

計畫編號：DOH102-DC-1301

行政院衛生福利部疾病管制署 102 年度科技研究發展計畫

結核病防治研究計畫

研究報告

執行機構：財團法人生技醫療科技政策研究中心

計畫主持人：陳維昭 特聘研究員

協同主持人：彭汪嘉康特聘研究員、楊泮池特聘研究員、

胡幼圃特聘研究員、蘇維鈞特聘研究員

研究人員： 余忠仁醫師

執行期間：102 年 01 月 01 日至 102 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*



行政院衛生福利部疾病管制署委託計畫

「結核病防治研究」(DOH102-DC-1301) 102年成果報告

財團法人生技醫療科技政策研究中心

## 目 錄

壹、摘要 .....	2
貳、英文摘要 .....	5
參、前言 .....	7
肆、材料與方法.....	27
伍、結果與討論.....	50
陸、結論與建議.....	72
主題一：結核病完整資料庫及分析應用 .....	72
主題二：研發結核病快速診斷工具.....	72
主題三：開發低副作用抗結核藥物及監測市售抗結核藥物品質 .....	73
主題四：探討結核病疾病模式、發病機制與潛伏結核感染治療成效之 探討.....	74
主題五：建構山地偏鄉及其接觸者之加強防治模式.....	76
主題六：建立最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質.....	77
柒、計畫重要研究成果及具體建議 .....	80
一、新發現或新發明 .....	80
二、對醫藥衛生政策之具體建議 .....	81
三、對民眾具教育宣導之成果 .....	82
捌、成果產出 .....	83
玖、參考文獻 .....	86
拾、附錄 .....	102
一、民眾防治教育新聞報導 .....	102

## 壹、摘要

針對 2015 年十年減半目標，致力解決結核病在公共衛生上所面臨的問題，本計畫主要聚焦於臨床與資料庫分析、高危險群之潛伏感染治療追蹤與照護準則、快速篩檢與臨床診斷工具、低副作用抗結核藥物開發與監測市售抗結核藥物品質、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質等面向推動實務应用型之科技研發，以提供疾管局制定有效的公共衛生政策以降低結核病復發率。今年度更同時取得四合一抗結核藥物之藥證並將低副作用藥物與國內藥廠進入合作技轉洽談階段，期能藉由降低治療藥物副作用之藥物上市，提高完治率及早控制潛伏感染發病率，再結合輔導檢驗實驗室認證，來提升全國整體第一線防疫效能。

本計畫在主持人陳維昭特聘研究員、協同主持人彭汪嘉康特聘研究員、楊泮池特聘研究員、胡幼圃特聘研究員和蘇維鈞特聘研究員等 5 位總計畫主持人，及超過 68 位胸腔科、內科及感染科等多醫學中心臨床醫師、具有診斷與藥物專長的研究人員共同努力下，目的在於使沒有發病的高危險群能夠落實追蹤與預防性治療，已成為活動性結核病人能被迅速診斷、妥善治療、並進一步避免再感染或復發。以下分述各研究面向重要成果及效益。

### 一、TB 臨床資料庫分析 (1997 年到 2009 年間共標定 157,737 位結核病人)

- (一) 發現自 1997 年以來，所有完治的個案中，以標準 HREZ 四種藥物處方完治的比率逐年提高，而以 HRE 三種藥物完治的比率逐年降低；同時復發率自 1997 年後逐年降低，自 2005 年後降至 3.0% 以下，於 2008 年後更降至 1.3%。建議未來應加強臨床標準 HREZ 四種藥物指引。
- (二) 發現在規則接受抗結核藥物治療的糖尿病和愛滋病人中，總共治療時間若在 12.5 個月內，治療的時間越久，復發率越低，但愛滋病人治療則需要更久的時間。

(三) 發現對於不同的結核病族群，最佳的療程時間不同。建議在特殊族群，最佳的療程應該是 9 個月或 12 個月，而非傳統的 6 個月。

## 二、高危險群之潛伏感染治療追蹤與照護準則

(一) 收案迄今累計近 5,000 人結核病高危險群之篩檢與監測，列入追蹤及預防投藥治療者超過 700 人。

(二) 發現我國 TB 高危險群潛伏結核感染者中，糖尿病罹病時間超過 10 年者其 QFT-IT 陽性之機會是新診斷糖尿病者的 1.6 倍。

(三) 發現我國長期洗腎透析患者其潛伏性結核感染盛行率高於慢性腎衰竭且尚不需透析的患者達 11%，建議優先針對年紀大於 50 歲以上、有過去結核病史及正常白蛋白濃度個案納為優先篩檢對象。

(四) 完成東台灣及南投山地鄉共 340 位個案收治，並提高完治率至 90.2% 以上；並超過 6,533 例接觸者感染篩檢、確診 79 位發病，發現率超過 1.11%。

## 三、TB 快速篩檢與臨床診斷工具

(一) 確認並完成「直接痰檢」試劑的兩組最佳化蛋白質與 cut-off value 條件，其靈敏度可達 80% 以上，整體專一性可達 70%，將可取代靈敏度只有 30~70% 的 AFS 痰塗片，做為大規模篩檢與防疫的第一線快篩工具。

(二) 完成「結核菌自動鏡檢」開發與臨床驗證，準確率達 92.74%，靈敏度達 82.96%、專一性達 92.02% 以上。搭配成功開發一次能掃描六片的連續載台系統，等同提高辨識速率達三十六倍以上，每片檢體掃描時間可縮短至 3 分鐘以內。

(三) 利用二維氣相層析儀，確認篩選出 17 種可辨識肺結核菌(MTB)及非結核分支桿菌(NTM)生長時之特有 VOC 生物標記，可做為未來開發肺結核呼氣診斷系統之基礎，取代並縮短目前需時四周的 TB 菌培養標準。

## 四、低副作用抗結核藥物開發與監測市售抗結核藥物品質

(一) 低肝毒性副作用之抗結核藥物進入與國內藥廠技術移轉洽談階段，

未來可望避免病人因肝副作用必須停藥而增加抗藥性的風險。

- (二) 完成取得四合一抗結核藥物之藥證，並已與國內藥廠完成合作技轉，期能提高服藥之順從性，進而提高完治率並減少抗藥性的產生。
- (三) 找出關鍵「肝毒副作用關鍵代謝酵素基因」組合，完成超過 381 人次基因型分析，前瞻性臨床試驗人數超過 203 人以上，明年將進行用藥前快篩試劑開發，預測率可達高風險族群的 30%以上，可降低臨床用藥後肝指數異常等的藥害。
- (四) 完成國內市售之 Isoniazid 及 Rifampicin 二合一製劑檢驗及溶離試驗，發現其中 Rifampicin 之溶離結果未達目前法規標準，需再行改善以減少治療失敗。

## 五、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

- (一) 完成 TB 抗藥性檢測流程優化，縮短原先全國後送個案檢體檢測時間，由原本 60 至 70 天縮短至平均 2 個工作日、並已完成超過 1,609 例抗藥性檢體測定。
- (二) 培訓與認證結核檢驗人員共 79 位，抽片合格率平均為 98% 以上、加速全國 TB 參考實驗室檢驗執行率與品質監控。

據上，本計畫以應用研發為導向，已推進 7 項新穎診斷技術、藥物開發、藥廠合作技轉與臨床研究新發現、進一步亦透過本研究累積之實證醫學統計結果，提出 7 項包括高危險群潛伏感染篩檢與預防治療等政策作法及民眾防治宣導要項，未來可應用於協助改善與解決臨床診斷、治療品質與用藥等實務問題，藉由防疫宣導以助於國人對結核病疾病模式與致病機轉之瞭解、早期診斷與預防治療之觀念，以促進病患完治率之提升與政府結核病防治政策之制定，落實旨在發現病人、完治病人的十年減半全民動員計畫。

**關鍵字：**結核病防治、研發、整合、診斷、治療

## 貳、英文摘要

The overall objectives of this project are to enhance or assist the Department of Health to accomplish the goal of cutting the number of tuberculosis cases in half by 2016. Among the analysis comprehensive databank of tuberculosis, develop rapid diagnostic techniques, and investigate the disease model, onset mechanism and drug resistance of mountain community and improve the quality of laboratory examination and performance for tuberculosis of Taiwan CDC-certified MTB laboratories. Therefore, this project will provide prevention and treatment and the establishment of government policies. In order to achieve the aforementioned goals, the deputy director of this committee, Dr Wei-Jao Chen, together with 4 project investigators, including Distinguished research fellow Oliver Yoa-Pu Hu, Distinguished research fellow Jacqueline Whang-Peng, Distinguished research fellow Pan-Chyr Yang and Distinguished research fellow Wei-Juin SU, as well as integrated research team consists of 68 experts in the areas of clinical M.D., medical and pharmacy sciences and public health. The high impact of five sub-project results are~

- 1. A comprehensive analysis of databank of tuberculosis:** Respectively, the high risk group of co-morbidities in the TB group, were diabetes mellitus 21.9%, malignancy 8.7%, End-stage renal disease 2.4%, Autoimmune disease 0.9%, Liver cirrhosis 0.7%, Acquired immuno-deficiency syndrome 0.5%. Therefore, those TB group were high-risk group for TB and required regular follow-up and screening. The risk of getting another episode of active TB was almost approximately 5 times higher in patients with old TB than the risk of developing active TB for the first time in those without history of TB.
- 2. Investigation of latent TB in high risk groups of disease model and onset mechanism:** In the 5,000 cases with high risk groups who received QFT-IT study. Moreover, exceed 700 patients who are positive in QFT-IT study will conduct to the treatment and follow up. Total of 340 index cases have been reported with tuberculosis and screening for close contactors of 6,533 index cases has been completed and included this year. The goals are to reduce the incident rate and to increase the cure rate increase to 90.2%.
- 3. Research and development of diagnostic techniques:** TB rapid test from sputum samples of this approach indicated an expected sensitivity of more than 80% compared with culture methods. Development of this diagnostic system will significantly help rapid tuberculosis diagnosis in an efficient, convenient and cheap manner. In the meanwhile, the automation system in detection of acid-fast Mycobacterium tuberculosis staining of comparison of the blind slides from the test hospitals with their AFB lab reports, our accuracy is 92.74% (Sensitivity 82.96%, Specificity 92.02%).
- 4. Develop innovative new anti-tuberculosis drugs with low side effects:** The results of this new NAT2 Tag SNP, specifically rs1961456 \* rs1799931, maybe a representative genetic marker for patients who have higher risks for developing anti-TB drug induced hepatotoxicity. The genetic information should be of great value for physicians to closely monitor the liver function changes in high risk patients. Additionally, we also survey the quality and variation of frequently used anti-tuberculosis 2 in 1 combination drug in Taiwan to confirm the relative bioavailability of the commercial products with comparison to the USFDA Orange book

and the WHO recommended reference products.

5. **Develop standard regional laboratory:** This sub-project combined three regional reference laboratories also performed NTM identification to delineate the associated prevalence in Taiwan. This project was aim to improve the performance of 32 Taiwan CDC-certified MTB laboratories by providing personnel technical training and certification, smear rechecking, on-site inspection and quality indicators monitoring. A total of 79 Medical Technologists attended, and all of them passed the examination.

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

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

## 叁、前言

### 一、研究目的

本整合型研發計畫總目標，以分析結核病完整資料庫、開發快速診斷工具、低毒性抗結核處方及評估監測市售抗結核藥物品質、建立高危險族群之潛伏結核感染介入治療模式、山地偏鄉族群照護準則、建構結核病快速檢驗最適化流程並監控提升全國認可檢驗機檢測品質為主要方針，並延續與整合本研發團隊過去七年在相關領域累積的研發成果與研究資源，期許能協助行政院衛生署達成「結核病十年減半全民動員計畫」之目標。

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

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

衛生政策制定之參酌、加強完治後追蹤管理及作為支持臨床防治研究工作之推展應用。

在（二）研發結核病診斷工具部分，今年度則規劃利用以痰檢體直接檢測、呼氣診斷儀等技術研發快速、敏感、特異性高、非侵入式等價格低廉且可供臨床大量使用之偵測工具或技術，以快速並有效偵測結核菌及潛伏結核感染結核病。此外，並建構自動化顯微鏡檢技術，提升結核菌抗酸性染色檢驗之敏感性與準確性。

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

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

險與規模。

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

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

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

## 結核病防治診斷治療暨政策評估研究計畫

### 結核病完整資料庫及分析應用

- 1、瞭解台灣結核病復發的流行病學趨勢。
- 2、瞭解公共衛生政策執行率及復發率影響。
- 3、探討復發危險因子及公共衛生政策影響，找出結核病高復發之族群。

### 研發結核病快速診斷工具

- 1、開發結核病診斷創新高工具2組，含直接痰檢、呼氣採樣1組。
- 2、建構AFS自動化檢測技術1組。

### 低副作用抗結核藥物研發及監測市售藥物品質

- 1、開發低副作用高劑量PZA新劑型。
- 2、完成以代謝酵素抑制劑，解決PZA之肝毒性。
- 3、分析監測國內第一線抗結核/複方藥物品質。

### 建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

- 1、建立糖尿病、慢性洗腎、慢性腎臟病、癌症、使用免疫抑制劑患者之預防與治療模式準則。
- 2、本年度收案超過600人以上。

### 建構山地鄉及其接觸者加強防治模式

- 1、加強建構台灣中部/南部/花東部/偏鄉地區結核病之防治策略。
- 2、達到每名收案病患完成10名接觸者篩檢，並達到85%治療率。

### 最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

- 1、建構南北區後送快速檢測Geno Type抗藥性結核菌檢驗室、確診、回報系統。
- 2、實驗室報告發布、影像存查及Geno Type分子檢驗之成本效益。
- 3、監控國內室檢驗技術及品質，達可實技術，輔導諮詢、認證與訓練提升群突控制成效。

圖一.計畫架構

## 二、研究重點規劃與目標

### ■主題一：結核病完整資料庫及分析應用

為協助衛生署推動結核病十年減半計畫中之加強疫情通報監視，並建構完整迅捷之結核病檢驗網，達到發現病人，提高個案治療管理績效並完治病人。本團隊已於前期計畫中建構與各合作醫院之結核病完整資料庫，並自 2007 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日，總計建構超過 2,000 位結核病患完整臨床資料、細菌學、影像學、以及治療過程，藉由集結流病、統計學及資訊庫之專家，進而分析完整結核病資料庫，以釐清並深入分析結核病之各種特性，並分析結核病治療結果隨時間的變化情形。期能藉由探討病患臨床特性、就醫情形、治療過程及公共衛生政策執行前後等因素對於結核病復發之影響，找出結核病復發的高危險族群，提供未來結核防治政策的參考。本研究主題包含乙項子計畫，主要期藉各醫院和健保資料庫串連比對(2000 多筆資料)，並分析全國健保資料庫中約 23 萬人的結核個案，101 年度自 1996-2010 年健保資料庫標定 176,746 位結核病人，發現結核病的發生率逐年下降、不正確處方日漸減少、且復發率明顯下降、以四種抗結核藥物合併治療而完治之比率逐年提升。102 年是延續 101 年度成果，研究分析台灣地區結核病復發比例及危險因子，研究重點規劃與目標如下表說明：

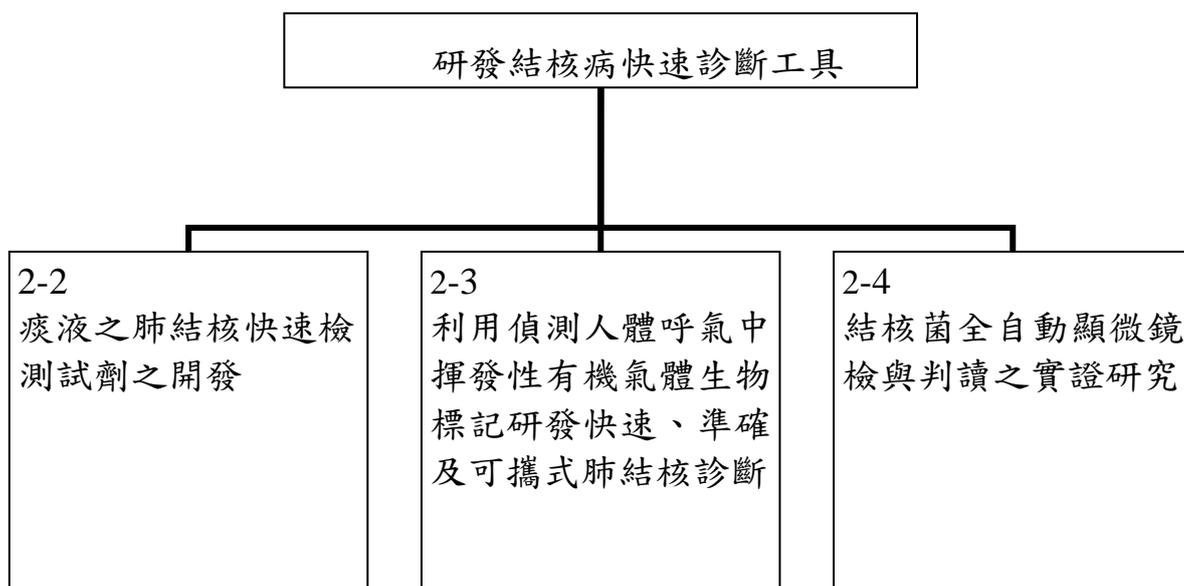
	研究主旨	全程目標	102 年度目標
1-1 肺結核復發率及其危險因子：結合醫院資料與	藉由各醫院和全國長時間追蹤的健保資料庫比對，調查台灣地區結核病人復發的比例，進一步分析可能的危險因子，探討病	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 分析公衛政策對不同結核病族群影響之差異，制定有效的公共衛生政策以降低結核病復發率</li><li>2. 針對治療失敗和復發</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 依 101 年的研究成果，特別針對各項公共衛生政策執行的前後，分析結核病流行病學指標的變化。</li><li>2. 針對 101 年研究結果所找出會影響結核病復發的相關疾病，定量其用藥及治療情況：如類固醇、糖尿病</li></ol>

<b>健保資料 庫的世代 研究</b>	<p>人本身的特性、就醫治療的過程、以及現行公共衛生政策的影響與效益</p> <p>結合包括臺大醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、三軍總醫院、台北榮民總醫院、花蓮慈濟醫院等大型醫院之結核病患</p>	<p>等高危險族群，加強稽核及追蹤，早期介入，減少治療失敗/失落和復發的社會成本和衝擊</p> <p>3. 分析個案年齡、性別、系統疾病等，如何和結核治療互相影響，提高政策之接受度與落實率</p> <p>4. 透過成本效益分析，提供未來擬定結核病相關公共衛生政策之資源分配參考</p>	<p>治療藥物、透析治療、化學治療等，分別定量其總劑量、使用期間、平均劑量、回診遵從性等。</p> <p>3. 綜合研究所得之風險因子，進行 Time-dependent Cox proportional hazard regression analysis，以找出結核病復發的獨立危險因子，以及各風險因子間의 交互作用。</p> <p>4. 利用之前收案結核病人自 1996 年至 2010 年所有健保就醫資料進行分析，加入醫院端得細菌學資料、影像學資料，找出結核病復發的獨立危險因子，以及各風險因子間의 交互作用。</p>
-----------------------------	--	--	---

## ■主題二：研發結核病快速診斷工具

截斷感染源永遠是傳染病防治的首要之務，故建立一個快速且準確的結核病篩檢、診斷方法，必定能迅速降低傳染力，避免結核病進一步的散播。今年度則規劃持續進行以痰檢體直接檢測、呼氣診斷儀等技術創新研發快速、敏感、特異性高、非侵入式等價格低廉且可供臨床大量使用之偵測工具或技術，並以應用開發為目標導向，以研發出有效偵測結核菌、潛伏結核感染及抗藥性結核病之工具。本主題期能藉由發展快速偵測結核、藉此整合迅速阻斷感染源，避免疫情的傳播。

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



本研究主題 3 項子計畫之研究重點規劃與目標如下表說明：

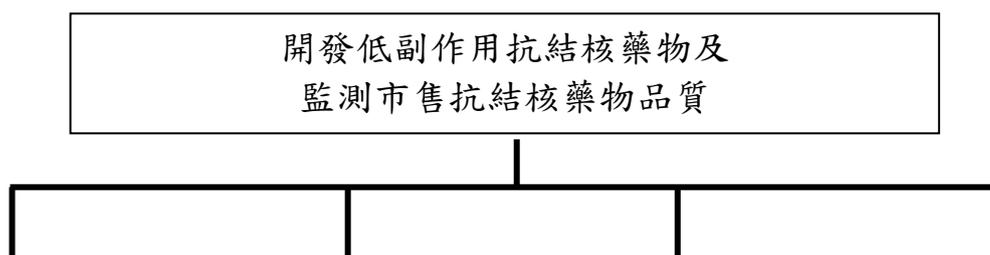
	研究主旨	全程目標	102 年度目標
2-2 痰液之肺結核快 速檢測試劑之開 發	利用偵測結核分枝桿菌感染後宿主免疫反應的蛋白表現，創新開發成檢驗套組，以解決目前對於偵測痰液中結核分枝桿菌低靈敏度、低專一性等問題，此檢驗系統之應用將有助於肺結核的大幅篩檢，並幫助國家肺結核防治策略之決定。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 開發側流向免疫檢測平台，利用篩選出檢測靈敏度及專一性最適之蛋白，用以檢驗肺結核病人之痰液</li> <li>2. 達成平行執行比較傳統培養檢驗及 PCR TB 診斷程序</li> <li>3. 完成篩選 500~1000 之間臨床痰檢體，評估平台檢測靈敏度及專一性，建構 kit prototype 並進行臨床測試</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 以 lateral flow immunoassay 做為檢測平台，利用篩選出檢測靈敏度及專一性最適之蛋白組合，用以檢驗肺結核病人之痰液。</li> <li>2. 平行執行傳統培養檢驗及 PCR TB 診斷程序。</li> <li>3. 篩選 500-1000 之間臨床痰檢體，評估此平台之檢測靈敏度及專一性。</li> </ol>
2-3 利用偵測人體 呼氣中揮發性 有機氣體生物 標記研發快 速、準確及可攜	使用二維氣相層析質譜儀(2D-GC/MS)將活動性肺結核病人呼氣後之各種揮發性有機氣體化合物進行分析，並以其特徵作為生物標記，再確認與權重最佳化以及 MiTAP <sup>®</sup> 於臨床上偵測 active TB 的驗證	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 發展呼氣採樣之實驗設計(2D-GC/MS 系統流程設定)</li> <li>2. 達成 MiTAP<sup>®</sup> 系統最佳化(收集臨床試驗樣本及統計數據分析)，並兼具具有可攜帶，定點照料(POC)及易操作之特性</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生物標記再確認以及患者呼出氣體濃度的定量化。</li> <li>2. 決定有機氣體生物標記的權重，並利用數學及統計之演算方式求得最佳化之靈敏度(sensitivity)及特异性(specificity)。</li> </ol>

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
式肺結核診斷 新技術		3. 完成最佳化之濃度的定量化、靈敏度、特異性與系統校正及可行性驗證	3. 使用已被驗證之結核病有機氣體的生物標記進行 MiTAP® 系統的校正。 4. 使用 MiTAP® 於臨床上偵測 active TB 的可行性驗證。 5. 建立 MiTAP® 在 TB 檢測方面完整的性能指標如靈敏度、特異性、速度、安全性及易操作。
2-4 結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究	透過自動化顯微鏡檢技術(可與各醫院的現行顯微鏡硬體設備相結合)，準確偵測痰液中的結核桿菌(並存檔備查)，同時由自動化系統節省檢驗時間及人力鏡檢，以提升未來實驗室品質管制之用	1. 完成本系統做為結核菌鏡檢之初步篩選軟體，並評估其準確性與成本效益 2. 完成伺服器型態之整合辨識分類及影像倉儲系統並評估其經濟效益與未來之發展性 3. 將顯微平台「辨識分類」及「影像倉儲系統」的兩項軟硬體技術，申請專利後提供技術轉移，並研究商品化(套裝軟體)的可能性	1. 在三所參與的醫學中心(台北榮總、台中榮總、高雄榮總)的微生物檢驗室中，使用本系統做為結核菌鏡檢的初步篩選，並評估其準確性與成本效益。 2. 設計伺服器型態之整合辨識分類及影像倉儲系統(centralized storage and classification system)，並評估其經濟效益與未來之發展性。 3. 將顯微平台「辨識分類」及「影像倉儲系統」的兩項軟硬體技術，申請專利後提供技術轉移，並研究商品化(套裝軟體)的可能性。

