

計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-113123

衛生福利部疾病管制署 106 年署內科技研究計畫期末成果報告

結核病及愛滋病之診斷、臨床及流行病學整合分析

研究報告

執行機構：疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：周如文

協同主持人：黃彥芳、楊志元

研究人員：江亭誼、廖芸僂

執行期間：106 年 1 月 1 日至 106 年 11 月 30 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	(3)
貳、本文	
一、前言	(8)
二、材料與方法	(14)
三、結果	(21)
四、討論	(24)
五、結論與建議	(27)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(28)
七、參考文獻	(29)

## 八、圖、表

表一	人類免疫缺乏病毒者 MAC 感染率之人口學統計	(33)
表二	人類免疫缺乏病毒者 MAC 感染率之 CD4 細胞數與病毒 量統計	(34)
表三	感染人類免疫缺乏病毒者依危險因子統計	(35)
表四	HIV 健康捐血者 MAC 感染率之人口學統計	(36)
表五	臨床收案 HIV 感染者特質	(37)
表六	臨床收案 HIV 感染者之 QuantiFERON-TB Plus 與 MAC-ELISA 檢測結果	(39)
表七	HIV 與 TB 共病個案結核菌株之基因分型結果分析	(40)

## 壹、中英文摘要

### 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*, MTBC)後所致。結核病防治重要之挑戰，包含結核菌抗藥性及共同感染愛滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的問題。HIV 感染者，除更容易受到 MTBC 感染外，亦增加感染後 TB 發病的風險。世界衛生組織於 2004 年推動 TB-HIV 共同照護政策。目的在於降低兩者疾病間交互之危害。然而，至 2016 年全球預估確診之新結核病有 10,400 萬人，其中預估約 130 萬人亦為 HIV 陽性，有 374,000 人因為 TB-HIV 之共同感染而導致死亡。此外，於 1980 年代鳥型分枝桿菌群(*Mycobacterium avium complex*, MAC)普遍的從愛滋病(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)個案中分離出來後，證實因非結核分枝桿菌(nontuberculous mycobacterium, NTM)之感染造成疾病的事實才被重視。尤其是鳥型分枝桿菌群在 HIV 陽性/AIDS 個案，會造成嚴重的伺機感染。本計畫擬加強實驗室診斷以提供整合性之照護及管理，加強 HIV-TB 及 HIV-MAC 共同感染之監測，及加強 TB-HIV 個案傳播鏈之調查。因此，將發展愛滋病與結核病相關之共同診斷模式，進行臨床及流行病學複合分析，提供臨床診療及公衛管理運用。

計畫目的：(1)HIV 陽性個案 MAC 盛行率監測；(2)評估分子快速(TB-LAM)及血液檢驗方法(IGRA:QFT-Plus)使用於 HIV 陽性個案，篩檢 TB 及潛伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)之適用性；(3)TB/HIV 共病個案傳播/群聚與抗藥性分析。

實驗方法：個案檢體蒐集與檢測、IGRA 檢測及 MAC-監測、MTBC 菌株之分子基因分型、TB-HIV 抗藥基因型分析、傳染病通報平台或其他調查資料收集及交叉比對分析。

研究結果：(1) 法定傳染病系統通報抽樣之 HIV 陽性感染者中，MAC 血清陽性率為

9.4% (55/586)，陽性者年齡中位數為 27 歲(20-61)，女性感染率較高為 19.0%；區域分布以東區感染率最高 14.3%，MAC 陽性率與注射藥癮者(injection drug user, IDU) 間之關聯達統計上顯著差異；HIV 檢測陰性之捐血者檢體 300 件，陽性率為 26.3 % (79/300)，顯著高於 HIV 感染者；(2)本研究收案 64 名 HIV 個案，全為男性，年齡中位數為 34 歲(22 -61)；其 CD4 中位數為 546 cell/ $\mu$ L(IQR 320.8-717.8)；病毒量中位數 122 copies/mL(IQR 35.8-34575)，其中有 39 位低於 20 copies/mL (undetectable)；有抗病毒治療共 56 位，平均治療 1,058 天；本(106)年度曾進行痰培養者有 9 位佔 14.1%。以 QFT-Plus 檢出 LTBI 陽性率為 3.1% (2/64)，2 位陽性與 1 位 indeterminate 之 CD4 值皆小於 200 cell/ $\mu$ L，其中 1 位確診為活動性肺結核；本次 MAC-ELISA 檢測陽性率約 4.7% (3/64)，並未發現與其他因子相關性，TB-LAM 目前僅檢出一位呈弱陽性，其餘 64 名皆為陰性，此方法尚待累積更多樣本數，以評估其可用性。(3)分析 168 位 HIV/TB 共病個案之基因型，經與本實驗室菌株資料庫比對後，發現有 64(38.1%)位為 unique 型屬於散發性個案，其餘 104 位分屬於資料庫已存之 86 個聚集型別。主要型別為 Beijing (47.6%, 80/168)、H/H3 (18.5%, 31/168)、EAI2 (14.9%, 25/168)，並有 2 位感染 *M. bovis* (ST684)且為 isoniazid 低濃度。由抗藥性資料顯示：20 (11.9%)位對 isoniazid 抗藥、14 (8.3%)位對 rifampin (R)抗藥、8 (4.8%)位對 ethambutol 抗藥、14 (8.3%)位對 streptomycin 抗藥及 10 (6%)位為多重抗藥結核病(multidrug-resistant TB, MDR-TB)。

結論與建議：本研究發現 MAC 感染與注射藥癮者顯著相關，此外 HIV 感染者之 MAC 陽性率明顯低於 HIV 陰性之健康捐血人，可能是 HIV 感染者之免疫機制導致低血清抗體，真正原因仍需探討。QFT-Plus 檢出嚴重免疫抑制之結核病個案 1 名，惟第一年收案數太少，宜持續評估 QFT-Plus 在免疫缺陷患者之運用效果。基因型分析結果發現型別多樣性且聚集並不大。建議：HIV 族群收案不易，建議持續進行收案，並掌握其臨床更多資訊，以提供適用性之評估結果。評估更敏感及快速之 TB 及 LTBI 檢測方法，可達成個案早期發現及即早管理目標，有效控制疫情。整合性 HIV/TB 檢驗之運用與實施，可提供更佳之個人化治療與照護。抗藥資料顯

示有 8.3%為 RR/MDR-TB 及 2 位 *M. bovis* 感染，須評估快速鑑定及抗藥性檢測之必要性。

關鍵詞：分枝桿菌、結核病、檢驗、臨床特性、流行病學

## Abstract

Aim: In 2016, there were 10.4 million people developed tuberculosis (TB) and 1.3 million people still die of the disease worldwide. TB also remains a leading cause of death among people living with HIV. There were around 374,000 TB-related deaths among people affected by human immunodeficiency virus (HIV) and about 1.1 million people living with HIV developed TB. However, if people living with HIV start antiretroviral therapy they reduce the risk of developing active TB disease. Early diagnosis of HIV and access to treatment reduces the risk of contracting TB by 65%. When treatment of latent TB infection is combined with antiretroviral therapy, the risk of developing active TB disease falls by about 90%. Diagnosis of TB in people living with HIV and HIV testing for all people with presumptive and diagnosed TB are therefore crucial. Besides, it is difficult to differentiate pulmonary diseases causes by *Mycobacterium tuberculosis* or *Mycobacterium avium* complex. *M. avium* complex infections is most commonly seen among AIDS patients with CD4 counts <50 cells/mm<sup>3</sup>. It is important to build integrated programmatic approaches to HIV and TB that ensure that any case has earlier access to HIV and TB prevention, testing and treatments. In this study, we propose increased collaboration between TB and HIV services, the strengthening of public health systems, laboratory diagnoses and intensified research and innovation. We will establish HIV/TB diagnosis algorithm by evaluating MAC ELISA, IGRA tests; investigate clustering by analyzing genotypes of *M. tuberculosis* isolates and conduct surveillance develop a new diagnostic algorithm.

Methods: Blood samples and clinical specimens were collected from healthy blood donors of Taiwan Blood Services Foundation and a medical center, and tested for MAC-ELISA, TB-LAM and QuantiFERON-TB Plus, demographic and clinical data were collected and analyzed. Genotypes of *M. tuberculosis* isolates of HIV/TB cases were analyzed.

Results: (1) Among 586 HIV positive cases, 55 (9.4%) cases were MAC positive. Injection drug user had statistically significant with MAC positive. The MAC EIA results showed that the positive rate of healthy blood donors was 26.3%. Blood donor

(26.3%). (2) The study enrolled 64 HIV-positive patients, all were male with a median age of 34 years (22 to 61), median CD4 +counts was 546 cells / mL (IQR 320.8-717.8), median viral load was 122 copies / mL (IQR 35.8-34575), the positive rate of LTBI detected by QFT-Plus was 3.1% (2/64), two positive and one indeterminate result. All had a CD4 value of less than 200 cells /  $\mu$ l, 1 was diagnosed with active tuberculosis using TB-LAM. (3) Genotyping results of 186 TB/HIV coinfecting cases revealed that the major spoligotypes were 47.6% Beijing, 18.5% H/H3 and 14.9% EAI2. We also found 2 *M. bovis* infected cases with low-level isoniazid resistance. Of the 186 cases, 20 (11.9%) were resistant to isoniazid, 14 (8.3%) were resistant to rifampin (R), 8 (4.8%) were resistant to ethambutol, 14 (8.3%) were resistant to streptomycin and 10 (6%) were multidrug-resistant TB.

Conclusions and suggestions: In this first-year study, we found that MAC infection was significantly associated with drug addiction. In addition, the positive rate of MAC in HIV-infected people was significantly lower than that of HIV-negative healthy donors. The possible mechanism is that the immune mechanism of HIV-infected people tends to have low serum antibody. The real reason remains to be explored. Therefore, the use of MAC-ELISA reagents for the detection of MAC infection in HIV-infected patients may need to be re-evaluated. QFT-Plus detected one case of severe immunosuppressive pulmonary tuberculosis. Besides, TB-LAMP detected one TB cases. Nevertheless, the sample size is too small to have a final conclusion and to develop a diagnostic algorithm. Genotypes of *M. tuberculosis* isolates of TB/HIV co-infected cases were highly diverse. Of the 186 cases analyzed, 8.3% were RR/MDR-TB, rapid differential diagnosis and drug susceptibility identification might need to be considered.

