

封面式樣

計畫編號： DOH 95 -DC-2044

行政院衛生署疾病管制局九十五年度科技研究發展計畫

91 年至 93 年全台灣無疤或小疤學童結核菌素測試結果之分析

研究報告

執行機構：疾病管制局

計畫主持人：詹珮君

研究人員：詹珮君、呂寶雲

執行期間：95 年 3 月 1 日至 95 年 12 月 31 日

\* \* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 \* \*

## 目錄

---

摘要	P. 02
本文.	
一、前言	P.06
二、材料與方法	P.09
三、結果	P.11
四、討論	P.16
五、結論與建議	P.22
六、計畫重要研究成果及具體建議	P.23
七、參考文獻	P.24
八、圖表	P.26
九、附錄	P.35

## **Abstract**

**Objective:** to investigate the change of estimation of annual risk of infection after usage of PPD 2TU since year 2002 and to explore if difference of positivity exists between school children without BCG scar or with small scar, and how to set proper cutoff points to maintain low false positive rate and enough sensitivity.

**Methods:** Use the standardized seasonal report form for TB control collected from local health districts to analyze by school year. All the individualized data sheets collected from year 2001 to 2006 were digitalized for supplement of seasonal reports.

**Results:** Annual risk of infection for Taipei city was 1.37% and for other cities and counties was 1.027%, obtained by result analysis of tuberculin test (PPD RT23 2TU) during year 2002~2006. The difference between 7.1% from second grade school children in Taipei city and 6.0% from first grade school children in other cities and counties was used to estimate that around 1.1% of children got new infection during the year. The result was closed to the annual risk of infection estimated by Styblo formula. Therefore, this indicator of annual risk of infection was proper to estimate the prevalence. Besides, under the assumption of that the accumulative infection risk was similar in school children at the same age with small scar and without scar, the cutoff point for first grade student would be 14~15mm and 13~14mm for those at second grade in order to have not too much false positive. The cutoff point currently used for school children with small scar was 18mm, and positivity was underestimated severely with very low sensitivity.

**Conclusions:** : Annual risk of infection did increased 2 to 3 times due to shifting to PPD RT23 2TU, but annual risk of infection was estimated as

1.1% no matter by styblo formula or by difference between ages. The cutoff point for first grade student with small scar would be 14~15mm and 13~14mm for those at second grade in order to have not too much false positive. The cutoff point currently used for school children with small scar was 18mm, and positivity was underestimated severely with very low sensitivity.

**Keywords:** tuberculin skin test, school children, screen, latent TB infection

## 中文摘要

目標: 探討改採用 PPD 2tu 後 (民國九十一年開始) 推估之年感染率的改變。另探討在無疤與小疤的學童, 其平均陽性率是否有差異, 臨界值如何設訂偽陽性才不會偏高及敏感性不會偏低。

方法: 利用全國各縣市衛生局會回傳結核病防治工作成果之鄉鎮報表, 依學年度來分析。並將 90 年到 95 年自各衛生局(全國)傳回疾管局之訓練 PPD 施打及判讀之記錄紙本, 加以鍵入電腦成為可用之資料, 來補齊鄉鎮報表可能之不足。

結果: 本研究利用 91 學年到 94 學年的學童接受皮膚結核菌素測試 (PPD RT23 2TU)的篩檢之資料, 得到台北市兒童平均每年約有 1.37%的感染危險率, 而台北市以外的縣市平均為 1.027%的感染危險率。使用台北市二年級無疤學童的 7.1%陽性與台北市以外之縣市一年級學童的 6.0%陽性相減, 也可以反證, 約有 1.1% 的孩子在這一年之間, 新增了感染, 與 Styblo formula 算出的 ARTI 結果相近, 故此一估計應仍可做為盛行率的指標。另假設同年齡小疤與無疤的學童過去數年累積的感染率是相近的, 可推算出在一年級的小疤學童應使用 14~15mm 來作為臨界值分辨陽性與陰性, 而二年級的小疤學童應使用 13~14mm, 才不至於有過多偽陽性。依現制使用 18mm 其實會嚴重低估陽性, 導致敏感性很低的缺失。

結論: 使用 PPD RT23 2TU 確實會使年感染率的推估值增加二到三倍, 但不論使用 Styblo formula 或者使用不同年齡之間的感染率差異, 可推估台灣的年感染率約為 1.1%。另推算出在一年級的小疤學童應使用 14~15mm 來作為臨界值分辨陽性與陰性, 而二年級的小疤學童應使用 13~14mm, 才不至於有過多偽陽性。依現制使用 18mm 其實會嚴重低估陽性, 導致敏感性很低的缺失。

中文關鍵詞：皮膚結核菌素測試，學童，篩檢，潛伏性結核病

## 前言

在許多中度開發，或部分已開發國家，結核病仍然是公共衛生進步的一大障礙，隨著多重藥物抗藥性的結核菌出現，持續性開放性肺結核更是各國重要的公共衛生課題。防止持續性開放性肺結核的產生，最重要的步驟是減少原發性的感染以及增進抗肺結核藥物的服從性。在高結核盛行區，原發性感染常發生在嬰幼兒時期。臨床醫師判斷經結核菌暴露的孩童是否有疾病的發生，在早期的病程，是相當不容易的，受到感染的病童往往在疾病相當明顯，有持續發燒、體重減輕、營養狀態受到影響、肺部與肺部外的病灶才經培養或切片而被診斷。而要針對暴露後的未發病感染做診斷又是難上加難。然而治療早期的暴露後未發病之結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)，卻是預防結核再發的重要預防工作。如何選擇適當的已暴露病童接受抗肺結核藥物的預防性投藥，是高結核盛行區的醫師們常常面臨的問題。有效的診斷，篩選出高危險的病童，及早的預防性投藥，將可減少病童一生的結核發病率，及下一世代的肺結核盛行率。對於十年減半的工作，除了都治計劃的落實外，在已開發國家的經驗顯示，對於接觸者進行預防性投藥(1, 2)，減少潛在的感染者，是另外一個要達到根除結核病的重要手段。

2000 年 WHO 提出的十年減半，預計以 1990 之死亡率，痰陽發生率及盛行率為基準，於 2015 年達到死亡率，痰陽個案發生率及盛行率之減半(3)。前兩者靠確實的結核病通報系統 (Reporting system)及結核病偵測率 (Detection rate)，但盛行率的評估，則較不容易。評估一個國家的結核病盛行率有幾個方式：1. 皮膚結核菌素測試推估年感染危險 (Annual risk of infection, ARTI) 2. X 光片篩檢推估胸部有病灶之比例 3. 因結核病而造成的死亡率。

台灣自民國三十九年起有計畫地推動防癆工作，台灣成人(以 30 歲~35 歲為例)的結核病死亡率從 1920~24 年的將近 200/100000，逐年下降到 1970~1974 的 10.6/100000，可能與衛生進步以及社會經濟進步有關；但兒童的結核病死亡率是從 1952~54 年有了卡介苗與抗結核病藥物的使用後，從將近 40/100000，逐年下降到 1970~1974 的 1.1 1.6/100000 (4).結核病退出十大死因數年，今年甚至是第十三位.