### ■主題三：開發低副作用抗結核藥物及監測市售抗結核藥物品質

在截斷感染源後，若能第一時間配合低毒性之抗結核藥物治療並確認用藥品質，必定能迅速降低傳染力，避免結核病進一步的散播。本團隊過去所研發之「四合一複方製劑」已獲藥證，期能將研發之新型抗結核藥物合併製劑與降低藥物副作用之代謝酵素抑制劑等具體研究成果發展為適合國人劑型、劑量且低副作用之有效性抗結核藥物，並進一步針對研發低副作用高劑量/複方製劑或新抗結核藥物，同時確保患者接受抗結核藥物治療之品質，並避免因藥物品質不佳造成抗藥性細菌之風險與疑慮，藉此整合迅速阻斷感染源，避免疫情傳播。

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



<p>3-1 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用</p>	<p>3-2 低副作用高劑量 Pyrazinamide 之研究與開發</p>	<p>3-3 抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol 代謝酵素基因多型性與其毒性代謝物之相關性研究</p>	<p>3-4 市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較</p>
---------------------------------------	--	---	-------------------------------------

本研究主題四項子計畫之研究重點規劃與目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
<p>3-1 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用</p>	<p>持續針對受試檢體，新增分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型，並以先前高風險基因型代表為基礎 (NAT2, CYP2E1)，探討新代謝酵素基因型組合，提高臨床診斷上預測及篩檢高肝副作用風險基因型之效率</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完成分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型至少 5 項，完成分析至少 200 人以上。</li> <li>2. 完成後續治療及副作用情況監控，持續增加收案人數以驗證高風險基因型預測結果及統計效力，預定本年度完成總收案人數至少 50 人次，累計總收案人數至少 150 人次。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 延續過去收案與新收案之受試者檢體，新增分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型至少 5 項，完成分析至少 300 人以上。</li> <li>2. 以前階段已發現之具有代表性之高風險基因型為基礎 (NAT2, CYP2E1)，繼續分析探討新代謝酵素基因型之組合，期能提高臨床診斷上預測及篩檢結核病人之高肝副作用風險基因型之效率。</li> <li>3. 延續先前之前瞻性試驗方式，在結核病人治療前即先行測試其高風險基因型，並密切觀察其後續治療狀況及副作用發生狀況，持續增加收案人數以驗證高風險基因型的預測結果並提高統計效力，定本年度總收案人數至少 50 人</li> </ol>

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
			次，累計前瞻性試驗總收案人數至少 150 人次。
3-2 低副作用高劑量 Pyrazinamide 之研究與開發	持續針對前期計畫發現之 CYP2E1 抑制劑/amidase 抑制劑，進一步開發無肝毒性副作用之高劑量 Pyrazinamide 製劑	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完成 Amidase 抑制劑對高劑量 Isoniazid 造成動物肝毒性之影響研究</li> <li>2. 完成 Amidase 抑制劑對高劑量 Isoniazid 動物體內藥動學性質之影響研究</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Xanthine Oxidase 抑制劑體外篩選</li> <li>2. Xanthine Oxidase 抑制劑對含 pyrazinamide 藥物造成動物肝毒性之影響研究</li> <li>3. Xanthine Oxidase 抑制劑對含 pyrazinamide 藥物動物體內藥動學性質之影響研究</li> </ol>
3-3 抗結核藥物 Pyrazinamide 及 Ethambutol 代謝酵素基因 多型性與其毒 性代謝物之相 關性研究	以 PZA 代謝酵素抑制劑解其肝毒性問題，並研究臨床檢品針對 PZA 及 EMB 及其代謝物研究與藥物所引起如肝毒性等副作用與常見腎功能生化指標（BUN、creatinine）之相關性，並評估其風險關係	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 評估 xanthine oxidase 不同基因型造成 PZA 肝毒性之風險</li> <li>2. 完成分析尿液檢品中 EMB 及其代謝物濃度，同時評估與 EMB 相關之生化指標之研究</li> <li>3. 驗證改善 PZA 肝毒性 -Amidase 抑制劑於動物體內藥效藥動學試驗</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 持續收案服用抗結核藥物 TB 患者之尿液檢品與分析檢品中 PZA、EMB 及 PZA 毒性代謝物濃度，研究 TB 患者在接受抗結核病藥物治療前後，肝、腎功能血液生化值差異與抗結核病藥物引起如肝毒性、高尿酸、視神經炎等副作用之間關係。</li> <li>2. PZA 相關代謝酵素重要基因型與表現型之相關性研究（phenotype/genotype correlation）。</li> <li>3. Amidase 抑制劑對不同代謝酵素 XO 基因型於 PZA 及其相關代謝物藥動學之影響研究。</li> </ol>
3-4 市售常用抗結 核病用藥品質 監測及差異性	針對目前國內市場流通之第一線抗結核藥物，包含 Isoniazid、Rifampin 及其複方組合藥物等，進行分析	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完成檢驗現行常用抗結核藥物是否符合原核准藥証之品質標準（依國內及美國藥典所規範之品質監測要求項目）。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 繼續完成前一年度之 Isoniazid 與對照藥品相對可利用率試驗，以達總人數至少 24 人次。</li> <li>2. 收集現行市售含 Isoniazid 及 Rifampin 之</li> </ol>

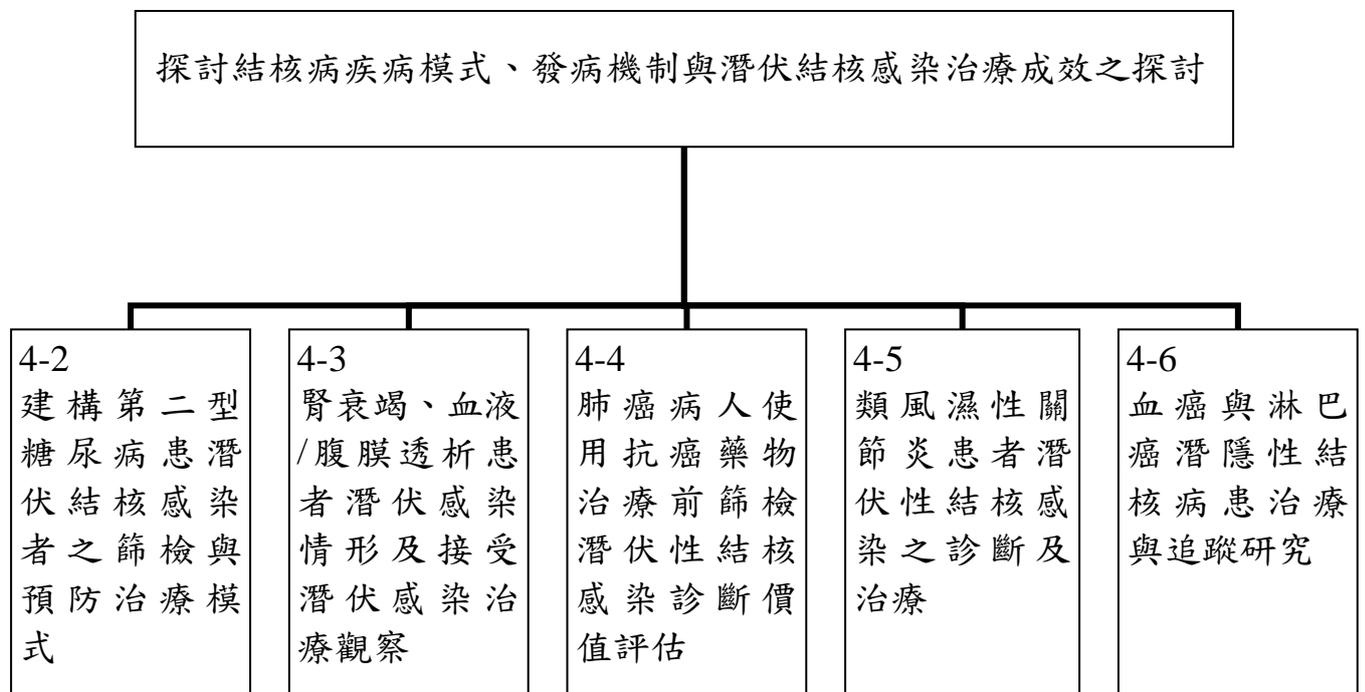
	研究主旨	全程目標	102 年度目標
比較	與監測，以確保患者接受抗結核藥物治療之品質	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. 確認抗結核藥物之品質(選擇市售流通量最大之代表性產品與美國 FDA Orange book 及世界衛生組織建議之對照藥物進行相對生體可利用率比對/達總人數至少 24 人次)。</li> <li>3. 完成國內使用量最大之含 INH 及 Rifampin 之複方產品與世界衛生組織建議之對照藥品，進行至少 24 人次之相對生體可利用率試驗。</li> </ol>	<p>複方抗結核藥物檢體(含國產品、輸入品及國外原廠對照品)至少 2 種以上，參照中華藥典第六版、USP 34 版及各該藥品原核准查驗登記之檢驗規格及方法，進行(a)溶離度試驗、(b)含量均一度及(c)含量測定等重點項目檢驗。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. 選擇國內使用量最大之含 Isoniazid 及 Rifampin 之複方產品與世界衛生組織建議之對照藥品，進行至少 24 人次之相對生體可利用率試驗。</li> </ol>

#### ■主題四：探討結核病疾病模式、發病機制與潛伏結核感染治療成效之探討

過去五年的計畫中，本研究團隊已證實使用丙型干擾素釋放檢測試劑，可以準確預測接觸者病發結核病；而預防性投予四個月的 Rifampin 可有效降低發病的機會；並經由過去團隊已累積之接觸者篩檢、追蹤、及預防性治療等實際執行模式。在本期計畫中，期望能藉由前期研究之經驗基礎建立高發病風險族群接觸者追蹤調查與治療模式，及拒絕接觸者調查相關影響因素之探討與分析，擬定標準化預防性治療模式及配合結核病資料庫建立標準化接觸者調查模式；同時於今年度亦將持續研究建立台灣本土之標準化接觸者調查、預防治療、追蹤模式以及接觸者拒絕篩檢之相關因素分析，期能瞭解糖尿病患、慢性腎臟病及透析患者、癌症病人、使用免疫抑制劑患者等結核病之高危險族群潛伏結核感染的盛行率、發生率及進展為

活動性結核病之危險因子，並建立標準預防治療之準則及相關防疫策略，以落實有效控制高危險族群傳播之風險與規模，有效防止結核病傳染源之擴增，提供國家結核病計畫擬定時之參考。

本計畫主題共包括五項子計畫，總目標為：1.確認結核病高危險族群，包括接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療之自體免疫疾病患者、慢性腎衰竭及血液/腹膜透析病人、糖尿病患者、以及癌症(肝癌、血癌與淋巴瘤)病患之潛伏結核感染追蹤調查，以及盛行率、發生率和進展為活動性結核病之相關危險因子，同時針對預防性治療處方(九個月 INH 或四個月 Rifampin)對於接觸者的預防成效。2.收案超過 600 人(糖尿病患者 200 位以上、慢性腎衰竭及血液/腹膜透析病人至少 100 位、肺癌患者 120 位、類風濕性關節炎患者 60 位以及血癌與淋巴瘤患者 120 位)以及持續追蹤(資料將提供予疾病管制局以利後續追蹤)。



本研究主題 5 項子計畫之研究重點規劃與目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
4-2 建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者之篩檢與預防治療模式	針對糖尿病族群，建構篩檢潛伏結核感染者機制，並提出適當之預防性治療方案，評估其成效與副作用，以期建立糖尿病患潛伏結核感染者之治療照護準則	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 架構糖尿病潛伏結核感染者的預防治療模式</li> <li>2. 持續給予糖尿病潛伏結核感染者預防性治療，並評估其成效與副作用，並分析不同預防治療時間之差異與優劣</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 繼續進行個案篩檢，分析糖尿病人潛伏結核感染之比率極其危險因子。給予糖尿病潛伏結核感染者預防性治療，並評估其成效與副作用。</li> <li>2. 收案至少 200 位以上</li> </ol>
4-3 腎衰竭、血液及腹膜透析患者潛伏結核感染情形及接受潛伏結核感染治療觀察	建立慢性腎衰竭及接受血液透析和腹膜透析族群，潛伏性結核分佈、丙型干擾素釋放試驗之效能，以及預防性介入治療模式在潛伏結核感染治療的經驗，以期建立該族群的潛伏性結核感染照護準則，減少發病情形。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完成丙型干擾素釋放試驗，在慢性腎衰竭及長期透析病患追蹤上，由陰性轉陽性以及由陽性轉陰性之臨床情形。</li> <li>2. 完成針對丙型干擾素釋放試驗陽性患者，預防性潛伏結核治療的效益及副作用觀察。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 針對慢性腎衰竭和接受透析治療的病人，接續 2012 年成果，擴大收案篩檢丙型干擾素釋放試驗，篩檢出潛伏結核感染者（利用丙型干擾素釋放試驗），收案至少 100 人。</li> <li>2. 針對篩檢病患，每 6 個月追蹤一次篩檢（利用丙型干擾素試劑），追蹤第二年期，預計追蹤 80 人次。</li> <li>3. 針對篩檢陽性病患，轉介至結核專家門診，建議評估預防性潛伏性結核感染用藥。</li> </ol>
4-4 肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染診斷價值評估	評估肺癌患者同時合併潛伏結核感染的情形，使用細胞毒性化學治療或其他治療對發生後續活動性肺結核的影響，及潛伏結核感染檢測陽性之肺癌病人接受預防性治療之安全性與療效並探討其必要性	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 追蹤收案之後續結核病發生情形並評估潛伏結核感染預防性治療減少肺結核發病之效果與臨床安全性</li> <li>2. 完成分析肺癌患者合併潛伏結核感染後續發生活動性肺結核之臨床危險因子</li> <li>3. 比較丙型干擾素及其他細胞激素（如 IL-2 or IL-17）相關檢測偵測潛</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 於台北榮民總醫院、中山醫學大學附設醫院、新光吳火獅紀念醫院、亞東紀念醫院、彰化基督教醫院等五家醫學中心繼續進行收案，收案 120 人。</li> <li>2. 追蹤收案病人後續結核病發生情形，建立肺癌病人發生活動性結核病的流行病學資料，分析肺癌患者治療中發生結核病新近感染的流行病學資料與危險因子。</li> </ol>

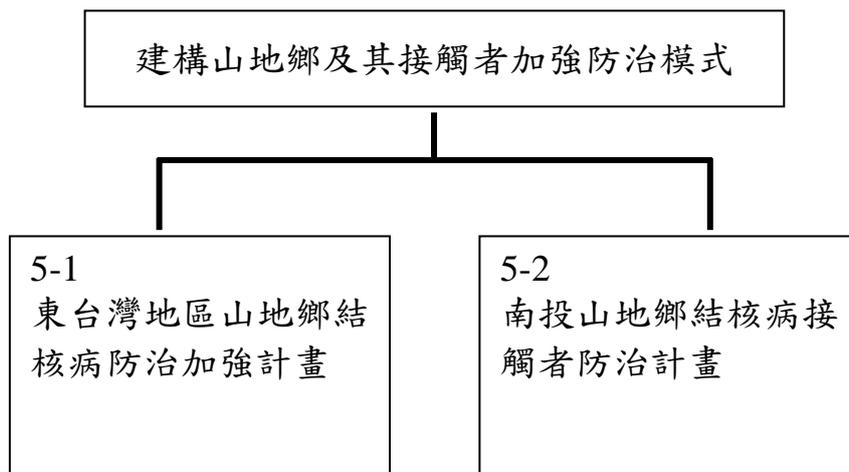
	研究主旨	全程目標	102 年度目標
		伏感染與預測未來結核病發生率的敏感性與特异性	3. 探討肺癌病人發生活動性結核病之高危險因子，評估肺癌患者接受細胞毒性化學治療與其他治療後發生活動性肺結核之差異。 4. 依病人意願對 GRA 檢測陽性肺癌病人進行潛伏結核感染預防性投藥，分析肺癌患者接受潛伏結核感染預防性治療的臨床安全性與可能效益。 5. 設計丙型干擾素以外之細胞激素（如 IL-2 or IP-10）相關檢測以偵測潛伏感染。
4-5 類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療	針對風濕免疫疾病患者，使用丙型干擾素釋放試驗篩檢，瞭解潛伏性結核感染的盛行率及活動性結核病的發生率。並觀察 LTBI 治療對預防活動性結核病發病效力	1. 潛伏結核菌感染之盛行率及活動性結核病之發生率，以及發展為活動性結核病之比率及危險因子 2. 施行潛伏結核菌感染篩檢之成本效益 3. LTBI 治療在此一族群之副作用評估及效益	1. 進行個案篩檢及收案，執行篩檢丙型干擾素釋放試驗，篩檢出潛伏結核感染者，預計新篩檢 80 人及收案 60 人。前一年已收案舊個案追蹤 8 人。 2. 加入研究之受試者，每 6 個月追蹤一次篩檢。 3. 針對篩檢陽性病患，轉介至結核專家門診，請專家判斷是否接受胸部 X 光、收取痰液進行抗酸性染色、結核菌培養之需要性。 4. 針對篩檢陽性病患，建議評估預防性潛伏性結核感染用藥。
4-6 血癌與淋巴瘤潛隱性結核病患治療與後續	針對血癌與淋巴瘤病患，並配合結核菌素試驗或克肺癆結核菌感染診斷試管組檢測法進行 LTBI 之篩選及追蹤，一	1. 瞭解此一族群新增潛伏感染的比率(若為陰轉陽則發生結核病機率大增，也建議給予潛伏感染治療/同時包含新診斷病患)	1. 完成至少 120 位以上之血癌與淋巴瘤病患結核菌素試驗 (T.T) 或克肺癆檢測。 2. 完成總個案數 30% 或至少 20 位以上之病患接受

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
追蹤研究	一旦診斷為潛隱性結核的員工或住民則給予 INH 9 個月或 RMP 四個月治療	<ol style="list-style-type: none"> <li>分析經由發病可能相關的其他細胞激素，瞭解這些細胞激素與結核病發的關連性</li> <li>完成至少 200 位以上的潛隱性結核的篩檢與總個案數 30% 之個案數或 40 位以上潛隱性結核的治療。</li> </ol>	<p>潛隱性結核的治療(INH 9 個月或 RMP 四個月的治療)。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>治療期間每三個月追蹤 IP-10、TNF-<math>\alpha</math>、MCP-1、MCP-2 和 MCP-3 或與發病可能相關的其他細胞激素。</li> </ol>

### ■主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式與潛伏感染治療照護準則

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

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



本研究主題二項子計畫之研究重點規劃與目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
5-1 東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫	加強花東山地鄉防治策略-分為個案發現和個案治療兩部份。個案發現將加強 a.接觸者檢查 b.加強實驗室檢查及通報；個案治療方面將 a.強化都治策略 b.增設山地鄉結核病個案管理師 c.尋求醫學中心及教學醫院支援，藉以強化山地鄉結核病防治工作	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 達到每名收案病患可完成約 10 名接觸者的檢查並持續追蹤</li> <li>2. 完成收案結核病患可以達到 85%的治療成功率，死亡率控制在 10%以下，失敗率控制在 3%以下，失落率控制在 2%以下</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 個案發現將 a.加強接觸者檢查 b.加強實驗室檢查及通報 c.加強社區結核病篩檢。</li> <li>2. 個案治療方面將 a.強化都治策略 b.增設山地鄉結核病個案管理師 c.尋求醫學中心及教學醫院的支援。</li> <li>3. 達到每名收案病患可完成約 10 名接觸者的檢查並持續追蹤</li> </ol>
5-2 南投山地鄉結核病接觸者防治計畫	加強南投山地鄉新通報結核病病患親密接觸者潛伏結核感染的篩選，藉以監控南投山地鄉之結核病的傳染現況，達到日後潛伏結核病病患治療的優先治療	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 達到每位收案之個案(預計所收確診個案 90 人)，並完成每位個案 10 人接觸者檢查，並加以追蹤發病之情況</li> <li>2. 有效執行「都治計畫」，加強結核病的防治策略</li> <li>3. 達成減少南投山地</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 個案發現：加強接觸者檢查、鼓勵醫師通報、主動確認實驗室檢查及通報</li> <li>2. 個案治療：嚴格執行都治策略、聘用山地區個案管理師、增加醫師支援提供專業諮詢，以減少病人的死亡率和失敗率，提升病人的治療成功率。</li> </ol>

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
		鄉之發生率，提高治療成功率達到 85%，降低死亡率至 10% 以下，和減少失敗率至 3% 以下。	3. 所收之山地鄉結核病確診之個案為 90 人，並完成每位個案完成 10 人接觸者檢查，並加以追蹤發病之情況。

### ■主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

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

本計畫主題共包括二項子計畫，總目標在於 1.以三軍總醫院與行政院衛生署胸腔病院成立北區與南區之抗藥性結核菌快速檢驗實驗室並建立最適化流程；2.整合三家通過美國病理學會認證的醫學中心實驗室，北部林口長庚紀念醫院、中部彰化基督教醫院及南部高雄醫科大學附設醫院，成立 3 家結核檢驗區域實驗室針對外部能力試驗、外部抽片複閱、結核檢驗人員技術訓練及能力認證、品質指標監控、現場品質訪視等方式，全方位監控國內結核病認可等實驗室檢驗技術及檢驗品質。

最適化結核病檢測流程  
及提升國內認可檢驗機構品質



本研究主題二項子計畫之研究重點規劃與目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	102 年度目標
<b>6-1</b> 評估快速檢 測 (GenoType) 抗藥性結核 菌技術的敏 感性與最佳 使用時機並 執行檢體服 務	以三軍總醫院與行政院 衛生署胸腔病院成立北 區與南區之抗藥性結核 菌快速檢驗室，提供北 部及南部地區各級醫院 及衛生局後送系統及資 訊回報、後送快速檢測 (GenoType)抗藥性結核 菌之檢驗室與建構完整 之操作流程與相關規範 (全台每年 2500 件之檢 驗量)	1. 提供北部及南部地區 各級醫院及衛生局後 送快速檢測 (GenoType)抗藥性結 核菌之檢驗室。 2. 建構一完整結核菌實 驗室與分子診斷實驗 室完整之操作流程與 相關規範，並書寫相 關流程聯繫及作業規 範。 3. 由建立之整合實驗室 流程，以分子診斷基 礎發展藥物敏感度試 驗之快速檢測技術， 並與國內優良生物技 術廠商進行相關檢驗 研發計畫 4. 完成分析傳統藥敏檢 驗與 GenoType 檢驗 正確性與時效性，並 收集病人確診時間與 後續治療成效，據上 分析 GenoType 成本	1. 提供全國各級醫院及衛生 局後送快速檢測 (GenoType)抗藥性結核菌 之檢驗室。 2. 協助針對個案失落、失敗、 復發或是多重抗藥性結核 病的接觸者、疑似抗藥性結 核病病患及多重抗藥性高 盛行率地區的痰檢體進行 GenoType 抗藥性結核菌檢 驗，預計全年總計執行約 2500 件檢體。 3. 分析傳統藥敏檢驗與 GenoType 分子檢驗的正確 性與報告時效性，並且收集 病人確診時間與後續治療 成效，依據以上各種數據分 析 GenoType 分子檢驗之成 本效益。

		效益。	
<p><b>6-2</b></p> <p><b>全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較</b></p>	<p>整合北部林口長庚、中部彰化基督教醫院及南部高雄醫科大學附設醫院成立3家結核檢驗區域實驗室針對結核檢驗人員技術訓練及能力認證、品質指標監控、現場品質訪視等方式，全方位監控國內結核病認可等實驗室檢驗技術及檢驗品質，對品質有差異的結核檢驗室，透過現場輔導及諮詢，提升品質達到確保檢驗報告正確的目標</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立結核菌檢驗人員能力試驗的標準手冊</li> <li>2. 透過現場訪視及品質指標分享，了解實驗室檢驗品質，並透過輔導及諮詢，達到提升及內部品管計畫執行率提升之目標</li> <li>3. 提升實驗室至能通過國際認證之品質目標</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 將持續執行兩次抽片複閱，持續監控改善成效。</li> <li>2. 預定完成120人次結核菌鑑定人員驗證作業，60人次的結核分子檢驗人員認證。</li> <li>3. 現場訪視及品質指標監控部分：追蹤前一年的缺失改善成效，及了解品質指標表現較不佳的可能原因。同時將另派專家作結核分生檢驗部分的訪視，了解次部分之執行品質。品質指標將延續前一年的指標持續追蹤改善成效。</li> </ol>

