

計畫編號：DOH91-DC-1039

行政院衛生署疾病管制局九十一年度科技研究發展計畫

台灣東部地區結核菌抗藥性現況研究

計畫名稱

研究報告

執行機構：財團法人佛教慈濟綜合醫院

計畫主持人：李仁智

研究人員：李仁智 索任 林等義 蔡永川 姜義新

執行期間：91年01月01日至91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 *

中文摘要

研究目的 評估台灣東部地區結核菌的抗藥性現況

研究方法 西元 2001 年 1 月到 2002 年 9 月間在慈濟醫院培養出的結核桿菌菌株有 157 例使用改良比例法和 MGIT 法完成藥物感受性試驗。

主要發現 42 株(26.8%)有抗藥性問題。127 例原發性菌株中 15.7% 有抗藥性。原發性抗藥比例分別為 isoniazid, 11.0% ; ethambutol, 5.5% ; streptomycin, 4.8% 和 rifampin, 1.6%。原發多重抗藥比例為 1.6%。30 例獲得性菌株中 70% 有抗藥性。獲得性抗藥比例分別為 isoniazid, 56.7% ; streptomycin, 23.3%, rifampin, 53.3% 和 ethambutol, 43%。MGIT 藥物感受試驗和改良比例法的吻合度頗高，分別為 isoniazid 95% , streptomycin 94.3%, rifampin 95.6% 和 ethambutol 93%。

結論

台灣東部地區的抗藥性比例非常地高。應當定期地在東部監測抗藥性的變化。應採取適當措施例如直接監督治療來保護 rifampin 以減少多重藥物抗藥性。

關鍵詞

結核桿菌、原發性抗藥、獲得性抗藥

Abstract

Objective.---To evaluate the patterns of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in eastern Taiwan.

Method.---One hundred fifty-seven isolates collected from January 2001 through September 2002 were tested for drug susceptibility using the modified proportion method and the MGIT AST SIRE system at the Tzu Chi General Hospital.

Results.---The overall rate of resistance to at least one drug was 26.8% The combined resistance rates to individual drugs were : isoniazid, 19.7% ; streptomycin, 8.3% ; rifampin, 11.5% and ethambutol, 12.7%. Among the 127 isolates from patients with no prior treatment, 15.7% of *Mycobacterium tuberculosis* strains were resistant to at least one drug. Resistance to isoniazid (11.0%) or ethambutol (5.5%) or streptomycin (4.8%) was more common than resistance to rifampin (1.6%). The prevalence of primary multidrug resistance was 1.6 %.

Among the 30 isolates from patients with histories of treatment, the prevalence of resistance to any of the four drugs was 70%. The acquired resistance rates to individual drugs were : isoniazid, 56.7% ; streptomycin, 23.3% ; rifampin, 53.3% and ethambutol, 43.3%.

Agreement rates between MGIT AST SIRE results and the proportion method were 95% for isoniazid, 94.3% for streptomycin, 95.6% for rifampin and 93.0% for ethambutol.

Conclusion. The prevalence of drug resistance is very high in eastern Taiwan, therefor the surveillance for anti tuberculosis-drug resistance should be repeated each year.

Measures to protect rifampin such as DOTS, are greatly needed to decrease the

multi drug resistance rate.

Key words : Mycobacterium tuberculosis

Primary drug resistance

Acquired drug resistance

一、前言

結核病是很古老的疾病，結核桿菌和人類的接觸已有數千年，它造成成千上萬人的死亡，獲得人類第一號殺手的雅號。目前全世界每年尚有三百萬人死於此病。西元 1882 年 Koch 醫師找到此病的致病菌，1940 年代治療結核病的有效藥物（鏈黴素、INH，Rifampin 等）相繼被發展出來。1970 年代有些醫界人士樂觀地設定西元 2000 年可以像天花般將結核病滅絕。不過在 80 年代後期全球各地出現嚴重的結核病反撲現象；抗藥性問題，結核病與愛滋病的結合，結核病控制的不受重視使得疫情非常嚴重，WHO 在 1993 年宣布全球的結核病危機。在邁入二十一世紀的時代裡，人類依然須要面對結核病重大的挑戰。