盛行率較高的年代，X 光片篩檢成效相當卓著(5)，民國 46,51,56,61 曾進行四次大規模的 X 光巡迴篩檢，疑似結核病的全國平均盛行率為 3.6%，3.7%，2.8%，2.3% (6). 但目前台灣常規有在評估的兩項為無疤或小疤之學童的皮膚結核菌素測試，以及結核病而造成的死亡率. PPD (purified protein derivative) 是台灣用來做皮膚結核菌素測試的抗原，它被廣泛地運用於兒童結核感染。台灣自民國九十年九月起，結核菌素測試改用丹麥民間生產的 PPD RT23 2TU 做測試 (7)。由於試劑的劑量及品質改變，陽性標準也跟著改定為 18mm，故其後至今之 ARTI 以此臨界值計算. 就現有資料可知 ARTI 已由八十九年的 0.43%，上升到 0.7%左右(7, 8). 我們知道 ARTI 的變動應該不大，主要的改變來自測試劑量的增加 (由 1TU 變為 2TU)。過去之所以使用 1TU，是因為在盛行率過高的區域，使用 2TU 所造成的副作用，尤其是皮膚潰爛，水泡，疤痕的產生比例較高. 但為了能與國際比較，改成 2TU 是勢在必行. 只是當時觀察到陽性率提高的狀況，故根據小規模的成人研究訂出新的臨界值，回頭來審視，這個臨界值提供了臨床上是否要追蹤病人的傳染源，但不影響追加(追加仍維持於 10mm).

國內有關 PPD 的研究不是沒有，但多未有英文出版之文獻，僅以中文報告呈現於衛生報導或政府出版品中(5, 7)，且往往只有統計結果如百分之幾陽性率及總數. 在過去的兩年中，較大規模的社區橫斷面研究曾在基隆



及花蓮進行(9,10)。其中花蓮地區的兒童樣本數較少 (約 100 位, 0~10 歲), 且大部分為接觸者追蹤的兒童, 陽性率可達 20%甚至 30%。而基隆的樣本數就更低了(約 100 位, 0~12 歲)。不過研究的結果顯示在成人用 10mm 或 15mm 診斷 LTBI 是合理且符合臨床和流行病學的趨勢。台北市曾對 1996 2000 年學童的 ARTI 做過整理, 評估是否要停止施打卡介苗, 其 ARTI 由 1996 年的 0.92% 下降到 2000 年的 0.2%。但此時全國平均仍維持在 0.43% (7), 但這都是 PPD 1TU 時代的結果。

本研究利用局內民國 90 年到 94 年自各衛生局傳回之訓練 PPD 施打及判讀之記錄紙本, 加以鍵入電腦成為可用之資料。其目標有三: 第一, 探討改採用 PPD 2tu 後 (民國九十一年開始) 不同的臨界值由 10~18mm (每一公釐為區間), 陽性率每年各為多少, 推估 ARTI 又會有什麼改變? 第二, 倘若無疤與小疤代表的是個體對卡介苗不同程度的免疫反應, 則無疤與小疤之學童, 其平均陽性率是否穩定, 且是否有差異? 第三, 台灣在過去的六十年中, 不論是卡介苗或皮膚結核菌素測試之抗原皆有時代性的改變, 所評估出來的 ARTI 是否有長期趨勢可參考, 以做為防疫之用。

## 材料與方法

### 研究設計

此研究為一橫斷面研究

### 資料收集

- 1.利用全國各縣市衛生局會回傳結核病防治工作成果之鄉鎮報表,依學年度來分析。
- 2.本計劃將 90 年到 95 年自各衛生局(全國)傳回疾管局之訓練 PPD 施打及判讀之記錄紙本,加以鍵入電腦成為可用之資料. 預計約有 20000 筆來自全台縣市國小一年級或二年級之 PPD size 資料及其是否有補接種之資料(90 學年度至 94 學年度)。來補齊鄉鎮報表可能之不足。

### 分析方法

#### 統計

- 1.若用 18mm 當作 cutoff point, 則無疤學童在一年級時, 陽性率只有 0.53%, ARTI 為 0.08%,而如果用 10mm (國際標準),則陽性率為 8.72%, ARTI 為 1.39%, 是最可以拿來當 standard 的 reference group (1.39%反應了社區中有 smear positive incidence 69/100000 的發生率; 因為 1%的 ARTI = 50/100000 的 smear positive incidence).
- 2.用小疤的學童 data 來接受我們不同 cutoff point 的檢視(代表一般有接受過 BCG 的學童)以每一公釐為區間, 將所得到的 PPD size 繪製圖型, 看不同 PPD size 有多少百分比學童. 舉例來說, 我們如果用上述的 8.72%當作同年孩童的陽性率, 則有疤的孩子的 cutoff point 就該落在 13~14mm 之間.
- 3.用不同的臨界值由 10~18mm (每一公釐為區間), 將每一個臨界值之下, 學

童判為陽性的百分比作 (1) 不同臨界值 (2)不同學年 (3) 不同縣市之比較 (Chi-square test)

4.利用上述之陽性率分別計算 ARTI, 做 (1)不同學年 (2) 不同縣市 (或山地鄉, 城市別) 之比較 (Chi-square test 與 3 之結果應無差)

5.無疤與小疤之學童, 其平均陽性率是否穩定, 之間是否有不同, 孰高孰低? 差異有統計上的意義嗎? (PROPORTIONAL T TEST)

6.收集台灣在過去的六十年中, 皮膚結核菌素測試有關的文獻及資料, 評估不同年代所計算出來的 ARTI 是否有長期趨勢可參考 (文獻回顧)

#### 有效樣本估計

首先將全國一年級入學無疤孩童(2086 筆, 91~93 年全國資料還未完整 key in, 故應該會更多)拿來當 reference group (他們是目前最能代表沒有打過 BCG 的小孩的人)。而有小疤之學童(8655 筆) 當作接種過 BGC 的一般兒童. 用 4.15:1 來估計, 20000 筆 DATA 中應有 3885 筆為無疤可當作 reference group.

#### 有效樣本之代表性

衛生所確實有很少部份會在判讀處寫陰性或陽性等不合規定的記錄方式, 但小於 2%. 而父母拒絕接受 PPD TEST 也有, 但為極少, 不過那是無方向性的偏差(因為父母也無從得知孩子的 test 結果較大或較小, 只是不願接受); 若因為社經地位高, 較傾向不接受檢查, 則會因為他們的陽性率偏低, 使我們計算出來的陽性率偏高.

## 結果

每一季，全國各縣市衛生局會回傳結核病防治工作成果之鄉鎮報表，主要是報告疾管局三個月來皮膚結核菌素測試及卡介苗接種的情況，以利防治工作之監督及評估。最後一次使用 PPD RT23 1TU (0.02mcg/0.1ml，Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)做出來的陽性率來換算成 ARTI 是 89 學年度，當時因無疤而接受皮膚結核菌素測試的測驗數(不含北高兩市)為 6231 人，其中陽性者為 171 位，陽性率 2.74%，年感染率為 0.43%，創民國 61 年以來歷史最低。ARTI 的計算方式以 Styblo formula  $(1 - ((1 - \text{positive rate})^{1/\text{age}})) * 100$  計算。

本研究根據全國各縣市衛生局回傳的鄉鎮報表顯示，自民國九十年九月起開始使用 PPD RT23 2TU (0.04mcg/0.1ml，Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark,)後，九十一學年至九十四學年所完成之全國各縣市皮膚結核菌素測試測驗數及其陽性率，如 Table 1 所示。ARTI 在計算時，必須考慮到台北市受試兒童年齡稍長；其中全國除台北市以 6.5 歲計算(一年級學童)，而台北市則以 7.5 歲計算(二年級學童)。各年度中，由於台北市無疤學童數目因年份減少的情況較不明顯，但全國除台北市部份的無疤學童數目逐年下降，故兩者的比例顯著不同 (Chi-square test,  $P < 0.001$ )。全國除台北市的陽性率自民國 91 年起到 93 年的陽性率並沒有顯著差異，但 94 年明顯上升至 7.22%，(proportional t test,  $P = 0.01$ )。就台北市而言民國 91、93、94 彼此的陽性率無統計上差異 (proportional t test,  $P = 0.704$ )，但民國 92 年明顯上升至 13.77% (proportional t test,  $P < 0.001$ )。Table1 中最後一欄利用四學年的總合計算，在使用 PPD RT23 2TU 的情況下，不論全國(1.03%)或台北市(1.37%) 都遠比使用 1TU 所計算之 0.43% 高出兩倍甚至三倍以上；全國除台北市之 ARTI 明顯較台北市來得低 (proportional t test,  $P = 0.027$ )，