## 肆、材料與方法

### ■ 研究主題一：結核病完整資料庫及分析應用

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

全民健康保險在台灣自 1996 年施行以來，達到 96% 的涵蓋率，對絕大多數的疾病診斷和治療均有全面性的給付，加上重大傷病資料庫有嚴謹的納入機制，可以提供可靠的疾病診斷和治療的資訊，資料庫涵蓋期間長達 15 年，作為慢性病如結核病的世代研究，可以提供正確的資料來源。本研究結合各醫院臨床結核病資料庫和健保資料庫，進行研究。

資料取得分為兩大部分：第一部分，我們以利用自動化程式將由國家衛生研究院取得之健保資料（732 GB）進行剖析，內含包括門診記錄 695,860,113 筆，門診明細紀錄 3,341,970,318 筆，住院記錄 14,486,040 筆，住院明細紀錄 1,147,756,564 筆，特約藥局記錄 62,541,602 筆，特約藥局明細紀錄 236,061,293 筆。資料正規化及索引後，建立完成之關聯式資料庫檔案大小約 311GB。合併健保資料庫基本資料表之加保記錄 282,390,679 筆。第二部分，我們將利用先前臨床研究納入之結核病個案的身分證字號，向行政院衛生署健康資料加值應用協作中心串聯病人的健保就診記錄。以便利用病人之臨床資料、細菌學資料、影像學資料，進一步進行結核病復發相關的深入研究。

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

### ■ 研究主題二、研發結核病診斷工具

#### 2-2 痰液之肺結核快速檢測試劑之開發

以下為實施方法流程：

1. 痰液檢體：痰液檢體收集自台美科技檢驗公司。經由第一

階段的測試所收集之 30-50 個 TB 病人之痰液、30-50 個非結核分枝桿菌病人之痰液以及 30-50 個非 TB 病人之痰液。在總共 90-150 個痰液檢體會使用 TB 的標準檢測流程，如抗酸性培養、Ziehl-Neelsen stain 及 PCR 做為黃金標準 (gold standards)。在本階段測試中，則會收集 300 個陽性反應及 150 陰性反應痰液檢體。

2. IRB 及 P3 實驗室：IRB 由台美科技檢驗公司提供已認證之 TB level 3 (P3)實驗室，位於新北市，台灣。2012 年新的 IRB 已開始與台美科技檢驗公司合作申請。依既定程序。
3. 偵測 adenosine daminase (ADA)、ADA1、ADA2、interferon- $\gamma$ 、DDP4、IP-10 及其他 protein marker：以 Western blotting 偵測 adenosine daminase (ADA)、ADA1、ADA2、interferon- $\gamma$ 、DDP4、IP-10 及其他 protein marker。偵測結果再以 Multi-Gauge software 分析。
4. 以 Real-time PCR 及培養方式檢測 *M. tuberculosis*：所有實驗標準流程參考先前之文獻。
5. 平流式免疫色層分析 (Lateral flow immunoassay)：在以 Western blotting 確認後，選擇至少兩種蛋白抗體(包括 ADA 及其他蛋白)分別做為 conjugate antibody 以及 capture antibody。而使用接合膠體金之 Goat rabbit IgG antibody 以及 rabbit IgG 做為控制組。硝基纖維膜及背卡將選用 AE 99 (S&S)，玻璃纖維之檢體墊片及接合墊片則選用 GRADE (Formosa biomedical diagnostics)。
6. 統計分析：專一性(specificity)、靈敏度(sensitivity)、陽性預測值(positive predictive value)、陰性預測值(negative predictive value)以及檢測效率(diagnostic efficiency)之計算公式如下：

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{true positive(TP)}}{[\text{TP} + \text{false negative (FN)}]}$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{true negative(TN)}}{[\text{TN} + \text{false positive (PN)}]}$$

$$PPV = \frac{TP}{(TP+FP)} \quad NPV = \frac{TN}{(TN+FN)}$$

$$\text{Diagnostic efficiency} = \frac{(TP + TN)}{(TP + TN + FP + FN)}$$

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

本年度發展一種採集臨床病人呼氣的實驗設計方法。將已鑑定的呼氣結核病生物標記作進一步的再確認，並進行患者呼出氣體所對應濃度的定量化。此外，利用數學及統計之演算方式求得最佳化之靈敏度(sensitivity)及特異性(specificity)，以求得到最佳化的結核病有機氣體生物標記的權重組合，和最終的偵測演算邏輯，同時，此結果亦將作為呼氣測試儀器的靈敏度規格。使用已被驗證之結核病有機氣體的生物標記進行 MiTAP<sup>®</sup> 系統的調整及優化。且此系統亦將進行從病患呼氣所直接偵測到結核病的有機氣體生物標記之可行性驗證。

### 2-4 結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究

運用電腦影像技術，將抗酸性染色時，顯微鏡所看到分支桿菌的光學影像，運用數位技術傳遞到電腦伺服器中，並經由提出一套以色彩為基礎之自動化偵測結核菌系統，其中包含結核菌區域偵測和分類。結核菌區域偵測的目的為得知結核菌在影像中可能的位置，其中包含了影像前處理、結核菌候選區域偵測和計算特徵參數，並採用模糊邏輯分類器作為分類的機制。本系統並配合自動控制之 XYZ 軸電動自動對焦與平移設計，由系統自動完成每片 300+ 視野的掃描、分類與辨識。在三所參與的醫學中心(台北榮總、台中榮總、高雄榮總)的微生物檢驗室中，使用本系統做為結核菌鏡檢的初步篩選，並評估其準確性與成本效益。此外，為使電腦軟體資源應用一致性與未來商品化之準備，本研究將設計伺服器型態之整合辨識分類及影像倉儲系統(centralized storage and classification system)，透過網路將取相完成之影像傳回伺服器進行分析，如此除可確保智慧財產權不受軟體拷貝而受侵害，也可以降低使用者在用戶端的硬體投資，減少分析軟體所需之電腦設備。另對於檢體來源：抗酸性染色檢體抹片同樣來自三個榮總醫學中心。

本研究將從各醫學中心隨機取用 1,000 ~ 1,200 片抗酸性抹片，進行電腦判讀；以及後續相關步驟皆與第一年研究方法同(成本分析：除第一年度鏡檢人員進行人力成本評估外，並推估每個鏡檢結果所可能衍生的其他成本，例如偽陽性病人因鏡檢誤判造成的 14 天 DOTS 之成本/ 抗生素、隔離病房與照護人力，或是偽陰性所造成的潛在院內傳播之風險)。

## ■ 研究主題三、開發低副作用抗結核藥物及監測市售抗結核藥物品質

### 3-1 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用

以下為實施方法流程：

1. 新增分析包含 NAT2 或 Xanthine oxidase 等代謝酵素之單核酸多型性變異基因型至少 5 項，完成分析至少 100 人以上。
2. 以前階段已發現之高風險基因型組合(NAT2, CYP2E1)為基礎，繼續分析探討新代謝酵素基因型之組合，期能提高臨床診斷上預測及篩檢結核病人之高肝副作用風險基因型之效率。
3. 延續先前之前瞻性試驗方式，在結核病人治療前即先行測試其高風險基因型，並密切觀察其後續治療狀況及副作用發生狀況，持續增加收案人數以驗證高風險基因型的預測結果並提高統計效力，預定年度總收案人數至少 40 人次，全程累計總收案人數至少 150 人次以上。
4. 實驗設計：本試驗延續過去 Risk analysis 及臨床試驗結果，於高肝副作用風險代謝酵素基因型結核病患者進行保肝措施影響的研究。試驗過程中，屬高肝副作用風險基因型結核病患者，將施予較密切的監測受試者 ALT、AST 及 GSP 值等生化值變化，其餘則依一般結核病患之治療程序並不給予特別之處理。由兩組之副作用發生率及相關體內生化值之比較，將可驗證高風險基因型的預測結果。預計收案人數：高風險基因組不少於 40 人；對照組不少於 100 人。若有統計上之必要將視經費狀況增加收案人數。

### 3-2 低副作用高劑量 Pyrazinamide 之研究與開發

Xanthine Oxidase 抑制劑體外篩選-以市售之 Xanthine Oxidase Fluorometric Assay Kit (Cayman)，測量 Xanthine Oxidase (XO)活性，進行 XO 體外活性抑制劑篩檢試驗。以安全無虞之藥學常用賦形劑為抑制劑篩選目標，共篩選 47 種藥學常用賦形劑。所使用之賦型劑皆為一般錠劑或口服製劑所用的成分，且列於美國 FDA Generally Recognized as Safe (GRAS)資料庫中，安全無虞。

Xanthine Oxidase 抑制劑對含 pyrazinamide 藥物造成動物肝毒性之影響研究-以 pyrazinamide (PZA) 250 mg/Kg 誘發小鼠肝毒性模式，再分別併用或不併用體外篩選有效 XO 抑制劑 HUExc019 及 HUCHE033 之小鼠藥效學實驗。

Xanthine Oxidase 抑制劑對含 pyrazinamide 藥物動物體內藥動學性質之影響研究-利用尾靜脈取血方式，分別於 10、20、40、60 分鐘、1.5、2、3、4、6、8 小時共計 10 個採血點取血，血液樣本經離心後，取上清液進行分析。

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

以下為實施方法流程：

1. 受試者數目：預計完成試驗至少 6 人次。且須符合納入條件，並簽署受試者同意書簽署同意參與本試驗。
2. 分組方法：本試驗為單一中心、開放標示及單一劑量給藥臨床試驗，受試者分 2 次給藥，第一給藥將會接受單一劑量 PZA，一週後同一批受試者再接受第二次給藥，接受單一劑量 PZA 併用相關代謝酵素抑制劑，每一受試者至多參與兩個試驗階段。
3. 臨床評估：受試者的試驗數據及統計分析結果將會作一個整合性概述，藥物動力學數據以平均值及標準差描述，下列藥動學參數將會以 PZA 及其代謝物血中濃度計算而

得。

4. 統計分析：相對吸收速率將會以 PZA 及其代謝物最高血中濃度 (Cmax) 作比較，而吸收量則是利用 PZA 中濃度對時間作圖後之曲線下面積 (AUC) 估算。試驗中所得到的藥動學參數及數據上的顯著差異，將會以 95% confidence interval 及 ONE WAY ANOVA 或其他更適切的統計分析方法進行分析。

### 3-4 市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較

以下為實施方法流程：

1. 市售 Isoniazid 藥物與美國 Orange book 對照藥物之相對生體可用率試驗：選擇國內使用量最大之 Isoniazid 產品與美國 FDA Orange book 及世界衛生組織建議之對照藥品 (Isoniazid, Sandoz US) 於健康受試者進行藥動學比較研究。試驗過程中，監測受試者血漿中 Isoniazid 的變化情形，進而評估國內使用之 Isoniazid 與對照藥物之相對生體可用率是否具有顯著差異。
2. 受試者數目：預計完成試驗至少 24 人次。且須符合納入條件，並簽署受試者同意書簽署同意參與本試驗。
3. 分組方法：本試驗為單一中心、開放標示及單一劑量給藥之 Isoniazid 及 Rifampin 複方藥物相對生體可用率臨床試驗，受試者分兩次給藥，第一給藥將會接受單一劑量之國內上市廠牌 Isoniazid 及 Rifampin 複方藥物，一週後同一批受試者再接受第二次給藥，接受單一劑量之美國 FDA Orange book 列載之 Isoniazid 及 Rifampin 複方藥物，每一受試者至多參與兩個試驗階段。
4. 臨床評估：受試者的試驗數據及統計分析結果將會作一個整合性概述，藥物動力學數據以平均值及標準差描述，下列藥動學參數將會以 Isoniazid、Rifampin 或其代謝物血中濃度計算而得。

5. 統計分析：相對吸收速率將會以 Isoniazid、Rifampin 及其代謝物最高血中濃度 (Cmax) 作比較，而吸收量則是分別利用 Isoniazid 及 Rifampin 血中濃度對時間作圖後之曲線下面積 (AUC) 估算。試驗中所得到的藥動學參數及數據上的顯著差異，將會以 95% confidence interval 及 ONE WAY ANOVA 或其他更適切的統計分析方法進行分析。
6. 含量均一度試驗相關規範：本試驗係藉測定製品個別含量以確定製劑之均一度。除各該品目項下含量均一度試驗另有規定外，取檢品 10 個，分別測定其含量，如檢品含量少於含量測定項之取樣量，則調整溶液之稀釋次數或調整其取樣相當量，以期可得與含量測定項規定相同濃度之最終溶液。

#### ■ 研究主題四、探討結核病疾病模式、發病機制與潛伏結核感染治療成效之探討

##### 4-2 建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者之篩檢與預防治療模式

本研究共篩檢了 1194 名 30-70 歲的第二型糖尿病病人，排除有結核病史、懷孕、或是有酗酒、黃疸、嚴重肝功能異常(ALT>3X)與慢性腎臟疾病第四與第五期病史患者後，共 1163 名個案接受 interferon gamma release assays (IGRA)，以 QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-IT) method 檢測，所有納入者並接受結構式問卷以分析其基本資料。QFT-IT 檢測陽性病患，再隨機分派為研究組與對照組。雙盲給予預防性 INH 300mg QD 或安慰劑治療，並將治療期間分為六個月、九個月及十二個月等三組，並同時給予 pyridoxine supplementation 50 mg QD 治療以預防神經病變。追蹤病患發生肺結核、肝功能異常、神經病變、與藥物副作用比率。

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

以下為實施方法流程：

1. 收案地點：台大醫院總院其分院以及新北市新仁透析中心。  
(於各院間會統一收案及研究流程標準)
2. 預期新收案篩檢人數: 120 人/年，追蹤人數 80 人次/年。
3. 受試者選擇標準 (Patient eligibility)，包含受試條件及排除條件：  
受試條件如下：
  - A. 年紀大於或等於 20 歲
  - B. 為腎衰竭(估計肌酸酐廓清率 $\leq 30$  ml/min)患者或是長期接受血液或腹膜透析(大於三個月)。
  - C. 有意願接受本研究追蹤。
  - D.排除條件如下：
  - A. HIV 血清學檢測為陽性。
  - B. 屬於 Child 分類 C 級的肝硬化病患。
  - C. 接受長期類固醇治療病患。
  - D. 活動性癌症併轉移，或短期內(三個月)有接受化學治療。
  - E. 臨床及影像學檢查有活動性結核病的證據
  - F. 預期存活不超過一年
  - G. 近三年有活動性的結核病

#### 4-4 肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染診斷價值評估

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

1. 繼續進行多醫學中心之收案，密切追蹤病人結核病發病情形，研究肺癌病人治療中新近結核感染的情形，並分析潛伏結核感染預防性治療的臨床效益。
2. 臨床資料收集：依條件進行收案，收案患者的臨床資料由病歷取得，病人的胸部 X 光表現由各醫院的負責醫師判讀，所有收案的患者在參加研究前都將簽署受試者同意書。
3. 臨床追蹤與診斷：所有收案的患者，都將進行三套痰液抗

酸性染色與結核菌培養檢查以排除活動性結核，IGRA 使用的試劑則為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Cellestis Ltd., Victoria, Australia)。

4. 病人接受治療前的血漿也將進行丙型干擾素以外之細胞激素測驗，使用 ELISA 方法偵測 IL-2 與 IP-10 濃度。
5. 接受化學治療的肺癌病人若治療前 IGRA 檢測陰性，在接受 4 次化學治療結束後將進行第二次 IGRA 以評估病人在接受化學治療期間有無發生新的潛伏結核感染。
6. 所有收案之病人將從開始接受治療後規則每三個月進行三套痰液抗酸性染色檢查(以 Ziehl-Neelson 方法)及結核菌培養(使用固態培養基 LJ medium 或液態培養基 MGIT method) 檢查。所有培養陽性之菌株將同時進行 spoligotyping 基因型鑑定。
7. 對於 IGRA 檢測陽性的病人，將由各醫院研究主持人提供有關潛伏結核感染預防性治療的相關諮詢，並宣導病人接受潛伏結核感染之預防性治療，對於有意願接受預防性投藥之肺癌病人，將安排病人接受結核菌素皮膚測驗，若結核菌素測驗亦為陽性，本研究將在病人同意後，通報居住地址管理單位，並協助病人加入直接觀察潛伏結核感染之治療 (DOPT: Directly Observed Preventive Therapy)。
8. 預防性治療處方為使用 INH 5mg/Kg/day，共治療 9 個月，若病人有明確結核病接觸史且接觸病人已證實有 INH 抗藥，則改以 4 個月 RMP (10mg/kg) 治療，同樣鼓勵病人加入 DOPT 進行治療。治療前需接受肝功能檢查(GOT, GPT)與 B、C 型肝炎血清學檢查(HBs antigen、anti-HCV)，治療第一個月需每兩週追蹤一次肝功能檢查，第二個月起需至少每月追蹤一次肝功能檢查，治療中若肝功能上升大於五倍，或肝功能上升大於兩倍且合併臨床症狀如倦怠、黃疸、噁心嘔吐，則需立刻停藥。若病人接受治療前的肝功能為異常，則應等病人肝功能指數回復正常後再開始用藥。
9. 病人臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 檢定分

析，連續變項將以 independent sample t 檢定分析。不同組病人間細胞激素的濃度差異則以 Mann-Whitney U 檢定分析，在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 14.0 統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

#### 4-5 類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療

以下為實施方法流程：

1. 參與研究機構：臺大醫院、台北榮總、基隆長庚
2. 收案條件：確診為類風濕性關節炎的病人及願意接受本研究追蹤者
3. 排除條件：已知罹患活動性結核病；正接受潛伏性結核感染之治療；愛滋病毒感染者；骨髓疾病或血液腫瘤；癌症患者；預計存活時間小於一年者
4. 試驗流程：
  - (1) 病人評估及篩檢，確認是否符合收案條件，說明追蹤計畫及填寫同意書，紀錄病人基本資料、風濕免疫疾病嚴重度分級。
  - (2) 取得同意書後，記錄過去病史、個人及家族結核病病史、3 個月內之用藥紀錄特別是類固醇及 Methotrexate 之使用劑量。
  - (3) 收案前執行胸部 X 光及 3 套痰液結核菌培養(若胸部 X 光有異常)以排除活動性肺結核
  - (4) 進行丙型干擾素測試篩檢，及檢定其它的血液發炎物質，包括干擾素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ )、前降鈣素原 (procalcitonin)、髓樣細胞觸發受體-1 (trigger receptor expressed on myeloid cell-1)。之後每 6 個月追蹤一次丙型干擾素試驗篩檢和其它血液發炎物質。
  - (5) 一旦丙型干擾素測試結果呈陽性，則轉介至結核病

專家作諮詢，進行活動性結核檢測，依專家意見建議個案是否接受預防性潛伏性肺結核治療 (isoniazid 5mg/kg/day，共九個月)。並依台灣結核病診治指引接受常規定期抽血檢驗是否發生活動性肝炎及其它副作用。

- (6) 針對篩檢陰性病患，每 6 個月追蹤一次篩檢（利用丙型干擾素試劑）。

#### 4-6 血癌與淋巴瘤潛隱性結核病患治療與後續追蹤研究

以下為實施方法流程：

1. 所有對象皆接受胸部 X 光檢查，一年中安排至少一次以上。
2. 配合胸腔內科或血液腫瘤科的門診進行胸部 x 光檢查，發掘疑似個案，疑似個案並進行驗痰檢查包括抹片及培養，確診個案必須接受診斷時三套痰檢查，第三個月及第五個月及停藥前也必須有三套痰液的檢查。
3. 血癌、或淋巴瘤病患進行結核菌素 PPD 皮膚試驗：採 PPD RT23 2tu/0.1ml Mantoux test，皮內注射後，48-72 小時判讀硬結橫徑大小記錄之，如反應不呈圓型，則記錄硬結長徑及短徑)。由受過訓的卡介苗工作人員負責測試及判讀，T.T 由疾病管制局免費供應。T.T 及 QFT 試劑檢查。T.T 在採血後 2 週內進行。
4. 血癌、或淋巴瘤病患進行克肺癆結核菌感染診斷試管組 (QuantiFERON® -TB Gold in tube，QFT-IT)：先取病患 5cc 的全血，置入抗凝瓶中，再各取 1 cc 的全血分別加至 Mitogen 陽性對照管、TB 抗原管和 Nil 陰性對照管中，並搖晃試管混合均勻十次，在 37°C 中培養 16 到 24 小時後，此時全血已分為兩層（上層為血清，下層為血漿），用微量吸管小心取出血清，並以 ELISA 測量是否產生 INF- $\gamma$ 。若 TB 抗原的 INF- $\gamma$  值減去 Nil 陰性對照組的 INF- $\gamma$  值大於 0.35 IU/mL，則為陽性代表有潛伏性結核病或結核菌感染。若 TB 抗原的 INF- $\gamma$  值減去 Nil 陰性對照組的 INF- $\gamma$

值小於 0.35 IU/mL，且 Mitogen 陽性對照組的 INF- $\gamma$  值減去 NiL 陰性對照組的 INF- $\gamma$  值大於 0.5 IU/mL 則代表陰性。而 Mitogen 陽性對照組的 INF- $\gamma$  值減去 NiL 陰性對照組的 INF- $\gamma$  值小於 0.5 IU/mL 則為無法判斷 (indetermined)。由於試驗結果若為陽性代表有潛伏性結核病或結核菌感染，需進行進一步的鑑定並進行分子流病分析與因果關係的釐清。

5. 一旦有 QFT-IT 陽性者，須接受 INH9 個月或 RMP 四個月的治療，由研究助理或臨床醫師記錄是否有副作用的情形。對於服藥服從性以及副作用的評估，若服用 INH 藥物，則會轉介衛生所協助，並依目前 LTBI 治療方式追蹤；若服用 RMP 藥物者，將使用疾管局對於 LTBI 治療的服藥記錄表(DOPT 日誌)，且將會派員每日關懷 RMP 服藥的病患。在服藥前、服藥後三個禮拜、三個月、六個月以及九個月最後完治之後，將配合健保進行肝功能(SGOT, SGPT 與 total bilirubin)的檢查，並追蹤 IP-10、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MCP-2 和 MCP-3 等與發病可能相關的細胞激素。

## ■ 研究主題五、建構山地鄉及其接觸者加強防治模式與潛伏感染治療照護準則

其子計畫之執行重點及方式分述如下：

### 5-1 東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫

以下為實施方法流程：

1. 個案發現，將加強下列二項方法來增進個案的發現。
  - a. 接觸者檢查：依據防治工作手冊的規定加強接觸者檢查，指標個案確診一個月內和一年後分別實施一次接觸者胸部 x 光檢查。並且評估此兩次 x 光檢查的病人發現成效，以為日後政策制定的參考。
  - b. 實驗室檢查及通報：慈濟醫院的結核菌實驗室是台灣東部唯一的代檢實驗室，花東兩縣的檢體都會送到此實驗室

做塗片及培養，如陽性會實施實驗室通報，每週一將塗片陽性和培養陽性的報告轉寄花蓮縣衛生局以便早期通報。每週進入疾病管制局通報網站，收集各醫療院所通報的三個山地鄉結核病患，主動聯絡確定是否收集痰檢體進行檢驗，並追蹤結核菌培養結果。培養陽性的菌株進一步做藥物敏感試驗。

c.加強社區結核病篩檢：將配合花蓮縣衛生局、台東縣衛生局以及行政院衛生署疾病管制局第六分局到社區免費篩檢結核病。

## 2. 個案治療

a.都治策略：行政院衛生署疾病管制局自 2006 年 4 月起推動「結核病十年減半計畫」，全力推廣結核病人直接觀察治療計畫(簡稱都治計畫，DOTS)。DOTS 策略是以受過相關訓練之關懷員完成「送藥到手、服藥入口、吃完再走」的一種任務，期望可以使結核病的治療成功率達到 85% 以上。都治關懷員都是聘請在地的原住民同胞，他們與結核病患講著相同的語言，在部落裡成長，無論是對於部落的地形，病患的工作地點，都十分的清楚，所以若是病患不在家的時候，關懷員就會辛勤地去找到病患，無論是上山下海使命必達，將抗結核藥物送到病患手中。

b.個案管理師：依鄭心宜個案管理師的研究結果，有接受個案管理師管理的病人治療成功率顯著高於一般管理的病人分別為 88.4%、65.1%， $p < 0.001$ 。(6)將在山地鄉聘用數位山地鄉個案管理師，工作內容如下：收案對象：2012 和 2013 年新通報的結核菌培養陽性病人。個案管理：協助都治關懷員的直接監督治療，協助完成接觸者檢查工作。對於經濟困難個案尋求社會資源相助。