Keywords : *Mycobacterium tuberculosis* 、 tuberculosis 、 diagnosis 、 epidemiology



## 貳、本文

### 一、前言

#### 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 TB 個案，每年死亡人數為 130 萬【1,2】。至於抗藥性部份，2012 年全球預估至少有 45 萬例多重抗藥性 TB 病例，有 17 萬人因此死亡。全球大部分的 TB 病例分布於東南亞(29%)、非洲 (27%) 和西太平洋(19%)地區。2012 年，世界衛生組織 (World Health organization, WHO)更估計約有 300 萬的 TB 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 TB 病例產生。根據資料顯示，臺灣 2014 年有 11,528 件確診的新 TB 個案，發生率為每十萬人中有 49.4 例個案【3】。「2014 年臺灣結核病年報」資料顯示，2013 年有 127 例多重抗藥性及 17 例慢開的 TB 病例。因 TB 死亡人數為 609 人，每 10 萬人口的死亡率為 2.6 人。由於 TB 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 2005-2014 發生數已下降 31.9%，而死亡率之累計降幅為 41.9%。

2013年TB新案的年齡分佈為例，6%的個案年齡小於25歲，53%的個案為年齡65歲以上者。年齡別發生率方面，仍維持隨年齡增加，發生率上升之趨勢。TB死亡個案大多集中在年齡層較高的族群；65歲以上的管理中個案，死亡比率為30%。但是45歲以下結核病人的治療成功率，已達WHO設定85%的目標。

#### 全球及臺灣愛滋病流行現況

自從HIV/AIDS疫情肆虐，全球已經有將近7,800萬人遭受感染，其中有約4,000

萬人已經往生。依據2014年WHO之推估，在2013年全球感染HIV存活者約有3,500萬人，全球的疫情仍以非洲最為嚴峻【4】。臺灣愛滋感染者的年增率，由2010年的9.3%上升至2012年的13%，在2013年，年增率已有下降。本國籍HIV感染人數截至2015年6月30日止，總計為29,836人(男性為27,991人；女性為1,845人)，有13,279人已發病，其中AIDS發病死亡者累計4,812人。以危險因子分析發現MSM、靜脈藥癮者及異性戀為主要受感染之前三大危險族群，分別佔總數之48.36%，22.97%與18.24%。

### 全球及臺灣結核病與愛滋病共同感染之流行現況

WHO公告之「2015全球結核病報告」資料指出，2014年全球約有960萬新TB病例，其中115萬(12%)人合併感染人類免疫缺乏病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)；因TB死亡約150萬人，含40萬人(43%)合併感染HIV。研究指出全球3,500萬名存活之HIV感染者中，至少有30%受到的*M. tuberculosis*感染。若與未感染HIV病毒TB個案相比，HIV感染者約有20-37倍TB發病風險【5】。WHO重視TB/HIV共同感染監測及疫情變化，於「全球結核病報告」中，已包含TB個案依HIV感染狀態分類之治療追蹤結果。

2014年臺灣新TB個案中HIV共同感染比例為0.85%，其中15-49歲年齡群結核病個案其HIV的感染率為2.91%。男性多於女性，年齡分布以30-34歲居多。2014年，共通報11,326新TB確診個案及2,236例HIV感染者。在臺灣的新TB個案中，HIV盛行率<1%，屬於WHO全球結核病報告(Global TB Report)中，TB個案HIV盛行率分級之最低等級0-4%。

如果以性別區分，該年TB新通報案中同時感染HIV個案數為96人，佔TB新案數的0.85%(男性為1.13%，女性0.20%)；而15-49歲TB新案中HIV個案數為74人，佔TB新案數的2.91%(男性為4.34%，女性0.52%)。

### 愛滋病個案之非結核分枝桿菌伺機性感染

於 1980 年代鳥型分枝桿菌群(*Mycobacterium avium* complex, MAC)普遍的從愛滋病(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)個案中分離出來後，證實因非結核分枝桿菌(nontuberculous mycobacterium, NTM)之感染造成疾病的事實才被重視。NTM 廣泛存在於自然界，原先被認為 NTM 屬於環境中的腐生菌，並且僅會引起人類伺機性感染的低病原性微生物。經證實 MAC 在 HIV 陽性/AIDS 個案，會造成嚴重的伺機感染。臺大醫院在 2014 年報導 NTM 主要是 MAC 及 *Mycobacterium kansasii* 會造成 mycobacterial bone marrow 感染【6】。治療有效性略低於 *M.tuberculosis* 感染。此外，*M. tuberculosis* 及 MAC 常造成 HIV/AIDS 個案中之伺機性感染。由於兩者感染後，使用之治療或預防藥物不同，與管理方式亦互異，須加以鑑別。

### 愛滋病個案之潛伏性結核感染

HIV 感染是潛伏性結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)發展為活動性結核病的最重要危險因子，合併感染 HIV 與 LTBI 患者發展為活動性結核病之每年風險約 10%【7】，而免疫功能正常之 LTBI 患者終生發病率為 5-10%，潛伏性結核感染的診斷和治療為結核病防治的主要策略之一，過去 LTBI 診斷一直仰賴結核菌素皮膚試驗(the tuberculin skin tes, TST)，缺點為：會與卡介苗接種和非結核分枝桿菌產生交叉反應造成偽陽性，在 HIV 感染者則易呈現偽陰性，TST 敏感度隨著 CD4 數目下降而減少，新診斷測試迫切需要發展，以加強結核病防治。兩種市售的  $\gamma$  干擾素釋放測定試劑 (Interferon- $\gamma$  release assays, IGRAs) (QuantiFERON-TB Gold in Tube test [QFT]、T-SPOT.TB [TSPOT])提供 LTBI 新的診斷方法，其敏感度和 TST 相當，QFT 其特異度在非卡介苗族群高達 100%，在卡介苗族群可達 96%，TSPOT 特異度達 92%【8】。在 HIV 感染者合併 LTBI 感染時，在 CD4 淋巴球小於 200 者，其 QFT 的陽性率偏低和介於臨界值的比率偏高，顯示在免疫低下者，會產生偽陰性的情況，IGRA 對 HIV 病毒感染者發生結核病的研究為數仍少。研究顯示在結核病發生率較高的地區，應於所有接受高效能抗病毒藥物的 HIV 感染者，實施預防性 isoniazid，以預防 HIV 感染者之活動性結核病發生【9】。

尿液 lipoarabinomannan 試劑(Alere Inc. Waltham, MA, USA)是以定性檢測人類尿液檢體中分枝桿菌細胞壁之醣蛋白 lipoarabinomannan (LAM)抗原，存在瀰漫性血行結核病伴隨腎臟受損(hematogenously disseminated TB)病人之尿液中，可供協助臨床診斷 HIV 病患中是否有 TB 感染。該試劑操作簡便可用於醫療點(Point of Care) ，將病患的尿液 60 $\mu$ L 加入至測試條， 25 分鐘內可有初步的結果，具有高特異度(88%至 99%)，在低 CD4 數之 HIV 感染患者敏感度為 56% 【10】，但在未感染 HIV 者中的敏感度極低。世界衛生組織因此建議尿液 LAM 試劑應用於 HIV 感染之住院患者具疑似肺結核症狀與 CD4 數 $\leq$ 100/ $\mu$ L 和 HIV 感染且已具嚴重病症者 【10】。近期在非洲 4 個國家(南非、坦尚尼亞、尚比亞和辛巴威) 研究，以 2659 位 HIV 感染住院病人且具至少一種疑似結核病症狀為研究對象，患者被隨機分配接受 LAM 測試加上標準常規的診斷組 (塗片鏡檢，Gene Xpert MTB / RIF 和培養) 或單獨常規診斷組，發現在常規的診斷測試加上使用 LAM 試劑協助診斷，並開始進行結核病用藥治療，相較未使用 LAM 試劑組，可降低 8 週的全死因死亡率，相對風險降低 17%[95%CI 4-28]，為首次以結核病快速診斷試劑介入試驗，可降低死亡率之隨機分派試驗報告 【10】。

### 問題狀況或發展需求

結核病重要的防治策略中，包含及早診斷、適當治療、避免高風險對象發病、阻斷傳播鏈及共病(如 HIV/AIDS 等) 個案之照護與管理等。在治療過程中，TB/HIV 陽性個案的死亡風險為 TB/HIV 陰性個案高出 3 倍以上。已知 HIV 盛行率與 TB 發生率，呈現明顯相關現象，HIV 盛行率高的地區，結核病發生率亦較高 【11,12】。在 TB/HIV 陽性個案中，*M. tuberculosis* 感染會惡化 HIV 感染，使 HIV 病毒量(viral load) 上升及加快病程。此外，HIV/TB 個案臨床症狀表現常為非典型，並且發生肺外結核比率提高 【11,12】，加重整體疾病之負擔。

WHO 認為全世界 TB 的實驗室診斷尚存嚴重缺點，例如：現行的檢驗方法需

要數週才能得到個案確認的結果，可能導致病人在此期間內，得不到治療或接受無效的治療；亦可能造成病人在社區內持續傳播。HIV/AIDS 病人痰塗片陰性率高，潛伏感染檢測因免疫低下，傳統方式檢測常失準。再者，*M. tuberculosis* 造成 HIV/AIDS 之伺機性感染症狀與 MAC 伺機感染難以區分，造成臨床診治之困難，嚴重影響藥物選擇。因此，MAC 感染之鑑別確診可以增進病人診治效果。如利用以 glycopeptidolipid core 抗原之血液檢測方法(serodiagnostic test)，除可檢測因 MAC 引起之感染或疾病外，亦可以瞭解臺灣 HIV/AIDS 個案之 MAC 感染血清流行病學。因此，將評估或開發新診斷工具 (如: XpertMTB/RIF 【13, 14】，MAC ELISA 【15,16】，IGRA 【17】、TB-LAM 【18,19】 等)，導入及整合於現有分枝桿菌及 HIV 參考實驗室診斷流程中，制定使用時機、流程及指引。