ARTI 的差異，反應的是陽性率的差異。

除台北市外，各縣市每年因無疤需要做皮膚結核菌素測試的學童數有限，資料呈現不穩定的狀態 (Table 2)。其中不少縣市幾乎沒有無疤學童，在研究的四年中，兩年以上沒有無疤學童可測的包括苗栗縣、雲林縣以及基隆市；兩年以上有少數無疤學童但測驗結果為陰性的縣市為澎湖縣。四年中受試人數大於 500 位的縣市，估計 ARTI 可能較穩定，若就這些縣市而言，我們以全台除台北市之 ARTI 1.03% 來當標準，高於平均的縣市有：台北縣、屏東縣及台南縣；反過來看，低於平均的縣市為桃園縣、高雄縣市及台中縣市。各縣市的陽性率及推估之年感染率請參考 Table 3。

傳結核病防治工作成果之鄉鎮報表中，小疤的學童四個學年來陽性率的情況如下，全國除台北市的陽性率在 91~94 學年度分別為 16.36%，12.25%，9.39%，16.69% 但台北市的陽性率卻是 6.70%，2.35%，2.28%，2.02%。這麼大的差距不是用年齡多一歲可以解釋，且光是台北市從 6.7% 掉到 2% 或者全國除台北市的突然下降到 9.39%，都不是正常的表現。台北市很有可能照著 18mm 的標準來判定小疤學童的陽性率，但其他縣市恐怕仍然以 10mm 當作判定陰陽性的標準，才有那麼大的差距。這個問題則必須要用每位受試學童各別的資料來釐清，無法使用鄉鎮報表的結果。

從 90~94 學年度，共 39980 份資料由各縣市回報 (非傳結核病防治工作成果之鄉鎮報表，而是個別資料)，包含每位學童的縣市別、學校、班別、卡介苗疤痕有無、是否接受皮膚結核菌素測試、接受的日期、受試結果及補接種紀錄等項目。就資料的內容來看，0.41% 沒有縣市別，3.76% 性別不清楚，2.48% 沒有紀錄卡介苗疤痕是無疤、小疤或正常疤痕，4.88% 沒有紀錄皮膚結核菌素測試結果或紀錄不符合標準(只有陰陽沒有數值，或用自創之符號，或標示不清無法辨識)。

由於部份縣市還夾帶著有疤已不需要做皮膚結核菌素測試的資料，故最終分析以 37377 份完整包含卡介苗疤痕及皮膚結核菌素測試的資料為主。Figure 1 為此五學年的無疤或小疤接受皮膚結核菌素測試的學童數，Figure 2 為此五學年全國與台北市之受測學童數。在這 37377 份資料中，男性:女性= 0.9:1，2.96%的資料是性別不全的，比例偏高，但對資料分析沒有影響。台北市佔 44.06% (16468)，若以民國 85 年台北市 0~5 歲人口約佔全國的 10%，很明顯的台北市在做卡介苗訓練及查疤落實度高、並將所有的結果繳回疾管局。不同學年，台北市在 92 學年度超過全國繳回的 50%，93 學年約 50%，其他幾年都是大約三成至五成的比重(見 Figure 2)。

在 Figure 3 的 A~D 中，我們分別來看台北市以外的縣市 (A、B)以及台北市(C、D)五學年來，無疤或小疤的學童的陽性率，其中 10mm, 15mm 及 18mm 為三個常用的陽性率臨界值。我們可以看到在 A~D 中一致的部份是，越低的臨界值 (如 10mm)，不論區域或者是有無疤，其陽性率都比越高的臨界值來的多。且陽性率 91 學年以後都比 90 學年來得高，最合理的解釋是由 1TU 改成 2TU。切割成兩個時期，90 學年與 91 學年以後之其他學年，在台北市以外的縣市無疤學童的陽性率因為改變成 2TU，以 10mm 當作臨界值，陽性率因此而增加 35.56%；台北市的無疤學童則約增加 48.40%。若為有疤兒童，以 18mm 當作臨界值，台北市以外的縣市的資料顯示增加 75%陽性，但台北市則為僅增加 4.2%。1TU 到 2TU 確實是會增加陽性率，但似乎並不會因為有疤就比無疤增加得多。

我們就 Figure 3 的 A,B 來觀察台北市以外縣市，疤痕對於陽性率的反應，很明顯的在 90 學年度，當使用 1TU 時，小疤學童的陽性反應比無疤學童多出 9.6%，從 91 學年以後，這個不同擴大到平均 15.2%，這與在成人觀察到從 1TU 轉成 2TU 的研究結果相近。請參考 Table 4，使用 2TU 後，如

果無疤的學童用 10mm 當作陽性反應，5.9~7.2% 會被判斷為陽性 (6.0%)；同時，若小疤的學童用 10mm 當作陽性反應，19.7~22.4% 會被判斷為陽性 (21.3%)；可見無疤或小疤對於結果還是有影響，所要無疤與小疤在判斷陽性確實需要使用不同的臨界值。若小疤學童改用 15mm 則發現，2.9~3.9% 會被判斷為陽性 (3.6%)，但使用這個臨界值會讓判斷力下降 (比無疤學童的陽性率 6.0% 還低)，所以對於小疤兒童來說，比較適合的臨界值會落在 10~15mm 之間，就台北市以外小疤兒童的結果顯示，最能符合無疤兒童此年齡陽性率的臨界值落在 14mm( 6.3%)~15 mm (3.6%)之間。倘若使用 18mm，則不論是無疤或小疤的學童都只有 1% 會被認為是陽性。由此也可以得知鄉鎮報表中的小疤兒童陽性率應該不是使用 15 或 18mm 當作臨界值，而可能是部分的醫護人員延用 10mm 臨界值的結果。

同樣的可以由 Figure 3 的 C,D 來觀察台北市的學童，比外縣市大一歲的受測學童，有疤與無疤之間的差異，不論哪一學年都以小疤學童的陽性反應高出約 12.6~14.1% (平均 13.4%)，這與外縣市平均 14.08%，沒有差異。請參考 Table 5，使用 2TU 後，如果無疤的學童用 10mm 當作陽性反應，5.9~7.7 % 會被判斷為陽性 (7.1%)；同時，若小疤的學童用 10mm 當作陽性反應，19.2~21.3% 會被判斷為陽性 (20.7%)。若小疤學童改用 15mm 則發現，1.8~4.3% 會被判斷為陽性(3.2%)，但使用這個臨界值會讓判斷力下降以外(比無疤學童的陽性率 7.1% 還低)，若使用 15mm 當臨界值時，比台北市以外縣市用 15mm 判斷小疤學童的陽性率 3.6% 還要低，但明明台北市受試學童比台北市以外縣市多一歲，且台北市的 ARTI 也比台北市以外來得高，故 15mm 實在不是合適的臨界值。所以對於小疤兒童來說，比較適合的臨界值會落在 10~15mm 之間，就台北市小疤兒童的結果顯示，最能符合無疤兒童此年齡陽性率的臨界值落在 14mm( 5.6%)~13 mm (7.6%)之間。 使用