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

升病人的治療成功率。

## 5-2 南投山地鄉結核病接觸者防治計畫

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

### 1. 個案發現

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

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

c.實驗室檢查及通報：彰化醫院結核菌實驗室是中區其中之一代檢實驗室，而中區山地區檢體都會送至彰化醫院實驗室做塗片及培養。因此如發現陽性檢體將實施實驗室通報。主動收集並追蹤各醫療院所通報的山地鄉結核病患之痰檢體培養結果。培養陽性的菌株進一步做藥物敏感試驗。

2. 個案治療：臺灣於 2006 年四月開始實施結核病人直接觀察治療計畫(簡稱都治計畫，DOTS)，以受過相關訓練之關懷員完成「送藥到手、服藥入口、吃完再走」的使命，希望所有的痰抹片陽性與培養陽性的病患，無論是到任何地方，都盡可能的一星期至少 5 天一律親自送藥到病患手上，看著服藥。期望可以使結核病的治療成功率達到 85% 以上，並且有效的預防因未規律服藥而產生的抗藥性。另外，將於各山地鄉聘請個案管理師協助都治關懷員的直接監督治療，完成接觸者檢查工作和幫助對於經濟困難個案尋求

社會資源相助。並適時與關懷員聯繫回報病患之情況給主治醫師，在第一時間處理負責該結核病病人的診治、副作用的處置，提供專業諮詢，減少病人的死亡率和失敗率，提升治療成功率。

## ■ 研究主題六、最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

其子計畫之執行重點及方式分述如下：

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

以下為實施方法流程：

#### 1. 實驗室負責之行政區域：

甲、 北部(三總)：臺北市、新北市、基隆市、宜蘭縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、苗栗縣、金門縣、連江縣、台中市、彰化縣、南投縣

乙、 南部(胸腔)：雲林縣、嘉義市、嘉義縣、台南市、高雄市、屏東縣、澎湖縣、花蓮縣、台東縣

#### 2. 病人種類或送驗原因

甲、 失敗：治療大於4~5個月，痰液仍呈抹片染色陽性。

乙、 失落：病人中斷治療已2個月。

丙、 復發：治療療程完畢之後，痰液仍呈抹片染色陽性。

丁、 重開：需送病審，讓病審委員決定接下來的用藥及療程(可歸納於復發)。

戊、 MDR-TB 接觸者

己、 山地鄉

#### 3. 檢體種類(僅可適用於臨床上呼吸道檢體)

甲、 含痰檢體及上呼吸道沖洗液

乙、 必須是液化濃縮檢體

丙、 不接受菌株

#### 4. 檢體運送與接收

甲、 由生策中心與快遞業者簽訂合約，告知各地醫療院所。

乙、 費用以「檢體到付」的方式繳交給快遞業者。

#### 5. 核酸萃取

甲、 參照 GenoType MTBDRplus ver1.0 快速檢測試劑之使用說明書，以及疾管局結核菌實驗室之操作規範。

i. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。

ii. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管

iii. 加熱 95°C，20 min。

iv. 離心 10000g，15 min。

v. 移除上清液

vi. 加入 100 µL 無菌水

vii. 超音波震盪 15 min

viii. 離心 13000g，5 min。

ix. 吸取上層 DNA 溶液至新的 1.5 mL 螺旋蓋離心管

乙、 參照 GenoLyse kit (Hain Lifescience, Germany)之使用說明書操作規範。

i. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。

ii. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管

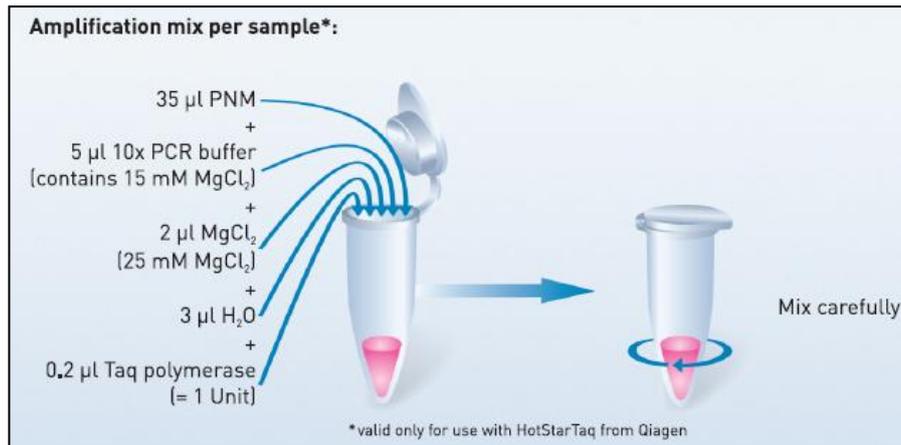
iii. 離心 10000g，15 min。

- iv. 移除上清液
  - v. 加入 100  $\mu$ L alkaline lysis buffer
  - vi. 加熱 95°C，5 min。
  - vii. 加入 100  $\mu$ L neutralization buffer
  - viii. 混合震盪 10 秒，離心 12000g，5 min。
  - ix. 吸取上層 DNA 溶液至新的 1.5 mL 螺旋蓋離心管
- 丙、玻璃珠撞擊合併傳統沉澱法萃取核酸。
- i. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。
  - ii. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管
  - iii. 離心 10000g，15 min。
  - iv. 移除上清液
  - v. 加入 100  $\mu$ L TE0.1 buffer (10mM Tris-HCl, 0.1mM EDTA, pH 8.0)與 100  $\mu$ L Glass beads (0.1mm, NEXTADVANCE)，在 Bullet Blender 均質機中，以 6000rpm 震盪 3 分鐘。
  - vi. 加入 550 $\mu$ L digest buffer (10 mM Tris-HCl, pH 7.5; 10 mM EDTA; 50 mM NaCl; 1% SDS)充分混合，分別加入 200 $\mu$ L 的 ammonium acetate(8 M)與 chloroform 後，在 Vortex 震盪器上劇烈震盪 20 秒，以 12,000xg 離心 3 分鐘。
  - vii. 取出 700 $\mu$ L 的上清液至新的 1.5mL 微量離心管內，加入 550 $\mu$ L 的 isopropanol (100%)，混合均勻，離心 12000g，10 min，倒去上清液。
  - viii. 加入 700 $\mu$ L 70% ethanol 清洗多餘的雜質及鹽類，以 12,000xg 離心 1 分鐘，倒去上清液，再利用瞬間離心將多餘的液體集中到管底，以微量吸管將液體吸除，置於室溫下約需 5 分鐘即可乾燥，加入 20 $\mu$ L

TE0.1 buffer，置於 65°C 乾浴槽中 5 分鐘，劇烈震盪完全溶解 DNA 後，取 5 $\mu$ L 直接進行 PCR 反應。

## 6. GenoType MTBDRplus PCR

- 甲、 依據原廠說明進行 PCR 反應液之配製，先統計當日檢體總數，再配製 Master mix，每管分裝 45  $\mu$ L PCR 反應液，再分別加入 5  $\mu$ L 檢體 DNA 進行 PCR 反應。



- 乙、 PCR 反應之條件如下表，抹片陽性或陰性結果之循環次數是依疾管局之規範進行設定：

Stage	Temp( °C )	Time	Cycle No.	
			Smear(+)	Smear(-)
1	95°C	15 min	1	1
2	95°C	30 sec	10	15
	58°C	2 min		
3	95°C	25 sec	30	32
	53°C	45 sec		
	70°C	40 sec		
4	70°C	8 min	1	1

## 7. GenoType MTBDRplus 雜交實驗

- 甲、 HYB 及 STR 先回溫(回溫至無結晶即可)
- 乙、 加 20  $\mu$ L DEN 至 well 頂部(加之前先使用 pipette mix 均勻)
- 丙、 加 20  $\mu$ L PCR 產物至 well 頂部(加時使用 pipette mix

均勻)

- 丁、 靜置 5 min
- 戊、 使用鑷子夾 strip 的藍線上方放置在乾淨的紙巾上
- 己、 用鑷子壓著 strip 上的藍線在上方編號
- 庚、 加 1 mL HYB 至 well 底部,加完並上下搖晃
- 辛、 使用鑷子放入 strip(由下往上放)
- 壬、 Incubate for 30 min at 45°C
- 癸、 配製 CON 及 SUB(配製完放入抽屜內避光)
- 11、 移除 HYB
- 12、 加 1 mL STR/15 min/45°C
- 13、 移除 STR
- 14、 加 1 mL RIN/1 min/RT
- 15、 加 CON/30 min/RT
- 16、 加 1 mL RIN/1 min/RT
- 17、 加 1 mL RIN/1 min/RT
- 18、 加 1 mL d.d water/1 min
- 19、 加 1 mL SUB/12 or 20 min(視 smear 價數而定)
- 20、 蓋上錫箔紙
- 21、 加 1 mL d.d water/1 min
- 22、 加 1 mL d.d water/1 min
- 23、 判讀

#### 8. 結果登錄

- 甲、 非 MDR-TB 之結果可立即上傳染病通報系統登錄結果，若是 RIF 與 INH 同時有抗藥性突變，必須立即

將 DNA 寄回疾管局複驗，結果確認後才可登錄 MDR-TB 之結果。

- 乙、 掃描或照相實驗結果圖譜影像檔，每批次結果均用電子郵件方式傳送回疾管局備查。
- 丙、 依據下列表格之要求欄位登打檢體之所有相關資料及結果。

基本資料						
送驗機關	姓名	Barcode	收件日期	檢體來源		
病歷資料						
性別	出生日期	年齡	身分證字號	病歷號碼		
檢體資料						
編號	採檢日期	塗片價數	檢體狀況			
檢驗結果						
完成報告日期	完成報告天數	TB	RMP	INH	MDR 判定	送檢原因
TB 培養		傳統藥敏				
TB 結果	報告日期	RMP	INH	報告日期		

- 丁、 TB 培養及傳統藥敏結果是依檢體採檢日往後推 2 個月的時間，才開始至傳染病通報系統調查結果。
- 戊、 每日執行一批次檢驗，可於檢體收件後 3 個工作日內完成報告發布，臨床送驗檢體會至少保留 1 個月，以利 CDC 抽驗。

## 9. 研究方法之選擇

- 甲、 依據 101 年度計畫結果，建議如圖 1(page 11)之流程進行改善敏感性較差之缺陷
- 乙、 或可改用 GenoType MTBDRplus ver 2.0 (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) 最新版本之試劑，在 rpoB、AC (amplification control) 與 inhA 部分已重新設計引子，原廠宣稱可適用於痰液抹片染色陰性與陽性檢體(19)。
- 丙、 最終方法學之選擇是依疾病管制局之規定。

## 6-2 全國結核病實驗室品質監測、人員認證與差異性比較

### 1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證

- a. 成立結核專家小組：邀請國內具結核菌相關實務經驗的專家共十四名，成立結核菌檢驗技術專家小組，及具分生相關實務經驗的專家共十六名，成立結核菌分子檢驗技術專家小組。
- b. 由結核專家小組訂定結核檢驗人員分子檢驗認證程序。
- c. 由北中南三區之區域參考實驗室依據學會制定的訓練課程，分批辦理結核菌檢驗人員分子檢驗教育訓練及認證，預計訓練人數為 60 人。
- d. 在北及南各辦理一場『核菌及非結核分枝桿菌鑑定』教育訓練，預訂訓練人數為 120 人。

### 2. 外部抽片複閱

- a. 結核專家小組依照 WHO 規範訂定”認可結核菌實驗室抽片程序文件”。
- b. 依據結核專家小組制定認可結核菌實驗室抽片程序，辦理 2 次現場抽片作業。請轄區內結核菌認可實驗室保留 3 個月之抗酸性染色抹片，每次抽驗 3 個月的常規抗酸性菌抹片(分別是 1-3 月及 6-8 月)，2 次共計抽驗 6 個月的抹片進行複驗。
- c. 抹片抽查方式依據 Lot Quality Assurance System(LQAS)抽樣方法執行，首先依據 32 家結核菌認可實驗室提供的 2012 年抹片年件數及抹片陽性率，設定各實驗室抹片的 sensitivity 為 80%，specificity 100%的前提下，依照下表公式，訂定每季的抽片件數。

Slide Positivity Rate

Number of negative slides/year*	5%	10%	15%	20%	25%	30%
200	107	72	54	43	36	30
500	154	89	62	48	39	31
1000	180	96	66	49	40	33
5000	208	103	69	50	40	33
50000	216	104	69	51	40	33

計算公式如下：如 A 實驗室的抹片年件數為 1000 片及抹片陽性率 10%，對表後年抽片件數為 96 片，每季抽片  $92/4=24$  片，收集每季件數 250 片，所以每隔  $250/24=10$ ，所以選定第一片的位置後，每隔 10 片抽一片，即可獲得 24 片抹片。抽片後，審核內容包括抹片製作品質的部份如抹片大小、抹片厚度，並且將所有抽樣的抹片脫色後重新抗酸性染色後，進行抹片盲樣複測，依照下列評分的方式作評核。如與認可實驗室的結果不符，應由第二人再作確認。抽片複驗後的結果判讀方式如下表所示，分成 LFN: low false-negative; HFN: high false-negative; LFP: low false-positive; QE: quantification error; HFP: high false-positive。其中 HFN 及 HFP 視為 Major errors，LFN、LFP 及 QE 視為 Minor errors。

Technologist readings	Rechecker readings					
	Negative	1-2 AFB/300 fields	1+	2+	3+	4+
Negative	Correct	LFN	HFN	HFN	HFN	HFN
1-2 AFB/300 fields	LFP	Correct	Correct	QE	QE	QE
1+	HFP	Correct	Correct	Correct	QE	QE
2+	HFP	QE	Correct	Correct	Correct	QE
3+	HFP	QE	QE	Correct	Correct	Correct
4+	HFP	QE	QE	QE	Correct	Correct

\*Correct = no error.

AFB = acid-fast bacilli; LFN = low false-negative; HFN = high false-negative; LFP = low false-positive; QE = quantification error; HFP = high false-positive; CDC = Centers for Disease Control.

### 3. 認可實驗室現場品質訪視

- a. 由台灣醫事檢驗學會聯合北中南三家區域參考實驗室召開兩次作業說明會，包括第一季與最後一季；由北中南三家區域參考實驗室分別召開二次轄區的認可實驗室說明會。
- b. 由結核專家小組訂定訪視調查表及現場觀察檢體前處理之技能評估表。
- c. 由北中南三家區域參考實驗室依據結核專家小組制定之結核病檢驗認可實驗室訪視查核表、及結核病檢驗認可實驗室--分子檢驗訪視查核表辦理認可實驗室現場訪視，並作現場指導及諮詢。
- d. 當認可實驗室有疫情事件或檢驗品質問題需要處理時，由疾病管制局通知台灣醫事檢驗學會，再由北中南三家區域參考實驗室進行實地訪查，釐清實驗室可能存在的問題。

### 4. 品質指標監控

a.由結核專家小組擬定結核菌抹片、培養及藥敏試驗相關品質指標共 14 項，包括核心指標 7 項，如 LJ 初次培養污染率、抹片報告 24 小時達成率、培養陽性 21 天內達成率、MTBC 鑑定報告 7 天達成率、MTBC 藥敏報告 28 天達成率、MTBC 之抹片陰性率、抹片陽性培養陽性率；以及參考指標 7 項，如抹片陽性率、培養陽性率、抹片或培養代檢檢體運送時間 3 天達成率、培養陽性抹片陰性率、NTM 之抹片陰性率、抹片陽性 MTBC 陽性率及抹片陽性 NTM 陽性率。持續進行結核認可實驗室的監測。

b.由北中南三家區域參考實驗室收集並彙總轄下認可實驗室品質指標，由學會彙總全國資料供認可實驗室參考。

## 5. NTM 分型鑑定

2013 年 3-5 月北中南三家區域參考實驗室之分枝桿菌菌株共 3,167 株，其中 NTM 占 2,086 株，計劃共收集到 1,371 株 NTM 作菌株鑑定。北區及南區區域參考實驗室菌株鑑定方法主要利用 PCR-restriction analysis(PRA)，中區區域參考實驗室則利用 GenoType® Mycobacterium CM (Hain Lifescience GmbH)。

## 6. 群聚檢體檢驗

各醫療機構透過疾病管制局系統通報為疑似群聚事件時，所採集的檢體由中區區域參考實驗室負責檢驗。所採集的群聚檢體同時進行傳統的抹片培養及分生檢驗，分生檢驗所使用的系統包括 GEN-PROBE AMPLIFIED Mycobacterium Tuberculosis Direct (MTD) Test (Gen-Probe USA)及 GenoType® MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH)。同一位病人檢體混合均勻後依照疾病管制局建議方式，當抗酸性抹片結果為陰性時，先以 GEN-PROBE MTD Test 進行檢測，MTD Test 結果為陰性時，直接發出 MTBC 陰性報告。MTD Test 結果為陽性時則再以 GenoType® MTBDRplus 進行檢測，發出 MTBC 陽性及 Rifampin、Isoniazid 抗藥基因的檢測報告。當抗酸性抹片結果為陽性時，直接以 GenoType® MTBDRplus 進行檢測。GenoType® MTBDRplus 檢測結果為陽性時，發出 MTBC 陽性及 Rifampin、Isoniazid 抗藥基因的檢測報告；GenoType® MTBDRplus 檢測結果為陰性時，發出 MTBC 陰性報告。

## 伍、結果與討論

### ■主題一：結核病完整資料庫及分析應用

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

我們利用臺灣全國性健康保險資料庫的資訊，進行結核病復發研究。在這個研究計畫中，我們將探討臺灣地區結核病復發的流行病學趨勢，試著了解病人的臨床特性、就醫情形、治療過程、以及診斷結核病的年代等因素對於結核病復發的影響，找出結核病復發的高危險族群，提供未來結核防治政策的參考。依特殊需求取得之病人歸人資料檔共 732GB，資料正規化及索引後，檔案大小約 311GB。於資料檔中，共標定 157,737 位結核病人，平均年齡 57.0 歲（標準差為 17.6），其中 109,316（69.3%）為男性。有 38,639（24.5%）位病人，同時糖尿病。推估的年發生率幾乎與臺灣流行病學的資料相符合，在 2004 年以後逐年下降。由 1997 年到 2008 年當中，總共有 141,283 個結核病個案，其中 5477 位（3.9%）在治療兩年內復發，所接受治療的時間明顯得比未在兩年內復發的結核病人短了許多。歷年的趨勢可以發現，復發率自 1997 年後，已逐年降低，自 2005 年以後，復發率已下降至 3.0% 以下，2008 年的復發率更下降至 1.3%。在規則接受抗結核藥物治療的糖尿病和愛滋病人中，總共治療時間若在 12.5 個月內，治療的時間越久，復發率越低。

臺灣地區全民健康保險資料，可以正確的反應結核病的疫情。近十多年來各項結核病相關公共衛生措施執行後，結核病的發生率、兩年復發率均已逐年下降，不正確處方日漸減少，且復發率明顯下降。

完治後的病人，仍是結核病發病的高危險群，需要後續的追蹤、篩檢。部分結核病人，治療時間若由 6 個月延成為 9 個月、或甚至 12 個月，可以降低結核病的復發率。未來應該以此資料庫為基礎，更深入分析，以作為未來擬定公共衛生政策的依據。

## ■主題二：研發結核病快速診斷工具

### (一) 2-2：痰液之肺結核快速檢測試劑之開發

選擇了數個有關於肺結核感染有關之發炎蛋白，包括 ADA、ADA2、granulysin、Granzyme B、IL-17、caspase-1、IFN- $\gamma$ 、perforin-1、IL-10、serum albumin、transferrin、lectoferrin、IL-25、urease，利用西方墨點法分別偵測於 17-50 個 TB negative 及 16-62 個 TB positive 的病人痰檢體中蛋白之表現情形。以統計方法分析上述之肺結核感染相關發炎蛋白於 TB positive 及 TB negative 病人痰液檢測之專一性及靈敏性，ADA、ADA2、IL-17、IFN- $\gamma$ 、granulysin、caspase-1 偵測之專一性高達 70~100%，而其靈敏性則僅有 0~40% 左右。而 perforin-1、IL-10、urease、serum albumin、transferrin、lectoferrin、IL-25、granzymeB 偵測之專一性大約 50~80%，靈敏性大約 50~70%。利用平行檢定之統計方法，進一步合併分析蛋白檢測 TB positive 及 TB negative 病人痰液之專一性及靈敏性，合併統計後之靈敏度皆提高至 80%，合併分析後之整體專一性則可達 70%。雖然專一性及靈敏性還未達最適條件，但也表示以肺結核病人痰液中相關發炎蛋白作為偵測目標是可行的。

根據先前研究表示測量 TB 病人肋膜液的 ADA 活性具有相當高的準確性，其專一性及靈敏度介於 80%-90% 左右，而本研究以西方墨點法偵測 TB 及非 TB 病人之痰液中 ADA 和 ADA2 之表現情形發現其

專一性為 70% 左右，但靈敏度則不如預期結果僅有 10~ 40% 左右，推測 TB 感染人體時，於肋膜液 ADA 被大量刺激活性的上升時雖代表 ADA 表現量及結核病機率增加，但痰液檢體分析結果卻不一致。同時，其他與肺結核感染之相關發炎蛋白包括 IL-17、INF- $\gamma$ 、granulysin 和 caspase-1 偵測肺結核病人痰液之結果也同樣的為高專一性，低靈敏度，表示於病人痰液中之蛋白表現不易偵測，因此並不適合應用於肺結核痰液之偵測。根據 2012 年最新研究以 TB 病人與健康人之痰液為目標，分析痰液中蛋白表現與肺結核之相關性，其中與免疫反應之相關蛋白包括 Transferrin、lectoferrin、IL-25 發現蛋白表現差異與健康人比平均約增加 2- 6 倍，此外痰液中 serum albumin 表現則是下降且與健康人比表現差異高達 2- 100 倍。本研究之結果，serum albumin 在肺結核病人之痰液中為表現增加，與文獻所指出之表現下降差異 2- 100 倍之結果有所出入，推測原因可能為本研究所使用之檢體為肺結核病人及其他肺部感染之病患，因此 albumin 表現在其他肺部感染之病人與肺結核病人痰液比較下可能表現量更低，相較之下造成於肺結核病人痰液表現量上升之結果。此外，TB 與 MTBC 在 Urease test 中皆是呈現陽性反應也可於病人痰液檢體中發現，且偵測之專一性及靈敏性分別為 77 % 及 67%，對於偵測肺結核病人痰液具有較高的診斷效能。Perforin-1、IL-10、IL-25 之專一性及靈敏性也都有 50- 75 % 左右。將這些於痰液中偵測結果之專一性及靈敏性較高的蛋白以平行檢定的統計方式，合併統計分析後整體的靈敏度皆提高到 70- 80% 左右，表示肺結核病人之檢出效率提高。其中，perforin1/ albumin、IL-10 / urease、transferrin/ urease 的組合分析結果專一性及靈敏性皆分別大約有 70% 及 80 %，可將西方墨點法之檢測結果量化，訂出 cut-off value 找出專一性及靈敏性之最佳條