結核病係由結核菌藉飛沫傳播所導致，藉由分析結核菌基因型及流行病學資料關連性，釐清結核病傳播模式以有效阻斷傳染鏈。本計畫擬進行 TB/HIV 及 HIV/TB 個案結核菌基因型完整且持續性之時間及空間的監測，將結果轉知疫情處置單位，並納入中央結核病管理系統，搭配地理資訊系統監測叢聚菌株動態變化及確認未察覺的群聚事件，以積極防止 TB/HIV 及 HIV/TB 的可能傳播。

整體計畫將：強化分枝桿菌及人類免疫缺陷病毒感染 HIV 參考實驗室間之合作，提供 TB/HIV 及 HIV/TB 病人，更整體及完善之服務外，更著力於(1) 建立更適合之實驗室診斷組合及發展新檢驗方法，加強個案發現及鑑別診斷；(2) 架構監測網，監測時間及空間之變化趨勢，瞭解 HIV 陽性個案接受 TB 預防性治療後可能之抗藥性，瞭解群體間可能之 TB 傳播途徑及特性，建立分子流行病學資料等，以協助防治政策之擬訂及介入措施之執行。

### **與防疫工作之相關性**

因 TB/HIV 陽性個案之治療成功率較差且死亡風險較高，針對 HIV 共同感染之 TB 個案，應於 TB 治療期間提供較良好醫療照護並加強共病個案之追蹤管理。因此，將積極導入新型且適切的快速診斷工具，縮短臨床診斷時差，加速高風險族

群 HIV 陽性個案中，TB 潛伏感染或 TB、MAC 感染之發現，導入預防性治療與及早治療。擴大 HIV/AIDS 個案之結核菌基因分子資料庫建置及整合分析，提高可能聚集事件之偵測效能及 TB 在 HIV/AIDS 傳播動態監測，降低社區傳播可能性，以供防疫政策參考。

## 二、材料與方法

### (一)材料

1. 執行 2014-2015 年 MAC 檢測及監測，以四分項進行 HIV-陽性個案之血清檢體抽驗：危險因子、區域、性別及年齡，每年抽檢約 300 人，約佔全年新通報個案 10%；另選取 HIV(-)陰性個案之 20 歲以上成年人(健康捐血人)約 300 人為對照組。在於瞭解 HIV/AIDS 感染者與未感染者在鳥型分枝桿菌群 GPL IgA 之 baseline 值及盛行率，以供病患治療及公共衛生管理策略之擬定。
2. 以 MAC ELISA 、IGRA 與 TB LAM Ag 等試劑臨床試驗及運用評估：與 HIV/AIDS 臨床診治醫師合作，約估 100-200 位 HIV 陽性個案
3. TB/HIV 個案傳播/群聚的關連性調查：將每年收集 HIV/TB 及 TB/HIV 陽性個案之結核菌株(已知每年新通報 TB 個案中約有 100 人共同感染 HIV，其中約有 40%為細菌學培養陰性)，進行分子分型試驗。

### (二)研究及實驗方法

#### I.MAC ELISA測試

Capilia MAC Ab 酵素免疫分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)檢測血清中之 anti-GPL core IgA 抗體。步驟簡述如後：將稀釋 41X 之檢體加入微孔板，誘導血清中特異性抗體引發反應。洗滌後加入 peroxidase 標幟之 anti-human IgA 抗體，並形成免疫複合物，與血清中 IgA 特異性抗體接合於 solid-phased GPL core 抗原。再次洗滌後，加入 chromogen 溶液呈色，接著加入 stop 溶液終止反應，並以 450 nm 偵測吸光值。如果 anti-GPL core IgA 抗體濃度 > 0.7 U/mL，則判為陽性。

#### II. TB LAM Ag test

取中段尿液至乾淨容器中(可在室溫存放 8 小時)，取 60 $\mu$ L 滴至檢體試片

上，靜置25分鐘判讀結果，對照reference scale card，patient line線段強度較reference scale card強或相同則視為陽性。

### III. 結核菌潛伏感染檢測(IGRA-Interferon-Gamma Releasing Assay)

1. 採血：靜脈穿刺採集測試者血液，直接於每支QFT採血管充入各1mL血液 (QFT採血管:Nil對照、TB抗原、Mitogen 對照)。或用lithium heparin為抗凝血劑的採血管，再轉移至QFT採血管。劇烈地上下振搖採血管10次，以確保整個試管內層都被血液覆蓋。採血管旁的黑線處表示為1mL容量，若採血量不足，建議重新採血。
2. 由於1mL試管在抽血時相對較慢，請讓採血管持續與針頭連接2-3秒直至試管顯示完全充滿血液，並確保所抽的血量正確。
3. 培養前，採血管必須全程維持在室溫(17°C~27°C)，並於採血後16小時內，盡快移至37°C培養器中培養。切勿冷藏或冷凍血液樣本。
4. 37°C培養結束後，採血管以轉速2000-3000 RCF(g)離心15分鐘，分隔出血球細胞及血漿後，吸取血漿。
5. ELISA定量步驟：
  - (1). 套組標準品8.0 IU/mL用綠色稀釋劑(GD)稀釋成4個濃度一組的IFN- $\gamma$ 標準液。S1為4 IU/mL、S2為1 IU/mL、S3為0.25 IU/mL、S4為0 IU/mL。
  - (2). 配製後凍晶乾燥之100倍濃縮軛合劑，由綠色稀釋劑稀釋，溫和混合以防起泡。
  - (3). 測定前血漿應混合均勻以確保產生之IFN- $\gamma$ 能均勻分散在樣本內。(離心後吸取的血漿放冷藏，請於分析前請混合均勻)。若血漿是由QFT採血管離心後直接吸出加入，則請避免混合。
  - (4). 將50 $\mu$ L新配製軛合液加至微量盤凹槽。再分別將血漿樣本與標準液1至4各50 $\mu$ L加入。用微量盤振盪器充分混合1分鐘。於室溫(17~27°C)培養120 $\pm$ 5分鐘。(避免陽光直射)



- (5). 每個凹槽需400μL緩衝液清洗至少6次。需確保每個凹槽能完全被清洗緩衝液充滿至頂。(每次清洗間隔至少5秒鐘)
- (6). 加入100μL酵素受質液充分混合。室溫(17~27°C)培養30分鐘。
- (7). 加入50μL酵素停止液，5分鐘內以450nm及620-650nm參考濾鏡的判讀儀測量OD值。

#### IV. 抗藥性分析

##### 1. 結核菌傳統檢測

###### (1) Middlebrook 比例法瓊脂平板

1.1 藥物品項:依據世界衛生組織建議測試藥物品項如下- Ethambutol、Isoniazid、Rifampin 及 Streptomycin，測試藥物對 MDR 結核菌株的抑(殺)菌效果。

1.2 菌液調製：固態或液態培養基培養出之新鮮初代(fresh primary)結核菌做為測試菌，於BSL-3實驗室中調製測試菌液。接種量需固定，以免影響測試結果。

1.2.1 調製濁度 Macfarland 1.0 菌液。

1.2.2 配製 1:100 ( $10^{-2}$ ) 及 1:10000 ( $10^{-4}$ ) 稀釋菌液。

###### 1.3 接種方式

1.3.1 接種三滴 (約 0.1 ml) 之  $10^{-2}$  菌液至培養基。

1.3.2 接種三滴 (約 0.1 ml) 之  $10^{-4}$  菌液至培養基。

1.3.3 接種完成之培養基，置於室溫直到菌液完全被培養基吸附。

1.3.4 將培養基個別封入CO<sub>2</sub>可通透的塑膠袋中，培養於37°C、5% CO<sub>2</sub> 恆溫培養箱中。

1.4 結果判讀：每四分格生長量記錄如下：>500 菌落 4+、200-500 菌落 3+、100-200 菌落 2+、50-100 菌落 1+及<50 菌落則記錄實際菌落數。

1.4.1 兩組對照組中至少一組應可計數的菌落數(至少 50 個)，否則結果無效。

1.4.2 如果對照組已長 3+或 4+，而含藥的四分格沒有長，則可以報

告此藥是感受性的。

1.4.3 第 1 週（7 天）判讀是否有污染的細菌、黴菌或任何快速生長的分枝桿菌群。緩慢生長的分枝桿菌也可能在第 2 週的培養出現。感受性結果不能在此時報告，因為有些較具抗藥的菌株，相較於敏感菌株生長緩慢。除非抗藥的菌株在第 2 週已出現，則可報告抗藥性。最後判讀的時間在培養後第 3 週。如果對照組在第 3 週仍未生長，則再培養 3 週加長至 6 週培養時間。當對照組有長足夠量時，只能報告有效的藥。

(2) BACTEC™ MGIT™ 960 PZA 及 Linezolid：

取 2 管 PZA 培養管各加 0.8 mL BACTEC™MGIT™960 PZA Supplement，將試管標示藥物名稱，加入 PZA 藥物溶液使種菌後藥物濃度為 100µg/mL，但生長控制組試管不加任何藥物。

2. 結核菌分子檢測

*rpoB* 及其他目標基因序列分析

分析 *rpoB* 基因突變的 primer sets 為: *rpoB*-F (5'-TCG GCG AGC CCA TCACGT CG-3') and *rpoB*-R (5'-GCG TAC ACC GAC AGC GAG CC-3')及分析 365-bp fragment targeting the V176F 突變：TB-176-F (5'-CTT CTC CGG GTC GAT GTC GTT G-3') 及 TB-176-R (5'-CGC GCT TGT CGA CGT CAA ACT C-3')。PCR 反應條件為：35 cycles 96°C 1 min; 64°C annealing 1 min; 及 72°C elongation 1 min。PCR 產物以 ABI 3730 automated sequencer (Applied Biosystems, USA)進行分析；數據利用的 using the Sequencing Analysis 5.2.0 software (Applied Biosystems, USA)進行 assemble 及 edit。此外，利用 FastPCR 軟體，針對其他預計分析之抗藥性基因設計引子做為聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 及定序使用。

