

計畫編號：MOHW105-CDC-C-315-123104

衛生福利部疾病管制署 105 年署內科技研究計畫期末成果報告

結核菌特性與結核病診斷、臨床及流行病學整合分析

研究報告

執行機構：行政院衛生署愛滋及結核病組

計畫主持人：周如文

研究人員：莊珮君、江亭誼、吳玫華、黃偉倫、林宛璇、

范芯芄、陳慶瑜、翁瑞芸、林更酉

執行期間：104 年 1 月 1 日至 105 年 11 月 15 日

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本

署同意*

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
壹、中英文摘要	(5)
貳、本文	
一、前言	(11)
二、材料與方法	(14)
三、結果	(17)
四、討論	(39)
五、結論與建議	(46)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(48)
七、參考文獻	(50)
八、圖、表	

表一	核酸增幅檢驗工具在結核病診斷之角色	(53)
表二	Characteristics of 151 confirmed multidrug-resistant tuberculosis cases in northern Taiwan, 2007-2009	(55)
表三	Clusters and unique <i>Mycobacterium tuberculosis</i> strains determined by spoligotyping and MIRU-VNTR 24 loci methods of 151 isolates(58)	
表四	Correlation of characteristics and treatment outcomes of MDR-TB cases enrolled in treatment consortium in northern Taiwan, 2007-2009	(63)
表五	Association of drug-resistance with spoligotype and treatment outcomes of 124 multidrug-resistant tuberculosis patients enrolled in the treatment consortium in northern Taiwan	(65)
表六	Association of mutations in genes conferring isoniazid and rifampicin drug-resistant with clustering rate and treatment outcomes	(67)
表七	Multivariate analyses of risk factors associated with treatment outcomes of 124 MDR-TB cases in northern Taiwan, 2007-2009	(68)
表八	Characteristics of 474 confirmed multidrug-resistant tuberculosis cases in northern Taiwan, 2012-2015	(69)
表九	Correlation of the characteristics and treatment outcomes of 457 MDR-TB cases in northern Taiwan, 2012-2015	(71)
表十	Characteristics of 474 MDR-TB cases, 2012-2015	(73)

表十一 Cluster analysis of 474 MDR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolates, 2012-2015	(74)
表十二 Analysis of 249 MDR isolates in 70 clusters, 2012-2015	(75)
表十三 Cluster analysis of MDR isolates combined with genotypic and phenotypic drug resistance results, 2012 to 2015	(76)
表十四 Characteristics of 4,190 uploaded isolates	(82)
圖一 Distribution of 24 major clusters	(86)
圖二 Geographical distribution of 24 major clusters by spoligotypes	(87)
圖三 Age group distribution of 24 major clusters	(88)
圖四 Characteristics of 32 clusters in Taipei area	(89)
圖五 Characteristics of 15 clusters in Northern area	(90)
圖六 Characteristics of 21 clusters in Central area	(91)
圖七 Characteristics of 22 clusters in Kao-Ping area	(92)
圖八 Characteristics of 13 clusters in Eastern area	(93)
圖九 Distribution of clusters in aboriginal regions	(94)

摘要

結核病(tuberculosis, TB)是臺灣個案最多的傳染病，也是公共衛生上嚴峻的挑戰。結核病主要是個人經由飛沫感染結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)後所致。依據 2013 年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)年報，2012 年全球有 860 萬新結核病例。2012 年 WHO 更估計約有 300 萬的結核病例未被通報及得到適當的治療與照護，導致疾病持續在社區中傳播。個案的早期發現及治療甚為關鍵，結核菌生長緩慢，造成傳統細菌學檢驗、鑑定及抗藥性測試需要 6-8 星期才得完成。分子診斷工具的發展與運用日益成熟，須審慎評估及推動臨床分子結核病檢測。此外由於抗藥性的產生，使得防治上更加困難。因此，宜整合分析探討結核菌特性與結核病診斷、臨床及流行病學，以更強化各類結核病的管理及照護機制及有效終止傳播問題。

計畫目的：子計畫一，探討各式商用分子檢驗方法在臨床及公衛方面的適用性後，建議使用指引；子計畫二，以結核菌株基因為主之研究分析，探討與治療成效的關連性；子計畫三，以資料庫分析研究方式，探討尤其是抗藥性結核病及高盛行地區/特殊族群結核病傳播模式分析。

實驗方法：包含個案檢體檢測、菌株核酸鑑定、抗藥基因分析、以基因體學分析抗藥機制；臨床檢體試驗、病人基本及細菌學資料收集等；菌株基因分型、查詢本局中央傳染病系統平台等資料，進行實驗室基因資料庫交叉比對。

研究結果：子計畫一，臺灣已有 31 家實驗室執行結核病分子檢驗，使用 6 種商用試劑。2015 年 1-9 月整體檢驗量約為 18,773 件。本研究嘗試導入 GenoType、Xpert、抗藥基因序列分析等方法，但因該等試劑價昂，建議使用於特殊高危險族群或有症狀個案之檢驗流程。本研究由 2,565 個案中快速檢出 33.6% TB，其中含 47 (5.4%)位個案對 Rifampin 具抗藥性。後續檢出 21 位多重抗藥(multidrug-resistant,MDR) TB 個案，並發現 MDR-TB 個案中 2 位僅對 fluoroquinolones (FLQ)抗藥、另 5 位僅對二線針劑藥物(second-line injectable drugs, SLID)具抗藥性。及並縮短個案診斷時效性至 3-7 天，可以

及時讓醫師考慮使用短程處方的可能性。子計畫二，分析台北區 MDR-TB 特性發現，感染北京株結核菌的 MDR-TB 病人，與 ethambutol 及 streptomycin 抗藥性有顯著相關性。再依據基因分型之分析結果，發現有 23.8% 的 MDR-TB 病人為近期感染所致。然而，菌株之 lineage 特性與最終治療結果不相關。再者，對 rifampin 的抗藥性 *rpoB* 基因，如果是發生於 codon 531 ($p=0.049$)，則有較好之治療結果。由於，已有文獻指出 streptomycin 抗藥與 fitness 相關，會更易造成傳播。再分析 2012-2015 年全部通報個案，>65 歲最多占 33.1%。發現感染北京株結核菌的 MDR-TB 病人，仍與 ethambutol 及 streptomycin 抗藥性有顯著相關性。個案中，11.6% 為 pre-XDR-FLQ、3.6% 為 pre-XDR-SLID 而 1.9% 為 XDR-TB。因子關聯性分析發現，族群、個案分類、糖尿病、抗酸菌塗片陽性及感染菌株基因型別等，皆與治療結果無關。單變相分析顯示，MDR-TB 個案年紀小於 65 歲、女性、單純 MDR 個案相較於 Pre-XDR/XDR，比較可能有較好之治療結果。子計畫三，併用 MIRU(10)與 spoligotype 方法進行基因分型，可大幅提高檢驗效能。除了群聚調查及 MDR 送驗菌株外，並加入自臨床實驗室常規回送之母群體菌株中，進行 10% 之抽樣及重點監測分析，藉以瞭解臺灣結核菌基因型分布及傳播情形。分析 5008 完成基因分型的 MDR 與非 MDR 菌株中，已有 4190 (83.7%) 株完成上傳至中央個案追蹤管理系統。進一步分析發現，1949 (46.5%) 株可歸屬於 573 個 clusters，其中 74 (15.0%) 個為單純 MDR clusters，136 (27.5%) 個為單純非 MDR clusters。顯示造成 MDR 與非 MDR 傳播的菌株基因型仍有不同。另外分析 2012-2015 年 MDR-TB 新案之菌株，並加入一線藥物抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果綜合分析後，發現 MDR-TB cluster 比例由 58.9% 下降至 36.8%，cluster size 也有下降的趨勢。

結論與建議：子計畫一，核酸增幅檢驗工具可替代或增強痰抹片鏡檢法，以使用臨床檢體不需前處理、簡易操作標準化、減少人為操作變異與污染、可接受的價格為選用基準。以 WHO 建議之 GenoType 及 Xpert 快速診斷試劑，建議臨床運用時仍需先考慮先使用於高危險族群或疑似結核病患之 X-光結果及臨床表徵；利用線上通報系統對危險個案自動警示及縮短送驗時程可更增加檢測時效性。此外，二線藥物的分子診斷的落實，除可大幅改善等待藥物敏感性試驗結果時間外，可提早告知醫師個案使用短期

療法之可行性，可有效提升 MDR-TB 的治療與管理。子計畫二，政府主導而以醫院為主體之 MDR-TB 治療團隊，如引用個人化藥物治療及以病人中心之管理，導致良好的治療成果，而且能不受共病之影響。然而台北區 2007-2009 年資料發現，若個案年紀大於 65 歲及感染菌株在 *rpoB* 基因上發生除了 codon 531 之突變，則與 unfavorable outcome 有關；再者，新 MDR-TB 個案佔 54.3%，建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查。但在 2012-2015 年 474 位 MDR-TB 資料發現，高年齡及男女比及新 MDR-TB 個案比率增加，是 MDR 照護管理之負擔，針對特定族群仍須有效策略。子計畫三，藉由持續擴大結核菌抽樣之基因型監測，及搭配流行病學資料，可即時介入阻斷結核病傳播。整合分析病人及菌株特性，進一步了解菌株基因型與抗藥性、傳播力等關聯性，及了解不同基因型在不同的族群或地域上之特性與結核病的傳播關係。建議可藉改善基因分型工具，以正確及精準追蹤感染途徑；使用全基因體序列瞭解個案發病時序性及持續搭配 GIS 以監測 cluster 的變化，納入本署之即時動態監測系統協助確認未察覺的群聚事件。

關鍵字：結核病、結核菌、抗藥性、分子流行病學

Abstract

Aim: Tuberculosis remains a leading notifiable infectious disease in Taiwan. Drug-resistant TB, especially multiple-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), cause complex implications for TB control. Bacteriological diagnosis and research are important for improving the TB control strategies. In this study, we aim to suggest algorithms for adopting molecular rapid tests in clinical and public health use, and to investigate genetic characteristics of MDR *Mycobacterium tuberculosis* and associations with MDR-TB transmission and treatment outcome.

Methods: We conducted survey on application of molecular tests for TB diagnosis. We performed conventional drug susceptibility testing on the first and second-line drugs, *rpoA*, *rpoB*, *rpoC*, *inhA* and *katG* drug-resistance genes sequencing and the Genotype MTBDRplus test for MDR *M. tuberculosis* isolates. The test was parallelly compared with routine smear, culture, identification and drug susceptibility testing. We carried out genotyping and clustering analyses for *M. tuberculosis* isolated from MDR-TB cases. A cluster was defined as at least 2 isolates having identical genotypes. Statistical analyses were performed using the Fisher's exact test.

Results: Subproject 1: There are 31 clinical laboratories provide molecular tests, including 8 commercial tests and in-house PCR, for TB diagnosis. During January to September, 2015, a total of 18,773 tests were performed. We suggested an algorithms to include GenoType, Xpert and gene sequencing for rapid diagnosis and drug susceptibility testing (DST) for among TB high-risk populations, rifampin-resistant (RR) and MDR-TB suspected cases. We were able to report TB/RR/MDR-TB results with 3 working days. The data could be used to design short-course regimens for MDR-TB treatment. Subproject 2: characteristics of 151 patients in northern Taiwan in 2007-2009 (cohort A) and 474 patients in Taiwan in 2012-2015 (cohort B) were analyzed. Treatment outcomes were evaluated. Among 3 cases in 2 cohorts

with comorbidities, 25.8 and 26%% had diabetes mellitus, respectively. Furthermore, 49.5% and 52.7% of patients were infected with Beijing genotype strains. Outcome and predictors was determined for 126 (83.4%) and 457 (96.4%) cases. Factors such as the age group younger than 65 years old, female, simple MDR-TB cases were associated with better outcomes. Subproject 3: Combined with MIRU (10) and spoligotyping methods, the efficiency of genotyping analyses can be dramatically increased. We genotyped all MDR isolates, all suspected outbreak isolates and selected archive isolates. We analyzed 5,008 isolates and uploaded 4,190 (83.7%) genotypes to the TB case management system. Of the 4,190 isolates, 1,949 (46.5%) isolates were in 573 clusters. We found that genotypes were different between MDR and non-MDR clusters. 74 (15.0%) MDR clusters and 136 (27.5%) non-MDR clusters were identified. In this study, we also analyzed 474 MDR case isolates confirmed between 2012 and 2015. Combined with mutations of drug resistance associated genes and results of drug susceptibility testing, the proportion of clustered isolates were decreased from 58.9% to 36.8%. The isolate numbers of clusters also reduced.

Conclusions and suggestions: Subproject 1: Implementation of rapid molecular diagnosis and drug susceptibility testing can improve TB and MDR-TB case finding, treatment and management. Subproject 2: the government-organized and hospital-initiated treatment consortium adopting individualized regimens with a patient-centered management program can result in favorable outcomes in facing the challenge of MDR-TB with an aging population with a high proportion of comorbidities. Furthermore, increasing ratio of new MDR-TB cases suggest the need for stringent control measures including early diagnosis and strengthened contact tracing strategies in Taiwan. Subproject 3: Most of the clusters were notified from families, health care facilities and schools. Enhanced health management, early diagnosis, preventive therapy, infectious control were effective components for preventing TB outbreaks. Molecular epidemiological surveillance of MDR strains is needed to understand the distribution and dynamics of MDR strains and to cease the transmission.

Keywords : Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Drug-resistance, Molecular epidemiology

貳、本文

一、前言

政策或法令依據

依據(1)「傳染病防治法」、(2)行政院 95 年 7 月 7 日院臺衛字第 0950031290 號函核定之「結核病十年減半全民動員計畫」、(3) 2013 年國際專家外部評值的建議、(4) 新一期結核病計畫「以病人為中心的整合照護策略」的規劃中，強化個案發現及優化檢驗診斷的執行方案、及(5) 世界衛生組織(World Health Organization, WHO) Post-2015 Tuberculosis Strategy【1】。

全球及臺灣結核病流行現況

結核病是古老的傳染病，主要是個人經由飛沫感染結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)後所致。依據「2013 年全球結核病年報」指出，全球有 860 萬新結核病例，其中 110 萬(13%)人合併感染 HIV，每年死亡人數為 130 萬，其中含 32 萬(25%)人合併感染 HIV【2】。抗藥性部份，2012 年全球預估至少有 45 萬例多重抗藥性結核病例，有 17 萬人因此死亡。全球大部分的結核病例分布於東南亞(29%)、非洲 (27%) 和西太平洋(19%)地區。2012 年 WHO 更估計約有 300 萬的結核病例未被通報及得到適當的治療與照護，導致疾病持續在社區中傳播。

臺灣地區施行結核病防治多年，疾病盛行率和死亡率已有明顯的下降，然而每年仍有許多新的病例產生。根據「2013 年台灣結核病年報」資料顯示，臺灣 2012 年有 12,338 件確診的新結核病個案，發生率為每十萬人中有 58 例個案【3】。由於結核病在我國仍是一項急待解決的公共衛生問題，疾病管制署執行十年減半計畫，經過 2005-2013 發生數已下降 30%，年齡標準化發生率下降 43.4%。

問題狀況或發展需求

臺灣在結核病防治上，目前仍然有改善延遲診斷、提升治療成效、縮短療程及傳播性調查的需求。計畫主要目標是如何引進及運用有效新診斷工具及新藥物，以解決個案發現及達成治癒比率。

臺灣結核病的快速檢驗

WHO 認為全世界結核病的實驗室診斷尚存嚴重缺點，例如現行的檢驗方法需要數週才能得到最終的結果，這可能導致病人在此期間內，得不到治療或接受無效的治療。可能持續造成社區傳播，並可能導致多重抗藥性結核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的發生【4, 5】。臺灣在臨床檢驗上，已使用液態培養系統及免疫色層分析鑑定方法，可大幅縮短結核菌培養及鑑定的時間。目前，部分認可實驗室在 28 天內新案的診斷完成比例約 70-80%。至於，後續傳統抗藥性試驗則約須再 4 週才有結果。因此，直接由檢體進行快速分子試驗，是結核病檢驗趨勢【6, 7】。現階段認可實驗室所使用的檢驗方法有：晶宇結核分枝桿菌群檢驗試劑套組及生物晶片檢測平台、“必帝”結核桿菌測試劑(未滅菌)、羅氏達可結核桿菌測試劑、亞洲基因結核分枝桿菌核酸探針檢驗試劑、賽沛結核分枝桿菌檢測試劑組、FastSure TB Rapid Test (晶宇結核抗藥檢驗及分枝桿菌分型試劑套組)等；此外，也有開發中的抗藥性晶片【8】。然而，各家實驗室檢驗及醫療端的使用時機卻不一，無法明確瞭解分子檢驗在台灣臨床診斷的施行效益。

WHO 也在全球推行鑑定及抗藥性整合試劑，運用於結核病防治。如：2008 年推薦以線性核酸探針(line-probe)技術發展出的針對 *rpoB* 與 *katG* 基因之商品化試劑組 Genotype MTBDR (Hain Lifescience GmbH, Germany)【6, 9, 10, 11,12】；後續在 2012 年推薦即時定量 PCR 系統的 GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, USA)檢測方法【13,14】。分子檢驗可提高結核病患者的早期發現，以進行即時治療，革新性的實驗室診斷已不可或缺。分子檢測的全面運用於結核病防治計畫，除了可以使結核病患者受益外，結核病防治工作中的相關策略(measures)，也將隨而予以更新，如不同地區或不同人群的診斷流程、患者的定義及報告登記等。

本計畫將瞭解及完成：分子檢測方法與現行的結核病傳統檢驗方法(如：抗酸菌塗片鏡檢及培養)進行診斷能力(performance)比較評估；分子檢測介入後，與現行的結核病傳統檢驗方法，在結核病診斷、治療及防治所有成本異同，及制定使用時機、流程及指引。

探討結核菌特性與治療成效

臺灣仍屬於中度結核病發生率地區。為了有效降低結核病的發生，除了治癒已發病的病人外，可進行接觸者及疑似群聚事件確認，阻斷傳播鏈以避免再傳染。本署所邀請國外專家進行臺灣結核病防治成果外部評核時，也強烈建議有效監控母群體結核菌株基因型分布，以加強結核病群聚事件的流行病學調查與監控，才能達到防治結核病傳播的目標。以 MDR-TB 為主，綜合探討個案特質、菌株性質及治療結果間的關連性【15,16】。年齡 65 以上 ($p < 0.01$)及 BMI < 18.5 ($p = 0.01$)與治療不佳有顯著關連性【17】。本計畫將進一步整合探討菌株特性(基因及抗藥性等)與治療之關連，並後續回溯擴大分析臺灣設置 MDR-TB 治療團隊後之個案。

與防疫工作之相關性

針對現階段結核病防治之問題評析中，因為無法提供適切的快速診斷工具，造成「臨床診治延遲」，提出科學性證據，訂定符合臨床需求及經濟效益之使用指引，縮短臨床診斷時差，加速高風險族群個案之發現，及早治療及降低社區傳播。此外，在「優化檢驗診斷及服務品質」方面，逐步擴大結核菌基因分子資料庫之對象及結合結核病個案居住地以資訊管理系統進行整合分析，提高可能之聚集事件之偵測效能及結核病傳播動態監測。透過本計畫若能積極有效整合細菌學與臨床資訊，則可了解治療成效及相關因子，提供診治及公衛調查時更多佐證。

二、材料與方法

(一) 材料及試劑

1. 由 ATCC 等機構購置之標準分枝桿菌株及醫療院所結核病實驗室分送至疾病管制署進行複驗及寄存之結核菌株(含 MDR 及 XDR 等抗藥性菌株)。
2. 選取合適之分子檢驗試劑(含 WHO 推薦之方法)，進行資料分析及實測。

(二) 研究及實驗方法

子計畫一 分子診斷試劑評估及指引制定

1. 收集結核病分子檢測方法資料。
2. 方法適用性評估
 - 2.1 菌株收集及分離：將菌株次培養於 Löwenstein-Jensen 培養基或 MGIT 液態培養管，進行增菌與純化。
 - 2.2 菌種鑑定及抗藥性分析：進行分子方法測試，結核菌群鑑定、結核菌群/分枝桿菌鑑別診斷、結核菌抗藥性分析等。
 - 2.3. 差異分析：
 - (1) 將菌液利用 IS6110 存在於結核菌群的專一性插入序列 (insertion sequence, IS) 特性，以即時定量聚合酶連鎖反應 (real-time PCR) 為技術平台，設計具有對結核菌群 IS6110 專一性的引子，並針對 IS6110 產物設計具有專一性的 Taqman[®] 核酸探針，進行聚合酶連鎖反應與螢光標記核酸探針的雜交反應，以鑑定為結核菌或非結核分枝桿菌。
 - (2) 基因序列分析
在菌株差異分析部分，若晶片結果與臨床不符，將利用 16S sequencing 或其他市售試劑進行平行測試。

子計畫二 細菌學、臨床及公衛資料庫分析

透過分析送驗至本署分枝桿菌實驗室之多重抗藥結核菌株個案，及其「傳染病個

案通報系統」及「中央傳染病追蹤管理系統」中個案治療及管理資料，完成臺北區多重抗藥菌株分析，再根據該分析模式，利用 Epi Info 軟體擴大進行臺灣各區多重抗藥性菌株基因特性及臨床治療成效關聯性分析。

子計畫三 多重抗藥性結核菌株基因特性分析

1. 本署「中央個案追蹤管理系統」資料下載分析及菌株收集比對

自本署中央個案追蹤管理系統查詢 2012 至 2015 年各年 MDR 結核病新案登記清冊及基本資料，並比對各年送驗 MDR 複驗菌株，進行資料彙整與分析。另並同時執行 2013 至 2016 年送驗疑似群聚事件比對菌株及合約實驗室回送保存的抽樣菌株進行基因型分析。2013、2014、2015 年回送保存菌株分別為 5439、4611、5276 株，抽樣十分之一進行基因型分析。2016 年 1 至 6 月回送保存菌株 2820 株，除執行抽樣十分之一菌株進行分析外，並針對台北區、北區、中區、高屏區、東區之合約實驗室包括萬芳、聯合昆明、部彰、彰基、義大、慈濟回送菌株進行一人一株的監測分析。

2. spoligotyping 基因型分析

依據 Kamerbeek 方法，首先將菌株以商業化套組 (Ocimum Biosolutions) 進行聚合酶連鎖反應以放大基因組中之直接重覆 (direct repeat) 片段，放大後之螢光產物與預先標定有 43 個 spacer 的探針之尼龍膜進行雜交 (hybridization)，最後使用 X 光片偵測 spacer 之有無。Spoligotype 分類依國際準。基因型為 Unknown 者，乃國際 SITVIT 資料庫尚未定義的型別，而 undefined 者則為該 spoligotype pattern 未見於 SITVIT 資料庫中

3. MIRU(10)基因型分析

Multiplex PCR 引子分成 3 組，每一組 PCR 引子端分別以不同螢光染劑 (FAM、VIC、NED、PET) 標示，每一 PCR 反應包含 50 to 200 ng 的 DNA、2x master mix、與 0.02-0.1 μ M primers (each)，PCR 反應條件為：95°C，10 min，1 cycle；95°C，1 min，59°C，1 min，72°C，2 min，35 cycles；72 °C，8 min，1 cycle。

將 PCR 產物加入 70 μ l H₂O 進行 8 倍稀釋，稀釋完之產物取 2 μ l 與 10 μ l LIZ1200 size standard 混合以 ABI3500 進行分析。並根據 PCR 產物大小換算相對應 repeat 數。

4. 數學演算分析

Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 基因型的實驗資料以 BioNumerics® 4.61 版進行輸入及分析。

三、研究結果

(一) 快速診斷工具最適化使用分析

分子快速檢驗工具在結核病檢驗實務上，在臺灣已使用數年。目前在認可實驗室已普遍使用，2015 年 1-9 月已運用於檢測 18,773 件檢體。使用 6 種商用試劑: 17 家使用羅氏達可結核桿菌測試劑、11 家使用 GeneXpert Dx (賽沛)、9 家使用晶宇結核分枝桿菌群檢測試劑套組及生物晶片檢測平台 DR.MTBC Screen™ IVD kit(晶宇)、2 家使用 FastSure TB Rapid Test、2 家使用亞洲基因結核分枝桿菌核酸探針檢驗試劑、1 家使用必帝結核菌測試劑(未滅菌)；及 2 家使用 in-house PCR。此外，2015 年疾管署開始提供的 MDR 菌株二線藥物及 PZA 快速分子檢測，已使用 gene sequencing 檢測 42 件菌株檢體及 GenoType MTBDR sl v2 檢測 20 件痰檢體。時效性上，菌株報告中位數為 4 天(1-10 天)，痰檢體為當天(0-7 天)。

新工具也持續發展及商業化中，然如何依資源及實驗室量能，選擇最佳工具並導入現行結核病診治之流程中，尚未有明確之建議指引。因此，本研究進行檢驗工具發展趨勢、近況及運用之探討，並依以現有實證為基礎，建議分子快速檢驗工具使用之流程。首先收集世界衛生組織(World Health Organization, WHO)已建議分子診斷工具(HAIN-GenoType 及 Xpert MTB/RIF)之相關指引及文獻，新診斷工具創新基金會(FIND)新結核病檢驗工具發展藍圖及及文獻，及商用試劑(LAMP, Ustar, Alere, Abbott 等)供應商說明及資料(表一)。

利用核酸擴增技術分子檢驗方法(Nucleic acid amplification test, NAAT)快速偵測結核菌、分型、抗藥性菌株及突變偵測，是結核菌診斷之趨勢，目前有多種商用分子檢驗工具被研發出來，以操作方法與複雜度可區分 5 類(表一)，但診斷能力仍在大規模驗證研究階段，亦為 WHO 認可與各國認證之基礎。在半自動或自動化整合型診斷平台，具中高檢測效能，但是硬體設備昂貴，WHO 未提供對應用到結核病防治之指引，目前尚無產品獲得 WHO 之認可，但多已通過 CE-IVD (European conformity-in vitro diagnostic) 之認可。Autonomous 核酸增幅檢驗以各式 real-time PCR 為主，需要複雜

設備、試劑儲存條件，仰賴手動設定與技術性操作，仍欠缺診斷能力之數據與導入結核病診斷之指引。而直線探針分析法(Line-Probe assays, LPAs)可快速偵測結核菌抗藥基因之突變，在繼 2008 年 WHO 推薦之 GenoType MTBDRplus v1.0 (Hain Life-Science)，目前已推出第二代 GenoType MTBDRplus v2.0 assay，透過 PCR 方法學之改進增加敏感度用於痰塗片陰性檢體，已在 3 個 WHO 國際參考實驗室(德國、南非與烏干達)完成兩階段診斷能力評估。此外 Cepheid 將在 2016 年將推出卡匣式之電池供電平台 GeneXpert Omni，為攜帶式之分子診斷系統，可提供資源有限的環境使用。另一方面值得關注的是 Eiken Loopamp™MTBC，已完成多個國家診斷能力評估結果，並於 2015 年 6 月進入 WHO STAG-TB 委員會審查階段。其他研發產品包括改善樣品製備平台(Molbio Diagnostics、Epistem)，發展與提高測試能力之平台等(Molbio Diagnostics)。