件，並且繼續收集增加偵測之樣本數。

## (二) 2-3：利用偵測人體呼氣中揮發性有機氣體生物標記研發快速、準確及可攜式肺結核診斷

針對體外培養結核菌生長時所呼出的 VOCs，利用二維氣相層析儀 (GCxGC) 分析結核菌與非結核分枝桿菌 (NTM 菌) 呼氣 VOC 生物標記，確認 TB 菌 VOCs 之專一性。利用固態 LJ 培養基培養細菌，並進一步使用標準氣體驗證結核病菌 VOCs；使用二維氣相層析儀 (2D GC/MS) 進行分析 LJ 培養基中，TB 菌可偵測 VOCs 之最少培養天數 (time-to-detection, TTD)。結果顯示利用分析儀器二維氣相層析儀 (2D-GC/MS)，可地在結核菌培養基中有 17 種特有 VOCs 可提供鑒別肺結核菌 (MTB) 及非結核分支桿菌 (NTM)。此外，也完成呼氣分析試驗的規劃與設計，可提供未來進行臨床人體試驗之應用。

臨床上肺結核菌 (Tuberculosis Mycobacterium, TB) 的診斷，目前是以痰檢體培養方式 (sputum culture) 為標準檢驗方法，其必須仰賴受過專業訓練的技術人員、檢體處理的品質保證與嚴格要求的設備與環境。此外，TB 菌培養鑑定相當耗時，病人通常得等待數週至一個月不等才能知道診斷結果。利用人體呼氣採樣的方式來發展結核菌診斷儀器，有潛力發展成一種具靈敏性，以及更迅速的診斷工具。

## (三) 2-4：結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究

本研究透過此自動化顯微鏡檢辨識系統，在三大醫學中心的結核菌實驗室進行實際的線上測試 (online testing)，以比較本系統的穩定性，並與實驗室現行標準作業程序比較，以瞭解本系統敏感性與特異性的優勢。由本系統進行初步分析，並由醫檢師確認檢測結果。透過本研

究，可大幅提升結核菌抗酸性染色檢驗的敏感性，減少醫檢人員之間的差異，並透過數位影像技術，將檢驗結果存檔備查。本系統可以將實驗室檢驗品質提升，人力成本降低（以月檢 2,000 片為例）。若以目前健保給付每人次 AFB 染色之給付值為 70 點(假設為 70 元)，扣除染劑與試片成本，每片之給付值為 55 元，若每個月為 2,000 片，每月共可進帳\$110,000，如以租賃方式，由廠商提供器材，硬體成本將於一年內攤平。

雲端計算上有法令上的問題需要突破，因為個資法與病人資料隱密性，許多醫院都無法將病人的 Data 傳到院外的網路，但是，雲端運算是未來的潮流與趨勢，國外老早就將 X 光片等影像外包到其他國家進行判讀，而且目前大部分醫院，都使用遠端備援，資料老早就存在醫院以外的地方，唯一要注意的，是病歷資料與病人去連結的問題。就本系統的應用，傳出去的資訊，僅為有一特定辨識碼的圖片檔，即使被駭客攔截，也無法因此看出該圖檔與病人資料的連結，這部分有賴相關法令鬆綁，以及醫院心態的改變。

### ■主題三：開發低副作用抗結核藥物及監測市售抗結核藥物品質

#### (一) 3-1：以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用

針對可能對第一線抗結核藥物之主要代謝酵素 CES1 及 NAT2 可能造成影響之單核酸多型性變異基因型進行分析，迴歸分析病患基因型與肝毒性發生率之相關性，且進行基因型組合分析以與過去建立之高風險評估結果進行比較。此外，以前瞻性試驗方式，在結核病人治療前即先行測試 NAT2 之高風險基因型，並密切觀察其後續治療狀況及副作用發生狀況，以驗證高風險基因型的預測結果。1. 新增分析

Amidase(CES1)代謝酵素之單核酸多型性變異基因型 10 項，一共選定新增分析 rs8192937、rs2307229、rs2244613、rs1968753、rs8192950、rs12149371、rs145974088、rs200108499、rs3815583、rs34428341 等 10 項基因型，並完成 381 人次之分析。結果顯示目前分析之 Amidase (CES1) SNP 基因型尚未與肝毒性副作用發生風險達顯著相關性。2. 後續進一步合併不同酵素基因型組合分析後，發現以文獻上所述之 NAT2 7 項 SNP：rs1801279、rs1041983、rs1801280、rs1799929、rs1799930、rs1208 及 rs1799931 組合決定之 NAT2 代謝酵素表現型先行做病人之分群後，在 NAT2 rapid/intermediate acetylators，亦即 NAT2 代謝酵素活性高/中的族群，有 4 種 Amidase (CES1) SNP 基因型(rs8192937、rs2307229、rs2244613、rs1968753)與肝毒性副作用發生風險達顯著相關性。3. 以過去研究成果為基礎，繼續於前瞻性試驗中驗證肝毒性之預測結果。本年度已新增 100 人次，累計前瞻性試驗人數已達 203 人，其中以 NAT2 基因型 rs1961456 \* rs1799931 組合判定為高風險型者為 56 人，追蹤後發生抗結核藥物引發肝毒性的病人有 17 人，佔高風險族群之發生率為 30%，顯著高於低風險族群之肝毒性發生率(8%， $p < 0.05$ )，顯示以高風險代謝酵素基因型預測肝毒性副作用發生有其臨床上之代表性。

本研究發現 NAT2 及 CES1 兩種代謝酵素之基因型組合與抗結核藥物誘發肝毒性的風險具相關性。對使用含 INH 藥物之病人，應篩檢高肝副作用風險之代表性基因組合，若確定結核病患屬高肝副作用風險病患則應密切觀察其肝功能變化，另外，也可藉此發現開發低肝副作用 INH 複方新藥，若能全面以低肝副作用 INH 新複方藥物取代現有之治療藥物，可望大幅避免病人因肝副作用必須停藥而增加抗藥性的風險。

## (二) 3-2：低副作用高劑量 Pyrazinamide 之研究與開發

### 1. Xanthine Oxidase 抑制劑體外篩選

以市售之 Xanthine Oxidase Fluorometric Assay Kit (Cayman)，測量 Xanthine Oxidase (XO) 活性，進行 XO 體外活性抑制劑篩檢試驗，共篩選 47 種藥學常用賦形劑，其中 3 種成分體外抑制 XO 活性可達 70% 以上抑制率，10 種成分體外抑制 XO 活性可達 30% 以上抑制率。

本計畫所使用之賦型劑皆為一般錠劑或口服製劑所用的成分，且列於美國 FDA Generally Recognized as Safe (GRAS) 資料庫中，安全無虞，未來可應用本計畫所新發現之 XO 體外活性抑制劑做更多進一步之體內研究。

### 2. Xanthine Oxidase 抑制劑對含 pyrazinamide 藥物造成動物肝毒性之影響研究

以 pyrazinamide (PZA) 250 mg/Kg 誘發小鼠肝毒性模式，再分別併用或不併用體外篩選有效 XO 抑制劑 HUEXC019 及 HUCHE033 之小鼠藥效學實驗。其中以 pyrazinamide (PZA) 250 mg/Kg 誘發小鼠肝毒性模式的小鼠，在第七週時產生明顯且有意義的 GSP 的上升(由  $161 \pm 46$  到  $428 \pm 113$  mg/L,  $p < 0.001$ )。而此肝損傷現象可被同時併用 HUCHE033 3.02 mg/Kg 所改善，所測得肝剩餘功能指標 GSP 為  $255 \pm 101$  mg/L。被 HUCHE033 所改善的結果也反映在相對應的肝臟組織，其較接近正常的小鼠肝臟組織。而 HUEXC019 體內肝保護效果較不明顯。

HUCHE033 於過去計畫已發現其為 amidase 有效抑制劑，而在本年度計畫更進一步發現其亦具有抑制 xanthine oxidase 之效果，與 PZA 併用可同時抑制其代謝途徑中兩種產生毒性代謝物之路徑，未來使用 PZA 作為抗結核病藥物的同時可考慮把 HUCHE033 合併使用，以減少 PZA 所造成的肝損傷。

### 3. Xanthine Oxidase 抑制劑對含 pyrazinamide 藥物動物體內藥動學性質之影響研究

實驗進行中，將於年底計劃結束前補齊。。

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

#### 1. PZA 相關代謝酵素 XO 重要基因型(Genotyping)與表現型(Phenotyping)於國人體內的相關性

分析 PZA 相關代謝酵素 xanthine oxidase 重要基因型與表現型之相關性研究 (phenotype/genotype correlation)，完成 18 人次臨床試驗，xanthine oxidase 不同基因型對於 PZA 及其相關代謝物於健康受試者血中濃度變化如圖一所示，藥動學參數分析結果顯示擁有 XO rs2295475 homozygotes (AA) 突變型基因者有較高代謝 PZA 能力，其體內 PZA 濃度較低，而 PZA 毒性代謝物 5-OH-PZA、5-OH-PA 濃度較 wildtype 者高，而 heterozygotes (AG) 次之，wildtype (GG) 代謝能力最差，也代表具 homozygotes (AA) 比 heterozygotes (GA) 突變型與野生型 (GG) 者在代謝抗結核藥物 PZA 時，體內產生 PZA 毒性代謝物 5-OH-PA、PA 的比率較高 ( $p < 0.005$ )，metabolic ratio 結果亦顯示具 XO rs2295475 homozygotes 與 heterozygote 突變

型基因者較 wildtype 基因者擁有較高 PZA 毒性代謝物 5-OH-PA 與 PA 比率 ( $p < 0.01$ )，此結果亦驗證具 XO rs2295475 homozygotes 突變型基因者，服用 PZA 後產生藥物肝毒性的風險較高。

2. Amidase 抑制劑對不同代謝酵素 XO 基因型於 PZA 及其相關代謝物藥動學之影響研究。

PZA 併服不併服 amidase 抑制劑 HUCHE033，PZA 與其相關代謝物在不同 Xanthine oxidase (XO)代謝酵素基因型健康受試者體內藥物動力學研究，完成 16 人次臨床試驗，其中 wildtype 與 heterozygote 各 6 人次，homozygote 4 人次，PZA 併服不併服 HUCHE033，PZA 藥物與其相關代謝物在不同 Xanthine oxidase (XO)代謝酵素基因型健康受試者體內藥物動力學參數代謝比例分析結果如表五所示，結果顯示併服 HUCHE033 對 PZA 於不同 XO 代謝酵素基因型受試者體內的藥物動力學影響，尤其以具 homozygote 突變型(AA)基因者最為顯著、heterozygote 突變型(GA)基因者次之，其中具 homozygote 突變型(AA)基因者併服 HUCHE033 後，可有效降低 PZA 毒性代謝物 5-OH-PA (ratio of plasma AUC with 5-OH-PA / PZA 由  $5.24 \pm 0.89$  降至  $3.90 \pm 0.49$ ， $p < 0.005$ )與 PA (ratio of plasma AUC with PA / PZA 由  $29.63 \pm 3.24$  降至  $23.10 \pm 3.27$ ， $p < 0.01$ )比率，amidase 抑制率約 26%，顯示 HUCHE033 於不同 XO 代謝酵素基因型人體內皆具抑制 amidase 效果，且以具 homozygote 突變型基因者降低幅度最為顯著。

3. 研究服用抗結核藥物 TB 患者之尿液檢品與分析檢品中 PZA 及其代謝物濃度，比較患者在接受抗結核病藥物治療前後，肝、

腎功能血液生化值差異與抗結核病藥物引起如肝毒性、高尿酸等副作用之間關係。

在 411 位所收納之結核病患中，發現患者在接受抗結核藥物治療前之肝腎功能相關血液生化值均與肝毒性與否無關（表五），進一步經藥歷確認、HPLC 分析證實患者確實服用 PZA 之患者，完成 174 位患者在接受抗結核藥物治療前、接受治療後兩個月內肝腎功能相關血液生化值分析，排除未服用 PZA、B 肝、C 肝患者、檢品藥物濃度低於偵測範圍者與缺少腎功能相關生化值分析者 72 位，可供分析資料共 102 位。依患者 AST、ALT 生化值差異，分三組肝毒性不同嚴重程度之群組，結果顯示除無肝毒性組外，2 倍與 5 倍肝毒性組，在接受抗結核藥物治療後，其腎功能指標均顯著高於治療前(baseline) ( $p < 0.005$ )，接受藥物治療前，三組腎功能指標均屬正常範圍，三組間無差異，顯示 PZA 的確會影響服藥患者之腎功能，而 PZA 肝毒性嚴重程度與其腎功能具正相關性，肝毒性愈嚴重者其腎功能愈差，反應在常見評估腎功能之血液生化值，如肌酸酐 (creatinine)、尿素氮 (BUN)；另外在反應肝功能指標 AST、ALT 亦呈現相同趨勢，顯示服用抗結核藥物的確會導致患者肝指數上升。

#### (四) 3-4：市售常用抗結核病用藥品質監測及差異性比較

延續去年之研究，由國內市售 5 大品牌單方 INH 製劑中挑選了品質特性與對照藥品差異較大，且為國內使用量最大之 Isoniazid 產品 H02，依照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則於健康受試者進行了

24 人次之藥動學比較研究。經檢測單一劑量服藥後 24 小時之血中濃度變化情形，結果發現與對照藥品相比，H02 之曲線下總面積 AUC<sub>0-24hr</sub> 及 AUC<sub>0-inf</sub> 無顯著差異，但最高血中濃度 C<sub>max</sub> 顯著低於對照藥品，且 90% 信賴區間下限低於 0.8，顯示未符合生體相等性標準。本年度之研究同時針對國內市場流通之主要抗結核藥物 Isoniazid 及 Rifampicin 二合一製劑，進行體外溶離度測試及於健康受試者進行 24 人次之藥動學比較研究。已收集賽諾菲製造之 Rifinah 及國內廠商製造之 Rx-01，Rifinah 為 WHO 建議之對照藥。溶離試驗之結果顯示，賽諾菲原廠之 Rifinah，其 Isoniazid 及 Rifampicin 在 45 分鐘之溶離均超過 80% (Isoniazid: 87.6±4%; Rifampicin: 82.7±4.5%)。而國內藥廠生產之 Rx-01 之 Isoniazid 在 45 分鐘之溶離超過 80% (82.7±11.4%)，但 Rifampicin 在 45 分鐘之溶離則未超過 80% (64±15%)。進一步以溶離曲線進行比對得知，Rx-01 之 Isoniazid 在 45 分鐘之溶離雖有超過 80%，但溶離速度明顯較 Rifinah 慢，在 10 分鐘時達最大差異，Rifinah 已溶離 88.3±12%，Rx-01 僅溶離 38.4±11.3%，差異極大。同樣的，Rifinah 與 Rx-01 之 Rifampicin 溶離亦在 10 分鐘時達最大差異，Rifinah 已溶離 84.9±3.3%，Rx-01 僅溶離 38.6±26.4%。Rx-01 之溶離速度明顯較 Rifinah 慢，且差異極大。目前我們正在進行市售 Rx-01 與對照藥 Rifinah 之相對生體可用率試驗，已招募 24 名健康受試者並依試驗計畫順利完成 16 人次試驗，已取得各採血點並完成血中濃度分析。將依試驗計畫時程在 102 年 12 月 31 日前完成 24 人次試驗，並完成分析，數據處理，

本研究結果顯示，國內使用量最大之 Isoniazid 單方產品 H02 於健康受試者進行藥動學比較，結果發現最高血中濃度 C<sub>max</sub> 顯著低於對照藥品，且 90% 信賴區間下限低於 0.8，未符合生體相等性標準。而國內

廠商製造之 Isoniazid 及 Rifampicin 二合一製劑 Rx-01 之溶離試驗結果顯示，其藥物釋放速度較對照藥緩慢，其中 Rifampicin 之溶離結果未達目前法規標準。本研究目前持續進行 RX-01 之生體可利用率比對，監測其藥物品質是否符合法規。

#### ■主題四：探討結核病疾病模式、發病機制與潛伏結核感染治療成效之探討

##### (一) 4-2：建構第二型糖尿病患潛伏結核感染者，預防感染肺結核方案

本研究共篩檢了 1194 名 30-70 歲的第二型糖尿病病人，排除有結核病史、懷孕、或是有酗酒、黃疸、嚴重肝功能異常( $ALT > 3X$ )與慢性腎臟疾病第四與第五期病史患者後共 1163 名。接受 QFT-IT 檢測的 1163 名個案中，男性共 631 人，佔 54.26%；女性共 532 人，佔 45.74%。檢驗結果 QFT-IT 陽性者共 266 人，佔 22.87%；陰性者共 887 人，佔 76.27%，無法判讀 (indeterminate) 者共 10 人，佔 0.86%。比較分析 QFT-IT 陽性與陰性者間的差異，在性別、身體質量指數 (BMI)、教育程度、是否抽菸及是否曾有肺結核病患接觸史等項目上二者間並無差異。但在病人的年齡及糖尿病發病年齡的分析則可見 QFT-IT 陽性者與陰性者間有顯著差異。QFT-IT 陽性者平均年齡 57.24 歲，糖尿病平均發病年齡 51.37 歲；陰性者平均年齡 54.35 歲，糖尿病平均發病年齡 49.20 歲，統計上顯著差異。至於糖尿病的罹病時間，雖然兩組間無統計上差異， $P=0.06$ ，但經多變項迴歸分析後可見糖尿病罹病時間超過 10 年者其 QFT-IT 陽性之機會是新診斷糖尿病者的 1.6 倍，並達統計上顯著差異。QFT-IT 陽性個案加入 INH 300mg 預防性治療試驗者，共為 164 人，分為用藥組及對照組。其中因藥物副作用或個人原因而退出者共 34 人，目前已完成服藥個案數為 108 人。退出者中肝指數上升者 4 人、嚴重

嘔吐者 1 人、失聯者 2 人、其餘為病人改變心意不願繼續服藥者。已完成藥物試驗並在停藥六個月後追蹤 QFT-IT 者 19 人，其中原本已由陽性轉陰性者中，再轉為陽性者 1 人；服藥結束時仍為陽性但停藥半年後轉為陰性者 2 人。篩檢時 QFT-IT 為陰性者，一年後追蹤 100 人，其中 1 人由陰性轉為陽性。分析 QFT-IT 未轉陰性的個案其未用藥前丙型肝炎干擾素 (interferon  $\gamma$ , INF- $\gamma$ ) 數值，發現用藥前 INF- $\gamma$  數值高者較不易轉為陰性。

目前仍在進行中，初步結論為 50 歲以上的糖尿病人、糖尿病發病年齡在 50 歲以上者或糖尿病發病時間超過 10 年者，為潛伏結核感染的高危險群。可針對這一族群之病患，利用 IGRA 以 QFT-IT 方法檢測找出其中潛伏結核感染之個案，持續追蹤或施行預防性藥物治療，以達到預防糖尿病高危險群發生肺結核感染之目的。

#### (二) 4-3：腎衰竭和血液及腹膜透析患者潛伏結核感染情形及接受潛伏結核感染治療觀察

使用 QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) 作潛伏結核感染的檢測。再合併 2011-2012 年度的前置收案資料作分析追蹤。並針對病患是否已接受長期透析，分組為估計腎臟肌酐酸擴清率  $\leq 30$  ml/min 的嚴重腎臟衰竭組 (severe chronic kidney disease, SCKD) 或長期透析患組 (Dialysis group)，進一步分析二組在潛伏結核感染陽性率的差異，並研究分析潛伏結核感染陽性率的相關因子。在 QFT-GIT 追蹤檢測中，了解潛伏結核感染陰轉的情形和其相關因子。今年度一共招募收案 106 名長期透析患者和 20 名 SCKD 患者加入。合併 2011-2012 年度收案的

篩檢個案，共 62 位 SCKD 病患 (平均年齡為 61.9 歲，男性 74%); 另共有 772 位(平均年齡為 61.1 歲，男性 52%)長期透析個案。QFT-GIT 的篩檢結果，在透析病患的陽性人數佔 185 位(24%)，而未透析患者陽性率是 11%，相較之下顯著較少。在長期透析族群中， QFT-GIT 篩檢結果陽性的個案，與年齡較大、曾有結核病的病史以及較高的白蛋白濃度相關；而癌症和血液中白蛋白濃度過低是與 QFT-GIT 檢查為 indeterminate 之結果為統計相關。在潛伏結核感染患者的追蹤評估中，平均六個月有 41% 會陰轉；一年中檢驗的持續陽性與初次的 QFT-GIT 反應值有相關。若 QFT-GIT 反應值為  $<0.93$  IU/ml，67% 會在六個月內自動陰轉。另外，初次 QFT-GIT 檢驗陰性者，在六個月中則會有而 5% 轉為陽性。

針對慢性腎衰竭的病患調查，長期接受洗腎透析之患者其潛伏性結核感染的盛行率約為 24%，高於慢性腎衰竭且尚不需透析的患者的 11%。潛伏結核感染篩檢，尤其是對年齡較長、曾有結核病的病史以及較高的白蛋白濃度的高風險的個案重要；而對有癌症和血液中白蛋白濃度過低等容易 QFT-GIT 檢查為 indeterminate 的族群，其它的輔助檢查可能是需要。在潛伏結核感染患者的追蹤評估中，六個月中有 41% 會陰轉，QFT-GIT 反應值為  $\geq 0.93$  IU/ml 的，持續陽性機會高，在資源有限時，可列為重點追蹤個案。

### (三) 4-4：肺癌病人使用抗癌藥物治療前篩檢潛伏性結核感染之診斷價值評估

新診斷肺癌患者使用丙型干擾素釋放測驗 (IGRA, interferon gamma releasing assay) 檢測病人在治療前之潛伏結核感染情形，並追蹤

病人在接受治療後活動性結核病的發病情形。目前已收案 343 位病人，其中已有潛伏結核感染檢測結果的病人為 340 人，其中潛伏結核感染陽性的病人 96 位(28.2%)，潛伏結核感染陰性的病人 214 位(62.9%)，另有 30 位(8.8%)為無法判讀的結果。與潛伏結核感染陰性的病人相比，潛伏結核感染陽性的病人年紀明顯較大( $71.7 \pm 10.7$  vs.  $67.9 \pm 12.6$  years old,  $p=0.011$ )，男性比例較多(79.2% vs. 66.4%,  $p=0.022$ )，抽煙者的比例顯著較高(69.8% vs. 56.1%,  $p=0.022$ )、有過去結核病史的病人較多(12.5% vs. 2.8%,  $p=0.001$ )、接受過卡介苗注射的比例較低(37.5% vs. 55.6%,  $p=0.003$ )、慢性阻塞性肺病的比例較高(35.4% vs. 14.5%,  $p<0.001$ )、胸部 X 光呈現陳舊性纖維化比例較高 (44.8% vs. 15.4%,  $p<0.001$ )，腫瘤原發部位是在肺結核的好發位置的比例較高(68.8% vs. 47.2%,  $p<0.001$ )，肺腺癌的比例較低(61.5% vs. 72.9%,  $p=0.043$ )。在多變數分析，慢性阻塞性肺病(OR 2.41, 95% CI 1.25-4.64,  $p=0.008$ )、胸部 X 光出現陳舊性纖維化病灶(OR 2.73, 95% CI 1.45-5.11,  $p=0.002$ )與發生在肺結核好發部位的腫瘤(OR 2.02, 95% CI 1.15-3.55,  $p=0.015$ )，是可以預測與潛伏結核感染相關的獨立預測因子。IGRA 結果為無法判讀的病人與有有明確判讀結果的病人相比，合併自體免疫疾病的比例顯著較高(6.7% vs. 0.6%,  $p=0.040$ )，performance status 2 的比例也較高(20% vs. 5.8%,  $p=0.002$ )。目前收案病人中有 72 人死亡，33 人失聯，35 人轉院，有 200 人持續追蹤中，至目前為止累計追蹤 280.63 人年，有 5 位病人發生活動性肺結核，發生率為 1781.7 人/十萬人年。在死亡率部份，合併潛伏結核感染的肺癌病人死亡率有較低的趨勢，但沒有統計學上的顯著差距 ( $p=0.12$ )。

台灣地區三分之一的肺癌病人同時合併有潛伏結核感染，肺癌病

人在追蹤期間發生活動性結核病的比例高於同年齡一般族群，合併潛伏結核感染的肺癌病人發病的機會更高，慢性阻塞性肺病，肺部陳舊性纖維化變化與發生在肺結核好發部位的腫瘤是肺癌病人合併潛伏結核感染的獨立預測因子，會增加 2~2.7 倍不等的潛伏結核感染機會，應考慮在接受治療前進行潛伏結核感染檢測。