基因序列突變位點比對，係自 NCBI 資料庫下載 H37Rv 參考菌株 (NC\_000962)的 *rpoB* 等基因之序列，運用 Sequencher (Gene Codes Corporation, USA)及 MEGA4 軟體，將測試菌株已完成定序的基因序列與

H37Rv 參考菌株相對序列進行比對，以取得各基因突變位點的資訊。

#### 1. HIV 抗藥性檢測

以 Viroseq™ HIV-1 genotyping System v2.0 by Abbott (FDA/CE 認證及合乎衛福部 IVD 規範並已登記許可) 之試劑，並配合原廠提供之套裝軟體 ViroSeqHIV-1 Genotyping Software v3.0 進行抗藥性結果之分析與研判，或是以自行發展之 In-House 的實驗方法進行 HIV-1 抗藥性監測，主要是分析 pol 與 rt 基因序列上是否具有針對蛋白質酶抑制劑 (Protease Inhibitor; PI)、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Reverse Transcriptase Inhibitor; RTI) 或非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NNRTI) 此三類的藥物所具有的抗藥性之突變位點，而除這三類的抗愛滋藥物以外，包括 fusion inhibitor、CCR5 inhibitor 和 integrase inhibitor 這三類之新興抗人類免疫缺乏病毒藥物也已通過美國 FDA 之認證，台灣目前則已引進屬 fusion inhibitor 類的 Fuzeon 以及屬 integrase inhibitor 類之 Isentress，故除原先常見的三大類用藥之抗藥性外，本計畫擬加上針對 integrase inhibitor 新型抗病藥物之抗藥性的監測 (ViroSeq HIV-1 Integrase Genotyping Kit 或是以自行發展之 In-House 的實驗方法)。

### V. 結核菌株基因特性分析

#### 1. 結核菌株基因型分析

##### (1). spoligotyping 基因分型

依據 Kamerbeek 方法【20】，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。

##### (2). MIRU-VNTR 基因分型【21,22】

###### 2.1 基因位點與引子

根據 2001 年 Supply 等人發表 MIRU-VNTR 分析位點進行分析，包含 15 個位點：MIRU 4、MIRU 26、MIRU 40、MIRU 10、MIRU 16、MIRU 31、MIRU 2、MIRU 23、MIRU 39、MIRU 20、MIRU 24、MIRU 27、ETR A、ETR B、ETR C。

## 2.2 multiplex PCR 反應與條件

PCR 引子分成 5 組，每一組 PCR 引子端分別以不同螢光染劑 (FAM、HEX、TEMRA) 標示，每一 PCR 反應包含 50 to 200 ng 的 DNA、0.5 U Taq (AmpliTaq Gold, PE Applied Biosystems)、1X PCR buffer、2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.2 mM dNTPs (each) 與 0.4 μM primers (each)，PCR 反應條件為：95°C，10 min，1 cycle；95°C，1 min，59°C，1 min，72°C，1 min 30 sec，35 cycles；72 °C，8 min，1 cycle。

## 2.3 毛細管電泳與 MIRU-VNTR 結果分析

將 PCR 產物加入 40 μl H<sub>2</sub>O 進行 5 倍稀釋，稀釋完之產物取 2 μl 與 8 μl ET-RAX 900 DNA size ladder 混合以 GE-Amersham MegaBACE 500 genetic analyzer 用 2% Metaphor 瓊膠進行分析，較長 PCR 產物之 MIRU-VNTR 位點以 Applied Biosystems 3500XL 進行分析。並根據 Supply 提供之 PCR 產物長度與相對應 repeat 數進行換算。

## 2.4 數學演算分析

Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 基因型的實驗資料以 BioNumerics<sup>®</sup>

4.61 版進行輸入及分析。

## 2. 群聚性分析

將 Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 基因型等實驗資料，以 Bionumerics 分析軟體進行基因型相似性分析，並比對國際間公認的基因型分群資料庫，包括 SITWEB database、TB Genome database 等，進行台灣結核菌株基因特性分析。合併分析結核菌基因特性之異同，以了解臺灣 HIV/TB 及 TB/HIV 共同感染者之結核菌可能的傳播模式。

## VI. 資料處理及統計分析

本研究將由「傳染病個案通報系統」及「中央傳染病追蹤管理系統」下載基本資料，再以疑似聚集感染事件名稱勾稽比對「重要或群聚事件疫調報告平台」通報資料：人口學分佈、個案管理史、個案抗藥情形、接觸者管理史、送驗群聚事件特徵及重要或群聚事件疫調報告平台事件分析資料。本研究採行之統計方法如下：(1)以個數、百分比，描述本研究樣本之人口學特徵與區域分布；(2)以  $\chi^2$  test 檢定個案性別、族群、年齡層、身份別、抗酸菌檢驗結果結核藥物抗藥性在類別變項間或是基因型別間有無顯著差異；(3)若進行 2x2 卡方檢定，期望值小於 5，或樣本總人數小於 20 時，採用 Fisher's exact probability test 校正。

### 三、結果

#### (一)法定傳染病通報之 HIV 陽性個案 *Mycobacterium avium complex* 盛行率監測

2014 年新通報愛滋新感染個案為 2,236 人，2015 年新通報愛滋新感染個案為 2,327 人。本研究以危險因子、區域、性別及年齡之四分項進行個案抽驗，共檢測臨床 HIV 檢體 586 人，包含 2014 年 286 人與 2015 年 300 人，佔新通報個案 12.8%。本研究以商業化試劑 Capilia MAC Ab 酵素免疫分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)檢測血清中之 anti-GPL core IgA 抗體，判定 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染。

本研究分析之 HIV 陽性 586 個案中，男女比值為 27:1；年齡中位數 28 歲(3-78 歲)；依區域，北區佔 60.1%、中區 17.9%、南區 20.1%及東區 1.4%；同性性行為者 85.1%、異性性行為者 10.9%及注射藥癮者(不含搖頭族)者 3.1%、未知者 4.8%、垂直感染者 0.2%。

以 MAC-ELISA 檢測結果，人口學統計如表一，陽性率為 9.4% (55/586)；MAC 陽性個案中，年齡中位數為 27 歲，年齡範圍為 20-61 歲，男性佔 51 位(92.7%)及女性 4 位(7.3%)，男性感染率為 9.0%，女性感染率為 19.0%；區域分布北區 50.9%、中區 25.5%、南區 21.8%及東區 1.8%，四區中以東區感染率最高 14.3%；MAC 陽性個案的 CD4 細胞數中位數為 336 cell/ $\mu$ L (23-1297)，病毒量中位數 50,039.5 copies/mL (12,926.8-159,032.8)，MAC 陽性與 CD4 細胞數、病毒量兩者皆無顯著相關( $p>0.5$ )如表二；以 HIV 感染危險因子分類如表三，同性性行為者 75.9%、異性性行為者 14.5%、注射藥癮者(不含搖頭族)者 9.1%。其中，注射藥癮者 MAC 感染率達 27.8%，且單變項分析達顯著相關( $p<0.05$ )，在控制年齡後，此變項仍呈現顯著相關( $p<0.05$ )；但是，男同性性行為者，在控制年齡後反而呈現負相關( $p<0.05$ )。

此外，本研究另選取 20 歲以上 HIV 陰性成年人為對照組(表四)。自 2017 年 4 月份依各區比例自 HIV 陰性捐血人隨機選取共 300 件之血清檢體，同樣檢測血清中之 anti-GPL core IgA 抗體。結果發現 MAC 陽性率為 26.3%，男女感染率分別為 28.4%與 23.9%；年齡以 25-34 歲感染率最高；以東區感染率最高 75.0%、其次為中區 37.0%、南區 26.7%與北區 21.9%。

## (二)評估分子快速及血液檢驗方法使用於 HIV 陽性個案篩檢 TB 及 LTBI 之適用性

截至本年度 11 月底止共收案臨床 HIV 感染者個案 64 位，感染者特質如表五，64 位全為男性，年齡中位數為 34 歲(22 -61)；CD4 中位數 546 cell/ $\mu$ L(IQR 320.8-717.8)，其中小於 200 者有 7 位；CD8 中位數 862 cell/ $\mu$ L (IQR 598.8-1,100.8)；病毒量中位數 122 copies/mL，其中有 39 位低於 20 copies/mL (undetectable)；抗病毒治療有 56 位，平均治療 1,058 天；本年度曾進行細菌學檢驗之培養者有 9 位，佔 14.1%。

64 位個案分別完成 QuantiFERON-TB Plus 與 MAC-ELISA 檢測如表六：(1) QFT-Plus 共檢出 2 位陽性、1 位 indeterminate、61 位陰性結果，年齡、抗病毒治療與否未發現與 QFT-Plus 相關性，2 位陽性者中，1 位檢出 NTM (case1)，1 位檢出 MTBC (case2)，CD4 count 皆低於 200 (case1 為 34 cell/ $\mu$ L, case2 為 23 cell/ $\mu$ L)，CD8 count 分別為 1,125 cell/ $\mu$ L(case1)與 549 cell/ $\mu$ L (case2)，病毒量分別為 38 copies/ml 與 131,000 copies/ml。前者抗病毒治療 66 天，後者則為 HIV 陽性新案。

此外，MAC-ELISA 共檢出 3 位陽性，分別為 31 歲、32 歲與 46 歲，CD4 count 中位數為約 773cell/ $\mu$ L (範圍 722-790)，CD8 count 中位數為約 715 cell/ $\mu$ L (範圍 601-866)，病毒量皆小於 200 copies/ml (其中 2 位抗病毒治療約 2 年與 7 年)。另，運用 TB-LAM 尿液檢測法，目前僅檢出一位呈弱陽性(CD4 count 為 805cell/ $\mu$ L)，其餘 64 名皆為陰性。