20mm，則不論是無疤或小疤的學童都只有 0.5% 會被認為是陽性。

由上述可知，若經由 Styblo formula 去計算 ARTI，則台北市兒童平均每年約有 1.37% 的感染危險率，而台北市以外的縣市平均為 1.027% 的感染危險率。換一個角度來計算，由台北市二年級無疤學童的 7.1% 陽性與台北市以外之縣市一年級學童的 6.0% 陽性相減，也可以反證，約有 1.1% 的孩子在這一年之間，新增了感染。兩者之間的相關性似乎不錯，也顯示無疤兒童在推估年感染率，提供了結核病感染盛行率不錯的監視工具。



## 討論

本計劃的第三個研究主題是收集並整理已出版或沒有出版的皮膚結核菌素測試本土資料，其中最大規模的就是由結核病防治院進行的結核病感染率調查，資料由黃菊技正留下之檔案整理出來。民國 40—41 年間，台灣地區曾進行一次大規模的結核菌素測驗，使用 PPD RT22 5T.U.，反應 5mm 及以上為陽性，測驗結果一歲以下兒童感染率為 3.1%，六歲兒童感染率為 20.2%，20 歲及以上的人為 74.8%，城市感染率最高，鎮次之，鄉最低。其後因積極推行卡介苗接種，結核感染盛行率只能經由未接種過卡介苗者的感染情形加以推算，雖不能代表整個地區感染率，但其變化的趨勢仍足供參考。

民國 46 年台灣地區進行第一次肺結核病盛行調查，對所有樣本人口(不論年齡及有無卡介苗疤痕)進行結核菌素測驗，使用 PPD RT22 5T.U.，反應 10mm 及以上為陽性，當時五歲以下(0—四歲)人口無疤率為 92.9%，感染率為 5.3%。民國 51 年第二次盛行調查時係對樣本區內五歲以下(0—四歲)兒童進行結核菌素測驗，使用 PPD RT23+Tween80 1T.U.，反應 10mm 及以上為陽性(以後各次調查同)，總檢查人數(包括有疤及無疤者)為 6,962 人，無疤率為 92.6%，感染率為 3.9%，按地區分以東部較高，按社區分以大城市較高。民國 56 年第三次盛行調查時對樣本區內四歲以下(0—三歲)兒童進行結核菌素測驗，總檢查人數 5,093 人，因台灣地區自民國 54 年起推行春秋兩季卡介苗與牛痘同時接種，嬰兒卡介苗接種率大為提升，此時四歲以下兒童無疤率已降為 53.7%，感染率為 3.4%。民國 61 年第四次盛行調查時對樣本區內六歲以下(0—五歲)兒童進行結核菌素測驗，總檢查人數 6,578 人，無疤率再降至 34.5%，陽性率為 5.5%。至民國 71 年第六次盛行調查時樣本區內六歲以下(0—五歲)兒童無疤率僅 14.3%，感染率為

5.2%。

民國 60 年起台灣省依據世界衛生組織建議對國小一年級學童卡介苗接種採直接接種，為獲得本省國小一年級兒童結核病感染率資料，自 61 年起利用臺灣地區各次肺結核盛行率調查樣本區之國小一年級學童為結核病感染率調查樣本，使用丹麥製結核菌素(PPD RT23)辦理感染率調查，以獲得六歲兒童無卡介苗疤痕者之結核病感染率資料，並可得六歲兒童卡介苗接種涵蓋率，供作本省結核病流行趨勢之參考指標。民國 71 年起一年級學童恢復接種前測驗，不再由各防治院辦理抽樣感染率調查，資料係由各鄉鎮衛生所例行工作月報所得，81 年起丹麥不再供應 PPD 原液，改用日本製青山 B 株凍晶乾燥結核菌素，其劑量 反應大小與原用丹麥製 PPD 差異甚大，於 84 年起利用第八次盛行調查 89 個樣本區，使用原丹麥製 PPD RT23 再行辦理連續三年感染率調查。歷年感染率調查結果顯示本省六歲兒童結核病感染率及無疤率呈逐漸下降趨勢。這些數據可參考附錄一。

台灣在民國六十六年曾使用 PPD RT23 1TU，於花蓮縣秀林鄉有卡介苗接種疤痕之學前兒童，研究結核菌素測試的分布。若以 10mm 為臨界值，則 0 到 1 歲嬰兒有 21.8% (29/133)呈陽性，而在一到五歲幼兒中，陽性率為 15.2% (181/1193)。此一測試因年代久遠，故無法證實當時是否有逐一詢問肺結核家庭接觸史，故暴露情形不可得。但此一結果仍具相當之流病意義，顯示山地鄉學前孩童在施打 BCG 的數個月到一年之間，結核菌素反應有兩成會呈陽性，而在爾後的五年內，此陽性率會下降，其中包含卡介苗對結核菌素測試的分布影響逐漸下降再加上自然由社區中得到感染的危險逐年上升的綜合結果。

在中兒醫誌上找到兩篇與皮膚結核菌素測試有關的文獻，一篇是馬偕紀念醫院及恒春信義基督教醫院在民國 63 年到 64 年，以接種過卡介苗之

一到五歲兒童為研究法國 Merial 廠之 monotest (ring test)的文章(11);而另一篇則是高雄醫學院附設醫院在民國 66 年到 67 年，以接種過卡介苗之一到兩歲兒童為研究 10TU PPD 的文章(12)。monotest 的研究結果顯示 (11)，在一個月內接種過卡介苗的孩童在三個月大時的陽性率最高，達 91.66%，到七個月大陽性率跌破 80%，但到一歲以前都維持在 70%以上。超過一歲以後(請參考附錄二)，陽性率逐漸下降到二到三歲，只剩 20%陽性，但三歲以後陽性率又達 45%，顯見在當時，卡介苗對皮膚結核菌素測試的影響還沒完全消失，自然的感染在三歲左右就讓陽性率爬升。10TU PPD 的研究(12)先確立使用 10TU 的安全性，也清楚地展示出四到五個月是陽性率最高的時候 (超過 70%)後逐漸下降至一歲後小於 50%陽性。文中還有人數 129 位嬰兒，間隔 6~12 週做追加效應 (booster)的驗證。

本研究根據全國各縣市衛生局回傳的鄉鎮報表，來統計九十一學年至九十四學年所完成之全台各縣市皮膚結核菌素測試測驗數及其陽性率，並考慮到台北市受試兒童年齡稍長，需分開計算，其中全國除台北市以 6.5 歲計算(一年級學童)，而台北市則以 7.5 歲計算(二年級學童)。各年度中，由於台北市無疤學童數目因年份減少的情況較不明顯，但全台除台北市部份的無疤學童數目逐年下降，故兩者的比例顯著不同 ( $P < 0.0001$ )。此應與民國 85 年到 88 年出生率有關，台灣的新生兒出生率逐年下降，但台北市在同一時期，新生兒出生率平緩。

全國除台北市的陽性率自民國 91 年起到 93 年的陽性率並沒有顯著差異，但 94 年明顯上升至 7.22%，這部份要小心監測其原由，若排除皮膚結核菌素測試的技術及判讀問題 (由沒有經驗者操作)，應注意該地區的自然感染率是否上升。除台北市外，各縣市每年因無疤需要做皮膚結核菌素測試的學童數有限，資料呈現不穩定的狀態。其中不少縣市幾乎沒有無疤學

童，但這是值得鼓勵的，表示這些縣市的公衛在催種卡介苗有落實。四年中受試人數大於 500 位的縣市，ARTI 的估計較穩定，若高於平均危險率，應考慮該縣市的接觸者追蹤及病人的個案管理是否能再加強，以減少兒童之暴露。