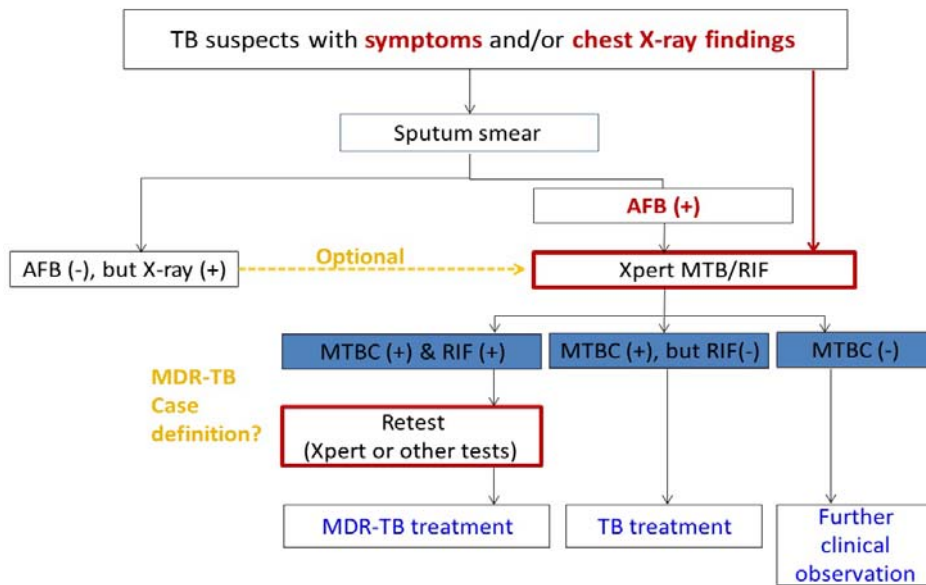
核酸增幅檢驗工具可替代或增強痰抹片鏡檢法，以使用臨床檢體不需前處理、簡易操作標準化、減少人為操作變異與汙染、可接受的價格為研發目標，目前的商用產品仍無法超越 Xpert 的主導地位，且在臨床上之診斷能力仍須大規模的驗證研究方可獲得許可認證。

爰此，首先依據現有臨床評估及公衛使用之結果，建議 GenoType 及 Xpert MTB/RIF 試劑之臨床診治使用流程：

1. Xpert MTB/RIF 試劑運用於結核病診斷

對於一般 TB 個案之快速診斷，建議 Xpert 可使用於已有臨床症狀及/或胸部 X-光有 findings 的個案，當 AFB smear 結果為(1)陽性：則即刻使用 Xpert 檢測，結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陽性，則建議再以 Xpert 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致，則以 MDR-TB 個案處置；若結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陰性，則通報為 TB;若結果為 MTBC 陰性，則有待臨床持續觀察。(2)陰性，但是胸部 X-光有 findings: 可考慮進行 Xpert 檢測(同上，依檢測結果進行不同醫療處置)。

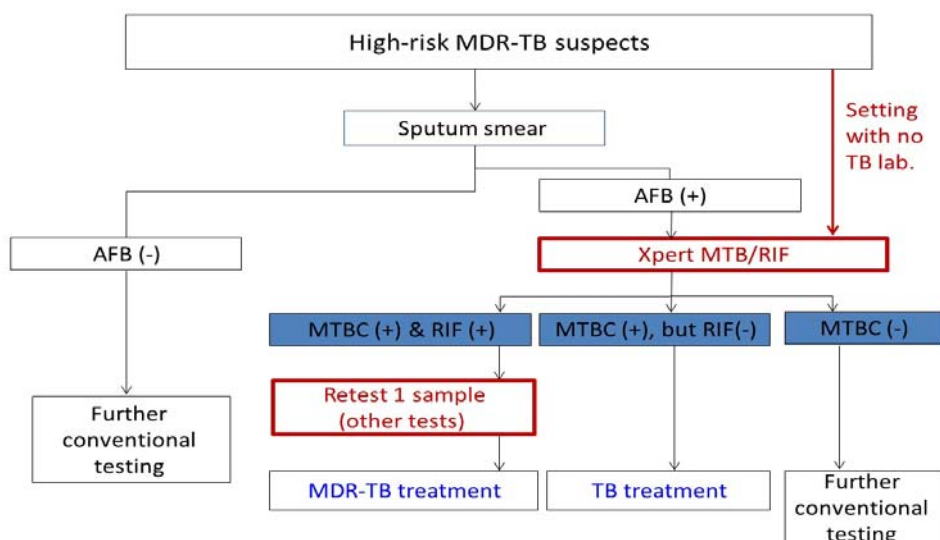
Diagnostic algorithm with Xpert for TB



2. Xpert MTB/RIF 試劑運用於 MDR 結核病診斷

對於 MDR-TB 高危險群(包括:再治療個案、多重抗藥接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者), 建議 Xpert 可直接使用於尚無結核病實驗室之地區, 或當高危險群之 AFB smear 結果為(1) 陽性: 則即刻使用 Xpert 檢測, 結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陽性, 則建議再以 Xpert 或其他分子檢驗法進行檢測, 若結果一致, 則以 MDR-TB 個案處置; 若結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陰性, 則通報為 TB; 若結果為 MTBC 陰性, 則有待臨床持續觀察。(2)陰性: 進行常規之結核病傳統檢驗流程。

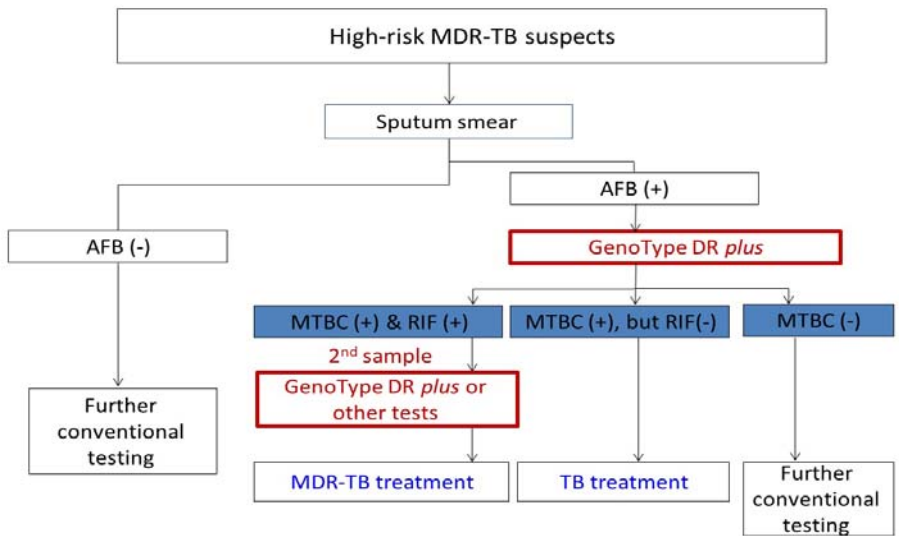
Diagnostic algorithm with Xpert for MDR-TB



3. GenoType MTBDRplus 試劑運用於 MDR 結核病診斷

對於多重抗藥性結核病高危險群(包括:再治療個案、多重抗藥接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者), 建議 GenoType MTBDRplus 可使用於高危險群, 當 AFB smear 結果為(1) 陽性: 則即刻使用 GenoType MTBDRplus 檢測, 結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陽性, 則建議取第二套檢體再以 GenoType MTBDRplus 或其他分子檢驗法進行檢測, 若結果一致, 則以 MDR-TB 個案處置; 若結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陰性, 則通報為 TB; 若結果為 MTBC 陰性, 則進行常規之結核病診斷流程。(2) 陰性: 進行常規之結核病診斷流程。

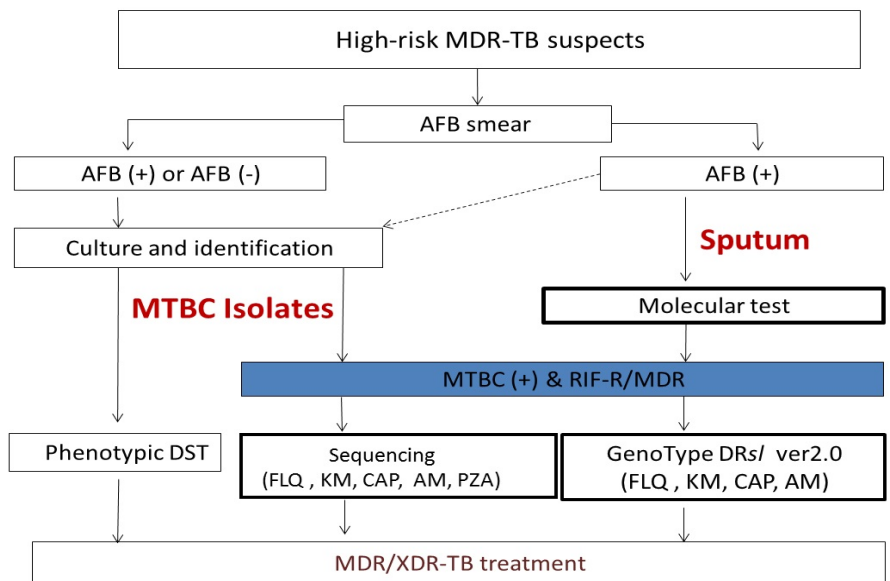
Diagnostic algorithm with GenoType for MDR-TB



4. GenoType 試劑運用於 XDR 結核病診斷

對 MDR-TB 高危險群，其痰檢體經過分子檢測或培養分離鑑定菌株確認為 MDR-TB 或 RIF 單一抗藥者，建議以 GenoType 二線藥物抗藥基因檢測試劑、定序(含 FIQ, KAM, AM, CAP 及 PZA)或藥物敏感性試驗加以檢測，並依檢測結果施以 MDR-TB 或 XDR-TB 之適當醫療處置。但是，菌株仍必須同時進行二線藥物測試。

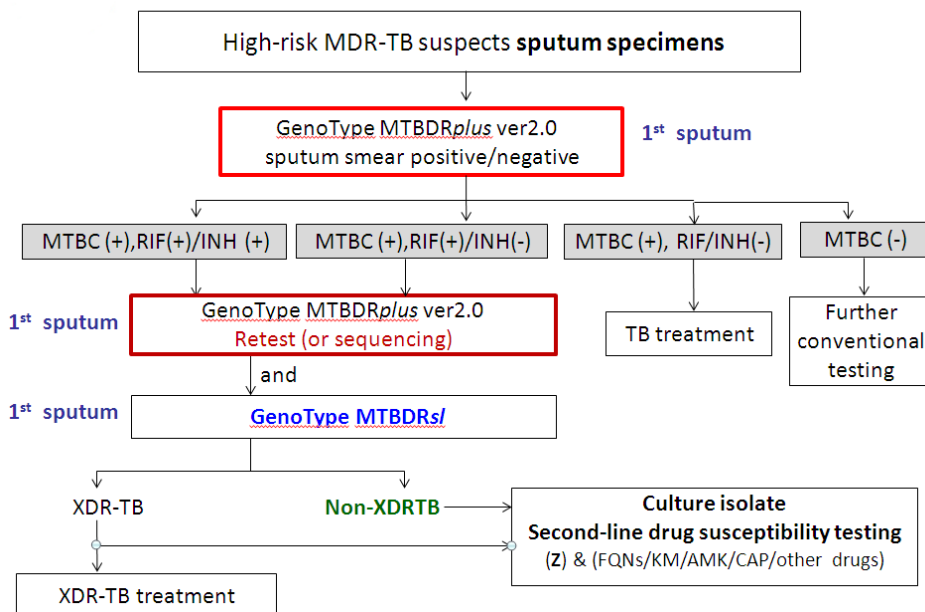
Diagnostic algorithm for XDR-TB



5. 第二代 GenoType –(MTBDRplus)及二線(MTBDRsI)藥物抗藥基因檢測試劑直接檢測 MDR-TB 高危險群之痰檢體

對於 MDR-TB 高危險群(包括:再治療個案、MDR-TB 接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者)之痰檢體，建議亦可使用敏感度較佳之第二代 GenoType MTBDRplus 檢測試劑進行檢測，結果為(1) MTBC 陽性且 RIF 陽性且不論 INH 陽性與否，則建議再以同套檢體重覆以 GenoType MTBDRplus 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致為 MDR-TB，則以 GenoType MTBDRsI 二線藥物抗藥基因檢測試劑檢測，若確認為 XDR-TB，則進一步培養並進行二線藥敏試驗與 XDR-TB 之醫療處置；若為非 XDR，則仍培養並進行二線藥敏試驗。(2) MTBC 陽性且 RIF 與 INH 皆陰性，則通報為 TB。(3) MTBC 陰性，則進行常規之傳統結核病檢驗流程。

Diagnostic algorithm with the High-risk MDR-TB suspects

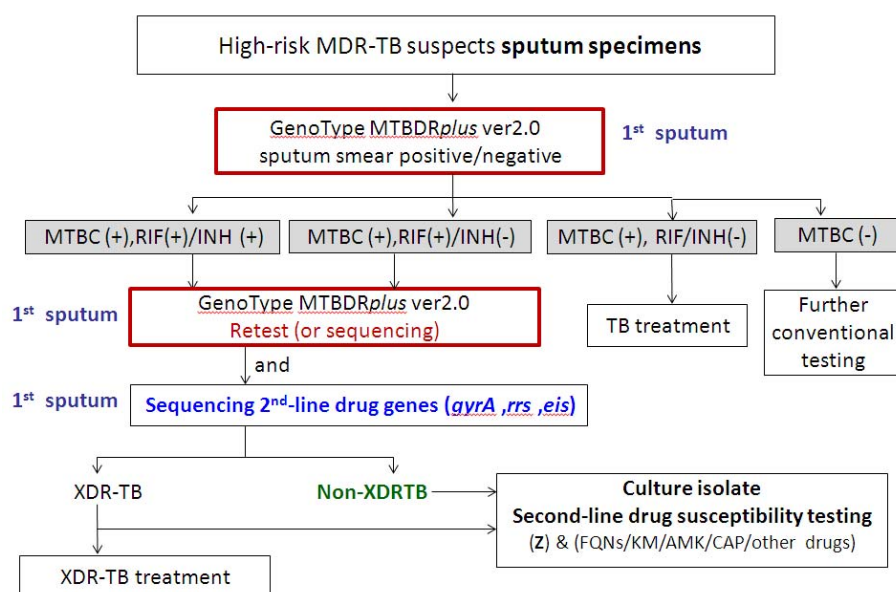


6. 第二代 GenoType MTBDRplus 檢測試劑直接運用於痰檢體，輔以二線藥物抗藥基因定序檢測之 MDR 結核病診斷

對於 MDR-TB 高危險群(包括:再治療個案、多重抗藥 TB 接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者)之痰檢體，建議亦可使用

第二代 GenoType MTBDRplus 檢測試劑進行檢測，結果為(1) MTBC 陽性且 RIF 陽性且不論 INH 陽性與否，則建議再以同套檢體重覆以 GenoType MTBDRplus 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致，則以二線藥物抗藥基因(*gyrA*, *rrs*, *eis*)定序，若確認為 XDR-TB，並進一步培養進行二線藥物敏感性試驗與執行 XDR-TB 之醫療處置；若為非 XDR，則仍持續培養並進行二線藥敏試驗。(2) MTBC 陽性且 RIF 與 INH 皆陰性，則通報為 TB。(3) MTBC 陰性，則進行常規之傳統結核病檢驗流程。

Diagnostic algorithm with the High-risk MDR-TB suspects



本研究依據上述流程利用 GenoType MTBDRplus、GenoType MTBDRs/ 及 GeneXpert MTB/RIF 檢測方法，導入多重抗藥性結核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)高風險族群檢驗流程中。實務執行成果，無論是報告時效或個案治療皆有助益：

- (1) 第一階段前導性評估：自 105 年 1-4 月共收受 1,319 件送驗檢體，歸入後總計 902 例 MDR-TB 高風險個案，GeneXpert 檢測結果為 *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC)陽性者有 347 例，檢出率 38.5%，其中含 18 位個案(5.2%)對 Rifampin (RIF) 具抗藥性(表一)。後續進一步使用 GenoType MTBDRplus 試劑檢測，18 名個案中共檢出 10 位 MDR-TB 個案；另同步使用 GenoType MTBDRs/ 檢測分子二線藥物抗藥性，發現 MDR-TB 個案中 2 位僅對 fluoroquinolones (FLQ)抗藥、另 2 位僅對二線針

劑藥物(second-lineinjectable drug, SLID)具抗藥性。其中，以治療失敗者佔多數 38.0%，其次為復發或重開者 29.4%。MTBC 陽性者中，有 18 例(5.2%)對 RIF 抗藥，進一步以 GenoType MTBDRplus 與 GenoType MTBDRsl 檢驗，共檢出 10 例 MDR-TB。其中，2 例對 FLQ 抗藥但對 SLID 敏感、2 例對 FLQ 敏感但對 SLID 抗藥；另有 8 例 RIF 單一抗藥個案：2 例對 SLID 抗藥。在 10 例 MDR-TB 中，5 例為復發或重開個案、2 例為治療失敗個案、2 例來自高負擔國家及 1 例為 MDR-TB 接觸者。自結核病中央追蹤管理系統資料顯示：同一套檢體經 GeneXpert MTB/RIF 檢測且有培養結果者 61.1% (551/902) (表一)，GeneXpert MTB/RIF 與培養結果一致者 63.5% (350/551)，培養陽性且有藥敏試驗結果者(350/551)，GeneXpert MTB/RIF 抗藥與藥敏結果一致者 84.2% (64/76) (表二)。本分子檢測流程在整體檢驗時效上，99.8%檢體於收件後 3 個工作天內可完成報告發送。

表一、MDR-TB 高危險群個案分子檢測結果(1-4 月)

個案分類	個案數 (%)	MTBC		RIF 抗藥		MDR		MDR & VDR	
		陽性數(%)		SLID 抗藥		FLQ 抗藥		SLID 抗藥	
治療失落	21 (2.3)	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
治療失敗	206 (22.8)	132(38.0)	0	2	1	0	0	1	1
復發或重開	303 (33.6)	102 (29.4)	5	0	4	1	1	0	0
MDR-TB 接觸者	14 (1.6)	5 (1.4)	0	0	1	0	0	0	0
山地鄉	123 (13.3)	43 (12.4)	0	0	0	0	0	0	0
高負擔國家	235 (26.1)	60 (17.3)	1	0	0	1	1	1	1
合計	902 (100)	347 (100)	6	2	5	2	2	2	2

表二、同一套檢體之 GeneXpert MTB/RIF 與培養藥敏試驗比較(1-4 月)

GeneXpert MTB/RIF (個案/檢體數)	培養與藥敏試驗				有傳統 檢驗 結果	無傳統 檢驗 結果
	MTBC 陽性			MTBC 陰性		
	RIF-R	RIF-S	無藥敏 結果			

MTBC 陽性 RIF-R (18)	4 ^a (4 MDR ^a)	0	6 (4 MDR ^b)	2 (1 MDR ^b)	12	6 (2 MDR ^b)
MTBC 陽性 RIF-S (327)	0	60	62	94	216	111
MTBC 陽性 RIF -無法判定 (2)	0	0	1	0	1	1
MTBC 陰性(555)	2 (1 MDR ^c)	10	93	217	322	233
個案數 (902)	6	70	160	313	551	351

^a 藥敏試驗 4 例 MDR，GenoType MTBDR_{plus} 檢測 3 例 MDR

^b 分子快速檢測為 MDR

^c 培養與藥敏試驗為 MDR

以痰塗片價數分類：塗片陰性 478 (53.0%)件、scanty 92 (10.2%)件、塗片陽性(1-4 價)327 (36.3%)件、未知價數 5 件。MTBC 檢出率：塗片陽性 68.9% (226/327) 、scanty 57.6% (53/92)及塗片陰性 13.8% (66/478)。以 GeneXpert 當作附加測試工具，可增強單一痰塗片鏡檢法之敏感度，相對增益率為 36.4% (痰塗片陰性檢出數/痰塗片陽性數 119/327)[9]。本分子檢測流程在整體檢驗時效上，99.8%檢體於收件後 3 個工作天內可完成報告發送。此外，臨床 TB 實驗室收件至送驗時間超過 7 天者，約 18.4% (242/1,319)。GeneXpert 檢測失敗率約 1.0% (10/910)，可能原因為：試劑匣探針未通過儀器內建品管測試(2/10)、注射孔位置異常(4/10)、超音波裝置異常(1/10)、儀器訊息傳輸異常(3/10)等，低於國外使用 G4 版試劑匣之檢測失敗率 5.1%。

(2) 本研究整體性運用成果：自 105 年 1 月-11 月 10 日共收受 3,454 件送驗檢體，歸人後總計 2,565 例 MDR-TB 高風險個案，GeneXpert 檢測結果為 *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC)陽性者有 863 例，檢出率 33.4%，其中含 47 位個案(5.4%)對 Rifampin (RIF) 具抗藥性(表三)。其中，以治療失敗者佔多數 32.2 %，其次為復發或重開者 28.0 %。MTBC 陽性者中，後續進一步使用 GenoType MTBDR_{plus} 試劑檢測，47 名個案中共檢出 21(21/47, 44.7%)位 MDR-TB 個案；另同步使用 GenoType MTBDR_{sl} 檢測分子二線藥物抗藥性，發現 MDR-TB 個案中 2 位僅對 fluoroquinolones (FLQ)抗藥、另 5 位僅對二線針劑

藥物(second-line injectable drug, SLID)具抗藥性。另有 26 例 RIF 單一抗藥個案：2 例對 SLID 抗藥。在 21 例 MDR-TB 中，14 例為復發或重開個案、3 例為治療失敗個案、3 例來自高負擔國家及 1 例為 MDR-TB 接觸者。將持續收集檢體傳統檢驗及個案治療結果，以瞭解整體效益。

表三、MDR-TB 高危險群個案分子檢測結果

個案分類	個案數 (%)	MTBC 陽性數(%)	RIF 抗藥	RIF & SLID 抗藥	MDR	MDR & FLQ 抗藥	MDR & SLID 抗藥
治療失落	55 (2.1)	16 (1.9)	0	0	0	0	0
治療失敗	488 (19.0)	278(32.2)	8	2	3	0	1
復發或重開	769 (30.0)	242 (28.0)	11	0	14	1	2
MDR-TB 接觸者	29 (1.1)	11 (1.3)	2	0	1	0	0
山地鄉	290 (11.3)	108 (12.5)	1	0	0	0	0
高負擔國家	830(32.4)	171 (19.8)	3	0	3	1	2
未知	104(4.1)	37 (4.3)	1	0	0	0	0
合計	2565 (100)	863 (100)	26	2	21	2	5

(二) 臺灣各區多重抗藥性菌株基因特性與治療成效關聯性綜合分析

1. 台北區 MDR-TB 治療管理分析

Multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB)難以治療且治癒率低。本研究嘗試以回溯性 population-based 分析 2007-2009 在台北區治療之 151 MDR-TB 病人之特性。本研究以傳統細菌學、基因及分子分型之資料進行分析。使用之統計方法為 Mantel-Haenszel chi-squared method 或 Fisher's exact test。

(1) 個案特徵分析:男女比為 2.4;僅有 3.3%為原住民。平均年齡為 49 歲(15-93 歲),個案最多年齡層是 45-64 遂佔 39.1%,其次為 25-44 遂佔 28.5%。個案中有 45.7%為再治療個案,16.6%曾經使用過二線藥物治療。細菌學診斷發現,54.3%為抗

酸菌塗片陽性。25.8%個案有糖尿病及 16.6%有高血壓之共病。依據抗藥性結果(排除 1 立無 KM 結果)分類，76.7%為 simple MDR、14.6%為 pre-XDR -FLQ、14.6%為 pre-XDR-SLID 而 1.3%為 XDR (表二)。

- (2) 抗藥性分析: 發現 MDR *Mycobacterium tuberculosis* 菌株對其他藥物之抗藥性比率高: rifabutin (89.3%)、ethambutol (49.0%)、streptomycin (38.9%) 及 pyrazinamide (29.5%)。若排除一菌株無 kanamycin 抗藥性資料外，76.7%是 simple-MDR (只對 rifampicin 及 isoniazid 抗藥)、14.6%是 pre-XDRo (對 fluoroquinolone 抗藥)、7.3% (11/150)是 pre-XDRi (對任一 injectable 抗藥)及 1.3% 是 extensively drug resistance (XDR)-TB (表三)。
- (3) 基因分型分析: MDR-TB 個案有 49.7% 感染 Beijing family 基因型、17.2% Haarlem 基因型及 12.6% undefined 基因型。Beijing genotypes 與 EMB ($p=0.001$)及 STR ($p=0.003$)抗藥，具顯著相關性。依據 24-loci MIRU-VNTR 分子分型結果，發現 38.4% (58/151) *M. tuberculosis* 共形成 22 clusters 及 61.6% 菌株具 unique 基因型。其中，4 clusters 包含至少 4 個案之菌株: (a) 2 Beijing genotype clusters 各含 7 及 4 個案; (b) 2 distinct U-genotype clusters 各含 4 個案。整體而言，有 44.0% Beijing 型菌株為 clustered 及 32.9% non-Beijing 型菌株為 clustered ($p=0.16$)。若排除 22 指標個案(index cases; 1 case per cluster)，則有 23.8% 個案有可能為近期感染所致，但須有流行病學關聯性等調查才能確認(表四)。
- (4) 抗藥基因分析: 有 61.6% (93/151) MDR-TB cases 菌株在與 rifampicin 抗藥相關之 *rpoB* 基因發生 S531L 突變，56.7% (85/151) 在與 isoniazid 抗藥相關之 *katG* 基因發生 S315T 突變。再者，clustered 菌株與 S531L 突變無關。初步發現 MDR-TB 個案之感染菌株，若在 codon 531 發生突變，比其他突變有較佳之治療結果(表五)。
- (5) 治療結果分析: 151 位個案中，有 126 位在 MDR 團隊接受照護、2 位 transfer out、16 位死亡及 2 位治療失敗。因子關聯性分析發現，性別、族群、個案分

類、糖尿病、抗酸菌塗片陽性及感染菌株基因型別等，與 unfavorable outcome 無關。然而，unfavorable outcome 個案中，有 15 位(83.3%)為大於 65 歲($p < 0.01$)，7 位(24.1%)的 BMI < 18.5 ($p = 0.01$) (表六)。

- (6) 單變相分析顯示，MDR-TB 個案年紀小於 65 歲、BMI > 18.5 、*M. tuberculosis* strain 對 STR 敏感及菌株突變發生在 *rpoB* 基因的 codon 531 TCG/TTG，比較可能有 favorable treatment outcome。而多變項分析顯示，僅有年紀 > 65 years (aOR = 27.6; CI = 4.8-158.3, $p < 0.001$) 及 *M. tuberculosis* 菌株有非 *rpoB* codon 531 TCG/TTG (aOR = 6.7; CI = 1.1-41.6, $p < 0.05$) 之突變，則與 unfavorable treatment outcomes 相關(表七)。

2. 2012-2015 年臺灣各區多重抗藥性綜合分析

已完成 474 名 MDR-TB 個案細部資料庫建置，包含：人口學資料、戶籍/居住地址、實驗室數據(傳統藥物敏感性試驗、MICs、基因分型及分子抗藥性檢驗結果及突變位點等)、個案分類等。457 位完成追蹤管理系統治療成效結果資料串聯，整合關聯性分析結果顯示如下：