結核菌的抗藥性問題原本不受重視，世界衛生組織在 1963 及 1969 年公布結核菌藥物感受性試驗的標準步驟【1,2】，但是美國胸腔協會在 1981 年發表的結核病診斷標準【3】中只推薦對再次治療的結核病患者須做藥物感受試驗，自病人痰中初次分離出的結核菌不必常規地做藥物感受試驗。當時的理由是在歐美地區 INH 的抗藥比例只有 5% 左右，EMB，RIF 很少有抗藥性，因此治療失敗的主因不是抗藥問題，但是在 90 年代美國報告愛滋病人發生多重抗藥性並且引起其他病患及醫護人員的集體感染甚至死亡的情況【4】。全球各地的結核病抗藥比例普遍上揚，蘇俄學者報告在西伯利亞的監獄中抗藥問題非常嚴重，雖然使用 DOTS 及標準治療方案，依然

有很高的治療失敗現象【5】，因此結核菌的抗藥問題才受到關心。英國胸腔協會在 1998 年的結核病處理要點【6】中已認為初次分離和治療後再出現的結核菌都應該做藥物感受性試驗。

結核菌的感受性試驗在臨床上可以用為選擇藥物之重大依據，在公共衛生上也可以評估及制定有效的防癆策略。病人初次分離菌株的抗藥結果可以決定是否繼續使用原先選擇的藥物或考慮改用其他有效藥物；對治療後再出現的菌株，藥物感受性試驗可以證實是否有抗藥性菌種，並且作為再次治療的藥物選擇指標而給予最適當的抗結核藥物治療。各個地區的抗藥性資料可用來評估該地區原發性或獲得性抗藥之盛行情況。此種盛行率之高低通常代表著過去結核病控制工作之好壞，也可以當作訂定新的防癆策略的重要參考。

結核菌藥物的感受性試驗的方法相當複雜。傳統的方法最常用的有三種；絕對濃度法（absolute concentration method），改良比例法（modified proportion method），以及抗藥比例法（resistance ratio method）。這些方法都有它的優缺點，彼此之間很難相互比較。近年有新的方法如 BACTEC 系統，MGIT（Mycobacteria Growth Indicator Tube）。新方法的優點是快速，不須大量人力，但是缺點則是成本較高。【7】

台灣的結核菌抗藥問題一直都很嚴重，但是並沒有很多論文探討。根據台灣省慢性病防治局的報告【8】，在 1990 至 1995 年間分離的菌株初次

抗藥菌佔 12.3% (5.7%對 SM , 9.2%對 INH , 0.7%對 EMB , 1.5%對 RIF)。多重抗藥菌 (至少對 INH 及 RIF 有抗藥性) 則佔 1.2% , 1996 年資料【9】則提升到初次抗藥菌 16.1% , 多重抗藥菌 1.6%。台北榮民總醫院在 1990 年至 1992 年間的結核菌株中有 22.6%有抗藥性【10】。因此台灣的結核菌抗藥問題相當普遍及嚴重 , 值得進一步探討。台灣東部地區是結核病發生率及死亡率最高的地區 , 但是東部地區的抗藥問題並沒有任何研究論文。慈濟醫院是東部唯一的醫學中心 , 近年新成立結核菌檢驗室 , 希望能幫忙解決上述盲點。

本研究的目的即在檢測台灣東部地區的結核菌抗藥現況 , 也進一步比較結核菌藥物感受試驗新和舊的方法。

二、材料與方法

研究方法分為三大項目：(1) 菌株的培養 (2) 結核菌菌株的鑑定 (3) 藥物感受性試驗。

(1) 菌株的培養：採用兩種方式獲得菌株

(甲) 由民國 91 年 1 月至 91 年 9 月間在慈濟醫院就診的疑似肺結核病患者，收集痰液檢體，分別接種在三種 (MGIT 960, LJ medium 及 7H/11 medium) 不同的培養基。

(a) 痰液的處理方法：痰液先收集在有蓋的管內避免溢出及乾

涸，採用 N-acetyl-L-cysteine 及 4% Sodium hydroxide 以分解酵素及除菌避免污染【11】，用 3000g 冷凍離心 15 分鐘後傾倒上清物留下沈澱物，用滅菌鐵絲棒取沈澱物少量，塗抹於玻片上，固定並作耐酸性染色，於光學顯微鏡下，檢查是否有結核桿菌。試管內的沈澱物用 2cc 無菌水溶解，震盪混合均勻後，各取 0.5cc 加入 MGIT broth、LJ medium 及 7H/11 medium 三種培養基培養。

