

計畫編號：DOH101-DC-1101

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

結核病防治研究計畫

研究報告

(上冊)

執行機構：財團法人生技醫療科技政策研究中心

計畫主持人：陳維昭 特聘研究員

協同主持人：彭汪嘉康特聘研究員、楊泮池特聘研究員、

胡幼圃特聘研究員、蘇維鈞特聘研究員

執行期間：101 年 01 月 01 日至 101 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

行政院衛生署疾病管制局委託計畫

「結核病防治研究」(DOH101-DC-1101) 101年成果報告(上冊)

財團法人生技醫療科技政策研究中心

目 錄

目 錄1

壹、摘要	3
貳、英文摘要	6
參、前言	8
肆、材料與方法.....	27
伍、結果與討論.....	51
陸、結論與建議.....	67
主題一：結核病完整資料庫及分析應用	67
主題二：研發結核病快速診斷工具.....	67
主題三：低副作用抗結核藥物研發及監測市售藥物品質.....	68
主題四：建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則.....	69
主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式	70
主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質	71
柒、計畫重要研究成果及具體建議	73
一、新發現或新發明.....	73
二、對醫藥衛生政策之具體建議	73
三、對民眾具教育宣導之成果	74
捌、成果產出	76
玖、參考文獻	79
拾、附錄	86
一、民眾防治教育新聞報導	86
二、各子計畫成果報告附冊	87

壹、摘要

為配合 2015 年十年減半的目標，並解決結核病在公共衛生上所面臨的問題，本計畫主要聚焦於臨床與資料庫分析、高危險群之潛伏感染治療追蹤與照護準則、快速篩檢與臨床診斷工具、低副作用抗結核藥物開發與監測市售抗結核藥物品質、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質等面向推動實務應用型之科技研發，以提供疾管局制定有效的公共衛生政策以降低結核病復發率，同時提高第一線篩檢工具效能與降低治療藥物之副作用，藉以及早控制潛伏感染發病率，結合輔導檢驗實驗室認證，來提升全國整體防疫效能。本計畫在主持人陳維昭特聘研究員、協同主持人彭汪嘉康特聘研究員、楊泮池特聘研究員、胡幼圃特聘研究員和蘇維鈞特聘研究員等 5 位總計畫主持人，以及超過 70 位胸腔科、內科及感染科等多醫學中心之臨床醫師、具有診斷與藥物專長的研究人員共同努力下，目的在於使沒有發病的高危險群能夠落實追蹤與預防性治療，已經成為活動性結核病的病人能夠被迅速診斷、妥善治療、並且進一步避免再感染或復發。以下分述各研究面向之重要成果及效益。

一、TB 臨床資料庫分析 (與 1996~2010 健保交互分析，標定 176,746 病患)

- (一) 找到我國 TB 主要共病族群，包括糖尿病：21.9%、惡性腫瘤：8.7%、慢性腎衰竭：2.4%、自體免疫疾病：0.9%、肝硬化：0.7%、HIV：0.5%。建議未來應納為加強篩檢之目標族群。
- (二) 發現罹患肺結核患者若沒有及時治療，慢性阻塞性肺病 (COPD) 的發生率將是一般人的 2.5 倍。
- (三) 發現結核病個案完治後，復發機率是一般民眾結核病發生率的 5 倍左右。顯示完治後的病人，仍是結核病發病的高危險群，需要後續的追蹤、篩檢。

- (四) 發現以四種抗結核藥物合併治療可增進完治率達 10% 以上，未來應加強臨床用藥指引。

二、高危族群之潛伏感染治療追蹤與照護準則

- (一) 收案達成率超過目標 2.2 倍以上、迄今累計 4,163 人結核病高危族群之篩檢與監測，列入追蹤及預防投藥治療者超過 666 人。
- (二) 掌握我國 TB 高危族群潛伏結核感染偵測陽性率：肺癌 30.0%、洗腎 26.6%、第二型糖尿病 25.4%、慢性腎臟病 14.3%、類風濕性關節炎患者為 14.0%、血癌與淋巴瘤病患為 12.0%、HIV 為 7.5%。
- (三) 完成山地鄉 363 個案收治並提高完治率至 85%、失敗率 3% 以下；完成 4,051 例接觸者感染篩檢、找出 41 位發病。

三、TB 快速篩檢與臨床診斷工具

- (一) 完成「直接痰檢」試劑第一階段開發，靈敏度達 80% 以上，將可取代靈敏度只有 30~70% 的 AFS 痰塗片，並做為大規模篩檢與海關防疫重要工具。
- (二) 完成「結核菌自動鏡檢」開發與 400 例臨床驗證，靈敏度達 82.69%、專一性達 92.02% 以上。同時能提高辨識速率達六倍以上、可判別 NTM、有效降低偽陽性、偽陰性等問題、亦可降低醫檢人力 75% 負擔。
- (三) 利用核酸質譜儀建立「抗藥性 TB 菌基因」檢驗方法，縮短傳統 8 週檢測時間至僅需 1 週，成本降低至少 20%。

四、低副作用抗結核藥物開發與監測市售抗結核藥物品質

- (一) 完成無肝毒性副作用之 Isoniazid 製劑開發，已申請通過 TFDA IND 許可、正式進入 400 人規模之二、三期人體臨床試驗。
- (二) 找到「肝毒副作用關鍵代謝酵素基因」，可進一步開發用藥前之快篩試劑，大幅降低目前臨床用藥後肝指數異常、猛爆性肝炎等的藥害。
- (三) 完成 5 大單方 INH 檢驗及臨床試驗，發現其中有未符合生體相等

性標準，需再行改善，未來應積極監督藥品品質、減少治療失敗。

五、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

- (一) 完成 TB 抗藥性檢測流程優化，成功縮短原先全國後送個案檢體檢測時間，由原本 60 至 70 天縮短至 3 個工作日、並已完成超過 2200 例抗藥性基因收案測定。
- (二) 輔導全國 29 家結核檢驗認可實驗室全數通過 TAF 認證及 3 間獲得美國 CAP 認證。提昇我國總體 TB 檢測之品質符合國際標準。
- (三) 培訓與認證結核檢驗人員共 233 人次及結核病檢驗標準流程確立、加速全國 TB 臨床檢驗工作之執行與確保品質。

據上，本計畫以應用研發為導向，已推進 6 項新穎診斷技術、藥物開發與臨床研究新發現、進一步亦透過本研究累積之實證醫學統計結果，提出 8 項包括高危險群潛伏感染篩檢與預防治療等政策作法及民眾防治宣導要項，未來可應用於協助改善與解決臨床診斷、治療品質與用藥等實務問題，藉由防疫宣導以助於國人對結核病疾病模式與致病機轉之瞭解、早期診斷與預防治療之觀念，以促進病患完治率之提升與政府結核病防治政策之制定，落實旨在發現病人、完治病人的十年減半全民動員計畫。

關鍵字：結核病防治、研發、整合、診斷、治療

貳、英文摘要

The overall objectives of this project are to enhance or assist the Department of Health to accomplish the goal of cutting the number of tuberculosis cases in half by 2016. Among the analysis comprehensive databank of tuberculosis, develop rapid diagnostic techniques, and investigate the disease model, onset mechanism and drug resistance of mountain community and improve the quality of laboratory examination and performance for tuberculosis of Taiwan CDC-certified MTB laboratories. Therefore, this project will provide prevention and treatment and the establishment of government policies. In order to achieve the aforementioned goals, the deputy director of this committee, Dr Wei-Jao Chen, together with 4 project investigators, including Distinguished research fellow Oliver Yoa-Pu Hu, Distinguished research fellow Jacqueline Whang-Peng, Distinguished research fellow Pan-Chyr Yang and Distinguished research fellow Wei-Juin SU, as well as integrated research team consists of 70 experts in the areas of clinical M.D., medical and pharmacy sciences and public health. The high impact of five sub-project results are~

- 1. A comprehensive analysis of databank of tuberculosis:** Respectively, the high risk group of co-morbidities in the TB group, were diabetes mellitus 21.9%, malignancy 8.7%, End-stage renal disease 2.4%, Autoimmune disease 0.9%, Liver cirrhosis 0.7%, Acquired immuno-deficiency syndrome 0.5%. Therefore, those TB group were high-risk group for TB and required regular follow-up and screening. The risk of getting another episode of active TB was almost approximately 5 times higher in patients with old TB than the risk of developing active TB for the first time in those without history of TB.
- 2. Investigation of latent TB in high risk groups of disease model and onset mechanism:** In the 4,163 cases with high risk groups who received QFT-IT study. Moreover, exceed 666 patients who are positive in QFT-IT study will conduct to the treatment and follow up. Total of 363 index cases have been reported with tuberculosis and screening for close contactors of 4,051 index cases has been completed and included this year. The goals are to reduce the incident rate and to increase the cure rate to 85%.
- 3. Research and development of diagnostic techniques:** TB rapid test from sputum samples of this approach indicated an expected sensitivity of more than 80% compared with culture methods. Development of this diagnostic system will significantly help rapid tuberculosis diagnosis in an efficient, convenient and cheap manner. In the meanwhile, the automation system in detection of acid-fast Mycobacterium tuberculosis staining of comparison of the blind slides from the test hospitals (sample size 400 cases) with their AFB lab reports, our accuracy is 92.74% (Sensitivity 82.96%, Specificity 92.02%).
- 4. Develop innovative new anti-tuberculosis drugs with low side effects:** The results of this new NAT2 Tag SNP, specifically rs1495741, maybe a representative genetic marker for patients who have higher risks for developing anti-TB drug induced hepatotoxicity. The genetic information should be of great value for physicians to closely monitor the liver function changes in high risk patients. Additionally, we also survey the five brands on the quality and variation of frequently used anti-tuberculosis drugs in Taiwan to confirm the relative bioavailability of the commercial products with comparison to the USFDA Orange book

and the WHO recommended reference products.

- 5. Develop standard regional laboratory:** This sub-project combined three regional reference laboratories also performed NTM identification to delineate the associated prevalence in Taiwan. This project was aim to improve the performance of 32 Taiwan CDC-certified MTB laboratories by providing personnel technical training and certification, smear rechecking, on-site inspection and quality indicators monitoring. A total of 233 Medical Technologists attended, and all of them passed the examination.

This is an application development directed project and the goals are to improve and overcome problems in clinical treatment, therapy quality and prescription for tuberculosis. The results of this project will provide an understanding in the disease model and onset mechanism of tuberculosis, facilitation of early diagnosis, detection, prevention and treatment and the establishment of government policies for the high impact of tuberculosis in China. Our ultimate expectations are to accomplish the goal of cutting the number of tuberculosis cases in half by 2016.

keywords : Tuberculosis, TB prevention, Drug development, latent, treatment, diagnosis, laboratory

參、前言

一、研究目的

本整合型研發計畫總目標，以分析結核病完整資料庫、開發快速診斷工具、低毒性抗結核處方及評估監測市售抗結核藥物品質、建立高危險族群之潛伏結核感染介入治療模式、山地偏鄉族群照護準則、建構結核病快速檢驗最適化流程並監控提升全國認可檢驗機檢測品質為主要方針，並延續與整合本研發團隊過去六年在相關領域累積的研發成果與研究資源，期許能協助行政院衛生署達成「結核病十年減半全民動員計畫」之目標。

本計畫由陳維昭特聘研究員擔任主持人，協同主持人則有彭汪嘉康特聘研究員、楊泮池特聘研究員、胡幼圃特聘研究員、以及蘇維鈞特聘研究員等，團隊則整合了包括台大醫院、慈濟醫院、榮民總醫院、三軍總醫院、雙和醫院、長庚醫院、衛生署胸腔病院、彰化醫院及國防醫學院等醫療體系及學研機構，加上台灣結核病醫學會等臨床、公衛與診斷、藥物專長的研究人員等共同投入，分就「結核病完整資料庫及分析應用」、「研發結核病診斷工具」、「低副作用抗結核藥物與監測市售抗結核藥物品質」、「建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則及追蹤研究」、「建構山地偏鄉及其接觸者之加強防治模式」、「建立最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質」以及結核病研究成果聯合發表會等六大面向研究推展。

在（一）結核病完整資料庫及分析應用部分，本年度的研究重點在分析過去五年已建置約 2,000 位結核病患完整的臨床資料、細菌學、影像學及治療過程，結合台灣全國性健康保險資料庫資訊，進行結核病復發研究，探討病患之臨床特性、就醫情形、治療過程及公共衛生政策等因素對於結核病復發的影響，並找出結核病復發的高危險族群，以提供政府公共衛生

政策制定之參酌、加強完治後追蹤管理及作為支持臨床防治研究工作之推展應用。

在（二）研發結核病診斷工具部分，研究團隊過去研發的「高敏感度檢測試紙與試劑」已邁入商品化階段，而「免疫磁檢量及核酸質譜儀檢測技術」等業已進入平台套組測試與優化階段，今年度則規劃利用以痰檢體直接檢測、偵測 MTB 及抗藥基因突變核酸質譜儀檢測平台、呼氣診斷儀等技術研發快速、敏感、特異性高、非侵入式等價格低廉且可供臨床大量使用之偵測工具或技術，以快速並有效偵測結核菌、潛伏結核感染及抗藥性結核病。

（三）低副作用抗結核藥物研發及監測市售抗結核藥物品質部分，研究團隊過去研發的「四合一複方製劑」已進入藥證申請階段，期能將過去研發之新型抗結核藥物合併製劑與降低藥物副作用之代謝酵素抑制劑等具體研究成果，進一步開發出新劑型、低副作用之抗結核藥物處方，以有效改善結核病人治療品質、提高服藥之順從性，進而提高完治率並減少抗藥性的產生；同時亦透過檢測市售第一線抗結核藥物及複方藥物之品質，確保病患接受高品質與足量之抗結核藥物，避免藥物品質不佳因素所造成之抗藥性風險。

在（四）建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則及追蹤研究，經由過去團隊已累積之接觸者篩檢、追蹤、及預防性治療等實際執行模式，今年則將進一步研究建立台灣本土之標準化接觸者調查、預防治療、追蹤模式以及接觸者拒絕篩檢之相關因素分析，期能瞭解愛滋病毒感染者、糖尿病患、慢性腎臟病及透析患者、癌症病人、使用免疫抑制劑患者等結核病之高危險族群潛伏結核感染的盛行率、發生率及進展為活動性結核病之危

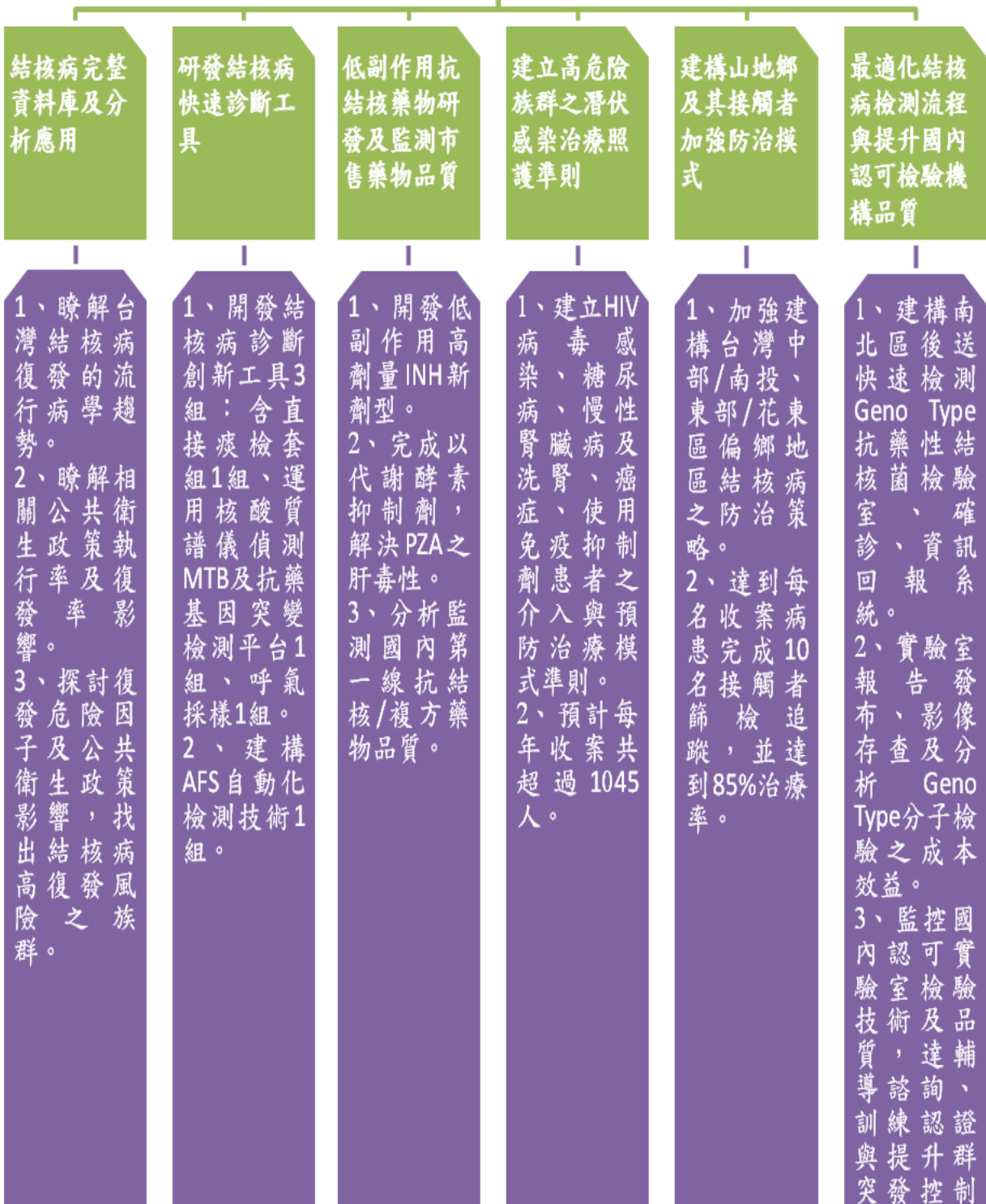
險因子，並建立標準預防治療之準則及相關防疫策略，以落實有效控制高危險族群傳播之風險與規模。

在（五）建構山地偏鄉及其接觸者之加強防治模式部份，除了研究團隊過去針對的花東區域外，今年度更逐步擴大規劃南投山地偏鄉區域，深入並針對抗藥性比例高、完治率較低的山地偏鄉進行研究評估，並結合公衛、醫療、檢驗三大網絡提出及早介入措施、治療策略及加強接觸者篩檢，以減少因服藥順從性不佳而導致抗藥的產生。

（六）建立最適化結核病檢測流程與提升國內檢驗機構認證品質部分，為建構一完整結核菌分子診斷實驗室之確診、後送等相關規範及流程，並全方位監控國內結核病認可實驗室檢驗技術及品質，達到輔導諮詢、訓練認證與提升群突發控制成效，以協助疾管局針對疫情之緊急處理評估及資訊回報等執行面向。

據上，本研究計畫以應用研發為導向，目的在於解決結核病在公共衛生上所面臨的問題問題，使沒有發病的高危險群能夠落實追蹤與預防性治療，已經成為活動性結核病的病人能夠被迅速診斷、妥善治療、並且進一步避免再感染或復發。同時透過國際交流、合作及研究成果產業化、商品化，期待全方位的努力衝刺，能夠讓台灣的結核病疫情十年減半。

結核病防治診斷治療暨政策評估研究計畫



圖一.計畫架構

二、研究重點規劃與目標

■主題一：結核病完整資料庫及分析應用

為協助衛生署推動結核病十年減半計畫中之加強疫情通報監視，並建構完整迅捷之結核病檢驗網，達到發現病人，提高個案治療管理績效並完治病人。本團隊已於前期計畫中建構與各合作醫院之結核病完整資料庫，並自 2007 年 1 月 1 日至 2011 年 10 月 31 日，總計建構約 2,000 位結核病患完整臨床資料、細菌學、影像學、以及治療過程，藉由分析完整結核病資料庫，以釐清並深入分析結核病之各種特性，並分析結核病治療結果隨時間的變化情形。期能藉由探討病患臨床特性、就醫情形、治療過程及公共衛生政策等因素對於結核病復發之影響，找出結核病復發的高危險族群，提供未來結核防治政策的參考。本研究主題包含乙項子計畫，主要期藉各醫院和健保資料庫比對，分析台灣地區結核病復發比例及危險因子，研究規劃如下表說明：

1-1：肺結核復發率及其危險因子：結合醫院資料與健保資料庫的世代研究

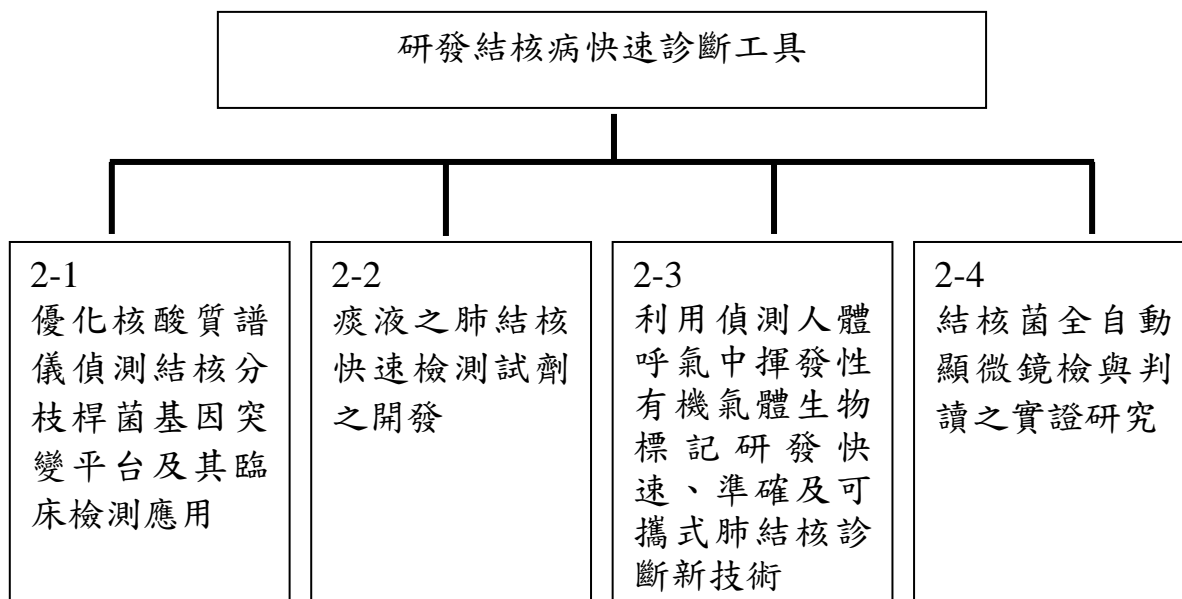
	研究主旨	全程目標	101 年度目標
1-1 肺結核復發率及其危險因子：結合醫院資料與健保資料庫的世代研究	<ul style="list-style-type: none"> ■ 藉由各醫院和全國長時間追蹤的健保資料庫比對，調查台灣地區結核病人復發的比例，進一步分析可能的危險因子，探討病人本身的特性、就醫治療的過程、以及現行公共衛生政策的影響與效益 ■ 結合包括臺大醫 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分析公衛政策對不同結核病族群影響之差異，制定有效的公共衛生政策以降低結核病復發率 ■ 針對治療失敗和復發等高危險族群，加強稽核及追蹤，早期介入，減少治療失敗/失落和復發的社會成本和衝擊 ■ 分析個案年齡、性別、 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 針對收案病患同意後，請疾管局協調國衛院以 ID 與健保資料庫串檔，取得健保就醫資料 ■ 取得 1996~2010 年間，健保資料庫中所有曾確診或使用抗結核藥物之納保人原始檔，並將之轉譯為關聯式資料庫/表格式完成索引，檢查資料完整/正確性 ■ 分析資料中診斷碼及使