- (1) 個案特徵分析：男女比為 3.1；僅有 8.2% 為居住山地鄉。年齡中位數為 57 歲(17-99 歲)，個案最多年齡層是 65 歲以上佔 33.1%，其次為 54-64 歲佔 22.2%。個案中有 21.9% 為再治療個案。細菌學診斷發現，62.0% 為抗酸菌塗片陽性。26.2% 個案有糖尿病及 14.8% 有高血壓之共病。

- (2) 抗藥性分析：發現 MDR *Mycobacterium tuberculosis* 菌株對其他藥物之抗藥性比率高：ethambutol (48.0%)、streptomycin (42.3%)。依據抗藥性結果分類，80.8% 為 simple MDR、11.6% 為 pre-XDR-FLQ、3.6% 為 pre-XDR-SLID 而 1.9% 為 XDR (表四)。

- (3) 基因分型分析：MDR-TB 個案有 52.7% 感染 Beijing family 基因型、16.0%

Haarlem 基因型、6.5 %EAI 基因型、10.3% undefined。Beijing genotypes 與 EMB (p=0.006)及 STR (p<0.001)抗藥，具顯著相關性(下表)。抗藥基因分析：有 62.2% (295 /474) MDR-TB cases 菌株在與 rifampicin 抗藥相關之 *rpoB* 基因發生 S531L 突變，56.5% (268 /474) 在與 isoniazid 抗藥相關之 *katG* 基因發生 S315T 突變。

Characteristics	Total (N=474)	Genotype		p value
		Non-Beijing (N=224, 47.3%)	Beijing (N=250, 52.7%)	
Streptomycin				
Susceptible	251	146 (58.2)	105 (41.8)	<0.001
Resistant	200	60 (30.0)	140 (70.0)	
Ethambutol				
Susceptible	221	116 (52.5)	105 (47.5)	0.006
Resistant	228	90 (39.5)	138 (60.5)	

(3) 治療結果分析：已有 474 MDR-TB 位個案中，其中 17 位轉出。納入治療結果分析者有 457 位，386 (84.5%)位在 MDR 團隊接受照護，96 (20.7%)位治療失敗，107 (22.6%)死亡。因子關聯性分析發現，族群、個案分類、糖尿病、抗酸菌塗片陽性及感染菌株基因型別等，皆與 Treatment outcome 無關。然而，198 位 unfavorable outcome 個案中，大於 65 歲有 96 (96/198, 48.5%)位，男性有 161 (161/198,81.3%)位，Pre-XDR/XDR 有 43 (43/198, 21.7%)位。單變相分析顯示，MDR-TB 個案年紀小於 65 歲、女性、單純 MDR 個案相較於 Pre-XDR/XDR，比較可能有 favorable treatment outcome。

(三) 多重抗藥性與非多重抗藥性菌株基因型別分析

依據 103 年計畫執行成果顯示，自 29 個 MIRU 位點選擇最佳化共 10 個位點(包含 hypervariable 的 VNTR3820、QUB3232、VNTR4120、QUB18)的 MIRU(10)組合，並合併 spoligotype 分析，獲得基因型鑑別力可達 0.9984，與 IS6110 RFLP 進行之基因型鑑別力

0.9987 相當；且針對 Beijing 株 MIRU(10)+spoligotype 鑑別力為 0.9987 (RFLP 為 0.9992)，non-Beijing 株則為 0.9960 (RFLP 為 0.9967)。自 104 年起以 MIRU(10)+spoligotype 執行例行基因型檢驗，大幅提高檢驗量能，縮短疑似群聚事件送驗檢驗時程。且除了群聚及 MDR 送驗菌株分析外，並自部分認可實驗室回送常規保存母群體菌株中，進行 10 抽 1 之抽樣分析。並在 105 年針對北、中、南、東地區進行重點母群體基因型監測，藉以逐步了解台灣地區結核菌基因型分布及地域差異情形：分析 MDR 菌株基因型是否有特定型別？與群聚菌株是否有所異同？母群體抽樣菌株分布與 MDR 及群聚送驗菌株是否有異同？以瞭解台灣結核菌株基因型分布差異與傳播。期能提供菌株基因型資訊以協助結核病群聚事件調查及防治及可能之未知聚集。

分析之菌株來源包括：(1) MDR 結核病新案與重開案菌株；(2) 疑似群聚事件送驗菌株(非 MDR)；(3) 認可實驗室回送保存常規抽樣菌株(每 10 株抽樣 1 株)及重點監測菌株。基因型 cluster 定義為：至少 2 株菌株具有相同基因型別。截至 105 年 10 月 30 日止累積完成 5,008 株，將所有菌株之基因型進行比對分析，並上傳至中央個案追蹤管理系統。上傳的邏輯是以送驗單 barcode 進行串聯，因此有 818 (16.3%) 株因無 barcode 無法進行基因型上傳，實際登錄於追管系統的菌株總數為 4,190 (83.67%) 筆，依據菌株採檢日期分年及送驗類別分類，詳細數量如下：

送驗類別	2008之前	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	總計
MDR	15	113	149	138	152	126	117	118	73	1001
RMP單抗							7	41	30	78
任三抗									2	2
其他				3	5	3	6	15	12	44
疑似群聚	17	17	46	73	153	301	315	226	151	1299
常規				1	21	315	290	353	786	1766
總計	32	130	195	215	331	745	735	753	1054	4190

2013 至 2015 年常規抽樣並成功上傳者分別為 301、315、226 株，2016 年常規存菌菌株採檢日期為 2016 年 1 至 6 月，並針對重點區域(台北區、北區、中區、高屏區、東區)進行監測，成功上傳者共計完成 786 株。其中包括萬芳 193 株、聯合昆明 106 株、部彰 209 株、彰基 42 株、義大 91 株、慈濟 120 株及其他 25 株。而無 barcode 菌株數量則分別為萬芳 33 株、聯合昆明 47 株、部彰 11 株、彰基 0 株、義大 71 株、慈濟 28 株，因此可上傳資料比例分別為萬芳 85.4%、聯合昆明 69.3%、部彰 95.0%、彰基 100%、

義大 56.2%、慈濟 81.1%。常規抽樣菌株共計 1,766 株，依據菌株採檢日期分年及個案管理區域分類，詳細數量如下：

區域	2011	2012	2013	2014	2015	2016	總計
台北區	1	20	105	73	87	229	515
北區			33	37	47	119	236
中區		1	56	50	69	198	374
南區			36	32	36	25	129
高屏區			57	74	89	104	324
東區			28	24	25	111	188
總計	1	21	315	290	353	786	1766

由本署傳染病統計資料查詢系統得知：2016 年 1 至 6 月結核病建檔個案數共 5,554 人。基因型監測之比例分別為：台北區 15.4% (229/1489)、北區 17.4% (119/683)、中區 17.1% (198/1159)、南區 2.9% (25/868)、高屏區 8.9% (104/1164) 及東區 58.1% (111/191)，其中東區監測超過 50%，而南區未進行重點監測故比例僅 2.9%，高屏區則因無 barcode 菌株數量偏高 (43.8%) 而無法成功上傳資料，導致監測比例偏低。

本研究分析分 2 個部分：(1) 2012 年至 2015 年本署中央個案追蹤管理系統登記的 474 名 MDR 個案菌株；(2) 結核菌基因型母群體監測分析，包含 MDR、RMP 單一抗藥、疑似群聚、常規抽樣等菌株，共計 4,190 株成功上傳至追管系統者。

1. 2012 年至 2015 年 474 MDR 個案菌株分析：

(1) 個案確認及基本資料分析：

2012、2013、2014、2015 年 MDR 個案分別為 132、126、110、90 人，總計為 474 人。有 MDR 確認菌株送驗至本實驗室可進行基因分型檢驗者分別為 132、126、110、83 株菌株，總計為 467 株 (98.5%)。以此 474 人為分析樣本，MDR 新案合計為 370 (78.1%) 人，重開案合計為 104 (21.9%) 人。詳細人口學資料包括性別、年齡層、地理區域分布列於如表十。

474 名 MDR 個案中，35 (7.4%) 人為非本國國民，包含：16 人為大陸人士 (14 名為新案、2 名為重開案) 及 19 人為外籍人士 (皆為新案)。2 名大陸人士為 XDR-TB，1 人基因型為 C00157，另 1 人為單一型別。14 名 MDR 新案大陸人士中，1 人基因型為 C00108、

1 人基因型為 C00044 外，其餘 12 人皆為單一型別。19 名外籍人士中，除 1 人無菌株可進行基因型分析、1 人基因型為 C00159、1 人基因型為 C00167 外，其餘 16 人皆為單一型別。

分析的 474 人中，9 (1.9%) 人為 XDR，2012、2013、2014、2015 年分別為 3、3、1、2 人。除 2 人 (2012 及 2015 年各 1 人) 為大陸人士外，其餘 7 人中：2 人為家庭群聚 (C00113)、1 人為社區群聚 (C00015)、1 人 XDR 為家庭 MDR 群聚 (C00002) 但配偶為非 XDR、1 人 (2015 年個案) 之菌株基因型為 C00130、2 人之菌株為單一型別。

(2) 基因型結果分析：

474 人中有 467 人有 MDR 菌株可進行基因型分析。由 spoligotyping 基因分型的結果得知，無論新案或重開案，仍以 Beijing (52.7%) 型所佔比例最高，其次為 Haarlem (16.0%) 型，spoligotype 基因型為 Unknown 者，乃國際 SITVIT 資料庫尚未定義的型別，而 undefined 者則為該 spoligotype pattern 未見於 SITVIT 資料庫中。301 (63.5%) 株為 clustered 的菌株，166 (35.0%) 株為 non-clustered 菌株。Clustered 菌株以台北區比例較高，其次為中區、高屏區、南區。Non-clustered 菌株則以台北區比例較高，中區次之。以 spoligotype 基因型分析在 clustered 與 non-clustered 菌株中之比例，則 clustered 菌株以 Beijing、Haarlem、EAI 為主，non-clustered 菌株則以 Beijing、Haarlem、T 為主，詳見表十一。301 株 clustered 的菌株中，有 52 株為與非 2012 至 2015 年 MDR 個案相同基因型者；表十二列出其餘 249 株歸屬於 70 個 clusters (每個 cluster 含 2 至 20 株)：Beijing 45.7% (32/70)、Haarlem 21.4% (15/70)、EAI 8.6% (6/70)、Manu_ancestor 5.7% (4/70)、T 1.4% (1/70)、Unknown 4.3% (3/70)、12.9% undefined (9/70)。其中最大的 cluster (C00041, 20 人) 包含 12 人來自東區、4 人來自高屏區、3 人來自台北區、1 人來自北區。其次為 cluster C00113 含 13 人：7 人來自台北區、4 人來自南區、1 人來自中區、1 人來自高屏區。再其次 Cluster C00027 含 10 人：5 人來自台北區、2 人來自北區、2 人來自高屏區、1 人來自東區。C00009 亦包含 10 人：8 人來自東區、1 人來自北區、1 人來自北區。其餘 118 個 clusters 中，3 個 clusters 含 6 至 9 人、12 個 clusters 含 4

至 5 人、20 個 clusters 含 3 人、31 個 clusters 含 2 人。包含 2 個以上 MDR 個案之 70 個 clusters 中，僅 11 個 clusters 為單一年份出現，且每個 cluster 只含 2 至 3 人，其餘 59 個 clusters 皆為跨年之 MDR cluster，詳見表十二。

(3) 合併分析基因型與抗藥性相關基因及藥敏結果

分析 2012 年至 2015 年，疾管署確認之 MDR-TB 共計 474 人。其中，421 (88.8%) 人基因型別、一線藥物抗藥性相關基因突變及一線/二線藥物敏感試驗結果可供分析。若定義至少 2 個案具相同基因型為聚集(cluster)，則 421 人中，248 (58.9%)人歸屬於 70 個基因型 cluster，173 (41.1%)人為單一(unique)基因型別。70 個 cluster 所含之個案數為 2-20 個案，最大 cluster 含 20 個案，而僅含 2 個案的 cluster 佔 44.3% (31/70)及含 3 個案的 cluster 佔 28.6% (20/70)，詳細結果如下：

No. of cases	No. of cluster
20	1
13	1
10	2
9	1
8	1
6	1
5	2
4	10
3	20
2	31

將 cluster 的 248 個案之菌株進一步比對一線藥物抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果分析。結果發現，僅 155 (36.8%) 個案歸屬於 51 個 cluster，266 (63.2%) 個案為 unique 基因型。51 個 cluster 所含之個案數則下降至 2 至 15 人，僅含 2 名個案的 cluster 佔 66.7%，如下表所示：

No. of cases	No. of cluster
15	1
8	1
9	1
7	1
6	1
4	6
3	6
2	34

原先僅依基因型分析屬於 cluster 者 248 個案中，195 (78.6%)人為新案個案及 53 (21.4%)人為重開案；若將一線藥物抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果納入比對分析後，仍屬於 cluster 的 155 人中，新案為 123 人(79.4%)、重開案為 32 人(20.6%)。原先僅依基因型分析共 70 個 cluster 中，36 (51.4%)個 cluster 為僅包含新案。但若加入一線藥物抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果分析後，減為 51 個 cluster 中，29 (56.9%)個為僅包含新案者。詳見表十三。

421 人 MDR-TB 中，8 人為 XDR-TB，其中 5 人屬於 cluster 者；其中僅 1 人因一線藥物抗藥性相關突變基因及一線/二線藥敏試驗結果不同，應可排除為 cluster，其餘 4 人仍屬於 cluster：2 人為 XDR 家庭聚集、1 人屬於 MDR/XDR 家庭聚集及 1 人屬於社區 MDR 聚集。

2. MDR、RIF 單一抗藥、群聚、常規抽樣菌株分析

分析之 4,190 菌株中，包括 1,001 (23.9%) 株為 MDR 菌株、78 (1.9%)株為 RIF 單一抗藥菌株、2 株 (0.0%) 為任三抗藥菌株、1,289 株 (30.8%) 為疑似群聚事件送驗菌株、1,766 株 (42.2%) 為常規抽樣監測菌株及 44 株 (1.1%) 為其他原因送驗菌株。

4,190 人中，4017 (96.1%) 人為本國人、132 (3.2%) 人為外籍人士、31 (0.7%) 人為大陸人士。3,025 (72.4%) 人為男性、1155 (27.6%) 人為女性。3,766 (90.1%) 人為肺結核及 414 (9.9%) 人為肺外結核。年齡層分布： ≤ 24 歲 350 (8.4%)、25-34 歲 301 (7.2%)、35-44 歲 387 (9.3%)、45-54 歲 538 (12.9%)、55-64 歲 636 (15.2%)、 ≥ 65 歲 1,968 (47.1%) 人。在 MDR-TB 中 clustered 比例 (55.1%) 較群聚送驗 (47.1%) 或常規抽樣 (41.1%)

clustered 比例為高。≤24 歲年齡層比例在群聚送驗為 clustered (27.2%) 者，比例較 MDR (3.6%) 或常規抽樣 (4.0%) 者為高。MDR-TB 中為 clustered 者在台北區 (25.7%) 比例較高，RIF 單一抗藥中為 clustered 者在南區 (30.6%) 比例較高，群聚中為 clustered 則是在台北區 (24.7%) 比例較高，常規抽樣中 clustered 者亦是在台北區 (27.0%) 比例較高。MDR 菌株中，Beijing 型 (51.8%) 及 RIF 單一抗藥中 Beijing 型 (51.3%) 比例，較群聚 (44.1%) 或常規 (40.0%) 抽樣者為高。群聚中為 clustered 且基因型為 T 型 (10.8%) 者較 MDR (5.3%) 者為高，而常規抽樣中為 clustered 者 Haarlem 型 (20.3%) 及 EAI 型 (15.1%) 比例較高。菌株基因型與人口學資料分析結果詳見表十四。

在完成 4,190 人之菌株基因型資料上傳者中，屬於 clustered 基因型共 1,949 (46.5%) 人、單一型別共 2,233 (53.3%) 人及 4 (0.0%) 人為混合型。1,949 株歸屬於 573 個 cluster，除其中 80 株之基因型為與未成功上傳之菌株基因型別相同外，其餘 493 個 cluster 為包含 2-51 個菌株。493 個 cluster 中，Beijing 46.0% (227/493)、Haarlem 21.3% (105/493)、EAI 11.4% (56/493)、T 7.7% (38/493)、Manu 2.0% (10/493)、LAM 1.2% (6/493)、Unknown 2.2% (11/493)、undefined 7.9% (39/493) 個為，詳如下表：

cluster size	Beijing	EAI	Haarlem	T	MANU	LAM	Unknown	undefined	negative	總計
51			1							1
43		1								1
40	1									1
39		1								1
32	1									1
24							1			1
22	1									1
20	1									1
19			2							2
17	1									1
15	1	1								2
13	2		1							3
12		1		1						2
11	1		1							2
10	4									4
9	2									2
8	1	2	1	1						5
7	6	2	1	1			1	3		14
6	3	5	6	2	1		1	2		20
5	10	3	7	2	1		1	2		26
4	17	2	11	2	1			2		35
3	55	12	25	7	2		2	8		111
2	120	26	49	22	5	6	5	22	1	256
總計	227	56	105	38	10	6	11	39	1	493

493 個 cluster 中，74 (15.0%) 個 cluster 僅包含 MDR 個案，2 (0.4%) 個 cluster 僅包含 RIF 單一抗藥個案，52 (10.5%) 個 cluster 僅包含疑似群聚事件送驗個案(亦包含非屬同群聚事件但基因型相同者)，84 (17.0%) 個 cluster 僅包含常規抽樣送驗個案，其餘 281 (57.0%) 個 cluster 則包含 2 種以上送驗類別的個案。

包含 10 名以上個案之 24 個主要 cluster 基因型分別為：13 個為 Beijing、5 個為 Haarlem、4 個為 EAI、1 個為 Unknown、1 個為 T；若依地區別分，台北區、北區、中區、南區 Beijing 型個案數較多，高屏區則以 EAI 個案數較多，東區則以 Beijing 及 Haarlem 型居多，詳如圖一。主要之 24 clusters 中，其中 3 個 (C00041、C00009、C00017) 為單純的 MDR cluster，另有 8 個 (C00046、C00042、C00036、C00015、C00105、C00282、C00220、C00214) 包含 2015 至 2016 年確認為群聚事件之 cluster，5 個 (C00042、C00113、C00009、C00040、C00056) 中亦包含具流病相關的 MDR cluster。另其中 10 個 clusters (C00046、C00111、C00041、C00105、C00009、C00014、C00112、C00282、C00220、C00033) 包含山地鄉的個案。此 24 個主要 cluster 之送驗類別及個案分布地區詳如圖二，可發現：(1) 最大的 cluster C00046 共有 51 名個案，包含：18 (35.3%) 名個案在花蓮縣，亦包含屬於花蓮某餐廳及某醫院之群聚事件個案，另有 14 (27.5%) 名個案在南投縣，包含 7 (50.0%) 名為常規存菌發現個案；(2) 第 2 大 cluster C00111 包含 43 名個案，18 (41.9%) 名個案在高屏區，且 12 名 (66.7%) 為常規存菌發現個案；(3) 第 3 大 cluster C00041 含 40 人，該事件為起始於 2008 年之 MDR 群聚事件，主要為東部某 MDR 群聚事件；(4) 第 4 大 cluster C00042 共 39 名個案，其中 27 (69.2%) 名個案在高屏區，並有 13 (48.1%) 名個案為常規存菌發現；(5) 第 5 大 cluster C00113 共 32 名個案，其中 20 (62.5%) 名個案為 MDR；(6) 第 6 大 cluster C00036 共 24 名個案，除 1 名為常規存菌個案發現外，其餘 23 名皆為桃園某大學 (國中) 群聚事件個案。

另發現(1) C00027 共 20 名個案，除 2 名常規發現者，其餘 18 名皆為 MDR 個案；(2) C00009 為 MDR 單純 cluster 共包含 19 名個案，且其中 10 名個案為花蓮某社區群聚事件；(3) C00056 共 10 名個案，除 1 名常規發現者，其餘 9 名皆為中區某 MDR 群聚

事件個案；(4) C00214 則包含 11 名個案，皆為嘉義某精神機構群聚事件個案；(5) C00220 包含 12 名個案，其中 10 名個案為花蓮某大學群聚事件。

24 個主要 clusters 中，分別依個案送驗類別及年齡層分布分析結果詳如圖三。可發現送驗 MDR 者，各 cluster 中年齡大於 65 歲以上者不超過 50%，但是在疑似群聚送驗分類中，有 6 個 cluster 所含年齡大於 65 歲以上者超過 50%。

2,233 菌株單一型別者，包含：998 (44.6%) 株為 Beijing、349 (15.6%) 株為 Haarlem、216 (9.7%) 株為 EAI、219 (9.8%) 株為 T、49 (2.2%) 株為 MANU、29 (1.3%) 株為 LAM、4 (0.2%) 株為 CAS、2 (0.1%) 株為 S、2 (0.1%) 株為 X、66 (2.9%) 株為 Unknown、289 (12.9%) 株為 undefined、10 (0.4%) 株為陰性，另有 4 (0.2%) 株為混合(mix)型，菌株類別詳如下表：

Family	MDR	RMP單抗	任三抗	群聚	常規	其他	總計
Beijing	205	19	2	328	435	9	998
Haarlem	72	6		100	170	1	349
EAI	28	1		82	103	2	216
T	40	4		65	107	3	219
MANU	16	1		8	24		49
LAM	7			8	13	1	29
CAS				3	1		4
X		1		1			2
S					2		2
Unknown	16	1		7	40	2	66
undefined	57	8		82	139	3	289
mix	1			1	2		4
negative	6				4		10

2016 年為擴大進行重點母群體基因型監測，針對重點區域包括台北區、北區、中區、高屏區及東區之常規存菌進行基因型分析。1,766 常規存菌中，總計各區分別包含 515、236、374、324、188 名個案菌株，並分別有 32、15、21、22、13 個 cluster。其中並分別有 21 (65.6%)、6 (40.0%)、13 (61.9%)、11 (50.0%)、4 (30.8%) 個 cluster 只出現在該單一區。(1)圖四顯示：台北區 32 個 cluster 中，有較多個案 (131 名) 位在新北市，最大 cluster 包含 7 名個案，並有 21 個 cluster 僅包含 2 名個案。55 歲以上佔 49.4%。依各縣市別分析可發現台北市、新北市、基隆市 Beijing 型所佔比例大於 40%，然宜蘭縣則以 Haarlem 型居多()；(2)圖五顯示：北區 15 個 cluster 中，包含之個案數僅

2 至 3 人，4 個縣市以 Beijing 型為主，然桃園市之山地鄉共 6 名個案，有 5 名為 Haarlem 型。苗栗縣山地鄉 3 名個案則皆為 Beijing 型。；(3) 圖六顯示：中區 21 個 cluster 中，最大包含 9 名個案 (C00046)，其中 7 (77.8%) 名為南投縣個案。南投縣 48 名個案中，Haarlem 型 (45.8%) 比例高於 Beijing 型 (29.2%)。南投縣並有 25 (52.1%) 名為山地鄉個案，且 Haarlem 型有 15 名，佔 60.0%；(4) 圖七顯示：高屏區 22 個 cluster 中，最大包含 13 名個案 (C00042)。高雄市個案居多，佔 73.8% (59/80)。65 歲以上個案佔 65.0% (52/80)。EAI 型比例較 Beijing 型高，在高雄市及屏東縣分別佔 49.5% (53/107) 及 46.8% (22/47)；(5) 圖八顯示：東區 13 個 cluster 中，最大包含 11 名個案 (C00046)。年齡層 45-54 歲、55-64 歲、65 歲以上比例相當，共佔 76.2% (32/42)。花蓮縣以 Haarlem 型 (49.0%) 居多，台東縣則以 Beijing 型 (52.6%) 居多。

另亦分析 4,190 人中，屬於山地鄉之個案共 645 (15.4%) 人。全台 55 個山地鄉中，僅花蓮縣豐濱鄉及台東縣大武鄉、太麻里鄉、金峰鄉、長濱鄉未發現屬於 clustered 的個案。645 人中，278 (43.1%) 人之菌株可歸屬於 71 個 cluster (圖九)。其中，有 40 個 cluster 可在單一山地鄉發現 2 名以上個案，另有 5 個 cluster [C00314 (台東縣延平鄉 3 名)、C00460 (台東縣延平鄉 2 名及池上鄉 1 名)、C00476 (南投縣仁愛鄉 4 名)、C00518 (宜蘭縣大同鄉 2 名)、C00546 (南投縣仁愛鄉 2 名)] 只發現在山地鄉。

四、討論

(一) 子計畫一

由於臨床上非結核分枝桿菌(non-tuberculous mycobacterium, NTM) 日益增加，臺灣 NTM 臨床分離率從 2002 年 17.5%至 2014 年 58.8%增加 3.4 倍。因此，疑似 TB 病人如以痰塗片進行抗酸性染色陽性，可能會與 MTBC 混合存在或造成誤判。可由分子檢驗方法輔助診斷加以排除，但不建議常規使用於臨床上 TB 可能性不高之個案，因其陽性預測值偏低。WHO 於 2008 年建議使用 line-probe assay 檢驗抹片陽性、培養陽性檢體，及 2010 年 12 月建議使用新一代的核酸快速檢測試劑 Xpert MTB/RIF，該試劑不僅其對抹片陽性、培養陽性檢體有 98-100%高敏感度，同時也對抹片陰性、培養陽性檢體具 72-75%檢測成效。由於該 2 項試劑昂貴，依 103 年研究成果：**相較於培養陽性並經鑑定為結核菌，Xpert MTB/RIF 之檢測平均提早 15 天。94.7%個案均能在看診後 2 日內，開始接受抗結核藥物治療。**本計畫針對高危險族群建議出最佳使用方式及流程。原則上，疑似結核病的門診患者，若具結核病相關病徵且有接觸史，搭配七分篩檢法，則可推測為結核病高度疑似個案；若能導入 Xpert MTB/RIF 或抗藥性檢測，則可快速確診及治療。在抗藥性檢測上，gene sequencing 及 GenoType MTBDRsl vs 已正式提供 MDR-TB 的 2 效藥物檢測服務，大幅縮短等待每一輪抗藥性試驗所需之約 30 天。目前將依建議流程，個案檢體若分子檢出 MDR(GenoTypeMTBDRplus 等)或 RIF(Xpert 等)單一抗藥，則直接進行二線藥物 gene sequencing 或使用 GenoTypeMTBDRsl v2, 可大幅縮短細菌學檢驗時效，方便醫師開立處方，使病人得到較適當治療。

一般對 RIF 具抗藥性之 MTBC，可能伴隨 INH 抗藥，當病人以分子檢驗方法檢出 RIF 抗藥時，是否進一步治療或測試，需視其得到 MDR-TB 的風險而定。如患者為 RIF 抗藥的高危險群，需立即啟動 MDR-TB 治療方案，採取 MDR-TB 相同處置與管理作為；如為 MDR-TB 的風險很低，則需在治療前做進一步確認測試(如傳統藥敏試驗、LPA 或基因定序)。當 GeneXpert 偵測出 RIF 抗藥時需小心推論，運用在 RIF 抗藥高發族群(盛行率高於 15%)，陽性預測值可達 90%以上；運用於低危險族群(盛行率低於 5%)，陽性預測值則降到 70%以下。因此，WHO 強烈建議將 GeneXpert 用於疑似 MDR-TB 之再治療個案(治療失敗或復發)或 HIV 高盛行區之 HIV-TB 感染者之初始或輔助診斷工具。許多