(b) 培養基：臨床痰液標本在處理後，接種至 MGIT broth、LJ medium、7H11 medium，三種培養基在接種之後，在 37 條件下保溫，MGIT 試管放入 MGIT 960 機器內，以 365nmUV 光自動檢查，當發現結核桿菌生長時，LED 燈會

亮起，取出 MGIT 試管，做耐酸性染色以確定是否為結核桿菌。持續觀察至第 42 天若 LED 燈仍沒有亮，即算是培養陰性【12】；另外，LJ 培養基及 7H/11 培養基，每週檢查三次（週一、三、五早上），這兩種培養基持續觀察至第 56 天，若仍沒有菌落產生，便算是培養陰性。另外 MGIT 960 培養陽性的培養皿，取出 1cc 的培養液做 LJ medium 培養以再次確認 MGIT 960 培養陽性的確是結核桿菌生長的結果。

（乙） 使用民國 90 年 1 月至 90 年 12 月底在慈濟醫院結核菌檢驗室培養出的菌株，這些菌株也是採用上述方法獲得。此為已經培養出且刻意保存的菌株，可以直接進行鑑定及藥物感受性試驗，縮短本研究的时间。

（2）結核菌株的鑑定：每個病人挑選最佳的菌株（最早培養出的菌株或長得最多的菌株），以進行鑑定。結核菌菌株的鑑定將採用傳統的方法觀察菌落的形態，產色狀態，生化反應（Niacin 試驗和 Nitrate 還原試驗），以鑑定是否為結核桿菌（*M. tuberculosis*）或是非結核分枝桿菌（nontuberculous *Mycobacterium*，NTM）。

（3）藥物感受性試驗：經由上述方法取得及鑑定為結核桿菌的菌株將採用間接的改良比例法及 MGIT AST 方法施行第一線藥物（INH、RIF、

EMB 和 SM) 的感受性試驗。

藥物感受性試驗將依據病人的用藥史區分為原發抗藥性 (primary drug resistance) 和獲得性抗藥性 (acquired drug resistance)。原發抗藥性是指病人初次診斷為結核病，以前未使用過抗結核藥物，或藥物使用時間短於兩星期。獲得性抗藥性是指病人以前曾使用過抗結核藥物。

(4)統計與分析:將採敘述性統計分析各種藥物的抗藥菌株的數目及比例

三、結果

由民國 91 年 1 月至 91 年 9 月間在慈濟醫院結核菌檢驗室施行 3676 筆檢體的結核桿菌培養，其中共培養出 561 株結核桿菌(陽性率為 15.2%)。這些菌株分別來自 170 位病人。扣除外院的檢體，非痰液檢體，及病人資料不全無法判定為原發或獲得性抗藥菌株等因素，共計 111 位病人的菌株完成藥物感受性試驗，其中 82 例菌株為原發菌株，29 例為獲得性菌株。

民國 90 年保存的菌株施行藥物感受性試驗時，因為保存時間過長，許多菌株老死，無法完成試驗，最後只有 46 例菌株成功地完成藥物感受性試驗，其中 45 例菌株為原發菌株，1 例為獲得性菌株。

因此從民國 90 年 1 月到 91 年 9 月間共計有 157 例由痰檢體培養出的結核桿菌菌株完成藥物感受性試驗，其中 127 例為原發菌株，30 例為獲得性菌株。

慈濟醫院結核菌檢驗室測試的 157 株結核桿菌藥物感受性試驗顯示 42 株(26.8%)有抗藥性問題。對各個藥物高低濃度的抗藥比例列於表一。當菌株出現對高和(或)低濃度藥物有抗藥性時則表示對該藥有抗藥性。整體而言，INH 的抗藥比例為 19.7%，SM 為 8.3%，RIF 為 11.5%，EMB 為 12.7%。