	院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、三軍總醫院、台北榮民總醫院、花蓮慈濟醫院等大型醫院之結核病患	系統疾病等，如何和結核治療互相影響，提高政策之接受度與落實率 ■ 透過成本效益分析，提供未來擬定結核病相關公共衛生政策之資源分配參考	用抗結核藥物之記錄，找出符合 TB 定義各案，並標定個案之相關疾病狀態，並依使用藥物情形、完治、失落及復發等狀態，分析流行病學指標隨時間之變化
--	---	---	---

■主題二：研發結核病快速診斷工具

截斷感染源永遠是傳染病防治的首要之務，故建立一個快速且準確的結核病篩檢、診斷方法，必定能迅速降低傳染力，避免結核病進一步的散播。經由研究團隊過去所研發之「PCR-ICT/高敏感度檢測試紙與試劑」目前正邁入商品化階段，而「免疫磁檢量檢測技術」業已進入平台套組測試與優化階段；今年度則規劃利用以痰檢體直接檢測、偵測 MTB 及抗藥基因突變核酸質譜儀檢測平台、呼氣診斷儀等技術研發快速、敏感、特異性高、非侵入式等價格低廉且可供臨床大量使用之偵測工具或技術，以有效偵測結核菌、潛伏結核感染及抗藥性結核病。本主題期能藉由發展快速偵測結核、藉此整合迅速阻斷感染源，避免疫情的傳播。

在研發結核病快速診斷工具主題共包括四項子計畫，總目標期達成 1. 開發直接、快速、精確、特異性高且價廉之有效篩檢結核病、潛伏結核感染、抗藥性結核病之診斷工具 3 組。2. 建構自動化顯微鏡檢技術，提升結核菌抗酸性染色檢驗之敏感性與準確性，並能將檢驗結果存查供提昇未來實驗室品管之用。



本研究主題四項子計畫之研究主旨、全程及 101 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	101 年度目標
2-1 優化核酸質譜儀偵測結核分枝桿菌基因突變平台及其臨床檢測應用	<ul style="list-style-type: none"> ■ 延續前期計畫，繼續提出優化平台整合與操作便利性並推廣至臨床診斷應用，並進一步以呼出冷凝液直接做為檢體進行偵測 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 完成核酸質譜儀檢測臨床病人痰液中結核分枝桿菌及其抗藥基因突變。 ■ 與現行結核分枝桿菌分子檢測平台進行比較，增強市場競爭力。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 優化核酸質譜儀平台，提高敏感度與特異性。 ■ 利用臨床分離菌株，驗證檢測基因突變效能(配合藥物感受性試驗結果)，確認基因型與表現型一致性。
2-2 痰液之肺結核快速檢測試劑之開發	<ul style="list-style-type: none"> ■ 利用偵測結核分枝桿菌感染後宿主免疫反應的蛋白表現發展成檢驗套組，以解決目前對於偵測痰液中結核分枝桿菌低靈敏度及低專一性的問題 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開發側流向免疫檢測平台，利用篩選出檢測靈敏度及專一性最適之蛋白，用以檢驗肺結核病人之痰液 ■ 達成平行執行比較傳統培養檢驗及 PCR TB 診斷程序 ■ 完成篩選 500~1000 臨床痰檢體，評估平台檢測靈敏度及專一性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 以受結核分枝桿菌感染之宿主細胞免疫反應之相關蛋白(包括 ADA, ADA1, ADA2, interferon-γ, DDP4, IP-10, s-TREM-1 and serum CRP 等，並決定最低偵測濃度與針測目標，評估此蛋白之在病人痰液中的表現量，並且統計檢測之靈敏度及專一性

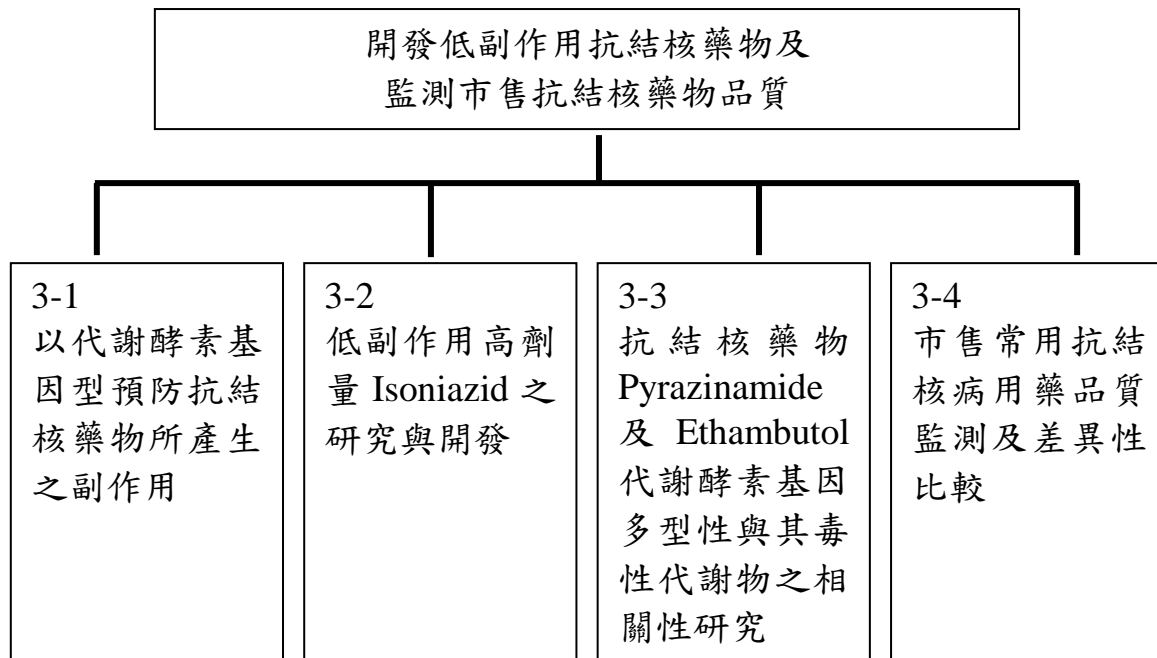
	研究主旨	全程目標	101 年度目標
2-3 利用偵測人體呼氣中揮發性有機氣體生物標記研發快速、準確及可攜式肺結核診斷新技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ 使用二維氣相層析質譜儀(2D-GC/MS)將活動性肺結核病人呼氣後之各種揮發性有機氣體化合物進行分析，並以其特徵作為生物標記 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 達成 MiTAP®系統最佳化，並兼具有可攜帶，定點照料(POC)及易操作之特性 ■ 完成最佳化之濃度的定量化、靈敏度及特异性 ■ 完成系統校正及可行性驗證 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 發展呼氣採樣之實驗設計(2D-GC/MS 系統流程設定) ■ 收集臨床試驗樣本及統計數據分析及有機氣體生物標記的鑑定
2-4 結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究	<ul style="list-style-type: none"> ■ 透過自動化顯微鏡檢技術，準確偵測痰液中的結核桿菌(並存檔備查)，同時節省檢驗時間及人力，以提升未來實驗室品質管制之用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 完成本系統做為結核菌鏡檢之初步篩選軟體，並評估其準確性與成本效益 ■ 完成伺服器型態之整合辨識分類及影像倉儲系統並評估其經濟效益與未來之發展性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 將 AFS 判讀結果與本自動化鏡檢之結果比較(同時根據細菌培養結果)，比較鏡檢人為判讀與電腦自動判讀之敏感性與特异性。 ■ 根據染色方法開發特定影像分類引擎，並根據各實驗室相關差異，客製化修正系統偵測及軟體。 ■ 設計影像倉儲系統，以做為陽性抹片覆查與存檔之用

■主題三：低副作用抗結核藥物研發及監測市售藥物品質

在截斷感染源後，若能第一時間配合低毒性之抗結核藥物治療並確認用藥品質，必定能迅速降低傳染力，避免結核病進一步的散播。本團隊過去所研發之「四合一複方製劑」已進入藥證申請階段，期能將研發之新型抗結核藥物合併製劑與降低藥物副作用之代謝酵素抑制劑等具體研究成果

發展為適合國人劑型、劑量且低副作用之有效性抗結核藥物，並進一步針對研發低副作用高劑量/複方製劑或新抗結核藥物，同時確保患者接受抗結核藥物治療之品質，並避免因藥物品質不佳造成抗藥性細菌之風險與疑慮，藉此整合迅速阻斷感染源，避免疫情傳播。

本主題在開發低副作用抗結核藥物及監測市售抗結核藥物品質共包括四項子計畫，總目標為：1.開發無肝副作用抗結核藥物/新複方，包括isoniazid、rifampin 與 pyrazinamide，並以代謝酵素基因型預防 isoniazid 及 rifampin 之副作用發生；2.完成開發新穎低副作用高劑量 Isoniazid，以增進服藥順從性與進一步縮短結核病患之治療時程。3.針對國內市場流通之第一線抗結核藥物，包含 Isoniazid、Rifampin 及其複方組合藥物等，進行分析與監測，以確保患者接受抗結核藥物治療之品質。



本研究主題四項子計畫之研究主旨、全程及 101 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	101 年度目標
3-1 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用	<ul style="list-style-type: none"> ■ 持續針對受試檢體，新增分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型，並以先前高風險基因型代表為基礎 (NAT2, CYP2E1)，探討新代謝酵素基因型組合，提高臨床診斷上預測及篩檢高肝副作用風險基因型之效率 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 完成分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型至少 5 項，完成分析至少 200 人以上。 ■ 完成後續治療及副作用情況監控，持續增加收案人數以驗證高風險基因型預測結果及統計效力，預定本年度完成總收案人數至少 50 人次，累計總收案人數至少 150 人次。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新增分析 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型至少 5 項，完成分析至少 100 人以上。 ■ 分析探討新代謝酵素基因型之組合，提高臨床診斷預測及篩檢效率。 ■ 測試結核病人治療前其高風險基因型之治療及副作用發生狀況，預定增加收案數至少 50 人次，累計總收案人數至少 100 人次。
3-2 低副作用高劑量 Isoniazid 之研究與開發	<ul style="list-style-type: none"> ■ 持續針對前期計畫發現之 CYP2E1 抑制劑/amidase 抑制劑，進一步開發無肝毒性副作用之高劑量 isoniazid 製劑 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 完成 Amidase 抑制劑對高劑量 Isoniazid 造成動物肝毒性之影響研究 ■ 完成 Amidase 抑制劑對高劑量 Isoniazid 動物體內藥動學性質之影響研究 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 建立高劑量 Isoniazid 造成動物肝毒性動物模式 ■ 完成 CYP2E1 抑制劑對高劑量 Isoniazid 造成動物肝毒性之影響研究 ■ 完成 CYP2E1 抑制劑對高劑量 Isoniazid 動物體內藥動學性質之影響研究
3-3 抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> ■ 以 PZA 代謝酵素抑制劑解其肝毒性問題，並研究臨床檢品針對 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 評估 xanthine oxidase 不同基因型造成 PZA 肝毒性之風險 ■ 完成分析尿液檢品中 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 收案分析服用抗結核藥物 TB 患者之尿液檢品與分析檢品中 (PZA 及其代謝物濃

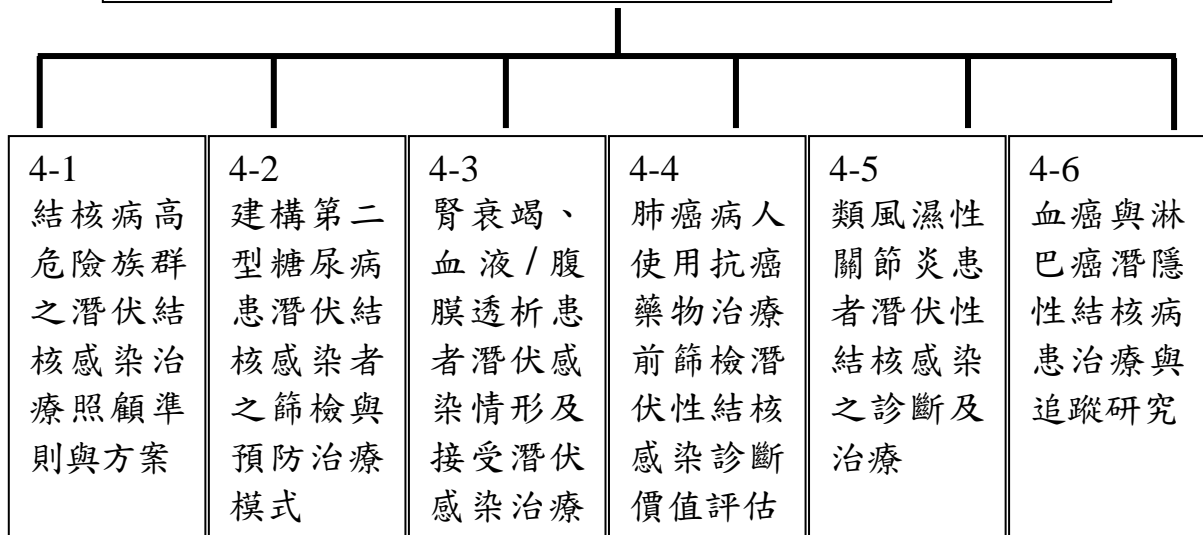
	研究主旨	全程目標	101 年度目標
代謝酵素基因多型性與其毒性代謝物之相關性研究	PZA 及 EMB 及其代謝物研究與藥物所引起如肝毒性等副作用與常見腎功能生化指標 (BUN、creatinine) 之相關性，並評估其風險關係	EMB 及其代謝物濃度，同時評估與 EMB 相關之生化指標之研究 ■ 驗證改善 PZA 肝毒性-Amidase 抑制劑於動物體內藥效藥動學試驗	度)，評估 xanthine oxidase 不同基因型造成 PZA 肝毒性之風險。 ■ 完成 PZA 相關代謝酵素重要基因型與表現型之相關性研究 ■ 評估與 EMB 視神經毒性、腎功能生化指標之相關性以及進行 Amidase 抑制劑於動物體內藥效藥動學試驗
3-4 市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較	■ 針對目前國內市場流通之第一線抗結核藥物，包含 Isoniazid、Rifampin 及其複方組合藥物等，進行分析與監測，以確保患者接受抗結核藥物治療之品質	■ 完成檢驗現行常用抗結核藥物是否符合原核准藥証之品質標準(依國內及美國藥典所規範之品質監測要求項目)。 ■ 確認抗結核藥物之品質(選擇市售流通量最大之代表性產品與美國 FDA Orange book 及世界衛生組織建議之對照藥物進行相對生體可利用率比對/達總人數至少 24 人次)。 ■ 完成國內使用量最大之含 INH 及 Rifampin 之複方產品與世界衛生組織建議之對照藥品，進行至少 24 人次之相對生體可利用率試驗。	■ 針對市售 INH 錠劑(含國產品、輸入品及國外原廠對照品)使用量最高者至少 5 種，參照中華藥典第六版、USP 34 版及各該藥品原核准查驗登記之檢驗規格及方法，進行(a)溶離度試驗、(b)含量均一度及(c)含量測定等重點項目檢驗。 ■ 選擇國內使用量最大之 INH 產品與美國 FDA Orange book 及世界衛生組織建議之對照藥品，進行至少 16 人次之相對生體可利用率試驗

■主題四：建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

過去五年的計畫中，本研究團隊已證實使用丙型干擾素釋放檢測試劑，可以準確預測接觸者病發結核病；而預防性投予四個月的 Rifampin 可有效降低發病的機會；並經由過去團隊已累積之接觸者篩檢、追蹤、及預防性治療等實際執行模式。在本期計畫中，期望能藉由前期研究之經驗基礎建立高發病風險族群接觸者追蹤調查與治療模式，及拒絕接觸者調查相關影響因素之探討與分析，擬定標準化預防性治療模式及配合結核病資料庫建立標準化接觸者調查模式；同時於今年度亦將進一步研究建立台灣本土之標準化接觸者調查、預防治療、追蹤模式以及接觸者拒絕篩檢之相關因素分析，期能瞭解愛滋病毒感染者、糖尿病患、慢性腎臟病及透析患者、癌症病人、使用免疫抑制劑患者等結核病之高危險族群潛伏結核感染的盛行率、發生率及進展為活動性結核病之危險因子，並建立標準預防治療之準則及相關防疫策略，以落實有效控制高危險族群傳播之風險與規模，有效防止結核病傳染源之擴增，提供國家結核病計畫擬定時之參考。

本計畫主題共包括六項子計畫，總目標為：1.確認結核病高危險族群，包括愛滋病毒感染病患、接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療之自體免疫疾病患者、慢性腎衰竭及血液/腹膜透析病人、糖尿病患者、以及癌症(肝癌、血癌與淋巴瘤)病患之潛伏結核感染追蹤調查，以及盛行率、發生率和進展為活動性結核病之相關危險因子，同時推動預防性治療。2.每年預計共收案超過 1355 人以及持續追蹤。

建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則及追蹤研究



本研究主題六項子計畫之研究主旨、全程及 101 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	101 年度目標
4-1 結核病高危險族群之潛伏結核感染治療照顧準則與方案	<ul style="list-style-type: none"> ■ 評估 T-SPOT.TB 檢驗結果對預測未來活動性結核病，偵測目前活動性結核病，及以 T-SPOT.TB 檢驗結果為依據施行潛伏結核感染治療的成效；評估時間和病患免疫力改變對 T-SPOT.TB 檢驗結果的影響 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 針對 T-SPOT 檢驗結果陽性且非活動性結核病病患，不論是否接受潛伏結核感染治療，進行長期追蹤 3~5 年，以便觀察是否發生活動性結核病，並觀察 T-SPOT 在同一個體隨時間或病患免疫力改變的變化。 ■ 藉長期追蹤，因免疫不全患者之臨床結核病表現亦異於一般人的表現，故本研究欲藉由 T-SPOT.TB，評估檢驗結果陽性者，有多少比例實際為活動性結核病 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 評估愛滋病毒感染病患在使用高效能抗病毒藥物前後不同 CD4 對 T-SPOT.TB 檢測結果的影響 ■ 評估 T-SPOT.TB 檢驗結果對罹患致病菌不明的肺炎愛滋病毒感染病患

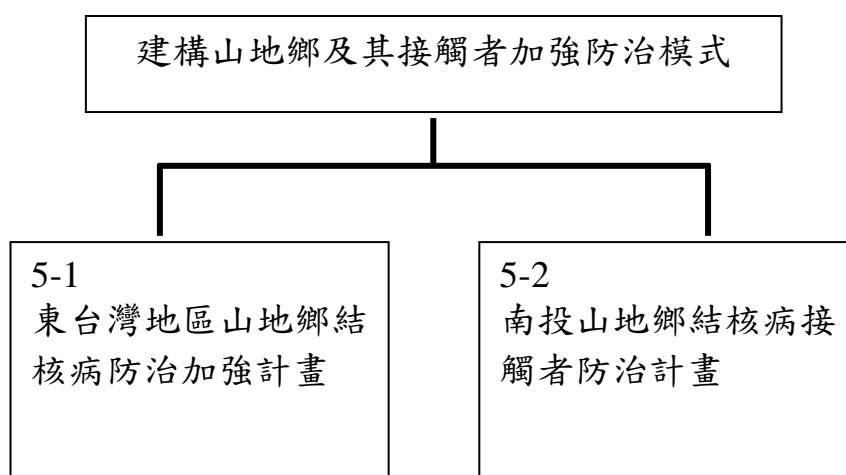
	研究主旨	全程目標	101 年度目標
4-2 建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者之篩檢與預防治療模式	<ul style="list-style-type: none"> 針對糖尿病族群，建構篩檢潛伏結核感染者機制，並提出適當之預防性治療方案，評估其成效與副作用，以期建立糖尿病患潛伏結核感染者之治療照護準則 	<ul style="list-style-type: none"> 架構糖尿病潛伏結核感染者的預防治療模式 持續給予糖尿病潛伏結核感染者預防性治療，並評估其成效與副作用，並分析不同預防治療時間之差異與優劣 	<ul style="list-style-type: none"> 完成全部個案篩檢，以 QFT-IT method 檢驗分析糖尿病潛伏結核感染之比率，對於陽性病人分成治療組與對照組開始預防性治療
4-3 腎衰竭、血液及腹膜透析患者潛伏結核感染情形及接受潛伏結核感染治療觀察	<ul style="list-style-type: none"> 建立慢性腎衰竭及接受血液透析和腹膜透析族群，潛伏性結核分佈、丙型干擾素釋放試驗之效能，以及預防性介入治療模式在潛伏結核感染治療的經驗，以期建立該族群的潛伏性結核感染照護準則，減少發病情形。 	<ul style="list-style-type: none"> 完成丙型干擾素釋放試驗，在慢性腎衰竭及長期透析病患追蹤上，由陰性轉陽性以及由陽性轉陰性之臨床情形。 2. 完成針對丙型干擾素釋放試驗陽性患者，預防性潛伏結核治療的效益及副作用觀察。 	<ul style="list-style-type: none"> 瞭解慢性腎衰竭及接受血液透析和腹膜透析者，各自潛伏結核菌感染的盛行率及活動性結核病發病率。 2. 瞭解丙型干擾素釋放試驗劑預測之潛伏性結核病的在追蹤時發生的活動性結核之情形。
4-4 肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染診斷價值評估	<ul style="list-style-type: none"> 評估肺癌患者同時合併潛伏結核感染的情形，使用細胞毒性化學治療或其他治療對發生後續活動性肺結核的影響，及潛伏結核感染檢測陽性之肺癌病人接受預 	<ul style="list-style-type: none"> 追蹤收案之後續結核病發生情形並評估潛伏結核感染預防性治療減少肺結核發病之效果與臨床安全性 完成分析肺癌患者合併潛伏結核感染後續發生活動性肺結核之臨床危險因子 比較丙型干擾素及其 	<ul style="list-style-type: none"> 建立收案病人臨床資料庫及其完整丙型干擾素全血檢測資料 追蹤收案病人後續結核病發生情形並探討與結核病發病相關之高危險因子 評估肺癌患者潛伏結核感染與續發活

