	6	3	9
東	7	7	14
X 光診斷			
異常，且有空洞	3	7	10
異常，但無空洞	18	14	32 (64)
正常	7	0	7
NA	1	0	1
塗片			
陽性	4	7	11
陰性	11	6	17
無註記	14	8	22
結核位置			
肺外結核			11 (22)
淋巴結核	6	0	6
消化道結核	2	0	2
骨及關節結核	1	0	1
其他器官結核	2	0	2
肺結核	18	21	39 (78)
抗藥性			
MDR	2	3	5 (10)
Any R	4	3	7
all S	23	12	35 (70)
NA	0	3	3

表八 14 歲以下孩童各年齡層流行病學與菌株基因型變相分布

變相	年齡層			總計
	5 歲以下	6-10 歲	11-14 歲	
人數	11	5	34	50
族群別				
其他	7	1		8
原住民族	2	1	4	7
學生	2	3	30	35
結核位置				
肺外結核	8	1	2	11
肺結核	3	4	32	39
spoligotype 基因型				
Beijing family	7	2	19	28
ST1	6	2	19	27
ST 250	1			1
BCG	3			3
ST 482	3			3
Haarlem family	1	1	10	12
ST 180			1	1
ST 390			1	1
ST 50		1	3	4
ST 742	1		4	5
ST 946			1	1
T family			1	1
ST 53			1	1
new		2	4	6
ST new1			1	1
ST new2			1	1
ST new3		1		1
ST new4			1	1
ST TW5		1	1	2
MIRU-VNTR 基因型				
424223325173533	1		6	7
314222225143323	1		3	4
424223325173523	1		2	3
424223325183533	2		1	3
555222324253322	3			3

變相	年齡層			總計
	5歲以下	6-10歲	11-14歲	
424222325173533	2			2
424223325143533	1			1
314222325153323		1	3	4
323226325153323		1	1	2
424223325163533		1	1	2
424223325153533		1		1
?24242325142322		1		1
314222225153323			2	2
3242233?5173523			2	2
214222225153323			1	1
314222322152223			1	1
314222325143321			1	1
314222325163323			1	1
314222325183323			1	1
324223325173533			1	1
424223225173433			1	1
424223325173232			1	1
424223325173434			1	1
424223325173532			1	1
425223325173433			1	1
425223325173533			1	1
534227225173443			1	1

參、附錄

首頁 > 個案綜合作業 > 新增病患基本資料

新增病患基本資料

[新增](#) [取消](#)

基本資料	
身分證字號: S222222222	檔案編號: <input type="text"/>
病患生日: <input type="text"/> 填入日期 格式為: yyyy/mm/dd	性別: <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
健康狀態	
透析患者: <input type="checkbox"/> Old TB: <input type="checkbox"/> DM: <input type="checkbox"/> HTN: <input type="checkbox"/> 腫瘤: <input type="checkbox"/> 腫瘤部位: <input type="text"/>	
B肝: <input type="checkbox"/> C肝: <input type="checkbox"/> Alcoholism: <input type="checkbox"/> 肝硬化: <input type="checkbox"/> 其他系統疾病: <input type="text"/>	
慢性腎功能不全: <input type="text"/> 抽菸: <input type="text"/> 自體免疫: <input type="checkbox"/> 自體免疫疾病: <input type="text"/>	
診斷相關	
結核分類: <input type="text"/>	診斷日: <input type="text"/> 填入日期
肺外註記: 無 <input type="text"/>	通報日: <input type="text"/> 填入日期
確診依據-細菌學: <input type="text"/>	開始用藥日: <input type="text"/> 填入日期
確診依據-X光: <input type="text"/>	專案: 未加入 <input type="text"/>
確診依據-病理: <input type="text"/>	專案日期: <input type="text"/> 填入日期
確診依據-臨床: <input type="text"/>	治療狀況日期: <input type="text"/> 填入日期
症狀: <input type="text"/>	所有日期格式為: yyyy/mm/dd
最初參訪日期: <input type="text"/> 填入日期	期間: <input type="text"/>
備註: (可輸入200個中文字)	
新增 取消	

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料

[個案基本資料](#)
[用藥紀錄](#)
[副作用](#)
[細菌學檢查結果](#)
[影像學檢查結果](#)
[檢驗結果](#)
[臨床症狀變化](#)
[衛教管理](#)
[檢體收集資料](#)
[綜合查詢](#)

本院資料

[修改](#) [刪除](#)

檔案編號: 2971000	性別: 男
病患生日: 1971年12月17日	原住民: <input type="radio"/>
健康狀態	
透析患者: <input type="checkbox"/> Old TB: <input type="checkbox"/> DM: <input type="checkbox"/> HTN: <input type="checkbox"/> 腫瘤: <input type="checkbox"/> 腫瘤部位: <input type="text"/>	
B肝: <input type="checkbox"/> C肝: <input type="checkbox"/> 酒精成癮: <input type="checkbox"/> 肝硬化: <input type="checkbox"/> 其他系統疾病: <input type="text"/>	
慢性腎功能不全: <input type="text"/> 抽菸: non <input type="text"/> 自體免疫: <input type="checkbox"/> 自體免疫疾病: <input type="text"/>	
診斷相關	
結核分類: 開放性肺結核	診斷日: 2007年9月5日
肺外註記: 無	通報日: 2007年9月5日
確診依據-細菌學: TB - all S	開始用藥日: 2007年9月5日
確診依據-X光: <input type="text"/>	專案: 未加入
確診依據-病理: other	專案日期: <input type="text"/>
確診依據-臨床: <input type="text"/>	治療狀況日期: <input type="text"/>
症狀: fever up to 39.2°C, cough, headache, change position—Rt lower chest pain	通報狀態: 本院通報
期間: one month	治療醫師: 許嘉林
最初參訪日期: 2007年8月8日	專案醫師: 許嘉林
備註:	目前治療狀況: 治療中
	疾病編號: 09658025
	懷疑原因: <input type="text"/>

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 用藥紀錄

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

本院資料		所有治療紀錄			
輸入頁面		用藥與副作用分析			
選取	處方日	處方天數	醫師姓名	體重(公斤)	備註
	2008/6/20	3	廖唯昱	50.55	
新增 修改 刪除					
檔案編號: 2971000	處方日: 2008年6月20日		處方天數: 3	醫師姓名: 廖唯昱	
體重(公斤): 50.55	INH:		EMB:	RMP 150mg:	
RMP 300mg: 1	PZA:		RFT:	RFN 150mg:	
RFN 300mg:	SM: 1		TBN:	PAS:	
CS:	RBT:		KA:	AMK:	
Levo:			Moxi:		
備註:					

縮寫	成分	商品名	劑量	劑型
INH	Isoniazid	Isoniazid	100mg/tab	錠劑
EMB	Ethambutol	Ethambutol	400mg/tab	錠劑
RMP 150mg	Rifampin	Rifampin	150mg	錠劑
RMP 300mg	Rifampin	Rifampin	300mg	錠劑
PZA	Pyrazinamide	MIDE	500mg/tab	錠劑
RFT	Rifater	Rifater	INH 80mg + RMP 120mg + PZA 250mg	錠劑
RFN 150mg	Rifinah	Rifinah	INH 100mg + RMP 150mg	錠劑
RFN 300mg	Rifinah	Rifinah	INH 150mg + RMP 300mg	錠劑
SM	Streptomycin	Streptomycin	mg	針劑
TBN	Prothionamide	Progena	250mg/tab	錠劑
PAS	Para-Amino Salicylate	PAS calcium	500mg/tab	錠劑
CS	Cycloserine	D-CYCLOSERINE	250mg/tab	錠劑
RBT	Rifabutin	Mycobutin	150mg/cap	錠劑
KA	Kanamycin	Kanamycin	mg	針劑
AMK	Amikacin	Amikacin	mg	針劑
Levo	Levofloxacin	Cravit	500mg/tab	錠劑
Moxi	Moxifloxacin	Avelox	400mg/tab	錠劑