各菌株的抗藥性組合詳列於表二。對四種藥全部敏感的菌株比例為 73.2%。對四種藥全部抗藥的菌株比例為 2.5%。出現 RIF 抗藥時都伴隨著 INH 的抗藥，因此多種抗藥(MDR)菌株的比例高達 18 株(11.5%)。

將抗藥性區分為原發性抗藥及獲得性抗藥時比例有明顯的差別（見表三）。原發性 INH 抗藥比例為 11.0%，原發性 RIF 抗藥比例為 1.6%。繼發性 INH 抗藥比例高達 56.7%，繼發性 RIF 抗藥比例高達 53.3%。

原發性抗藥菌株的抗藥性組合詳列於表四，15.7% 菌株有抗藥性問題。

繼發性抗藥菌株的抗藥組合詳列於表五，70% 菌株有抗藥性問題。

以傳統的改良比例法做為黃金標準，評估新的 MGIT 藥物感受試驗，發現在 INH 抗藥性的吻合度為 95%，SM 為 94.3%，RIF 為 95.6%，EMB 為 93.0%，準確性相當好。

四、討論

結核菌的藥物感受性試驗是項很複雜的工作，目前並沒有全世界遵循的標準方法。過去最常使用的方法有三；改良比例法，絕對濃度法和抗藥比例法。台灣各醫院採用的方法也不相同例如台灣省慢性病防治局(前身為台灣省防癆局)的檢驗室以前用抗藥比例法，近年則改為絕對濃度法，高雄榮總則以新的 BACTEC 系統測試，台大醫院以改良比例法。各種方法所得到的結果會有差距。慈濟醫院採用的方法是改良比例法和台大醫院相同，因此先和台大醫院近年的結果做比較，列於表六。

由表六可以發現 SM 的抗藥比例慈濟醫院略低外其餘皆遠高於台大醫院的數據，尤其要注意的是 RIF 的抗藥比例幾乎是台大醫院的兩倍(11.5 比 6.1)，多種抗藥性的比例也幾乎是兩倍。

討論抗藥性情況時，除了瞭解整體的抗藥比例外，必須再區分為原發性及獲得性抗藥性，因為後者通常遠高於前者，而原發性抗藥比例的高低代表著該地區過去結核防治工作的好壞。本研究進一步地將抗藥性區分為原發性及獲得性。台灣省慢性病防治局 1996 年的研究也有上述區分，因此將本研究的結果和台灣省慢性病防治局 1996 年的結果列於表七。

兩者的抗藥比例基本上非常接近，原發性抗藥比例 INH 分別為 12.0 及 11.0，RIF 分別為 2.0 及 1.6，SM 都是 4.8%，EMB 的原發抗藥性則東部偏高(5.5 比 0.8)。

世界衛生組織在 1994~1997 年間做了一個世界性的結核菌抗藥性監測調查,在 35 個國家的原發性抗藥中平均值為 INH 7.3%,RIF 1.8%,SM 6.5% 和 EMB 1.0%【13】。和這組數據相比,東部地區的原發性抗藥問題還是高於全世界的平均值,值得擔心。

不過,繼發性抗藥性的比例非常地高則值得警惕。近半數的再次治療病人會對 INH 及 RIF 抗藥,這使得再次治療的治療效果大打折扣。美國國家猶太中心(National Jewish Center)發表的論文顯示多重抗藥性菌株的治癒機會只有 56%,而死亡率高達 37%【14】。

至於長期抗藥性情況的演變,則以台灣省慢性病防治局的長期觀察最有價值。表八列出該局數十年的成果和本研究結果的比較。INH 為治療結核病最重要的藥物,此藥於 1952 年問世後即大量使用,抗藥性也逐漸提升,由 60 年代的 8.4%,13.4%上升到 70 年代的 22.6%。此顯示 60 年代,70 年代結核病控制的成效不彰。1978 年起國內把 RIF 列入免費治療藥物後,INH 的抗藥性即逐漸下降,曾降到最低點 6.8%,然而近年來有回升的趨勢,本研究即回升到 11.0%。

另一個重要的藥物 RIF 在 1969 年問世,1978 年國內納入免費藥物時並無抗藥性問題,然而隨著此藥大量的使用,RIF 的原發抗藥性也逐漸上升,目前已超過 2%。SM 因為須要注射,近年較少使用,因此抗藥比率由 70 年代的 15.4%下降到 5%左右是唯一可喜現象。相對地 EMB 使用較頻繁,