國家運用於 TB 防治策略上，並評估在實際運用下的效益：如偵測率、衛生體系自個案登記、診斷與開始治療時間差、治療率、死亡率、成本效益等指標變化。多數研究發現 GeneXpert 可提高 TB 與 MDR-TB 之偵測率，縮短延遲診斷、延遲治療時間與節省醫療成本，但在治療率與死亡率的影響有限。可能因大部分研究都在 TB 高負擔國家，且醫療資源有限之地區執行，整體健康照護體系不足所致。

研究顯示 GenoType MTBDR_{plus} 與 GeneXpert 皆可改善 MDR-TB 延遲診斷時間，前者相較於 GeneXpert，雖可多偵測 INH 抗藥基因 (*katG*、*inhA*) 位點，適用於痰塗片陽性檢體，惟此技術非全自動化，設備及檢測過程較為繁複，且操作人員須經相當訓練，檢測時間亦較久，仍侷限於高階實驗室使用，且尚未取得臺灣食品藥物管理署之體外診斷試劑認證。而 GenoType MTBDR_{s/} 於 2016 年 5 月由 WHO 推薦用於 RIF 抗藥與 MDR-TB 之痰檢體或培養菌株，其 SLID 與 FLQ 檢測效能相當於傳統培養之藥物敏感性試驗[6]，可快速提供 MDR-TB 治療處方的選擇。如果對 FLQ 及/或 SLID 抗藥，則不應使用 WHO 最新治療指引之小於 12 個月短期治療方案，以避免影響治療效果與 XDR-TB 的產生。

GeneXpert 具敏感性高：痰塗片陽性檢體約 98%、塗片陰性培養陽性約 68%、RIF 抗藥診斷約 95% [16]，操作簡便及檢驗時間短，所需生物安全等級相當於鏡檢塗片等特性(台灣建議生物安全 2 級)，可用於資源有限之實驗室。惟需考量因素：儀器模組校正維護、穩定電力供應達 2 小時、環境溫度不能超過 30°C、因檢測品質主要仰賴試劑卡匣(異常率約 5%)，須監控保存期限、儲存(低於 28°C)與大量廢棄物之處理、試劑價格昂貴、檢測儀器與電腦保安措施必須到位等。此外，GeneXpert 無法作為後續監測病患治療效果，與檢測二線藥物抗藥之工具。因此傳統顯微鏡檢查、培養和藥物敏感性試驗仍需配合進行。最近研究顯示，MTBC 菌株在患者治療過程中，產生動態微演化，導致不同亞群同時存在患者體內，突變株的比例，會影響藥敏試驗與分子檢測之結果。另可能抗藥株之未知抗藥基因或位點尚未被發現，須以定序方法輔助判斷。在兩種方法效能比較研究中，約 10% 的 RIF 抗藥性突變可被分子方法偵測，但藥敏試驗仍呈敏感性(藥物臨界濃度亦會影響鑑別抗藥與否)，常見於低濃度抗藥且一線用藥治療效果

不好的病人。本研究 1-4 月檢測中約 19.1%(105/551)個案 GeneXpert 檢測陰性，培養呈陽性，原因除了 GeneXpert 偵測極限為每毫升 131 菌落形成單位(colony-forming unit, CFU)，而傳統培養約可至每毫升 100 CFU 較為靈敏外；原始痰檢體經臨床實驗室之操作傳統抗酸菌塗片與培養程序後，剩餘檢體量不足，需稀釋後再送驗 GeneXpert，致無法檢出，未來檢體送驗之流程需加以檢討評估。此外，同一套檢體無傳統檢驗結果者，探討可能原因為：(1)檢體污染或結果未出約 12.5%；(2)於採檢日往前 56 天內曾採檢送傳統檢驗者約 29.3%，可能未及時判別為 MDR-TB 高風險群，而延遲送驗分子檢測；(3)另有 57.5%個案在本次檢體採檢日期，至往前 56 天內皆無培養送驗紀錄，其中有 27.2%(55/202)送驗個案，未曾有通報紀錄，顯示部分個案診療時，誤判為 MDR-TB 高危險群，未來需要加強協助個案分類，以免造成檢驗資源浪費；(4)另外可能原因為臨床 TB 實驗室雖完成傳統培養之記錄，並自動介接系統上線之法傳系統，但可能未能即時對應至中央追蹤管理系統。

(二) 子計畫二

本研究分析發現，無論是病人的分類或細菌學特性，經由個人化治療及公私部門合作等以病人為中心之直接觀察治療方式，MDR-TB 可以達到高治療完成率。造成 MDR-TB 管理上 unfavorable outcome 的可能因子，包含：老年個案、共病、治療副作用、不熟悉 MDR-TB 管理等。因此，需加強公衛及醫療人員間之合作。為解決此困境，以政府主導之指定 MDR-TB 照護體系，藉由有經驗之胸腔科專科醫師及勤奮的個案管理師提供完整且高品質之治療照護，再加上運用個人化治療及即時管理藥物副作用，必能達成有利之治療結果。然而，本研究個案中仍有 16 位(12.9%)死亡，其中 2 位直接與 TB 相關，其他死於 septic shock、肺炎、癌症及心臟衰竭。此研究發現，TB 造成的死亡主要與高齡相關，而其他國外研究則認為與 HIV 感染、糖尿病及慢性腎病相關。雖然，糖尿病是本研究多數 MDR-TB 個案的共病，但是卻非 poor prognostic factor，乃是因為團隊執行 MDR-TB 與糖尿病控制之整合照護。

本研究中有仍 2 位治療失敗個案。雖然 WHO 第五類藥物，例如 linezolid、meropenem 及 clofazamine 可能有效，但是對複雜 MDR 及 XDR-TB 治療個案，仍不完全清楚真正療效。現有 2 種類新藥 delamanid 及 bedaquinine 可改善治療效果及降低死亡率。文獻回顧認為 WHO 第五類藥物如 linezolid 可用於治療 XDR-TB 或對 fluoroquinolone 抗藥的 MDR-TB。的確，為提升治療成功率，NTP 需有政策快速引用新及 repurposed 藥物來治療 MDR-TB。目前，臺灣已購置 bedaquinine 供臨床使用。

此外，已使用過二線藥物治療之 TB 個案，再次發病時若持續使用相同二線藥物，與產生抗藥性的強烈相關，並且增加變成 XDR-TB 的風險。所以，審慎開立二線藥物很重要。例如，在 1980 年代開始使用之 fluoroquinolone，證明對 MDR-TB 治療十分有效。在先前臺灣的抗藥性監測發現，有 28.9% MDR 結核菌株對 OFX 抗藥，有可能將來會發展為 XDR。例如在本研究中，就有 24.5% 個案為 pre-XDR 造成治療管理之挑戰。因此，臺灣健保署於 2007 年開始，限制欲使用 fluoroquinolone 之醫師，只能在疾管署指定的專家審核後，才能使用 fluoroquinolone 及其他非一線藥物。再者，這些藥物自 2013 年開始需要透過 DOTS 才能使用。

此外，發現 MDR-TB 中有 54.3% 為新個案，而且有 23.8% 可能是經由新近感染，並且快速發病。因此，應注意 MDR-TB 在社區傳播的問題，建議加強現有 TB 防治策略等，尤其是 MDR-TB 接觸者之追蹤檢查。此外，實驗室診斷，例如液態培養、immunochromatographic test (ICT) 及分子診斷，雖然已納入臨床實驗室；及分子抗藥性試驗於公衛實驗室的服務項目。然而，MDR-TB 個案發現僅先著重於先前治療之 TB 個案，建議仍要逐步擴大其他高風險族群及新 TB 個案的診斷。

細菌基因體特徵及抗藥性，與 TB 傳播及致病性有關。我們發現 *katG* S315T 及 *rpoB* S531L 是 2 個與 INH 及 RIF 相關最主要的突變。有些對於突變株相對於野生株之 fitness lose 研究，指出 *katG* 315 突變與先前治療已對 streptomycin、rifampicin 及 ethambutol 抗藥性，可預測 unfavorable outcome 及復發。Metcalf *et. al.* 報導 *M. tuberculosis* 如果發生 *katG* S315T 突變，則比野生株有較高之 MDR-TB 聚集 (clustering) 現象。台北區的研究，初步發現 *rpoB* S531L 加上發生在 *rpoC* 的 compensatory 突變，再加上流行病學證

據發現的確與傳播有關。本研究指出，*katG* S315T 及 *rpoB* S531L 是兩種主要突變，和北京型為主要基因型。因此，23.8% MDR-TB 個案有可能是因近期感染及快速發病。再擴大至 2012-2015 年台灣全區 474 位 MDR-TB 分析，個案中 11.6% 為 pre-XDR-FLQ、3.6% 為 pre-XDR-SLID 而 1.9% 為 XDR-TB。因子關聯性分析發現，族群、個案分類、糖尿病、抗酸菌塗片陽性及感染菌株基因型別等，皆與治療結果無關。單變相分析顯示，MDR-TB 個案年紀小於 65 歲、女性、單純 MDR 個案相較於 Pre-XDR/XDR，比較可能有較好之治療結果。

資料顯示，納入團隊治療之 MDR-TB 個案預後較佳。本研究之限制是無法取得未在團隊治療之個案資料，所以無法瞭解危險因子。由高比例之 favorable outcome 表示 MDR-TB 團隊治療策略十分有效，並鼓勵個案接受專注且個人化治療。此外，我們利用 universal 基因分型以引導接觸者調查及瞭解可能之傳播鏈。本研究的觀察結果，引導國家 TB 防治計畫中，訂定新政策進行全部 MDR-TB 菌株基因分型，並引入地理資訊 (geographic information) 系統，進行空間關聯性分析。

結論，政府主導而以醫院為主體之 MDR-TB 治療團隊，如引用個人化藥物治療及以病人中心之管理，導致良好的治療成果，而且能不受共病之影響。然而，若個案年紀大於 65 歲與 unfavorable outcome 有關；再者，新 MDR-TB 個案比例高，建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查。

(三) 子計畫三

本子計畫進行 2 個部分分析：(1) 2012 年至 2015 年本署中央個案追蹤管理系統登記的 474 名 MDR-TB 個案；(2) 分析 4,190 株結核菌基因型母群體監測，包含 MDR、RIF 單一抗藥、疑似群聚、常規抽樣等菌株。

(1) 第一部分，針對 MDR 菌株基因型的分析

根據 103 年研究結果，將 2009 至 2014 年 MDR 菌株基因型，與 2008 至 2014 年群聚送驗菌株比對後，發現有 80.0% 為單純的 MDR clusters，顯示 MDR 傳播的基因型似乎有別於一般的結核病群聚事件。而在 104 年起利用 MIRU(10)+spoligotype 基因型

檢驗進行基因型比對，結果也發現 15.0%屬單純 MDR cluster、10.5%屬單純群聚 cluster (非 MDR)，MDR 與非 MDR cluster 中仍有未重疊處，顯示兩者基因型的差異。此外，也發現在 MDR 與非 MDR cluster 中，年齡層、地理區域、基因型分布也有差異處。由於 MDR-TB 新案逐年增加，針對特定族群的長期健康監測，可及早介入治療，逐步阻斷傳播鏈。此外，因台灣人口易流動的特性，對於主 cluster 所在之地緣性外個案，在判定傳播時，仍需有更精細的菌株全基因體分析才能確認。

為進一步比對 MDR 菌株之抗藥基因型與表現型，將一線藥物抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果納入分析，結果顯示 MDR-TB cluster 比例由 58.9%下降至 36.8%，cluster size 也有下降的趨勢。由於目前使用之基因分型方法之限制，型別相同並不代表全基因體的其他基因位點亦相同。在缺乏流行病學的資料佐證調查時，針對新案可先藉由抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果進行初步比對分析。然而，因治療過程可能產生抗藥性，對於 primary 或 acquired 抗藥性的發生時程，則需要進一步的確認，以釐清基因型相同而抗藥性 pattern 不同的可能原因。此外，亦可藉改善基因分型工具，以正確及精準追蹤感染途徑。

(2) 第二部分主要是針對結核菌母群體基因型進行監測分析

在母群體基因型監測部分，結果顯示在各區之基因分布狀況各有其特異處。包括：(1) 台北區之 cluster 個案有較多位在新北市，台北市、新北市、基隆市 Beijing 型所佔比例大於 40%，然宜蘭縣則以 Haarlem 型居多；(2) 北區之 cluster 以 Beijing 型為主，然桃園市山地鄉主要為 Haarlem 型；(3) 中區 cluster 分析發現，南投縣之個案 Haarlem 型 (45.8%) 比例高於 Beijing 型 (29.2%)。南投縣並有 25 (52.1%) 名為山地鄉個案，且 Haarlem 型有 15 名，佔 60.0%；(4) 高屏區之 cluster 則以高雄市個案居多。EAI 型比例較 Beijing 型高；(5) 東區花蓮縣以 Haarlem 型 (49.0%) 居多，台東縣則以 Beijing 型 (52.6%) 居多。發現由各區 cluster 主要菌株基因型之與一般監測型別相似：北區以 Beijing 為主、南區以 EAI 為主，而山地區則以 Haarlem 為主。由於現有分型 MIRU(10)+spoligotype 系統使用之標幟(biomarker)對 EAI 及 Haarlem 仍存在限制，因此

疫調資料相形重要，以協助 cluster 或群聚之判定。

已知隨著拉長研究期間及菌株數的增加，基因型的 cluster 數目也持續增加，顯示持續菌株基因型的分析確實有助於結核病傳播分析的探討及加強防治作為。例如自 2008 年即出現之 40 人 MDR cluster C00041，在 2012-2015 年共陸續確認 20 名 MDR-TB。除因疾病之自然特性外，建議思考更有效策略。當然，WHO 對 MDR-TB 的潛伏感染之預防用藥尚未有結論，如何利用本研究子計畫一之實施，藉由早期確診或可減緩新案之挑戰。而 cluster C00036 的 24 人中，23 人為曾同校，畢業後逐年發病通報。目前，防治政策已將校園納入重點族群之一，配合積極推動之潛伏感染治療，希望能有效地降低發病率。

自 2013 年起已將基因型比對結果上傳中央個案追蹤管理系統，2014 年起藉由執行 MIRU(10)+spoligotype 檢驗，大幅提升檢驗效能，除 MDR 基因型分析外，可同時執行常規抽樣檢驗，進行結核菌母群體基因型監測。宜規劃建立基因分型網絡實驗室，建立 universal genotyping 資料庫。建議同時由追管系統串聯本署之即時動態監測系統，並將基因型串聯 GIS 資料，動態顯示基因型分布資訊，有利於區管中心或相關疫調人員進一步進行流行病學主動調查，以釐清可能的傳染源。

五、結論與建議

(一) 子計畫一

子計畫一，核酸增幅檢驗工具可替代或增強痰抹片鏡檢法，以使用臨床檢體不需前處理、簡易操作標準化、減少人為操作變異與汙染、可接受的價格為選用基準。以 WHO 建議之 GenoType 及 Xpert 快速診斷試劑，建議使用對象及方式，**臨床運用時仍建議需先考慮先使用於高危險族群或疑似結核病患之 X-光結果及臨床表徵。**

有愈來愈多臨床實驗室使用快速 Xpert MTB/RIF 檢測方法，該方法使用即時定量 PCR 系統，操作簡便。適合應用於第一線診斷處，Xpert 檢測方法對 X 光異常結核病個案或有臨床症狀個案的早期診斷，成效佳可考慮納入臨床檢驗流程，疑似結核病的門診患者，若具結核病相關病徵且有接觸史，則可推測為結核病高度疑似個案並進行 Xpert MTB/RIF 檢測。

本研究探討以 GeneXpert 為基礎，輔以 GenoType MTBDR*plus* 確認 RIF 及 INH 抗藥性及同步以 GenoType MTBDR*s*/檢測二線藥物之實驗室診斷效益。初步發現可大幅縮短 TB 及 MDR-TB 報告時間，亦可快速檢測對二線藥物之敏感性，提供短程療法參考。**建議須再強化個案識別及送驗時間之時效性**，包括：公衛送驗端判別 MDR-TB 高危險群後及時送驗、臨床實驗室或衛生單位將檢體送至疾病管制署之時距，並追蹤檢出個案之後續管理與治療成效，以瞭解最佳檢測效益。

(二) 子計畫二

本研究分析發現，無論是病人的分類或細菌學特性，經由個人化治療及公私部門合作等以病人為中心之直接觀察治療方式，MDR-TB 可以達到高治療完成率。造成 MDR-TB 管理上 unfavorable outcome 的可能因子，包含：老年個案、共病、治療副作用、不熟悉 MDR-TB 管理等。因此，**建議需加強公衛及醫療人員間之夥伴合作關係**。為解決此困境，以政府主導之指定 MDR-TB 照護體系，藉由有經驗之胸腔科專科醫師及勤

奮的個案管理師提供完整且高品質之治療照護，再加上運用個人化治療及即時管理藥物副作用，必能達成有利之治療結果。此研究發現，TB 造成的死亡主要與高齡相關。雖然，糖尿病是本研究多數 MDR-TB 個案的共病，但是卻非 poor prognostic factor，乃是因為團隊執行 **MDR-TB 與糖尿病控制之整合照護**。此外，發現台北區 2007-2009 年 MDR-TB 中有 54.3% 為新個案，而且有 23.8% 可能是經由新近感染，並且快速發病。因此，**應注意 MDR-TB 在社區傳播的問題**。結論，政府主導而以醫院為主體之 MDR-TB 治療團隊，如引用個人化藥物治療及以病人中心之管理，導致良好的治療成果，而且能不受共病之影響。然而，若個案年紀大於 65 歲與 unfavorable outcome 有關；再者，新 MDR-TB 個案比率高，**建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查**。

(三) 子計畫三

研究發現**(1)MDR 與非 MDR cluster 中仍有未重疊處，顯示兩者基因型的差異**。此外，也發現在 MDR 與非 MDR cluster 中，年齡層、地理區域、基因型分布也有差異處。**(2)在缺乏流行病學的資料佐證調查時，針對新案可先藉由抗藥性相關突變基因及藥敏試驗結果進行初步比對分析。(3)持續菌株基因型的分析確實有助於結核病傳播分析的探討及加強防治作為**。藉由執行菌株母群體基因型主動監測，並即時上傳以利疫調人員即時啟動相關調查，確實掌握病人，有效執行結核病防治。期能藉由持續執行基因型監測，並擴大抽樣檢驗數，以有效搭配流病資料，即時介入阻斷結核病傳播。同時並分析病人及菌株特性，以進一步了解菌株基因型與抗藥性、傳播力等關聯性，並藉以了解不同的基因型是否在不同的族群或地域上有優劣性，進而影響結核病的傳播。**建議(1)可藉改善基因分型工具，以正確及精準追蹤感染途徑；(2)同時由追管系統串聯本署之即時動態監測系統，並將基因型串聯 GIS 資料，動態顯示基因型分布資訊**。

六、計畫重要研究成果及具體建議

(一) 成果

子計畫一

1. 完成台灣臨床實驗室使用分子方法於 TB 檢測之運用與量能普查，可供下階段 NTP 制定相關政策參考。
2. 分子診斷已普遍運用於 TB 檢測及 MDR 個案之二線藥物檢測，**檢體於收件後 3 個工作天內可完成報告發送**，大幅縮短檢驗至治療之時間落差。
3. 第一階段先導成果已發表於疫情報導，已提出改善方案，加強個案識別即送驗時效。

子計畫二

1. 感染北京株結核菌的 MDR-TB 病人，與 EMB 及 STR 抗藥性有顯著相關性。再依據分子分型之分析結果，發現有 MDR-TB 病人為近期感染所致。
2. 因子關聯性分析發現，族群、個案分類、糖尿病、抗酸菌塗片陽性及感染菌株基因型別等，皆與治療結果無關。
3. 分析顯示，MDR-TB 個案年紀小於 65 歲、女性、單純 MDR 個案相較於 Pre-XDR/XDR，比較可能有較好之治療結果。

子計畫三

1. 利用 MIRU(10)+spoligotype 基因型檢驗，大幅提高檢驗效能，除了群聚及 MDR 送驗菌株分析外，並加入自合約實驗室回送常規保存母群體菌株中進行 10 抽 1 之抽樣分析，並配合各區域個案比例進行重點區域監測分析，藉以逐步了解台灣地區結核菌基因型分布及傳播情形。
2. 藉由基因型的分析比對，可主動回饋疫調單位菌株基因型資訊，協助疫調方向。

(二) 具體建議

子計畫一

1. 分子檢測方法對有結核病接觸史及 X 光異常的疑似結核病個案的早期診斷，成效佳應納入臨床檢驗流程。
2. 除分子快速結核病診斷方法外，抗藥性檢測亦宜考慮推廣。
3. 需再強化個案識別及送驗時間之時效性。

子計畫二

1. MDR-/XDR-TB 個案治療挑戰性高，建議納入治療團隊，並注意共病(如糖尿病等)之整合照護。
2. 細菌學之資料，可能當做預後及聚集性之預測因子，可加強 MDR-TB 照護及傳播鏈調查參考。
3. 應注意 MDR-TB 在社區傳播的問題。建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查。

子計畫三

1. MDR 與非 MDR 菌株基因型有相異之處，基因型與抗藥性或傳播力等關聯性亦須進一步分析以協助疫情的調查與防治。
2. 建議可藉改善基因分型工具，以正確及精準追蹤感染途徑。
3. 持續將結果納入中央個案追蹤管理系統，搭配本署即時動態 GIS 監測系統，以監測 cluster 的變化及確認未察覺的群聚事件。

七、參考文獻

依一般科學論文之參考文獻撰寫方式，列出所引用之參考文獻，並於計畫內容引用處標註之。

1. **World Health Organization.** Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1, 2013.
2. **World Health Organization.** 2013 global tuberculosis report. http://whqlibdoc.who.int/publications/2013_eng.pdf, 2013.
3. 疾病管制署 . 「 2013 年 全 球 結 核 病 年 報 」 , <http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201407/6c45a11a-90d1-469d-a823-d90ed642e300.pdf>.
4. **World Health Organization.** Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf, 2010.
5. **Vareldzis, B.P., Grosser, J., de Kantor I., et. al.** Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tubercle. Lung. Dis.*, 1994, 75: 1-7.
6. **Hillemann, D., M. Weizenegger, T. Kubica, E. Richter, and S. Niemann.** 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.
7. **Somoskovi, A., J. Dormandy, D. Mitsani, J. Rivenburg, and M. Salfinger.** 2006. Use of smear-positive samples to assess the PCR-based GenoType MTBDR assay for rapid, direct detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex as well as its resistance to isoniazid and rifampin. *J. Clin. Microbiol.* **44**:4459–4463.
8. **Huang WL, Hsu ZJ, Chang TC, Jou R.** Rapid and accurate detection of rifampin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* using an oligonucleotide array. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Dec 23. doi: 10.1111/1469-0691.12517. [Epub ahead of print]

9. **Bang, D., A. B. Andersen, and V. O. Thomsen.** 2006. Rapid genotypic detection of rifampin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* directly in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* **44**:2605–2608.
10. **Mañkinen, J., H. J. Marttila, M. Marjamaki, M. K. Viljanen, and H. Soini.** 2006. Comparison of two commercially available DNA line probe assays for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* **44**:350–352.
11. **Miotto, P., F. Piana, V. Penati, F. Canducci, G. B. Migliori, and D. M. Cirillo.** 2006. Use of GenoType MTBDR assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains isolated in Italy. *J. Clin. Microbiol.* **44**:2485–2491.
12. **Traore, H., A. van Deun, I. C. Shamputa, L. Rigouts, and F. Portaels.** 2006. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA and rifampin resistance in clinical specimens from tuberculosis patients by line probe assay. *J. Clin. Microbiol.* **44**:4384–4388.
13. **Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, Gler MT, Blakemore R, Worodria W, Gray C, Huang L, Caceres T, Mehdiyev R, Raymond L, Whitelaw A, Sagadevan K, Alexander H, Albert H, Cobelens F, Cox H, Alland D, Perkins MD.** 2011. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* **30**:1495-505.
14. **Durovni B, Saraceni V, Cordiro-Santos., et. al.** Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil. *Bulletin of the World Health Organization.* **92**:613-617, 2014.
15. **Cegielski JP, Dalton T, Yagui M, Wattanaamornkiet W, Volchenkov GV, Via LE, Van Der Walt M, Tupasi T, Smith SE, Odendaal R, Leimane V, Kvasnovsky C, Kuznetsova T, Kurbatova E, Kummik T, Kuksa L, Kliiman K, Kiryanova EV, Kim H, Kim CK, Kazenny BY,**

Jou R, Huang WL, Ershova J, Erokhin VV, Diem L, Contreras C, Cho SN, Chernousova LN, Chen MP, Caoili JC, Bayona J, Akksilp S; the Global PETTS Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 23. pii: ciu572. [Epub ahead of print].

- 16. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, Bayona J, Bonilla C, Yagui M, Jave O, Cegielski JP.** Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis.* 2013 Jun;17(6):e404-12.
- 17. Ming-Chih Yu, Huang-Yao Chen, Shen-Hsuan Chien, Ruwen Jou,** An integrated management program for MDR-TB results in favourable outcomes in northern Taiwan, *European Respiratory Journal*, in press, 2014.

表一 核酸增幅檢驗工具在結核病診斷之角色

方法與分類	適用範圍	檢測效率	用途	操作複雜度	硬體價格	試驗單價	商用分子快速檢驗工具
半自動或自動化整合型診斷平台	參考實驗室	高/中	MTB 診斷 藥物敏感性檢測	高	高	低	<ol style="list-style-type: none"> 1. COBAS TaqMan MTB Test kit and the COBAS TaqMan real time PCR machine (Roche) 2. Abbott Molecular platforms 3. BD MAX™ platform (Becton Dickinson)
Autonomous 核酸增幅檢驗	參考實驗室、臨床檢驗實驗室	高/中	MTB/NTM 診斷	高	高	中	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dual Primed Oligonucleotide (DPO™) primer design (Seegene) 2. MeltProR Drug-Resistant TB Testing Kits (Xiamen Zeesan Biotech)
直線探針分析法(LPA)	參考實驗室、臨床檢驗實驗室	中	MTB/NTM 診斷 藥物敏感性檢測	中	中	中	<ol style="list-style-type: none"> 1. GenoTypeRMTBDRplus v1.0 GenoTypeRMTBDRplus v2.0 assay(Hain Life-Science) 2. INNO-LipARif.TB(FujiRebio Europe) 3. NTM+MDRTB Detection Kit 2 (NIPRO)
模組化核酸增幅檢驗法 (Modular design)	參考實驗室、臨床檢驗實驗室	中	MTB 診斷 藥物敏感性檢測	低	高	中	<ol style="list-style-type: none"> 1. GeneXpert MTB/RIF assay (Cepheid Inc.) GeneXpert Omni (a supplemental rechargeable battery) 2. Mini laboratory (ML) platforms (the

							Enigma Diagnostics) 3. DiagCORE (the Stat-Diagnostica)
簡易型核酸 增幅檢驗法	臨床檢驗 實驗室、 基礎實驗 室	中	MTB 診斷 藥物敏感性檢測	低	低	低	1. Loopamp™ MTBC assay (Eiken) 2. EasyNAT™ TB assay (Ustar Biotechnologies) 3. Genedrive Mycobacterium iDassay (Epistem) 4. Molbio Diagnostics technology

Table 2 Characteristics of 151 confirmed multidrug-resistant tuberculosis cases in northern Taiwan, 2007-2009

Characteristics		Case number (%)
Demographic data	Sex	
	Male	106 (70.2)
	(Mean Age= 50.4; SD= 17.6)	
	Female	45 (29.8)
	(Mean Age=45.4; SD= 19.9)	
	Age, years (Mean= 49.0; SD= 18.4; Range: 15-93)	
	<65	118(78.1)
	≥65	33(21.9)
	BMI ^a (Mean= 21.3; SD= 3.9; Range: 13-33)	
	<18.5	29(24.6)
	≥18.5	89(75.4)
Clinical data	Ethnicity	
	Aboriginal	5 (3.3)
	Non-aboriginal	146 (96.7)
	Type of case	
	New	82 (54.3)
	Retreatment	69 (45.7)
	Pulmonary/extrapulmonary TB	
	Pulmonary	135 (89.4)
Extrapulmonary	3 (2)	
Both	13 (8.6)	

	Enrolled in treatment consortium	
	Yes	126(83.4)
	No	25(16.6)
	History of using second-line drugs	
	Yes	25 (16.6)
	No	126 (83.4)
	Comorbidity	
	Yes	60 (39.7)
	No	91 (60.3)
	Diabetes Mellitus	
	Yes	39 (25.8)
	No	112 (74.2)
	Hypertension	
	Yes	25 (16.6)
	No	126 (83.4)
	Sputum smear	
	Positive	81 (53.6)
	Negative	69 (45.7)
	Unknown	1 (0.7)
	Cavitory lesion on CXR	
	Yes	42 (27.8)
	No	108 (71.5)
	Unknown	1 (0.7)
Laboratory data	Genotype	
	Beijing	75 (49.7)

Non-Beijing	76 (50.3)
Drug-resistance	
Simple MDR	115 (76.2)
Pre-XDR with flouoroquinone resistance	22 (14.6)
Pre-XDR with injectable-drug resistance	11 (7.3)
XDR	2 (1.3)
MDR with missing DST of injectable drugs	1 (0.7)

^a BMI of 33 cases were unknown.