利用 91 學年到 94 學年的總合計算，在使用 PPD RT23 2TU 的情況下，不論全台或台北市都遠比使用 1TU 所計算之 0.43% 高出兩倍甚至三倍以上，顯示改變劑型後，ARTI 確實有了更動，但由於過去的研究顯示 2TU 才是 PPD-S 5TU 的同等劑型，往後應持續使用 2TU 為診斷及監視使用。由 Styblo formula 去計算 ARTI，則台北市兒童平均每年約有 1.37% 的感染危險率，而台北市以外的縣市平均為 1.027% 的感染危險率。換一個角度來計算，由台北市二年級無疤學童的 7.1% 陽性與台北市以外之縣市一年級學童的 6.0% 陽性相減，也可以反證，約有 1.1% 的孩子在這一年之間，新增了感染，者與 Styblo formula 算出的結果相近，缺點就是一定要有一定數量的無疤學童才可能繼續計算。

在國際間，2TU 的學童研究報告極少，絕大部份發表的文章皆為 1TU(13,14)。在香港的一份研究報告指出(13)，他們在 1999 年至 2000 年進行 21113 位不同年齡(六到九歲)的學童進行皮膚結核菌素測試篩檢，使用的就是 PPD RT-23 1 TU。由於作者宣稱他們的新生兒卡介苗接種接近 100%，分析結果並沒有將疤痕當作考量，也沒有查接種紀錄。以 10mm 當作臨界值，六歲、七歲、八歲的陽性率分別是 10.22%、11.87%、13.38%。計算出來的 ARTI 約為 1.4~1.9%。由於兩國的結核病發生率相近，若將他們的結果與我們的學童研究對照，可知香港的研究學童中應該有存在未接種卡介苗的小朋友，此外使用這樣參雜接種卡介苗的學童所計算出來的 ARTI 自然就偏高，即使所用的工具為 1TU 的 PPD。

在類似的年感染率的情況下，我們大膽假設，同年齡小疤與無疤的學童過去數年累積的感染率應該是相近的。我們的研究使用小疤與無疤學童之間的差異，推算出如果要得到同樣的年感染率，在無疤學童使用 10mm 的臨界值情況下，一年級的小疤學童應使用 14~15mm 來作為臨界值分辨陽性與陰性，而二年級的小疤學童應使用 13~14mm，才不至於有過多偽陽性。依現制使用 18mm 其實會嚴重低估陽性，導致敏感性很低的缺失。

本研究有許多的限制，也發現不少問題點，例如除了台北市以外的其他縣市繳回各別資料的意願低，但偏又存在著小疤學童判斷陽性的臨界值選用錯誤的問題。此外，有些縣市交回的資料在 PPD 讀值居然出現陰性和陽性或者自創的符號，而沒有標準化的紀錄，這也顯示假設不持續辦理皮膚結核菌素測試的師資培訓，連標準化都可能達不到，後果不堪設想，是值得小心的地方。由於一般的鄉鎮報表是集結的資料(tabular data)，無法看出個案差異，也找不到錯誤的原因。但這個報表又會拿來算無疤率，年感染危險性，及補接種率等，對結核病很重要的資訊，是故應該數年要有一次正式的評估，確認資料的正確度是否符合要求。由於過去不曾要求地方衛生局將每一筆資料 key in，故今年因為此計劃就將資料逐筆 key in，且 95 年起也請辦衛生局將 94 學年度資料以 key in 方式繳回。

民國 91 年本國仍有將近 10000 名學童接受補接種，民國 94 年已下降到 5000 多名，而無疤及有疤者各半。世界上有計畫性地評估補接種卡介苗並不多，台灣每年既然還在執行補接種(新生兒時期後的卡介苗注射)，則可考慮設計一個世代追蹤，觀察同樣在新生兒時期接種過卡介苗，但小疤的孩童入小學後，又因為尚未被感染過，與只有接種過一劑的學童作比較，來驗證補接種真的對結核病的防治沒有幫助嗎？(比如說雖不能減少感染，但減少肺結核多少比例)。此外在七歲左右再接種卡介苗影響皮膚結核菌素

測試的結果可能更久也更明顯，故恐怕要到超過 30 歲，這一劑卡介苗對皮膚結核菌素測試的影響才會消失。故如果沒有效果，也應慎重地考慮停止補接種。

## 結論與建議

本研究利用 91 學年到 94 學年的學童接受皮膚結核菌素測試的篩檢之資料，來檢試在使用 PPD RT23 2TU 的情況下，不論全台或台北市都遠比使用 1TU 所計算之年感染率 0.43% 高出兩倍甚至三倍以上，顯示改變劑型後，ARTI 確實有了更動，往後將持續使用 2TU 為診斷及監視使用。台北市兒童平均每年約有 1.37% 的感染危險率，而台北市以外的縣市平均為 1.027% 的感染危險率。使用台北市二年級無疤學童的 7.1% 陽性與台北市以外之縣市一年級學童的 6.0% 陽性相減，也可以反證，約有 1.1% 的孩子在這一年之間，新增了感染，與 Styblo formula 算出的 ARTI 結果相近，故此一估計應仍可做為盛行率的指標。

假設同年齡小疤與無疤的學童過去數年累積的感染率是相近的，可推算出在一年級的小疤學童應使用 14~15mm 來作為臨界值分辨陽性與陰性，而二年級的小疤學童應使用 13~14mm，才不至於有過多偽陽性。依現制使用 18mm 其實會嚴重低估陽性，導致敏感性很低的缺失。

建議持續辦理皮膚結核菌素測試的師資培訓，以利標準化。一般的鄉鎮報表因為可產出對結核病很重要的資訊，是故應該數年要有一次正式的評估，確認資料的正確度是否符合要求。建議個別資料逐筆鍵入，連同身份證字號，將來若要評估補接種卡介苗政策是否延續時，才能做世代追蹤。全國除台北市的陽性率自民國 91 年起到 93 年的陽性率並沒有顯著差異，但 94 年明顯上升至 7.22%，這部份要小心監測其原由，若排除皮膚結核菌素測試的技術及判讀問題（由沒有經驗者操作），應注意該地區的自然感染率是否上升。

## 計畫重要研究成果及具體建議

1. PPD RT23 2TU 所做的陽性率轉換成年感染危險率之估計應仍可做為盛行率的指標。
2. 推算出在一年級的小疤學童應使用 14~15mm 來作為臨界值分辨陽性與陰性，而二年級的小疤學童應使用 13~14mm，才不至於有過多偽陽性。依現制使用 18mm 其實會嚴重低估陽性，導致敏感性很低的缺失。
3. 建議持續辦理皮膚結核菌素測試的師資培訓，以利標準化。
4. 鄉鎮報表因為可產出對結核病很重要的資訊，是故應該數年要有一次正式的評估，確認資料的正確度是否符合要求。
5. 建議個別資料應紀錄身份證字號，將來若要評估補接種卡介苗政策是否延續時，才能做世代追蹤。



## 參考文獻

1. Murray CJL, Salmon JA. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 13881–86.
2. Harvey V. Fineberg S. Jody Heymann, Timothy F. Brewer, Mary E. Wilson, Graham A. Colditz and Harvey V. Fineberg. Mortality Pediatric Tuberculosis: What Needs to be Done to Decrease Morbidity and Mortality. *Pediatrics* 2000;106;1-7/  
<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/1/e1>.
3. Tuberculosis fact sheet (revision, April 2005). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Available at:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en>
4. 陳建仁 著 流行病學: 原理與方法 p202-206. 聯經出版社; 1999.
5. Chronological Development of the Program, BCG vaccination. A review of the tuberculosis control program in Taiwan: 1949-1989. Taipei, Taiwan: Taiwan Provincial Chronic Disease Control Bureau; 1991.
6. Wen YY. The prevalence of TB and its control in Taiwan area. *J N NARC.* 1976; 23:12-18.
7. Strategies for Tuberculosis Control. Tuberculosis Annual Report: 2001. Taipei, Taiwan: Center for Disease Control (Taiwan); 2001.
8. Chen et al. Distribution of PPD size in children with high coverage rate of neonatal BCG vaccination. unpublished data.
9. Yeg YP et al. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacilli calmette-Guerin vaccination in Taiwan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;99:509-16.
10. Bowerman RJ. Tuberculin skin testing in BCG-vaccinated populations of adults and children at high risk for tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc*

Lung Dis 2004;8:1228-33.