	研究主旨	全程目標	101 年度目標
	防性治療之安全性與療效並探討其必要性	他細胞激素(如 IL-2 or IL-17) 相關檢測偵測潛伏感染與預測未來結核病發生率的敏感性與特異性	動性肺結核之相關性 ■ 設計丙型干擾素以外之細胞激素(如 IL-2 or IL-17) 相關檢測以偵測潛伏感染
4-5 類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療	■ 針對風濕免疫疾病患者，使用丙型干擾素釋放試驗篩檢，瞭解潛伏性結核感染的盛行率及活動性結核病的發生率。並觀察 LTBI 治療對預防活動性結核病發病效力	■ 潛伏結核菌感染之盛行率及活動性結核病之發生率，以及發展為活動性結核病之比率及危險因子 ■ 施行潛伏結核菌感染篩檢之成本效益 ■ LTBI 治療在此一族群之副作用評估及效益	■ 進行個案篩檢及收案，執行篩檢丙型干擾素釋放試驗，篩檢出潛伏結核感染者(加入研究受試者，每半年追蹤一次丙型干擾素釋放試驗篩檢) ■ 針對篩檢陽性病患，建議評估預防性潛伏性結核感染用藥
4-6 血癌與淋巴瘤潛隱性結核病患治療與後續追蹤研究	■ 針對血癌與淋巴瘤病患，並配合結核菌素試驗或克肺癆結核菌感染診斷試管組檢測法進行 LTBI 之篩選及追蹤，一旦診斷為潛隱性結核的員工或住民則給予 INH 9 個月或 RMP 四個月治療	■ 瞭解此一族群新增潛伏感染的比率(若為陰轉陽則發生結核病機率大增，也建議給予潛伏感染治療/同時包含新診斷病患) ■ 分析經由發病可能相關的其他細胞激素，瞭解這些細胞激素與結核病發的關連性	■ 完成至少 120 位以上之血癌與淋巴瘤病患結核菌素試驗(T.T)或克肺癆檢測 ■ 完成至少 25 位以上之病患接受 INH 9 個月或 RMP 四個月的治療(隨機分組) ■ 治療期間每三個月追蹤 IP-10、TNF- α 、MCP-1、MCP-2 和 MCP-3 或與發病可能相關的其他細胞激素

■主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式

目前臺灣的結核病已有明顯的下降，但是台灣山地鄉結核病發生率平均是一般地區的 4 倍，死亡率則約 6 倍，為改善目前山地鄉嚴重的抗藥性與多重抗藥性等情形，更針對山地鄉進行深入評估及建立防治介入措施模式。本研究團隊過去曾針對東部地區山地鄉之加強防治研究，但考量中區山地鄉(仁愛鄉最為嚴重約多出 7.2 倍每/十萬人口 415.2)的結核病問題一樣嚴重，故本計畫今年度亦規劃加強南投山地鄉新通報結核病病患親密接觸者潛伏結核感染，藉以監控台灣花東及南投山地鄉之結核病的傳染現況，結合公衛、醫療、檢驗三大網絡進而提早發現病患並給予優先治療，降低發生率，提高治癒率，雖然現行的防治措施已在施行，但極需依山地鄉特性加強防治模式以加速解決問題。

本計畫主題共包括二項子計畫，總目標在於 1.建立針對抗藥性比例高、完治率較低之山地鄉之加強防治模式，以改善結核病患之診治、副作用處置和減少死亡率和提升治療成功率。2.達到每名收案病患完成 10 名接觸者篩檢追蹤，並達到 85%治療率。



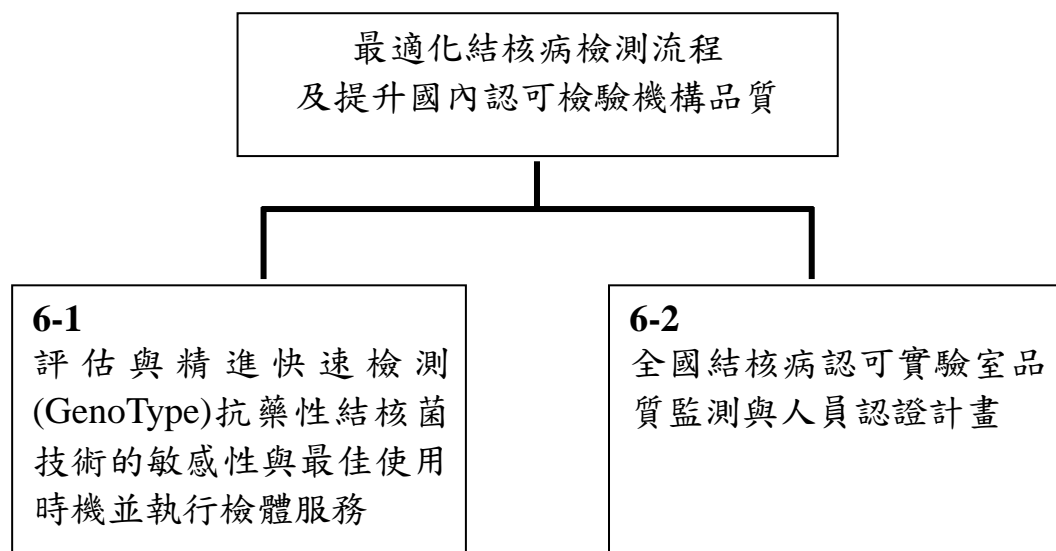
本研究主題二項子計畫之研究主旨、全程及 101 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	101 年度目標
5-1 東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫	<ul style="list-style-type: none"> ■ 加強花東山地鄉防治策略-分為個案發現和個案治療兩部份。個案發現將加強 a.接觸者檢查 b.加強實驗室檢查及通報；個案治療方面將 a.強化都治策略 b.增設山地鄉結核病個案管理師 c.尋求醫學中心及教學醫院支援，藉以強化山地鄉結核病防治工作 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 達到每名收案病患可完成 10 名接觸者的檢查並持續追蹤 ■ 完成收案結核病患可以達到 85%的治療成功率，死亡率控制在 10%以下，失敗率控制在 3%以下，失落率控制在 2%以下 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 加強個案發現與個案治療來增進個案的防治效益 ■ 達到每名收案病患可完成 10 名接觸者的檢查並持續追蹤
5-2 南投山地鄉結核病接觸者防治計畫	<ul style="list-style-type: none"> ■ 加強南投山地鄉新通報結核病病患親密接觸者潛伏結核感染的篩選，藉以監控南投山地鄉之結核病的傳染現況，達到日後潛伏結核病病患治療的優先治療 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 達到每位收案之個案，可完成 10 人接觸者檢查，並加以追蹤發病之情況 ■ 有效執行「都治計畫」，加強結核病的防治策略 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 加強結核病病患接觸者的篩選，並納入追蹤及治療，同時主動加強確認實驗室檢查及通報 ■ 嚴格執行都治策略並增加醫師及山區個案管理師，降低病患死亡率和失敗率

■主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

為快速掌控感染源避免疫情的擴散及配合政府對結核病「三網、八大」政策的推動，希望達成十年減半的目標，因此本計畫針對實驗室在整個防疫體系中扮演協助北部、南部地區疑似群突發調查，及輔導結核菌檢驗工作與提升南區結核菌抹片鏡檢品質；同時對於結核實驗室品質提升層面，以往經由研究團隊相關實驗室訪視時發現部分問題，包括檢驗人員經驗無法累積/流動率高、少部分工作環境與安全措施等品管方面須加強，此部份有賴建立試驗標準作業程序及深化醫檢人員教育訓練等方式以逐漸改善。

本計畫主題共包括二項子計畫，總目標在於 1.以三軍總醫院與行政院衛生署胸腔病院成立北區與南區之抗藥性結核菌快速檢驗實驗室並建立最適化流程；2.針對結核檢驗人員技術訓練及能力認證、品質指標監控、現場品質訪視等方式，全方位監控國內結核病認可等實驗室檢驗技術及檢驗品質。



本研究主題二項子計畫之研究主旨、全程及 101 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	101 年度目標
6-1 評估精進快速檢測(GenoType)抗藥性結核菌技術的敏感性與最佳使用時機並執行檢體服務	<ul style="list-style-type: none"> 以三軍總醫院與行政院衛生署胸腔病院成立北區與南區之抗藥性結核菌快速檢驗實驗室，提供北部及南部地區各級醫院及衛生局後送系統及資訊回報、鑑別 MDR-TB 之參考實驗室與建構完整之操作流程與相關規範 	<ul style="list-style-type: none"> 持續提供相關 MDR-TB 及 XDR-TB 快速檢驗服務，並建立最適化流程 達到監控臨床病人之相關治療與檢驗資訊與病人預後 由建立之整合實驗室流程，以分子診斷基礎發展藥物敏感度試驗之快速檢測技術，並與國內優良生物技術廠商進行相關檢驗研發計畫 	<ul style="list-style-type: none"> 建構完整結核菌實驗室與分子診斷室間之相關網絡 建置不同醫院與衛生局後送至三總或胸腔病院結核菌實驗室之後送流程及檢驗結果資訊回饋平台 協助個案失落、失敗、復發或是多重抗藥性結核病的接觸者等盛行率地區的痰檢體進行多重抗藥性與超級抗藥性結核病之確診 測試各快速檢測 INH/RMP 抗藥性之 GenoType 分子檢測各類套組並評估使用時機與準確度
6-2 全國結核病認可實驗室品質監測與人員認證計畫	<ul style="list-style-type: none"> 藉外部能力試驗、外部抽片複閱、結核檢驗人員技術訓練及能力認證、品質指標監控、現場品質訪視等方式，全方位監控國內結核病認可等實驗室檢驗技術及檢驗品質，對品質有差異的結核檢驗室，再透過現場輔導及諮詢，提升品質達到確保檢驗報告正確的目標 	<ul style="list-style-type: none"> 建立結核菌檢驗人員能力試驗的標準手冊 持續提供國內結核檢驗室比照病患檢體方式，由檢體處理到鑑定及藥敏的外部能力試驗計畫 提升檢驗室至能通過國際認證之品質目標 	<ul style="list-style-type: none"> 訂定檢體處理、抹片製作及判讀人員的人員能力驗證的作業程序 完成結核病認可實驗室抹片判讀能力計畫及測試完成人工痰液的製作程序與現狀方法的比較 完成結核抹片複驗，配合品質指標，可以瞭解檢驗室抹片檢驗的品質，同時完成現場訪視輔導，可對檢驗室提出改善建議

肆、材料與方法

■主題一：結核病完整資料庫及分析應用

1-1：結核病完整資料庫及分析應用-肺結核復發率及其危險因子：結合醫院資料與健保資料庫的世代研究

本研究計畫旨在利用過去研究建立之結核病資料庫(臺大醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、三軍總醫院、台北榮民總醫院、花蓮慈濟醫院)，收集其中超過 2,000 位結核病人完整的臨床資料、細菌學、影像學、以及治療過程，結合台灣全國性健康保險資料庫的資訊，進行結核病復發研究。在這個研究計畫中，我們將探討病人的臨床特性、就醫情形、治療過程、以及公共衛生政策等因素對於結核病復發的影響，找出結核病復發的高危險族群，提供未來結核防治政策的參考。

本案在資料來源個案篩選方式：資料取得分為兩大部分 1.將在完成相關資料庫串連協調事宜之後，利用先前研究各醫院（臺大醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、三軍總醫院、台北榮民總醫院、以及花蓮慈濟醫院）收案的結核病人超過 2,000 位，在另行取得病人的同意書後，以病人的身分證字號，向國衛院申請資料庫整合，查詢同意加入研究的病人的健保就診記錄，估計取得約 1000 位病人的同意，納入本研究建立整合資料庫。惟因須重新取得個案同意，故需視實際個案同意情形進行串聯。此資料庫將包含病人之結核病相關臨床資料、細菌學資料、並由健保資料庫中 2006-2010 年期間該群病人的所有就診行為，合併分析，以推估台灣地區的結核病流行病學資料。第二部分，依先前的研究資料每十萬人口每年約 67 個新個案推估，2300 萬人的健保資料庫 15 年的追蹤期間，約可標定出 23 萬筆的結核感染，其中約 6%（約 13,800 人次）為復發再治。首先我們將向國家衛生研究院請求以 ICD-9-CM（International Classification of Diseases, ninth revision, clinical modification）診斷碼（010-012, 018）或是早期的 A-code（A020, A021）掃描 2300 萬人的健保資料庫，找出 1996 年至 2010 年期間曾經在門診或是住院記錄中包含上述診斷碼的個案，並取出上述個案自 1996 年至 2010 年期間的所有就診記錄作為後續資料分析的原始資料。另本計畫亦將

針對健保資料庫的導入程序、肺結核的資料定義方式、抗結核治療的定量方式、相關系統性疾病及低收入戶的定義方法等進行實施流程之規劃。而在統計部分則皆使用 SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 完成。

■主題二、研發結核病診斷工具

2-1：優化核酸質譜儀偵測結核分枝桿菌基因突變平台及其臨床檢測應用

1. 挑選並比對結核分枝桿菌第一線用藥與第二線用藥產生抗性之基因突變：共預計納入八個基因包括: rpoB、katG、pncA、embB、gyrA、rpsL、inhA、gyrB 等總共包括了 45 種突變。
2. 設計核酸質譜儀特異性探針及調整其質量：為使得核酸質譜儀有最佳的解析度，探針的設計除需考量單一探針的質量大小外，亦須考慮在同一反應中各探針質量差異是否適當，使各探針在頻譜訊號上不致相互干擾。
3. 質譜儀反應鑑定結核分枝桿菌：此步驟目的為確認引子的特異性與敏感度，用以降低偽陽性及偽陰性檢出率。若測試結果不符要求，則須重新設計引子。
4. 利用標準菌株檢定核酸質譜儀特異性與敏感度：再設計與優化後之平台，將利用前期計畫由疾病管制局購入之分枝桿菌或非分枝桿菌標準菌株，確認優化後平台之特異性。
5. 蒐集臨床分離已知抗藥性菌株：本計畫將與台大醫院檢驗醫學部薛博仁教授合作，蒐集過去由確診結核病人中分離培養出之結核分枝桿菌菌株，且完數種第一線或第二線藥物感受性試驗之菌株，其中將包含多重抗藥性結核分枝桿菌及廣泛抗藥性結核分枝桿菌。
6. 以核酸質譜儀檢測其突變並與傳統直接定序結果比對其準確度：設計各基因突變點特異性之引子進行傳統核酸直接定序法驗證。兩者結果將進行比對，確認核酸質譜儀可以準確檢測出基因突變。

2-2：痰液之肺結核快速檢測試劑之開發

1. 痰液檢體：痰液檢體收集自台美科技檢驗公司。第一階段的測試中，會收集 30~50 個 TB 病人之痰液、30-50 個非結核分枝桿菌病人之痰液以及 30-50 個非 TB 病人之痰液。在總共 90-150 個痰液檢體會使用 TB 的標準檢測流程，如抗酸性培養、Ziehl-Neelsen stain 及 PCR 做為黃金標準 (gold standards)。第二階段測試中，則會收集 300 個陽性反應及 150 陰性反應痰液檢體。
2. IRB 及 P3 實驗室：IRB 由台美科技檢驗公司提供已認證之 TB level 3 (P3)實驗室，位於新北市，台灣。
3. 偵測 adenosine daminase (ADA)、ADA1、ADA2、interferon- γ 、DDP4、IP-10 及其他 protein marker：以 Western blotting 偵測 adenosine daminase (ADA)、ADA1、ADA2、interferon- γ 、DDP4、IP-10 及其他 protein marker。偵測結果再以 Multi-Gauge software 分析。
4. 以 Real-time PCR 及培養方式檢測 M. tuberculosis：所有實驗標準流程參考先前之文獻。
5. 平流式免疫色層分析 (Lateral flow immunoassay)：在以 Western blotting 確認後，選擇至少兩種蛋白抗體(包括 ADA 及其他蛋白)分別做為 conjugate antibody 以及 capture antibody。而使用接合膠體金之 Goat rabbit IgG antibody 以及 rabbit IgG 做為控制組。硝基纖維膜及背卡將選用 AE 99 (S&S)，玻璃纖維之檢體墊片及接合墊片則選用 GRADE (Formosa biomedical diagnostics)。
6. 統計分析：運用最佳化之計算公式以計算：篩選 500~1000 位臨床病患痰液檢體，評估此平台之檢測專一性(specificity)、靈敏度(sensitivity)、陽性預測值(positive predictive value)、陰性預測值 (negative predictive value) 以及檢測效率 (diagnostic efficiency)。

2-3：利用偵測人體呼氣中揮發性有機氣體生物標記研發快速、準確及可攜式肺結核診斷新技術

使用二維氣相層析儀(2D GC/MS)進行分析並鑑定確認出結核菌產氣中有機氣體的生物標記(VOC marker)及其及特異性的分析。於試驗前會先進行 2D GC/MS 系統的設定及標準作業流程(SOP)的制定，以確認測試結果的一致性。其所採集的氣體樣本將以 2D GC/MS 系統進行測試分析。最後，將收集的數據進行統計資料分析，並鑑定結核菌產氣的有機氣體生物標記及其對於鑑定結核菌之特異性。工作項目將包含培養細菌於固態 LJ 培養基及液態 7H9 培養基，並進一步使用標準氣體再驗證結核病菌生物標記 VOCs。此外，本計畫將使用二維氣相層析儀(2D GC/MS)進行分析，研究在 LJ 和 7H9 培養基中，TB 菌可偵測之最少培養天數 (time-to-detection, TTD)。

2-4：結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究

1. 研究設備：本研究運用已開發完成之全自動顯微鏡檢掃描與辨識系統，以 400 倍顯微鏡影像數位輸出觀察取代 1000 倍顯微鏡下肉眼觀察，以提高抗酸性染色之敏感性與效率，節省時間。
2. 檢體來源：本研究預計在台北榮民總醫院(檢驗部微生物科余國煥主任)、台中榮民總醫院(感染科施智源主任)與高雄榮民總醫院(感染科暨微生物科主任陳壺生)進行研究。其原因為，榮民(特別是年紀較長者)為肺結核的高危險群，三個榮總醫學中心長期照護榮民與榮院的病人，並且常規執行結核菌抗酸性染色的檢驗，已累積相當多的經驗，可以配合本團隊進行 online 或是 offline 的 Field Test。另結核菌抗酸性染色之抹片檢體數目，將為每家醫院 2,000 ~ 2,500 之間(本研究為實驗室內的醫療檢驗技術比較，不涉人體及藥物之研究)。
3. 抗酸性染色標準步驟：
 - 細菌培養：本研究之檢體，經過液化濃縮處理後，接種在 BACTEC MGIT tube broth medium 培養 42 天

及 LJ medium 培養 56 天。

- 判讀結果：以細菌培養之結果作為標準(Gold Standard)，分別計算 1000 倍顯微鏡下肉眼判讀與 400 倍下全自動顯微鏡檢判讀之抗酸性染色敏感性 (Sensitivity)，以及偽陰性(False Negative)結果。
- 成本分析：針對三家研究醫院的鏡檢人員，進行鏡檢之人力成本的評估，並推估每片結核菌鏡檢的平均成本 (per AFB slide cost on labor)，以便與自動化設備之成本效益進行比較。

■主題三、開發低副作用抗結核藥物及監測市售抗結核藥物品質

3-1：以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用

1. 新增分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型至少 5 項、至少 100 人以上：以前階段已發現之高風險基因型組合(NAT2, CYP2E1)為基礎：繼續分析探討新代謝酵素基因型之組合，期能提高臨床診斷上預測及篩檢結核病人之高肝副作用風險基因型之效率。
2. 延續先前之前瞻性試驗方式：在結核病人治療前即先行測試其高風險基因型，並密切觀察其後續治療狀況及副作用發生狀況，持續增加收案人數以驗證高風險基因型的預測結果並提高統計效力，預定年度總收案人數至少 50 人次，全程累計總收案人數至少 150 人次以上。
3. 實驗設計：本試驗延續過去 Risk analysis 及臨床試驗結果，於高肝副作用風險代謝酵素基因型結核病患者進行保肝措施影響的研究。試驗過程中，屬高肝副作用風險基因型結核病患者，將施予較密切的監測受試者 ALT、AST 及 GSP 值等生化值變化，其餘則依一般結核病患之治療程序並不給予特別之處理。由兩組之副作用發生率及相關體內生化值之比較，將可驗證高風險基因型的預測結果。預計收案人數：高