Table 3 Clusters and unique *M. tuberculosis* strains determined by spoligotyping and MIRU-VNTR 24 loci methods of 151 isolates

No. of isolates	Lineage	ST No	Spoligotype	MIRU-VNTR																							
			Octal_value	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
7	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	3	6	4	4	3	4	3	4	12
4	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	2	5	3	3	5	6	3	5	3	4	3	3	8
3	Beijing	1	00000000003771	4	2	5	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8
3	Beijing	941	00000000003751	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	2	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	3	3	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	4	4	2	2	6	5	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	3	6	4	4	3	4	3	4	11
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	1	4	6	4	4	3	4	3	3	4
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	1	4	6	4	4	3	4	3	4	4
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	6	5	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	2	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	9	4	5	3	2	2	3	7
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	4	2	4	4	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	3	4	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	4	4	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	5	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	10
1	Beijing	1	00000000003771	4	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	5	3	3	5	4	3	5	3	4	3	4	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	0	3	3	2	5	1	7	3	4	3	3	5	5	3	3	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	0	3	4	2	5	1	6	3	4	3	3	5	5	3	3	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	1	3	2	5	1	7	4	5	3	3	3	5	5	5	3	4	3	3	7

1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	1	3	2	8	1	7	3	5	3	4	4	7	5	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	2	3	2	5	1	7	3	5	4	3	5	1	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	2	2	5	1	7	3	4	3	2	5	5	4	4	3	4	3	3	9
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	2	2	5	1	7	3	5	3	2	5	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	5	3	5	3	3	5	6	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	4	4	2	2	2	5	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	5	3	3	4	3	4	5	3	2	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	5	3	3	4	6	3	5	3	4	2	4	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	2	5	3	3	3	6	4	4	3	4	3	4	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	3	6	4	4	3	4	3	4	5
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	5	6	3	5	3	4	3	3	11
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	4	3	4	4	4	4	4	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	1	4	2	2	4	3	4	3	4	4
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	3	4	3	4	4	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	1	5	5	3	5	3	4	3	1	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	2	4	6	5	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	2	5	3	6	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	5	5	6	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	6	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	7	5	5	1	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	3	3	3	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	6	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	6	3	4	3	3	9
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	6	3	5	3	4	3	3	9

1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 3 10 6 3 3 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 4 5 5 3 5 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 4 5 6 3 5 3 4 3 3 3
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 9 3 5 3 3 8 6 3 5 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 3 3 3 2 5 1 7 3 5 3 3 5 6 3 5 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 3 3 2 2 2 3 2 5 1 7 3 4 3 2 5 1 3 5 3 4 3 3 7
1	Beijing	1	000000000003771	5 2 4 2 2 2 3 2 5 1 7 3 4 3 3 5 6 3 5 1 4 3 3 8
2	Beijing-like	250	00000000000371	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 4 3 5 3 3 4 3 5 5 3 4 3 3 8
1	Beijing-like	250	00000000000371	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 4 3 5 3 3 4 3 5 5 3 4 3 4 7
1	Beijing-like	269	00000000000771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 3 5 5 3 5 3 4 3 3 8
3	H3	742	777777770020771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 2 2 3 3 3 3 3 2 3 2 8
2	H3	50	77777777720771	3 1 3 1 2 2 3 2 2 1 5 3 3 2 3 3 3 3 3 2 3 1 8
2	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 4 3 3 2 2 3 3 3 3 2 3 3 7
2	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 2 3 3 3 3 2 3 3 7
2	H3	742	777777770020771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 1 3 2 2 3 3 2 3 3 7
1	H3	390	77777777620771	3 2 4 2 2 5 1 2 5 1 1 3 3 2 2 3 1 4 4 3 4 2 3 7
1	H3	467	00000000020771	3 1 4 2 2 2 3 2 4 1 5 2 2 2 2 3 3 3 3 2 3 3 8
1	H3	49	77777777720731	3 1 4 2 2 2 2 2 5 1 5 3 3 2 3 3 3 3 3 2 3 3 8
1	H3	50	77777777720771	2 1 2 2 2 2 2 2 5 1 5 3 3 2 3 3 2 3 3 2 3 3 8
1	H3	50	77777777720771	3 1 3 1 2 2 3 2 2 1 5 3 3 2 3 3 3 2 3 2 2 3 3 8
1	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 2 2 4 1 5 2 2 2 2 3 3 3 3 2 3 3 7
1	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 2 3 2 3 3 3 2 3 3 7
1	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 3 3 3 3 3 2 3 3 7
1	H3	50	77777777720771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 2 1 4 6 4 4 3 4 3 4 4

1	H3	742	777777770020771	3	1	2	2	2	2	3	2	5	1	6	2	3	2	2	2	3	3	3	3	2	2	3	8
1	H3	946	777777740020771	3	1	3	2	2	2	3	2	5	1	5	2	3	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	8
1	H3	946	777777740020771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	2	3	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	8
2	Haarlem-like	TW007	757777770020771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	8
1	Haarlem-like	TW006	747777770020771	3	1	4	2	2	2	2	2	5	1	4	3	3	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	8
1	EAI2_Manilla	19	677777477413771	4	6	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	3	2	2	2	5	2	.b	b.	2	3	2	5
1	EAI2_Manilla	483	677777477413701	4	6	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	2	10	7	2	2	2	2	3	2	7
1	EAI3_IND	11	47777777413071	1	1	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	4	8	3	2	3	2	1	3	4	6
1	EAI3_IND	11	47777777413071	6	1	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	4	8	3	2	3	2	1	3	4	6
4	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	8	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	8
4	U	523	777777777777771	5	2	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	3	4	1	2	5	3	2	3	1	6
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	2	2	2	4	1	5	3	3	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	6
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	3	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	8
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	7	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	8
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	8	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	3	2	5	3	2	3	1	8
1	U	523	777777777777771	3	2	5	2	2	3	3	2	5	1	7	3	4	3	3	5	4	3	5	3	4	3	3	7
1	U	523	777777777777771	4	2	4	2	2	7	2	2	5	1	8	3	4	3	3	4	7	2	5	3	2	3	1	5
1	U	523	777777777777771	5	3	4	2	2	8	2	.b	5	1	3	3	4	3	3	4	8	2	5	3	2	3	1	8
1	U	955	000000007777771	5	3	4	2	2	7	2	2	5	1	3	3	4	3	3	4	8	2	5	3	2	3	1	8
1	U	956	77777777760011	3	2	4	3	2	2	3	2	6	1	5	3	3	1	1	2	2	3	3	3	2	3	5	5
1	T1	117	77776777760731	4	2	4	2	4	2	3	2	5	1	4	2	3	2	2	1	5	3	5	3	2	3	1	8
1	T1	334	57777777760771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	1	4
1	T1	53	77777777760771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	4	3	3	2	5	3	2	2	3	3	2	3	3	8
1	T1	86	777777737760771	3	2	4	2	2	4	1	2	4	1	1	3	3	2	2	3	1	4	4	3	4	3	3	7

1	T1	913	777743777760771	. ^b	2	4	2	3	2	2	2	5	1	3	2	3	2	2	1	8	3	5	3	2	3	1	11		
1	T2	52	777777777760731		3	2	4	2	2	3	3	2	6	1	2	3	3	1	1	2	2	3	3	3	2	3	5	5	
1	T2	52	777777777760731		4	2	4	2	4	2	2	2	5	1	6	2	3	2	2	1	4	3	5	3	2	3	1	7	
1	T3	37	777737777760771		3	2	4	2	3	5	1	2	5	1	1	3	3	2	2	3	1	4	4	3	4	3	5	8	
1	CAS1_DELHI	26	703777740003771		4	2	2	2	2	5	4	2	5	1	7	3	5	3	3	4	2	5	6	3	2	3	3	8	
1	MANU2	1634	777777777723771		3	1	3	1	2	2	3	2	2	1	5	3	3	2	2	3	3	2	3	3	2	3	3	7	
2	undefined		000000000003131		3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8	
2	undefined		777777761720771		3	1	4	2	2	2	3	1	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	4	
1	undefined		000000077777731		5	2	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	1	4	6	2	5	3	2	3	1	8	
1	undefined		17737777777771		5	3	4	2	2	6	2	2	5	1	7	3	4	3	3	3	10	2	5	3	2	3	1	4	
1	undefined		377777770020771		3	1	4	2	2	2	2	2	5	1	4	3	3	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	8	
1	undefined		500377770020740		3	1	4	2	2	2	2	2	5	1	5	2	3	1	4	3	3	3	3	3	1	3	3	8	
1	undefined		577777603720771		3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	2	2	3	3	2	2	3	3	8	
1	undefined		677777437413771		4	5	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	2	11	1	2	2	2	2	3	2	2	
1	undefined		777617017777771		5	2	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	2	3	4	8	2	5	3	2	3	1	6	
1	undefined		777677761720771		3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	3	4	3
1	undefined		777737777777731		5	3	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	3	4	2	2	5	3	2	3	1	8	
1	undefined		777737777777731		5	3	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	3	4	8	2	4	3	2	3	1	8	
1	undefined		777760000020771		3	1	4	3	2	2	2	1	5	1	5	3	3	2	1	3	3	3	3	2	2	3	3	2	
1	undefined		777773777720771		3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	2	3	3	3	2	3	2	3	3	3	
1	undefined		777777761720771		3	1	4	2	2	2	3	1	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	4	4
1	undefined		777777761720771		3	1	4	2	2	2	3	1	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	4	3	2	3	3	4
1	undefined		777777770000331		5	3	4	2	2	8	2	2	5	1	3	3	2	3	3	4	7	2	6	3	2	3	1	8	

Table 4 Correlation of characteristics and treatment outcomes of MDR-TB cases enrolled in treatment consortium in northern Taiwan, 2007-2009

Characteristics	Total (N=124) ^a	Treatment outcome ^b		p value
		Favorable (N=106, 85.5%)	Unfavorable (N=18, 14.5%)	
Sex				
Male	89	75 (84.3)	14 (15.7)	0.54
Female	35	31 (88.6)	4 (11.4)	
Age, group (y/r)				
<65	96	93 (96.9)	3 (3.1)	<0.01
≥65	28	13(46.4)	15(53.6)	
BMI, group ^c				
<18.5	29	22(75.9)	7(24.1)	0.01
>18.5	86	80(93.0)	6(7.0)	
Ethnicity				
Aboriginal	5	5 (100)	0 (0)	1.00
Non-aboriginal	119	101 (84.9)	18 (15.1)	
Category of case				
New	64	56 (87.5)	8 (12.5)	0.51
Retreated	60	50 (83.3)	10(16.7)	
Comorbidity				
Yes	59	47 (79.7)	12 (20.3)	0.07
No	65	59 (90.8)	6 (9.2)	

Diabetes Mellitus					
	Yes	37	31 (83.8)	6 (16.2)	0.72
	No	87	75 (86.2)	12 (13.8)	
Hypertension					
	Yes	25	20 (80.0)	5 (20.0)	0.38
	No	99	86 (86.9)	13 (13.1)	
Sputum smear					
	Positive	70	59 (84.3)	11(15.7)	0.66
	Negative	54	47 (87.0)	7 (13.0)	
Cavitary lesion on CXR*					
	Yes	49	46 (93.9)	3 (6.1)	0.03
	No	75	60 (80.0)	15 (20)	
Genotype					
	Beijing family	59	52 (88.1)	7 (11.9)	0.42
	Non-Beijing family	65	54 (83.1)	11 (16.9)	

^c BMI of 9 cases were unknown.

Table 5 Association of drug-resistance with spoligotype and treatment outcomes of 124 multidrug-resistant tuberculosis patients enrolled in the treatment consortium in northern Taiwan

Drug resistance	Total (N=124) ^b	Spoligotype			Treatment outcome ^a		
		Beijing n (%)	Non-Beijing n (%)	p value	Favorable (N=106, 85.5%)	Unfavorable (N=18, 14.5%)	p value
simple MDR ^c	101(81.5)	46(45.5)	55(54.5)	0.34	85(84.2)	16(15.8)	0.38
pre-XDR ^c and XDR ^c	23(18.5)	13(56.5)	10(43.5)		21(91.3)	2(8.7)	
Number of drugs				0.04			0.76
Resistant to ≤ 3 drugs	98(79.0)	42(42.9)	56(57.1)		83(84.7)	15(15.3)	
Resistant to > 3 drugs	26(21.0)	17(65.4)	9(34.6)		23(88.5)	3(11.5)	
EMB ^d				<0.01			0.34
	R	61(49.2)	38(64.4)	23(35.4)	54(88.5)	7(11.5)	
	S	63(50.8)	21(35.6)	42(64.6)	52(82.5)	11(17.5)	
STR ^d				<0.01			0.02
	R	47(37.9)	30(50.8)	17(26.2)	36(76.6)	11(23.4)	
	S	77(62.1)	29(49.2)	48(73.8)	70(90.9)	7(9.1)	
KAN ^d				0.26			0.71
	R	11(8.9)	7(11.9)	4(6.2)	9(81.8)	2(18.2)	
	S	113(91.1)	53(88.1)	61(93.8)	97(85.8)	16(14.2)	
PAS ^d				1.00			0.59
	R	6(4.8)	3(5.1)	3(4.6)	6(100)	0(0)	
	S	118(94.4)	56(94.9)	62(95.4)	100(84.7)	18(15.3)	
OFX ^d				0.91			0.21
	R	13(10.5)	6(10.2)	7(10.8)	13(100)	0(0)	
	S	111(89.5)	53(89.8)	58(89.2)	93(83.8)	18(16.2)	

ETH ^d	R	24(19.4)	9(15.3)	15(23.1)	0.27	22(91.7)	2(8.3)	0.52
	S	100(80.6)	50(84.7)	50(76.9)		84(84.0)	16(16.0)	
CAP ^d	R	4(3.2)	3(5.1)	1(1.5)	0.26	3(75.0)	1(25.0)	0.47
	S	120(96.8)	56(94.9)	64(98.5)		103(85.8)	17(14.2)	
AMK ^{d,e}	R	9(7.3)	7(11.9)	2(3.1)	0.13	8(88.9)	1(11.1)	0.60
	S	110(88.7)	49(83.1)	61(93.8)		93(84.5)	17(15.5)	
PZA ^d	R	40(32.3)	22(37.3)	18(27.7)	0.25	37(92.5)	3(7.5)	0.12
	S	84(67.7)	37(62.7)	47(72.3)		69(82.1)	15(17.6)	
RFB ^d	R	110(88.7)	55(93.2)	55(84.6)	0.13	96(87.3)	14(12.7)	0.12
	S	14(11.2)	4(6.8)	10(15.4)		10(71.4)	4(28.6)	

Table 6 Association of mutations in genes conferring isoniazid and rifampicin drug-resistant with clustering rate and treatment outcomes

Mutations ^d		Total (N=151)	Clustered or not ^a			Total (N=124) ^c	Treatment outcome ^b		
			Clustered cases (N ₀ =58, 38.4%)	Unique cases (N ₁ =93, 61.6%)	p value		Favorable (N ₀ =106, 85.5%)	Unfavorable (N ₁ =18, 14.5%)	p value
<i>rpoB</i>	Wt	7	4 (57.1)	3 (42.9)	0.46	6	6 (100)	0	0.03
	Mut1	93	33 (35.5)	60 (64.5)		77	70 (90.9)	7 (9.1)	
	Mut2	51	21 (41.2)	30 (58.8)		41	30 (73.2)	11 (26.8)	
<i>katG</i>	Wt	65	22 (33.8)	43 (66.2)	0.42	52	47 (90.4)	5 (9.6)	0.19
	Mut	85	36 (42.4)	49 (57.6)		72	59 (81.9)	13 (18.1)	

^a

Table 7 Multivariate analyses of risk factors associated with treatment outcomes of 124 MDR-TB cases in northern Taiwan, 2007-2009

Factors	Treatment outcome		Crude OR	95% CI	P- value	Adjusted OR ^a	95% CI	P-value
	Favorable (%)	Unfavorable (%)						
Age, years								
<65	93(96.9)	3(3.1)	1			1		
>65	13(46.4)	15(53.6)	35.77	9.10-140.6	<0.001	26.33	4.53-152.98	<0.001
BMI								
<18.5	22(75.9)	7(24.1)	1			1		
>18.5	80(93.0)	6(7.0)	0.24	0.07-0.78	0.018	0.23	0.04-1.23	0.086
Cavitary lesion on CXR								
Yes	46(93.9)	3(6.1)	1			1		
No	60(80.0)	15(20.0)	3.83	1.05-14.03	0.042	2.74	0.37-20.41	0.325
Streptomycin								
Susceptible	70(90.9)	7(9.1)	1			1		
Resistant	36(76.6)	11(23.4)	3.06	1.09-8.55	0.033	3.23	0.58-18.18	0.183
codon531								
TCG/TTG (<i>rpoB</i>)								
mut1	70(90.9)	7(9.1)	1			1		
wt/mut2	36(76.6)	11(23.4)	3.06	1.09-8.55	0.033	6.47	1.04-40.43	0.046
Genotype								
Beijing	54(83.1)	11(16.9)	1			1		
non-Beijing	52(88.1)	7(11.9)	1.51	0.54-4.20	0.427	1.38	0.22-8.44	0.730

^a Variables with 5% significance level in univariate analysis were included in the multivariate a

Table 8 Characteristics of 474 confirmed multidrug-resistant tuberculosis cases in northern Taiwan, 2012-2015

Characteristics	Case number (%)
Demographic data	
Sex	
Male	353 (74.5)
(Median Age= 58.0; SD= 17.4)	
Female	121(25.4)
(Median Age= 54.0; SD= 20.9)	
Age, years (Median= 57.0; SD= 18.4; Range: 17-99)	
<65	317(66.9)
≥65	157 (33.1)
Aboriginal area	
Yes	39 (8.2)
No	435 (91.8)
Clinical data	
Type of case	
New	370 (78.1)
Re-treatment	104 (21.9)
Pulmonary/extrapulmonary TB	
Pulmonary	438(92.4)
Extrapulmonary	36 (7.6)
Enrolled in treatment consortium	
Yes	388 (81.9)
No	85 (17.9)
Unkown	1(0.2)
Diabetes Mellitus	
Yes	124 (26.2)
No	264(55.7)
Unkown	86 (18.1)
Hypertension	
Yes	70 (14.8)
No	318 (67.1)
Unkown	86 (18.1)
Sputum smear	
Positive	294 (62.0)
Negative	177 (37.4)
Unkown	3 (0.6)

	Cavitary lesion on CXR	
	Yes	145 (30.6)
	No	328 (69.2)
	Unkown	1(0.2)
Laboratory data	Genotype	
	Beijing	250 (52.7)
	Non-Beijing	224 (47.3)
	Drug-resistance	
	Simple MDR ^a	376(79.3)
	Pre-XDR ^b with fluoroquinolone resistance	55 (11.6)
	Pre-XDR with injectable-drug resistance	17 (3.6)
	XDR	9 (1.9)
	MDR with missing DST ^c of injectable drugs	17 (3.6)

^a MDR: multidrug-resistance; ^b XDR: extensive drug-resistance; ^c DST: drug susceptibility testing

Table 9 Correlation of the characteristics and treatment outcomes of 457 MDR-TB cases in northern Taiwan, 2012-2015

Characteristics	Total (N=457)	Treatment outcome ^b		p value
		Unfavourable (N=198, 43.3%)	Favourable (N=259, 56.7%)	
Sex				
Male	345	161 (46.7)	184 (53.3)	0.012
Female	112	37 (33.0)	75 (67.0)	
Age, group (yr)				
<65	300	102 (34.0)	198 (66.0)	<0.001
≥65	157	96 (61.1)	61 (38.9)	
Aboriginal area				
Yes	38	15 (39.5)	23 (60.5)	0.730
No	419	183(43.7)	236 (56.3)	
Category of case				
New	353	152 (43.1)	201 (56.9)	0.910
Re-treated	104	46 (44.2)	58 (55.8)	
Diabetes Mellitus				
Yes	124	47 (37.9)	77 (62.1)	0.650
No	262	92 (35.1)	170 (64.9)	
Hypertension				
Yes	70	27 (38.6)	43 (61.4)	0.680
No	316	112 (35.4)	204 (64.6)	
Sputum smear				
Positive	289	129 (44.6)	160 (55.4)	0.375
Negative	165	66 (40.0)	99 (60.0)	
Cavitary lesion on CXR				
Yes	141	55 (39.0)	86(61.0)	0.261
No	315	142 (45.1)	173 (54.9)	
Genotype				
Beijing Family	236	103(43.6)	133 (56.4)	0.925
Non-Beijing Family	221	95(43.0)	126 (57.0)	
Drug resistance				
MDR	362	144 (39.8)	218 (60.2)	0.0.016
Pre-XDR/XDR	78	43 (55.1)	35 (44.9)	
Ethambutol				
Susceptible	214	84 (39.3)	130 (60.7)	0.174
Resistant	218	100 (45.9)	118 (54.1)	

Streptomycin					
	Susceptible	247	104 (42.1)	143 (57.9)	0.845
	Resistant	187	81(43.3)	106 (56.7)	
Codon S531L					
	Yes	284	122 (43.0)	162 (57.0)	0.919
	No	151	64 (42.4)	87 (57.6)	

^a 17 MDR-TB cases were transferred out.

^b Favorable outcome: cured or completion cases; unfavorable outcomes: death during treatment, failure, or default.

Table 10 Characteristics of 474 MDR-TB cases, 2012-2015

年份	2012	2013	2014	2015	總計
個案數	131 (100.0%)	126 (100.0%)	109 (100.0%)	108 (100.0%)	474 (100.0%)
MDR	128 (97.7%)	123 (97.6%)	108 (99.1%)	106 (98.1%)	465 (98.1%)
XDR	3 (2.3%)	3 (2.4%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	9 (1.9%)
新案	101 (77.1%)	97 (77.0%)	89 (81.7%)	83 (76.9%)	370 (78.1%)
重開	30 (22.9%)	29 (23.0%)	20 (18.3%)	25 (23.1%)	104 (21.9%)
性別					
男	96 (73.3%)	93 (73.8%)	79 (72.5%)	85 (78.7%)	353 (74.5%)
女	35 (26.7%)	33 (26.2%)	30 (27.5%)	23 (21.3%)	121 (25.5%)
身分別					
本國	118 (90.1%)	121 (96.0%)	102 (93.6%)	98 (90.7%)	439 (92.6%)
大陸人士	9 (6.9%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	16 (3.4%)
外籍人士	4 (3.1%)	4 (3.2%)	4 (3.7%)	7 (6.5%)	19 (4.0%)
年齡層					
<=24	5 (3.8%)	5 (4.0%)	4 (3.7%)	5 (4.6%)	19 (4.0%)
25-34	18 (13.7%)	15 (11.9%)	7 (6.4%)	5 (4.6%)	45 (9.5%)
35-44	16 (12.2%)	14 (11.1%)	7 (6.4%)	20 (18.5%)	57 (12.0%)
45-54	26 (19.8%)	28 (22.2%)	18 (16.5%)	19 (17.6%)	91 (19.2%)
55-64	22 (16.8%)	32 (25.4%)	29 (26.6%)	22 (20.4%)	105 (22.2%)
>=65	44 (33.6%)	32 (25.4%)	44 (40.4%)	37 (34.3%)	157 (33.1%)
基因型					
clustered	89 (67.9%)	80 (63.5%)	71 (65.1%)	61 (56.5%)	301 (63.5%)
unique	42 (32.1%)	46 (36.5%)	38 (34.9%)	40 (37.0%)	166 (35.0%)
NA				7 (6.5%)	7 (1.5%)
Spoligotype					
Beijing	76 (58.0%)	66 (52.4%)	55 (50.5%)	53 (49.1%)	250 (52.7%)
Manu_ancestor	3 (2.3%)	4 (3.2%)	5 (4.6%)	8 (7.4%)	20 (4.2%)
Haarlem	21 (16.0%)	19 (15.1%)	24 (22.0%)	12 (11.1%)	76 (16.0%)
EAI	7 (5.3%)	10 (7.9%)	8 (7.3%)	6 (5.6%)	31 (6.5%)
T	4 (3.1%)	10 (7.9%)	4 (3.7%)	5 (4.6%)	23 (4.9%)
LAM	1 (0.8%)	1 (0.8%)		2 (1.9%)	4 (0.8%)
Bovis				1 (0.9%)	1 (0.2%)
Unknown	3 (2.3%)	2 (1.6%)	2 (1.8%)	5 (4.6%)	12 (2.5%)
undefined	16 (12.2%)	14 (11.1%)	11 (10.1%)	8 (7.4%)	49 (10.3%)
negative				1 (0.9%)	1 (0.2%)
NA				7 (6.5%)	7 (1.5%)
區域					
台北區	37 (28.2%)	37 (29.4%)	31 (28.4%)	24 (22.2%)	129 (27.2%)
北區	13 (9.9%)	17 (13.5%)	15 (13.8%)	11 (10.2%)	56 (11.8%)
中區	24 (18.3%)	15 (11.9%)	25 (22.9%)	25 (23.1%)	89 (18.8%)
南區	17 (13.0%)	24 (19.0%)	17 (15.6%)	16 (14.8%)	74 (15.6%)
高屏區	25 (19.1%)	21 (16.7%)	16 (14.7%)	19 (17.6%)	81 (17.1%)
東區	15 (11.5%)	12 (9.5%)	5 (4.6%)	13 (12.0%)	45 (9.5%)

Table11 Genotypes of 474 MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates, 2012-2015