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 副作用

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

本院資料		所有治療紀錄			
登記日期		症狀		變化	處置
選取	登記日期	症狀	變化	處置	備註
	2008年6月20日	01. 肝指數上升	改善	停藥	test
新增 修改 刪除					
檔案編號: 2971000	登記日期: 2008年6月20日		症狀: 01. 肝指數上升	變化: 改善	處置: 停藥
備註:					
test					

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 細菌學檢查結果

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

本院資料		所有治療紀錄			
探檢日期	檢體	塗片	培養	鑑定	
選取 2008年10月15日	SP2	pos_1+	污染	NTM	
選取 2008年6月20日	neg	neg	neg	無法判定	
新增 修改 刪除					
檔案編號：2971000		探檢日期：2008年10月15日			
檢體：SP2		塗片：pos_1+			
培養：污染		鑑定：NTM			
INH 高濃度：	INH 低濃度：S	RIF：	EMB 高濃度：	EMB 低濃度：	SM 高濃度： SM 低濃度：

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 影像學檢查結果

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

本院資料		所有治療紀錄		
輸入頁碼	照相日	檢查	結果	判讀
選取 2008年6月20日		Chest CT		
選取 2008年6月21日		Chest X-ray	單側 0: 正常	改善
新增 修改 刪除				
檔案編號：2971000		照相日：2008年6月21日		
檢查：Chest X-ray		判讀：改善		
結果：單側 0: 正常				
備註：				
t2				
X光片				
				
上傳X光片： <input type="text"/> <input type="button" value="瀏覽..."/> <input type="button" value="上傳"/>				

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 檢驗結果

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料				所有治療紀錄							
選取	日期	WBC	Hb	Plt(K)	Bil(T)	Bil(D)	AST	ALT	Glucose	UA	Cre
	2008年6月20日	1	0	0	1	2	0	0	2	3	1
新增 修改 刪除											
檔案編號：2971000						醫院檢體編號：ttt111					
日期：2008年6月20日			WBC：1 (μL)			Hb：0 (g/dL)			Plt(K)：0 (μL)		
Bil(T)：1 (mg/dL)			Bil(D)：2 (mg/dL)			AST：0 (U/L)			ALT：0 (U/L)		
Glucose：2 (mg/dL)			UA：3 (mg/dL)			Cre：1 (mg/dL)					
備註： ttt											

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 臨床症狀變化

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料		評估日期		結果
選取		2008年6月20日		消失
新增 修改 刪除				
檔案編號：2971000				
評估日期：2008年6月20日			結果：消失	
備註： ttttggg				

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 衛教管理

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料				所有治療紀錄				
選取	日期	方式	對象	時間(分)	未返診追蹤	服藥情況和副作用	基本衛教知識	檢驗異常通知
	2008年10月24日	住院	家屬	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
	2008年10月15日	住院	病人+家屬	10	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
新增 修改 刪除								
檔案編號：2971000								
日期：2008年10月15日		方式：住院		對象：病人+家屬		時間(分) 10		
未返診追蹤： <input checked="" type="radio"/>			服藥情況和副作用： <input checked="" type="radio"/>			基本知識教育： <input checked="" type="radio"/>		檢驗異常通知： <input checked="" type="radio"/>
備註： ok								

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > CDC檢驗結果

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

醫院檢體收集資料				CDC檢驗結果			
選取	檔案編號	計畫編號	檢體	收集日期	DNA	RNA	Plasma
	2971000	A1	A	2008年10月15日	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
新增 修改 刪除							
檔案編號：2971000				計畫編號：A1			
檢體：A		收集日期：2008年10月15日					
血液							
DNA： <input checked="" type="radio"/>				RNA： <input type="radio"/>		Plasma： <input type="radio"/>	
備註：							

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > CDC檢驗結果

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

醫院檢體收集資料		CDC檢驗結果	
選取	採檢日期	CDC菌株編號	CDC收件日期
	2007年9月4日	234	2006年3月3日
醫院檢體編號：NTUH93		菌株保存編號：09658025	
醫院培養日期：2006年2月23日		採檢日期：2007年9月4日	檢體種類：AS
醫院菌種鑑定：F4		CDC菌株編號：234	CDC收件日期：2006年3月3日
Spolgotype結果：1		MIRU結果：MT0046	
備註：			
醫院抗酸菌塗片結果：Xc			

九十八年度

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
壹、中英文摘要	(94)
貳、本文	
一、前言	(100)
二、材料與方法	(103)
三、結果	(106)
四、討論	(109)
五、結論與建議	(110)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(111)
七、參考文獻	(113)
八、圖、表	
圖一、MDR-TB 結核菌 spoligotyping 基因分型結果	(118)
圖二、MDR-TB 在台灣地理上的分布	(119)
表一、MDR-TB 個案的特性資料	(120)

表二、抗藥資料和基因型別的綜合分析	(121)
參、附錄 資料庫網頁	(122)

壹、摘要

研究目的 為建立台灣地區本土結核病整合性資料庫，將匯集實驗室數據、醫療院所臨床診斷與結核病患基因資料，及疾病管制局之流行病學資料。期藉由此資訊平台資料之分析研究，呈現結核病在台灣流行現況變化趨勢及治療成效，以提供結核病防治策略及指標訂定參考。另外，由本計畫所建立之菌株及委託計畫所分析之臨床個案的基因資料，亦可以提供結核病防治工具如檢驗試劑、疫苗及新藥物開發之用。

研究方法

(一) 臨床個案資料庫：宿主的免疫系統與病原菌的各種特性複雜而長時間的交互作用，造成了結核病各式各樣的臨床表現與治療反應。試圖進一步了解國人的結核病、研究各種臨床表現的特異性及致病機轉的第一步，就是必須要有完整的結核病資料庫。完整的結核病資料庫，含括病人的基本資料、過去病史、家族史、可能暴露地點、暴露時間、發病時間、症狀、影像學檢查、臨床檢驗、結核菌檢查、菌株基因型、治療經過與治療反應、以及抗結核藥物的副作用，病人臨床分離之菌株將妥善保存以供日後進一步研究。

(二) 評估與建立高分析效能的基因分型方法：此方法結合 PCR 與 microspheres (beads) 分析原理。由檢體中分離 DNA，經 PCR 放大後進行雜合，再以 Bio-Plex 200 判讀每個 bead 的螢光訊號。結果並與 spoliotyping 平行比對分析。

(三) 菌株及流行病學資料庫：針對 2007-2008 年所有台灣多重抗藥結核病患者(MDR-TB) 病人結核菌株，利用基因分子技術進行菌株分型及分

析，並建置完整基因資料庫。

主要發現

(一) 整合設計資料庫

1. 資料庫設計完成，初步由結核病個案管理師及臨床醫師提供使用建議，以架構結核病整合性資料庫及進行先導性資料庫使用測試。目前正進行台北市台大醫院及三軍總醫院之病人臨床資訊、菌株分析及公衛資料整合運用測試。測試使用者均得以透過網際網路登入系統，登打個案資料並可將 X 光影像檔上傳，系統已可運作。