風險基因組不少於 40 人；對照組不少於 100 人。若有統計上之必要將視經費狀況增加收案人數。

3-2：低副作用高劑量 Isoniazid 之研究與開發

1. 試驗材料：所有的有機溶劑均為 HPLC 等級，購自 Tedia 有限公司 (Fairfield, OH, USA)，Isoniazid、Rifampin 與 Pyrazinamide 購自 Sigma 化學公司 (St. Louis, MO, USA)，CYP2E1 抑制劑 (食品所含純成分(HUCHE1-84)、中華藥典或其他經中央衛生主管機關認可之藥典或醫藥品集所載之賦型劑)購自 Sigma 化學公司 (St. Louis, MO, USA)、WAKO 化學公司 (Tokyo, JPN)、米山化學公司 (Osaka, JPN)、Extrasynthesis 化學公司 (Genay, France)，8-iso-PGF_{2α} 以及放射線標定之 8-iso-PGF_{2α}-d₄ 則得自 Cayman 化學公司 (Ann Arbor, MI, USA)，半乳糖注射溶液由南光化學製藥股份有限公司製備，係將 400 克半乳糖 (Sigma) 溶於 1 公升含有適當緩衝溶液系統以及等張鹽類之蒸餾水中，供作注射使用。
2. 試驗動物：雄性大鼠(小鼠)購自國家實驗動物中心(台灣)，經購買檢疫後由國防醫學院動物中心代養，動物實驗係遵照國衛院動物實驗指南進行，所有的動物均置於空氣/濕度調節環境下，光照與黑暗各 12 小時，水及飼料的供給不限。
3. 試驗處理包含下述流程：高劑量 isoniazid 造成肝毒性之動物模式建立；CYP2E1/Amidase 抑制劑對抗結核藥物肝毒性之影響研究；CYP2E1/Amidase 抑制劑對 INH 併用動物體內藥動學性質之影響研究。
4. 肝毒性研究：處理完畢後，大鼠(小鼠)以乙醚麻醉犧牲經背主動脈取血，置於含有 heparin 之試管中，血漿(plasma)以 13,000g 於 4°C 離心 15 分鐘，分離後的血漿分裝到微量小管 (Eppendorf tube) 中並置於 -80°C 中儲存。
5. 藥動學研究：實驗過程中利用尾靜脈取血方式，分別於 10、20、40、60 分鐘、1.5、2、3、4、6、8 小時共計 10 個採血點取血，血液樣本經離心後，取上清液(血漿層)分裝到微量

小管 (Eppendorf tube) 中並置於-80 °C 中儲存。

6. 生化分析：肝細胞損傷以量測血漿中天門冬氨酸轉胺酶(AST)與丙氨酸轉胺酶(ALT)活性以進行定量，AST 與 ALT 活性是肝臟毒性常用的指標，係以 Synchron LXi 725 系統來量測 (Beckman Instruments, 美國)。
7. 統計分析：所有的數據皆以平均±標準偏差(SD)表示，試驗結果以單因子變異數分析(ANOVA)測試法來計算是否具有統計上的顯著差異，使用 Statistical Package of the Social Science program (Version 13, SPSS Inc.)套裝軟體來計算；隨後使用事後比較(post hoc test)最小差異顯著性(least significant difference)方法做多重比較，以確認族群間的顯著差異；族群平均之顯著差異為 $P < 0.05$ 。

3-3：抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol 代謝酵素基因多型性與其毒性代謝物之相關性研究

1. 試驗設計-受試者數目：預計完成試驗至少 12 人次。且須符合納入條件，並簽署受試者同意書簽署同意參與本試驗
2. 分組方法：本試驗為單一中心、開放標示及單一劑量給藥臨床試驗，受試者分 2 次給藥，第一給藥將會接受單一劑量 PZA，一週後同一批受試者再接受第二次給藥，接受單一劑量 PZA 併用相關代謝酵素抑制劑，每一受試者至多參與兩個試驗階段。
3. 臨床評估：受試者的試驗數據及統計分析結果將會作一個整合性概述，藥物動力學數據以平均值及標準差描述，下列藥動學參數將會以 PZA 及其代謝物血中濃度計算而得。
4. 統計分析：相對吸收速率將會以 PZA 及其代謝物最高血中濃度 (C_{max}) 作比較，而吸收量則是利用 PZA 中濃度對時間作圖後之曲線下面積 (AUC) 估算。試驗中所得到的藥動學參數及數據上的顯著差異，將會以 95% confidence interval 及 ONE WAY ANOVA 或其他更適切的統計分析方法進行分析。

3-4：市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較

1. 市售 Isoniazid 藥物與美國 Orange book 對照藥物之相對生體可用率試驗：選擇國內使用量最大之 Isoniazid 產品與美國 FDA Orange book 及世界衛生組織建議之對照藥品(Isoniazid, Sandoz US)於健康受試者進行藥動學比較研究。試驗過程中，監測受試者血漿中 Isoniazid 的變化情形，進而評估國內使用之 Isoniazid 與對照藥物之相對生體可用率是否具有顯著差異。
2. 分組方法：本試驗為單一中心、開放標示及單一劑量給藥之 Isoniazid 相對生體可用率臨床試驗，受試者分兩次給藥，第一給藥將會接受單一劑量 300 mg 之國內上市廠牌 Isoniazid，一週後同一批受試者再接受第二次給藥，接受單一劑量 300 mg 之美國 FDA Orange book 列載之 Isoniazid (Sandoz US)，每一受試者至多參與兩個試驗階段。
3. 臨床評估：受試者的試驗數據及統計分析結果將會作一個整合性概述，藥物動力學數據以平均值及標準差描述，下列藥動學參數將會以 Isoniazid 或其代謝物血中濃度計算而得。
4. 統計分析：相對吸收速率將會以 Isoniazid 及其代謝物最高血中濃度 (Cmax) 作比較，而吸收量則是利用 Isoniazid 中濃度對時間作圖後之曲線下面積 (AUC) 估算。試驗中所得到的藥動學參數及數據上的顯著差異，將會以 95% confidence interval 及 ONE WAY ANOVA 或其他更適切的統計分析方法進行分析。
5. 含量均一度試驗相關規範：本試驗係藉測定製品個別含量以確定製劑之均一度。除各該品目項下含量均一度試驗另有規定外，取檢品 10 個，分別測定其含量，如檢品含量少於含量測定項之取樣量，則調整溶液之稀釋次數或調整其取樣相當量，以期可得與含量測定項規定相同濃度之最終溶液。

■主題四、建立高危險族群之潛伏感染治療照顧準則

4-1：HIV 病毒感染病患之潛伏結核感染治療照顧準則與方案

1. 納入條件與潛在收案人數：HIV 病毒感染病患(目前在台大醫院門診定期追蹤患者約 1200 人，預定在台大醫院收案 300 人以上)
2. 研究設計：針對 HIV 病毒感染病患在同意加入研究後,先抽血檢驗 T-SPOT.TB，看是否可能為潛伏結核感染，若第一次 T-SPOT.TB 結果為陽性,或追蹤之 T-SPOT.TB 結果由陰轉陽性，進行完整活動性結核病評估，若評估結果並非活動性結核病，則建議病患進行潛伏結核感染治療；若病患同意，則給予 isoniazid 九個月治療。治療過程中將請病患加入”愛滋病個案管理計畫”，請愛滋個管師督導服藥順從性。因 rifampin 和抗 HIV 病毒藥物有嚴重之交互作用,故若有預防性投藥將僅考慮使用 isoniazid；若愛滋病毒感染病患在第一次檢測 T-SPOT.TB 時，尚未使用高效能抗病毒藥物或 CD4 小於 200 cells/ μ L，則在使用高效能抗病毒藥物六個月後或當 CD4 大於 200 cells/ μ L,再檢驗一次 T-SPOT.TB。

但若 T-SPOT.TB 結果為陰性：

- (1) 進行長期追蹤 3-5 年，觀察是否有活動性結核病產生，且每年抽血檢驗 T-SPOT.TB 一次；
 - (2) 若 HIV 病毒感染病患在第一次檢測 T-SPOT.TB 時，尚未使用高效能抗病毒藥物或 CD4 小於 200 cells/ μ L，則在使用高效能抗病毒藥物六個月後或當 CD4 大於 200 cells/ μ L，再檢驗一次 T-SPOT.TB。
3. 資料收集：HIV 病毒感染病患
 - (1) 每次檢驗 T-SPOT.TB 時病患之 CD4 及病毒量，是否同時有伺機性感染或使用高效能抗病毒藥物；
 - (2) 是否曾罹患結核病及結核病暴露史及家族史，是否曾接受過卡介苗，胸部 X 光片是否有感染過肺結核之病灶；

4. 分析方法：研究主持人和協同主持人採用制式的 Excel 紀錄，並將運用 SPSS 統計和分析資料。

4-2：建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者之篩檢與預防治療模式

延續上一年度計畫，新增 550 位受試者。先由研究人員篩選在台大醫院總院與署立雙和醫院門診之第二型糖尿病人，並進行訪談與收集病史，以判別是否符合研究收案原則，並分辨是否有排除因素，如無則給予受試者同意書並說明研究方式與相關風險。每位受試者於篩檢時先接受胸部 X 光檢查及血液 AST、ALT、Total bilirubin、Creatinine 檢查，若符合收案條件則進入下一步驟。受試者如符合上述收案原則，則抽血進行 interferon gamma release assays (IGRA) 的 QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-IT) method 檢測。如篩檢為陽性，分為三組：治療六個月、九個月、十二個月組。每組再隨機雙盲分派為研究組與對照組，分別給予預防性 INH 300mg QD 治療或安慰劑，兩組同時接受 pyridoxine supplementation 50 mg QD 治療。開始服藥後一週時抽血檢測 ALT 以檢測藥物是否造成肝功能異常。所有受試者 (含研究組與對照組) 在治療結束時進行第二次 QFT-IT method 檢測，分析其陽性轉陰性之情形。QFT-IT 陽性之個案在停藥一年後，QFT-IT 陰性之個案在追蹤一年後，全部再進行 QFT-IT 檢測，分析陽性轉陰性或陰性轉陽性之情形，並分析比較各組病患發生肺結核比率、肝功能異常、神經病變，與藥物副作用比率。

本年度主要工作為篩檢個案(預計收案 275 位)，進行 QFT-IT 檢測，並開始分組藥物治療；第二年度主要工作為繼續藥物治療，並在停藥時進行 QFT-IT 檢測。停藥一年後進行 QFT-IT 與胸部 X 光追蹤。並對初次篩檢 QFT-IT 陰性個案進行追蹤一年後之再次 QFT-IT 檢測。受試者開始服藥前進行足部神經學功能檢查，並在服藥六個月時及停藥一年後再追蹤神經功能檢查，以分析藥物可能造成之神經病變。研究過程中，研究助理將定期對病患電訪或家訪，檢查病患小便顏色，確定病患有規則服藥。受試者於治療期間如有下列情形，終止並退出此試驗：1. AST 或 ALT 超過正常範圍上限 5 倍或肌酐酸大於 5.0mg/dl。2. 懷疑對受試藥物有藥物過敏或無法耐受。3. 胸部 X 光檢查發現肺結核病灶。治療結束後，

比較不同用藥時間個案 QFT-IT 檢測陽性轉陰性之比率，並與對照組比較其感染肺結核比率、肝功能異常、神經病變、與藥物副作用比率。治療結束一年後追蹤所有個案胸部 X 光檢查，並利用疾病管制局傳染病監測網檢索已通報結核病確診個案，統計感染肺結核比率，並比較初始 QFT-IT 檢測陽性與陰性、治療組與對照組、及不同用藥時間各組間之差異。

4-3：腎衰竭、血液及腹膜透析患者潛伏結核感染情形及接受潛伏結核感染治療觀察

1. 收案地點：台大醫院總院及其分院、萬芳醫院。
2. 預期新收案篩檢人數：120 人/年，追蹤人數 80 人次/年，預防性治療之轉介之病患：15 位/年（篩檢人數[含 2011 年收案者] \times 陽性率[10%] \times 接受度[66%]）。
3. 受試者選擇標準（Patient eligibility），包含受試條件及排除條件：

受試條件如下：

- A. 年紀大於或等於 20 歲
- B. 為腎衰竭(估計肌酸酐廓清率 ≤ 30 ml/min)患者或是長期接受血液或腹膜透析(大於三個月)。
- C. 有意願接受本研究追蹤。

排除條件如下：

- A. HIV 血清學檢測為陽性。
- B. 屬於 Child 分類 C 級的肝硬化病患。
- C. 接受長期類固醇治療病患。
- D. 活動性癌症併轉移，或短期內(三個月)有接受化學治療。
- E. 臨床及影像學檢查有活動性結核病的證據
- F. 預期存活不超過一年
- G. 近三年有活動性的結核病

4. 組別：

第一層(篩檢潛伏結核感染):血液透析組，腹膜透析組，以及
重度腎衰竭

第二層(針對潛伏結核篩檢陽性者): 接受預防性治療，不接受
預防性治療

4-4：肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染診斷價值評估

本研究為多年期前瞻性觀察性研究，接續本年度計畫，未來兩年計畫除了原本參加收案的台北榮民總醫院，中山醫學大學附設醫院與高雄醫學大學附設醫院共三家醫學中心外，再增加亞東紀念醫院、新光吳火獅紀念醫院與彰化基督教醫院進行收案，分年度之實施方法說明如下：

1. 工作目標為繼續建立多中心之合作模式，在新增加醫院成立丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)實驗室，完成 IGRA 標準作業流程與人員訓練，並在新增加醫學中心通過醫學倫理委員會審查開始進行收案。包含：病人收案條件與臨床資料收集與肺結核之臨床追蹤與診斷；所有收案的患者，都將進行三套痰液抗酸性染色與結核菌培養檢查以排除活動性結核，IGRA 使用的試劑則為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Cellestis Ltd., Victoria, Australia)。所有收案病人預計持續追蹤兩年，以觀察其活動性肺結核的發病情形。而病人臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 檢定分析，連續變項將以 independent sample t 檢定分析。不同組病人間細胞激素的濃度差異則以 Mann-Whitney U 檢定分析，在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 14.0 統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

4-5：類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療

1. 參與研究機構：臺大醫院、台北榮總、基隆長庚
2. 收案條件：確診為類風濕性關節炎的病人及願意接受本研究追蹤者

3. 排除條件：已知罹患活動性結核病；正接受潛伏性結核感染之治療；愛滋病毒感染者；骨髓疾病或血液腫瘤；癌症患者；預計存活時間小於一年者
4. 試驗流程：
 - (1) 病人評估及篩檢，確認是否符合收案條件，說明追蹤計畫及填寫同意書，紀錄病人基本資料、風濕免疫疾病嚴重度分級。
 - (2) 取得同意書後，記錄過去病史、個人及家族結核病病史、3 個月內之用藥紀錄特別是類固醇及 Methotrexate 之使用劑量。
 - (3) 收案前執行胸部 X 光及 3 套痰液結核菌培養(若胸部 X 光有異常)以排除活動性肺結核
 - (4) 進行丙型干擾素測試篩檢，及檢定其它的血液發炎物質，包括干擾素- γ (Interferon- γ)、前降鈣素原 (procalcitonin)、髓樣細胞觸發受體-1 (trigger receptor expressed on myeloid cell-1)。之後每 6 個月追蹤一次丙型干擾素試驗篩檢和其它血液發炎物質。
 - (5) 一旦丙型干擾素測試結果呈陽性，則轉介至結核病專家作諮詢，進行活動性結核檢測，依專家意見建議個案是否接受預防性潛伏性肺結核治療 (isoniazid 5mg/kg/day，共九個月)。並依台灣結核病診治指引接受常規定期抽血檢驗是否發生活動性肝炎及其它副作用。
 - (6) 針對篩檢陰性病患，每 6 個月追蹤一次篩檢（利用丙型干擾素試劑）。

4-6：血癌與淋巴瘤潛隱性結核病患治療與後續追蹤研究

1. 所有對象皆接受胸部 X 光檢查，一年中安排至少一次以上。
2. 配合胸腔內科或血液腫瘤科的門診進行胸部 x 光檢查，發掘疑似個案，疑似個案並進行驗痰檢查包括抹片及培養，確診個案必須接受診斷時三套痰檢查，第三個月及第五個月及停

藥前也必須有三套痰液的檢查。

3. 血癌、或淋巴癌病患進行結核菌素 PPD 皮膚試驗：採 PPD RT23 2tu/0.1ml Mantoux test，皮內注射後，48-72 小時判讀硬結橫徑大小記錄之，如反應不呈圓型，則記錄硬結長徑及短徑)。由受過訓的卡介苗工作人員負責測試及判讀，T.T 由疾病管制局免費供應。T.T 及 QFT 試劑檢查。T.T 在採血後 2 週內進行。
4. 血癌、或淋巴癌病患進行克肺癆結核菌感染診斷試管組 (QuantiFERON® -TB Gold in tube, QFT-IT) 標準流程(請見子計畫書)，由於試驗結果若為陽性代表有潛伏性結核病或結核菌感染，需進行進一步的鑑定並進行分子流病分析與因果關係的釐清。
5. 一旦有 QFT-IT 陽性者，須接受 INH 9 個月或 RMP 四個月的治療，由研究助理或臨床醫師記錄是否有副作用的情形。對於副作用的評估，將使用疾管局對於 LTBI 治療的服藥記錄表 (DOPT 日誌)。服藥的病患，在服藥前、服藥後三個禮拜、三個月、六個月以及九個月最後完治之後，將配合健保進行肝功能 (SGOT, SGPT 與 total bilirubin) 的檢查，並追蹤 IP-10、TNF- α 、MCP-1、MCP-2 和 MCP-3 等與發病可能相關的細胞激素。本計畫會在執行前後比較當地區域 (中區) 的 INH resistance 的 prevalence 及分析 INH 引起肝功能異常的比率。
6. QFT-IT 陽性族群分為兩個組，已接受 INH 治療者為一組，另一組為因為個人因素或副作用因素沒有使用 INH 治療者，並做定期追蹤，以利評估其疾病發生率及分析成本效益。
7. 統計分析：結核感染盛行率，胸部 X 光與驗痰結果，採描述性統計，其相關危險因子採卡方檢定。T.T 反應大小和 QFT-IT 值的相關性採線性迴歸分析；T.T 反應大小和 QFT-IT 值採各種 Cut-off 值測定出之陽性數，以卡方檢定加以比較。並統計結核病的發病率，及副作用的發生率。目前疾管局的規定 TT 陽性是以 10 mm 做為切點，不過我們會依據有無 BCG scar 做為區分，無疤的以 5mm, 或 10 mm 做為切點，有疤的分別以

5mm,10mm 與 15 mm 做切點來區分。

■主題五、建構山地鄉及其接觸者加強防治模式與潛伏感染治療照護準則

5-1：東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫

1. 結核病的防治主要的重點在：1.個案發現 2.個案治療。
2. 個案發現，將加強下列二項方法來增進個案的發現。
 - a.接觸者檢查：依據防治工作手冊的規定加強接觸者檢查，指標個案確診一個月內和一年後分別實施一次接觸者胸部 X 光檢查。並且評估此兩次 X 光檢查的病人發現成效，以為日後政策制定的參考。
 - b.實驗室檢查及通報：慈濟醫院的結核菌實驗室是台灣東部唯一的代檢實驗室，花東兩縣的檢體都會送到此實驗室做塗片及培養，如陽性會實施實驗室通報，每週一將塗片陽性和培養陽性的報告轉寄花蓮縣衛生局以便早期通報。每週進入疾病管制局通報網站，收集各醫療院所通報的三個山地鄉結核病患，主動聯絡確定是否收集痰檢體進行檢驗，並追蹤結核菌培養結果。培養陽性的菌株進一步做藥物敏感試驗。
3. 個案治療
 - a.都治策略：行政院衛生署疾病管制局自 2006 年 4 月起推動「結核病十年減半計畫」，全力推廣結核病人直接觀察治療計畫(簡稱都治計畫，DOTS)。DOTS 策略是以受過相關訓練之關懷員完成「送藥到手、服藥入口、吃完再走」的一種任務，期望可以使結核病的治療成功率達到 85%以上。都治關懷員都是聘請在地的原住民同胞，他們與結核病患講著相同的語言，在部落裡成長，無論是對於部落的地形，病患的工作地點，都十分的清楚，所以若是病患不在家的時候，關懷員就會辛勤地去找到病患，無論是上山下海使命必達，將抗結核藥物送到病患手中。
 - b.個案管理師：依鄭心宜個案管理師的研究結果，有接受個案管理師管理的病人治療成功率顯著高於一般管理的病人

分別為 88.4%、65.1%， $p < 0.001$ 。(6)將在三個山地鄉各聘用一位山地鄉個案管理師，工作內容為 2012 和 2013 年新通報的結核菌培養陽性病人收案及個案管理，協助都治關懷員的直接監督治療，協助完成接觸者檢查工作。

c.醫學中心及教學醫院的支援：花蓮慈濟醫院是東部唯一的醫學中心，台東馬偕醫院是台東最具水準的教學醫院，兩院的胸腔科主治醫師熟悉結核病的診治，負責山地鄉結核病人的診治、副作用的處置和抗藥性結核病人的特殊治療，提供專業諮詢，以減少病人的死亡率和失敗率，提升病人的治療成功率。

5-2：南投山地鄉結核病接觸者防治計畫

結核病防治策略為結合公衛、醫療、檢驗三大網絡：以發現病人 (Find TB)、治療病人 (Cure TB) 為主，因此，本計畫策略將參考東台灣結核病防治計畫分為兩大部份：

1. 個案發現

a.接觸者檢查：依據結核病防治手冊規定加強接觸者檢查。2012 年新通報的結核菌培養陽性之個案，將在確診一個月內和一年後分別實施一次接觸者胸部 x 光檢查，並且評估此兩次 x 光檢查的發現。預定每位收案之個案，可達到 10 位接觸者檢查，並加以追蹤發病之情況。

b.加強醫師通報：發函各醫療單位執行傳染病防治法所規定的通報責任。中央健保局在 1996 年曾發函各醫療單位「不通報不給付」的政策，這使得結核病發生率從 1996 年的 54.06 增加到 1997 年的 71.12，顯示此種發函可以加強醫師的通報。至今已事隔十多年，宜再度發函提醒。

c.實驗室檢查及通報：彰化醫院結核菌實驗室是中區其中之一代檢實驗室，而中區山地區檢體都會送至彰化醫院實驗室做塗片及培養。因此如發現陽性檢體將實施實驗

室通報。主動收集並追蹤各醫療院所通報的山地鄉結核病患之痰檢體培養結果。培養陽性的菌株進一步做藥物敏感試驗。

2. 個案治療：臺灣於 2006 年四月開始實施結核病人直接觀察治療計畫(簡稱都治計畫，DOTS)。DOTS 策略是以受過相關訓練之關懷員完成「送藥到手、服藥入口、吃完再走」的一種任務，希望所有的痰抹片陽性與培養陽性的病患，無論是到任何地方，都盡可能的一星期至少 5 天一律親自送藥到病患手上，看著服藥。期望可以使結核病的治療成功率達到 85% 以上，並且有效的預防因未規律服藥而產生的抗藥性。另外，將於各山地鄉聘請個案管理師協助都治關懷員的直接監督治療，完成接觸者檢查工作和幫助對於經濟困難個案尋求社會資源相助。並適時與關懷員聯繫回報病患之情況給主治醫師，在第一時間處理負責該結核病病人的診治、副作用的處置，提供專業諮詢，減少病人的死亡率和失敗率，提升治療成功率。