基因型	clustered	unique	NA	總計
總計	301 (100.0%)	166 (100.0%)	7 (100.0%)	474 (100.0%)
區域				
台北區	82 (27.2%)	45 (27.1%)	2 (28.6%)	129 (27.2%)
北區	35 (11.6%)	20 (12.0%)	1 (14.3%)	56 (11.8%)
中區	53 (17.6%)	35 (21.1%)	1 (14.3%)	89 (18.8%)
南區	47 (15.6%)	25 (15.1%)	2 (28.6%)	74 (15.6%)
高屏區	49 (16.3%)	31 (18.7%)	1 (14.3%)	81 (17.1%)
東區	35 (11.6%)	10 (6.0%)		45 (9.5%)
Spoligotype				
Beijing	165 (54.8%)	85 (51.2%)		250 (52.7%)
Manu_ancestor	14 (4.7%)	6 (3.6%)		20 (4.2%)
Haarlem	58 (19.3%)	18 (10.8%)		76 (16.0%)
EAI	22 (7.3%)	9 (5.4%)		31 (6.5%)
T	6 (2.0%)	17 (10.2%)		23 (4.9%)
LAM		4 (2.4%)		4 (0.8%)
Bovis		1 (0.6%)		1 (0.2%)
Unknown	8 (2.7%)	4 (2.4%)		12 (2.5%)
undefined	28 (9.3%)	21 (12.7%)		49 (10.3%)
negative		1 (0.6%)		1 (0.2%)
NA			7 (100.0%)	7 (1.5%)

Table12 Analysis of 249 MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates in 70 clusters

Cluster no	ST No	Lineage	2012	2013	2014	2015	總計
C00041	1	Beijing	8	6	3	3	20
C00113	1	Beijing	4	5	3	1	13
C00027	1	Beijing	2	3	4	1	10
C00009	316	H3	3	1	3	3	10
C00040	1	Beijing	3	3		3	9
C00017	1	Beijing	3	2	1	2	8
C00042	19	EAI2-Manila	2	3	1		6
C00057	1	Beijing	1	2	1	1	5
C00130	941	Beijing	1	1	1	2	5
C00007	undefined	undefined	2	1		2	5
C00014	1	Beijing	1	2	1		4
C00015	1	Beijing		2	1	1	4
C00025	1	Beijing	1	2		1	4
C00033	1	Beijing	1	3			4
C00056	1	Beijing		1	3		4
C00105	50	H3		1	3		4
C00037	523	Manu_ancestor		2	1	1	4
C00001	undefined	undefined	1	2		1	4
C00035	undefined	undefined	1	2	1		4
C00008	1	Beijing	1	1	1		3
C00013	250	Beijing	2		1		3
C00021	1	Beijing	2	1			3
C00028	1	Beijing	1			2	3
C00063	1	Beijing			3		3
C00101	1	Beijing			1	2	3
C00110	19	EAI2-Manila		2	1		3
C00111	19	EAI2-Manila		2	2	1	3
C00112	19	EAI2-Manila		1	1	1	3
C00002	2090	H3	1	1	1		3
C00005	50	H3	1	2			3
C00011	50	H3	2	1			3
C00075	50	H3			2	1	3
C00106	511	H3			1	2	3
C00039	523	Manu_ancestor	2			1	3
C00126	523	Manu_ancestor				3	3
C00019	undefined	undefined		2	1		3
C00034	undefined	undefined		1	1	1	3
C00072	955	Unknown	2			1	3
C00121	1487	Unknown	1			2	3
C00083	943	Ambiguous:T2 T5	1			1	2
C00023	1	Beijing		1	1		2
C00026	1	Beijing	1	1			2
C00032	1	Beijing	2				2
C00059	1	Beijing	1	1			2
C00102	1	Beijing			2		2
C00103	1	Beijing		1	1		2
C00108	1	Beijing			2		2
C00109	1	Beijing		2			2
C00120	1	Beijing				2	2
C00122	1	Beijing	1			1	2
C00127	1	Beijing		1		1	2
C00131	1	Beijing			1	1	2
C00150	1	Beijing			1	1	2
C00153	265	Beijing	1			1	2
C00124	19	EAI2-Manila	1		1		2
C00125	19	EAI2-Manila	1			1	2
C00045	742	H	1	1			2
C00116	946	H	1		1		2
C00003	2090	H3	1	1			2
C00044	50	H3	1		1		2
C00049	50	H3	1		1		2
C00107	2090	H3			2		2
C00114	2090	H3	1		1		2
C00115	2094	H3		1		1	2
C00123	523	Manu_ancestor	1		1		2
C00006	undefined	undefined	1	1			2
C00012	undefined	undefined		2			2
C00038	undefined	undefined	2				2
C00085	undefined	undefined			1	1	2
C00104	2587	Unknown			2		2

Table13 Cluster analysis of MDR isolates combined with genotypic and phenotypic drug resistance results, 2012 to 2015

菌株基因型	MDR	MDR 本國	Lineage	ST NO	Oxal_val	GT(位)	INH(H)	EMB(L)	EMB(H)	SM(L)	SM(H)	EA	CAP	KM-L	AM	MOX	OPX	縣市	區	年齡層	性別	計數	
C00041	MDR	本國	Beijing	1	00000000	11111110000010011000	NA	NA	NA	NA	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	花蓮市	>=65	男	1	
		新寨	Beijing				R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	花蓮縣	吉安鄉	25-34	男	1	
		新寨					R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	花蓮縣	秀林鄉	45-54	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	屏東縣	東港鎮	55-64	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	桃園市	蘆竹區	<=24	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	屏東縣	佳冬鄉	>=65	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	新北市	瑞芳區	>=65	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	吉安鄉	>=65	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	萬榮鄉	35-44	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	萬榮鄉	25-34	男	1	
		重開	Beijing	1	00000000	11111110000010011000	NA	NA	NA	NA	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	萬榮鄉	45-54	男	1	
		重開					R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	台東縣	鹿野鄉	>=65	男	1	
		重開					R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	桃園市	中壢區	>=65	男	1	
		重開					R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	桃園市	龜山區	45-54	男	1	
		重開					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	屏東縣	泰武鄉	>=65	男	1	
		重開					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	吉安鄉	>=65	女	1	
		重開					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	秀林鄉	>=65	女	1	
		重開					S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	花蓮縣	秀林鄉	55-64	男	1	
C00041 合計																						20	
C00113	MDR	本國	Beijing	1	00000000	1111111010100001000	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	新北市	新莊區	>=65	男	1
		新寨	Beijing				R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	新北市	蘆洲區	55-64	男	1	
		新寨					NA	S	NA	R	NA	R	S	S	S	S	S	台北市	北投區	>=65	男	1	
		新寨					R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	新北市	新店區	>=65	男	1	
		新寨					R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	新北市	新店區	45-54	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	台中市	大雅區	>=65	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	雲林縣	東勢鄉	55-64	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	雲林縣	東勢鄉	45-54	男	1	
		新寨					S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	宜蘭縣	冬山鄉	>=65	男	1	
		新寨					R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	台南市	學甲區	>=65	女	1	
		新寨					R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	高雄市	三民區	55-64	女	1	
C00113 合計																						13	
C00009	MDR	本國	H3	316	77777777	11111110000010110000	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	秀林鄉	<=24	男	1
		新寨	H3				R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	大同鄉	25-34	男	2
		新寨					R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	宜蘭縣	大同鄉	45-54	女	2
		新寨					no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	花蓮縣	秀林鄉	35-44	男	1
		新寨					no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	no seq	桃園市	秀林鄉	45-54	女	1
		重開	H3	316	77777777	11111110000010110000	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	秀林鄉	25-34	男	1
		重開					S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	秀林鄉	55-64	女	1
C00009 合計																						10	
C00027	MDR	本國	Beijing	1	00000000	10011110000100011000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	龜山區	>=65	女	1
		新寨	Beijing				R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	前鎮區	45-54	男	1
		新寨					S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	新北市	中和區	55-64	男	1
		新寨					S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	內湖區	>=65	男	1
		新寨					S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	秀林鄉	55-64	男	1
		新寨					S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	新店區	>=65	男	1
		新寨					NA	S	NA	S	NA	S	S	S	S	S	S	S	新竹縣	芎林鄉	55-64	男	1
		重開	Beijing	1	00000000	111111100000100011000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	三民區	>=65	男	1
		重開					S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	新北市	土城區	55-64	男	1

菌株基因型	MDR-X	身分別	類別	Lineage	ST NO	Oetal_val	GT(值)	IN(HH)	EMB(L)	EMB(H)	S(M/L)	S(M/H)	EA	CAP	KM-L	AM	MOX	OPX	縣市	區	年齡層	性別	計數		
C00027	合計																							10	
C00040	MDR	本國	新寨	Beijing	1	000000000	11111110000010110000	NA	S	NA	R	NA	S	S	S	S	S	S	S	新北市	新店區	25-34	男	1	
			新寨					R	NA	NA	R	NA	S	S	S	S	S	S	S	台北市	中山區	45-54	男	1	
			新寨					R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	基隆市	信義區	45-54	男	1	
			新寨						S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	基隆市	仁愛區	>=65	男	1	
			新寨						S	S	R	NA	R	S	S	S	S	S	S	基隆市	七堵區	45-54	男	1	
			新寨						S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	基隆市	東區	55-64	男	1	
			新寨						S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	新北市	蘆洲區	55-64	男	1	
			新寨						11111110100010110000												新北市	蘆洲區	45-54	男	1
			新寨						NA	NA	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	基隆市	仁愛區	55-64	男	1	
			重開	Beijing	1	000000000	11000111000010110000	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	台南市	東區	>=65	女	1	
C00040	合計																							9	
C00017	MDR	本國	新寨	Beijing	1	000000000	111111100000100010000	NA	R	NA	S	NA	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	三民區	55-64	女	1	
			新寨					R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	高雄市	鳳山區	45-54	女	1	
			新寨						S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	彰化縣	花壇鄉	35-44	男	1	
			新寨						S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	旗山區	55-64	男	1	
			新寨						S	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	高雄市	前鎮區	>=65	男	1	
			新寨						S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	鳳山區	>=65	女	1	
			重開	Beijing	1	000000000	111111100000100010000	R	R	S	S	S	R	S	S	S	R	R	R	屏東縣	新園鄉	45-54	男	1	
			重開						R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	高雄市	前鎮區	45-54	男	1	
C00017	合計																							8	
C00042	MDR	本國	新寨	E/A2-Ma19		6777747	11111101010010010000	NA	R	NA	S	NA	R	S	S	S	S	S	S	高雄市	三民區	>=65	男	1	
			新寨					NA	R	NA	S	NA	R	S	S	S	S	S	S	台東縣	東河鄉	35-44	男	1	
			新寨						111111100000100010000												台南市	安南區	55-64	男	1
			新寨						R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	屏東縣	枋寮鄉	>=65	男	1	
			新寨						S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	台中市	南屯區	35-44	男	1	
			重開	E/A2-Ma19		6777747	111111100000100010000	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	台南市	安南區	45-54	男	1	
C00042	合計																							6	
C00130	MDR	本國	新寨	Beijing	941	000000000	11111101000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	彰化縣	二水鄉	55-64	男	1	
			新寨					R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	左營區	55-64	男	1	
			重開	Beijing	941	000000000	11111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	宜蘭縣	羅東鎮	55-64	男	1	
			重開						S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	板橋區	>=65	男	1	
			新寨	Beijing	941	000000000	11111101010010110000	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	台東縣	延平鄉	45-54	男	1	
C00130	合計																							5	
C00057	MDR	本國	新寨	Beijing	1	000000000	11111110000010010000	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	雲林縣	斗六市	45-54	男	1	
			新寨					R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	士林區	55-64	男	1	
			新寨						11111110000010110000												台北市	北投區	55-64	女	1
			新寨						S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	北投區	35-44	男	1	
			重開	Beijing	1	000000000	11111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	中山區	45-54	男	1	
C00057	合計																							5	
C00056	MDR	本國	新寨	Beijing	1	000000000	11111110000010110000	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	台中市	潭子區	>=65	男	1	
			新寨																		台中市	潭子區	45-54	男	1
			新寨																		台中市	潭子區	>=65	男	1
			新寨																		台中市	潭子區	45-54	男	1
C00056	合計																							4	
C00035	MDR	本國	新寨	undefinex undefinex	77761776	1100110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	屏東縣	佳冬鄉	55-64	男	1	
			新寨																		澎湖縣	馬公市	35-44	男	1
			重開	undefinex undefinex	77761776	11111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	三重區	25-34	男	1	
			重開						S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台中市	西屯區	55-64	女	1	
C00035	合計																							4	
C00105	MDR	本國	新寨	H3	50	7777777	11111101010010110000	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	台東縣	延平鄉	55-64	男	1	
			新寨						S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新竹市	東區	>=65	男	1	
			新寨																		嘉義縣	中埔鄉	55-64	女	1

菌株基因型	MDRX	身分別(類別)	Seq	ST NO	Otel_val	GT(節)	IN(HH)	EMB(L)	EMB(H)	SM(L)	SM(H)	EA	CAP	KM-L	AM	MOX	OPX	縣市	區	年齡層	性別	計數	
C00105	合計		H3	50	7777777	11111110000010010000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	信義區	35-44	男	1	
C00014	MDR	本國	Beijing	1	00000000	1111110101001010000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台東縣	台東市	>=65	男	1	
		新案																	東河鄉	55-64	男	1	
		新案																	宜蘭縣	冬山鄉	55-64	女	1
		新案																	桃園市	中壢區	55-64	女	1
C00014	合計																					4	
C00037	MDR	本國	Manu_an 523		7777777	1111111000001010000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	三重區	45-54	男	1	
		新案																	宜蘭縣	礁溪鄉	>=65	男	1
		新案																	新北市	新店區	35-44	女	1
		新案																	新北市	坪林區	35-44	男	1
C00037	合計																					4	
C00015	MDR	本國	Beijing	1	00000000	1111111000001010000	R	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S	雲林縣	海濱鄉	>=65	男	1	
		新案																	高雄市	鼓山區	<=24	男	1
		重開																	桃園市	八德區	55-64	男	1
		新案																	雲林縣	海濱鄉	>=65	男	1
C00015	合計																					4	
C00001	MDR	本國	undefines	undefined	77773770	1111111000001010000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	楠梓區	55-64	男	1	
		新案																	彰化縣	埔鹽鄉	25-34	男	1
		新案																	彰化縣	埔鹽鄉	25-34	女	1
		新案																	雲林縣	古坑鄉	45-54	女	1
C00001	合計																					4	
C00025	MDR	本國	Beijing	1	00000000	1111110100001010000	R	R	R	S	R	S	R	S	S	R	R	台南市	學甲區	25-34	男	1	
		新案																	屏東縣	萬巒鄉	35-44	男	1
		新案																	高雄市	前鎮區	35-44	女	1
		新案																	高雄市	楠梓區	45-54	男	1
C00025	合計																					4	
C00033	MDR	本國	Beijing	1	00000000	1111111000001010000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	宜蘭縣	南澳鄉	<=24	男	1	
		新案																	新北市	汐止區	45-54	男	1
		重開																	台東縣	鹿野鄉	35-44	女	1
		重開																	宜蘭縣	南澳鄉	45-54	男	1
C00033	合計																					4	
C00007	MDR	本國	undefines	undefined	77777403	11111110000010001000	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	台中市	太平區	45-54	男	1	
		新案																	新竹縣	竹北市	45-54	男	1
		新案																	台中市	太平區	45-54	男	1
		新案																	南屯區	35-44	男	1	
C00007	合計																					4	
C00112	MDR	本國	EAI2-Ma 19		67777471	100111110000010000	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	路竹區	>=65	女	1	
		新案																	台南市	安平區	35-44	男	1
		重開																	台南市	南區	55-64	男	1
C00112	合計																					3	
C00034	MDR	本國	undefines	undefined	00000007	1111111000001010000	NA	S	NA	R	NA	S	S	S	S	S	S	嘉義縣	布袋鎮	25-34	女	1	
		重開																	雲林縣	口湖鄉	45-54	男	1
		重開																	嘉義市	東區	45-54	男	1
C00034	合計																					3	
C00013	MDR	本國	Beijing	250	00000000	1111111000001010000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	屏東縣	屏東市	25-34	女	1	
		新案																	高雄市	新興區	55-64	男	1
		重開																	屏東縣	高樹鄉	>=65	男	1
C00013	合計																					3	
C00005	MDR	本國	H3	50	7777777	1111110100101010000	NA	R	S	S	NA	S	S	S	S	S	S	南投縣	竹山鎮	55-64	男	1	
		新案																	台南市	永康區	45-54	男	1
		新案																	台南市	東區	35-44	男	1
C00005	合計																					3	

菌株基因型[MDR/X 身分別] 類別(簡) Lineage	ST NO	Octal_val	GT(註)	INH(H)	EMBL(L)	EMB(H)	SM(L)	SM(H)	EA	CAP	KM-L	AM	MOX	OFX	縣市	區	年齡層	性別	計數
C00110 MDR 本國 新案	EAL2-Ma 19	67777747	11111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	三民區	45-54	男	1
	重開	EAL2-Ma 19	67777747	11111110000010110000	R	R	S	S	R	S	S	S	R	R	台北市	文山區	25-34	女	1
	重開	EAL2-Ma 19	67777747	1111111000001000110000	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	高雄市	前鎮區	>=65	女	1
C00110 合計																			3
C00039 MDR 本國 新案	Manu_an 523	77777777	11111110000010110000	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	高雄市	小港區	55-64	男	1
	重開	Manu_an 523	77777777	11111110000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	R	S	台北市	北投區	45-54	男	1
	重開	Manu_an 523	77777777	11111110000010110000	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	秀林鄉	35-44	男	1
C00039 合計																			3
C00121 MDR 本國 新案	Unknown 1487	00000000	11111110000010010000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	士林區	35-44	女	1
	重開	Unknown 1487	00000000	1111111000001000110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	蘆洲區	45-54	男	1
	重開	Unknown 1487	00000000	1111111000001000110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	中壢區	55-64	男	1
C00121 合計																			3
C00126 MDR 本國 新案	Manu_an 523	77777777	10111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	吉安鄉	45-54	男	1
	重開	Manu_an 523	77777777	10111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	宜蘭縣	員山鄉	55-64	男	1
	重開	Manu_an 523	77777777	10111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	雲林縣	麥寮鄉	35-44	男	1
C00126 合計																			3
C00101 MDR 本國 新案	Beijing 1	00000000	11111110000010110000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	南投縣	埔里鎮	25-34	女	1
	重開	Beijing 1	00000000	11111110000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	南投縣	仁愛鄉	25-34	男	1
	重開	Beijing 1	00000000	11111110000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	南投縣	埔里鎮	35-44	女	1
C00101 合計																			3
C00011 MDR 本國 新案	H3 50	77777777	111111100000100110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	鳳山區	>=65	男	1
	重開	H3 50	77777777	111111100000100110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	雲林縣	西螺鎮	25-34	男	1
	重開	H3 50	77777777	111111100000100110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	中和區	45-54	男	1
C00011 合計																			3
C00106 MDR 本國 新案	H3 511	77777770	1011111010010010000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	南投縣	南投市	55-64	男	1
	重開	H3 511	77777770	10111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	彰化縣	鹿港鎮	55-64	男	1
	重開	H3 511	77777770	1011111010000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	彰化縣	和美鎮	>=65	男	1
C00106 合計																			3
C00028 MDR 本國 新案	Beijing 1	00000000	1111111000001000110000	S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	彰化縣	員林鎮	55-64	男	1
	重開	Beijing 1	00000000	1111111000001000110000	S	R	NA	R	NA	R	S	S	S	S	彰化縣	永靖鄉	>=65	女	1
	重開	Beijing 1	00000000	1111111000001000110000	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	彰化縣	埔心鄉	>=65	男	1
C00028 合計																			3
C00111 MDR 本國 新案	EAL2-Ma 19	67777747	1111111000001000110000	NA	S	NA	S	NA	R	S	S	S	S	S	屏東縣	恆春鎮	55-64	男	1
	重開	EAL2-Ma 19	67777747	11111110000010110000	S	R	S	S	NA	R	S	S	S	S	彰化縣	員林鎮	45-54	女	1
	重開	EAL2-Ma 19	67777747	11111110000010110000	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	屏東縣	潮州鎮	>=65	男	1
C00111 合計																			3
C00021 MDR 本國 新案	Beijing 1	00000000	1111111010000010110000	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	S	新北市	蘆洲區	>=65	男	1
	重開	Beijing 1	00000000	11111110000010110000	NA	R	NA	R	NA	S	S	S	S	S	台北市	內湖區	>=65	男	1
	重開	Beijing 1	00000000	11111110000010110000	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	台北市	內湖區	25-34	男	1
C00021 合計																			3
C00002 MDR 本國 新案	H3 2090	77777776	1100111100001000110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	中和區	>=65	女	1
	重開	H3 2090	77777776	1100111100001000110000	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	新北市	板橋區	55-64	男	1
	重開	H3 2090	77777776	1100111100001000110000	NA	R	S	S	S	S	S	S	S	S	彰化縣	埤頭鄉	55-64	男	1
C00002 合計																			3
C00063 MDR 本國 新案	Beijing 1	00000000	1111111010010010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	嘉義市	東區	45-54	男	1
	重開	Beijing 1	00000000	1111111010010010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	嘉義縣	竹崎鄉	55-64	男	1
	重開	Beijing 1	00000000	1111111010010010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	嘉義縣	竹崎鄉	>=65	男	1
C00063 合計																			3
C00019 MDR 本國 新案	undefined	00000000	11111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	三峽區	55-64	男	1
	重開	undefined	00000000	11111110000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	桃園市	桃園區	45-54	男	1
	重開	undefined	00000000	11111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台北市	中正區	35-44	女	1
C00019 合計																			3
C00072 MDR 本國 新案	Unknown 955	00000000	11111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	雲林縣	口湖鄉	45-54	男	1

菌株基因型	MDR/X 身分別(類別/簡)	Lineage	ST NO	Oeal_val GT(倍)	INH(H)	EMB(L)	EMB(H)	SM(L)	SM(H)	EA	CAP	KM-L	AM	MOX	OFX	縣市	區	年齡層	性別	計數
	重開	Unknown	955	0000000011111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台南市	左鎮區	>=65	女	1
	重開	Unknown	955	0000000011111110000010110000	R	S	S	S	NA	S	S	S	S	R	R	台南市	中西區	55-64	男	1
C00072 合計																				3
C00008	MDR	本國	Beijing	1	00000000111111110000010110000	R	NA	R	R	R	S	S	S	S	S	新北市	土城區	>=65	男	1
	新案	重開	Beijing	1	00000000111111110000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	南投縣	南投市	>=65	男	1
	重開	Beijing	1	00000000111111110000010110000	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	台北市	信義區	>=65	男	1
C00008 合計																				3
C00075	MDR	本國	H3	50	77777777111111100000100110000	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	彰化縣	和美鎮	55-64	女	1
	新案	重開	H3	50	77777777111111100000100110000	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	新北市	中和區	>=65	男	1
	新案	重開	H3	50	77777777111111100000100110000	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	新北市	永和區	55-64	男	1
C00075 合計																				3
C00114	MDR	本國	H3	2090	77777776111111100000100011000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	大溪區	55-64	男	1
	重開	H3	2090	7777777611111110000010110000	NA	NA	NA	NA	NA	S	S	S	S	S	S	花蓮縣	花蓮市	25-34	男	1
C00114 合計																				2
C00125	MDR	本國	EAI2-Ma19	67777747111111100000100011000	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	台中市	北屯區	>=65	男	1
	新案	重開	EAI2-Ma19	67777747111111100000100011000	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	屏東縣	新園鄉	>=65	男	1
C00125 合計																				2
C00026	MDR	本國	Beijing	1	0000000011111110000010110000	R	S	R	R	NA	NA	NA	NA	NA	NA	彰化縣	花壇鄉	>=65	女	1
	新案	重開	Beijing	1	0000000011111110000010110000	R	S	R	NA	R	S	S	S	S	S	台中市	西區	45-54	男	1
C00026 合計																				2
C00085	MDR	本國	undefined	777747771111101001010011000	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	桃園市	中壢區	35-44	男	1
	新案	重開	Beijing	1	00000000111111100000100011000	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	桃園市	中壢區	55-64	女	1
C00085 合計																				2
C00131	MDR	本國	Beijing	1	00000000111111100000100011000	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	台南市	白河區	>=65	男	1
	新案	重開	H3	2090	77777776111111100000100011000	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	桃園市	中壢區	<=24	女	1
C00131 合計																				2
C00003	MDR	本國	H3	2090	77777776111111100000100011000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	宜蘭縣	三星鄉	>=65	男	1
C00003 合計																				2
C00116	MDR	本國	H	946	77777774111111100000100011000	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	桃園市	桃園區	35-44	女	1
	新案	重開	Beijing	1	0000000011111110000010110000	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	桃園市	桃園區	35-44	男	1
C00116 合計																				2
C00102	MDR	本國	Beijing	1	0000000011111110000010110000	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	台南市	南區	35-44	女	1
	新案	重開	Manu_an	523	77777777111111100000100011000	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	台南市	歸仁區	45-54	男	1
C00102 合計																				2
C00123	MDR	本國	Manu_an	523	77777777111111100000100011000	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	汐止區	45-54	男	1
	新案	重開	Beijing	1	0000000011001110000010110000	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	新竹縣	竹北市	>=65	男	1
C00123 合計																				2
C00103	MDR	本國	Beijing	1	0000000011001110000010110000	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	彰化縣	竹塘鄉	>=65	男	1
	新案	重開	Beijing	1	11111110000010110000	R	R	R	R	R	S	R	R	S	S	台中市	西屯區	>=65	女	1
C00103 合計																				2
C00127	MDR	本國	Beijing	1	00000000111111101010010110000	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	龜山區	55-64	男	1
	新案	重開	Beijing	1	11111110000010110000	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	桃園市	大溪區	45-54	男	1
C00127 合計																				2
C00104	MDR	本國	Unknown	2587	777757771111101010010110000	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	新北市	樹林區	>=65	男	1
	新案	重開	Beijing	1	11111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	屏東縣	屏東市	>=65	男	1
C00104 合計																				2
C00104	MDR	本國	Beijing	265	00000000111111100000100110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	屏東縣	瑪家鄉	55-64	男	1
	新案	重開	Beijing	265	00000000111111100000100110000	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	屏東縣	麟仔鄉	>=65	男	1
C00104 合計																				2
C00153	MDR	大陸人	H3	50	7777777711111110000010110000	NA	NA	NA	NA	S	S	S	S	S	S	新北市	汐止區	35-44	女	1
	新案	重開	H3	50	777777771111111010000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	新北市	平溪區	45-54	男	1
C00153 合計																				2
C00044	MDR	本國	H3	50	777777771111111010000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	新北市	汐止區	35-44	女	1
	新案	重開	H3	50	777777771111111010000010110000	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	新北市	平溪區	45-54	男	1
C00044 合計																				2