2. 各醫療機構與 TB 相關之人員。多已有「中央傳染病追蹤管理系統」之使用權限及操作相關經驗，前述功能併入該系統亦可減輕重複輸入個案資料等繁入作業。

3. 為增加資料之保密性及安全性，「中央傳染病追蹤管理系統」使用憑證及通信加密方式始可操作。

4. 已將本系統之獨特功能，如：用藥副作用紀錄，並具有用藥紀錄勾稽功能；胸部 X 光影像上傳及比對功能；檢體資料收集(含菌株分型等資料)等，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」。

(二) 高分析效能之基因分型法建置：評估測試 suspension array 分型平台及進行與 spoligotyping 方法平行比較。本平台已測試 532 株結核菌菌株分析，並與傳統雜交膜 spoligotyping 法進行比對。共有 526 株結果一致，另有 6 株為混和型菌株，其結果與 spoligotyping 法一樣無法判定。本技術突破點為：基因分型的結果數值化，減少儲存空間；開發全台唯一具同時使用 43 種 microspheres 進行檢測分析的方法。

(三) MDR-TB 菌株基因分型資料建置：完成 492 株菌株基因分型，共有 86 種 spoligotyping。在地理的分布上，Beijing lineages 盛行於東部(39/64, 60.9%)而 EAI(18/159, 11.3%)盛行於南部。此外，初步資料顯示 LAM (33.3%, 2/6) 和 EAI (25%, 7/28) MDR-TB，則是有較高比例會成為 XDR-TB。

結論及建議事項

(一) 資料庫各欄位及操作畫面經各次協調會修正，已逐漸符合使用者需求，並經台大醫院及三軍總醫院測試使用者操作，驗證系統之可行性。惟考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」，以增加系統可用性；(二) 已建立之半自動化 suspension array 分型方法，提高單次樣品分析量 2 倍及縮短工作時程至約半天，可作為 universal 初級基因分型的工具；(三) 建置的 MDR-TB 基因分型資料，可提供作為結核病監測及檢驗工具開發依據。

關鍵詞：結核菌、多重抗藥性、基因分型

Abstract

Purpose

To include clinical, laboratory diagnosis and genotyping information of tuberculosis, we established an integrated database. This database could present the epidemiological trend of tuberculosis in Taiwan, and provide the clinical and laboratory scientific evidences for the development of sound tuberculosis control policy.

Material and Methods

6. The tuberculosis integrated database: the web-based database platform including clinical information collected from hospitals and *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database analyzed and provided by the Reference Laboratory of Mycobacteriology.
7. Genotyping: Spoligotyping (spacer oligonucleotide typing) and suspension-array based typing. Pan-susceptible and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates were collected from clinical mycobacteriology laboratories.

Results

5. The integrated database were designed by an information technology working group, and tested by both clinical and laboratory study groups. The database contains demographic characteristics, treatment history, mycobacterial examination records, X-ray radiographs, case management information of patients and genotyping results of *M. tuberculosis*.
2. A suspension array based genotyping methods was established. We analyzed 532 *M. tuberculosis* isolates and compared the patterns against spoligotypes.

Of 532 isolates, concordant results were obtained in 526 isolates and 6 isoaltes showed mixed genotypes using both methods.

3. Genotyping of MDR *M. tuberculosis* isolates: From May 2007 to December 2008, we analyzed one *M. tuberculosis* isolates of 494 individual MDR tuberculosis (TB), including 42 extensively drug-resistant (XDR). Male to female ratio was 3 higher than that of general TB cases of 2.2. The majority of MDR-TB occurred in the age groups of 45-54 (24.3%) and ≥ 65 (23.1%). Geographically, the majority of MDR-TB cases were reported from Northern (34.1%, 168/492) and Southern (32.3%, 159/492) Taiwan. Spacer oligonucleotide typing results were available for 492 (99.6%) cases. Spoligotypes were designated by comparing to the SpolDR4 database and 86 spoligotypes were resolved. Beijing lineages (49.8%) were the predominant genotypes, followed by Haarlem (18.3%), U (6.5%), EAI (5.7%), T (4.3%), LAM (1.2%), Bovis (0.4%), CAS (0.2%), H37Rv (0.2%); while 65 (13.2%) were undesignated. Furthermore, Beijing lineages were prevalent in eastern (60.9%) region and EAI (11.3%) in the south. Notably, MDR TB patients infected by LAM (33.3%) and EAI (25%) have higher rate becoming XDR. Current study highlighted that Beijing and Haarlem lineages were predominant among MDR TB, and suggested LAM and EAI lineages had epidemic potential of XDR in Taiwan.

Conclusion and Suggestions

The tuberculosis database was successfully tested. We suggested to integrate this database into the existing case management database in Taiwan CDC. The combination of laboratory genotyping information and clinical information could be used as the scientific supports for tuberculosis control. This integrated database will be helpful for providing the detail information for molecular epidemiology investigation of *M. tuberculosis* in the future. A high throughput primary genotyping method could be applied for universal genotyping. In addition, the MDR-TB genetic information is useful for case management and diagnostic development.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, genotyping, multidrug resistance

貳、本文

一、前言

結核病是古老的傳染病，主要是個人經由飛沫感染結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis complex*) 後所致。雖然大多造成潛伏性感染，但是感染者一生當中仍有約 5-10% 的機率，因為免疫系統無法有效阻止細菌增殖或殺死細菌等因素而發病。目前，結核病仍然是成年人因為感染症死亡的主因，全球每年死亡人數為 2-3 百萬 (WHO, 1999)。台灣地區施行全國結核病防治已經超過五十年，疾病盛行率和死亡率已有明顯的下降，然而每年仍有許多新的病例產生。根據民國九十四年資料顯示，台灣有 22,663 件通報及 16,472 件確診的結核病個案，發生率為每十萬人中有 72.47 例個案，當年有 970 死亡個案。結核病在我國仍是一項急待解決的公共衛生問題。依據行政院 95 年 7 月 7 日院臺衛字第 0950031290 號函核定之「結核病十年減半計畫」內容，辦理此計畫。

任何一種感染症，其臨床表現與治療過程千變萬化，因為這些都是宿主的免疫系統、病原菌的特性、以及環境這三個因子長時間而複雜的交互作用所產生的結果。因此，要想進一步完整地研究結核病的各種特性，就必須要有一個完整的結核病整合型資料庫，其中包含電子化的臨床資料及結核菌菌株相關基因分型資料。有系統且詳細的臨床表現 (clinical phenotype) 登錄於臨床個案資料庫，有助於研究者的分析歸類，也才能快速地確定研究對象或族群。因此，電子化的臨床資料登錄，應該是越詳盡越好，至少要包含幾個面向：個案基本資料、檢驗紀錄、結核病學檢查、影像學檢查、用藥紀錄、臨床症狀變化、以及副作用。