■主題六、最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

其子計畫之執行重點及方式分述如下：

6-1：評估快速檢測(GenoType)抗藥性結核菌技術的敏感性與最佳使用時機並執行檢體服務

以下為實施方法流程：

1. 安全規則：操作人員之個人防護比照 BSL3 實驗室之規定。本計畫所使用之臨床檢體及標準菌株取自結核菌室，所進行之結核細菌培養分離及 DNA 萃取工作皆於結核菌室負壓環境內之生物安全操作櫃操作。
2. 檢體後送與相關培養流程：臨床檢體從周邊實驗室及衛生局後送均依照疾病管制局相關規定執行。本計畫所使用之檢體種類僅可適用於臨床上呼吸道檢體(含痰檢體及上呼

吸道沖洗液)，臨床檢體必須是液化濃縮檢體。臨床痰液標本依結核菌實驗室標準規範操作，所有痰檢體先加入 N-acetyl L-cysteine-alkali 混合液液化，再加入(1/15)M phosphate buffer 混合均勻，4°C 離心去除上清液，取沉澱液分別接種到 L-J slant 和 BACTEC MGIT tube，另 0.2 mL 沉澱液在乾淨玻片上做約 1 x 2 cm 大小抹片，以 Auramine O stain 做螢光染色，利用螢光顯微鏡觀察，若為結果為陽性，則以抗酸性染色作確認，並依標準流程加以註記少見 /1+、2+、3+。抗酸性染色確認為陽性之檢體，則必須經過菌株失活後交由分子診斷實驗室進行後續 DNA 萃取以進行結核菌之檢測與 GenoType MTBDRplus 偵測其 INH 及 RF 抗藥情況。

3. 抗酸性染色法：螢光染色 (Auramine O Stain)：取濃縮痰液一滴於玻片上，使之加熱固定。用 phenolic auramine 染 15 分鐘，水洗，Acid - alcohol 脫色 2 分鐘，以 potassium permanganate，大量覆蓋，染 2 分鐘，(不要超過 4 分鐘)，水洗。以 25 X 接物鏡下檢查，看到亮點，即用 40 X 接物鏡仔細觀察。每次實驗皆附帶一陽性品管(H37Rv)及一陰性品管(*E.coli*)，以確保染色結果正確。複紅染色以無菌操作，每菌分別製備一抹片。於空氣中自然乾燥，並加以熱固定。將塗抹覆以石炭酸複紅，使蒸熱約 4 分鐘而後以蒸餾水輕洗之。加入酸性酒精脫色之至無石炭酸複紅洗出即可而後以蒸餾水輕洗之。最後為以甲烯藍複染 2 分鐘並以蒸餾水清洗後以吸水紙拭乾用油鏡觀察。痰抹片之抗酸性染色由各個送檢單位執行，送驗時必須勾選「GenoType」項目及加註「個案身份別及 AFB 抹片價數」。
4. GenoType 檢驗流程：參照 GenoType 試劑之使用說明書以及疾管局結核菌實驗室之操作規範，將 NaOH 消化去污染之檢體進行萃取 DNA。接著進行 PCR 增幅相關抗藥基因片段，再與所附之帶有探針之紙條雜交呈色。對照圖譜即可知道是否為 INF 及 RF 抗藥之結核菌株。每日執行一批次檢驗，可於檢體收件後 3 個工作日內完成報告發布，並

掃描實驗結果圖譜影像檔供疾管局存查。臨床送驗檢體會至少保留 1 個月，以利 CDC 抽驗；另檢測 TB 陽性檢體，會將該檢體及實驗結果圖譜影像檔立即送回 CDC 確認。

5. 藥物敏感度試驗：目前臨床實驗室所建立之結核菌藥物敏感度試驗方法計有比例法(Agar proportion method)：這方法是結核菌藥物敏感度試驗的標準方法(gold standard)。其做法為取一四分格之培養皿，其中一個位置不加任何藥物，在其他格子內分別注入含有不同抗生素之培養基。接著將細菌自 L-J medium 刮下並調一菌液濃度為 1.0 McFland，再進行 100 倍及 10000 倍稀釋。取其稀釋液用滴管吸取滴於培養基上，培養三週後判讀，當其在藥物位置上的菌落數是不含藥物濃度菌落數的 1/100 則為抗藥性。此法缺點為耗時較久且需要大量的菌種才能調至所需濃度。自動化方法(automated method)：為了能夠提早得到藥敏試驗結果，結核菌實驗室具有一套 MGIT960 儀器所發展出的一套藥物敏感度試驗。其原理為試驗是比較結核桿菌菌株在含藥試管及不含藥試管(生長對照、Growth Control)之生長情形。以 BACTEC MGIT 960 為例，MGIT960 儀器持續監控試管內螢光的增加，BACTEC MGIT 960 儀器利用比較在含藥試管內螢光與生長對照試管內螢光之分析來判定耐受性的結果(藥物敏感性試驗由各個送檢單位執行)。
6. 資料收集與成本效益分析：本計畫會依 CDC 於計畫執行前 3 個月，每日提供送驗個案基本資料及檢測結果 Excel 電子檔資料，待 CDC 確認同意後，第 4 個月起，改為每月提供該電子檔資料。本計畫將會收集各個檢體之藥敏結果與報告時間，以利分析傳統藥敏檢驗與 GenoType 分子檢驗的正確性與報告時效性，並且收集病人確診時間與後續治療成效，依據以上各種數據分析 GenoType 分子檢驗之成本效益。(依據本計畫規劃之 TB 的檢驗流程，可以推估檢驗出一個具有抗藥性 TB 病人的傳統培養方式的檢驗成本與需要的時間天數，以及利用 GenoType 檢驗的總試劑成本，平均每個個案約需傳統藥敏成本為 980 元，

GenoType 成本為 2400 元，雖然 GenoType 成本高了 1.5 倍，但檢驗時效可以從 21~33 天縮短為 3 天，在縮短的一個月時間內，可以減少許多活動性或抗藥性 TB 散播醫護人員及接觸者的問題，這應當是本計畫最大的成本效益。因此本計畫將依據子計畫附錄之附表 1~2 中每個個案實際使用成本與檢驗縮短天數進行成本效益之評估)。

6-2：全國結核病實驗室品質監測、人員認證與差異性比較

本計畫主要包括作業標準及外部能力試驗、北中南區結核檢驗區域實驗室運作兩面向，以下為實施方法流程：

■ 作業標準及外部能力試驗部份規劃

1. 成立結核菌檢驗技術專家委員會：邀請 10 位具相關實務經驗的專家，成立結核菌檢驗技術專家委員會，依據國際相關規範、疾管局結核菌檢驗手冊，訂定推動品質計畫需要的政策及流程文件。
2. 訂定檢體接種及抗酸性染色抹片標準課程：訂定檢體接種及抗酸性染色抹片 3 小時標準課程，課程內容包括結核菌概論及安全防護及抗酸性染色原理、檢體收集及處理及抹片製作及染色、抗酸性抹片之鏡檢與判讀及抗酸性抹片之品管與外部品管，並於每一份課程設計前測、後測之考題。訂定統一上課教材以供子計畫二~四作人員訓練使用。
3. 訂定檢體處理及抗酸性染色抹片實作訓練手冊：預計擬定之 3 小時訓練手冊包括分枝桿菌檢體前處理操作技能訓練手冊、螢光染色操作技能訓練手冊、複紅 Ziehl-Neelsen(ZN) 染色操作技能訓練手冊等三份訓練手冊，內容包括操作的每一步流程及注意事項，並特別標示不良的操作習慣，減少錯誤發生。
4. 結核專家或種子教師一致性之確認：為使結核專家或種子

教師對於訓練的流程及現場實作觀察有一樣的評核標準，將拍攝二組現場實作的 VCR，讓結核專家或種子教師先評核後形成共識並有統一的標準。

5. 訂定結核菌檢驗人員-檢體處理及抗酸性染色抹片認證程序：認證流程包括四部份：
 - (1) 完成 3 小時標準課程學習，並作前測、後測；
 - (2) 完成 3 小時實作課程實習，由結核專家或種子教師依照訓練手冊步驟作示範後，指導學員實作檢體；
 - (3) 現場實作考核，考核方式包括筆試、現場實作、盲樣測試等。筆試方式提供二組現場實作的 VCR 給學員觀看後，回答影片中錯誤操作方式；現場實作由結核專家或種子教師依照訓練手冊步驟進行現場實作觀察結果並給予評核；盲樣測試將提供 10 組抹片並規定學員在一定時間內完成結果判讀。
 - (4) 上述二項課程皆完成且現場實作考核結果合格者才能通過檢體處理及抗酸性染色抹片認證。
6. 訂定結核菌認可實驗室現場訪視查核表：依照結核菌合約實驗室現場訪視查核表為範本作修訂。內容包括實驗室的基本資料及查核條文二部分。實驗室的基本資料調查包括抗酸性染色件數、抗酸性染色陽性率、分枝桿菌培養件數、結核菌陽性率、操作人員配製、人員工作負荷量、結核菌室儀器設備、抗酸性染色染色、結核菌培養、鑑定、藥敏試驗等檢驗方法、以及品管指標的調查。查核條文內容主要以各項檢驗的技術為主，包括人員及訓練記錄；工作環境與安全措施；作業手冊之文件管制及落實執行；內部品管作業，包括抹片、鑑定、藥敏試驗操作品管、試劑、培養皿等品管作業；外部品管執行結果及不符合的結果採取的矯正措施情形；各項品質系統執行狀況，包括檢體作業流程、抹片、培養、鑑定試驗、藥敏試驗的適當性、檢驗報告的時效及完整性；儀器維護保養及試藥管理等。
7. 訂定抹片盲樣抽片之標準流程

8. 訂定品質指標：根據美國臨床實驗室標準協會(CLSI)之M48-A[2]建議擬定結核菌抹片、培養及藥敏試驗相關指標。抗酸菌抹片陽性率、抗酸菌培養陽性率、LJ 污染率、24 小時抹片時效達成率、培養陽性抹片陽率、抹片陽性培養陰性率等。

■ 北中南區結核檢驗區域實驗室運作

北區結核檢驗區域實驗室：負責區域包括台北市、新北市、桃園縣、基隆市等共 13 家結核認可實驗室；中區結核檢驗區域實驗室：負責區域包括新竹縣、苗栗縣、台中市、彰化縣、花蓮縣等共 8 家結核認可實驗室；南區結核檢驗區域實驗室：負責區域包括嘉義縣、台南市、高雄縣、高雄市等共 11 家結核認可實驗室。實施方法如下：

1. 每季辦理檢討作業說明會：1 月先針對轄區結核菌認證實驗室召開結核菌品質計畫說明會，說明年度計畫及作業方式，並發放結核菌認可實驗室評核，瞭解各實驗室基本資料。每季定期召開抽片、訪視、品管指標調查結果說明，並與結核菌認可實驗室作雙向溝通。
2. 辦理人員教育訓練及認證：依照子計畫一所擬定結核菌檢驗人員-檢體處理及抗酸性染色抹片認證程序，先辦理轄區內結核菌認可實驗室的人員訓練及認證，預計北區、南區各辦至少 8 場，中區辦至少 6 場。採小班制(6-15 人/班)辦理各級實驗室檢驗人員結核菌學理、實務教育訓練及評量。訓練及認證課程以二天為一梯次，第一天上午先上 3 小時的標準課程學習，下午為 3 小時實作訓練實習，第二天再分小組作能力測試，合格者則可取得結核菌檢驗人員-檢體處理及抗酸性染色抹片認證。
3. 每年辦理 1 次現場訪視：依照子計畫一所擬定的結核菌認可實驗室調查表，先作轄區內結核菌認可實驗室的問卷調查，收集調查結果後，開始安排結核專家至各結核菌認可實驗室的現場訪視，訪視內容以總計畫所定的現

場訪視查核表為主，並調查結核菌認可實驗室各項品管指標執行情況。

4. 每年辦理 2 次現場抽片作業(每次抽驗 3 個月的常規抗酸性菌抹片，2 次共計抽驗 6 個月的抹片進行複驗。)：根據子計畫一所擬定的抹片盲樣抽片之標準流程，請轄區內結核菌認可實驗室保留 3 個月之抗酸性染色抹片，利用 LQAS (Lot Quality Assurance Sampling) 方法篩選所需檢查之抹片，審核內容包括抹片製作品質的部份如抹片大小、抹片厚度、染色品質，並且將抽樣的抹片脫色後重染，進行盲樣複測，比對實驗室原始結果進行評分。如與認可實驗室的結果不符，應由第二人再作確認。所有報告應於每季作業說明會回饋給各結核菌認證實驗作品質改善參考。
5. 監控實驗室品管指標：根據子計畫一所擬定的結核菌各項品管指標，請轄區內結核菌認證可實驗室每三個月提供一次統計結果，彙總整理後，於每季作業說明會回饋給各結核菌認證實驗作品質改善參考。
6. 提供適時適度之檢驗技術指導與諮詢：藉由每季作業說明會及現場訪視可與轄區內結核菌認證實驗作雙向溝通，每區結核檢驗區域實驗室應提供諮詢服務專線或 e-mail 帳號，予轄區內結核菌認可實驗室作檢驗相關諮詢，有異常可立即反應(必要時進行現場實地訪視)。
7. 協助進行結核病群聚事件處理之處理(由中區結核檢驗區域實驗室負責)：檢體之採取(2)檢體檢驗(3)檢驗操作步驟與方法。
8. 協助其他疫情事件之緊急處理評估：在轄區內結核菌認證實驗有任何檢驗異常時可提供專業的協助，包括建立非結核分枝桿菌(NTM)的鑑定系統、由專家委員協助現場調查或接受異常檢驗的委託代檢，並可提供抹片判讀、菌株培養、鑑定及藥物感受性試驗的複驗，必要時協助現場調查。

9. 總結當年度實驗資料並加以分析，作為第二年計畫改善及重點執行的參考。

伍、結果與討論

■主題一：結核病完整資料庫及分析應用

(一) 1-1：肺結核復發率及其危險因子：結合醫院資料與健保資料庫的世代研究（詳參「附錄-1」）

依特殊需求取得之病人歸人資料檔共 732GB，資料正規化及索引後，檔案大小約 311GB，共標定 176,746 位結核病人，平均年齡接近 60 歲，其中 69% 為男性。超過三成病人同時罹患糖尿病，糖尿病以外最常見的系統性共病為惡性腫瘤和慢性腎衰竭。約有 5% 為低收入戶。

所推估之年發生率幾乎與臺灣流行病學的資料相符合，在 2006 年以後逐年下降。總共有 1,115 位（0.6%）在治療兩年內復發，所接受治療的時間明顯得比未在兩年內復發的結核病人短了許多。歷年的趨勢可以發現，復發率原本都屆於 0.7% ~ 0.9% 當中，但自 2006 年以後，復發率驟降為 0.5% 左右。

經由臺灣地區全民健康保險資料，可以正確的反應結核病的疫情。自從 2006 年開始十年減半計畫之後，結核病的發生率逐年下降、不正確處方日漸減少、且復發率明顯下降、以四種抗結核藥物合併治療而完治之比率逐年提升。完治後的病人復發的比率是一般民眾的 5 倍，仍是結核病發病的高危險群，需要後續的追蹤、篩檢。

■主題二：研發結核病快速診斷工具

(一) 2-1：優化核酸質譜儀平台偵測結核分枝桿菌基因突變及其臨床應用（詳參「附錄-303」）

延續前期計畫，繼續提出優化此平台整合與操作便利性並推廣至臨床診斷應用的構想，達成下列特異性目標：一、優化核酸質譜儀平台，提高平台操作敏感度與特異性。二、蒐集 150 例臨床門診病人痰液檢體，利用核酸質譜儀偵測結核分枝桿菌及其抗藥基因突變，並與傳統細菌學培養鑑定結果進行比對。三、與現行研發或市面結核分枝桿菌分子診斷試劑及核酸直接定序法比較敏感度及特異性，以期改進平台競爭力。

經由比對、分析所有蒐集之結核分枝桿菌、非結核分枝桿菌、檢體來源可能的污染菌以及結核分枝桿菌抗藥基因之核酸序列，找出其具特異性及保留性之核酸序列，設計出具有專一性及敏感性的引子及探針，以核酸質譜儀偵測技術為基礎，建立了較傳統方法更為快速、靈敏度高的偵測平台，希望可以早期得到結核分枝桿菌感染結果之資訊，才能掌握防疫先機。

在臨床試驗進行過程中，發現既有非結核分枝桿菌對於臨床檢體的特異性非如預期佳，在許多陰性控制組樣本中，也常檢測出非結核分枝桿菌的存在，推測可能是環境中仍存在許多的非結核分枝桿菌污染所造成的偽陽性，因此，顯示先前所建立的非結核分枝桿菌特異性檢測不適用於臨床檢體，必須持續改進。

在抗藥性基因的偵測上，總共建立八個第一線與第二線用藥抗性相關的基因突變，將來可以有效區分多重抗藥性與廣泛抗藥性之結核

分枝桿菌，以在第一時間掌握病人感染菌株的特性，對疾病防治與醫療策略的採用具有高度價值，同時也已經著手申請專利。在時效上，傳統培養檢測由鑑定出結核分枝桿菌感染至藥物感受性測試完成約需要 8 週，此平台大約 1 周內可以完成檢測，大大縮短耗時，可有效把握防疫契機。在成本上，核酸質譜儀的多基因檢測特性，可以大幅降低耗費，平均一個反應管約新台幣 1 千元耗材，無論相較於傳統培養方式，或目前市面的分子診斷方式，平均每個突變點的耗費可以減少 1/5 至 1/10，市場競爭力不容小覷。

(二) 2-2：痰液之肺結核快速檢測試劑之開發（詳參「附錄-334」）

以數個有關於肺結核感染有關之發炎蛋白，包括 ADA、ADA2、granulysin、Granzyme B、IL-17、caspase-1、IFN- γ 、perforin-1、IL-10、serum albumin、transferrin、lectoferrin、IL-25、urease，利用西方墨點法分別偵測於 17-40 個 TB negative 及 16-52 個 TB positive 的病人痰檢體中之蛋白表現情形。

以統計方法分析上述肺結核感染相關發炎蛋白於 TB positive 及 TB negative 病人痰液檢測之專一性及靈敏性，結果顯示 ADA、ADA2、IL-17、IFN- γ 、granulysin、caspase-1 偵測之專一性高達 70~ 100 %，而其靈敏性則僅有 0~ 40% 左右。而 perforin-1、IL-10、urease、serum albumin、transferrin、lectoferrin、IL-25、granzymeB 偵測之專一性大約 50~ 80%，靈敏性大約 50~ 70%。

利用平行檢定之統計方法，進一步合併分析蛋白檢測 TB positive 及 TB negative 病人痰液之專一性及靈敏性，結果顯示合併統計後之靈敏度皆提高至 70~ 86%，由於為符合平行檢定中，合併分析蛋白之陰性

結果若同為陰性則判定為陰性之條件下，導致合併分析後之整體專一性下降至 29~ 55%。雖然專一性及靈敏性還未達最適條件，但也表示以肺結核病人痰液中相關發炎蛋白作為偵測標的是可行的。

(三) 2-3：利用偵測人體呼氣中揮發性有機氣體生物標記研發快速、準確及可攜式肺結核診斷新技術（詳參「附錄-356」）

根據固態 LJ 培養基所培養的 TB 菌和 NTM 菌呼氣 VOC 進行不同的組合，分析研判是否為 TB。並藉由改變選擇有機氣體生物標記的權重比例，再經統計分析，獲得兩受測群（TB 和 no-TB）之分佈情形。以推導某一特定選擇的 TB VOC 組合，檢測區分含有 TB 菌與 No-TB 菌的培養管之成效。目前實驗所得的 ROC curve 具有良好的靈敏度（highest true positive rate）及專一性（lowest false positive rate）。

目前共有 17 個 TB 或 NTM 特有氣體樣品完成再驗證的工作，首先觀察其滯留時間是否與實際樣品差距在系統操作誤差內，3 個 VOC 的 Column II 滯留時間是超過所定的誤差 10%，但 Column I 滯留時間為一致的。檢討原因是 Column II 之管柱長度較短且易受溫度影響，其誤差值易偏高，除此之外，其餘 VOCs 化合物之滯留時間都在誤差內，並且與 MS 圖庫比對都有 85%，故判定以上 VOCs 化合物已完成再驗證工作。

LJ 培養基其 TB 菌可偵測之最少培養天數（time-to-detection, TTD），實驗結果顯示 3 株進行 TTD 實驗之 TB 結核菌，與其他培養至第 28 天的 TB 結核菌結果不相同。透過統計分析的方式，確認培養至第 28 天的 TB 結核菌，其特有的 TB 菌生物標記，於 TTD 實驗之 TB 結核菌無法找到。在此現象中，顯示兩者實驗組結果之不一致性。

(四) 2-4：結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究 (詳參「附錄-380」)

運用電腦影像技術，將抗酸性染色時顯微鏡所看到分支桿菌的光學影像，運用數位技術傳遞到電腦伺服器中，並經由以色彩為基礎之自動化偵測結核菌系統 (其中包含結核菌區域偵測和分類，並採用模糊邏輯分類器作為分類的機制)，由系統自動完成每片 300+視野的掃描、分類與辨識。

本研究在影像偵測最佳化之後，在 2 家醫學中心進行盲樣 AFB 試片，其中系統偵測結核菌的準確率達 92.74%，敏感性為 82.96、特異性為 92.02%，確認人工鏡檢 False Negative 為 1.7%。正實本系統可大幅提升結核菌抗酸性染色檢驗的敏感性，避免醫檢人員間的判讀差異。

本研究成果可立即普及至各醫療院所，協助醫檢人員進行省時且有效率的抗酸性染色檢查。第一線的醫療院所，只要具備有數位取像的顯微鏡設備，即可將影像傳送到一個專責的伺服器 (Centralized Server)。另外，或可由疾管局整合，分設專責檢驗中心，以進行電腦自動影像判讀，並且將檢驗結果即時通知送檢單位。陽性結果經數位儲存後，可做為未來追蹤實驗室品質與檢驗技術的參考。

■主題三：低副作用抗結核藥物研發及監測市售藥物品質

(一) 3-1：以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用 (詳參「附錄-423」)