## (三) TB/HIV 及 HIV/TB 個案基因型與抗藥性分析

2014-2016 年資料庫勾稽取得 TB 與 HIV 共病者，總計 274 個案。其中，123 (44.9%)個案於本實驗室存有臨床結核菌株；餘 151 位經查中央追管系統發現，其中 74 (27%)個案無培養結果。因此，另增加疾管署菌株庫中，2008 年至 2013 年間原有 HIV-TB 個案之 45 株結核菌株，共計 168 株。168 個案之年齡中位數為 43 歲(18-85)，男女比約 12:1；北區 47.6%、中區 16.7%、南區 31.0%、東區 4.8%。

168 位 HIV/TB 共病個案，經基因分型與本實驗室菌株資料庫比對後，有 64 (38.1%)位為 unique 之散發個案(未比對到任何相同型別)，其餘 104 位分屬於資料庫已存之 86 個聚集型別，HIV/TB 共病聚集數為 5 的型別有 1 個，共病聚集數 3 的型別有 2 個，共病聚集數 2 的型別有 10 個，共病聚集數 1 的型別有 73 個；在 168 位共病個案中，有型別相同者如表七。有地緣關係包括：4 位屬於 C00111(CDC 資料庫總聚集數為 106 位) 於高雄市；3 位屬於 C00268 (資料庫總聚集數 11) 於高雄市；2 位屬於 C00356 (資料庫總聚集數 7)於台中市；2 位屬於 C00368 (資料庫總聚集數 29) 於台北市；2 位屬於 C00027(資料庫總聚集數 23) 於台北市；2 位屬於 C00128 (資料庫總聚集數 20) 於新北市；2 位屬於 C00277 (資料庫總聚集數 8) 於新竹縣市；2 位屬於 C00833 (資料庫總聚集數 3) 於桃園市。

168 位 HIV/TB 共病個案菌株之主要基因型別為：Beijing (47.6%, 80/168)、H/H3 (18.5%, 31/168)、EAI2 (14.9%, 25/168)，並有 2 位感染 *M. bovis* (ST684)且為 isoniazid 低濃度。由抗藥性資料顯示：20 (11.9%)位對 isoniazid 抗藥、14 (8.3%)位對 rifampin (R)抗藥、8 (4.8%)位對 ethambutol 抗藥、14 (8.3%)位對 streptomycin 抗藥及 10 (6%)位為多重抗藥結核病(multidrug-resistant TB, MDR-TB)。基因型分析結果發現型別多樣性且聚集並不大。抗藥資料顯示有 8.3%為 RR/MDR-TB 及 2 位 *M. bovis* 感染，須評估快速鑑定及抗藥性檢測之必要性。



## 四、討論

### (一)法定傳染病通報之 HIV 陽性個案 *Mycobacterium avium complex* 盛行率監測

HIV 感染者 MAC 陽性個案中，以東區感染率最高 14.3%。注射藥癮者 MAC 感染率達 27.8%，且單變項分析達顯著相關( $p<0.05$ )，在控制年齡後注射藥癮者仍呈現顯著相關 ( $p<0.05$ )，這項研究是對 HIV 感染病例的初步調查，受限於現有資料，未能了解收案之生活環境及臨床症狀/狀況，注射藥癮行為是否可能是 MAC 感染的危險因素，則需要在未來的研究中持續探索。此外，本研究發現 HIV 感染者中，MAC 血清陽性率為 9.4%明顯低於 HIV 陰性捐血人之 26.3%，且 HIV 感染者之 MAC 平均濃度為 3.25 U/ml，亦顯著低於 HIV 陰性捐血人之 5.15U/ml，可能是 HIV 感染者之免疫機制導致低血清抗體，真正原因仍需探討。因此，此試劑運用用於 HIV 感染者檢測 MAC 感染之適用性，可能需要被重新審慎評估，並配合臨床診斷訂定臨界值。

在臺灣，大型醫學中心的研究顯示，NTM 分離株的患病率從 2002 年的 17.5% 上升到 2014 年的 58.8%，增加了 3.36 倍。NTM 相關疾病的發病率從 2.7 上升到了 10.2 倍【23,24】。最常見的 NTM 分離株是 30% 的 *M. avium complex*，其次是 17.5% 的 *M. abscessus*，13% 的 *M. fortuitum*，9.6% 的 *M. chelonae* 和 5.6% 的 *M. kansasii*。在 NTM 疾病中，MAC 感染是 NTM-肺病最常見的原因【23,24】，有必要加以監測並了解背景值。根據我們研究中健康捐血者資料，估計臺灣一般人群 MAC 感染的血清感染率約為 20-30% 間，且陽性率因地理分佈而異，至於，免疫反應與疾病間之相關性，需進一步釐清。

### (二)評估分子快速及血液檢驗方法使用於 HIV 陽性個案，篩檢 TB 之適用性

潛伏性結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的診斷工具為結核菌素皮

膚試驗(tuberculin skin test, TST)和 T 細胞干擾素- $\gamma$  釋放試驗(interferon- $\gamma$  release assays, IGRAs)，目前市售兩種 IGRAs 包括 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)(Qiagen, Hilden, Germany)和 T-SPOT.TB(Oxford Immunotec, Abingdon, UK)，相較 TST，IGRAs 對於施打卡介苗疫苗族群之高特異性更具優勢【25,26】。但是 IGRA 之局限性：包括兒童和免疫功能低下的受試者(如 HIV 感染者)的敏感性較低、未能區分活動性結核病和潛伏性結核感染，且無法了解疾病進程的風險相關性等等【25,26】。QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus)是新一代的 QFT 試劑，增加一個額外的抗原管 TB2。TB1 管包含 ESAT-6和 CFP-10 衍生的胜肽(去除 QFT-GIT 中的 TB7.7)，其設計在於引發 CD4 + T 輔助淋巴細胞的細胞介導的免疫反應。TB2 含有新設計的較短胜肽，能夠刺激 CD4 +和 CD8 + T 細胞產生干擾素- $\gamma$ 。已有研究報告發現，活動性結核病相較於 LTBI 與近期暴露者，有更高的特異性 CD8 + T 細胞反應。此外，亦在 HIV 合併活動結核病者與幼兒結核病個案檢測出特異性 CD8 + T 細胞可產生干擾素  $\gamma$ 【27,28】。

雖然 IGRAs 已在許多國家廣泛使用，但它們在 HIV 感染患者中診斷結核病和結核病之預防性治療的角色目前尚不清楚。臺灣地區 Sun et al 追蹤性研究，以 T-Spot 評估 HIV 感染患者發展為活動性結核的風險，發現年紀越大、有 TB 感染史、CD4 +數值較高與 T-Spot 陽性呈相關性【29】。

以 IGRA 評估 HIV 感染狀態之整合系統研究(38 個研究)分析發現【30】，QFT-GIT 在未感染 HIV 者之敏感度約 79%，在 HIV 感染者敏感度僅 65%；T-Spot 在未感染 HIV 敏感度約 90%，在 HIV 感染者敏感度僅 75%；以 CD4 值 200cell/ $\mu$ L 為臨界點對於 IGRAs 敏感度方面：於 QFT-GIT 尚未有定論，一個顯示 CD4 值<200 其敏感度降低【31】，一個顯示 CD4 值<200 敏感度較高【32】，在 T-Spot 研究中，發現 CD4 值<200 敏感度較高【32】；在 indeterminate 結果，不論 QFT-GIT 或 T-Spot 方法，發現 CD4 值<200 之敏感度較 CD4 值 $\geq$ 200 為高【30】。目前新一代 QuantiFERON (QFT-Plus)相關評估報告仍非常有限，日本研究同時比較 QFT-Plus 與 QFT-GIT，發

現兩代試劑診斷性能無異(樣本數為 216)，敏感度約近 89%-98%，特異度約 98%【33】；TB 和 HIV 高流行區的尚比亞運用 QFT-Plus 檢測活動性結核病的敏感性，發現 QFT-Plus 敏感度約 83%，在嚴重免疫抑制的 HIV 患者(CD4 $\leq$ 100)的敏感性較低【34】。本研究中以 QFT-Plus 檢出 LTBI 陽性率為 3.1% (2/64)，2 位陽性與 1 位 indeterminate 之 CD4 值皆小於 200cell/ $\mu$ L，惟樣本數過少且未與其他方法學比較，無法得知 QFT-Plus 在免疫缺陷患者之運用效果。

本研究評估結果發現，MAC-ELISA 檢測陽性率約 4.7% (3/64)，並未發現與其他因子相關性；而 TB-LAM 目前僅檢出一位呈弱陽性(CD4 count 為 805cell/ $\mu$ L)，其餘 64 名皆為陰性，此方法尚待累積更多樣本數，以評估其可用性。

本研究限制：包括缺乏第三代 QFT-GIT 直接比較與可比較之替代參考標準等限制，另外合作醫院端 IRB 審查作業延宕與人力調配等因素，致臨床檢體收案時間有限與樣本數不足，未來將持續進行收案，並掌握其臨床更多資訊，以提供適用性之評估結果。

### (三)TB/HIV 及 HIV/TB 個案基因型及抗藥性分析

分析 168 位 HIV/TB 共病個案之之基因分型與抗藥結果分析如表八，經與本實驗室菌株資料庫比對後，發現有 64 (38.1%)位為 unique 型屬於散發性個案，其餘 104 位分屬於資料庫已存之 86 個聚集型別。主要型別為 Beijing (47.6%, 80/168)、H/H3 (18.5%, 31/168)、EAI2 (14.9%, 25/168)，並有 2 位感染 *M. bovis* (ST684)且為 isoniazid 低濃度。由抗藥性資料顯示：20 (11.9%)位對 isoniazid 抗藥、14 (8.3%)位對 rifampin (R)抗藥、8 (4.8%)位對 ethambutol 抗藥、14 (8.3%)位對 streptomycin 抗藥及 10 (6%)位為多重抗藥結核病(multidrug-resistant TB, MDR-TB)。基因型分析結果發現型別多樣性且聚集不多。抗藥資料顯示有 8.3%為 RR/MDR-TB 及 2 位 *M. bovis* 感染，須評估快速鑑定及抗藥性檢測之必要性。