抗藥比例也逐漸上升，本研究即達 5.5%。

傳統的改良比例法，接種後須等三星期才能夠判讀結果，而新的 MGIT 感受性試驗能在十天內完成，時間快速很多，準確度也可以維持在 93%~95%。但是唯一的缺點是太貴。MGIT 感受性試驗施行壹次的材料費約需壹仟元，而改良比例法的材料費約參佰元。

五、結論與建議：

西元 2001 年 1 月到 2002 年 9 月間在慈濟醫院培養出的菌株有 157 例完成藥物感受性試驗，42 株(26.8%)有抗藥性問題，INH 的抗藥比例為 19.7%，RIF 為 11.5%。多重抗藥性的比例為 11.5%。

原發性抗藥比例分別為 INH 11.0%，RIF 1.6%。繼發性抗藥比例分別為 INH 56.7%，RIF 53.3%。

新的 MGIT 藥物感受試驗和傳統的改良比例法的吻合度頗高，介於 93%~95%。

基於本研究的結果，建議事項如下

- (1) 東部地區的結核菌抗藥性問題是個嚴重的公衛事件，須要定期地在東部監測抗藥性的變化。
- (2) INH 的原發性抗藥比例高達 11.0%，因此在初次短程治療時除了採用 INH，RIF，PZA 外應當常規地加用 EMB。
- (3) 初次治療的病人應鼓勵多做痰檢驗，培養出的菌株應常規地做藥物感受性試驗，以當作臨床選藥的依據。
- (4) 東部地區獲得性抗藥比例異常地高，所有再次治療病人應鼓勵多做痰檢驗，培養出的菌株應常規地做藥物感受性試驗。
- (5) 應採取適當措施保護 RIF，以免 RIF 抗藥性逐漸升高。例如所有使用 RIF 的病人都應當施行直接監督治療。

- (6) 再次治療病人 70% 有抗藥性，一半以上為多重抗藥性，很難治癒。最好的對策是加強監督初次治療，治癒所有初次治療病人避免出現再次治療的機會。

表一 慈濟醫院的結核菌抗藥性情況

(2001 年 1 月~2002 年 9 月)

藥物	培養基藥物濃度		數目		比例
			(n=157)		
INH	0.2	ug/ml	31	19.7	
	1.0	ug/ml	25	15.9	
SM	2.0	ug/ml	13	8.3	
	10.0	ug/ml	6	3.8	
RIF	1.0	ug/ml	18	11.5	
EMB	5.0	ug/ml	20	12.7	
	10.0	ug/ml	8	5.1	
MDR*			18	11.5	

* 至少對 INH 和 RIF 皆抗藥的多重抗藥菌株

表二 東部地區結核菌藥物感受性試驗狀況

(慈濟醫院 2001 年 1 月~2002 年 9 月)

抗藥性	藥物	數目 (n=157)	比例
全部敏感		115	73.2
單藥抗藥	Isoniazid (H)	8	5.1
	Streptomycin (S)	5	3.2
	Rifampin (R)	0	
	Ethambutol (E)	6	3.8
雙藥抗藥	H + R	6	3.8
	H + S	3	1.9
	H + E	1	0.6
參藥抗藥	H + R + E	8	5.1
	H + S + E	1	0.6
全部抗藥	H + S + R + E	4	2.5

表三 東部地區結核菌的原發及獲得性抗藥性

(慈濟醫院 2001 年 1 月~2002 年 9 月)

藥物	整體 (n=157)		原發 (n=127)		獲得性 (n=30)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Isoniazid	31	19.7	14	11.0	17	56.7
Streptomycin	13	8.3	6	4.8	7	23.3
Rifampin	18	11.5	2	1.6	16	53.3
Ethambutol	20	12.7	7	5.5	13	43.3

表四 東部地區結核菌原發抗藥性情況

(慈濟醫院 2001 年 1 月~2002 年 9 月)

抗藥性	藥物	數目 (n=127)	比例
全部敏感		107	84.3
單藥抗藥	Isoniazid (H)	8	6.3
	Streptomycin (S)	3	2.4
	Rifampin (R)	0	0
	Ethambutol (E)	4	3.1
雙藥抗藥	H + R	1	0.8
	H + S	2	1.6
	H + E	1	0.8
參藥抗藥	H + R + E	1	0.8
	H + S + E	1	0.8
全部抗藥	H + S + R + E	0	0