以過去之研究為基礎，針對可能對第一線抗結核藥物之主要代謝酵素 NAT2 可能造成影響之單核酸多型性變異基因型進行分析，本年

度新增分析 rs1495741、rs1208、rs1799929、rs1801280、rs1805158、rs72466461 等 6 項 SNP，並完成近 200 人次之分析。

由前述之結果發現若帶有 NAT2 單一核苷多型性 SNP rs1495741 其中任一個變異之 TB 病人，其服用抗結核藥物誘發肝毒性的風險顯著較低 ($p < 0.05$)，為未帶這個 SNP 變異型 TB 病人之 0.2 到 0.3 倍，此結果為首次證實此一 NAT2 Tag SNP 與抗結核藥物誘發肝毒性的風險具相關性之最新發現，值得再做進一步研究探討。

延續過去前瞻性的試驗方式，將新接受治療之結核病患者納入追蹤觀察，以驗證高風險基因型預測肝副作用發生率之情形，本年度新增收案人數後，總收案人數已達 100 人次，結果顯示帶有 rs1961456 * rs1799931 高風險基因組合之患者，發生肝副作用的比例顯著高於低風險族群 (30% vs. 8%)，風險比亦高達 5.06 倍 ($p < 0.05$)。此結果與過去累積之研究成果相符，顯示以 rs1961456 * rs1799931 基因型組合預測 TB 患者因抗結核藥物誘發肝毒性的風險性具有代表性。

(二) 3-2：低副作用高劑量 Isoniazid 之研究與開發 (詳參「附錄-470」)

併服 HUCHE033 對 INH 50/100 mg/Kg 的血中濃度及藥動學參數皆無顯著影響，推知併用 HUCHE033 並不會影響 INH 之療效，可進行下一步 CYP2E1 抑制劑對高劑量 Isoniazid 造成動物肝毒性之藥效學動物試驗。另 INH 150 mg/Kg 劑量組動物不論是否併服 HUCHE033，皆於給藥後 90 分鐘內出現 INH 神經毒性症狀而死亡，無法進行進一步藥動試驗。

以高劑量 Isoniazid (INH) 50 mg/Kg 併用 rifampin (RIF) 100 mg/Kg 誘發小鼠肝毒性模式的小鼠，產生明顯且有意義的 AST 的上升

(由 80 ± 11 到 492 ± 160 U/L, $p < 0.001$)、ALT 的上升(由 41 ± 13 到 343 ± 114 U/L, $p < 0.001$) 及 GSP 的上升 (由 198 ± 17 到 751 ± 75 mg/L, $p < 0.001$)。而此肝損傷現象可被同時併用 HUCHE033 9.06 mg/Kg 所改善，所測得肝發炎指標：AST 為 85 ± 12 U/L，ALT 為 18 ± 21 U/L 及 GSP 為 280 ± 53 mg/L。被 HUCHE033 所改善的結果也反映在相對應的肝臟組織，其較接近正常的小鼠肝臟組織。

另 INH 150 mg/Kg 劑量組動物不論是否併服 HUCHE033，皆於給藥後 90 分鐘內出現 INH 神經毒性症狀（抽攏、顫抖、僵直）而死亡；INH 100 mg/Kg 劑量組動物不論是否併服 HUCHE033，亦皆於給藥後一週內出現 INH 神經毒性症狀（抽攏、顫抖、僵直）而死亡，依症狀及解剖判斷與肝毒性無關。

(三) 3-3：抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol 代謝酵素基因多型性與其毒性代謝物之相關性研究（詳參「附錄-506」）

分析 191 位服用 PZA 抗結核藥複方 TB 患者之尿液，顯示服用 PZA 有肝毒性患者，其尿液中 5-OH-PA 比例會隨肝毒性的嚴重性而增加（5-OH-PA/PZA: 5X hepatotoxic 為 525.4 ± 16.2 、2X hepatotoxic 為 157.8 ± 2.2 與 no hepatotoxic 為 51.2 ± 0.4 ， $p < 0.005$ ），即有肝毒性患者 PZA 被代謝較多，導致尿液中含量減少。而 amidase 抑制劑 HUCHE033 於大鼠體內試驗，能有效降低大鼠體內 PZA 毒性代謝物 5-OH-PA（AUC 由 58.20 ± 11.26 降至 39.19 ± 10.53 ， $p < 0.005$ ），amidase 抑制率約 24-37%。

完成 205 位 TB 患者 5 種代謝酵素 XO (xanthine oxidase) 之 SNP 不同基因型與 PZA 藥物肝毒性風險試驗，顯示具 rs1884725 與

rs2295475 突變型對偶基因患者較野生型具較高 PZA 肝毒性風險 (OR=11.335、14.883, p=0.000)。XO 突變型對偶基因較野生型 TB 患者對 PZA 藥動學影響，具較高毒性代謝物 5-OH-PA、PA 比率 (ratio of plasma AUC with 5-OH-PA / PZA 6.05 ± 0.32 較高於野生型 4.64 ± 0.35 , $p < 0.05$)、PA (ratio of plasma AUC with PA / PZA 由 32.12 ± 4.97 較高於野生型 22.62 ± 1.63 , $p < 0.05$)，這是目前文獻未提及過新發現，並可給予醫師在給 TB 患者 PZA 用藥處方之建議與參考。

分析 174 位 TB 患者服用抗結核藥物 PZA 之肝毒性與其尿酸、腎功能指標之風險評估試驗，結果發現服用抗結核藥 PZA 之 TB 患者，其肝毒性嚴重程度與其腎功能具正相關性，肝毒性愈嚴重者其腎功能愈差，腎功能與 TB 患者服用 PZA 藥物肝毒性風險試驗，結果亦發現 creatinine、BUN 與 PZA 藥物肝毒性風險比(Odds ratio)各是 12.923 ($p = 0.000$)、8.007 ($p = 0.000$)，顯示腎功能不正常 TB 患者具較高 PZA 肝毒性風險。

另外，分析 183 位 TB 患者服用抗結核藥複方之尿液中 EMB 藥物濃度與其引發視神經炎之相關性研究，結果顯示服用 EMB 藥物引起視神經炎患者之尿液檢品中，EMB 藥物濃度明顯高於未發生視神經炎患者 (EMB 濃度：視神經炎患者 41.7 ± 22.7 高於無視神經炎患者 18.8 ± 1.2 , $p < 0.005$)。以 TB 患者本身尿液中 PZA 藥物濃度規格化處理，結果亦顯示因服用 EMB 藥物引起視神經炎患者，其尿液 EMB 濃度明顯高於未發生視神經炎患者 (Ratio of EMB/PZA：視神經炎患者 10.6 ± 3.7 高於無視神經炎患者 2.6 ± 1.9 , $p < 0.005$)。

(四) 3-4：市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較 (詳參「附錄

-785」)

依健保資料找出國內市場流通量前 5 大品牌之第一線抗結核藥物中之單方 Isoniazid 製劑，中華藥典第六版與美國藥典 USP34 版中所列對 Isoniazid tablet 之品質檢驗標準進行評估。本次所檢驗之 5 大廠牌單方 INH 產品均符合藥典所列之品質項目檢測。但由監測藥物溶離經時變化情形時可知，有二~三項產品相較於對照品顯著較慢，對於病人服藥後之吸收情形可能造成疑慮。

由該 5 大品牌單方 INH 製劑中挑選品質特性與對照藥品差異較大，且為國內使用量最大之 Isoniazid 產品 H02，依照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則於健康受試者進行 16 人次之藥動學比較研究。檢測單一劑量服藥後 24 小時血中濃度變化情形，結果發現，與對照藥品相比，H02 之曲線下總面積 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 無顯著差異，但最高血中濃度 C_{max} 顯著低於對照藥品，且 90% 信賴區間下限低於 0.8，顯示可能未符合生體相等性標準。

■主題四：建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

(一) 4-1：結核病高危險族群之潛伏結核感染治療照顧準則與方案（詳參「附錄-529」）

共招募 350 位 HIV 病毒感染者，其年紀平均數為 38.2 歲（範圍為 15-84 歲），CD4 平均數為 471 cells/uL（範圍為 0-1500 cells/uL），病毒量平均數為 2.66log₁₀ copies/mL（範圍為 1.6-7 log₁₀ copies/mL）；有 251 位（71.7%）在檢測 ELISPOT 已在接受高效能抗病毒藥物治療。

350 位病毒感染者包括 3 位剛診斷為肺結核病患，29 位（8.3%）

剛診斷為 HIV 病毒感染病患(22 位 CD4 值小於 200 cells/uL)。ELISPOT 檢驗陰性者有 304 位 (86.9%)，有 4 位 ELISPOT 檢驗結果無法判讀 (indeterminate, 其 CD4 counts 分別為 545、0、173 和 864 cells/ μ L)，43 位 ELISPOT 檢驗陽性。陽性個案中 3 位為活動性肺結核病患、15 位為過去有感染過結核菌史、24 位過去無結核菌感染史臨床亦無症狀，表示潛伏性結核菌感染在 HIV 病毒感染者的比例約 7.5%。

(二) 4-2：建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者，預防感染肺結核方案
(詳參「附錄-539」)

接受 QFT-IT 檢測的 939 名個案中，男性共 493 人佔 52.5%，QFT-IT 陽性者共 238 人佔 25.34%。比較分析 QFT-IT 陽性與陰性者間的差異，在性別、體重、教育程度、罹患糖尿病時間長短、是否抽菸、是否曾罹患癌症、家族中是否有人曾罹患結核病及是否曾有肺結核病患接觸史等項目上二者間並無差異。但在病人的年齡及糖尿病發病年齡的分析則可見 QFT-IT 陽性者與陰性者間有顯著差異。若以 55 歲為分界，年齡在 55 歲以上者，其 QFT-IT 陽性率為 30.0%，年齡在 55 歲以下者，其 QFT-IT 陽性率為 17.9% ($p<0.001$)。QFT-IT 陽性者糖尿病發病年齡平均 50.77 歲，陰性者糖尿病發病年齡平均 48.40 歲 ($p=0.02$)。若以 50 歲為分界，糖尿病發病年齡在 50 歲以上者，其 QFT-IT 陽性率為 27.9%，糖尿病發病年齡在 50 歲以下者，其 QFT-IT 陽性率為 21.5% ($p=0.045$)。

QFT-IT 陽性個案目前有 132 人加入 INH 300mg 預防性治療效果研究者，分為用藥組及對照組。其中因藥物副作用或個人原因退出者共 23 人，目前已參加個案數為 109 人。退出者中肝指數上升者 3 人、嘔

吐者 1 人、失聯者 2 人、其餘為病人改變心意不願繼續服藥者。

(三) 4-3：腎衰竭和血液及腹膜透析患者潛伏結核感染情形及接受潛伏結核感染治療觀察（詳參「附錄-563」）

共招募 206 名長期透析患者和 42 名慢性腎衰竭尚未接受透析患者加入，合併 2011 年度收案之接受 QFT-GIT 的篩檢。接受篩檢之 455 名長期透析個案，平均年齡為 60.7 歲，男性佔 53%。QFT-GIT 的篩檢結果，176 (27%) 位透析病患為陽性，較未透析之慢性腎衰竭患者的 6 (14%) 位陽性，顯著較多 ($p < 0.001$)。

以 QFT-GIT 篩檢結果來分類比較，可發現陽性的潛伏結核感染個案，與高年齡、曾有結核病史以及較高的白蛋白濃度有統計顯著；而 QFT-GIT-indeterminate 的結果，與女性、癌症和血液中白蛋白濃度過低相關。在潛伏結核感染患者的追蹤評估中，一年中有 53% 會陰轉，其中 74% 初始的 QFT 的 interferon-gamma 濃度 ≤ 1 IU/ml 會陰轉；非潛伏結核感染患者，在一年中則會有而 6% 轉為陽性，主要與男性、結核病病史、糖尿病以及高的血液白蛋白濃度相關。在潛伏結核感染中，僅有 20% 願意到預防性治療專家門診諮詢，其中僅 7% 願意接受治療。

(四) 4-4：肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染之診斷價值評估（詳參「附錄-643」）

目前共收案 228 人，有潛伏結核感染檢測結果的病人為 210 人，其中潛伏結核感染陽性的病人 63 位 (30%)，潛伏結核感染陰性的病人 128 位 (61%)，另有 19 位 (9%) 為無法判讀的結果。與潛伏結核感染陰性的病人相比，潛伏結核感染陽性的病人年紀明顯較大 (72.6 ± 10.8 vs. 68.0 ± 12.9 years old, $p=0.011$)，抽煙者的比例顯著較高 (74.6% vs.

57.8%, $p=0.024$)、有過去結核病史的病人較多 (9.5% vs. 2.3%, $p=0.028$)、慢性阻塞性肺病的比例較高 (39.7% vs. 17.2%, $p=0.001$)、腫瘤原發部位是在肺結核的好發位置的比例較高 (69.8% vs. 46.9%, $p=0.003$)。在多變數分析, 慢性阻塞性肺病 (OR 2.66, 95% CI 1.24-5.73, $p=0.012$) 與發生在肺結核好發部位的腫瘤 (OR 2.84, 95% CI 1.42-5.71, $p=0.003$)、是可以預測與潛伏結核感染相關的獨立預測因子。IGRA 結果為無法判讀的病人與有有明確判讀結果的病人相比, 合併糖尿病的比例顯著較高 (31.6% vs. 14.7%, $p=0.049$)、performance status 2 的比例也較高 (26.3 % vs. 6.8%, $p=0.004$)。目前收案病人中有 43 人死亡, 3 人失聯, 10 人轉院, 有 154 人持續追蹤中, 至目前為止累計追蹤 100.98 人年, 有一位病人發生活動性肺結核, 發生率為 990.3/十萬人年。在死亡率部份, 合併潛伏結核感染的肺癌病人死亡率有較低的趨勢, 但沒有統計學上的顯著差距。

(五) 4-5: 類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療 (詳參「附錄-693」)

共收案類風濕性關節炎患者 309 人。其中有 136 (44%) 人接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療。此 309 位受試者之第一次的丙型干擾素釋放試驗 (IGRA) 結果顯示。有 43 (14%) 人呈現 IGRA 陽性反應, 245 (79%) 人呈現 IGRA 陰性反應, 另有 21 (7%) 人呈現 Indeterminate 反應。接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療與否, 並不影響 IGRA 結果之分布。而此 309 位受試者中, 有 103 位已接受第二次 IGRA 試驗, 前後兩次 IGRA 檢驗發現 Conversions (negative to positive test) 有 6 位, 即半年內 Conversion rate 2.5% (或 5% per year), Reversions (positive to negative test) 有 4 位, 即半年內 Reversion rate 10% (或 20% per

year)。受試者至目前平均追蹤一年 (Range: 0.2-1.7 年)，有兩位病人發生活動性結核病，一例是肺結核，另一例是肺外結核，兩例皆呈 IGRA 陽性反應且使用 Adalimumab 治療，分別接受 Adalimumab 治療 9.4 個月及 38.8 個月。發病率占 IGRA 陽性者之 4.7% (2/43)。

(六) 4-6：血癌與淋巴癌潛隱性結核病患治療與後續追蹤研究 (詳參「附錄-704」)

共 163 位納入本研究觀察，其中包括 51 位白血病患者，84 位淋巴瘤，與 28 位多發性骨髓瘤病患。其中有 54 位有檢測克肺癆結核菌感染診斷試管組 (QuantiFERON[®]-TB Gold in tube, QFT-IT) 的資料，第一次 QFT-IT 結果有 5 位呈現陽性 (Positive) 反應，32 位為陰性 (Negative) 反應，而有 13 位試驗結果為無法判定 (Indeterminate)。而無法判定者，目前則有 6 位進行第二次的 QFT-IT 檢驗，其結果有 1 位陽性、3 位陰性以及 2 位仍呈現為無法判定。共總的克肺癆檢測陽性率為 12%。

三種血液腫瘤中克肺癆檢測 (QFT-GIT) 的陽性率，白血病 (血癌) 的病患陽性率為 9.1%，淋巴瘤與多發性骨髓瘤的病患為 14.3%。相反的 Indetermined 的比率則以白血病 (血癌) 的比率 (22.7%) 為最高，淋巴瘤與多發性骨髓瘤的病患 Indetermined 的比率皆為 14.3%。白血球的數目與淋巴球的數目不足，比較會產生 Indetermined 的結果。故建議血液腫瘤病患若要接受 QFT-IT 檢查時，白血球的數目與淋巴球的數目與比率，是可以提供我們做參考，或許可以等到淋巴球的數目有提升之後再進行 QFT-IT 檢查，比較不會得到 Indetermined 的結果。

我們發現在所有 2012 年 163 位血液腫瘤病患中，有 54 位接受克

肺癆檢驗，其中有五位一開始就是陽性，其中有三位未接受 INH 潛隱性結核治療，之後產生結核病（其中有一位為結核性肋膜炎），另有兩位陽性接受 INH 潛隱性結核治療，追蹤至今並沒有發生結核病。另有一位原本為 indetermined 之後再接受第二次檢測結果為陽性，此位病患之後也接受 INH 潛隱性結核治療，截至目前並沒有產生結核病的情形。而在對照組的 113 位血液腫瘤病患中有四位發現有結核病發的情形。

■主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式

（一）5-1：東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫（詳參「附錄-46」）

花蓮縣以及台東縣山地鄉依然是結核病的高發病地區，花蓮三個山地鄉確診個案為 199 位，台東五個山地鄉確診個案為 29 位，接觸者接受胸部 X 光檢查花蓮縣共有 2,398 位，台東縣共有 323 位，平均每位確診個案檢查花蓮縣 12.1 人，台東縣 11.1 人。花蓮縣以及台東縣的接觸者檢查共檢查出 42 位疑似結核病人，經進一步檢查，確診有 26 位，確診病人比率為 0.96%，表示接觸者檢查的成效良好。

確診個案的治療方面，痰培養陽性之個案有 173 位。治療的成果因為研究時間很短，還無法完全評估，初步的結果為 65 位仍在治療中，有治療結果的 108 人中 85 位完治(85/108, 78.7%)，17 位死亡(17/108, 15.7%)，1 位失落(1/108, 0.9%)，5 位轉出(5/108, 4.6%)。

（二）5-2：南投山地鄉結核病接觸者防治計畫（詳參「附錄-77」）

今年共有 87 位（仁愛鄉 57 位、信義鄉 30 位）指標個案納入此次研究計畫，其中 71 位（仁愛鄉 43 位、信義鄉 28 位）完成接觸者初步

追蹤，共有 921 位接觸者納入追蹤（仁愛鄉 518 人、信義鄉有 403 人）；並由胸部 X 光進行初步篩選、異常者再進行痰液抹片檢查及痰液結核菌培養，共找出 15 個結核病確診個案（仁愛鄉 11 位、信義鄉 4 位），發現率為 1.6%（仁愛鄉 2.12%、信義鄉 0.99%）。

本年度罹結核病的指標個案共 87 人，由接觸者篩檢找到的結核病新個案有 15 人，由接觸者主動發現發病占結核病所有新案的比例高達 17.2%，顯見此研究對於山地鄉接觸者篩檢有很大的成效效應。

■主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

（三）6-1：評估與精進快速檢測（Geno Type）抗藥性結核菌技術的敏感性與最佳使用時機並執行檢體服務（詳參「附錄-119」）

本年度共執行超過 2,200 件檢體，平均每月執行約 200 件檢體。相較傳統培養藥敏需 2 個多月的時間，快速分子檢測絕大部分檢體均可以在 3 個工作日內完成報告，僅有約 3.12% 的檢體需重複確認，而超過 3 日發報告，這樣的比例符合疾管局規定需小於 5% 之要求。

於痰抹片陰性的檢體中，僅有 8.54%（84/984）為快速檢測陽性，於痰抹片陽性的檢體中，約有 64.11%（459/716）為快速檢測陽性，所有檢體之陽性率約 31.94%（543/1,700）。GenoType MTBDRplus 快速檢驗與傳統藥敏之結果大致符合，共檢測出 23 個 MDR-TB 之個案。

（四）6-2：全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較（詳參「附錄-148」）

在結核檢驗人員技術訓練及能力認證部分，共辦理 22 場檢體處理及抹片製作判讀實作訓練，今年完成訓練且考核合格者共 233 人，其

中包括來自疾病管制局結核病認可實驗室的 164（69.5%）位學員。

在外部抽片複閱部分，辦理 2 次抽片活動，抽片量各為 1,565 片，在抹片品質部分，適當大小的 2 次抽片活動各實驗室平均合格率分別為 90%及 94%（ p 值 <0.05 ）；適當厚度的平均合格率分別為 76%及 73%，無統計差異。抽片複閱的 3,127 片中，major error 與 minor error 各有 26 件（0.83%）。

在現場訪視部分，共開立了 64 條的缺失及改善事項，前三大項分別是檢驗作業流程（37 件；57.8%），內外部品管作業（8 件；12.5%）、工作環境與安全措施（8 件；12.5%）。又疾管局在 2005 年開始推廣 Ziehl-Neelsen 熱染法，在此次對 32 家結核認可實驗室的訪查發現，18（56.3%）家已經使用 Ziehl-Neelsen 熱染法及 23（71.9%）家使用螢光法，表示熱染法及螢光法已廣為台灣結核認可實驗室所接受。

在品質指標監控部分，完成 32 家疾病管制局結核病認可實驗室訪視，建立包括陽性率、汙染率、時效及抹片與培養相關性等 14 項品質監控指標，作為各認可實驗室自我改善的目標。

陸、結論與建議

主題一：結核病完整資料庫及分析應用

本計畫利用臺灣地區全民健康保險資料，正確反應結核病的疫情並進一步分析相關的變化及影響因素。臺灣地區自 2006 年開始十年減半計畫之後，結核病的發生率逐年下降，不正確處方日漸減少，使用標準治療而完治之比率逐年提升，且復發率明顯下降。顯示都治計畫的進行，對於臺灣地區結核病的疫情有很大的改善。

結核病個案完治後，復發的機率相當於每年每十萬人口為 321.08，是一般民眾結核病發生率的 5 倍左右。顯示結核病完治後的病人，仍是結核病發病的高危險群，需要後續的追蹤、篩檢。結核病的復發，不但是結核病疫情的惡化，也會增加醫療的負擔。

後續將延續本年度分析成果，進行更深入的流行病學研究，挖掘結核病復發、再感染與可預防的危險因子，並與所建立的結核病患資料庫進行連結，深入探討病患的臨床特性、就醫情形、治療過程等，找出結核病感染、再感染、發作與復發的高危險族群，作為後續結核病防疫政策的參考。