為了配合整合型資料庫建置，必須進行大量菌株分析，尤其是基因分型。一般而言，基因分型技術相較困難，而且耗時不易自動化。目前，疾病管制局分枝桿菌參考實驗室（以下簡稱本實驗室）使用的初步基因分型為需要使用雜交膜的 spacer oligonucleotide typing (spoligotyping)。有時候因為 hybridization 步驟的限制難以判讀，一次處理量約 40 件，需時約 1.5 天。於是，評估 Bio-Plex suspension array 平台是快速分析多種核酸片段的方法。原理上，原則最多可利用 100 種 microspheres (beads) 與 100 種核酸片段結合(本實驗室使用 43 種 microspheres 與 43 個 spacer 核酸片段配對)與帶有 biotin 標記之檢體 PCR 產物雜和後，再加入 Streptavidin-PE 呈色。在分析過程中首先機器運用流式細胞儀的原理，讓管路中一次通過一顆 microsphere，而每顆 microsphere 再同時經由兩種雷射分析，第一支雷射主要是分辨通過的 microsphere 種類(也就是 43 種 spacer 核酸片段中的哪一種)，第二支主要是分析 PCR 產物上的螢光讀值(PE)。藉由此種方式每個檢體分析的時間只需 20 秒左右，與傳統的雜交膜方式比較，顯著的提升分析的效率，且更因為由於最終結果是分析螢光讀值所以也增加實驗的靈敏度。

台灣於 1957 及 1978 年，分別開始使用 INH 及 RMP 於結核病治療。綜合 1960-2004 年抗藥性相關報導，得知聯合抗藥性比率分別為：13.9-31.5% 對 INH，8.3-28.6% 對 SM，4.9-18.2% 對 RMP，4.1-15.7% 對 EMB 及 3.9-17.3% 對 MDR (8-15)。但是，前述數值多為單一醫院的各別統計結果。由 2002-2003 年，全台 28 家地區醫院資料分析顯示，單一抗結核藥物之聯合抗藥性為 23.4%，而 MDR 之抗藥性則為 3.8%。以 2003-5 年，台灣 10 家疾病管制局結核病合約實驗室（以下簡稱疾管局合約實驗室），由

3,699、3,885 及 4,219 個案病例所分離結核菌株之聯合抗藥性檢驗結果則為：9.5-11.3%對 INH，6.4-7.5%對 RMP，2.1-5.8%對 EMB，9.6-10.6%對 SM，18.1-20.0%對單一抗結核藥物有抗藥性，而 MDR 為 4.0-5.3%。進一步，本實驗室依據例行進行二線抗結核藥物測試之 3 家實驗室所提供之資料分析，顯示 2004 及 2005 年，各所測試之 185 與 194 株 MDR 結核菌中，XDR-TB 結核菌各佔 9.7%及 8.2%。其中，有 1 家醫院 XDR-TB 佔 14.5%；但是 fluoroquinolone 抗藥性竟然高達 41.6%。因此，建議需限制 fluoroquinolone 在臨床上的使用。若由細菌學的角度來探討，抗藥性菌株之基因歧異度(genetic diversity)，可能與某些宿主因素及與不同地理區域所分離結核菌株品系之演化有關。若針對疾病管制局目前已收集之台灣地區 MDR-TB 結核菌株，分析其基因突變機率及多型性，可推斷菌株演化關聯性和傳播感染動態。

本計畫宗旨在整合資料庫內容、開發新一代基因分型方法及建置 MDR-TB 結核菌資料庫。

二、材料與方法

10. 檢體及菌株等樣本

菌株檢體之收集與運送，是由醫療院所依國際建議之規定收集菌株檢體。檢體經標準化程序分離後，保存於超低溫冷凍櫃，並將菌株之資料以電腦建檔。菌株收集對象將以疾管局合約實驗室所分離之結核菌菌株為優先。菌株以 10% OADC、0.2% 甘油之 7H9 培養基保存於檢驗實驗室。

11. 菌株標準基因分型方法

(1) Spoligotyping

依據 Kamerbeek 方法 (Kamerbeek, 1997)，此法以 PCR 為分析原理。需由檢體中分離大約 10 ng 之基因組的 mycobacterial DNA，當 biotin 標幟之 primer 與模板 DNA 經 PCR 放大後融合至已先固定化之 43 種 spacer DNA 序列之膜上，再與 streptavidin peroxidase 作用，訊號可以任何 biotin 偵測系統紀錄。每一黑點視為一 band，不同分型菌株具不同 banding pattern。將影像圖譜數位化與常態化後，再以分析軟體進行菌株後續電腦分析。

(2) Suspension array

依據 Cowan 方法 (Cowan, 2003)，此方法結合 PCR 與 microspheres (beads) 分析原理。由檢體中分離大約 10 ng/uL 之基因組的 mycobacterial DNA，當 mycobacterial DNA 經帶有 biotin 標幟的 primer 經 PCR 放大後，再與以 6 個碳鏈鍵結結構和 bead 接合的探針 (amino-linked oligonucleotide) 進行雜合程序，反應條件為 94°C、10 分鐘，52°C、30 分鐘，之後以 1X TMAC 緩衝液沖洗，再加入

Streptavidin-PE 於 52°C 下呈色。最後以機器 Bio-Plex 200 運用流式細胞儀的原理，讓管路中一次通過一顆 bead，判讀每個 bead 的螢光訊號。43 種 beads 的螢光訊號高低所形成的結果直接轉換成圖表，在程式介面上可以觀察菌株分型結果，再以分析軟體進行菌株後續電腦分析。

12. 臨床資訊與菌株取樣

(1) 菌株流病資料電腦檔之建立

本實驗室複驗的 MDR *M. tuberculosis* 菌株，進行基因分型實驗。資料庫建立

(2) 電腦分析與建立資料庫

Spoligotyping 及 Suspension array 圖譜影像檔以 Bionumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 分析軟體進行分析。採用 Dice Index 分析相似性 (計算誤差容忍度為 3.0%)，將具相似圖譜之結核菌分類並以樹狀圖 (dendrogram) 標示，做成可供比對型式之數位化資料與資料庫。兩株或以上具相同基因型則定義為群集(cluster)。

- (3) 電子化的臨床資料：可供多人同時上網使用 (查詢及登錄)，單一畫面顯示患者所有相關的電子資料。需包含下列資料：(3.1) 基本資料：姓名、身分證字號、性別、生日、就醫院所、病歷號碼、電話、住址、所在地衛生所。(3.2) 過去病史：陳舊性肺結核、糖尿病、愛滋病、癌症、肝炎或肝硬化、慢性腎衰竭、長期使用類固醇等。(3.3) 結核病相關：通報日期、確診依據、最後日期、以及最後狀態 (完治、失落、治療失敗、死亡、或轉出)。(3.4) 檢驗紀錄：包含一般

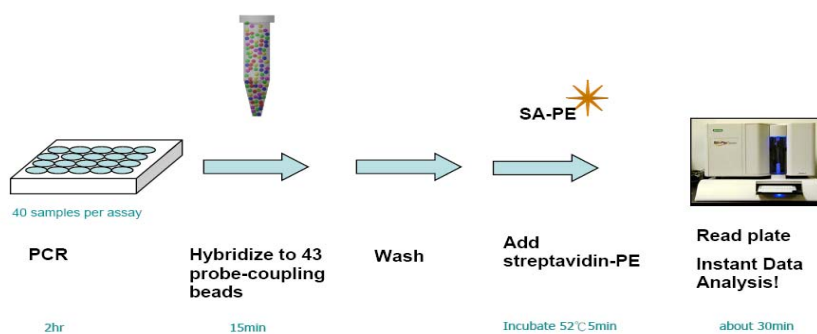
血液學檢查、生化檢查、以及各種血清學檢查。(3.5) 結核菌學檢查：包含歷次抗酸性染色、分枝桿菌培養的結果、以及菌株保存編號。(3.6) 用藥紀錄：包含日期、種類、劑量。(3.7) 影像學檢查：包含歷次影像學檢查以及結果判讀。(3.8) 臨床症狀：包含一開始的臨床表現以及治療後的變化。(3.9) 副作用：治療過程中所引起的藥物副作用以及處理方法和結果。