- 11 呂旭梅, 黃富源, 黃喜祥, 蔡水沼, 蔡朝仁. 小兒卡介苗接種後之 Monotest. 中兒醫誌. 1977;18:173-180
- 12 呂志忠 二歲以下小孩接種卡介苗後之結核菌素(10 TU PPD)皮膚試驗之研究. 中兒醫誌. 1979;20:170-181
- 13 Leung CC, Yew WW, Tam CM, Chan CK, Chang KC, Law WS, Lee SN, Wong MY, Au KF. Tuberculin response in BCG vaccinated schoolchildren and the estimation of annual risk of infection in Hong Kong. *Thorax*. 2005;60:124-129
- 14 Chee CBE, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT. Interpretation of the Tuberculin Skin Test in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated Singaporean Schoolchildren. *Am J Respir Crit Care*. 2001;164: 958–961

圖、表

Table 1. 九十一學年至九十四學年所完成之全台各縣市皮膚結核菌素測試測驗數及其陽性率。

學年度	91		92		93		94		91~94
	測驗數	陽性率	測驗數	陽性率	測驗數	陽性率	測驗數	陽性率	ARTI*
全台除台北市	3992	6.09%	2932	6.65%	2110	6.40%	1856	7.22%	1.03%
台北市	593	8.60%	443	13.77%	413	8.47%	466	8.8%	1.37%

\* 此處使用 Styblo formula  $(1 - ((1 - \text{positive rate})^{(1/\text{age})})) * 100$  計算，其中全台除台北市以 6.5 歲計算(一年級學童)，而台北市以 7.5 歲計算(二年級學童)

Table 2. 九十一學年至九十四學年除台北市外，其餘縣市皮膚結核菌素測試測驗數及其陽性數。

學年度	91		92		93		94		91-94 總合		
	測驗數	陽性數	測驗數	陽性數	測驗數	陽性數	測驗數	陽性數	測驗數	陽性率	ARTI (%)
臺北縣	987	66	704	57	481	35	589	49	2761	7.50	1.19
宜蘭縣	125	12	86	5	57	7	63	7	331	9.37	1.50
桃園縣	360	12	240	7	213	11	145	10	958	4.18	0.65
新竹縣	118	7	101	6	61	9	101	6	381	7.35	1.17
苗栗縣	0	0	0	0	49	6	0	0	49	12.24	1.99
臺中縣	398	9	191	3	172	10	0	0	761	2.89	0.45
彰化縣	121	17	91	1	50	0	28	0	290	6.21	0.98
南投縣	28	3	15	1	16	1	5	0	64	7.81	1.24
雲林縣	39	2	0	0	0	0	13	0	52	3.85	0.60
嘉義縣	144	5	59	4	61	0	79	1	343	2.92	0.45
臺南縣	222	15	75	7	79	10	59	3	435	8.05	1.28
高雄縣	301	33	232	21	470	10	155	9	1158	6.30	1.00
屏東縣	254	4	130	16	126	10	100	10	610	6.56	1.04
臺東縣	72	1	92	1	3	0	29	3	196	2.55	0.40
花蓮縣	141	19	79	13	61	5	48	0	329	11.25	1.82
澎湖縣	0	0	11	1	4	0	6	0	21	4.76	0.75
基隆市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
新竹市	138	6	91	6	78	8	76	7	383	7.05	1.12
臺中市	74	3	167	10	156	7	149	8	546	5.13	0.81
嘉義市	25	0	46	1	32	1	15	2	118	3.39	0.53
臺南市	275	20	168	17	119	8	134	11	696	8.05	1.28
高雄市	170	9	354	18	154	9	62	8	740	5.95	0.94
金門縣	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
連江縣	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 3. 九十一學年至九十四學年除台北市外，其餘縣市皮膚結核菌素測試陽性率及年感染率估計。

	陽性率	ARTI
基隆市	-	-
金門縣	-	-
連江縣	-	-
苗栗縣	12.24	1.99
花蓮縣	11.25	1.82
宜蘭縣	9.37	1.50
臺南縣	8.05	1.28
臺南市	8.05	1.28
南投縣	7.81	1.24
臺北縣	7.50	1.19
新竹縣	7.35	1.17
新竹市	7.05	1.12
屏東縣	6.56	1.04
高雄縣	6.30	1.00
彰化縣	6.21	0.98
高雄市	5.95	0.94
臺中市	5.13	0.81
澎湖縣	4.76	0.75
桃園縣	4.18	0.65
雲林縣	3.85	0.60
嘉義市	3.39	0.53
嘉義縣	2.92	0.45
臺中縣	2.89	0.45
臺東縣	2.55	0.40

Ps. 基隆市、金門縣及馬祖縣因未有無疤學童故無個案可統計，故以“-”表示；此排名需對照 Table 2，部分縣市因無疤學童需受測人數極少，該資料之穩定性必須就實際狀況調整，非絕對值。

Table 4. 台北市以外縣市 91 學年至 94 學年無疤與小疤一年級學童不同陽性率(%)相對之臨界值比較

	台北市以外其它縣市	
	卡介苗疤痕有無	
	無疤	小疤
>=5mm	15.6	44.8
>=8mm	9	32.8
>=10mm	6	21.3
>=11mm	4.9	15.9
>=12mm	3.8	11.5
>=13mm	3.1	8.2
>=14mm	2.7	6.3
>=15mm	2	3.6
>=18mm	0.9	1
>=20mm	0.5	0.3

Table 5. 台北市 91 學年至 94 學年無疤與小疤二年級學童不同陽性率(%)相對之臨界值比較

	台北市 (二年級學童)	
	卡介苗疤痕有無	
	無疤	小疤
>=5mm	26.7	48.8
>=8mm	11.3	34
>=10mm	7.1	20.7
>=11mm	5.3	15
>=12mm	3.9	10.5
>=13mm	3.5	7.6
>=14mm	3	5.6
>=15mm	1.9	3.2
>=18mm	0.7	1.2
>=20mm	0.4	0.5