主題二：研發結核病快速診斷工具

在結核病檢驗技術方面，已可利用質譜儀進行定量、定性分析與檢測結核分枝桿菌與已知抗藥基因突變菌株，抗藥基因檢驗時間可由傳統 8 週縮短至 1 週內，檢驗費用可降低 10%~20%。將可大幅增強結核病防疫控管的效益，後續將再進行專利申請及技術轉移，將可廣泛應用於門診病人的篩檢；惟仍需在病人臨床檢體的取得及相關採檢流程建立更加明確的規範，以發揮此平台運作的最高效益。

另針對結核菌鏡檢作業所開發出的自動鏡檢設備軟體及韌體，讓鏡檢作業靈敏度達 82.69%、專一性達 92.02%。不但能辨識非結核分支桿菌 (NTM)，降低偽陽性率，還能避免人工鏡檢在連續工作時可能出現的人為誤差，提升結核菌抗酸性染色檢驗的敏感性，並大幅節約 75% 的醫檢人力，有效節省醫療院所的檢驗時間與成本。後續建議擴大本試驗的驗證數量，並以滿足疾管局或醫學中心進行平行檢定的驗證規模為規劃，藉以發展相關的操作準則。

在快速結核病偵測技術方面，已找出靈敏度已達 80%、專一性高於 60% 以上的痰液中結核分枝桿菌表現蛋白組合，相較傳統靈敏度超過只有 30~70% 的 AFS 痰塗片來說，此技術更具潛力，成為以痰液為基礎的有效、方便、低廉且快速肺結核檢驗試劑的開發基礎，如能商品化，將能作為大規模篩檢或海關防疫等工作的重要工具。未來可將西方墨點法之檢測結果量化，訂出 cut-off value 找出專一性及靈敏性之最佳條件，同時增加痰液樣本數，以進一步驗證此一技術的有效性。

此外，利用二維氣相層析儀，可清楚辨識出肺結核菌及非結核分支桿菌，在培養基中所出現的特有 VOC 生物標記，並對 TB 及 NTM，ROC Curve 的分離亦具有良好的靈敏度及專一性。惟 TB 菌可偵測最少培養天數 (time-to-detection, TTD) 試驗需再重新修正實驗程序，避免環境因素影響 VOC 濃度及成份。後續計畫將再重新執行確認最少培養天數及 TB 生物標記，以開發出以 2D GC/MS 系統為基礎之高靈敏度 TB 偵測工具。

主題三：低副作用抗結核藥物研發及監測市售藥物品質

已將本計畫前期研究所發現的 amidase 抑制劑 HUCHE033，開發成無肝毒性副作用的 Isoniazid 製劑，目前已通過 TFDA 的 IND 並進入臨床試驗

第二／三期，未來若能全面取代現有之治療藥物，可望大幅避免病人因肝副作用必須停藥而增加抗藥性的風險。同時驗證 amidase 抑制劑 HUCHE033 對 PZA 引起的肝毒副作用有效，將可作為未來成無肝毒性副作用 PZA 製劑的開發。

又找到數個控制肝毒副作用的代謝酵素基因，除可提供臨床醫師用藥前的肝毒副作用基因篩檢標的，還可作為未來無毒副作用抗結核藥物開發基礎。此外，針對國內 5 大單方 INH 產品進行檢驗後發現，某些單方 INH 可能未符合生體相等性標準，藥品品質可能需要再行改善，避免因藥品品質不佳而致結核病臨床治療失敗。

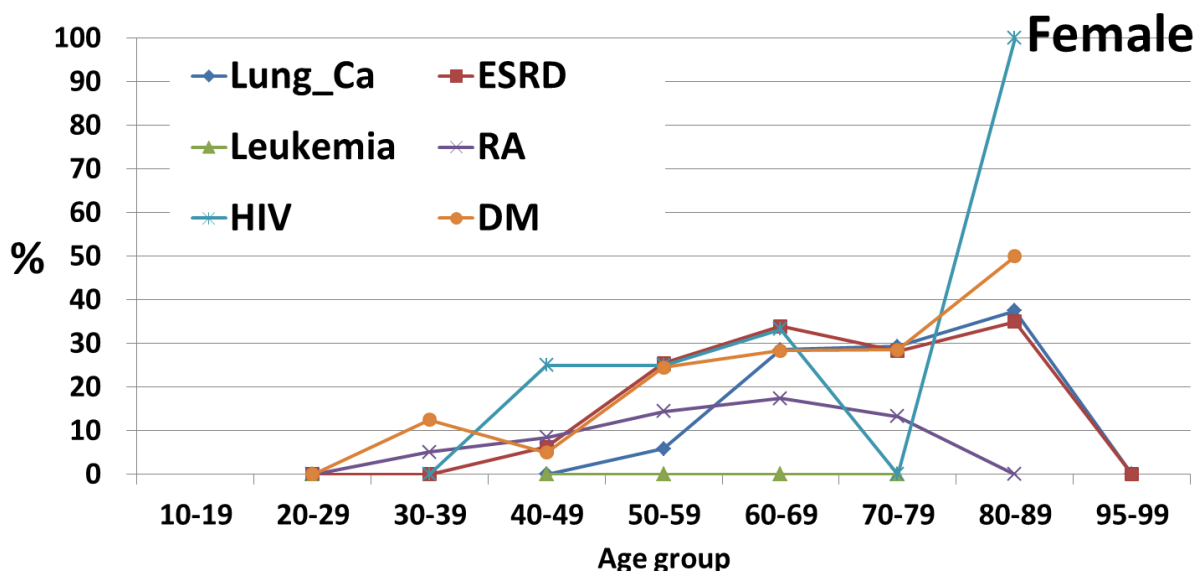
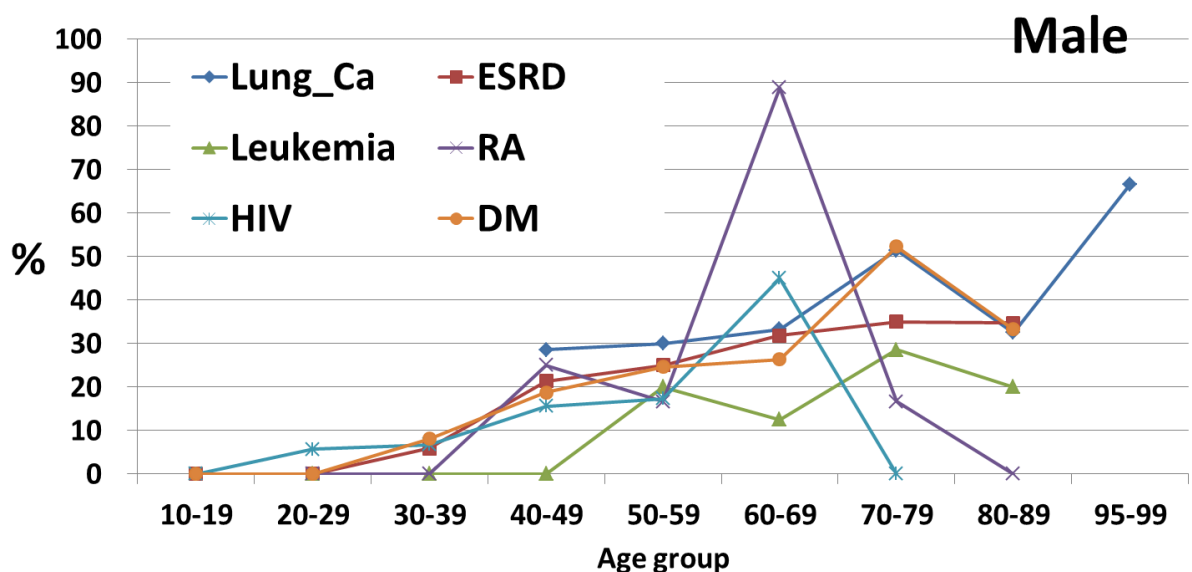
主題四：建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

針對結核病高風險群的潛伏感染篩檢部分，包含 2011 年及 2012 年，共完成 4,163 人結核病高危險族群之篩檢與監測，列入追蹤及預防投藥治療者超過 666 人，精準管控潛伏感染與預防發病。掌握我國 TB 高危險族群潛伏感染陽性檢出率：肺癌 30.0%、洗腎 26.6%、第二型糖尿病 25.4%、慢性腎臟病 14.3%、類風濕性關節炎患者為 14.0%、血癌與淋巴瘤病患為 12.0%、HIV 為 7.5%。

建議未來對上述病患中發病風險更高的族群，如 50 歲以上的糖尿病、腎衰竭病患中年齡較長且白蛋白濃度較高等，進行 ELISPOT 檢驗，再針對陽性病患進行檢驗與追蹤以排除活動性結核，將可有效掌控高風險族群的結核病潛伏感染狀況，降低發病機會，並及早發現個案進行早期治療。

此外，依性別及年齡整合各高危險族群的 IGRA-position rate，由圖中發現，不論何種高危險群，IGRA-positive rate 均隨著年紀增加（除了年紀很大，超過 80 歲的受試者），又 40 歲到 80 歲的這些年齡層，IGRA-positive

的機會明顯高於小於 40 歲的受試者。但超過 40 歲的潛伏結核感染者，接受預防性治療的副作用機率也相對增大。因此，年齡的確是很重要的一個 confounding factors，未來將於研究結果的分析上再予考慮年齡層，以進一步評估其他因素的影響與成果效益。



主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式

在山地鄉的結核病接觸者篩檢工作中，分別從東部花蓮、台東兩縣及

南投信義、仁愛兩鄉，尋找出 363 位 TB 確診病患，並完成 4,051 位病患接觸者的篩選工作，結果共發現 41 個新個案，篩檢率為 1.13%(每十萬人 1130 人)，約為全國每十萬人 57 人發生率的 20 倍，顯見本計畫相關研究對於山地鄉接觸者篩檢有很大的成效效應，可以更早期的發現病患並介入治療。

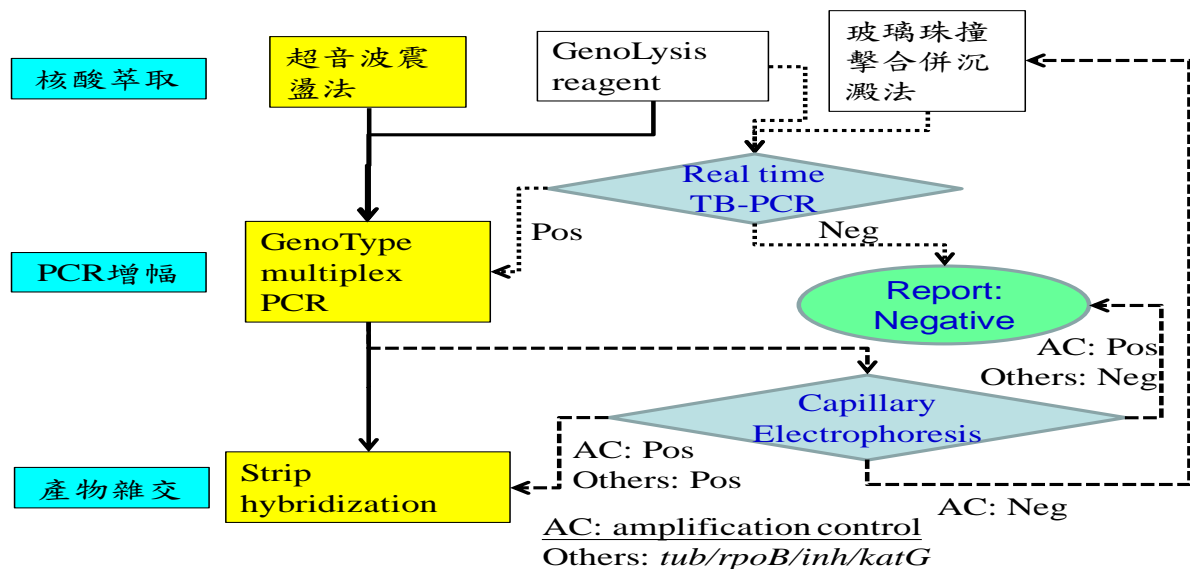
建議未來仍須針對山地區指標個案接觸者進行大幅篩檢，以發掘更多結核病人，降低山地區結核病發生率。同時除利用結核菌素皮膚測試尋找感染個案外，建議可再加上 QFT 試驗，以找出更多的潛伏性結核感染病患，並提早投藥以減少結核病的發生率。又建議對於高度懷疑的接觸者可採用結核菌快速診斷工具 Xpert MTB/RIF assay，除了可以檢驗出結核菌的存在，還可以偵測出是否為 rifampin 抗藥的菌株，此方法所耗費時僅 2 小時，不但可快速準確的篩檢出結核病患，以避免結核病傳播。

主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

在提高抗藥性結核菌快速檢測服務方面，完成 TB 抗藥性檢測流程最適化，成功縮短原先全國後送個案檢體檢測時間，由原本 60 至 70 天縮短至 3 個工作日、並已完成超過 2,200 例抗藥性基因收案測定。

GenoType MTBDRplus 快速檢測在 RIF 或 INH 單一抗藥之檢測能力比傳統藥敏檢測佳，在痰液抹片陽性檢體中，已有非常好的能力可以偵測 MDR-TB 檢體，唯獨在痰液抹片陰性檢體的效能較差。抗藥性快速檢測上，另針對痰液 TB 菌較少的檢體，初步測試了玻璃珠撞擊合併傳統沉澱法萃取核酸，效能較超音波震盪法佳。又利用毛細管電泳分析 PCR 產物，嘗試使用此結果可以免去部分不須執行雜交呈色的檢體，可以省去大量的耗材成本。經由以上的初步成果，建議 GenoType MTBDRplus 快速檢測法可修改流程如下圖，可增加敏感度又降低檢驗成本。建議將使用 Real time TB-PCR

或毛細管電泳來評估核酸萃取的成效，再依據結果決定是否執行 GenoType multiplex PCR 或 Strip hybridization，但考慮增加的時間與人力成本，建議只就 Real time TB-PCR 或毛細管電泳其中一項進行流程改善。



在提升與認證國內結核檢驗機構檢驗品質方面，已輔導全國 29 家結核檢驗認可實驗室全數通過 TAF 認證及 3 間獲得美國 CAP 認證。提昇我國總體 TB 檢測之品質符合國際標準。培訓與認證結核檢驗人員共 233 人次，完成結核病檢驗標準流程 SOP 之確立、加速全國 TB 臨床檢驗工作之執行與確保品質。

進行國內結核檢驗機構進行閱片作業時，發現螢光法有較高的敏感性及正確率，驗證螢光法一般上認為可提高結核抹片敏感性的經驗，所以針對使用複紅染色法的實驗室，若當每日抹片操作量達一定程度者，可建議發展螢光法增加時效及抹片的敏感性。

柒、計畫重要研究成果及具體建議

一、新發現或新發明

- (一) 開發高靈敏度的「直接痰檢」試劑，能取代傳統靈敏度較低的 AFS 痰塗片。
- (二) 開發「結核菌自動鏡檢」技術，能進行六倍速辨識率且能判別 NTM、降低偽陽性、偽陰性等問題。
- (三) 發現「肝毒副作用關鍵代謝酵素與 NAT2 基因」，可進一步開發用藥前之快速檢驗晶片。
- (四) 找到「PZA 相關代謝酵素 XO 重要基因型」，可應用於低副作用 PZA 新劑型之開發。
- (五) 發現市面上 5 大單方 INH 中有未符合生體相等性標準，需再行改善並監督藥品品質、減少治療失敗。
- (六) 利用核酸質譜儀建立「抗藥性 TB 菌基因」檢驗方法，縮短傳統 8 週檢測時間至僅需 1 週，成本降低至少 20%。

二、對醫藥衛生政策之具體建議

- (一) 本計畫發現慢性腎衰竭、長期透析等患者，因潛伏感染盛行率在 50 歲後上升到 25%，建議提早納入潛伏篩檢的標準。另糖尿病病人在 50 歲以上者亦建議提早納入篩檢。
- (二) 鑒於臨床檢驗人為誤差及靈敏度僅介於 30~70% 不等，建議可應用本計畫研發之自動鏡檢數位影像技術，代替人工進行全玻

片快速自動判讀並存檔備查，亦可達到即時通知送檢單位的 E 化效能，解決醫檢師人力不足之問題。

(三) 應定期監測結核病用藥品質，並應建立如美國 FDA orange book 之對照藥物標準，以確保藥物安全有效。

(四) 花蓮縣山地鄉結核病的發生率依然很高（每十萬人大於 400 人），接觸者檢查發現不少病人（發現率 0.96%，每十萬人 960 人），建議應持續加強山地鄉結核病防治及社區篩檢。

三、對民眾具教育宣導之成果

(一) 本計畫發現罹患肺結核患者若沒有及時治療，慢性阻塞性肺病 (COPD) 的發生率將是一般人的 2.5 倍。本計畫業已依此宣導民眾及時就醫、並有超過 30 則之平面及網路媒體轉載報導。

(二) 本計畫在潛伏感染高危險群的研究發現，肺癌病人潛伏感染陽性檢出率高達 30.0%、洗腎 26.6%、第二型糖尿病 25.4%、慢性腎臟病 14.3%、類風濕性關節炎患者為 14.0%、血癌與淋巴瘤病患為 12.0%、HIV 為 7.5%。可依此加強並鼓勵高危險族群進行潛伏感染篩檢。本計畫業已依此宣導、並有超過 23 則之平面及網路媒體轉載報導。

(三) 本計畫在共病族群發病率的研究發現，糖尿病患者合併結核感染的比例達 21.9%、惡性腫瘤有 8.7%、慢性腎衰竭有 2.4%、自體免疫疾病有 0.9%、肝硬化有 0.7%、HIV 有 0.5%，可依此加強相關族群之防治意識。

(四) 發現結核病個案完治後，並非終身免疫，復發機率是一般民眾

結核病發生率的5倍左右。可依此加強並鼓勵完治後的病人，定期赴院進行後續追蹤、篩檢以預防結核病復發。

糖尿病患結核病潛伏感染 約一般人的6倍

▲糖尿病患結核病潛伏感染率比一般人高6倍。(記者張俊豪攝)

▲比對血糖值。市立醫院內科醫師。

【記者張俊豪／台北報導】糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。市立醫院內科醫師張俊豪指出，糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。

糖尿病患肺結核潛伏感染率 比一般人高6倍

長期高血糖會削弱免疫細胞殺菌能力 且有利細菌生長繁殖

【記者張俊豪／台北報導】糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。市立醫院內科醫師張俊豪指出，糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。

糖友帶結核菌比率高6倍

結核菌高會提高結核菌感染 加上免疫力低易成結核病潛 專家建議每年進行胸部X光檢查

結核病 及早就醫免後患

研究顯示，延遲治療，慢性阻塞性肺病發生率增2.5倍

■ 張俊豪

糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。市立醫院內科醫師張俊豪指出，糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。糖尿病患結核病潛伏感染率，約為一般人的6倍。

肺結核未及時治療 罹COPD風險大

生策會研究發現治療延緩6個月發生率是 一般人2.5倍

【記者張俊豪／台北報導】肺結核未及時治療，罹慢性阻塞性肺病(COPD)的發生率是普通一般人的2.5倍。生策會研究發現，治療延緩6個月，發生率是普通一般人的2.5倍。

圖二、對民眾具教育宣導之成果

捌、成果產出

(一) 期刊

- 1、 Feng JY, Huang SF, Ting WY, Chen YC, Lin YY, Huang RM, Lin CH, Hwang JJ, Lee JJ, Yu MC, Yu KW, Lee YC, Su WJ*.
Gender differences in treatment outcomes of tuberculosis patients in Taiwan: a prospective observational study.
Clin Microbiol Infect. 2012 Sep;18(9):E331-7 (SCI 4.4)
- 2、 Feng JY, Fang WF, Wu CL, Yu CJ, Lin MC, Ku SC, Chen YC, Chen CW, Tu CY, Su WJ, Yang KY*. Concomitant pulmonary tuberculosis in hospitalized healthcare-associated pneumonia in a tuberculosis endemic area: a multi-center retrospective study.
PLoS One. 2012;7(5):e36832 (SCI 4.2)
- 3、 Huang SF, Su WJ*, Dou HY, Feng JY, Lee YC, Huang RM, Lin CH, Hwang JJ, Lee JJ, Yu MC. Association of Mycobacterium tuberculosis genotypes and clinical and epidemiological features - a multi-center study in Taiwan. Infect Genet Evol. 2012 Jan;12(1):28-37 (SCI 3.16)
- 4、 Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Pan SC, Lai TS, Wang JY, Wang JT, and Lee LN. Predictors and Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Patients Receiving Long-Term Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. PLoS ONE 2012, 7(8):e42592 (IF: 4.092, Rand 12/84)

(二) 研討會論文

- 5、 TY Shih, CY Pai, P Yang, WL Chang, NC Wang, OYP Hu: Novel Mechanism of Hepatotoxicity of Pyrazinamide.
- 6、 2012 ATS (American Thoracic Society) International Conference

- 7、 Kinetics of Interferon-Gamma Release Assay In Patients With Rheumatoid Arthritis: A Preliminary Report.

(三) 海報

- 8、 臺灣非結核分枝桿菌之分佈。 社團法人台灣醫事檢驗學會 27th 年會，Nov.3-4 2012,台北。
- 9、 全國結核病認可實驗室品質監測與人員認證計畫-結核菌認可實驗室現場訪視結果分析。社團法人台灣醫事檢驗學會 27th 年會，Nov.3-4 2012,台北。。
- 10、 臺灣結核病認可實驗室品質指標調查統計。社團法人台灣醫事檢驗學會 27th 年會，Nov.3-4 2012,台北。。
- 11、 Chin-Chung Shu, Vin-Cent Wu, Jann-Yuan Wang, Feng-Jung Yang, Tai-Shuan Lai, and Li-Na Lee. Surveillance Of Latent Tuberculosis Infection In Long-Term Dialysis Patients: Comparing Mode Of Hemodialysis And Peritoneal Dialysis, Poster in American Thoracic Society 2012 annual meeting (NO. ATS #27304)

(四) 手稿

- 12、 Lee MC, Lee CH, Shu CC, et l: The impact of diabetes mellitus control on developing pulmonary tuberculosis: a nationwide longitudinal study in Taiwan.
- 13、 Lee CH, Lee CM, Shu CC, et al: A nationwide longitudinal study for risk factors of active tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan.
- 14、 Wu VC, Wang CY, Lee CH, et al: A national evaluation of long-term risk of active tuberculosis after acute kidney injury.