菌株基因型	MDRX 身分別(菌)	Lineage	ST NO	Octal_val(GT(節))	INH(H)	EMB(L)	EMB(H)	SM(L)	SM(H)	EA	CAP	KM-L	AM	MOX	OFX	縣市	區	年齡層	性別	計數
C00115	MDR 本國	新案	H3	2094	777775701111110000100110000	S	R	NA	R	NA	R	S	S	S	S	苗栗縣	通霄鎮	55-64	男	1
	MDR 本國	新案	H3		777775701111110000100110000	S	R	R	R	R	S	S	S	R	R	苗栗縣	通霄鎮	55-64	男	1
C00115 合計																				2
C00045	MDR 本國	新案	H	742	7777777711111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台中市	沙鹿區	35-44	男	1
	MDR 本國	新案	H		7777777711111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	桃園區	<=24	男	1
C00045 合計																				2
C00120	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111110000100110000	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	台南市	仁德區	35-44	女	1
	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111110000100110000	R	R	NA	R	NA	S	S	S	S	S	南投縣	仁愛鄉	35-44	男	1
C00120 合計																				2
C00107	MDR 本國	新案	H3	2090	77777776110011110000100011000	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	基隆市	七堵區	35-44	男	1
	MDR 本國	新案	H3		77777776110011110000100011000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	基隆市	中山區	55-64	男	1
C00107 合計																				2
C00122	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111110000100011000	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	台東縣	卑南鄉	55-64	男	1
	MDR 本國	重開	Beijing	I	0000000011111110000100011000	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	新竹縣	湖口鄉	25-34	女	1
C00122 合計																				2
C00108	MDR 大陸人	新案	Beijing	I	0000000011111110000100011000	NA	R	NA	R	NA	R	S	S	R	R	南投縣	埔里鎮	25-34	女	1
	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111110000100011000	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	雲林縣	北港鎮	55-64	女	1
C00108 合計																				2
C00124	MDR 本國	新案	EAL2-Mia 19		67777747100111110000100011000	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	新北市	永和區	>=65	女	1
	MDR 本國	新案	EAL2-Mia 19		67777747100111110000100011000	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	高雄縣	鳳山區	55-64	男	1
C00124 合計																				2
C00109	MDR 本國	新案	Beijing	I	000000001111110101000010000	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	桃園市	復興區	>=65	男	1
	MDR 本國	新案	Beijing	I	000000001111110101000010000	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	新北市	板橋區	>=65	女	1
C00109 合計																				2
C00006	MDR 本國	新案	undefnec	undefnec	7777777011111110000100011000	NA	R	NA	R	NA	S	S	S	S	S	高雄市	前鎮區	>=65	男	1
	MDR 本國	新案	undefnec	undefnec	7777777011111110000100011000	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	高雄市	前鎮區	>=65	男	1
C00006 合計																				2
C00049	MDR 本國	新案	H3	50	777777771100111100010110000	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	台中市	西區	35-44	男	1
	MDR 本國	新案	H3		777777771100111100010110000	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	彰化縣	埔心鄉	>=65	女	1
C00049 合計																				2
C00012	MDR 本國	新案	undefnec	undefnec	7777777411111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台南市	新營區	45-54	男	1
	MDR 本國	新案	undefnec	undefnec	7777777411111110000010110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台南市	安定區	45-54	男	1
C00012 合計																				2
C00032	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111110000100110000	R	S	S	S	NA	S	S	S	S	S	桃園市	楊梅區	55-64	女	1
	MDR 本國	重開	Beijing	I	0000000011111110000100110000	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	台中市	潭子區	>=65	男	1
C00032 合計																				2
C00150	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111101010010110000	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	屏東縣	麟蹄鄉	>=65	女	1
	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111101010010110000	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	高雄縣	梓官區	55-64	男	1
C00150 合計																				2
C00038	MDR 本國	新案	undefnec	undefnec	0000000011111110000100100010	S	S	S	S	NA	S	S	S	S	S	南投縣	草屯鎮	35-44	男	1
	MDR 本國	新案	undefnec	undefnec	0000000011111110000100100010	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	新北市	汐止區	35-44	女	1
C00038 合計																				2
C00023	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011111110000010110000	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	八德區	55-64	女	1
	MDR 本國	重開	Beijing	I	0000000011111110000010110000	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	桃園市	桃園區	55-64	女	1
C00023 合計																				2
C00059	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011001111000000110000	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	高雄縣	苓雅區	55-64	女	1
	MDR 本國	新案	Beijing	I	0000000011001111000000110000	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	高雄縣	苓雅區	>=65	男	1
C00059 合計																				2
C00083	MDR 本國	新案	Ambiguous	943	7777777511001111000010110000	NA	S	NA	S	NA	S	S	S	S	S	台中市	大里區	35-44	男	1
	MDR 本國	新案	Ambiguous	943	7777777511001111000010110000	R	S	NA	S	NA	S	S	S	S	S	南投縣	南投市	>=65	男	1
C00083 合計																				2

Table14 Characteristics of 4,190 uploaded isolates

	MDR		MDR 合計		RMP單抗		RMP單抗 合計		任三抗		任三抗 合計		其他	
	clustered	unique	clustered	unique	clustered	unique	mix pattern	clustered	unique	unique	clustered	unique	clustered	unique
總計	552 (55.1%)	449 (44.9%)	1001 (23.9%)	41 (52.6%)	1 (1.3%)	78 (1.9%)	2 (100.0%)	2 (0.0%)	23 (52.3%)	21 (47.7%)				
採檢年														
2008之前	9 (60.0%)	6 (40.0%)	15 (46.9%)											
2009	40 (35.4%)	73 (64.6%)	113 (86.9%)											
2010	67 (45.0%)	82 (55.0%)	149 (76.4%)											
2011	71 (51.4%)	67 (48.6%)	138 (64.2%)											
2012	97 (63.8%)	55 (36.2%)	152 (45.9%)											
2013	82 (65.1%)	44 (34.9%)	126 (17.0%)											
2014	76 (65.0%)	41 (35.0%)	117 (15.9%)											
2015	69 (58.5%)	49 (41.5%)	118 (15.7%)											
2016	41 (56.2%)	32 (43.8%)	73 (7.0%)											
性別														
男	409 (74.1%)	319 (71.0%)	728 (72.7%)											
女	143 (25.9%)	130 (29.0%)	273 (27.3%)											
年齡層														
<=24	20 (3.6%)	13 (2.9%)	33 (3.3%)											
25-34	56 (10.1%)	32 (7.1%)	88 (8.8%)											
35-44	73 (13.2%)	49 (10.9%)	122 (12.2%)											
45-54	113 (20.5%)	69 (15.4%)	182 (18.2%)											
55-64	121 (21.9%)	82 (18.3%)	203 (20.3%)											
>=65	169 (30.6%)	204 (45.4%)	373 (37.3%)											
身分別														
本國	545 (98.7%)	403 (89.8%)	948 (94.7%)											
大陸人士	4 (0.7%)	16 (3.6%)	20 (2.0%)											
外籍人士	3 (0.5%)	30 (6.7%)	33 (3.3%)											
肺外結核														
是	47 (8.5%)	35 (7.8%)	82 (8.2%)											
否	505 (91.5%)	414 (92.2%)	919 (91.8%)											
Spoligotype														
Beijing	314 (56.9%)	205 (45.7%)	519 (51.8%)											
Haarlem	106 (19.2%)	72 (16.0%)	178 (17.8%)											
EAI	35 (6.3%)	28 (6.2%)	63 (6.3%)											
T	13 (2.4%)	40 (8.9%)	53 (5.3%)											
MANU	17 (3.1%)	16 (3.6%)	33 (3.3%)											
Unknown	19 (3.4%)	16 (3.6%)	35 (3.5%)											
undefined	48 (8.7%)	57 (12.7%)	105 (10.5%)											
LAM		7 (1.6%)	7 (0.7%)											
negative		6 (1.3%)	6 (0.6%)											

	其他合計		群聚		群聚合計		常規		常規合計		總計
	clustered	unique	clustered	unique	clustered	unique	clustered	unique	clustered	unique	
總計	44 (1.1%)	607 (47.1%)	680 (52.8%)	2 (0.2%)	1289 (30.8%)	725 (41.1%)	1040 (58.9%)	1 (0.1%)	1766 (42.2%)	4180 (100.0%)	
採檢年											
2008之前		12 (70.6%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	17 (53.1%)					32 (100.0%)	
2009		7 (41.2%)	10 (58.8%)		17 (13.1%)					130 (100.0%)	
2010		18 (39.1%)	28 (60.9%)		46 (23.6%)					195 (100.0%)	
2011	3 (1.4%)	35 (47.9%)	38 (52.1%)		73 (34.0%)		1 (100.0%)		1 (0.5%)	215 (100.0%)	
2012	5 (1.5%)	66 (43.1%)	87 (56.9%)		153 (46.2%)	9 (42.9%)	12 (57.1%)		21 (6.3%)	331 (100.0%)	
2013	3 (0.4%)	127 (42.5%)	172 (57.5%)		299 (40.2%)	133 (42.2%)	182 (57.8%)		315 (42.4%)	743 (100.0%)	
2014	6 (0.8%)	154 (49.0%)	160 (51.0%)		314 (42.8%)	123 (42.4%)	166 (57.2%)	1 (0.3%)	290 (39.5%)	734 (100.0%)	
2015	15 (2.0%)	109 (48.4%)	115 (51.1%)	1 (0.4%)	225 (29.9%)	139 (39.4%)	214 (60.6%)		353 (46.9%)	752 (100.0%)	
2016	12 (1.1%)	79 (54.5%)	66 (45.5%)		145 (13.8%)	321 (40.8%)	465 (59.2%)		786 (75.0%)	1048 (100.0%)	
性別											
男	35 (79.5%)	413 (68.0%)	490 (72.1%)	2 (100.0%)	905 (70.2%)	541 (74.6%)	755 (72.6%)		1296 (73.4%)	3025 (72.4%)	
女	9 (20.5%)	194 (32.0%)	190 (27.9%)		384 (29.8%)	184 (25.4%)	285 (27.4%)	1 (100.0%)	470 (26.6%)	1155 (27.6%)	
年齡層											
<=24	5 (11.4%)	165 (27.2%)	76 (11.2%)		241 (18.7%)	29 (4.0%)	35 (3.4%)		64 (3.6%)	350 (8.4%)	
25-34	3 (6.8%)	54 (8.9%)	42 (6.2%)		96 (7.4%)	54 (7.4%)	53 (5.1%)		107 (6.1%)	301 (7.2%)	
35-44	3 (6.8%)	59 (9.7%)	30 (4.4%)		89 (6.9%)	85 (11.7%)	82 (7.9%)		167 (9.5%)	387 (9.3%)	
45-54	5 (11.4%)	55 (9.1%)	27 (4.0%)		82 (6.4%)	134 (18.5%)	121 (11.6%)		255 (14.4%)	538 (12.9%)	
55-64	7 (15.9%)	58 (9.6%)	49 (7.2%)		107 (8.3%)	133 (18.3%)	172 (16.5%)		305 (17.3%)	636 (15.2%)	
>=65	21 (47.7%)	216 (35.6%)	456 (67.1%)	2 (100.0%)	674 (52.3%)	290 (40.0%)	577 (55.5%)	1 (100.0%)	868 (49.2%)	1968 (47.1%)	
身分別											
本國	43 (97.7%)	600 (98.8%)	637 (93.7%)	2 (100.0%)	1239 (96.1%)	719 (99.2%)	991 (95.3%)	1 (100.0%)	1711 (96.9%)	4017 (96.1%)	
大陸人士			7 (1.0%)		7 (0.5%)		4 (0.4%)		4 (0.2%)	31 (0.7%)	
外籍人士	1 (2.3%)	7 (1.2%)	36 (5.3%)		43 (3.3%)	6 (0.8%)	45 (4.3%)		51 (2.9%)	132 (3.2%)	
肺外結核											
是	6 (13.6%)	54 (8.9%)	58 (8.5%)		112 (8.7%)	85 (11.7%)	118 (11.3%)	1 (100.0%)	204 (11.6%)	414 (9.9%)	
否	38 (86.4%)	553 (91.1%)	622 (91.5%)	2 (100.0%)	1177 (91.3%)	640 (88.3%)	922 (88.7%)		1562 (88.4%)	3766 (90.1%)	
Spoilgotype											
Beijing	19 (43.2%)	243 (40.0%)	325 (47.8%)	1 (50.0%)	569 (44.1%)	272 (37.5%)	435 (41.8%)		707 (40.0%)	1856 (44.4%)	
Haarlem	6 (13.6%)	128 (21.1%)	99 (14.6%)		227 (17.6%)	189 (26.1%)	170 (16.3%)		359 (20.3%)	783 (18.7%)	
EAI	6 (13.6%)	78 (12.9%)	82 (12.1%)		160 (12.4%)	162 (22.3%)	103 (9.9%)	1 (100.0%)	266 (15.1%)	504 (12.1%)	
T	3 (6.8%)	75 (12.4%)	64 (9.4%)		139 (10.8%)	39 (5.4%)	107 (10.3%)		146 (8.3%)	345 (8.3%)	
MANU	1 (2.3%)	6 (1.0%)	8 (1.2%)		14 (1.1%)	10 (1.4%)	24 (2.3%)		34 (1.9%)	83 (2.0%)	
Unknown	2 (4.5%)	28 (4.6%)	7 (1.0%)		35 (2.7%)	14 (1.9%)	40 (3.8%)		54 (3.1%)	127 (3.0%)	
undefined	5 (11.4%)	40 (6.6%)	82 (12.1%)		122 (9.5%)	34 (4.7%)	139 (13.4%)		173 (9.8%)	413 (9.9%)	
LAM	2 (4.5%)	9 (1.5%)	8 (1.2%)		17 (1.3%)	3 (0.4%)	13 (1.3%)		16 (0.9%)	43 (1.0%)	
negative						2 (0.3%)	4 (0.4%)		6 (0.3%)	12 (0.3%)	

	MDR		MDR 合計		RMP單抗			RMP單抗 合計		任三抗		任三抗 合計		其他	
	clustered	unique	clustered	unique	clustered	unique	mix pattern	clustered	unique	unique	clustered	unique	clustered	unique	
總計	552 (55.1%)	449 (44.9%)	1001 (23.9%)	1001 (23.9%)	36 (46.2%)	41 (52.6%)	1 (1.3%)	78 (1.9%)	2 (100.0%)	2 (0.0%)	23 (52.3%)	21 (47.7%)			
CAS															
S															
X															
Bovis		1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)		1 (2.4%)		1 (1.3%)							
mix		1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)											
縣市別															
台北區	142 (25.7%)	131 (29.2%)	273 (27.3%)	273 (27.3%)	6 (16.7%)	16 (39.0%)	1 (100.0%)	23 (29.5%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (13.0%)	7 (33.3%)			
基隆市	20 (14.1%)	12 (9.2%)	32 (11.7%)	32 (11.7%)		1 (6.3%)	1 (100.0%)	2 (8.7%)							
宜蘭縣	12 (8.5%)	12 (9.2%)	24 (8.8%)	24 (8.8%)	1 (16.7%)	1 (6.3%)		2 (8.7%)							
台北市	36 (25.4%)	37 (28.2%)	73 (26.7%)	73 (26.7%)		6 (37.5%)		6 (26.1%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (28.6%)			
新北市	74 (52.1%)	70 (53.4%)	144 (52.7%)	144 (52.7%)	5 (83.3%)	8 (50.0%)		13 (56.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	5 (71.4%)				
金門縣															
連江縣															
北區	54 (9.8%)	53 (11.8%)	107 (10.7%)	107 (10.7%)	4 (11.1%)	3 (7.3%)		7 (9.0%)			3 (13.0%)				
桃園市	35 (64.8%)	28 (52.8%)	63 (58.9%)	63 (58.9%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)		7 (100.0%)			1 (33.3%)				
新竹市	3 (5.6%)	9 (17.0%)	12 (11.2%)	12 (11.2%)											
新竹縣	9 (16.7%)	14 (26.4%)	23 (21.5%)	23 (21.5%)											
苗栗縣	7 (13.0%)	2 (3.8%)	9 (8.4%)	9 (8.4%)							2 (66.7%)				
中區	102 (18.5%)	100 (22.3%)	202 (20.2%)	202 (20.2%)	10 (27.8%)	9 (22.0%)		19 (24.4%)			12 (52.2%)	9 (42.9%)			
台中市	50 (49.0%)	48 (48.0%)	98 (48.5%)	98 (48.5%)	4 (40.0%)	2 (22.2%)		6 (31.6%)			2 (16.7%)	3 (33.3%)			
彰化縣	31 (30.4%)	29 (29.0%)	60 (29.7%)	60 (29.7%)	2 (20.0%)	3 (33.3%)		5 (26.3%)			1 (8.3%)	1 (11.1%)			
南投縣	21 (20.6%)	23 (23.0%)	44 (21.8%)	44 (21.8%)	4 (40.0%)	4 (44.4%)		8 (42.1%)			9 (75.0%)	5 (55.6%)			
南區	82 (14.9%)	73 (16.3%)	155 (15.5%)	155 (15.5%)	11 (30.6%)	4 (9.8%)		15 (19.2%)			1 (4.3%)	3 (14.3%)			
雲林縣	23 (28.0%)	19 (26.0%)	42 (27.1%)	42 (27.1%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)		6 (40.0%)			1 (33.3%)				
嘉義市	10 (12.2%)	5 (6.8%)	15 (9.7%)	15 (9.7%)	1 (9.1%)			1 (6.7%)							
嘉義縣	8 (9.8%)	12 (16.4%)	20 (12.9%)	20 (12.9%)	2 (18.2%)	2 (50.0%)		4 (26.7%)			1 (100.0%)				
台南市	41 (50.0%)	37 (50.7%)	78 (50.3%)	78 (50.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)		4 (26.7%)			2 (66.7%)				
高屏區	103 (18.7%)	68 (15.1%)	171 (17.1%)	171 (17.1%)	5 (13.9%)	7 (17.1%)		12 (15.4%)			3 (13.0%)	2 (9.5%)			
高雄市	71 (68.9%)	53 (77.9%)	124 (72.5%)	124 (72.5%)	4 (80.0%)	3 (42.9%)		7 (58.3%)			1 (33.3%)	1 (50.0%)			
屏東縣	31 (30.1%)	15 (22.1%)	46 (26.9%)	46 (26.9%)	1 (20.0%)	4 (57.1%)		5 (41.7%)			2 (66.7%)	1 (50.0%)			
澎湖縣	1 (1.0%)		1 (0.6%)	1 (0.6%)											
東區	69 (12.5%)	24 (5.3%)	93 (9.3%)	93 (9.3%)		2 (4.9%)		2 (2.6%)			1 (4.3%)				
花蓮縣	56 (81.2%)	14 (58.3%)	70 (75.3%)	70 (75.3%)							1 (100.0%)				
台東縣	13 (18.8%)	10 (41.7%)	23 (24.7%)	23 (24.7%)		2 (100.0%)		2 (100.0%)							

	其他合計		群聚		群聚合計		常規		常規合計		總計	
	44 (1.1%)	607 (47.1%)	clustered	unique	mix pattern	1289 (30.8%)	725 (41.1%)	1040 (58.9%)	1 (0.1%)	1766 (42.2%)	4180 (100.0%)	
總計	44 (1.1%)	607 (47.1%)	680 (52.8%)	2 (0.2%)	1289 (30.8%)	725 (41.1%)	1040 (58.9%)	1 (0.1%)	1766 (42.2%)	4180 (100.0%)		
CAS		3 (0.4%)	1 (0.1%)		3 (0.2%)		1 (0.1%)		1 (0.1%)	4 (0.1%)		
S										2 (0.0%)		
X										2 (0.0%)		
Bovis										1 (0.0%)		
mix										1 (0.0%)		
										2 (0.1%)	5 (0.1%)	
縣市別												
台北區	10 (22.7%)	150 (24.7%)	134 (19.7%)	1 (50.0%)	285 (22.1%)	196 (27.0%)	319 (30.7%)		515 (29.2%)	1108 (26.5%)		
基隆市		5 (3.3%)	6 (4.5%)		11 (3.9%)	21 (10.7%)	25 (7.8%)		46 (8.9%)	91 (8.2%)		
宜蘭縣		18 (12.0%)	16 (11.9%)		34 (11.9%)	9 (4.6%)	10 (3.1%)		19 (3.7%)	79 (7.1%)		
台北市	5 (50.0%)	26 (17.3%)	35 (26.1%)		61 (21.4%)	31 (15.8%)	48 (15.0%)		79 (15.3%)	225 (20.3%)		
新北市	5 (50.0%)	97 (64.7%)	76 (56.7%)	1 (100.0%)	174 (61.1%)	131 (66.8%)	233 (73.0%)		364 (70.7%)	701 (63.3%)		
金門縣		4 (2.7%)	1 (0.7%)		5 (1.8%)	4 (2.0%)	2 (0.6%)		6 (1.2%)	11 (1.0%)		
連江縣							1 (0.3%)		1 (0.2%)	1 (0.1%)		
北區	3 (6.8%)	84 (13.8%)	83 (12.2%)		167 (13.0%)	102 (14.1%)	134 (12.9%)		236 (13.4%)	520 (12.4%)		
桃園市	1 (33.3%)	49 (58.3%)	52 (62.7%)		101 (60.5%)	63 (61.8%)	87 (64.9%)		150 (63.6%)	322 (61.9%)		
新竹市		11 (13.1%)	8 (9.6%)		19 (11.4%)	5 (4.9%)	3 (2.2%)		8 (3.4%)	39 (7.5%)		
新竹縣		11 (13.1%)	11 (13.3%)		22 (13.2%)	14 (13.7%)	18 (13.4%)		32 (13.6%)	77 (14.8%)		
苗栗縣	2 (66.7%)	13 (15.5%)	12 (14.5%)		25 (15.0%)	20 (19.6%)	26 (19.4%)		46 (19.5%)	82 (15.8%)		
中區	21 (47.7%)	100 (16.5%)	169 (24.9%)		269 (20.9%)	138 (19.0%)	236 (22.7%)		374 (21.2%)	885 (21.2%)		
台中市	5 (23.8%)	28 (28.0%)	58 (34.3%)		86 (32.0%)	56 (40.6%)	119 (50.4%)		175 (46.8%)	370 (41.8%)		
彰化縣	2 (9.5%)	51 (51.0%)	87 (51.5%)		138 (51.3%)	34 (24.6%)	56 (23.7%)		90 (24.1%)	295 (33.3%)		
南投縣	14 (66.7%)	21 (21.0%)	24 (14.2%)		45 (16.7%)	48 (34.8%)	61 (25.8%)		109 (29.1%)	220 (24.9%)		
南區	4 (9.1%)	80 (13.2%)	117 (17.2%)	1 (50.0%)	198 (15.4%)	45 (6.2%)	83 (8.0%)		129 (7.3%)	501 (12.0%)		
雲林縣	1 (25.0%)	11 (13.8%)	11 (9.4%)		22 (11.1%)	6 (13.3%)	22 (26.5%)		28 (21.7%)	99 (19.8%)		
嘉義市		24 (30.0%)	18 (15.4%)		42 (21.2%)	9 (20.0%)	5 (6.0%)		14 (10.9%)	72 (14.4%)		
嘉義縣	1 (25.0%)	17 (21.3%)	46 (39.3%)	1 (100.0%)	64 (32.3%)	10 (22.2%)	13 (15.7%)		23 (17.8%)	112 (22.4%)		
台南市	2 (50.0%)	28 (35.0%)	42 (35.9%)		70 (35.4%)	20 (44.4%)	43 (51.8%)		64 (49.6%)	218 (43.5%)		
高屏區	5 (11.4%)	90 (14.8%)	71 (10.4%)		161 (12.5%)	155 (21.4%)	169 (16.3%)		324 (18.3%)	673 (16.1%)		
高雄市	2 (40.0%)	48 (53.3%)	41 (57.7%)		89 (55.3%)	107 (69.0%)	111 (65.7%)		218 (67.3%)	440 (65.4%)		
屏東縣	3 (60.0%)	40 (44.4%)	30 (42.3%)		70 (43.5%)	47 (30.3%)	58 (34.3%)		105 (32.4%)	229 (34.0%)		
澎湖縣		2 (2.2%)			2 (1.2%)	1 (0.6%)			1 (0.3%)	4 (0.6%)		
東區	1 (2.3%)	103 (17.0%)	106 (15.6%)		209 (16.2%)	89 (12.3%)	99 (9.5%)		188 (10.6%)	493 (11.8%)		
花蓮縣	1 (100.0%)	90 (87.4%)	84 (79.2%)		174 (83.3%)	51 (57.3%)	35 (35.4%)		86 (45.7%)	331 (67.1%)		
台東縣		13 (12.6%)	22 (20.8%)		35 (16.7%)	38 (42.7%)	64 (64.6%)		102 (54.3%)	162 (32.9%)		

Figure1 Distributions of 24 major clusters

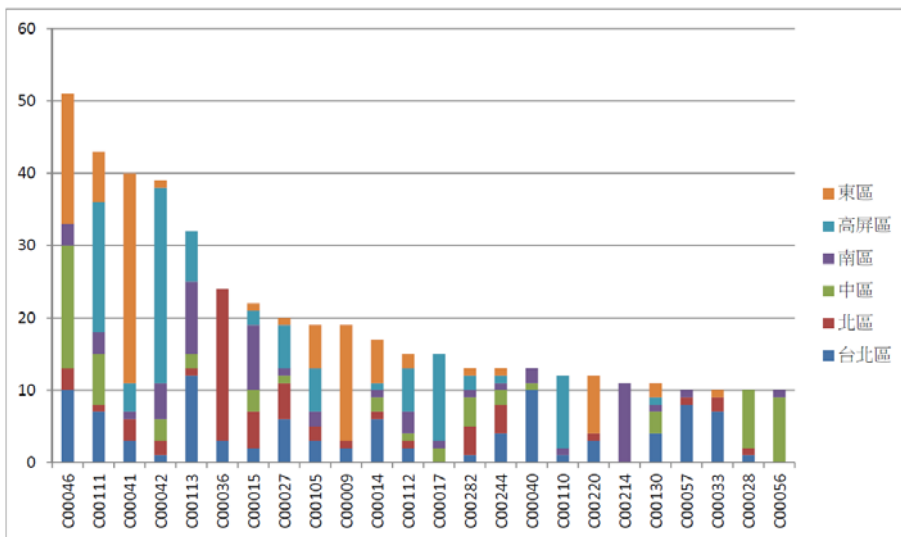
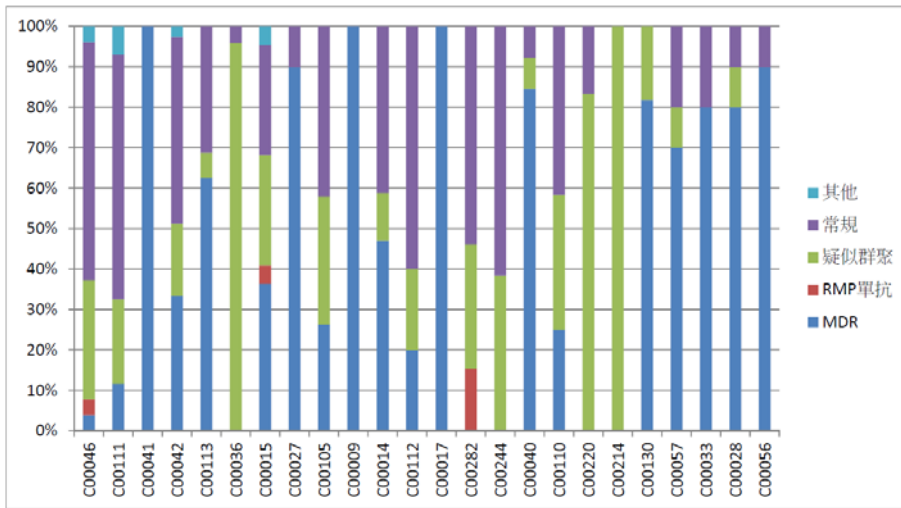
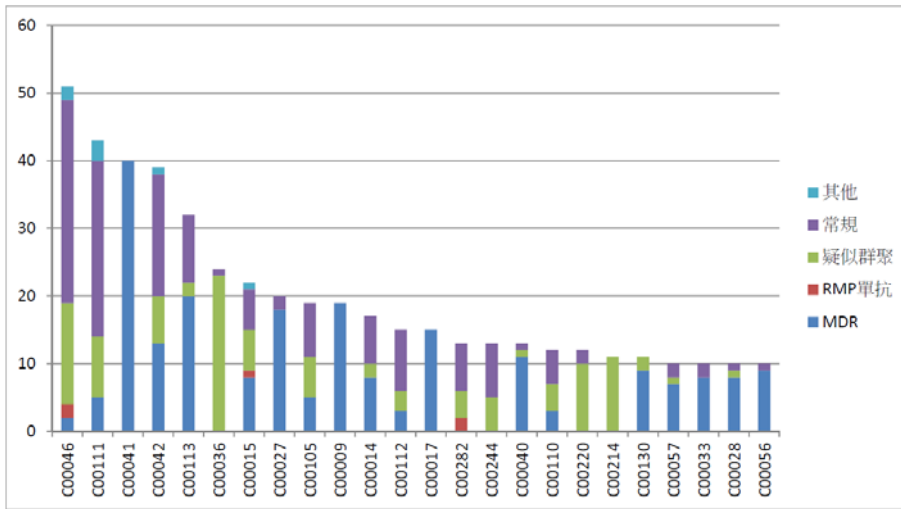