三、結果

一、架構結核病整合性資料庫及先導性測試運作

1. 進行資料庫之聯結設計，經各次協調會議不斷修正，已確認資料庫各資料表欄位、關聯性、建立資料庫，並將測試資料轉入。
2. 資料庫設計完成，並已初步由結核病個管師及臨床診治醫師提供使用建議後，據以修正資料庫。並列出初次填寫與後續增填資料欄位對照表。另外，建議個案資料以個案編號代替身分證字號、姓名、地址、聯絡電話、性別等等真實資料。另外，網路資訊傳輸，建議加密處理。
3. 進行台北市一家醫學中心(台大)之病人臨床資訊、菌株分析及公衛資料整合運用測試。進一步商請三軍總醫院的結核病個管師進行先導性資料庫使用測試。
4. 台大及三總使用者均已透過網際網路登入系統，登打個案資料並可將X光影像檔上傳，系統已可運作。
5. 考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」，以增加系統可用性。

二、建立 suspension array 分型平台及進行平行測試



Bio-Plex suspension array, the multianalyte profiling 平台是快速分析多種核酸片段的方法。本實驗室使用 43 種 microspheres 與 43 個 spacer 核酸片段配對。本平台已完成 532 株結核菌株測試並與傳統雜交膜 spoligotyping 結果進行比對。其中，共有 526 株結果相符，另有 6 株為混和型菌株與傳統雜交膜法一樣無法判定。

三、配合資料庫建置之 MDR-TB 結核菌株基因分型分析

MDR-TB 個案的特性資料如表一所示，全部 494 個 MDR-TB 病人的平均年齡為 51.6 歲，主要的患者為男性(75.1%, 371/494)，而且男性人數比例為女性(24.9%, 123/494)的三倍，此比例高過於整體的結核病比例(2.2)，大約有 71% 的 MDR-TB 為再治療個案。MDR-TB 病患者主要發生於 45-54 歲(24.3%)以及大於 65 歲(23.1%)的年齡層中。在男性中，高齡者(45 歲以上，72.2%, 268/371)比年輕人(45 歲以下，27.8%, 103/371)患病比例來的高並有顯著差異($p < 0.001$)，而在女性之中的各年齡層發病率呈現常態分布。此外，在 45-54 歲的年齡層中，男性和女性的比例為 6:1，其次是 55-64 歲 3.85:1，大於 65 歲 3.38:1 和 35-44 歲 2.54:1；另外，主要的 MDR-TB 病人發生於北台灣(168/492, 34.1%)。

Spoligotyping 基因分型方面，494 個個案中有 492 (99.6%) 有分型的

結果。兩個沒有結果個案中，一是因為 mixed culture，另一是因為 43 個 spacer 都是空白。全部總共發現有 86 種 spoligotypes，其中有 95.6% (470/492)的個案被分別叢集到 30 種 STs，剩下 4.4% (22/492)是單一的型別(圖一)。86 種 spoligotypes 中，51 種是 SpolDB4 已經定義的型別，其餘的 35 (40.7%)型是尚未被定義的新型別。佔最多的五種型別是 Beijing ST1 (45.9%, 226/492) ，其次分別為 Haarlem ST50 (7.1%, 35/492)、Haarlem ST742 (4.7%, 23/492) 、EAI ST19 (3.9%, 19/492) 和 U ST523 (2.2%, 11/492)。盛行的 Spoligotyping 型別計有：Beijing family、Haarlem 與 Haarlem-like、U、EAI、T、LAM、Bovis1、CAS 和 H37Rv；相反的，在我們的研究族群中沒有發現 MANU 2 和 X 兩種型別。在地理的分布上，Beijing lineages 盛行於東部(39/64, 60.9%)而 EAI(18/159, 11.3%)盛行於南部(圖二)。

抗藥資料和基因型別的綜合分析列於表二。根據 MDR *M. tuberculosis* 抗藥性的結果顯示，Beijing (33.5%, 82/245)和 EAI (42.9%, 12/28)相對於其他型別，有較高的比例會同時對四種一線藥物產生抗藥。對於 EMB 和 SM 兩種藥來說，Beijing (65 vs 35)和 U (8 vs 4)對於 EMB 抗藥佔有較高比例，但是對 Haarlem (15 vs 24)來說則相反。此外，EAI (39.3%, 11/28) 、Beijing (34.3%, 84/245)及 LAM (33.3%, 2/6)有較高的比例會對 ofloxacin 產生抗藥。

四、討論

(一) 資料庫

「整合型結核病監測系統」預設使用者為醫療機構人員，其日常所需輸入資料之公衛資訊系統眾多，如重複輸入雷同資料，勢必無法提昇使用意願，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」，除可提高醫療機構人員使用意願，亦可增加統計資料之廣泛性。

(二) Suspension array 方法建立

本技術突破點為：(1)基因分型結果數值化，減少儲存空間；(2)全台唯一具同時使用 43 種 microspheres 進行檢測分析的實驗室；(3) 已建立之半自動化 suspension array 分型方法，提高單次樣品分析量 2 倍及縮短工作時程至約半天。

(三) MDR 結核菌基因分析

從資料可以明顯得知，MDR-TB 病患如果同時對全部四種的一線藥物產生抗藥者，會有較高的比例(18.7%, 25/134)成為 XDR-TB 病患。其中 Beijing (45.5%, 10/22)對於二線針劑型藥物有很高的抗藥比例；另外 LAM (33.3%, 2/6) 和 EAI (25%, 7/28)則是有較高比例會成為 XDR-TB 病患。可惜的事，由於本實驗室尚無法取得個案詳細基本資料，無法進行如：新、舊案或群聚性等的深入分析。

五、結論與建議

- (一) 資料庫各欄位及操作畫面經各次協調會修正，已逐漸符合使用者需求，並經台大醫院及三軍總醫院測試使用者操作，驗證系統之可行性。惟考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中央傳染病追蹤管理系統」。
- (二) 可自動化及處理較大量樣本的基因分型平台與方法，較易確效、標準化及推廣。應用於公共衛生方面，可提高實驗室在結核病監測上的檢驗效能。
- (三) 基因分型資料若能與公衛及臨床資訊結合分析，可作為結核病防治之重要參考依據，更有利於日後台灣地區及全球性結核菌分子流行病學之調查研究。

本計畫將藉由整合型結核病監測、生物資訊系統及資料庫之建立，由病例臨床資料、公衛調查與實驗室資料進行綜合研判，以確立個人化治療療程、進行公共衛生上時間與空間監測及瞭解菌株演化及傳播特性。藉由本計畫之執行可重整及檢視台灣結核病防治上，「診療體系」、「公共衛生體系」及「檢驗體系」三者間配合與互動防治機制，降低結核病發生率提高防治績效。並且可以藉由結核病防治工具之研發，促進生技產業發展。