- 15、 TY Shih, CY Pai, P Yang, WL Chang, NC Wang, OYP Hu: A Novel Mechanism Underlies the Hepatotoxicity of Pyrazinamide
- 16、 High sensitive multiplex MALDI-TOF MS for Mycobacterium tuberculosis detection and drug resistance prediction
- 17、 Use quantiferon-TB gold in tube to predict latent TB in hematologic malignancy patients in central Taiwan

玖、參考文獻

- Root HF, The association of diabetes and tuberculosis. *New Engl J Med.* 1934; 210:78-127.
- Daryl, M., Ralph, H. (1977) . "Improving patient compliance." *Medical Clinics of North American* 61 (4) : 879-889.
- East and Central African / British Medical Research Council. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study. *Tubercle.* 1986;67:5-15.
- Oluboyo PO, Erasmus RT: The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:135-138.
- Orme, I. M. (1997) . "Progress in the development of new vaccines against tuberculosis. ." *Int J Tuberc Lung Dis* 1: 95-100.
- Dumelle FJ, Hopewell PC. The CDC and the American Lung Association/American Thoracic Society: an enduring public/private partnership. *Centers for Disease Control and Prevention: a century of notable events in TB control: TB Notes Newslett;* 2000. p. 23-7.
- Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033-2038.
- Yu, M.-c., et al., (2000) Impact of Directly Observed Treatment Short-Course for Pulmonary Tuberculosis in Aboriginal Areas. *胸腔醫學*, 15 (1) : 22-28.
- Mori Y, Nagamine K, Tomita N, et al: Detection of loop-mediated isotherma amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem Biophys Res Commun* 289:150-4, 2001
- Camus JC, Pryor MJ, Medigue C, et al: Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 148:2967-73, 2002
- Sharnprapai S, Miller AC, Suruki R, et al. Genotyping analyses of tuberculosis cases in U.S.- and foreign-born Massachusetts residents. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1239-45.
- Chang Y-F, Jiao W, Liu X, Chen Y-H, Layne MD, Yet S-F. 2003. Identification of a CARG-independent region of the cysteine-rich protein 2 promoter that directs expression in the developing vasculature. *Am J Physiol: Heart and Circulatory Physiology*, 285:H1675-83.
- Garcia de Viedma, D.(2003). Rapid detection of resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review discussing molecular approaches. *Clin Microbiol Infect* 9:349-59.
- Brzostek, A., A. Sajduda, T. Sliwinski, E. Augustynowicz-Kopec, A. Jaworski, Z. Zwolska, and J. Dziadek. 2004. Molecular characterisation of streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Poland. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:1032-5.
- Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, et al: Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 38:754-6, 2004
- Cruciani M, Scarparo C, Malena M, et al: Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 42:2321-5, 2004
- Varma-Basil M, El-Hajj H, Colangeli R, et al. (2004). Rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from India and Mexico by a molecular beacon assay. *J Clin Microbiol* ; 42:5512-16.
- Coll P., Aragon L.M., Alcaide F., et al. 2005. Molecular analysis of isoniazid and rifampin

- resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered from Barcelona. *Microb Drug Resist* 11:107-114.
- Espasa M, Gonzalez-Martin J, Alcaide F, et al. (2005). Direct detection in clinical samples of multiple gene mutations causing resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampicin using fluorogenic probes. *J Antimicrob Chemother* ; 55:860–65.
- Flores LL, Pai M, Colford JM Jr, Riley LW. (2005) In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol*; 5:55.
- Gryadunov D, Mikhailovich V, Lapa S, et al. (2005) Evaluation of hybridisation on oligonucleotide microarrays for analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect*; 11:531–9.
- Herrera-Leon, L., T. Molina, P. Saiz, J. A. Saez-Nieto, and M. S. Jimenez. (2005). New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 49:144-7.
- Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T, et al. (2005) Use of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol* ; 43:3699–3703.
- Jou, R., C. Y. Chiang, and W. L. Huang. (2005). Distribution of the Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Clin Microbiol* 43:95-100.
- Jou, R., H. Y. Chen, C. Y. Chiang, M. C. Yu, and I. J. Su. (2005). Genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates and identification of 11 novel *rpoB* alleles in Taiwan. *J Clin Microbiol* 43:1390-4.
- Saribas Z, Yurdakul P, Alp A, (2005) . Gunalp A. Use of fluorescence resonance energy transfer for rapid detection of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Int J Tuberc Lung Dis*; 9:181–7.
- Aragon LM, Navarro F, Heiser V, Garrigo M, Espanol M. Coll P. (2006) Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid or rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays. *J Antimicrob Chemother*; 57:825-31.
- Bang, D., A. Bengard Andersen, and V. O. Thomsen. 2006. Rapid genotypic detection of rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* directly in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 44:2605-8.
- Jou, R., P. C. Chuang, Y. S. Wu, J. J. Yan, and K. T. Luh. (2006). Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 12:871-2.
- World Health Organization, (2006) ."The Global Plan to stop TB, Actions for life-towards a world free of tuberculosis. " Geneva:.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- Caws M, Tho DQ, Duy PM, Lan NT, Hoa DV, Torok ME, Chau TT, Chau NV, Chinh NT, Farrar J. (2007)PCR-restriction fragment length polymorphism for rapid, low-cost identification of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.*; 45: 1789-93.
- Caws M, Thwaites GE, Duy PM, Tho DQ, Lan NT, Hoa DV, Chau TT, Huyen MN, Anh PT, Chau NV, Chinh TN, Stepniewska K, Farrar J. (2007). Molecular analysis of *Mycobacterium tuberculosis* causing multidrug-resistant tuberculosis meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 202-8.
- Chan RC, Hui M, Chan EW, Au TK, Chin ML, Yip CK, AuYeang CK, Yeung CY, Kam KM, Yip PC, Cheng AF. (2007) Genetic and phenotypic characterization of drug-resistant

- Mycobacterium tuberculosis isolates in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother.*; 59: 866-73.
- Jen-Jyh Lee, Rong-Lun Wu, Yeong-Sheng Lee, Yi-Chun Wu, Chen-Yuan Chiang. Treatment outcome of Pulmonary Tuberculosis in Eastern Taiwan-an Experience at a Medical Center. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 25-30.
- Wu B, Huang C, Kato-Maeda M, et al: Messenger RNA expression of IL-8, FOXP3, and IL-12beta differentiates latent tuberculosis infection from disease. *J Immunol* 178:3688-94, 2007
- Anonymous: Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing., Geneva, Switzerland: WHO, 2008
- Costa MG, Marly Filho CF, Sena JF, Salem J and de Lima MO, Automatic identification of mycobacterium tuberculosis with conventional light microscopy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference* 2008; 382–385.
- Drug-Resistant Tuberculosis – A survival guide for clinicians (2nd ed.) Francis J. Curry National Tuberculosis Center 2008 www.nationaltbcenter.edu/drtb
- WHO/IUATLD: Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance: Anti-Tuberculosis drug resistance in the world. WHO/HTM/TB Report No.4 Annex 9:394, 2008
- Green C, Huggett JF, Talbot E, et al: Rapid diagnosis of tuberculosis through the detection of mycobacterial DNA in urine by nucleic acid amplification methods. *Lancet Infect Dis* 9:505-11, 2009
- Sun YN, Wang YY, Chang SC, Wu LW and Tsai ST, Color-Based Tumor Tissue Segmentation for the Automated Estimation of Oral Cancer Parameters. *Microscopy Research and Technique* 2009; 73:5-13.
- Wu MH, Chiang CY, Jou R, Chang SY, Luh KT: External quality assessment of sputum smear microscopy in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:606-12.
- Blanc L, Falzon D, Fitzpatrick C, Floyd K, Garcia I, Gilpin C, et al. Global tuberculosis control 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
- Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC Annual Report 2011. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2010.
- Guidelines for ATC and DDD assignment 2011. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2010. Available from: <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>.
- Lee SS, Chou KJ, Dou HY, Huang TS, Ni YY, Fang HC, Tsai HC, Sy CL, Chen JK, Wu KS, Wang YH, Lin HH and Chen YS. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1451-1457.
- Public Assistance Act. 7th ed. Taipei, Taiwan (R.O.C): Ministry of the Interior; 2010.
- Tostmann A, et al., Xanthine oxidase inhibition by allopurinol increases in vitro pyrazinamide-induced hepatotoxicity in HepG2 cells. *Drug Chem Toxicol.* 2010, 33, 325-328.
- WHO report: Global tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
- A Cattamanchi, R Smith, KR Steingart, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2011;56:230-8.

- B. Yang, X.W., H. Li, G. Li, Z. Cao and X. Cheng, Comparison of loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Letters in Applied Microbiology*, 2011. 53: p. 525–531.
- Banach DB and Harris TG. Indeterminate QuantiFERON(R)-TB Gold results in a public health clinic setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1623-1630.
- Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, Filippetti M, Toma L, Latini A, Di Cecio M, Giuliani A, Vocaturo A, Trento E, D'Agosto G, Francesconi F, Cataldo A, Vento A, Cilenti V, Berardesca E, Ameglio F, Cordiali Fei P, Ensoli F. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011; 25:213-20.
- Bureau of National Health Insurance. The National Health Insurance Statistics. 2011 [updated 2011/3/25]; Available from: http://www.nhi.gov.tw/English/webdata/webdata.aspx?menu=11&menu_id=296&webdata_id=1942&WD_ID=296.
- Chang, C. W., M. H. Wu, P. C. Chuang, and R. Jou. 2011. Characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan: a population-based study. *Infect Genet Evol* 11:633-9.
- Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Tsay W, Huang SY, Tang JL, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis*. 2011;11:324.
- Chen YC, Chin CH, Liu SF, Wu CC, Tsen CC, Wang YH, et al. Prognostic values of serum IP-10 and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis. *Dis Markers*. 2011;31(2):101-10.
- Feng JY, Su WJ*, Chiu YC, Huang SF, Lin YY, Huang RM, Lin CH, Hwang JJ, Lee JJ, Yu MC, Yu KW, Lee YC. Initial Presentations Predict Mortality in Pulmonary Tuberculosis Patients - A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2011;6(9):e23715
- Frahm M, Goswami ND, Owzar K, Hecker E, Mosher A, Cadogan E, et al. Discriminating between latent and active tuberculosis with multiple biomarker responses. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011 May;91(3):250-6.
- G. R. Tintinger, J.J.v.d.M., H. Fickl, P. Rheeder, C. Feldman, R. Anderson, Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in sputum of patients with community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011. 11.
- Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host "sees"? *Immunol Res*. 2011 Aug;50(2-3):202-12.
- Henrik Mueller, K.C.F., Klaus Magdorf, Christian A. Ganoza, Ulrich Wahn, Ute Guhlich, Cornelia Feiterna-Sperling, Stefan H. E. Kaufmann, Granulysin-Expressing CD4+ T Cells as Candidate Immune Marker for Tuberculosis during Childhood and Adolescence. *PLoS ONE*, 2011. 6(12).
- Hongxiu Wang, J.Y., Jinghui Yang, Rongliang Gao, Jinming Liu, Clinical diagnostic utility of adenosine deaminase, interferon-g, interferon-g-induced protein of 10 kDa, and dipeptidyl peptidase 4 levels in tuberculous pleural effusions. *h e a r t & l u n g*, 2011: p. 1-6.
- Huang, W. L., H. Y. Chen, Y. M. Kuo, and R. Jou. 2009. Performance assessment of the GenoType MTBDRplus test and DNA sequencing in detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 47:2520-4.
- Jean, S. S., and P. R. Hsueh. 2011. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J*

- Antimicrob Agents 37:291-5.
- Kim KH, Lee SW, Chung WT, Kim BG, Woo KS, Han JY, Kim JM. Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents. *Korean J Lab Med.* 2011; 31:271-8.
- Ling DL, Liaw YP, Lee CY, Lo HY, Yang HL, Chan PC.: Contact investigation for tuberculosis in Taiwan contacts aged under 20 years in 2005. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jan;15 (1) :50-5.
- Luh K-T, editor. Taiwan guidelines for TB diagnosis and treatment. Taipei: Center for Disease Control, Executive Yuan, Taiwan (R.O.C.) 2011.
- Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, Angelberger S, Novacek G, Mikulits A, Vogelsang H, Reinisch W. Predictors of indeterminate IFN- γ release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest.* 2011 ;41(10):1071-6.
- T.-K. A. Chou, S.-C. Chu, C.-S. Cheng, C.-L. Young, C.-L. Huang, and L.-P. Wang, "Portable Sub-ppbv VOC Analysis System for Breath Test Applications," Breath Analysis Summit Conference, Parma, Italy, 2011
- Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D. et al.: Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
- Wang F, Shen H, Guan M, et al: High-resolution melting facilitates mutation screening of rpsL gene associated with streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Res* 166:121-8, 2011
- WHO REPORT 2011 | GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL.
- Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jan;15(1):125-30.
- Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, Sung FC, Chen CY. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011;6(1):32-7.
- Al-Ateah SM, Al-Dowaidi MM, El-Khizzi NA.: Evaluation of direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory and non-respiratory clinical specimens using the Cepheid Gene Xpert system. *Saudi Med J.* 2012; Oct 33(10):1100-5.
- Alsleben N, Ruhwald M, Russmann H, Marx FM, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma inducible protein 10 as a biomarker for active tuberculosis and latent tuberculosis infection in children: a case-control study. *Scand J Infect Dis.* 2012 Apr;44(4):256-62.
- Fong KS, Tomford JW, Teixeira L, Fraser TG, van Duin D, Yen-Lieberman B, Gordon SM and Miranda C. Challenges of interferon-gamma release assay conversions in serial testing of health-care workers in a TB control program. *Chest* 2012;142:55-62.
- Javier O. Jurado, V.P., Ivana B. Alvarez, Delfina Peña, Ana I. Rovetta, Nancy L. Tateosian, Horacio E. Romeo, Rosa M. Musella, Domingo Palmero, H. Eduardo Chuluyán and Verónica E. García, IL-17 and IFN- γ expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *Journal of Leukocyte Biology,* 2012. 91(6): p. 991-1002.
- Luo YH, Wu CH, Wu WS, Huang CY, Su WJ, Tsai CM, Lee YC, Perng RP, Chen YM. Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs. *J Thorac Oncol.* 2012 ;7(2):299-305.
- Oni T, Gideon HP, Bangani N, Tsekela R, Seldon R, Wood K, Wilkinson KA, Goliath RT, Ottenhoff TH, Wilkinson RJ. Smoking, BCG and Employment and the Risk of

- Tuberculosis Infection in HIV-Infected Persons in South Africa. PLoS One. 2012;7(10):e47072.
- Ruhwald M, Aabye MG, Ravn P. IP-10 release assays in the diagnosis of tuberculosis infection: current status and future directions. Expert Rev Mol Diagn. 2012 Mar;12(2):175-87.
- Su KY, Chen HY, Li KC, et al: Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 30:433-40, 2012
- Y. R. Fu, Z.J.Y., S. Z. Guan, S. Y. Zhang and M. Li, Proteomic analysis of sputum in patients with active pulmonary tuberculosis. Clin Microbiol Infect, 2012.
- 白冠壬 (1997). "結核病治療最新趨勢." 慢性病防治通訊 41.
- 李如萍、邱艷芬. 肺結核病人的服藥遵從性。護理雜誌 1998;45:63-68。
- 行政院衛生署疾病管制局：90年結核病防治年報。2003。行政院衛生署疾病管制局 (2002). "結核病防治工作手冊." 台北：行政院衛生署疾病管制局。
- 蘇維鈞 (2002). "結核病診斷技術之最新進展" 臨床醫學 49: 118-22.
- 李仁智、李俊年、索任、姜義新、林智斌、林等義、蔡永川 (2003). "Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis in Eastern Taiwan." 慈濟醫學雜誌 15 (4) : 229-234.
- 胡漢忠、林昌生、曹昌堯、蔡熒煌、謝孟哲 (2003). "Antituberculosis Drug Overdose-Induced Multiple Organ Failure: A Case Report and Literature Review." 胸腔醫學 18(1) : 64-68.
- 索任 (2003). "臺灣防癆工作回顧." 感染控制雜誌 13 (3) : 173-179.
- 梁庭繼、盧建泰、凌昌明、李超群、張寶源、李世傑、嚴寶勝、周紹賓 (2003). "Imaging of Renal Tuberculosis in Eastern Taiwan: Correlation with Clinical Course and Different Communities." 高雄醫學科學雜誌 19 (6) : 271-277.
- 謝家如、林麗嬋 (2003). "結核病與個案管理模式." 護理雜誌 50 (2) : 77-81.
3. 李仁智. 山地鄉結核病傳染模式之調查研究。行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫，2004。
- 江振源、許至仁、黃瑞明、林道平、陸坤泰 (2004). "Antituberculosis Drug Resistance among Retreatment Tuberculosis Patients in a Referral Center in Taipei" 臺灣醫學會雜誌 103 (6) : 411-415.
- 李仁智. 山地鄉結核病傳染模式之調查研究。行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫，2004。
- 莊志杰、許玫玲 (2004). "臺灣結核病防治政策與相關議題：組織發展與通報政策變革." 臺灣公共衛生雜誌 23 (4) : 292-296.
- 楊朝凱、林鴻銓、李岡遠、林恕民、余志騰、郭漢彬 (2004). "The Effects of Ciprofloxacin on Chest Radiographic Regression in Patients with Drug Intolerance or Resistant Tuberculosis" 長庚醫學 27 (4) : 292-299.
- 廖永祥、薛博仁、余忠仁、王淑寬、楊泮池、陸坤泰 (2004). "Drug Resistance Pattern of Mycobacterium tuberculosis in a University Hospital in Taiwan, 1998-2002." 臺灣醫學會雜誌 103 (9) : 671-677.
- 劉尊榮、陳昶華、蕭如華、楊祖光、蔡人文、馮長風 (2004). "Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis Complex in Central Taiwan" 微免與感染雜誌 37 (5) : 295-300.
- 蔡幸真、廖永祥、陳映蓉、高純琇、余忠仁、陸坤泰 (2004). "Management of Anti-tuberculosis Drug-related Hepatotoxicity: Comparison of the Fluoroquinolone-

- containing Regimen and Re-challenge with the Standard Regimen." 胸腔醫學 19 (6) : 453-462.
- 鄭舒倬、黃婉瑩、莊意芬、劉勝芬、索任、陳重達 (2004). "醫療人員結核菌素測驗陽性之意義." 感染控制雜誌 14 (3) :140-149.
- 謝廷徽、陳培哲、高嘉宏 (2004). "結核治療藥物之肝毒性." 當代醫學 31(7): 542-548.
- 江宜平、郭麗芳、陳志榮 (2005). "Detection of Mycobacterial Infection in Paraffin-Embedded Pathologic Tissues by DNA Polymerase Chain Reaction: Comparison with Conventional Histochemical Stain " 中臺灣醫學科學雜誌 10 (1) : 25-31.
- 胡曉雲、蔡文正、龔佩珍 (2005). "肺結核病患未完成治療原因探討." 臺灣公共衛生雜誌 24 (4) :348-359.
- 徐川洲、沈光漢、許正園 (2005). "Delayed Treatment and Management of Active Tuberculosis in a Medical Center in Taiwan." 胸腔醫學 20 (6) : 517-523.
- 郭金龍、李惠中、葉千涼 (2005). "快速結核菌檢驗與傳統結核菌檢驗方法之比較." 中華民國醫檢會報 20 (2) :39-44.
- 陳鳳鈴、張嘉蘋 (2005). "運用賦權照顧一位肺結核病患及家屬於手術前後之護理過程." 慈濟護理雜誌 4 (2) :96-104.
- 趙守典 (2005). "結核病的實驗室診斷法以及分子生物學的應用." 臺灣醫界 48 (9) : 20-22.
- 黃建中、吳攻華、陳盟勳、蘇勳璧、吳和生、周如文 (2006). "臺灣地區醫療院所結核菌檢驗狀況調查." 疫情報導 22 (4) :241-251.
- 高瑋蘋. 台灣原住民結核病問題的形成：一個歷史的分析。國立成功大學公共衛生研究所碩士論文，2010年1月。
- 鄭心宜、章淑娟、李仁智、賴佩秀、李永盛、江振源、林智斌. 東台灣肺結核病個案管理改善病人之治療結果. 醫療品質雜誌 2010年5月號 第4卷第3期。

拾、附錄

一、民眾防治教育新聞報導

報導 1：「糖尿病患肺結核潛伏感染率 比一般人高六倍」新聞稿 附錄-001
媒體露出報告

報導 2：「國產結核病四合一新藥研發成功 結核病患不用再吞 附錄-023
千餘顆藥」新聞稿媒體露出報告

報導 3：「延遲治療結核病 慢性阻塞性肺病 COPD 發生率增為兩 附錄-049
倍半」新聞稿媒體露出報告

二、各子計畫成果報告附冊

- 1-1：肺結核復發率及其危險因子：結合醫院資料與健保資料庫的世代研究 附錄-071
- 2-1：優化核酸質譜儀平台偵測結核分枝桿菌基因突變及其臨床應用 附錄-117
- 2-2：痰液之肺結核快速檢測試劑之開發 附錄-149
- 2-3：利用偵測人體呼氣中揮發性有機氣體生物標記研發快速、準確及可攜式肺結核診斷新技術 附錄-171
- 2-4：結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究 附錄-195
- 3-1：以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用 附錄-239
- 3-2：低副作用高劑量 Isoniazid 之研究與開發 附錄-287
- 3-3：抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol 代謝酵素基因多型性與其毒性代謝物之相關性研究 附錄-323
- 3-4：市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較 附錄-347
- 4-1：結核病高危險族群之潛伏結核感染治療照顧準則與方案 附錄-387
- 4-2：建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者，預防感染肺結核方案 附錄-397
- 4-3：腎衰竭和血液及腹膜透析患者潛伏結核感染情形及接受潛伏結核感染治療觀察 附錄-421
- 4-4：肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染之診斷價值評估 附錄-501
- 4-5：類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療 附錄-553
- 4-6：血癌與淋巴癌潛隱性結核病患治療與後續追蹤研究 附錄-565
- 5-1：東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫 附錄-653
- 5-2：南投山地鄉結核病接觸者防治計畫 附錄-685
- 6-1：評估與精進快速檢測（Geno Type）抗藥性結核菌技術的敏感性與最佳使用時機並執行檢體服務 附錄-727
- 6-2：全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較 附錄-757