Figure 1. 90 學年到 95 學年之受測人數

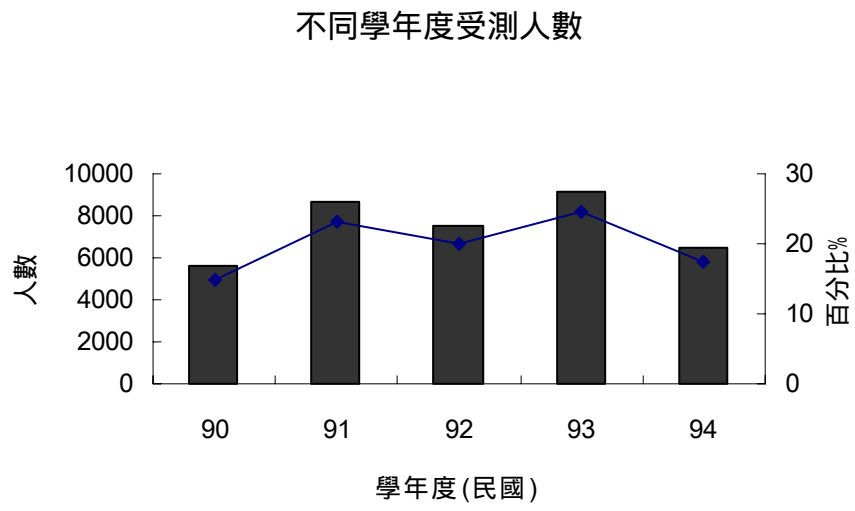




Figure 2. 五學年中全國與台北市之受測學童數

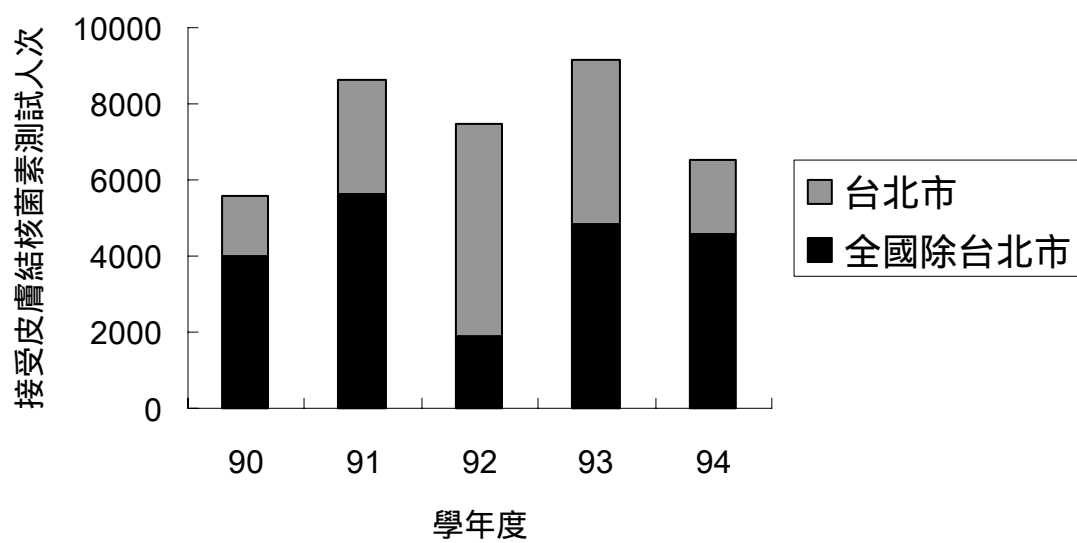
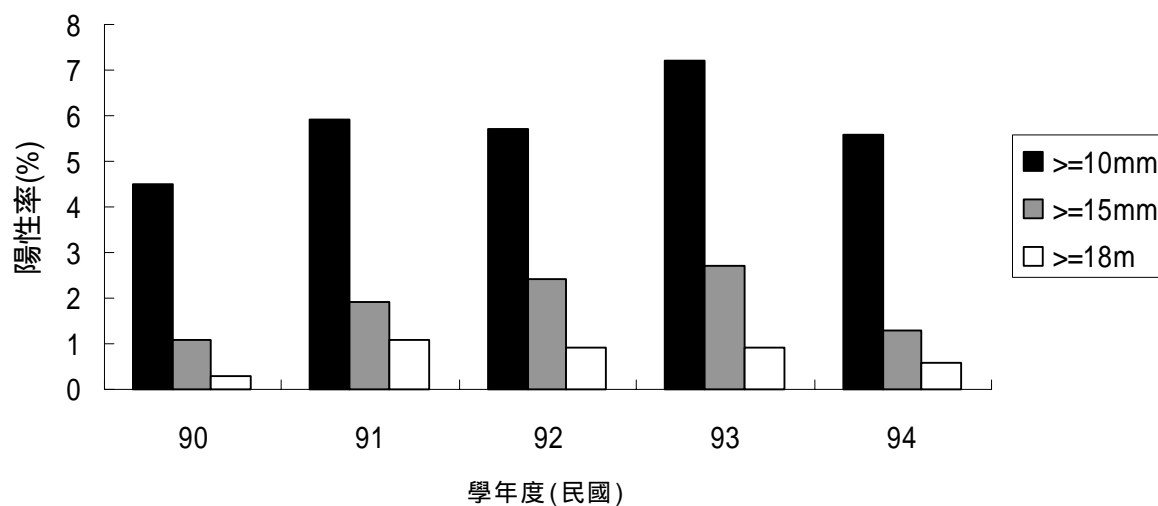


Figure 3.

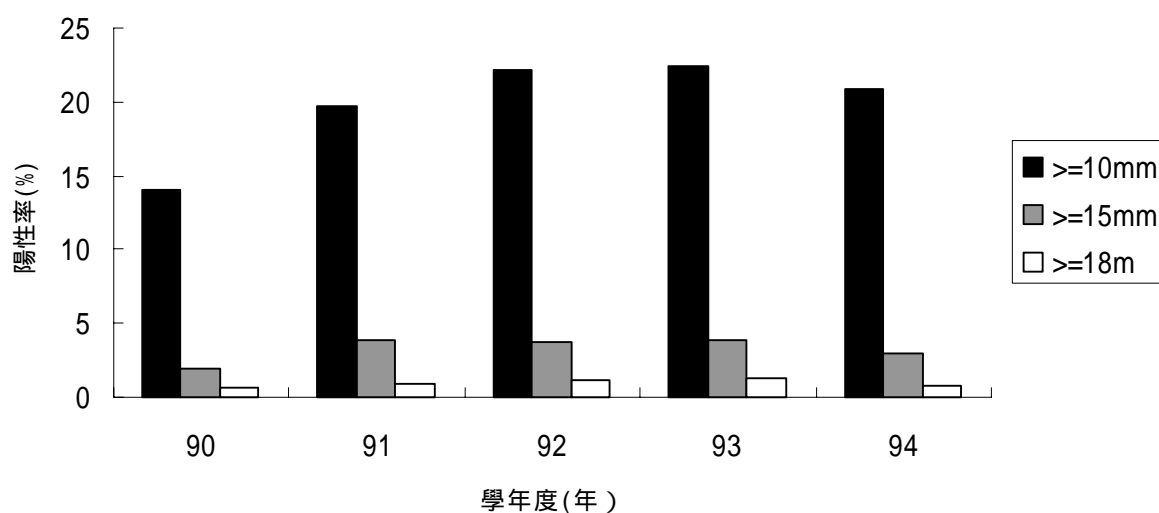
A.

台北市以外的縣市不同學年度無疤學童以三種不同臨界值判斷之陽性率



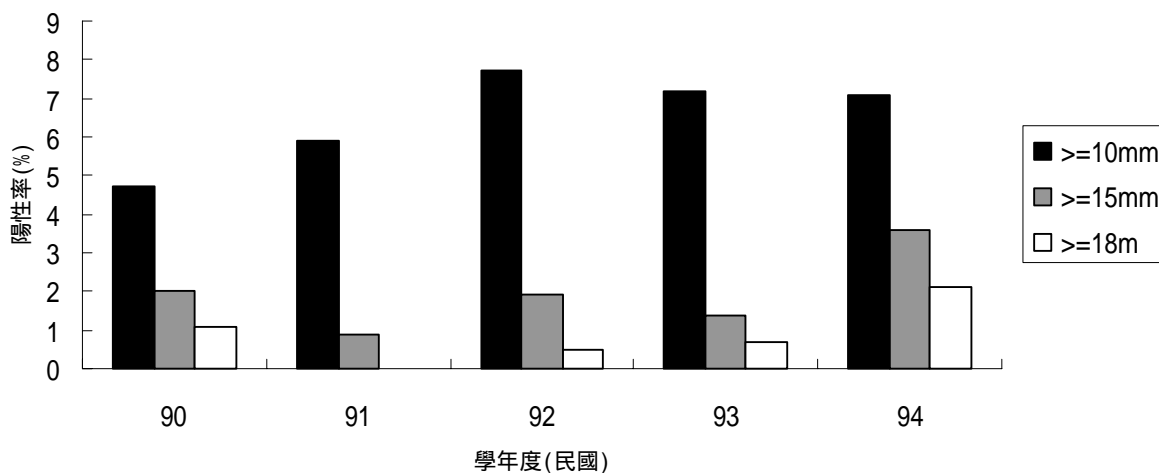
B.