## 五、結論與建議

(一) 有效的 antiretroviral therapy (ART) 及針對鳥型分枝桿菌群(MAC)感染之預防性治療，皆可大幅降低因為感染分枝桿菌群而致病的個案。本研究為此試劑第一次在 HIV 感染族群進行適用性測試及監測臺灣非 HIV 感染族群 MAC 感染率。研究結果可瞭解台灣 HIV 陽性個案中，MAC 的感染率為 9.4%，2015 年 10.7% 較 2014 的 8.0% 高；北區 MAC 陽性比例較其他區域低；年齡以 15-24 感染率約 10.1% 與 35-44 約 11.1% 較高。HIV 傳播途徑以注射藥癮者之 MAC 陽性比例 27.8% 為高。本研究未發現 CD4 細胞數與 MAC 感染相關性，但發現與注射藥癮者有顯著相關，此一現象尚需更進一步探討。此外 HIV 感染者中，MAC 血清陽性率為明顯低於 HIV 陰性之健康捐血人，可能是 HIV 感染者之免疫機制導致低血清抗體，真正原因仍需探討。因此，MAC-ELISA 試劑運用於 HIV 感染者檢測 MAC 感染之適用性，**建議需要審慎判定，並配合臨床診斷訂定最適當臨界值。**

(二) 64 位收案中，QFT-Plus 已檢出之 CD4 值小於 200cell/ $\mu$ L 之 2 名陽性結核菌潛伏感染者與 1 位 indeterminate，其中一位陽性個案已由細菌學檢驗確診為活動性肺結核患者；另一位陽性個案，須進一步觀察後續情形並評估是否需進行預防性治療。**建議持續評估敏感度較佳之 QFT-Plus 在免疫缺陷患者之 LTBI 檢測運用。**

(三) 分析 168 位 HIV/TB 共病個案之基因型，經與本實驗室菌株資料庫比對後，發現有 64(38.1%) 位為 unique 型屬於散發性個案，其餘 104 位分屬於資料庫已存之 86 個聚集型別。菌株主要型別為 Beijing (47.6%, 80/168)，並有 2 位感染 *M. bovis* (ST684) 且為 isoniazid 低濃度。由抗藥性資料顯示：20 (11.9%) 位對 isoniazid 抗藥、14 (8.3%) 位對 rifampin (R) 抗藥及 10 (6%) 位為多重抗藥結核病 (multidrug-resistant TB, MDR-TB)，**建議須評估快速**

鑑定及抗藥性檢測之必要性。

## 六、計畫重要研究成果及具體建議

### (一) 成果

1. 本研究為此試劑第一次在HIV感染族群進行適用性測試及監測臺灣非HIV感染族群MAC感染率，結果可供相關診治及防治參考。
2. 瞭解臺灣地區HIV陽性個案與一般族群之MAC陽性率，以做為探討NTM疾病中，MAC感染之監測與背景值。
3. 初步建立分子(TB-LAMP)及血液檢驗 (QuantiFERON-TB Plus) 方法使用於HIV陽性個案，篩檢TB及LTBI個案之檢測流程，並可加強個案發現。
4. 分析 168 位 HIV/TB 共病個案之基因型，發現有 64(38.1%)位為 unique 型屬於散發性個案。菌株主要型別為 Beijing (47.6%, 80/168)，並有 2 位感染 *M. bovis* (ST684)且為 isoniazid 低濃度。由抗藥性資料顯示：20 (11.9%)位對 isoniazid 抗藥、14 (8.3%)位對 rifampin (R)抗藥及 10 (6%)位為多重抗藥結核病(multidrug-resistant TB, MDR-TB)。

### (二) 具體建議

1. HIV 族群收案不易，建議持續進行收案，並掌握其臨床更多資訊，以提供適用性之評估結果。
2. 評估更敏感及快速之 TB 及 LTBI 檢測方法，可達成個案早期發現及即早管理目標，有效控制疫情。
3. 整合性 HIV/TB 檢驗之運用與實施，可提供更佳之個人化治療與照護。
4. 抗藥資料顯示有 8.3%為 RR/MDR-TB 及 2 位 *M. bovis* 感染，須評估快速鑑定及抗藥性檢測之必要性。

## 七、參考文獻

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](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1).
2. World Health Organization. 2014 global tuberculosis report.  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2014\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2014_eng.pdf).
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. (2014) TB/HIV Fact Sheet 2014. Available:  
[http://www.who.int/entity/tb/challenges/hiv/tbhiv\\_factsheet\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2014.pdf?ua=1).
5. Getahun H, Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. 2010, Clin Infect Dis. 50 Suppl #: p.S201-207.
6. Lin SH, Lai CC, Huang SH, Hung CC, Hsueh PR. Mycobacterial bone marrow infections at a medical centre in Taiwan, 2001-2009. 2014, Epidemiol Infect. 142, 1524-32.
7. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. 2001, N Engl J Med. 345, 189-200.
8. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. 2008, Annals of internal medicine. 149, 177-84.
9. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. 2014, Lancet. 384, 682-90.
10. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D., et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. 2016. Lancet, 387, 1187.
11. Vermund SH, Yamamoto N. Co-infection with human immunodeficiency virus and tuberculosis in Asia. 2007, Tuberculosis (Edinb). 87 Suppl 1:S18-25.

12. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. 2011, Clin Microbiol Rev 24, 351-76
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 XpertMTB/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. 2014, 92, 613-617.
15. Kobayashi K. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex disease in humans: translational research from basic mycobacteriology to clinical medicine. 2014, Jpn J Infect Dis.67, 329-32.
16. Shu CC, Ato M, Wang JT, Jou R, Wang JY, Kobayashi K, Lai HC, Yu CJ, Lee LN, Luh KT. Sero-diagnosis of *Mycobacterium avium* complex lung disease using serum immunoglobulin A antibody against glycopeptidolipid antigen in Taiwan. 2013, PLoS One. 18, 8, e80473.
17. Yang CH, Chan PC, Liao ST, Cheng SH, Wong WW, Huang LM, Hsueh PR, Chiou HY. Strategy to better select HIV-infected individuals for latent TB treatment in BCG-vaccinated population. 2013, PLoS One. 27, 8:e73069.
18. Drain PK, Gounder L, Sahid F, Moosa MY. Rapid Urine LAM Testing Improves Diagnosis of Expecterated Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in an HIV-endemic Region. 2016, Sci Rep. 6, 19992.
19. Lawn SD, Dheda K, Kerkhoff AD, Peter JG, Dorman S, Boehme CC, Nicol MP. Determine TB-LAM lateral flow urine antigen assay for HIV-associated tuberculosis: recommendations on the design and reporting of clinical studies. 2013, BMC Infect Dis13, 407-416.
20. Kamerbeek, J., Schouls, L., Kolk, A., van Agterveld, M., van Soolingen, D., Kuijper, S., Bunschoten, A., Molhuizen, H., Shaw, R., Goyal, M., van Embden, J., Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. 1997, J. Clin. Microbiol. 35, 907-914.
21. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rüsç-Gerdes S, Willery E, Savine E, de Haas P, van Deutekom H, Roring S, Bifani P, Kurepina N, Kreiswirth B, Sola C,



- Rastogi N, Vatin V, Gutierrez MC, Fauville M, Niemann S, Skuce R, Kremer K, Loch C, van Soolingen D.,. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. 2006, J. Clin. Microbiol. 44, 4498-4510.
22. Velji P, Nikolayevskyy V, Brown T, Drobniowski F., Discriminatory ability of hypervariable variable number tandem repeat loci in population-based analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains, London, UK. 2009, Emerg Infect Dis. 15, 1609-1616.
  23. Lai CC, Tan CK, Chou CH, Hsu HL, Liao CH et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. 2010. Emerg Infect Dis 16: 294-296. doi:10.3201/eid1602.090675. PubMed:20113563.
  24. Shu CC, Lee CH, Hsu CL, Wang JT, Wang JY et al. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. 2011. Lung 189: 467-474. doi:10.1007/s00408-011-9321-4. PubMed: 21956280.
  25. Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011; 37: 100–111.
  26. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell–based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med 2008; 149: 177–184.
  27. Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, et al. Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. J Infect 2014; 69: 533–545.
  28. Lancioni C, Yendak M, Kiguli S, et al. CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 206–212.
  29. Sun HY, Hsueh PR, Liu WC, Su YC, Chang SY et al. Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot.TB Test. PLoS One 2015; 10(5): e0125260
  30. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012; 7: e32482.
  31. Kabeer BSA, Sikhamani R, Swaminathan S, Perumal V, Paramasivam P, et al. Role of interferon gamma release assay in active TB diagnosis among HIV infected individuals.

PLoS One 2009; 4: e5718.

32. Ling DI, Pai M, Davids V, Brunet L, Lenders L, et al. (2011) Are interferon- $\gamma$  release assays useful for active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J* 2010;38(3): 649–56.
33. Takasaki J, Manabe T, Morino E, Muto Y, Hashimoto M, Iikura M, Izumi S, Sugiyama H, Kudo K. Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan. *J Infect Chemother.* 2017; pii: S1341-321X (17)30242-8. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.009
34. Telisinghe L, Amofa-Sekyi M, Maluzi K, Kaluba-Milimo D, Cheeba-Lengwe M, et al. The sensitivity of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(6):690-696.