#### (四) 4-5：類風濕性關節炎患者潛伏性結核感染之診斷及治療

願意加入本研究之類風濕性關節炎之病人，會接受胸部 X 光之篩檢排除活動性肺結核，並接受每六個月一次之丙型干擾素釋放試驗檢測。收案之個案包含「接受」及「未接受」腫瘤壞死因子阻斷劑治療的病人以為對照，藉以了解風濕免疫疾病病人潛伏性結核感染的盛行率，風濕免疫疾病病人活動性結核病的發生率，以及腫瘤壞死因子阻斷劑對丙型干擾素釋放試驗測驗偵測潛伏性結核感染之影響。總共收案類風濕性關節炎患者 350 人。其中有 186(53%)人接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療。此 350 位受試者之第一次的丙型干擾素釋放試驗(IGRA)結果顯示。有 49(14%)人呈現 IGRA 陽性反應，274(78%)人呈現 IGRA 陰性反應，另有 27(8%)人呈現 Indeterminate 反應。接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療與否，並不影響 IGRA 結果之分布。而此 350 位受試者中，有 249 位已接受第二次 IGRA 試驗，6 個月後前後兩次 IGRA 檢驗發現 Conversions (negative to positive test)有 14 位，即半年內 Conversion rate 6.8%，Reversions (positive to negative test)有 6 位，即半年內 Reversion rate 21.4%。受試者至目前平均追蹤 1.8 年，有兩位病人發生活動性結核病，一例是肺結核，另一例是肺外結核，兩例皆呈 IGRA 陽性反應且使用 Adalimumab 治療，分別接受 Adalimumab 治療 9.4 個月及 38.8 個月。發病率占 IGRA 陽性者之 4% (2/49)。

臺灣類風濕性關節炎患者之丙型干擾素釋放試驗陽性率約為 14%。而其中接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療者，IGRA 陽性者發生活動性結核病之風險約為 4%(追蹤一年之初步結果)。多次 IGRA 檢驗發現有不少的 Conversions 及 Reversions，其所代表的臨床意義有待進一步研究。

#### (五) 4-6：血癌與淋巴瘤潛隱性結核病患治療與後續追蹤研究

共有 569 位納入本研究觀察，其中包括 194 位白血病患者，273 位淋巴瘤，與 93 位多發性骨髓瘤病患與 9 位 Hemophagocytic lymphohistiocytosis。其中有 114 位有檢測克肺癆結核菌感染診斷試管組 (QuantiFERON® -TB Gold in tube, QFT-IT) 的資料，第一次 QFT-IT 結果有 13 位呈現陽性 (Positive) 反應，72 位為陰性 (Negative) 反應，而有 29 位試驗結果為無法判定 (Indeterminate)。而無法判定者，目前則有 19 位進行第二次的 QFT-IT 檢驗，其結果有 1 位陽性、13 位陰性以及 5 位仍呈現為無法判定。總共克肺癆檢測陽性率為 12.3%。

以三種血液腫瘤當中克肺癆檢測(QFT-GIT)的陽性率，白血病(血癌)的病患陽性率為 7.1%，淋巴瘤病患陽性率為 15.0%，多發性骨髓瘤的病患為 16.7%。Indeterminate 的比率則以白血病(血癌)的比率(21.4%)為最高，淋巴瘤與多發性骨髓瘤的病患 Indetermined 的比率皆為 8.3%。白血球的數目與淋巴球的數目不足，比較會產生 Indeterminate 的結果。故建議血液腫瘤病患若要接受 QFT-IT 檢查時，白血球的數目與淋巴球的數目與比率，是可以提供我們做參考，或許可以等到淋巴球的數目有提升之後再進行 QFT-IT 檢查，比較不會得到 Indeterminate 的結果。

在所有 569 位血液腫瘤病患中，有 114 位接受克肺癆檢驗，其中

有 13 位一開始就是陽性，另有 1 位原本為 indeterminate 之後再接受第二次檢測結果為陽性，亦有 2 位原本為 negative 之後再接受第二年追蹤檢測結果為陽性，故包括第一次就是陽性有 13 位，一位 indetermined 轉陽性與兩位後續追蹤陰轉陽的病患，總共 16 位陽性個案，其中有 6 位未接受 INH 潛隱性結核治療，之後產生四位結核病患(其中有一位為結核性肋膜炎)，另有 9 位陽性接受 INH 潛隱性結核治療，追蹤至今並沒有發生結核病。而在對照組的 455 位血液腫瘤病患中有 10 位發現有結核病發的情形。

我們發現雖然血液腫瘤病患的白血球變動非常大，然而克肺癆檢驗仍然可以提供非常好的結核病的診斷輔助。病患若有結核病發時，克肺癆檢驗皆呈現陽性反應，若能落實此族群的克肺癆的檢查，在病患尚未發病前，就進行 INH 九個月潛隱性結核的治療，就可避免這些結核病的發生。

## ■主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式

### (一) 5-1：東台灣地區山地鄉結核病防治加強計畫

花蓮縣以及台東縣山地鄉依然是結核病的高發病地區，花蓮縣從 100 年 1 月 1 日統計至 102 年 9 月底止，台東縣從 101 年 1 月 1 日統計至 102 年 9 月底止，花蓮三個山地鄉確診個案為 265 位，台東五個山地鄉確診個案為 50 位，接觸者接受胸部 X 光檢查花蓮縣共有 3583 位，台東縣共有 724 位，平均每位確診個案檢查花蓮縣 13.52 人、台東縣 14.48 人。花蓮縣以及台東縣的接觸者檢查共檢查出 74 位疑似結核病人，經進一步檢查，確診有 48 位，確診病人比率為 1.11%，這表示接觸者檢查的成效良好。確診個案的治療方面，花蓮三個山地鄉確診個

案為 265 位，台東五個山地鄉確診個案為 50 位，共 315 位。治療成果為 70 位仍在治療中，有治療結果的 245 位中 221 位完成管理(221/245，90.2%)，22 位死亡(22/245，8.98%)，2 位失落(2/245，0.82%)。確診個案治療成功率為 90.2%，超越預期目標 85%。

花蓮縣以及台東縣山地鄉依然是結核病的高發病地區，接觸者檢查可以早期發現許多病人，本研究的接觸者檢查找到 48 位確診結核病人發現率高達 1.11%，和全國發生率 57/100000 相比，差異達 20 多倍，這証實本研究的品質良好，也証實接觸者檢查的重要性。其他輔助性的辦法例如社區篩檢也增加許多早期發現的助益。

## (二) 5-2：南投山地鄉結核病接觸者防治計畫

本研究進行積極的接觸者追蹤篩檢，共納入指標個案 168 人(仁愛鄉 101 人；信義鄉 67 人)，完成 2226 位接觸者篩檢，達到平均每位指標個案 13.25 位接觸者的成果。初步結果發現了 25 位結核病患，達到 1.12% 的結核病發現率。確診之 25 位結核病個案已經立即列入都治，並接受抗結核藥物治療。另外，我們所聘用的山地地區個案管理師，定期與個案進行相關的衛教和提供專業諮詢，增加個案對於結核病的認知，以減少病人的死亡率和失敗率，提升病人的治療成功率。

為求發掘更多結核病人，建議在山地地區對指標個案找出更正確及更多的接觸者，以降低山地地區結核病的發生率。另外，為要找出更多的潛伏性結核感染病患，除了結核菌素皮膚測試之外，建議加上 QFT (QuantiFERON) 試驗，讓高危險群的病患能提早做 LTBI 以減少結核病的發生率。除此之外，加強對山地鄉結核病傳染的追蹤也是相對重要。為了掌握結核菌起源及傳播方式，結核菌的分子流行病學調查是

主要方法，建議將結核菌株做分子分型，更加了解結核菌在當地的流行現況，作為防疫上的參考依據。

## ■主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質

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

所有檢體之 GenoType MTBDRplus 平均陽性率約只有 45.37%（抹片陰性檢體：8.19%；抹片陽性檢體：56.42%），利用 GeneXpert 快速檢測抹片陰性檢體之陽性率為 13.58%。這樣結果顯示，即使使用 GeneXpert 試劑，原廠評估報告說明在抹片陰性檢體之陽性率約可達到 70~90%，與今年度本計畫的成果僅 13.58%，相差甚遠，這其中的原因可能在於：(1) Xpert MTB/RIF 在原廠的使用目的說明中以敘明，本試劑未評估過檢測正在接受治療的病患檢體，原文如下。由於正在治療的病患檢體，無法以傳統培養結果當作 Golden standard，因此以本計畫所有族群均當作陽性個案當作統計基礎。(2) 國內各醫療院所的抹片染色技術，由於疾管署分枝桿菌實驗室與「全國結核病實驗室品質監測及人員認證計畫」的努力，應當有相當大的能力提升，造成國內各醫療院所發布的抹片陰性痰液檢體內實際的菌量都相當低，而 Xpert MTB/RIF 的 LOD 為 131 CFU/mL，造成檢測陽性率與原廠評估的結果相差甚遠的原因。根據 Blakemore R 等人的研究，Xpert MTB/RIF 系統僅需 10 個 TB DNA 進入到 PCR 系統即可檢出陽性，這顯示 Xpert MTB/RIF 的核酸萃取僅達小於 10% 的效率。

抹片陽性與陰性之 GenoType MTBDRplus 快速檢測結果，敏感性差異性大的問題，原廠已有改善方法，推出了二代試劑(GenoType

MTBDRplus v2.0)，宣稱可以使用於抹片陽性與陰性的痰液檢體，其最主要是改良核酸萃取的方法以及修改部分引子序列，利用一種鹼和酸中和的原理來萃取 DNA (GenoLyse reagent)，不過二代試劑目前尚未通過查驗登記，必須專案進口才可以進行測試其實際的效能。另外，WHO 目前亦尚未公布認可 GenoType MTBDRplus v2.0 的使用效能。

在 Xpert MTB/RIF 檢驗結果中，有一個 RIF resistant detected 的報告，但傳統藥敏結果為 RIF susceptible，這可能由於 Xpert MTB/RIF 是設計 5 個 Wild type molecular beacon probes，判讀原理是當某個探針訊號為陰性或訊號高度未達標準範圍時，即判定具 RIF 抗藥性，由於目標區的序列變異未必一定與抗藥性有關，因此本試劑判讀之抗藥性結果，若與傳統藥敏結果不同，必須以傳統藥敏當作治療依據。另外，根據 Blakemore R 等人的研究，部分抗藥性的突變 DNA 含量必須在 60~100% 之間，才可被 Xpert MTB/RIF 偵測出具有抗藥性，與傳統藥敏使用的比例法僅需 1% 菌株具抗藥性即可被檢查出來，有蠻大的差距，因此當 Xpert MTB/RIF 與傳統藥敏結果不同時，還是必須以傳統藥敏當作治療依據。

### (三) 6-2：全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較

本計畫由台灣醫事檢驗學會結合三家通過美國病理學會認證的醫學中心結核檢驗室(作為區域參考實驗室)，藉由辦理結核檢驗人員技術訓練及能力認證、外部抽片複閱、實驗室現場訪視及品質指標監控，提升 32 家疾病管制局結核病認可實驗室的檢驗品質；此三家檢驗室也進行非結核分枝桿菌鑑定，了解台灣非結核分枝桿菌流行狀況；中區結核檢驗室負責以分生及培養方法進行群聚檢體結核桿菌及其抗藥基

因的檢驗，讓臨床快速取得正確的報告，可以盡速處理或排除疑似群聚感染。在結核檢驗人員技術訓練及能力認證部分，辦理 12 場結核菌分子直接檢測實作訓練，完成訓練且考核合格者共 79 人；辦理 2 場結核菌與非結核分枝桿菌鑑定教育訓練，參訓者共 160 人。在外部抽片複閱部分，辦理二次抽片活動，抽片量各為 1,671 片，在抹片品質部分，適當大小的平均合格率分別為 97% 及 98%；適當厚度的平均合格率分別為 91% 及 92%。抽片複閱的 3,342 片中，major error 與 minor error 分別有 24 件(0.72%)與 35 件(1.05%)。在現場訪視，傳統結核菌檢驗與分子直接檢測共開出 53 條缺失及 78 條改善事項。在品質指標監控部分，包括 LJ 培養基初次污染率、MTBC 抹片陰性率、抹片 24 小時完成率、培養陽性報告 21 天完成率、MTBC 鑑定 7 天完成率及藥敏 28 天完成率，在 2012 年與 2013 年的平均值分別為 5.87% 與 4.35%、44.54% 與 39.25%、98.06% 與 99.10%、65.87% 與 69.18%、78.75% 與 94.55%、85.66% 與 89.38%，2013 年都有明顯進步。分析自三家區域實驗室的 1,371 株非結核桿菌，最多前三名均為 *Mycobacterium intracellulare*(30.7%)，*M. abscessus*(19.6%)及 *M. fortuitum*(14.7%)與去年排名一樣，只是百分比稍有差異(2012 分別 37.1%、22.8%及 12.2%)。在群聚檢體檢驗部分，共收到 114 個案 304 件檢體，在培養結果為結核桿菌的 8 個案中，以 GenoType® MTBDRplus 檢測為結核桿菌陽性者為 3 例，其中一例 Isoniazid 抗藥基因呈陽性，其餘藥物基因皆呈現陰性。

計畫結果可了解結核認可實驗室品質，針對現場訪視缺失、抹片抽片與品質指標表現不佳單位追蹤改善，藥敏試驗部分的人員能力認證需要在未來的計畫中繼續進行，才能完整提升認可實驗室的品質。

## 陸、結論與建議

### 主題一：結核病完整資料庫及分析應用

利用臺灣地區全民健康保險資料，可以正確的反應結核病的疫情並進一步分析相關的變化及影響因素。臺灣地區近十年來陸續推動各項結核病相關的公衛政策，結核病的發生率逐年下降，不正確處方日漸減少，使用標準治療而完治之比率逐年提升，且復發率明顯下降。顯示都治計畫的進行，對於臺灣地區結核病的疫情有很大的改善。

結核病個案完治後，復發的機率相當於每年每十萬人口為 491.9，是一般民眾結核病發生率的 6~8 倍左右。顯示結核病完治後的病人，仍是結核病發病的高危險群，需要後續的追蹤、篩檢。同時罹患愛滋病或糖尿病的病人，縱使規則服藥，治療由 6 個月延長至 9 個月甚至 12 個月，可以降低兩年內復發的機會。結核病的復發，不但是結核病疫情的惡化，也會增加醫療的負擔。未來應該以此資料庫為基礎，更深入分析復發的原因，以作為未來擬定公共衛生政策的依據。

### 主題二：研發結核病快速診斷工具

本研究主題分析病人痰液檢體中蛋白之表現情形，並選出檢出效率最佳之蛋白作為生物標記蛋白，預期開發一快速、便宜且操作簡單之快篩試劑，結果顯示 urease, lactoferrin, transferrin 及 perforin 之組合靈敏度可以達 80%，而專一性則可高於 70% 以上。另外，利用人體呼氣採樣的方式來發展一套結核菌診斷儀器，研究結果顯示利用分析儀器二維氣相層析儀 (2D-GC/MS)，可地在結核菌培養基中有 17 種特有 VOCs 可提供鑒別肺結核菌 (MTB) 及非結核分支桿菌 (NTM)。再者，針對結核菌鏡檢作業所開發出的自動化結核分枝桿菌鏡檢顯微平台「辨識分類」及「影像倉儲系統」的兩

項軟硬體技術，可以節省醫療院所的檢驗時間與成本，以免醫檢人員因大量檢體壓力，未能依照規定，匆促看完檢體玻片所可能產生之誤判，以提升結核分枝桿菌抗酸性染色檢驗的敏感性，有效防堵結核菌的擴散，且該兩項軟硬體技術，可申請專利後提供技術轉移，並推動商品化(套裝軟體)開發。在智慧財產權被保護的狀況下，研究成果可以透過 WHO 有效廣泛的使用在其他肺結核肆虐的國家 (如中國與印度)，為國際肺結核防治，盡一分心力。

結核菌感染之診斷是預防肺結核的基礎，快速且準確的診斷對病患的有效治療及癒後情況都具有相當的重要性。然而檢測的專一性、靈敏性及操作便利性難以同時兼顧。建議應整合現有的檢測方法與本計畫研發成果，建置標準系統檢測流程。

### **主題三：低副作用抗結核藥物研發及監測市售藥物品質**

團隊研究發現 NAT2 及 CES1 兩種代謝酵素之基因型組合與抗結核藥物誘發肝毒性的風險具相關性。對使用含 INH 藥物之病人，應篩檢高肝副作用風險之代表性基因組合，若確定結核病患屬高肝副作用風險病患則應密切觀察其肝功能變化，另外，也可藉此發現開發低肝副作用 INH 複方新藥，若能全面以低肝副作用 INH 新複方藥物取代現有之治療藥物，可望大幅避免病人因肝副作用必須停藥而增加抗藥性的風險。

經由篩選出 3 種成分體外抑制 XO 活性可達 70% 以上抑制率，10 種成分體外抑制 XO 活性可達 30% 以上抑制率。且列於美國 FDA Generally Recognized as Safe (GRAS) 資料庫中，安全無虞，未來可應用本計畫所新發現之 XO 體外活性抑制劑做更多進一步之體內研究。HUCHE033 於過去計畫已發現其為 amidase 有效抑制劑，而在本年度計畫更進一步發現其亦具有

抑制 xanthine oxidase 之效果，與 PZA 併用可同時抑制其代謝途徑中兩種產生毒性代謝物之路徑，未來使用 PZA 作為抗結核病藥物的同時可考慮把 HUCHE033 合併使用，以減少 PZA 所造成的肝損傷。

而由 TB 臨床患者尿液檢品瞭解 PZA 及其相關毒性代謝物 PA、5-OH-PA 與 PZA 藥物肝毒性之相關性後，並利用 PZA 併用相關代謝酵素 amidase 抑制劑，未來可進一步利用安全可食用相關代謝酵素 amidase 抑制劑，開發出低副作用 PZA 新劑型，改善病人排斥服用抗結核藥物的意願，病人願意服用抗結核藥物藥，落實結核病防治，降低結核病患人數，達到結核病防治的目標。當瞭解 xanthine oxidase 對偶基因多型性與 PZA 肝毒性之風險，或許可進一步研發出 xanthine oxidase 對偶基因 SNP 分析套組(kits)，或深入了解肝腎功能與抗結核藥物肝毒性之間關係，以提供未來醫師在給予抗結核藥物用藥之建議與參考。

針對國內使用量最大之 Isoniazid 單方產品 H02 於健康受試者進行藥動學比較，結果發現最高血中濃度 Cmax 顯著低於對照藥品，且 90%信賴區間下限低於 0.8，未符合生體相等性標準。而國內廠商製造之 Isoniazid 及 Rifampicin 二合一製劑 Rx-01 之溶離試驗結果顯示，其藥物釋放速度較對照藥緩慢，其中 Rifampicin 之溶離結果未達目前法規標準。本研究目前持續進行 RX-01 之生體可利用率比對，監測其藥物品質是否符合法規。建議對於如結核病等重大疾病之用藥應定期監測用藥品質，以確保藥物安全有效，並協助醫護人員做出最適切的治療選擇，以符合加強研究，儘速治癒，切斷感染鍊之結核病十年減半計畫總目標。

#### **主題四：探討結核病疾病模式、發病機制與潛伏結核感染治療成效之探討**

由於 50 歲以上的糖尿病人、糖尿病發病年齡在 50 歲以上者或糖尿病

發病時間超過 10 年者，為潛伏結核感染的高危險群。研究團隊針對這一族群之病患，利用 IGRA 分析以 QFT-IT method 檢測方法找出其中潛伏結核感染之個案，持續追蹤或施行預防性藥物治療，以達到預防糖尿病高危險群發生肺結核感染之目的。

此外，慢性腎衰竭以及長期接受透析的結核病的好發危險族群，潛伏結核感染的篩檢，是早期診斷給予預防性治療或對該患者提高警覺的第一步，本研究是在台灣多醫院之慢性腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析之患者其潛伏性結核感染的盛行率約為 24%，高於慢性腎衰竭尚不需透析的患者的 11%。總體來說，潛伏性結核感染的預測因子為年齡較長、曾有結核病的病史以及較高的白蛋白濃度。在年齡大於 50 歲後，潛伏結核感染盛行率上升。可建議在資源有限之下，優先針對年紀大於 50 歲以上、有過去結核病史以及正常白蛋白濃度個案視為優先篩檢對象。在潛伏結核感染患者的追蹤評估中，6 個月中有 41% 會陰轉，其中 67% 初始的 QFT-GIT 的反應值為  $<0.93$  IU/ml。可建議在資源有限之下，QFT-GIT 中的 TB 抗原刺激的 interferon-gamma 濃度為  $< 0.93$  IU/ml 時，不用再檢測，因為陰轉的機會相當高。

經由研究顯示合併潛伏結核感染的肺癌病人的結核病發病率是同年齡的一般族群的 17 倍，若再配合抽菸、男性等已知的臨床危險因子，應該可以更有效地從肺癌病人中找出將來發生肺結核的高風險族群，增加病人及臨床醫師進行潛伏結核感染治療的意願。其他有待解決的問題還包括：究竟這些病人若接受預防性治療將來發病的情形如何，治療後發生肝功能異常的比例為何，預防的效果有多少，這些都需要有本土化的資料來瞭解我們病人的特性。

因臺灣類風濕性關節炎患者之丙型干擾素釋放試驗陽性率約為 14%。而其中接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療者，IGRA 陽性者發生活動性結核病之風險約為 4%(追蹤一年之初步結果)。多次 IGRA 檢驗發現有不少的 Conversions 及 Reversions，其所代表的臨床意義尚不清楚。若將 Conversion 視為新近感染的指標，則意謂此一族群病人即便初次丙型干擾素釋放試驗結果為陰性，仍需要接受後續追蹤丙型干擾素釋放試驗。而不低的 Reversion rate(21.4%)使得以丙型干擾素釋放試驗陽性來當作 LTBI 治療依據的正當性產生疑問，有待後續更長的追蹤以釐清其與結核病發病風險之關係。待日後對個案作更長的追蹤，可對於此一問題提供部分解答。

本研究亦發現雖然血液腫瘤病患的白血球變動非常大，然而克肺癆檢驗仍然可以提供非常好的結核病的診斷輔助。病患若有結核病發時，克肺癆檢驗皆呈現陽性反應，若能落實此族群的克肺癆的檢查，在病患尚未發病前，就進行 INH 九個月潛隱性結核的治療，就可避免這些結核病的發生。而 IP-10 則是 QFT-GIT 非常好的輔助細胞激素，可協助臨床醫師早期發現結核病發，早期治療，以避免進一步的散播。

#### **主題五：建構山地鄉及其接觸者加強防治模式**

山地鄉結核病的發生率依然很高，接觸者檢查可以發現不少病人 48 位 (1.11%，花蓮縣)。社區篩檢可以早期發現結核病病人，確診個案的治療成功率達 90.2%;而南投縣山地鄉目前亦發現了 25 位結核病患，達到 1.12%的結核病發現率，結核病的完治率達到 91.3%。建議對於結核病高傳染地區：如山地區；增加指標個案接觸者的人數，提高個案發現率。接觸者檢查項目增加 QuantiFERON (QFT) 的檢驗，提高潛伏性結核病感染個案數，降低結核病的發病率。快速診斷的工具，如 Xpert MTB/RIF

assay，用於山地鄉有更快及更好的找出結核病人。將結核菌株做分子分型，更加了解結核菌在山地鄉的流行現況，作為防疫上的參考依據。

#### **主題六：最適化結核病檢測流程及提升國內認可檢驗機構品質**

目前於台灣北區(三軍總醫院)及南區(台南胸腔病院)所建立之快速檢測(GenoType)抗藥性結核菌之檢驗室，進行全國各級醫院及衛生局後送之失落、失敗、復發、MDRTB 接觸者、高盛行率地區、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者之個案檢體檢測。執行至今，平均每月執行 GenoType 約 125 件檢體而 GeneXpert 約 71 件檢體，符合全年總計應執行約 2000 件檢體(1500 件 GenoType，500 件 GeneXpert)之要求。GenoType MTBDRplus 快速檢測在 RIF 或 INH 單一抗藥之檢測能力比傳統藥敏要佳，在痰液抹片陽性檢體中，已有非常好的能力可以偵測 MDR-TB 檢體，唯獨在痰液抹片陰性檢體的效能較差。本年度之計畫已針對痰液 TB 菌較少的檢體，改用 Xpert MTB/RIF 試劑，針對抹片陰性檢體的陽性率從 8.19% 上升至 13.58%。由於 Xpert MTB/RIF 的報告是以傳真的方式傳送，經常有送驗單位反應傳真資料不清楚、遺失、未收到報告、衛生局無報告等問題，建議是否可以傳染病通報系統登錄報告，在備註欄內說明檢驗方法，取代以傳真方式傳送報告。有送驗單位反應 GenoType MTBDRplus 快速檢測結果為陰性報告，但該院檢驗科自行執行的分子檢測為陽性報告，詢問結果之正確性。由於方法學的關係，GenoType MTBDRplus 快速檢測的目的並不是要知道檢體中是否有結核分枝桿菌，目的是要知道結核分枝桿菌是否具有特殊突變導致的抗藥性，這必須在檢驗報告中特別說明，結核分枝桿菌未檢出的結果，不可當作判定此檢體沒有結核分枝桿菌之依據。