台北市以外縣市不同學年度小疤學童以三種不同臨界值判斷之陽性率



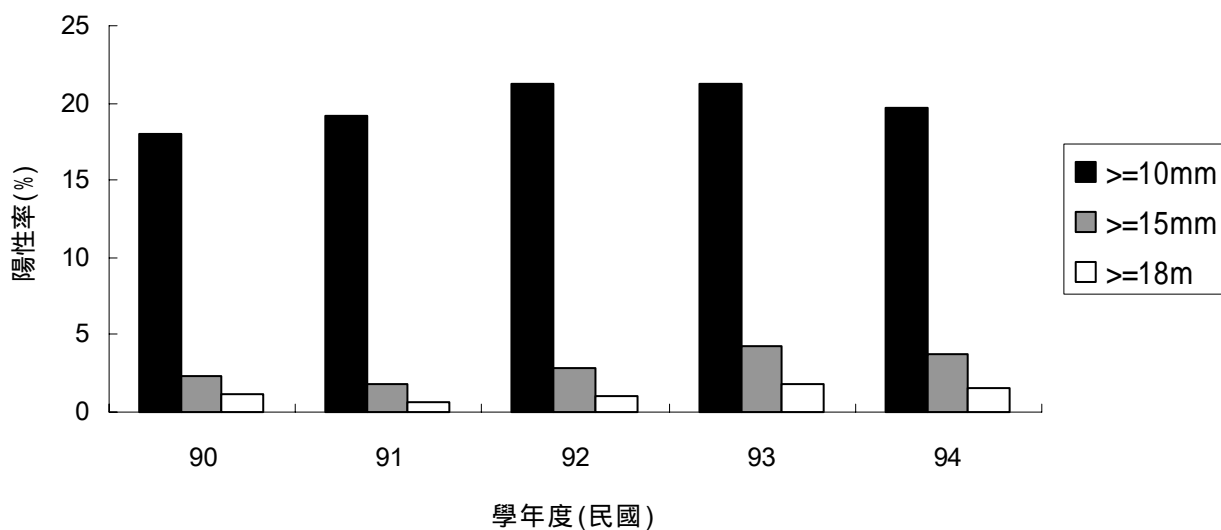
C.

台北市不同學年度無疤學童以三種不同臨界值判斷之陽性率



D.

台北市不同學年度小疤學童以三種不同臨界值判斷之陽性率



## 附錄一

三、感染率							
1.臺灣省歷年國小一年級學童結核感染率							
年度	在籍人數	無疤測驗人數	無疤率%	陽性人數	陽性率%	推估年感染率%	註
61	56,843	20,759	37.00	1,723	8.30	1.32	抽樣調查
62	57,743	20,128	35.60	1,731	8.60	1.37	抽樣調查
63	58,265	18,528	32.30	1,649	8.90	1.42	抽樣調查
64	55,511	17,025	31.30	1,379	8.10	1.29	抽樣調查
65	55,597	16,398	30.30	1,607	9.80	1.57	抽樣調查
66							
67	35,260	8,690	24.80	756	8.70	1.39	抽樣調查
68	33,330	7,782	23.60	607	7.80	1.24	抽樣調查
69	32,424	7,083	21.90	459	6.48	1.03	抽樣調查
70	34,783	6,570	18.89	450	6.85	1.09	抽樣調查
71							
72		41,595		1,690	4.06	0.64	鄉鎮報表
73		42,769		1,986	4.64	0.73	鄉鎮報表
74	347,295	49,862	14.40	2,453	4.92	0.77	鄉鎮報表
75	336,537	46,807	13.90	1,544	3.30	0.51	鄉鎮報表
76	325,780	46,112	14.20	1,439	3.12	0.49	鄉鎮報表
77	321,910	37,911	11.80	1,161	3.06	0.48	鄉鎮報表
78	325,111	27,146	8.40	865	3.19	0.50	鄉鎮報表
79	318,119	19,691	6.20	476	2.42	0.38	鄉鎮報表
80	291,909	18,160	6.20	411	2.26	0.35	鄉鎮報表
81							改用日製PPD
82							改用日製PPD
83							改用日製PPD
84			3.40	71	2.40	0.37	改用日製PPD抽樣報表
84	236,579	10,667	4.51	636	5.96	0.94	日製PPD鄉鎮報表
85	252,121	10,678	4.24	361	3.38	0.53	鄉鎮報表
86	255,790	8,081	3.16	228	2.82	0.44	鄉鎮報表
87	265,076	7,066	2.67	202	2.86	0.45	鄉鎮報表
88	264,032	6,988	2.65	208	2.98	0.46	鄉鎮報表
89	265,839	6,674	2.51	201	3.01	0.47	鄉鎮報表
90(89.7-90.6)	253,921	6,231	2.45	171	2.74	0.43	鄉鎮報表

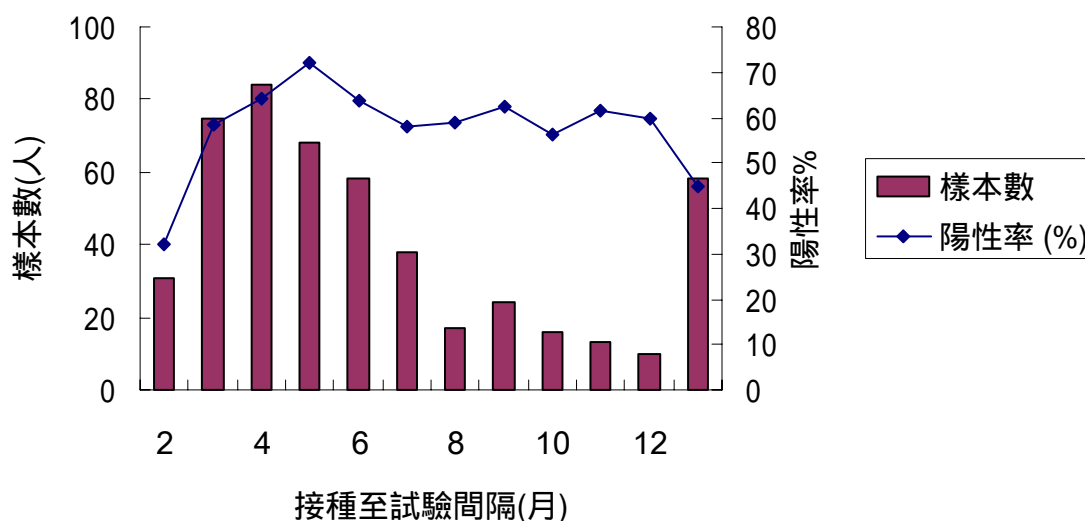
## 附錄二 使用 MONOTEST 之兒童其年齡與陽性率分布

Age	Sample size	Positivity (%)
0~1 y/o	270	77.40
1~2 y/o	118	46.61
2~3 y/o	30	20.00
3~4y/o	31	45.16
4~5y/o	5	40.00

資料來源: 中兒醫誌. 1977;18:173-180

## 附錄三

接種至試驗間隔與陽性率的情況



資料來源: 中兒醫誌. 1979;20:170-181