六、計畫重要研究成果及具體建議

(一) 重要研究成果

1. 資料庫建置

「整合型結核病監測系統」業經台大醫院及三軍總醫院使用者經網際網路測試各項操作及資料上傳，已驗證系統之可行性。

2. Suspension array 方法建立

為國內運用最多 beads 進行分析的實驗室，評估完成後已納入疾病管制局分枝桿菌參考實驗室結核菌檢驗初級基因分型的例行性服務。

3. MDR-TB 菌株基因分析

完成 492 株菌株基因分型，共有 86 種 spoligotyping。在地理的分布上，Beijing lineages 盛行於東部(39/64, 60.9%)而 EAI(18/159, 11.3%)盛行於南部。此外，初步資料顯示 LAM (33.3%, 2/6) 和 EAI (25%, 7/28) MDR-TB，則是有較高比例會成為 XDR-TB。

(三) 建議事項：

1. 資料庫

資料庫各欄位及操作畫面經各次協調會修正，已逐漸符合使用者需求，並經台大醫院及三軍總醫院測試使用者操作，驗證系統之可行性。惟考量系統日後之實用性及避免醫療院所使用者重複建立個案資料，建議將本系統之獨特性功能，併入疾病管制局結核病管理之「中

央傳染病追蹤管理系統」，以增加系統可用性。

2. 高分析效能的基因分型方法

已建立之半自動化 suspension array 分型方法，提高單次樣品分析量 2 倍及縮短工作時程至約半天，可作為 universal 初級基因分型的工具。此平台可開發成其它偵測目的，如抗藥性等。

3. MDR-TB 基因分型分析

完成 492 株菌株基因分型，共有 86 種 spoligotyping。在地理的分布上，Beijing lineages 盛行於東部(39/64, 60.9%)而 EAI(18/159, 11.3%)盛行於南部。此外，初步資料顯示 LAM (33.3%, 2/6) 和 EAI (25%, 7/28)則是有較高比例會成為 XDR-TB。

建置的 MDR-TB 基因分型資料，可用為疾病監測及檢驗工具開發依據。建議持續追蹤 MDR-TB 族群感染結核病之傳染模式，配合基因分型與流行病學意調資料，以釐清可能感染源及危險因子，並有效控制 MDR-TB。同時，應持續進行結核病衛教工作，宣導正確服藥與就醫之觀念，以有效將結核病人治癒，減少結核病人於環境中傳染之比例。

七、參考文獻

Agerton TB., Valway SE., Blinkhorn RJ, Shilkret KL, Reves R, Schluter WW, Gore B, Pozsik CJ, Plikaytis BB, Woodley C, Onorato IM. 1999. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. Clin. Infect. Dis. 29:85-92.

Anh DD, Borgdorff MW, Van LN, Lan NTN, van Gorkom T, Kremer K, van Soolingen D. 2000. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam. Emerg. Infect. Dis. 6:302-305.

Chiang CY, Hsu CJ, Huang RM, Lin TP, Luh KT. 2004. Antituberculosis drug resistance among retreatment tuberculosis patients in a referral center in Taipei. J Formos Med Assoc. 103:411-415.

Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, Wu MP, Hsu CJ, Lin TP, et al. 1998. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc. 97:581-583.

Cowan SL, Diem L, Brake MC, Crawford JT. 2004. Transfer of a *Mycobacterium tuberculosis* Genotyping Method, Spoligotyping, from a Reverse Line-Blot Hybridization, Membrane-Based Assay to the Luminex Multianalyte Profiling System, J Clin Microbiol. 42: 474-477.

Jou R, Chiang CY, Huang WL. 2005. Distribution of the Beijing Family Genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan, J Clin Microbiol. 43: 95-100.

Jou R, Chen HY, Chiang CY, Yu MC, Su IJ. 2005b. Genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates and identification of 11 novel *ropB* alleles in Taiwan. J Clin Microbiol. **43**: 1390-1394.

Kamerbeek J, Schouls L, van Agterveld M, van Soolingen D, Kolk A, Kuijper S, et al. 1997. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol.* 35:907-914.

Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, et al. 1999. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol.* 37:2607-26

Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, Ghebremichael S, Koivula T, Kallenius G. 2001. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J. Clin. Microbiol.* 39:3339-3345.

Lee JJ, Lee CN, Suo J, Chiang IH, Lin CB, Lin TY, et al. 2003. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in eastern Taiwan. *Tzu Chi Med J.* 15:229–234. Available from <http://www.tzuchi.com.tw/tcmj/92-4/3.htm>

Liaw YS, Hsueh PR, Yu CJ, Wang SK, Yang PC, Luh KT. 2004. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in a university hospital in Taiwan, 1998–2002. *J Formos Med Assoc.* 103:671–677.

Liu CE, Chen CH, Hsiao JH, Young TG, Tsay RW, Fung CP. 2004. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 37:295–300.

Lu PL, Lee YW, Peng CF, Tsai JJ, Chen YH, Hwang KP, et al. 2003. The decline of high drug resistance rate of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a southern Taiwan medical centre, 1996–2000. *Int J Antimicrob Agents.* 21:239–243.

Malik AN and Godfrey-Faussett P. 2005. Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease. *Lancet Infect Dis.* 5:174-18318.

Mistry, NF, Iyer AM, D'Souza DT, Taylor GM, Young DB, Antia NH. 2002. Spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from multiple-drug-resistant tuberculosis patients from Bombay, India. *J. Clin. Microbiol.* 40:2677-2680.

Mokrousov I, Otten T, Vyazovaya A, Limeschenko E, Filipenko ML, Sola C, Rastogi N, Steklova L, Vyshnevskiy B, Narvskaya O. 2003. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 22:342-348.

Narvskaya O, Mokrousov I, Limeschenko E, Otten T, Steklova L, Grashenkova O, Vishnevsky B. 2001. Molecular characterisation of *Mycobacterium tuberculosis* strains from the northwest region of Russia. [Online.] <http://www.epinorth.org/english/2000/2/002c.shtml>.

Niemann S, Rusch-Gerdes S, Richter E. 1997. IS6110 fingerprinting of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Germany during 1995. *J. Clin. Microbiol.* 35:3015-3020.

Provincial Chronic Disease Control Bureau. Tuberculosis and its control program. Taipei, 1990.

Puustinen K, Marjamaki M, Rastogi N, Sola C, Filliol I, Ruutu P, Holmstrom P, Viljanen MK, Soini H. 2003. Characterization of Finnish *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping. *J. Clin. Microbiol.* 41:1525-1528.

Qian L, van Embden JD, van der Zanden AG, Weltevereden EF, Duanmu H, Douglas JT. 1999. Retrospective analysis of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in preserved lung tissues. *J. Clin. Microbiol.* 37:471-474.

Saitou N, Nei M. 1987. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol.* 4:406-425.

Small PM, van Embden JDA. 1994. Molecular epidemiology of tuberculosis. In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington: American Society for Microbiology. p. 569-82.

Tsao TCY, Chiou W, Lin H, Wu T, Lin M, Yang P, et al. 2002. Change in demographic picture and increase of drug resistance in pulmonary tuberculosis in a 10-year interval in Taiwan. *Infection.* 30:75–80.