實驗室品質監測與人員認證的結論與建議如下：

1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證-人員的實作技能評估對於主辦單位而言有準備試劑、耗材及空間的壓力；但是對學員而言，普遍都是給予正面肯定意見，因為可以直接就實際作業狀況進行面對面討論，故有持續辦理的意義。今年度的訓練計畫，受限於區域參考實驗室專家委員的人力及試劑材料的準備因素，每家認可實驗室的結核菌分子檢驗執行人員約有 2-3 人接受訓練，這些人員應有能力成為實驗室內種子人員，進行其他新進人員的訓練，故明年度計畫應繼續目前多數實驗室較困擾的結核藥敏試驗。

2. 外部抽片複閱-因配合計畫進行的原因，二次抽片為連續進行，從結果中我們發現，所以除了抹片品質中的抹片大小有明顯改善外，其他項目包括抹片的適當厚度及抹片閱片品質亦有一定進步，故經由 EQA 之機制，32 家實驗室之結核抹片品質均有明顯提升。另外，統計發現 2012 年 1-6 月、6-12 月及 2013 年 1-6 月三段期間，認可實驗室之結核抹片陽性率，分別為 4.93%(14,354/290,951 )、5.54%(15,018/271,274)及 5.79%(15,444/266,757)，呈上升之勢，顯見此外部抽片系統之建立的確具有其效益，應持續作長期的監控，以提昇結核認可實驗室的品質。值得注意的是，在此次的閱片結果中，使用螢光法之實驗室，明顯有較高的敏感性及正確率，故對於後續的品質監控計畫，應更積極的對於單獨使用複紅染色法，尤其當每日的抹片操作量達一定的程度之實驗室，進行輔導與建議，促使發展螢光法取代複紅染色法，增加時效及抹片的敏感性。

3. 認可實驗室現場品質訪視-此次現場訪視對象為已經通過傳染病認可檢驗機構之單位，其作業程序文件已經通過疾病管制局審查，且部分實驗室也已通過國內外醫學實驗室認證，但仍有較細微的缺失，顯示就單一結核菌檢驗為目的的訪視，可以觀察的細節較多，對於實驗室應有所幫助。

今年度訪視中，鮮有去年度訪查的缺失再呈現，表示大多實驗室都有針對缺失進行實質的改善；二個年度的計畫，訪視重點已經涵蓋檢體前處理、鑑定及分子檢驗，明年應針對此二年度累積缺失再追蹤外，隨著教育訓練重點移轉到藥敏，則所有結核菌檢驗的重要流程皆在本計畫中被檢視。

4. 品質指標監控-品質指標收集後，最重要的工作是分析解讀後找到改善的方向。目前的指標判讀礙於人力與時間壓力，無法在公開會議討論前收集到各實驗室的說明，故也無法即時了解實驗室的回應。未來在指標收集時，希望改變作法，請各實驗室可以以閾值為標準，先行說明未達到閾值的可能原因，則指標在彙集整理時可以將原因納入考量，降低異常的比例。區域參考實驗室可以就判讀為異常之表現，適時的給予輔導與協助。

5. NTM 分型鑑定-由分析中發現北中南三區其分離之 NTM 主要的菌種分佈相近，但各種 NTM 的分佈在三個認可實驗室各有不同的消長，這是否是有意義的改變，仍需後續時間觀察。在治療方面，NTM 不同於 MTBC，其治療的藥物組合需根據感染的菌種而定，如 *M.abscessus* 是已知抗藥性很強之菌株，所以 NTM 的分離與鑑定將會越來越重要。

6. 群聚檢體檢驗-分子檢驗用於群聚個案雖可以快速檢測鑑定 MTBC 以及檢測抗藥基因，提供臨床診斷治療參考資訊，但是目前使用試劑的效能也需詳加評估，包括檢體抑制物問題以及檢測的敏感度。

此計畫執行二年，可以從指標的表現看到具體成果，未來若將最困難的藥物感受性試驗納入第三年訪視及教育訓練的範圍，則實地訪查的範圍將涵蓋所有結核菌檢驗的重要步驟，預計可再提升各結核菌實驗室的檢驗品質。

## 柒、計畫重要研究成果及具體建議

### 一、新發現或新發明

- (一) 以標準 HREZ 四種藥物處方完治的比率逐年提高，同時復發率自 1997 年後逐年降低至 2008 年之 1.3%。建議未來應加強臨床標準 HREZ 四種藥物指引。
- (二) 針對對於不同的結核病族群，最佳的療程時間不同。建議在特殊族群，最佳的療程應該是 9 個月或 12 個月。
- (三) 發現我國 TB 高危族群潛伏結核感染者中，糖尿病罹病時間超過 10 年者其 QFT-IT 陽性之機會是新診斷糖尿病者的 1.6 倍。
- (四) 針對我國長期洗腎透析患者建議優先針對年紀大於 50 歲以上、有過去結核病史及正常白蛋白濃度個案應納為優先篩檢對象。
- (五) 確認「直接痰檢」試劑的兩種最佳化蛋白質組合與 cut-off value 條件，結合明年 ICT 平台開發，將可取代 AFS 痰塗片做為大規模篩檢第一線工具。
- (六) 開發「結核菌自動鏡檢」並搭配成功開發一次能掃描六片的連續載台系統，能提高辨識速率達三十六倍以上，每片檢體掃描時間可縮短至 3 分鐘以內。
- (七) 發現國內市售之 Isoniazid 及 Rifampicin 二合一製劑中 Rifampicin 之溶離結果未達目前法規標準，需再行改善以減少治療失敗。
- (八) 瞭解 Pyrazinamide 造成副作用之可能機轉，有助開發低副作用高劑量 Pyrazinamide 新劑型。
- (九) 肺癌病人之 TB 發病率是同年齡一般族群的 17 倍，可再配合抽菸、男性等已知的臨床危險因子，能有效找出高風險族群。
- (十) 接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療者，IGRA 陽性者發生活動性結核病之風險約為 4%(追蹤 2 年之結果)。

## 二、對醫藥衛生政策之具體建議

- (一) 對於不同的結核病族群，最佳的療程時間不同。應該進一步進行成本效益分析，了解是否在某些特殊族群，最佳的療程應該是 9 個月或甚至是 12 個月，而非傳統的 6 個月。
- (二) 發現 17 種結核菌生長時產出之特定 VOC，對未來發展非侵襲性之結核診斷工具俱有參考價值。
- (三) 未來疾管局應建議醫療院所或 TB 合約實驗室，可使用「自動鏡檢系統」代替人工進行全玻片之判讀，並透過數位影像結果存檔備查，提供未來實驗室品質提升與疾管局查核之用。
- (四) 國內使用量最大之 Isoniazid 單方產品 H02 於健康受試者進行藥動學比較，未符合生體相等性標準。而國內廠商製造之 Isoniazid 及 Rifampicin 二合一製劑 Rx-01 之溶離試驗結果顯示，其藥物釋放速度較對照藥緩慢，其中 Rifampicin 之溶離結果未達目前法規標準。
- (五) 50 歲以上的糖尿病人、糖尿病發病年齡在 50 歲以上者或糖尿病發病時間超過 10 年者，為潛伏結核感染的高危險群。可針對這一族群之病患，利用 IGRA 找出其中潛伏結核感染之個案、追蹤或施行預防性藥物治療預防肺結核感染。
- (六) 類風濕性關節炎患者中約有 14% 的人可能有潛伏性結核感染，此類患者因長期接受免疫抑制藥物治療有較高的風險得到活動性結核。
- (七) 血液腫瘤病患若有結核病發時，克肺癆檢驗皆呈現陽性反應，

若能落實此族群的克肺癆的檢查，在病患尚未發病前，就進行 INH 九個月潛隱性結核的治療，就可避免這些結核病的發生。

### 三、對民眾具教育宣導之成果

- (一) 結核病完治後，並非終身免疫，反而是再次發病的高危險群，應該更注意結核病相關的症狀，並且定期追蹤、篩檢，以早期診斷、早即治療結核病復發。
- (二) 瞭解常用第一線抗結核藥物 Pyrazinamide 其毒性代謝物造成副作用之可能機轉後，可進一步教育病人服用 Pyrazinamide 等抗結核藥物的方式，落實結核病防治，降低結核病患人數，達到結核病防治的目標。
- (三) 山地鄉結核病的發生率依然很高，團隊針對東部、南部山地鄉篩檢超過 6,533 例接觸者、確診 79 位發病，發現率可超過 1.11%。經由接觸者檢查可以發現不少病人，鼓勵民眾瞭解結核病接觸者檢查的必要性。
- (四) 本計畫發現我國 TB 高危險族群潛伏結核感染者中，糖尿病罹病時間超過 10 年者其 QFT-IT 陽性之機會是新診斷糖尿病者的 1.6 倍。可依此加強此類高危險族群病人，定期赴院進行後續追蹤、篩檢以預防結核病復發。

## 捌、成果產出

### (一) 期刊

1. Lee CH, Lee MC, Shu CC, et al: Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:194
2. Lee MC, Lee CH, Shu CC, et al: The impact of diabetes mellitus and its control on the development of tuberculosis: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2013;22:995-1003
3. Wu VC, Wang CY, Lee CH, et al: Increased risk of active tuberculosis following acute kidney injury: a nationwide, population-based study, *PLoS One* 2013;8:e69556
4. Lien YC, Wang JY, Lee MC, et al: Urinary tuberculosis is associated with the development of urothelial carcinoma but no renal cell carcinoma: a nationwide cohort study in Taiwan. *Br J Cancer* 2013, in press
5. Travell JG, Rinzler S, Herman M: Pain and disability of shoulder and arm. *J Am Med Asso*
6. 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生之副作用. *Pharmacogenetics & genomics* (submitted)
7. High prevalence of latent tuberculosis in type 2 diabetes TY Shih, P Yang, WL Chang, NC Wang, CC Lu, OYP Hu: Xanthine Oxidase Polymorphisms and Susceptibility to Anti-tuberculosis Drugs-induced Hepatitis. *AM J Gastroenterol*, 2013
8. Chin-Chung Shu, Vin-Cent Wu, Feng-Jun Yang, Chia-Lin Hsu, Sung-Ching Pan, Jann-Yuan Wang, Jann-Tay Wang, Chong-Jen Yu, Li-Na Lee. Dynamic changes in positive. *J Infect*, 2013 interferongamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study .
9. Feng JY, Huang SF, Lee MC, Ting WY, Chen YC, Lin YY, Lee

YC, Su WJ. Characteristics of IFN- $\gamma$  responses in IGRA among pulmonary TB suspects in a TB-endemic area. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Sep;77(1):46-52.

10. Feng JY, Huang SF, Ting WY, Lee MC, Chen YC, Lin YY, Lee YC, Su WJ. Impact of cigarette smoking on latent TB infection: is age what matters? *Eur Respir J*. 2013 Sep 26.

(二) 簡報

11. Investigating the Long-Term Interaction among Pulmonary Tuberculosis & Chronic non-Communicable Diseases with the Taiwan National Health Insurance Research Database.(健康資料應用研究分享會, 2013/10/2、臺大醫學院基礎教學大樓 101 講堂)

(三) 海報

12. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis and risk of nosocomial transmission among intensive care units: a national surveillance in Taiwan. (The 18th Congress of the Asia-Pacific Society of Respiriology, Yokohama, Japan)

13. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Wang JY, Lee LN, and Yu CJ. Conversion and Reversion of Latent Tuberculosis Infection in Dialysis Patients, (American Thoracic Society 2013 annual \_meeting )

14. 吳竹蘭、游雅言、林正修、盧柏樑、郭安靜、林奇勇、楊淵傑、周如文-立結核抹片外部抽片及結核菌人員能力認證系統提昇結核實驗室品質 The 11th Chines Laboratory Medicine Conference. 12th~15th April, 2013, Macau, China (PO-016)

15. 游雅言、吳竹蘭、林正修、盧柏樑、郭安靜、林奇勇、楊淵傑、周如文-臺灣結核病認可實驗室品質指標調查與改善。社團法人台灣醫事檢驗學會 28th 年會, Nov.2-3 2013,台北。

16. "楊淵傑、盧柏樑、郭安靜、吳竹蘭、林奇勇、林正修、游雅言、周如文-建立結核抹片外部抽片提昇結核實驗室品質。社團法人台灣醫事檢驗學會 28th 年會, Nov.2-3 2013,台北。

17. 林奇勇、林正修、郭安靜、吳竹蘭、楊淵傑、盧柏樑、游雅言、周如文-2013 年全國結核病認可實驗室品質監測與人員認證計畫-結核菌認可實驗室現場訪視結果分析。社團法人台灣醫事檢驗學會 28th 年會，Nov.2-3 2013,台北。

(四) 專利

18. 結核菌全自動顯微鏡檢與判讀之實證研究

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

20. TY Shih, P Yang, WL Chang, NC Wang, CC Lu, OYP Hu:  
Xanthine Oxidase Polymorphisms and Susceptibility to Anti-tuberculosis  
Drugs-induced Hepatitis

21. Use quantiferon-TB gold in tube to predict latent TB in  
hematologic malignancy patients in central Taiwan. Eur Respir J. 2013

## 玖、參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局，結核病防治工作手冊。2002。
2. 行政院衛生署疾病管制局：90年結核病防治年報。2003。
3. 周崧菁，結核病之流行病學研究：以台灣省慢性病防治局為例。台灣大學公共衛生學系碩士論文，1998。
4. <http://www.zskxg.com/shengming/jiangzhuo-8.htm>
5. 張智仁，台灣糖尿病的盛行率及其相關因素之省思。糖尿病家族，2002；3：4-7。
6. 郭清輝，糖尿病慢性併發症。台北市醫師公會會刊，2002；46：17-20。
7. 龔佩珍，糖尿病對結核病之相對危險性及合併糖尿病結核患者之需求調查-以中部地區為例。行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫，2004。
8. 高瑋蘋. 台灣原住民結核病問題的形成：一個歷史的分析。國立成功大學公共衛生研究所碩士論文，2010年1月。
9. 索任. 原住民肺結核問題的探討. 原住民傳統醫療 vs 現代醫療，臺灣原住民文教基金會，2001。
10. 李仁智. 山地鄉結核病傳染模式之調查研究。行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫，2004。
11. 李永盛. 高發病地區家族特性結核病傳染模式探討。行政院衛生署疾病管制局九十六年度科技研究發展計畫，2007。
12. 李如萍、邱艷芬. 肺結核病人的服藥遵從性。護理雜誌 1998;45:63-68。
13. 陸坤泰主編：結核病診治指引，第三版。臺北，行政院衛生署疾病管制局，2008。
14. Centers for Disease control, ROC (Taiwan) Taiwan tuberculosis control report 2010. <http://www2.cdc.gov.tw/public/Data/9123117163971.pdf>
15. 結核病十年減半全民動員第二期計畫，行政院衛生署，2011
16. 行政院衛生署統計資料. 民國 97 年 結核病確定病例--按山地鄉別分 (表 79) [www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=73655](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=73655) (access on 07/10/2011)
17. 行政院衛生署統計資料. 民國 98 年 結核病確定病例--按山地鄉別分 (表 53) [www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=77881](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=77881) (access on 07/10/2011)
18. 行政院衛生署統計資料. 民國 99 年 結核病確定病例--按山地鄉別分 (表 57) [www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81563](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81563) (access on 07/10/2011)
19. 行政院衛生署統計資料. 民國 99 年結核病確定病例—按地區別分 (表 55) [www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81561](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81561) (access on 07/10/2011)
20. 衛生福利部疾病管制署. 結核病防治工作手冊-第二版 2012.12.13
21. 陳照惠: Factor Determining the Failed Treatment for Aboriginal Tuberculosis

- Patients .2007; [中國醫藥大學醫務管理學系碩士班學位論文](#)
22. 行政院衛生署疾病管制局「傳染病檢驗及檢驗機構管理辦法」,2008年7月。
  23. Blanc L, Falzon D, Fitzpatrick C, Floyd K, Garcia I, Gilpin C, et al. Global tuberculosis control 2010. Available from:  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf).
  24. Chang FY, Shi WY, Lin T, Chou JH, Chen YH, Chuang JH, et al. Taiwan Tuberculosis Control Report 2010. Taipei: Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C (Taiwan); 2010.
  25. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1971;103(5):625-40. Epub 1971/05/01.
  26. Chung KP, Chen JY, Lee CH, Wu HD, Wang JY, Lee LN, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(4):549-56. Epub 2011/06/10.
  27. Lambert M-L, Hasker E, Deun AV, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *The Lancet Infectious Diseases.* 2003;3(5):282-7.
  28. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC medicine.* 2011;9:81. Epub 2011/07/05.
  29. WHO report on the tuberculosis epidemic. Stop TB at the source. Geneva: WHO; 1995.
  30. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *Bmj.* 2008;336(7642):484-7. Epub 2008/02/06.
  31. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS medicine.* 2006;3(10):e384. Epub 2006/10/06.
  32. Bureau of National Health Insurance. The National Health Insurance Statistics. 2011 [updated 2011/3/25]; Available from:  
[http://www.nhi.gov.tw/English/webdata/webdata.aspx?menu=11&menu\\_id=296&webdata\\_id=1942&WD\\_ID=296](http://www.nhi.gov.tw/English/webdata/webdata.aspx?menu=11&menu_id=296&webdata_id=1942&WD_ID=296).
  33. Guidelines for ATC and DDD assignment 2011. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2010. Available from:  
<http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>.
  34. Luh K-T, editor. Taiwan Guidelines for TB Diagnosis and Treatment. 4th ed. Taipei,

- Taiwan: Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan); 2011.
35. Public Assistance Act. 7th ed. Taipei, Taiwan (R.O.C): Ministry of the Interior; 2010.
  36. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, Menzies D. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50(9):1288-99.
  37. WHO REPORT 2011 | GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL.
  38. Ebert, D.L., and K. N. Olivier, Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am*, 2002. 16: p. 221–233.
  39. Gopi A, M.S., Sharma SK, Sahn SA, Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 2007. 131: p. 880–889.
  40. Yuen, K.Y., Yam, W.C., Wong, L.P., Seto, W.H., Comparison of two automated DNA amplification systems with a manual onetube nested PCR assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol*, 1997. 35: p. 1385–1389.
  41. Ehsan Aryana, M., AhmadFarajzadeha, Kris Huygenb, PabloBifanib,1, Seyed-LatifMousavic, AbolfazlFatehd, Abbass Jelodare, Mohammad-MehdiGouyaf, MartaRomanob, A novel and more sensitive loop-mediated isothermal amplification assay targeting IS6110 for detection of Mycobacterium tuberculosis complex. *Microbiological Research*, 2010. 165: p. 211—220.
  42. KATSIMPOULA, GEORGIOS S. PAPAETIS, KATERINA DIMAKOU, Sputum Adenosine Deaminase Activity in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer. *Adv Clin Exp Med*, 2007. 16(4): p. 533–535.
  43. Hongxiu Wang, J.Y., Jinghui Yang, Rongliang Gao, Jinming Liu, Clinical diagnostic utility of adenosine deaminase, interferon-g, interferon-g-induced protein of 10 kDa, and dipeptidyl peptidase 4 levels in tuberculous pleural effusions. *h e a r t & l u n g*, 2011: p. 1-6.
  44. Y. R. Fu, Z.J.Y., S. Z. Guan, S. Y. Zhang and M. Li, Proteomic analysis of sputum in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*, 2012.
  45. G. R. Tintinger, J.J.v.d.M., H. Fickl, P. Rheeder, C. Feldman, R. Anderson, Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in sputum of patients with community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011. 11.
  46. Henrik Mueller, K.C.F., Klaus Magdorf, Christian A. Ganoza, Ulrich Wahn, Ute Guhlich, Cornelia Feiterna-Sperling, Stefan H. E. Kaufmann, Granulysin-Expressing CD4+ T Cells as Candidate Immune Marker for Tuberculosis during Childhood and Adolescence. *PLoS ONE*, 2011. 6(12).

47. Javier O. Jurado, V.P., Ivana B. Alvarez, Delfina Peña, Ana I. Rovetta, Nancy L. Tateosian, Horacio E. Romeo, Rosa M. Musella, Domingo Palmero, H. Eduardo Chuluyán and Verónica E. García, IL-17 and IFN- $\gamma$  expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 2012. 91(6): p. 991-1002.
48. B. Yang, X.W., H. Li, G. Li, Z. Cao and X. Cheng, Comparison of loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Letters in Applied Microbiology*, 2011. 53: p. 525–531.
49. STEADHAM, J.E., Reliable Urease Test for Identification of Mycobacteria. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 1979. 10(2): p. 134.
50. “Diagnostics for tuberculosis Global demand and market potential,” World Health Organization (WHO) on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2006
51. Martin Guillerm, Martine Usdin, and James Arkininstall, “Tuberculosis diagnosis and drug sensitivity testing: An overview of current diagnostic pipeline,” *Essential Medicines*, 2006
52. Genna Rollins, “Beyond Breathalyzers, What Clinical Niche Will Breath Tests Fill?”, *Clinical Laboratory*, Vol. 37, No. 5, 2011
53. B. Buszewski, M. Keszy, T. Ligor, and A. Amann, “Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases” *Biomedical Chromatography*, 21, pp. 553–566, 2007
54. Peter J. Barnes, Raed A. Dweik, Arthur F. Gelb, Peter G. Gibson, Steven, “A Comprehensive Review Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases,” *Chest*, Vol. 138, pp. 682-692, 2010
55. Sergei A. Kharitonov, and and Peter J. Barnes, “Exhaled Markers of Pulmonary Disease,” *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 163, pp. 1693–1722, 2001
56. Gang Peng<sup>1</sup>, Ulrike Tisch, Orna Adams, Meggie Hakim, Nisrean Shehada, Yoav Y. Broza, Salem Billan, Roxolyana Abdah-Bortnyak, Abraham Kuten, and Hossam Haick, “Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles.” *Nature Nanotechnology*, 2009
57. T.-K. A. Chou, S.-C. Chu, C.-S. Cheng, C.-L. Young, C.-L. Huang, and L.-P. Wang, “Portable Sub-ppbv VOC Analysis System for Breath Test Applications,” *Breath Analysis Summit Conference*, Parma, Italy, 2011
58. [1] Veropoulos K, Campbell C and Learnmonth G, Image processing and neural computing used in the diagnosis of tuberculosis. *IEE Colloquium on Intelligent Methods in Healthcare and Medical Applications* 1998;1–4.