Figure 2 Geographical distributions of 24 major clusters by spoligotypes

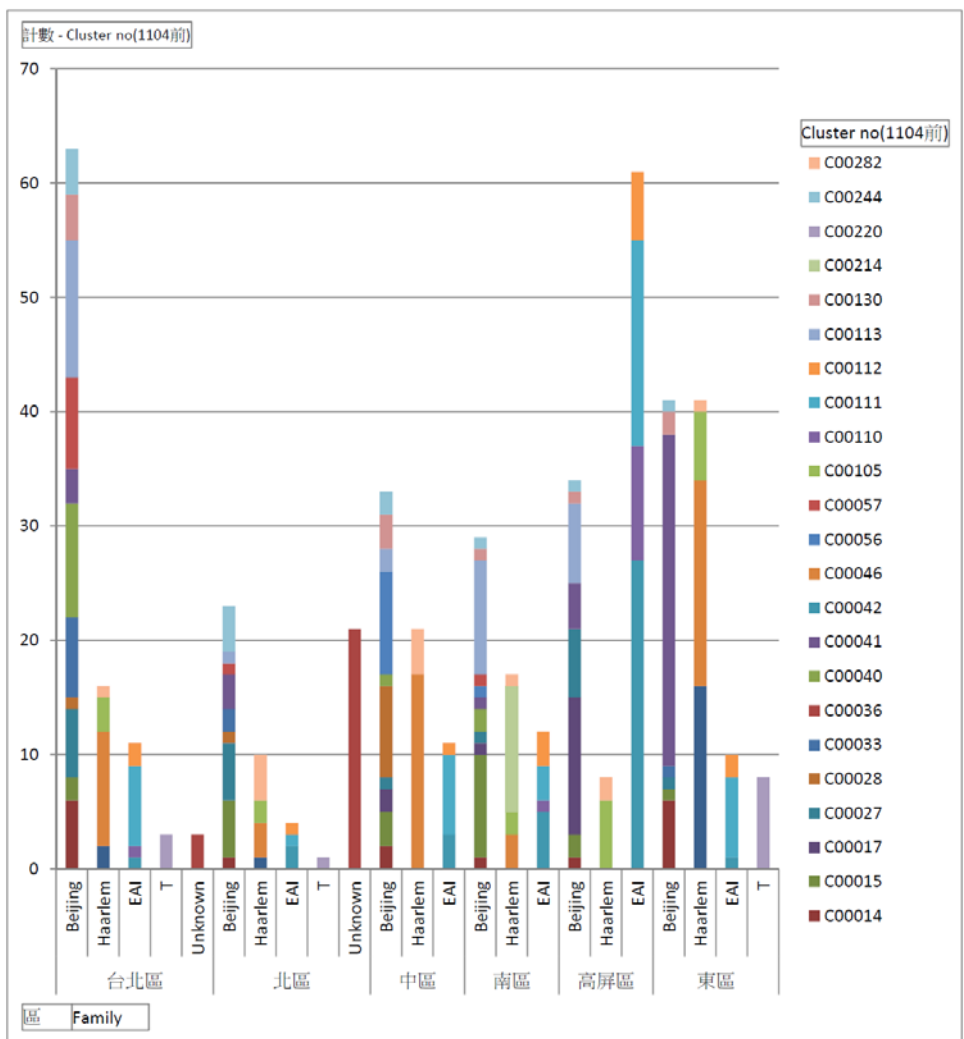
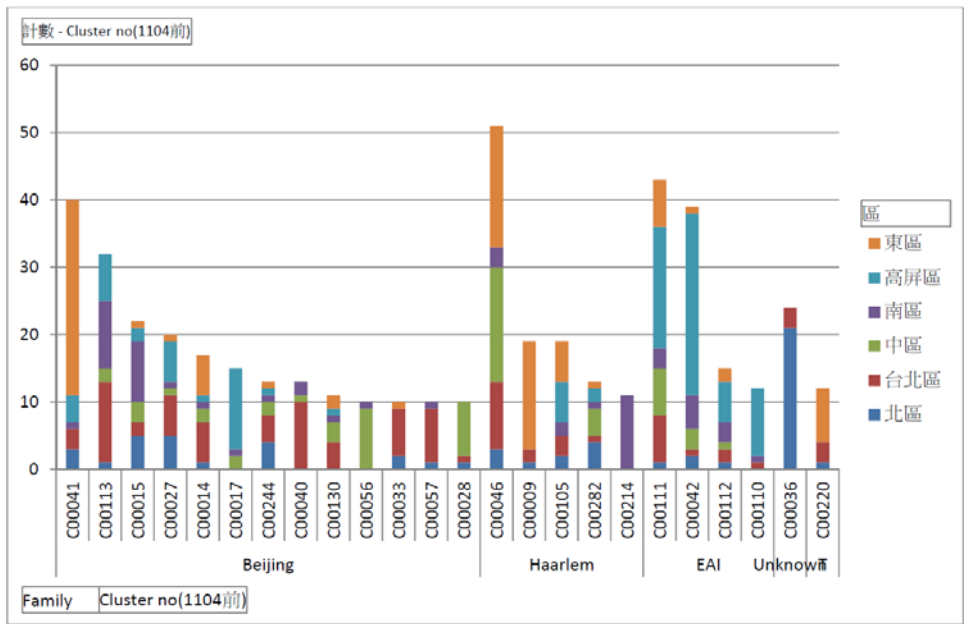


Figure3 Age group distribution of 24 Top clusters

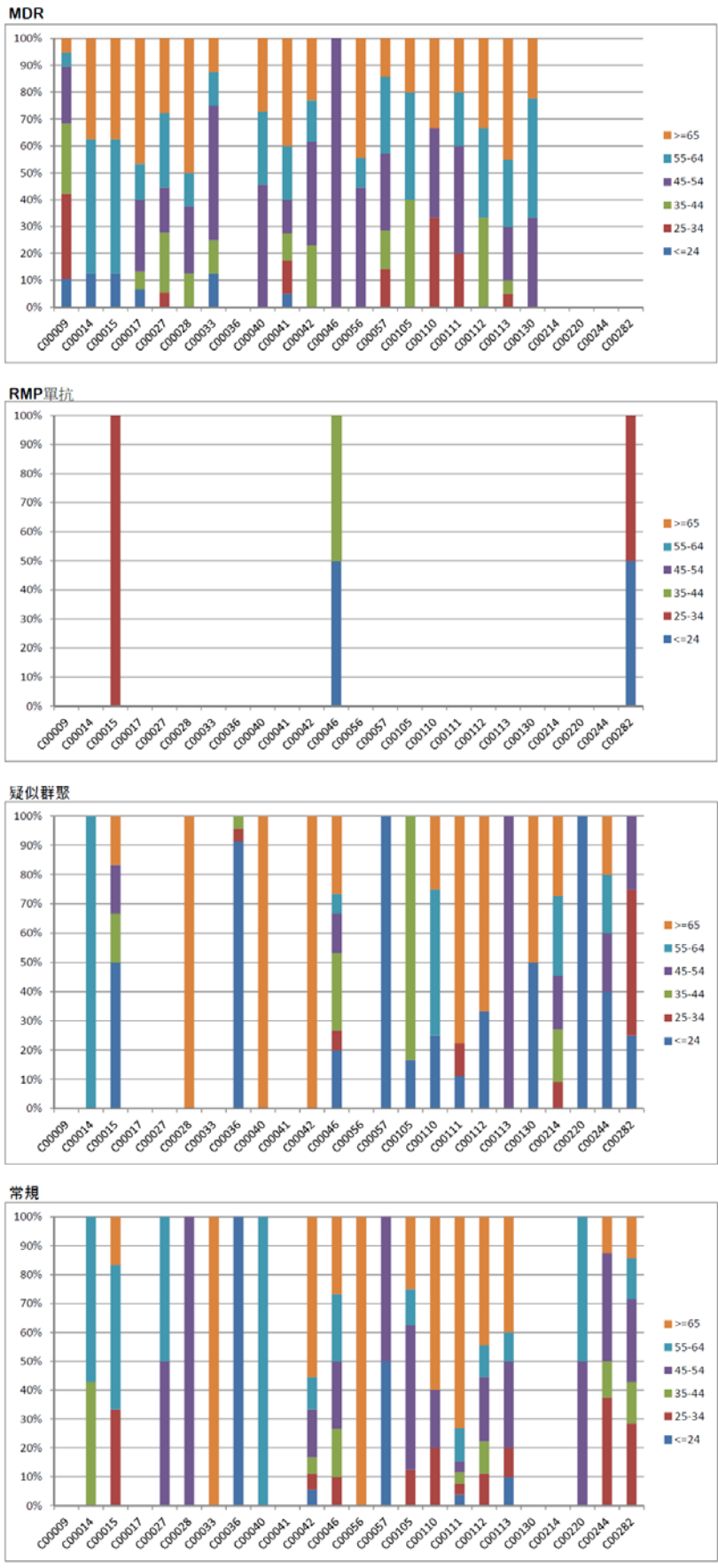


Figure4 Characteristics of 32 clusters in Taipei area

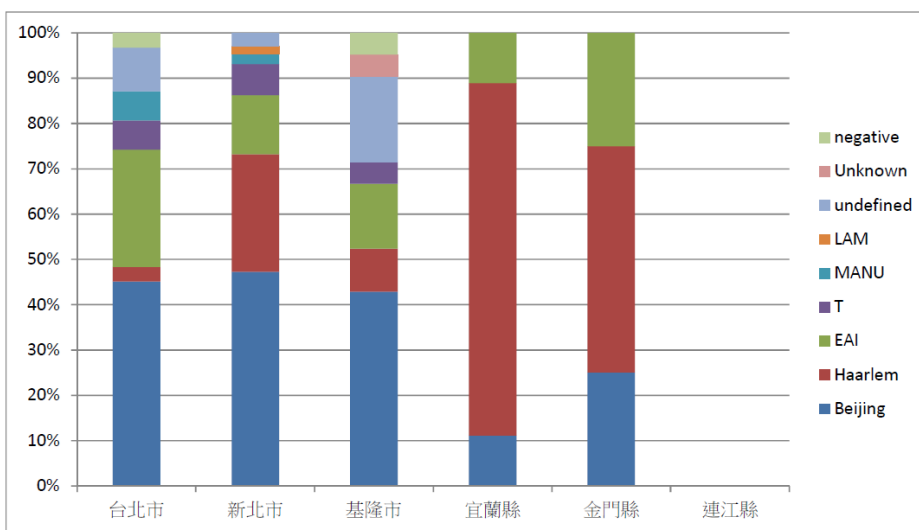
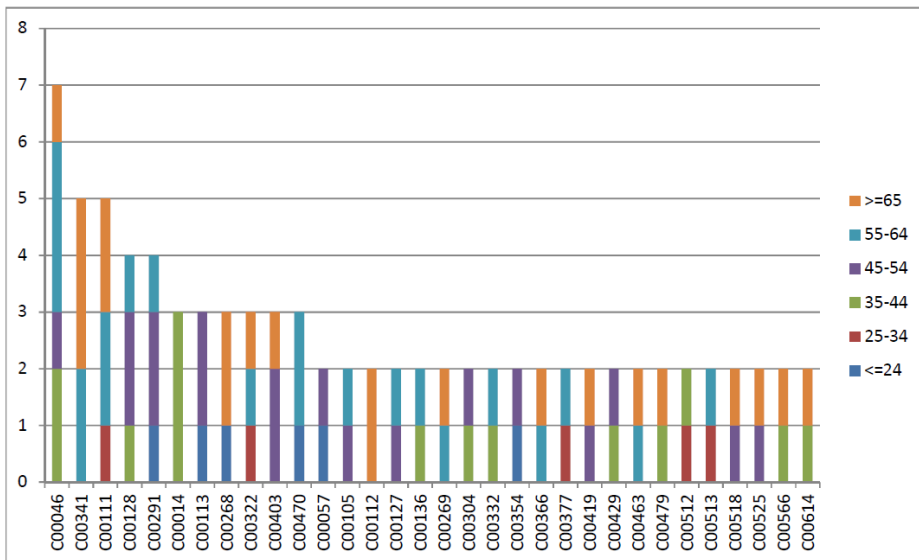
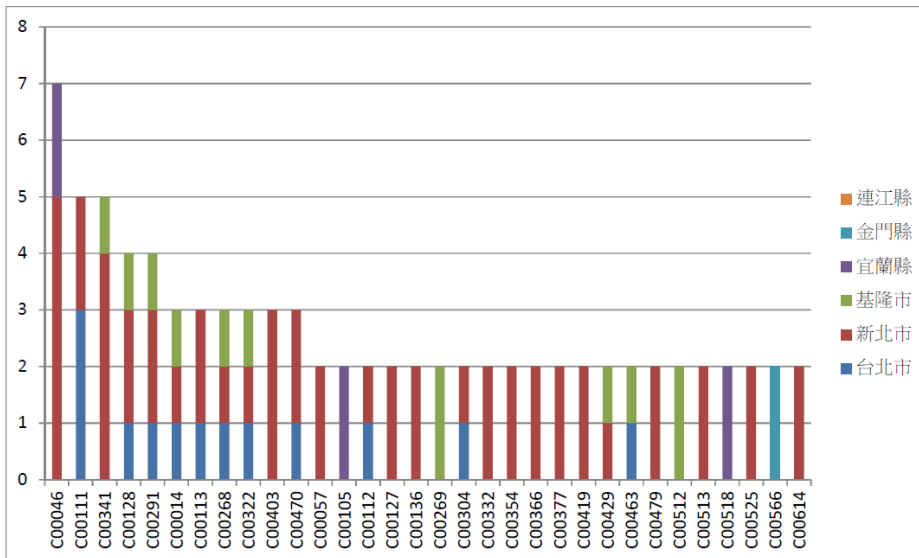


Figure5 Characteristics of 15 clusters in Northern area

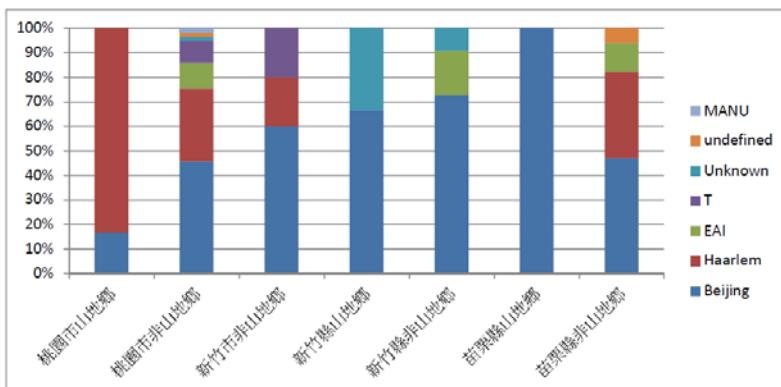
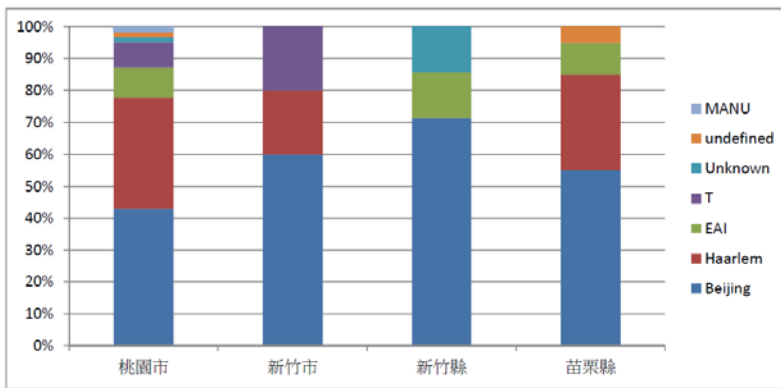
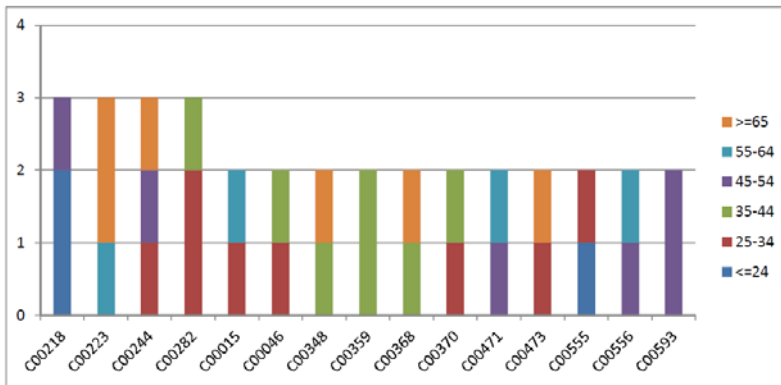
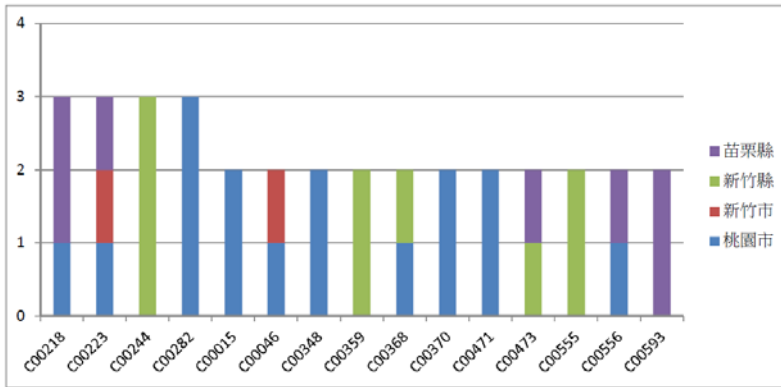


Figure6 Characteristics of 21 clusters in Central area

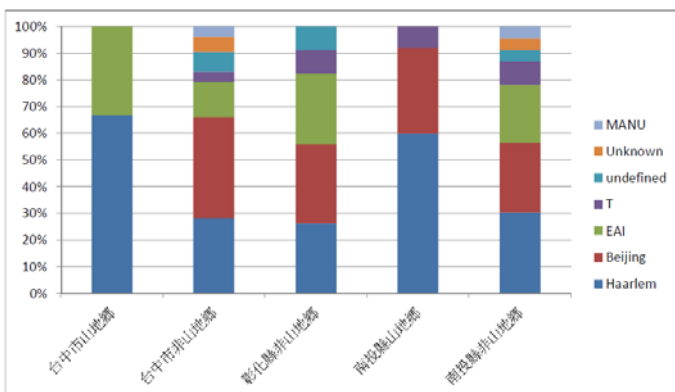
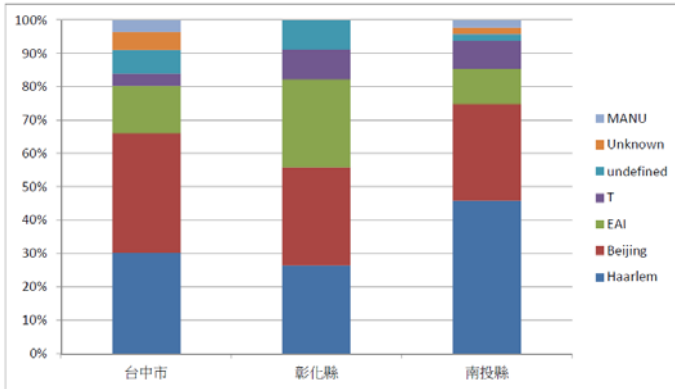
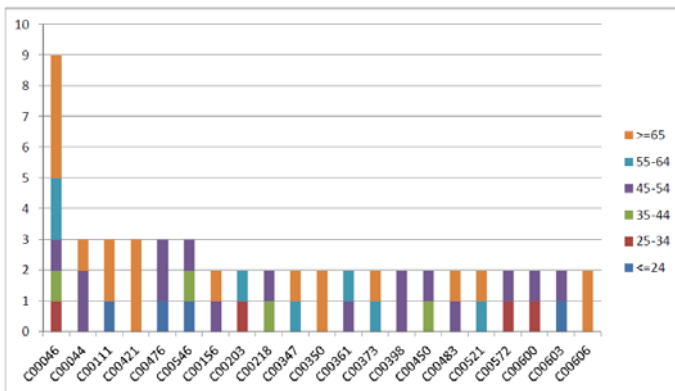
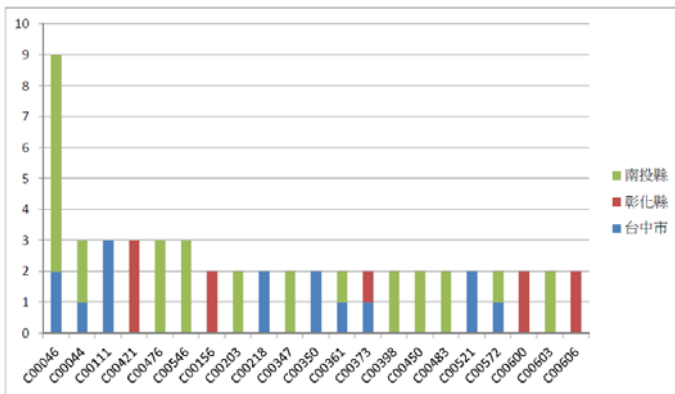


Figure7 Characteristics of 22 clusters in Kao-Ping area

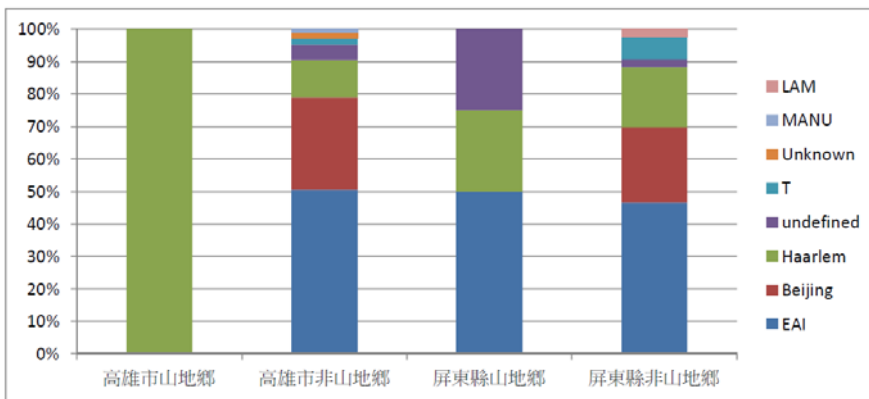
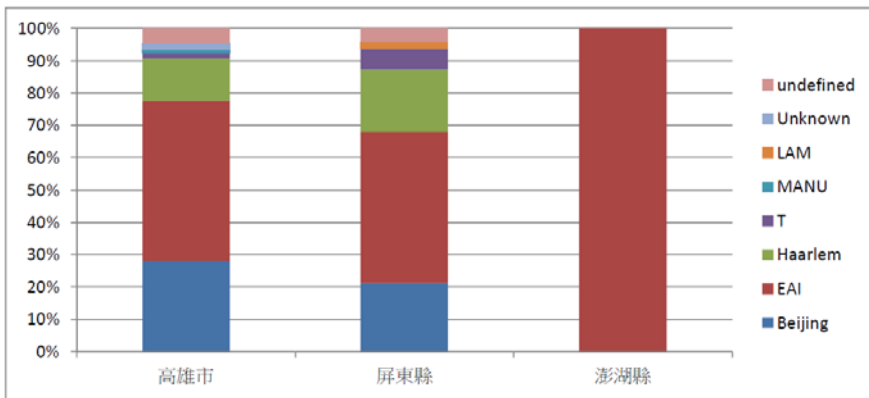
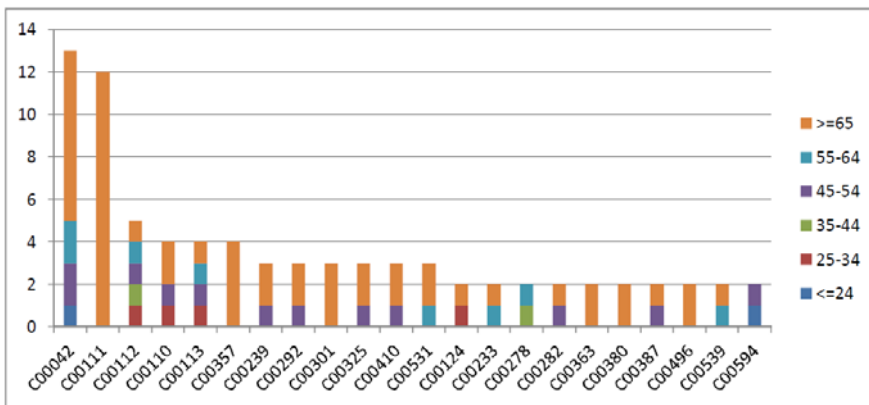
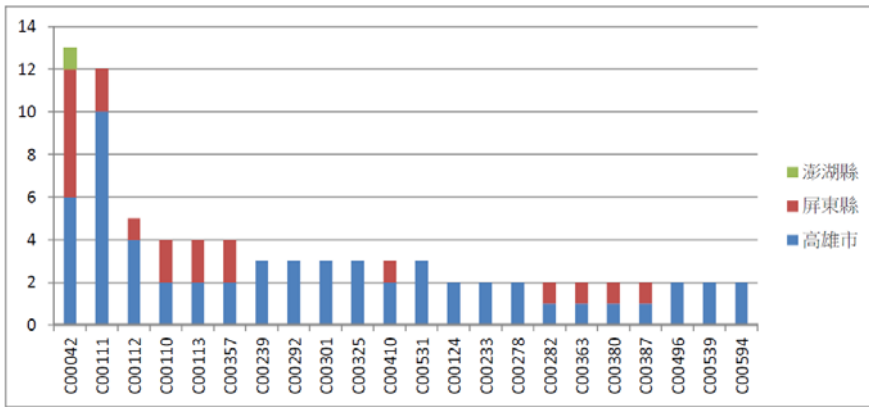


Figure8 Characteristics of 13 clusters in Eastern area