## 八、圖表

表一、人類免疫缺乏病毒者 MAC 感染率之人口學統計

人口學變項	HIV 感染者		
	個案數	MAC 陽性數(%)	MAC 感染率(%)
HIV 診斷年齡			
0-14	1	0	0
15-24	258	16 (29.1)	10.1
25-34	265	25 (45.5)	9.4
35-44	99	11 (20.0)	11.1
45-54	41	2 (3.6)	4.9
55-64	15	1 (1.8)	6.7
65 以上	7	0	0
性別			
女	21	4 (7.3)	19.0
男	565	51 (92.7)	9.0
地區別			
北區	356	28 (50.9)	7.9
中區	105	14 (25.5)	13.3
南區	118	12 (21.8)	10.2
東區	7	1 (1.8)	14.3
總計	586	55 (100)	9.4

表二、人類免疫缺乏病毒者 MAC 感染率之 CD4 細胞數與病毒量統計

	HIV 感染者		
	個案數	MAC 陽性數(%)	MAC 感染率(%)
CD4 細胞數			
<200	154	14 (26.4)	9.1
200-349	159	15 (28.3)	9.4
350-499	127	15 (28.3)	11.8
>=500	122	9 (17.0)	7.4
病毒量			
0-1999	67	6(11.3)	9.0
2000-9999	54	7(13.2)	13.0
10000-99999	240	21(39.6)	8.8
>=100000	187	19(35.9)	10.2

表三、感染人類免疫缺乏病毒者依危險因子統計表

危險因子	HIV 感染者		
	個案數	MAC 陽性數(%)	MAC 感染率(%)
異性性行為	64	8 (14.5)	12.5
同性性行為	475	41 (75.9)	8.6
注射藥癮者 (不含搖頭族)	18	5 (9.1)	27.8
母子垂直感染	1	0 (0)	3.6
不詳	28	1 (1.8)	0
總計	586	55 (100)	9.4

表四、HIV 健康捐血者 MAC 感染率之人口學統計

人口學變項	HIV 陰性捐血人		
	人數	MAC 陽性數(%)	MAC 感染率(%)
年齡			
15-24	29	4 (5.1)	13.8
25-34	90	31 (39.2)	34.4
35-44	81	19 (24.1)	23.5
45-54	56	13 (16.5)	23.2
55-64	41	10 (12.7)	24.4
65 以上	3	2 (2.5)	66.7
性別			
女	138	33 (41.8)	23.9
男	162	46 (58.2)	28.4
地區別			
北區	182	40 (50.6)	21.9
中區	54	20 (25.3)	37.0
南區	60	16 (20.25)	26.7
東區	4	3 (3.8)	75.0
總計	300	79 (100)	26.3

表五、64 位臨床收案 HIV 感染者特質

特質	總數(%)
性別(男)	64 (100)
年齡中位數[全距]	34 [22-61]
CD4 count, cell/ $\mu$ L, 中位數[四分位距]	546 [320.8-717.8]
CD8 count, cell/ $\mu$ L, 中位數[四分位距]	862 [598.8-1100.8]
病毒量, copies/mL, 中位數[四分位距]	122 [35.8-34575]
抗病毒治療個數;平均天數	56; 1,058
痰培養	9 (14.1)

表六、臨床收案 HIV 感染者之 QuantiFERON-TB Plus 與 MAC-ELISA 檢測結果 (n=64)

	個案數	QuantiFERON-TB Plus 結果			p 值	MAC Positive
		Indeterminate	Negative	Positive		
年齡					0.93	
15-24	5	0	5	0		0
25-34	28	0	27	1*		2
35-44	19	1	17	1*		0
45-54	11	0	11	0		1
55-64	1	0	1	0		0
CD4 count					<0.01	
<200	7	1	4	2*		0
≥200	57	0	57	0		3
抗病毒治療					0.236	
有	56	1	54	1*		2
無	8	0	7	1*		1
總計(%)	64	1 (1.6)	61 (95.3)	2 (3.1)		3 (4.5)

\*1 位檢出 NTM，1 位檢出 TB



表七、168 株 HIV 與 TB 共病個案結核菌株之基因分型與抗藥結果分析

Isolate no	disease	Lineage	Spoligotypes	IS6110										Drug resistance			
				Locus-16	Locus-17	QUB-163	MsbA1	QUB-16	MsbA4	QUB18	VNR4127/VNR421	QUB131	INH	RIF	EMB	SM	
17	C00014	Beijing		7	2	6	5	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
24	C00027	Beijing		8	2	6	5	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
57	C00027	Beijing		8	2	6	5	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
60	C00042	EAAD-Madisa		2	2	9	9	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
129	C00042	EAAD-Madisa		2	2	9	9	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
93	C00046	SI		6	2	2	2	5	2	2	6	8	9	5	5	5	5
5	C00056	Beijing		7	2	6	5	7	6	7	12	21	11	5	5	5	5
122	C00062	Beijing		7	2	5	5	9	6	5	11	11	16	5	5	5	5
1	C00099	Beijing		7	2	6	5	5	6	6	9	16	15	5	5	5	5
52	C00106	SI		5	2	2	2	6	1	2	6	5	16	5	5	5	5
57	C00110	EAAD-Madisa		2	2	9	9	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
63	C00111	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
124	C00111	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
127	C00111	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
156	C00111	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
157	C00111	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
27	C00112	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	10	0	5	5	5	5
16	C00114	SI		5	2	2	2	5	2	2	6	5	11	5	5	5	5
3	C00127	Beijing		7	2	6	5	12	2	9	8	9	9	5	5	5	5
60	C00128	Beijing		7	2	6	5	5	6	5	10	10	12	5	5	5	5
123	C00128	Beijing		7	2	6	5	5	6	5	10	10	12	5	5	5	5
6	C00129	Beijing		7	2	5	5	5	6	5	10	16	16	5	5	5	5
70	C00129	Beijing		7	2	5	5	5	6	5	10	16	16	5	5	5	5
6	C00141	T		6	2	4	1	5	2	0	6	3	6	5	5	5	5
62	C00208	SI		6	2	2	2	6	2	2	6	5	8	5	5	5	5
67	C00234	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	15	0	5	5	5	5
167	C00246	Beijing		8	2	4	5	5	6	5	9	16	12	5	5	5	5
21	C00246	Beijing		6	2	0	2	5	6	5	10	16	15	5	5	5	5
100	C00246	Beijing		6	2	0	2	5	6	5	10	16	15	5	5	5	5
166	C00248	EAAD-Madisa		2	2	8	9	5	1	6	6	17	0	5	5	5	5
58	C00249	EAAD-Madisa		2	2	2	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
11	C00250	Beijing		7	2	6	5	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
106	C00251	SI		5	2	1	2	6	1	2	6	5	8	5	5	5	5
98	C00262	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	12	0	5	5	5	5
28	C00265	Beijing		7	2	5	5	5	6	7	10	16	15	5	5	5	5
61	C00268	Beijing		8	2	6	5	9	6	5	10	15	11	5	5	5	5
84	C00268	Beijing		8	2	6	5	9	6	5	10	15	11	5	5	5	5
88	C00268	Beijing		8	2	6	5	9	6	5	10	15	11	5	5	5	5
76	C00277	Beijing		6	2	2	6	5	6	5	10	16	11	5	5	5	5
156	C00277	Beijing		6	2	2	6	5	6	5	10	16	11	5	5	5	5
166	C00280	Beijing		6	2	6	5	7	2	5	9	17	9	5	5	5	5
64	C00282	SI		5	2	2	2	7	2	2	6	5	6	5	5	5	5
50	C00296	Beijing		7	2	5	5	5	6	5	8	11	12	5	5	5	5
65	C00299	Beijing		7	2	6	5	5	6	5	10	12	12	5	5	5	5
114	C00300	Beijing		7	2	6	5	7	6	5	9	12	17	5	5	5	5
115	C00305	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	11	0	5	5	5	5
29	C00307	EAAD-Madisa		2	2	9	10	5	1	6	6	12	0	5	5	5	5
20	C00318	Beijing		7	2	5	9	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
99	C00318	Beijing		7	2	5	9	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
127	C00322	Beijing		8	2	6	5	5	2	5	10	16	15	5	5	5	5
121	C00342	SI		6	2	2	2	7	2	2	5	2	6	5	5	5	5
95	C00354	SI		5	2	2	2	11	1	2	6	7	10	5	5	5	5
67	C00356	Beijing		7	2	6	6	5	2	5	8	7	9	5	5	5	5
69	C00356	Beijing		7	2	6	6	5	2	5	8	7	9	5	5	5	5
120	C00356	Beijing		7	2	6	6	5	2	5	8	7	9	5	5	5	5
92	C00368	Beijing		7	2	5	5	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5
96	C00368	Beijing		7	2	5	5	5	6	5	10	16	12	5	5	5	5

表七、168 株 HIV 與 TB 共病個案結核菌株之基因分型與抗藥結果分析(續)