表五 東部地區結核菌獲得抗藥性情況

(慈濟醫院 2001 年 1 月~2002 年 9 月)

抗藥性	藥物	數目 (n=30)	比例
全部敏感		9	30
單藥抗藥	Isoniazid (H)	0	0
	Streptomycin (S)	2	6.7
	Rifampin (R)	0	0
	Ethambutol (E)	2	6.7
雙藥抗藥	H + R	5	16.7
	H + S	1	3.3
	H + E	0	0
參藥抗藥	H + R + E	7	23.3
	H + S + E	0	0
全部抗藥	H + S + R + E	4	13.3

表六 台大醫院與慈濟醫院結核性抗藥性的比較

藥物	培養基藥物濃度 (ug/ml)	慈濟 n=157	台大醫院* n=228
INH	0.2	19.7	17.9
	1.0	15.9	12.3
SM	2.0	8.3	9.2
	10.0	3.8	3.1
RIF	1.0	11.5	6.1
EMB	5.0	12.7	7.5
	10.0	5.1	2.2
MDR		11.5	6.1

* 台大醫院的資料為 1996 年 9 月~1998 年 8 月

表七 東部地區和北部地區結核菌抗藥性的比較

藥物	北部地區(台灣省慢防局 1996)			東部地區(慈濟 2001.1~2002.9)		
	整體 n=1091	原發 n=249	獲得性 n=200	整體 n=157	原發 n=127	獲得性 n=30
Isoniazid	31.5	12.0	63.0	19.7	11.0	56.7
Streptomycin	11.9	4.8	21.5	8.3	4.8	23.3
Rifampin	18.2	2.0	46.5	11.5	1.6	53.3
Ethambutol	11.4	0.8	17.5	12.7	5.5	43.3

表八 歷年結核菌原發抗藥性情形

作者/年代	菌株數	抗藥性菌株比例 (%)					
		任何藥	INH	SM	EMB	RIF	INH+RIF
星/1960	162	22.2	13.4	11.7	-	-	
朱/1962	154	14.3	8.4	7.8	-	-	
吳/1971-72	557	30.7	22.6	15.4	-	-	
張/1979-82	1914	17.9	8.4	9.2	0.1	0	
羅/1984-88	1924	9.9	6.8	5.0	0.4	0.2	
余/1990-95	1935	12.3	9.2	5.7	0.7	1.5	1.2
姜/1996	249	16.1	12.0	4.8	0.8	2.0	1.6
吳&許	817	18.1	11.4	8.4	2.3	2.4	2.1
/1997-2000							
本研究	127	15.7	11.0	4.8	5.5	1.6	1.6
/2001-2002							

六、參考文獻：

1. Canetti G, Forman S, Grosset J, et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull Wld Hlth Org* 1963; 29:565-78.
2. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull Wld Hlth Org* 1969; 41:21-43.
3. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Med*. 1981;123:343-51.
4. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multi drug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl J Med* 1992; 326:1514-21.
5. Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N, et al. Inadequacy of the current WHO retreatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:451-3.
6. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53:536-48.
7. Rusch-Gerdes S, Domehl C, Nardi G, et al. Multicenter evaluation of the mycobacteria growth indicator tube for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first line drugs. *J Clin Microbiol* 1999;37:45-8.
8. Yu MC, Suo J, Chiang CY, et al. Initial drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1997; 96:890-4.
9. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, et al. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998;97:581-3.
10. Su WJ, Lee PY, Yu KW, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients at a medical center in Taiwan. *Chin Med J (Taipei)* 1997;60:21-7.
11. Kent PT, Kubica G. Public health mycobacteriology. A guide for the level III laboratory. Department of Health and Human Service, Centers for Disease Control, Atlanta, Ga, 1985.
12. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of *Mycobacteria*. *J. Clin. Microbiol* 1999; 37: 748-52.

13. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global Surveillance for anti tuberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med.* 1994 ; 330 : 1179-1184.
14. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med.* 1993 ; 328 : 527-532.