Toungousova OS, Sandven P, Mariandyshev AO, Nizovtseva NI, Bjune G, Caugant DA. 2002. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J. Clin. Microbiol.* 40:1930-1937.

van Crevel R, Nelwan RHH, de Lenne W, Veeraragu Y, van der Zanden AG, Amin Z, van der Meer JWM, van Soolingen D. 2001. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile response to treatment. *Emerg. Infect. Dis.* 7:880-883.

van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, Qing HZ, Enkhsaikan D, Nymadawa P, van Embden JD. 1995. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J. Clin. Microbiol.* 33:3234-32389.

Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. 2005. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 171:1430-143.

Wang PD, Lin RS. 2001. Drug-resistant tuberculosis in Taipei, 1996–1999. *Am J Infect Control.* 29:41–475.

WHO, The world health report 1999, Geneva: WHO 1999; 110.

Figure 1

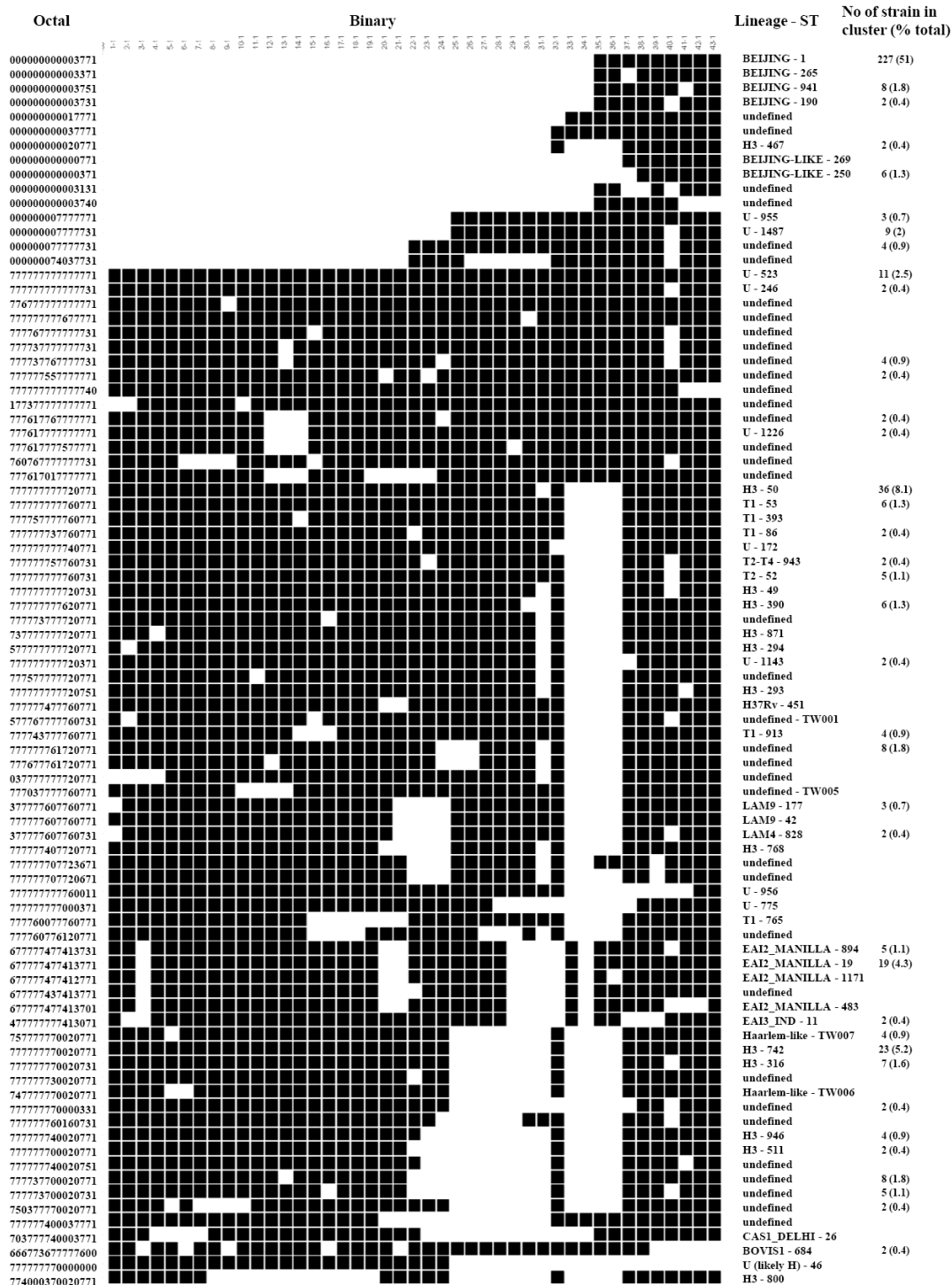
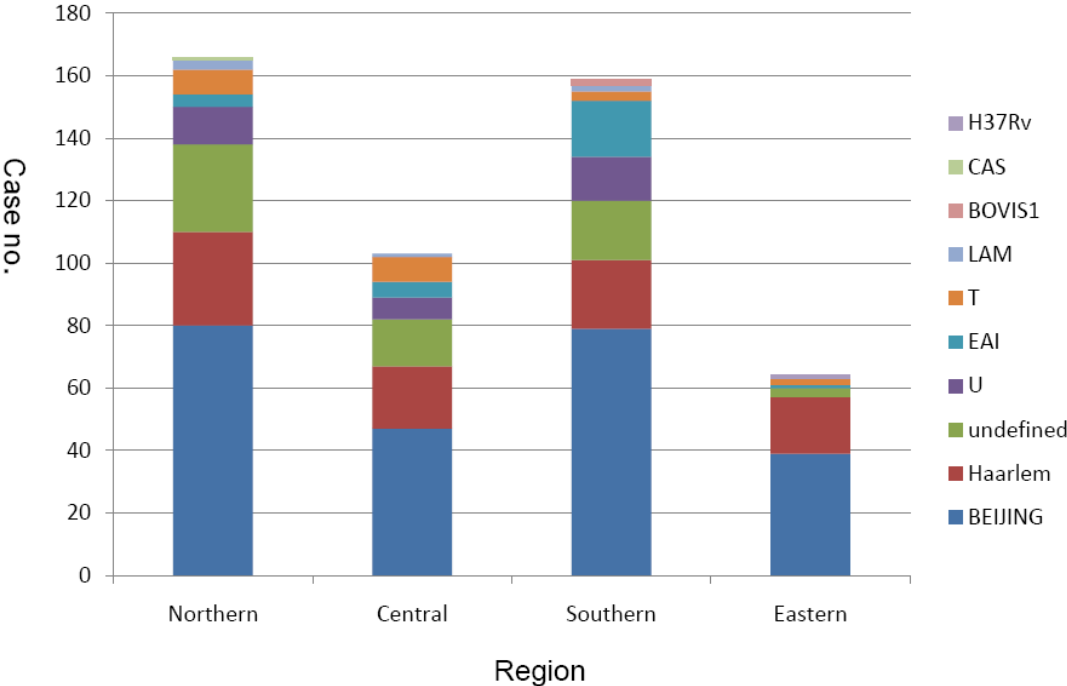


Figure 2



表一

Table 1 Demographic characteristics of multidrug-resistant tuberculosis, Taiwan, 2007-2008