59. Forero MG, Sierra EL, Alvarez J, Pech JL, Cristóbal G, Alcalá L, and Desco M . Automatic sputum color image segmentation for tuberculosis diagnosis. *Proceedings of SPIE* 2001;4471: 251–261.
60. Forero MG, Sroubek F, Alvarez J, Malpica N, Cristóbal G, Santos A, Alcala L, Desco M and Cohen L, Segmentation, autofocusing and signature extraction of tuberculosis sputum images. *Proceedings of SPIE* 2002; 4788:171–182.
61. Forero MG, Sroubek F and Cristóbal G, Identification of tuberculosis bacteria based on shape and color. *Real-Time Imaging*2004; 10:251–262.
62. Forero MG, Cristóbal G, Automatic identification of Mycobacterium tuberculosis by Gaussian Mixture Models. *Journal of microscopy* 2006; 223: 120–132.
63. Costa MG, Marly Filho CF, Sena JF, Salem J and de Lima MO, Automatic identification of mycobacterium tuberculosis with conventional light microscopy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference* 2008; 382–385.
64. Reinhard E, Ashikhmin M, Gooch B and Shirley P, Color transfer between images. *IEEE Computer Graphics and Applications* 2001;21:34–41.
65. Sun YN, Wang YY, Chang SC, Wu LW and Tsai ST, Color-Based Tumor Tissue Segmentation for the Automated Estimation of Oral Cancer Parameters. *Microscopy Research and Technique* 2009; 73:5-13.
66. Linde Y, Buzo A and Gray RM, An Algorithm for Vector Quantizer Design. *IEEE Transactions on Communications* 1980; 28:84-95.
67. Dempster A P, Laird NM and Rubin DB, Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 1977; 39:1-38.
68. Mark G, Nasser K and Katie RH, Low-Light Auto-Focus Enhancement for Digital and Cell-Phone Camera Image Pipelines. *IEEE Transactions on Consumer Electronics* 2007; 53: 249-257.
69. Ku LC, Auto Focusing under Microscopic Views. *Proc. IEEE Workshop on Signal Processing Systems* 2007.
70. Pal R., et al. Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 636-9.
71. Durand F., et al. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Rationale for monitoring liver status. *Drug Safety.* 1996; 15: 394–405.
72. Maddrey WC., et al. Isoniazid hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 1–12.
73. Black M., et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology.* 1975; 69: 289–302.

74. Girling D., et al. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs*. 1982; 23: 56–74.
75. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN ., et al. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide induced liver injury in an area endemic for hepatitis. *B. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12: 87–91.
76. Yi-Shin Huang., et al. Cytochrome P450 2E1 Genotype and the Susceptibility to Antituberculosis Drug – Induced Hepatitis ; American Association for the Study of Liver Diseases. 2003; 37: 924-930.
77. Mitchell JR., et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181-192.
78. Farrell GC., et al. Drug-induced acute hepatitis. In: Farrell GC, ed. *Drug-induced liver disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994; 247-299.
79. Ryan DE., et al. Characterization of a major form of rat hepatic microsomal cytochrome P-450 induced by isoniazid. *J Biol Chem*. 1985; 260: 6385-6393.
80. Bidyut Roy., et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 ‘null’ mutation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001; 16: 1033–1037.
81. David P., et al. Functional Divergence in the Glutathione Transferase Superfamily in Plants. *J Biol Chem*. 2002; 177: 30859–30869.
82. Keiding S, Johansen S, Winkler K. Hepatic galactose elimination kinetics in the intact pig. *Scand J. Clin. Lab Invest*. 1982; 42: 253-259.
83. Lindskov J. The quantitative liver function as measured by the galactose elimination capacity. I. Diagnostic value and relations to clinical, biochemical, and histological findings in patients with steatosis and patients with cirrhosis. *Acta Med. Scand*. 1982; 212: 295-302.
84. Tang HS, Hu OY. Assessment of liver function using a novel galactose single point method. *Digestion* 1992; 52: 222-231.
85. Hu OY, Tang HS, Chang CL. The influence of chronic lobular hepatitis on pharmacokinetics of cefoperazone--a novel galactose single-point method as a measure of residual liver function. *Biopharm Drug Dispos* 1994; 15: 563-576.
86. Hu OY, Hu TM, Tang HS. Determination of galactose in human blood by high-performance liquid chromatography: comparison with an enzymatic method and application to the pharmacokinetic study of galactose in patients with liver dysfunction. *J. Pharm. Sci*. 1995; 84: 231-235.
87. Hu OY, Tang HS, Sheeng TY, Chen TC, Curry SH. Pharmacokinetics of promazine in patients with hepatic cirrhosis--correlation with a novel galactose single point method. *J.*

- Pharm. Sci. 1995; 84: 111-114.
88. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Service. 2003 pp5.
  89. Tygstrup N. The Galactose Elimination Capacity in Control Subjects and in Patients with Cirrhosis of the Liver. *Acta Med. Scand* 1964; 175: 281-289.
  90. Ryan DE, Ramanathan L, Iida S, Thomas PE, Haniu M, Shively JE, Lieber CS, et al. Characterization of a major form of rat hepatic microsomal cytochrome P-450 induced by isoniazid. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 6385-6393.
  91. Ekstrom G, Ingelman-Sundberg M. Rat liver microsomal NADPH-supported oxidase activity and lipid peroxidation dependent on ethanol-inducible cytochrome P-450 (P-450IIE1). *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 1313-1319.
  92. Sodhi CP, Rana SV, Mehta SK, Vaiphei K, Attri S, Thakur S, Mehta S. Study of oxidative stress in isoniazid-induced hepatic injury in young rats with and without protein-energy malnutrition. *J Biochem Toxicol.* 1996; 11: 139-146.
  93. Jasmer RM and Daley CL. Rifampin and Pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167, 809-812.
  94. Stout JE, et al., Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167, 824-827.
  95. Whitehouse LW, et al., Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm & Drug Dispos.*, 1987, 8, 307-318.
  96. Ichida K, et al., Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase): structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene.* 1993, 133, 279-284.
  97. Sakamoto N, et al., Identification of a new point mutation in the human xanthine dehydrogenase gene responsible for a case of classical type I xanthinuria. *Hum Genet.* 2001, 108, 279-283.
  98. Tostmann A, et al., Xanthine oxidase inhibition by allopurinol increases in vitro pyrazinamide-induced hepatotoxicity in HepG2 cells. *Drug Chem Toxicol.* 2010, 33, 325-328.
  99. Kudo M, et al., Functional characterization of human xanthine oxidase allelic variants. *Pharm Geno.* 2008, 18, 243-251.
  100. Graham SM, et al., Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? *Arch Dis Child.*

- 1998, 79, 274-278.
101. Pal R., et al. Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 636-9.
  102. Essential drugs. WHO Model List (revised December 1999) WHO Drug Information. 1999; 13: 249-262.
  103. The use of essential drugs: ninth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs). Geneva: World Health Organization, 2000. ReportNo.: WHO Technical Report Series, No. 895. Available from <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/trs/trs895.shtml> [Accessed 2002 Aug 14]
  104. Oluboyo PO, Erasmus RT: The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:135-138.
  105. Bloom JD: Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:38-41.
  106. Root HF, The association of diabetes and tuberculosis. *New Engl J Med.* 1934;210:78-127.
  107. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15: 603-622.
  108. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(1):65-9.
  109. Sester M, Sester U, Clauer P, Heine G, Mack U, Moll T, et al. Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 65(5):1826-34.
  110. Pai M, Zwerling A, Menzies D (2008) Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 149: 177-184.
  111. Simsek H, Alpar S, Ucar N, Aksu F, Ceyhan I, et al. (2010) Comparison of tuberculin skin testing and T-SPOT.TB for diagnosis of latent and active tuberculosis. *Jpn J Infect Dis* 63: 99-102.
  112. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America (2003) Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 52: 1-77.
  113. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, et al. (2001) Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 824-828.
  114. Dheda K, van Zyl-Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, et al. (2009) Utility of

- quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon- $\gamma$  for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 34: 1118-1126.
115. Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, Lugos MD, Hammond AS, et al. (2013) Interferon-gamma ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 439-445.
  116. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, et al. (2013) Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 206-211.
  117. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Hsu CL, Pan SC, et al. (2013) Dynamic changes in positive interferon-gamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study. *J Infect.*
  118. Ates G, Yildiz T, Ortakoylu MG, Ozekinci T, Erturk B, et al. (2011) Adapted T Cell Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Respiration.*
  119. Lee LN, Chou CH, Wang JY, Hsu HL, Tsai TH, et al. (2009) Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Clin Microbiol Infect* 15: 173-179.
  120. World Health Organization (2008) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
  121. Sorresso DJ, Mehta JB, Harvill LM, Bentley S (1995) Underutilization of isoniazid chemoprophylaxis in tuberculosis contacts 50 years of age and older. A prospective analysis. *Chest* 108: 706-711.
  122. World Health Organization Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing. Geneva. WHO/HTM/TB/2008.393.
  123. Feng JY, Su WJ\*, Chiu YC, Huang SF, Lin YY, Huang RM, Lin CH, Hwang JJ, Lee JJ, Yu MC, Yu KW, Lee YC. Initial Presentations Predict Mortality in Pulmonary Tuberculosis Patients - A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2011;6(9):e23715
  124. Yoo SS, Cha SI, Shin KM, Lee SY, Kim CH, Park JY, Jung TH. Bacterial pneumonia following cytotoxic chemotherapy for lung cancer: clinical features, treatment outcome and prognostic factors. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:734-70.
  125. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2008;9:982-992.
  126. Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Lee PY, Perng RP. Shortened survival of lung cancer patients initially presenting with pulmonary tuberculosis. *Jpn J Clin Oncol.*

- 1996;26:322-327.
127. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. 2010;15:220-240.
128. Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:560-568.
129. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:883-891.
130. Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2844-2850.
131. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340-354..
132. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood IGRA for Developing Active TB - An Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 27. [Epub ahead of print]
133. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-25.
134. Mardani M, Tabarsi P, Mohammadtaheri Z, Chitsaz E, Farokhzad B, Hadavand F, Gachkar L, Nemati K, Masjedi MR. Performance of QuantiFERON-TB Gold test compared to tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals in Iran. *Ann Thorac Med*. 2010;5:43-46.
135. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, Erkens C, Gebhard A, Borgdorff MW, Verver S. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J*. 2010;35:1346-1353.
136. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother*. 2009;15:143-155.
137. Shang S, Ordway D, Henao-Tamayo M, Bai X, Oberley-Deegan R, et al. (2011) Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis--evidence from in vivo and in vitro models. *J Infect Dis* 203: 1240-1248.
138. Horne DJ, Campo M, Ortiz JR, Oren E, Arentz M, et al. (2012) Association between smoking and latent tuberculosis in the U.S. population: an analysis of the National

- Health and Nutrition Examination Survey. PLoS One 7: e49050.
139. Oni T, Gideon HP, Bangani N, Tsekela R, Seldon R, et al. (2012) Smoking, BCG and employment and the risk of tuberculosis infection in HIV-infected persons in South Africa. PLoS One 7: e47072.
  140. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, et al. (2011) Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. J Thorac Oncol 6: 32-37.
  141. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, et al. (1987) Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. Br J Cancer 56: 501-504.
  142. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, et al. (2011) High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. J Biol Regul Homeost Agents 25: 213-220.
  143. Luo YH, Wu CH, Wu WS, Huang CY, Su WJ, et al. (2012) Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs. J Thorac Oncol 7: 299-305.
  144. Kim EY, Lim JE, Jung JY, Son JY, Lee KJ, et al. (2009) Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. BMC Infect Dis 9: 207.
  145. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003;48(8):2122-7.
  146. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345(15):1098-104.
  147. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum 2005;52(7):1986-92.
  148. Kuo S, Shi W, Lin T, Chow J, Chen Y, Chuang J. Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Taipei, 2009.
  149. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control

- 2010;59(RR-5):1-25.
150. Fong KS, Tomford JW, Teixeira L, et al. Challenges of interferon-gamma release assay conversions in serial testing of health-care workers in a TB control program. *Chest* 2012;142(1):55-62.
  151. Park JS, Lee JS, Kim MY, et al. Monthly follow-ups of interferon-gamma release assays among healthcare workers in contact with TB patients. *Chest* 2012.
  152. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host "sees"? *Immunol Res.* 2011 Aug;50(2-3):202-12.
  153. Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, Wessels G. Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr.* 2008 Jun;28(2):111-6.
  154. Rose DN. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Intern Med.* 2000 May 22;160(10):1513-21.
  155. Ruhwald M, Aabye MG, Ravn P. IP-10 release assays in the diagnosis of tuberculosis infection: current status and future directions. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012 Mar;12(2):175-87.
  156. Alsleben N, Ruhwald M, Russmann H, Marx FM, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma inducible protein 10 as a biomarker for active tuberculosis and latent tuberculosis infection in children: a case-control study. *Scand J Infect Dis.* 2012 Apr;44(4):256-62.
  157. Chen YC, Chin CH, Liu SF, Wu CC, Tsen CC, Wang YH, et al. Prognostic values of serum IP-10 and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis. *Dis Markers.* 2011;31(2):101-10.
  158. Frahm M, Goswami ND, Owzar K, Hecker E, Mosher A, Cadogan E, et al. Discriminating between latent and active tuberculosis with multiple biomarker responses. *Tuberculosis (Edinb).* 2011 May;91(3):250-6.
  159. Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jan;15(1):125-30.
  160. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Tsay W, Huang SY, Tang JL, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis.* 2011;11:324.
  161. Kyeong-Hee Kim, Sung-Won Lee, Won-Tae Chung, Byoung-Gwon Kim, and Jeong-Man Kim. et al. Serial Interferon-gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated with Immunosuppressive Agents. *Korean J Lab Med* 2011;31:271-278.

162. Khaled H. Mohamed, Manal M. Hashem, Samar M. Sharaf. Role of the QuantiFERON-TB gold in tube in ruling out tuberculosis in end stage renal disease patients receiving hemodialysis. *Egyptian J of Chest Diseases and Tuberculosis* Volume 61, Issue 3, July 2012, Pages 135–138 World Health Organization. Drug and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva, Switzerland : WHO, 2009. <http://www.who.int/tb/challenges/medr/en/index.html> Accessed December 2009.
163. Mazurek G H, Villarino M E. Guidelines for using the QuantiFERON® -TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR02).
164. Mazurek G H, Villarino M E. Guidelines for using the QuantiFERON® -TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR15)
165. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, et al. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6:934-937
166. Vordermeier HM, Chambers MA, Cockle PJ, et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following Mycobacterium bovis BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis. *Infect Immun* 2002; 70:3026-3032
167. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:443-450
168. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:339-345
169. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099–104.
170. Mazurek G H, Villarino M E. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection- United States, 2010. Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR05).
171. WHO report: Global tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7)  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf)
172. Yu MC, Bai KJ, Chang JH, Lee CN.: Tuberculosis incidence and mortality in aboriginal areas of Taiwan, 1997-2001. *J Formos Med Assoc.* 2004 Nov; 103 ( 11 ) :817-23.

173. Schneider E.: Tuberculosis among American Indians and Alaska Natives in the United States, 1993-2002. *Am J Public Health*. 2005; May 95 ( 5 ) :873-80.
174. 高瑋蘋. 台灣原住民結核病問題的形成：一個歷史的分析。國立成功大學公共衛生研究所碩士論文，2010年1月。
175. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. :Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest* 1997;111:1168-1173
176. Christopher Dye and Brian G. Williams: Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J. R. Soc. Interface* 2008; 5:653–662
177. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, finding. WHO report. Geneva: World Health organization; 2006.
178. Al-Ateah SM, Al-Dowaidi MM, El-Khizzi NA.: Evaluation of direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and non-respiratory clinical specimens using the Cepheid Gene Xpert system. *Saudi Med J*. 2012; Oct 33(10):1100-5.
179. Akpaka, P. E., S. Baboolal, D. Clarke, L. Francis, and N. Rastogi. 2008. Evaluation of methods for rapid detection of resistance to isoniazid and rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected in the Caribbean. *J Clin Microbiol* 46:3426-8.
180. Barnard, M., H. Albert, G. Coetzee, R. O'Brien, and M. E. Bosman. 2008. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 177:787-92.
181. Betty, A., F. Daniel, and S. Alice. 1998. *Mycobacterium* : Specimen processing, *Diagnostic Microbiology* 10th eds., . Missouri, Mosby:725-727.
182. Brossier, F., N. Veziris, A. Aubry, V. Jarlier, and W. Sougakoff. 2010. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol* 48:1683-9.
183. Causse, M., P. Ruiz, J. B. Gutierrez, J. Zerolo, and M. Casal. 2008. Evaluation of new GenoType MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:1456-60.
184. Chang, C. W., M. H. Wu, P. C. Chuang, and R. Jou. 2011. Characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan: a population-based study. *Infect Genet Evol* 11:633-9.
185. Cole, S. T., R. Brosch, J. Parkhill, T. Garnier, C. Churcher, D. Harris, S. V. Gordon, K. Eiglmeier, S. Gas, C. E. Barry, 3rd, F. Tekaiia, K. Badcock, D. Basham, D. Brown, T.

- Chillingworth, R. Connor, R. Davies, K. Devlin, T. Feltwell, S. Gentles, N. Hamlin, S. Holroyd, T. Hornsby, K. Jagels, A. Krogh, J. McLean, S. Moule, L. Murphy, K. Oliver, J. Osborne, M. A. Quail, M. A. Rajandream, J. Rogers, S. Rutter, K. Seeger, J. Skelton, R. Squares, S. Squares, J. E. Sulston, K. Taylor, S. Whitehead, and B. G. Barrell. 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393:537-44.
186. Hillemann, D., S. Rusch-Gerdes, and E. Richter. 2007. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol* 45:2635-40.
  187. Hsueh, P. R., Y. C. Liu, J. So, C. Y. Liu, P. C. Yang, and K. T. Luh. 2006. *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Infect* 52:77-85.
  188. Huang, W. L., H. Y. Chen, Y. M. Kuo, and R. Jou. 2009. Performance assessment of the GenoType MTBDRplus test and DNA sequencing in detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 47:2520-4.
  189. Jean, S. S., and P. R. Hsueh. 2011. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 37:291-5.
  190. Jou, R., P. C. Chuang, Y. S. Wu, J. J. Yan, and K. T. Luh. 2006. Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 12:871-2.
  191. Kliiman, K., and A. Altraja. 2009. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J* 33:1085-94.
  192. Ong, D. C., W. C. Yam, G. K. Siu, and A. S. Lee. 2010. Rapid detection of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by high-resolution melting analysis. *J Clin Microbiol* 48:1047-54.
  193. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control*. 2011.
  194. World Health Organization. *The Global Plan To Stop TB 2006-2015*. 2006.
  195. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Laboratory Detection and Identification of Mycobacterium; Approved Guideline*. CLSI M48-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
  196. *External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy*. Washington, DC: Association of Public Health Laboratories; 2002.
  197. Wu MH, Chiang CY, Jou R, Chang SY, Luh KT: External quality assessment of sputum smear microscopy in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:606-12.
  198. Streingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, Urbranczik R, Perkins M, Aziz MA, Pai M: Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:570-81.



## 拾、附錄《媒體露出報告》

### 一、 民眾防治教育新聞報導

#### (一) 統計：共 20 則

1. 報紙：3 則
2. 網路：17 則

#### (二) 報紙：

1. 台灣新生報：結核病非終身免疫 生策會：痊癒再感染風險反是一般人 8.7 倍
2. 台灣時報：得過結核病 復發率高 8 倍
3. 真晨報：得過結核病 復發率高 8 倍

#### (三) 網路：

1. Yahoo!奇摩頭條／台灣新生報：結核病 非終身免疫
2. Yahoo!奇摩頭條／健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍
3. Yahoo!奇摩／優活健康網：肺結核能治癒後能免疫？重複感染率增八倍！
4. 聯合新聞網／台灣新生報：結核病 非終身免疫
5. PChome 新聞／健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍
6. PChome 新聞／優活健康網：肺結核能治癒後能免疫？重複感染率增八倍！
7. HiNet 新聞／台灣新生報：結核病 非終身免疫
8. HiNet 新聞／健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍
9. Yam 蕃薯藤新聞／健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍
10. Yam 蕃薯藤新聞／優活健康網：肺結核能治癒後能免疫？重複感染率增八倍！
11. MSN 新聞／台灣新生報：結核病 非終身免疫
12. MSN 新聞／健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍

- 13. MSN 新聞／優活健康網：肺結核能治癒後能免疫？重複感染率增八倍！
- 14. 鉅亨網／健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍
- 15. 鉅亨網／優活健康網：肺結核能治癒後能免疫？重複感染率增八倍！
- 16. 健康醫療網：生策會：肺結核病人再發病率高 8 倍
- 17. 優活健康網：肺結核能治癒後能免疫？重複感染率增八倍！

### 注意！肺結核非終身免疫

【台北訊】罹患結核病癒後就是終身免疫嗎？生策會最近公布報告，分析國內健保資料15年共18萬人的就醫資料證實，結核病人痊癒後免疫，再次感染結核病而是一般常人的8.7倍，民眾應特別注意。

臺大醫院胸腔內科主任王振源表示，容易得到肺結核再次發病，最主要的原動力是免疫力低落，臨床上常見結核的高風險族群包括病、慢性阻塞性肺病、長期服用免疫抑制劑等病人，這些都是免疫的族群，面對結核沒有抵抗力，所以需小心。

此外，慈濟醫院胸外科醫師指出，老年人通常合統性免疫系統，如心臟病、肝硬化、慢性阻塞性肺病等，也會增加罹患結核病的機率也更高。根據疾管局統計，通常患者感染後一年內最高，由於整個療程至少3程更長，因此，疾管局呼籲結核病人於完治後的第一年安排X光檢查追蹤，此後每半年追蹤一次。

生策會提醒，一般民眾三周、有痰及胸悶，都可早期症狀，民眾應該儘速就醫，由醫師評估是否需胸部X光及驗痰檢查，快速診斷、即早治療。

(劉美恩)

**結核病自我檢測 七分篩檢法**

結核病治癒後，復發風險仍高，利用7分篩檢法自我檢查。

【本報綜合報導】結核病治癒後能終身免疫嗎？健保資料顯示，患者再次感染結核病的風險，比一般人高出8倍，主要是免疫力低落及疾病因素。

一名60歲男性，三年前感染結核病，經過六個月標準治療後宣告完治，但近期又出現咳嗽症狀，男子誤以為結核病痊癒就終身免疫，不但未立即就醫，還跑去爬山，直到咳嗽症狀持續半年未見好轉，體重驟減八公斤，才驚覺有問題，就醫後經醫師再度檢查肺部結核。

王振源說，容易罹患結核，甚至再次發病，最主要的原因就是免疫力低落，肺結核高風險族群包括糖尿病、慢性阻塞性肺病、腎衰竭、長期服用免疫抑制劑及營養不良等病人，這些都是免疫系統比較弱的族群。

衛生署疾病管制局統計，台灣超過一半的結核病人是65歲以上老年人，通常患者感染後一年內發病率最高，由於整個療程至少要6至9個月，抗藥性肺結核療程更長。

這項研究已被相關醫學期刊接受刊登，醫師提醒，結核病人應於完治後的第一年內，每半年安排X光檢查追蹤，此後每半年追蹤一次。

疾管局建議，民眾可利用七分篩檢法，自我快速判斷是否感染結核病，包括「咳嗽兩週(2分)」、「有痰(2分)」、「沒有食慾(1分)」、「體重減輕(1分)」，如果累積超過5分，就該儘快就醫檢查，應儘速就醫評估是否需胸部X光及驗痰檢查。

(劉美恩)

## 肺結核難免疫 復發高8倍

### 台大醫師王振源提醒 每年追蹤一次

【記者劉達／台北報導】結核病治癒後就能終身免疫嗎？健保資料顯示，患者再次感染結核病的風險，比一般人高出八倍，主要是免疫力低落及疾病因素。

一名四十歲中年男子三年前感染結核病，經過六個月標準治療後宣告完治，但近期又出現咳嗽症狀，男子誤以為結核病痊癒就終身免疫，不但未立即就醫，還跑去爬山，直到咳嗽症狀持續半年未見好轉，體重驟減八公斤，才驚覺有問題，就醫後經醫師再度檢查肺部結核。

王振源說，容易罹患結核，甚至再次發病，最主要的原因就是免疫力低落，肺結核高風險族群包括糖尿病、慢性阻塞性肺病、腎衰竭、長期服用免疫抑制劑及營養不良等病人，這些都是免疫系統比較弱的族群。

衛生署疾病管制局統計，台灣超過一半的結核病人是65歲以上老年人，通常患者感染後一年內發病率最高，由於整個療程至少要6至9個月，抗藥性肺結核療程更長。

這項研究已被相關醫學期刊接受刊登，醫師提醒，結核病人應於完治後的第一年內，每半年安排X光檢查追蹤，此後每半年追蹤一次。

疾管局建議，民眾可利用七分篩檢法，自我快速判斷是否感染結核病，包括「咳嗽兩週(2分)」、「有痰(2分)」、「沒有食慾(1分)」、「體重減輕(1分)」，如果累積超過5分，就該儘快就醫檢查，應儘速就醫評估是否需胸部X光及驗痰檢查。

(劉美恩)

# 結核病 非終身免疫

生策會：痊癒再感染 風險反是一般人8.7倍