Isolate no	Strain	Lineage	Spoligotype	IS6110										Drug resistance			
				Locus-26	Locus-39	QUB16H	MbaB1	QUB-26	MbaB4	QUB18	UNTR412K/UNTR52D	QUB132	INH	RIF	EMB	SM	
62	C00275	undefined		6	2	3	3	7	0	5	5	2	7	S	S	S	S
162	C00276	H4		5	1	0	3	7	2	3	3	5	11	S	S	S	S
121	C00278	H4AD-Mfaa1a		2	2	10	10	5	1	6	6	10	0	S	S	S	S
29	C00279	undefined		2	2	3	6	5	1	6	6	11	0	S	S	S	S
14	C00298	H4		6	2	2	3	7	2	3	6	8	9	S	S	S	S
104	C00407	H4		5	2	2	3	8	2	3	6	3	14	S	S	S	S
7	C00460	Relqing		7	2	5	5	6	6	10	10	12	14	S	S	S	S
85	C00508	Relqing		6	2	5	5	8	6	8	10	14	14	S	S	S	S
128	C00512	T2		2	2	2	1	7	6	0	3	3	10	S	S	S	S
71	C00524	Relqing		7	2	6	6	7	5	10	20	15	15	S	S	S	S
160	C00527	Relqing		7	2	5	5	8	6	8	8	8	10	S	S	S	S
12	C00564	H4		6	2	2	2	6	2	3	6	5	9	S	S	S	S
72	C00564	H4		5	2	2	2	8	2	3	6	5	1	S	S	S	S
86	C00564	H4		5	2	2	2	8	2	3	6	5	1	S	S	S	S
69	C00618	Relqing		7	2	6	5	8	6	9	9	10	18	S	S	S	R
150	C00620	Unknown		6	2	7	6	8	6	5	2	11	9	S	S	S	S
152	C00660	H4AD-Mfaa1a		2	2	7	9	5	1	6	6	11	0	S	S	S	S
160	C00662	H4AD-Mfaa1a		2	2	9	6	5	1	6	6	11	0	S	S	S	S
168	C00664	Relqing		2	2	6	6	8	6	11	19	16	6	S	S	S	S
9	C00672	H4		6	2	2	2	7	2	3	6	3	6	S	S	S	S
128	C00681	H4		6	2	2	2	6	2	3	6	5	10	S	S	S	S
182	C00692	H4		5	2	2	2	8	2	3	6	5	8	S	S	S	S
28	C00694	H4		5	2	2	2	5	1	3	6	7	10	S	S	S	S
77	C00717	Relqing		7	6	6	5	8	3	8	10	14	12	S	S	S	S
112	C00788	Relqing		7	2	6	6	8	2	8	10	11	12	S	S	S	S
26	C00822	Relqing		7	2	7	6	10	6	10	9	12	14	S	S	S	S
55	C00822	Relqing		7	2	7	6	10	6	10	9	12	14	S	S	S	S
54	C00844	H4		6	2	0	2	7	2	3	6	5	12	S	S	S	S
65	C00844	Relqing		7	2	7	6	7	6	10	9	7	12	S	S	S	S
159	C00850	Relqing		7	2	7	6	6	6	10	8	12	14	S	S	S	S
145	C00852	Relqing		7	2	9	6	7	6	10	6	14	15	S	S	S	S
72	C00854	T2		5	2	4	1	6	6	0	6	3	6	S	S	S	S
129	C00856	Unknown		6	2	2	2	7	2	3	6	5	6	S	S	S	S
89	C00860	H4AD-Mfaa1a		2	2	9	2	5	1	6	6	11	0	S	S	S	R
119	C00866	Relqing		7	2	2	6	6	6	2	2	14	12	NA	NA	NA	NA
10	C00870	Relqing		7	2	6	5	7	2	8	9	17	9	S	S	S	S
81	C00871	Relqing		7	2	6	5	7	6	8	3	18	12	S	S	S	S
78	C00872	Unknown		2	2	5	1	10	2	6	6	2	2	R	S	S	S
97	C00876	H4		5	2	2	2	8	2	3	6	3	14	S	S	S	S
18	C00879	T1		5	2	0	1	8	2	0	6	3	6	S	S	S	S
25	C00880	H4		5	2	2	2	8	1	3	6	3	6	S	S	S	S
124	C00884	H4		5	2	2	2	7	2	3	6	5	6	S	S	S	S
102	C00887	Relqing		7	2	5	6	7	2	14	9	7	11	S	S	S	S
61	C00891	H4		6	2	2	2	7	2	3	6	9	9	S	S	S	S
90	C00927	Relqing		5	2	6	6	8	6	10	8	12	5	S	S	S	S
21	mix pattern	undefined (mb)		6	2	1	2	6	2	3	6	5	6	S	S	S	S
168	mix pattern	Mfaa2		7	2	1	5	8	6	0	2	2	2	S	S	S	R
2	unique	Relqing		7	2	7	6	7	6	12	10	14	6	R	R	R	R
8	unique	Relqing		7	2	7	6	7	6	8	6	14	14	S	S	R	S
12	unique	Relqing		7	2	5	5	8	6	8	6	14	14	S	S	R	S
15	unique	H4		5	2	2	2	5	2	2	2	3	12	S	S	S	S
20	unique	H4		6	2	2	2	7	2	3	2	5	8	S	S	S	S
22	unique	Relqing		7	2	6	6	8	6	6	10	3	12	S	S	S	S
23	unique	Relqing		7	2	5	5	8	2	8	8	8	12	R	R	S	R
24	unique	Relqing		7	2	9	2	7	6	10	9	14	2	S	S	S	S
22	unique	Relqing		7	2	6	6	8	6	8	9	14	12	S	S	S	S
23	unique	T1		6	2	6	2	8	2	5	6	2	8	S	S	S	S

表七、168 株 HIV 與 TB 共病個案結核菌株之基因分型與抗藥結果分析(續)

Isolate no	Species	Lineage	Spoligotype	MIRU										Drug resistance			
				Locus-26	Locus-39	QUB162	Msub21	QUB-26	Msub94	QUB18	4NTR4126/NTR529	QUB132	INH	RIF	EMB	SM	
34	uniguc	Beijing		7	2	5	5	9	4	2	6	14	11	5	5	5	5
36	uniguc	Beijing		5	2	2	4	8	4	10	10	20	20	R	S	S	R
37	uniguc	Tindouren		7	2	8	4	8	4	2	9	10	5	S	S	S	
46	uniguc	Beijing		7	2	5	5	8	4	8	15	14	8	S	S	S	
51	uniguc	WAS2-N.orthubur		4	2	1	10	8	1	10	4	11	0	S	R	S	
53	uniguc	Beijing		6	2	6	5	6	4	8	10	14	13	R	R	R	
56	uniguc	Beijing		7	2	4	5	2	2	6	9	12	13	S	S	S	
59	uniguc	H3		5	2	2	2	8	2	2	4	5	6	R	S	S	
63	uniguc	H3		5	2	2	2	7	2	2	4	5	6	S	S	S	
64	uniguc	WAS2-M.aria		2	2	7	8	5	1	6	2	11	0	S	S	S	
66	uniguc	undefined		5	2	2	0	2	2	2	4	5	12	S	S	S	
68	uniguc	H1		4	2	2	2	8	2	2	4	5	10	S	S	S	
74	uniguc	undefined		4	2	2	2	8	1	2	4	2	11	S	S	S	
75	uniguc	LAM9		2	2	2	2	7	2	2	2	7	9	S	S	S	
79	uniguc	Beijing		7	2	6	4	8	4	10	21	13	15	S	S	S	
80	uniguc	M.ana_indictor		7	2	8	4	8	4	5	2	13	9	S	S	S	
82	uniguc	undefined		5	2	2	2	7	2	2	4	5	10	S	S	S	
83	uniguc	H1		5	2	0	2	6	2	2	4	5	10	R	S	S	
91	uniguc	Beijing		7	2	4	7	8	4	8	10	14	14	S	S	S	
94	uniguc	T2-C6A		1	2	2	2	8	2	7	6	8	4	S	S	S	
101	uniguc	Beijing		7	2	5	5	8	4	7	5	14	16	S	S	S	
102	uniguc	Beijing		7	2	6	5	5	4	8	10	17	11	S	S	S	
105	uniguc	T2		5	2	5	1	6	4	0	2	2	6	S	S	S	
107	uniguc	undefined		5	2	0	2	7	2	2	4	5	7	S	S	S	
108	uniguc	Tindouren		7	2	10	4	6	4	5	2	9	9	R	S	S	
109	uniguc	H1		5	2	2	4	8	2	2	4	5	10	S	S	S	
110	uniguc	undefined		4	2	2	2	6	2	2	4	5	6	S	S	S	
111	uniguc	Beijing		5	2	5	5	8	4	8	10	14	13	S	S	S	
112	uniguc	Beijing		7	2	6	4	8	2	10	17	13	15	S	S	S	
114	uniguc	undefined		5	2	2	2	4	2	2	2	2	16	S	S	S	
117	uniguc	undefined		4	2	7	4	7	4	5	2	12	9	S	S	S	
118	uniguc	Beijing		6	2	6	5	8	4	8	11	19	13	S	S	R	
120	uniguc	Beijing		7	2	6	4	8	4	14	12	13	12	S	S	S	
122	uniguc	WAS2-M.aria		2	2	9	10	5	1	6	2	11	0	S	S	R	
123	uniguc	Beijing		8	2	6	5	9	4	8	10	17	11	S	S	S	
126	uniguc	WAS2-M.aria		2	1	9	8	5	1	6	4	11	0	S	S	S	
124	uniguc	Beijing		7	2	6	5	8	4	8	10	15	15	S	S	S	
125	uniguc	undefined		2	2	9	10	5	1	6	1	11	0	S	S	S	
126	uniguc	WAS2-M.aria		2	2	8	10	7	1	10	2	11	0	S	S	S	
141	uniguc	Beijing		7	2	5	5	8	2	8	10	14	13	S	S	S	
142	uniguc	T		5	2	4	1	6	2	9	5	6	5	S	S	S	
143	uniguc	WAS2-M.aria		2	2	8	10	6	1	14	4	12	0	S	S	S	
147	uniguc	H3		2	2	0	2	6	2	2	4	5	8	S	S	S	
149	uniguc	Beijing		4	2	2	4	8	2	10	15	14	12	S	S	S	
151	uniguc	undefined		4	2	5	1	8	2	7	4	4	7	S	S	S	
155	uniguc	Beijing		7	2	5	5	9	4	8	10	17	12	S	S	S	
158	uniguc	Beijing		7	2	6	4	8	2	9	7	9	6	S	S	R	
161	uniguc	Beijing		8	2	6	4	7	5	10	9	16	2	S	S	S	
162	uniguc	undefined		5	2	2	2	6	2	2	4	2	8	S	S	S	
164	uniguc	Beijing		4	2	4	4	8	2	9	14	16	11	S	S	S	
165	uniguc	undefined		1	2	1	2	7	2	8	2	8	6	S	S	S	
166	uniguc	Beijing		8	2	6	5	9	2	8	10	14	15	S	S	S	
19	Bova.1	BOV_1		5	2	2	2	4	2	2	2	11	7	R	S	S	
48	Bova.2	BOV_1		5	2	2	2	4	2	2	2	11	7	R	S	S	