	No. (%) of isolates	No. (%) of isolates of Beijing family genotype	Haarlem	U	EAI	Others
Total	494	245 (49.6)	90 (18.2)	33 (6.7)	28 (5.7)	98 (19.8)
Age						
≤24	29 (5.9)	19 (65.5)	4 (13.8)	2 (6.9)	0	4 (13.8)
25-34	49 (9.9)	29 (59.2)	11 (22.4)	3 (6.1)	1 (2.0)	5 (10.2)
35-44	85 (17.2)	47 (55.3)	15 (17.6)	4 (4.7)	2 (2.4)	17 (20.0)
45-54	120 (24.3)	53 (44.2)	21 (17.5)	12 (10)	7 (5.8)	27 (22.5)
55-64	97 (19.6)	47 (48.5)	21 (21.6)	5 (5.2)	11 (11.3)	13 (13.4)
≥65	114 (23.1)	50 (43.9)	18 (15.8)	7 (6.1)	7 (6.1)	32 (28.1)
Sex						
Male	371 (75.1)	183 (49.3)	63 (17)	24 (6.5)	22 (5.9)	79 (21.3)
Female	123 (24.9)	62 (50.4)	27 (22)	9 (7.3)	6 (4.9)	19 (15.4)
Region						
Northern	168 (34.0)	80 (47.6)	30 (17.9)	12 (7.1)	4 (2.4)	42 (25)
Central	103 (20.9)	47 (45.6)	20 (19.4)	7 (6.8)	5 (4.9)	24 (23.3)
Southern	159 (32.2)	79 (49.7)	22 (13.8)	14 (8.8)	18 (11.3)	26 (16.4)
Eastern	64 (13.0)	39 (60.9)	18 (28.1)	0 (0)	1 (1.6)	6 (9.4)

表二

Table 2 Associations between drug resistance and spoligotypes of 492 multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates

Patterns of drug resistance*	Spoligotype, isolate no (%)											Total isolate No (%)
	BEIJING	Haarlem	U	EAI	T	LAM	BOVIS1	CAS	H37Rv	undefined	ND**	
MDR, total isolate No	245	90	33	28	21	6	2	1	1	65	2	494 (100)
HR only	63	36 (40)	16	9	15 (71.4)	3	1	1		14	1	159 (32.2)
HRE	65	15	8	7	3		1			25		124 (25.1)
HRS	35	24	4		3	1			1	9		77 (15.6)
HRES	82 (33.5)	15	5	12 (42.9)		2				17		134 (27.1)
XDR**, total isolate No	22 (9.0)	2	1	8 (28.6)	1	2 (33.3)				7	1	43 (8.7)

參、附錄

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 細菌學檢查結果

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料		所有治療紀錄			
選取	採檢日期	檢體	塗片	培養	鑑定
<input checked="" type="checkbox"/>	2008年10月15日	SP2	pos_1+	污染	NTM
<input type="checkbox"/>	2008年6月20日	neg	neg	neg	無法判定

[新增](#) [修改](#) [刪除](#)

檔案編號：2971000	採檢日期：2008年10月15日
檢體：SP2	塗片：pos_1+
培養：污染	鑑定：NTM

INH 高濃度：	INH 低濃度：S	RIF：	EMB 高濃度：	EMB 低濃度：	SM 高濃度：	SM 低濃度：
----------	-----------	------	----------	----------	---------	---------

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 影像學檢查結果

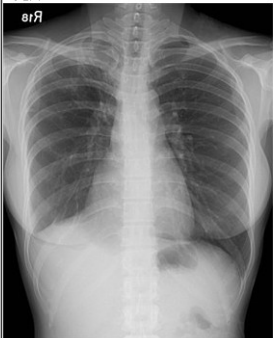
[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料		所有治療紀錄		
選取	照相日	檢查	結果	判讀
<input checked="" type="checkbox"/>	2008年6月20日	Chest CT		
<input type="checkbox"/>	2008年6月21日	Chest X-ray	單側 0: 正常	改善

[新增](#) [修改](#) [刪除](#)

檔案編號：2971000	照相日：2008年6月21日
檢查：Chest X-ray	判讀：改善
結果：單側 0: 正常	
備註：	
t2	

X光片



上傳X光片：

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 檢驗結果

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料				所有治療紀錄							
選取	日期	WBC	Hb	Plt(K)	Bil(T)	Bil(D)	AST	ALT	Glucose	UA	Cre
	2008年6月20日	1	0	0	1	2	0	0	2	3	1
新增 修改 刪除											
檔案編號：2971000						醫院檢體編號：ttt111					
日期：2008年6月20日			WBC：1 (μL)			Hb：0 (g/dL)			Plt(K)：0 (μL)		
Bil(T)：1 (mg/dL)			Bil(D)：2 (mg/dL)			AST：0 (U/L)			ALT：0 (U/L)		
Glucose：2 (mg/dL)			UA：3 (mg/dL)			Cre：1 (mg/dL)					
備註： ttt											

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 臨床症狀變化

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料		評估日期		結果
選取		2008年6月20日		消失
新增 修改 刪除				
檔案編號：2971000				
評估日期：2008年6月20日				結果：消失
備註： ttttggg				

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > 衛教管理

[● 個案基本資料](#)
[● 用藥紀錄](#)
[● 副作用](#)
[● 細菌學檢查結果](#)
[● 影像學檢查結果](#)
[● 檢驗結果](#)
[● 臨床症狀變化](#)
[● 衛教管理](#)
[● 檢體收集資料](#)
[● 綜合查詢](#)

本院資料				所有治療紀錄				
選取	日期	方式	對象	時間(分)	未返診追蹤	服藥情況和副作用	基本衛教知識	檢驗異常通知
	2008年10月24日	住院	家屬	10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
	2008年10月15日	住院	病人+家屬	10	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
新增 修改 刪除								
檔案編號：2971000								
日期：2008年10月15日		方式：住院		對象：病人+家屬		時間(分) 10		
未返診追蹤： <input checked="" type="radio"/>			服藥情況和副作用： <input checked="" type="radio"/>			基本知識教育： <input checked="" type="radio"/>		檢驗異常通知： <input checked="" type="radio"/>
備註： ok								

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > CDC檢驗結果

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

醫院檢體收集資料				CDC檢驗結果			
選取	檔案編號	計畫編號	檢體	收集日期	DNA	RNA	Plasma
	2971000	A1	A	2008年10月15日	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
新增 修改 刪除							
檔案編號：2971000				計畫編號：A1			
檢體：A		收集日期：2008年10月15日					
血液							
DNA： <input checked="" type="radio"/>				RNA： <input type="radio"/>		Plasma： <input type="radio"/>	
備註：							

首頁 > 個案綜合作業 > 個案基本資料 > CDC檢驗結果

● 個案基本資料 ● 用藥紀錄 ● 副作用 ● 細菌學檢查結果 ● 影像學檢查結果 ● 檢驗結果 ● 臨床症狀變化 ● 衛教管理 ● 檢體收集資料 ● 綜合查詢

醫院檢體收集資料		CDC檢驗結果	
選取	採檢日期	CDC菌株編號	CDC收件日期
	2007年9月4日	234	2006年3月3日
醫院檢體編號：NTUH93		菌株保存編號：09658025	
醫院培養日期：2006年2月23日		採檢日期：2007年9月4日	檢體種類：AS
醫院菌種鑑定：F4		CDC菌株編號：234	醫院抗酸菌塗片結果：Xc
Spolgotype結果：1		CDC收件日期：2006年3月3日	
		MIRU結果：MT0046	
備註：			