

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000107

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計畫名稱：以 XpertMTB/RIF 為肺結核初始檢驗之研究:務實
方式的臨床試驗

年度/全程研究報告

執行機構：臺北市立萬芳醫院委託財團法人臺北醫學大學辦理

計畫主持人：江振源

研究人員：余明治、黃伊文、簡順添、黃瑞明、李仁智、林智斌、黃偉彰、王成蕙、陳慧君、簡慎萱、林芷芸、蔡雅惠、張嚴云、陳慧貞、鄭心宜、洪千卉、徐煒翔

執行期間： 109 年 1 月 1 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 參佰柒拾伍 萬元整

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應
事先徵求本署同意*

目 錄

	頁 碼
摘要.....	(3)
Abstract	(5)
壹、 前言	(7)
貳、 材料與方法.....	(9)
參、 結果.....	(13)
肆、 討論.....	(17)
伍、 結果與建議.....	(17)
陸、 參考文獻.....	(18)
柒、 附件.....	(20)
附件一、Xpert 研究資料收集問卷	
捌、 經費使用情形.....	(24)

摘要

關鍵字: 肺結核、結核分枝桿菌核酸增幅檢驗、臨床試驗、nucleic acid amplification, Xpert MTB/RIF assay, pragmatic trial, delay

研究目的

目前台灣大部分醫療院所以痰塗片和痰培養作為肺結核之初始診斷檢驗，只在某些病例使用結核分枝桿菌核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification, NAA)。台灣最近出版的結核病診斷和治療指引，建議將 NAA 檢驗以及痰塗片和痰培養作為疑似結核病患者的初始診斷檢驗。不過，使用 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗仍屬少數。大部份的 NAA 檢驗，都是 add-on test，都是痰塗片檢驗有結果之後才進行 NAA 檢驗。為釐清使用 NAA 作為肺結核之初始檢驗對於台灣診斷肺結核之貢獻，我們進行務實方式的臨床試驗(pragmatic trial)以 NAA 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗之前瞻性(prospective)研究。我們於臺北市立萬芳醫院，台中榮總，部立彰化醫院，部立胸腔醫院，與花蓮慈濟醫院執行此研究。我們尊重各醫院以 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗之現況，針對臨床醫師未要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗之病人(≥ 20 歲)，把這些病人，隨機(randomized)分為兩組。一組加做 NAA(干預組)；一組不立即加做 NAA，但容許臨床醫師依平常照護病人的方式進行 NAA(一般照護組，對照組)。

我們比較立即加做 NAA(干預組)，與未立即加做 NAA 之病人(對照組)中:

1. 被診斷為肺結核接受抗結核藥物治療之病人，從痰檢至開始 TB 用藥治療其間所需天數之差異。
2. 被診斷為肺結核接受抗結核藥物治療之病人，其中有多少比例的病人是痰培養陽性之差異。
3. 被診斷為肺結核接受抗結核藥物治療之病人，其中有多少比例的病人在完成治療前被改診斷為非結核病而停止抗結核藥物治療之差異。
4. 被診斷為肺結核接受抗結核藥物治療之病人之治療結果之差異。

並且分析所有立即加做 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗者:

1. 以痰培養陽性為參考標準，評估 NAA 檢驗之敏感度、特異度及預測值。
2. 評估以 NAA 檢驗診斷肺結核時，第二及第三個痰塗片檢驗，增加檢出多少肺結核病人。
3. NAA 檢驗陽性者，痰培養陰性之比例。

此外，我們也會將收案期間全部驗痰診斷肺結核之病人，分為 1)立即 NAA 組，2) add-on NAA 組，和 3)非 NAA 組。我們將比較，這三組病人中被診斷為肺結核病人接受抗結核藥物治療者:

1. 從痰檢至開始 TB 用藥治療其間所需天數之差異。
2. 其中有多少比例的病人是痰培養陽性之差異。
3. 其中有多少比例的病人在完成治療前被改診斷為非結核病而停止抗結核藥物治療之差異。
4. 治療結果之差異。

研究結果

本計劃自 IRB 核准後，截至 10/31 為止，共納入 2754 位病人，每個收案病人均為疑似 TB 而進行檢驗。其中 405(14.7%)人醫師開單直接進行 smear、culture 和 NAA(Xpert 或其他 NAA 檢驗)。其他醫師只開單進行痰塗片與培養檢驗，未開單進行 NAA 檢驗者，1,174(42.3%)人隨機分為 b 組直接加做 Xpert，1,175(42.4%)隨機分為 c 組本研究不直接加做 Xpert。

a 組(frontline NAA by clinician) 405 人中，99(24.3%)人痰塗片陽性。b 組(frontline NAA as intervention) 1174 人中，36(3.1%)人痰塗片陽性。c 組(no frontline NAA) 1175 人中，31(2.6%)人痰塗片陽性。a 組 NAA 陽性率 10.4%， b 組 NAA 陽性率 1.7%。

截至 10/31 為止所納入 2754 位病人中，被診斷為活動性肺結核開案治療的總數為 102 人(3%): a 組 44(11.3%)人，b 組 30(2.6%)人，c 組 28(2.4%)人。

因為是 pragmatic trial，要在完成臨床試驗後，才進行詳細的資料分析。

結論及建議

我們將繼續收案，預計到 2020 年 12 月底，收案數將超過 3300。為了收集到足夠樣本量，我們計畫在 2021 年，繼續納入 3000 個病人，達到至少 6000 個總病人數，以完整回答本研究的問題。

Abstract

Currently in Taiwan, most clinicians use sputum smear and culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and apply nucleic acid amplification (NAA) test in a selected manner. In 2013, the World Health Organization issued conditional recommendation that Xpert MTB/RIF may be used rather than conventional microscopy and culture as the initial diagnostic test in all adults suspected of having TB. The newly published Taiwan guidelines for TB diagnosis and treatment has recommended NAA test, together with smear and culture, as the initial diagnostic test in individuals suspected of having TB. We conduct a prospective study to investigate the use of Xpert MTB/RIF as the initial diagnostic test of pulmonary TB under a pragmatic trial design.

We respect current practice in the use of NAA in the diagnosis of pulmonary TB. We enroll patients aged 20 years or older who do not have NAA as the initial diagnostic test and randomize them into two groups. One group will have immediate NAA (intervention group) and another group will continue usual care without immediate NAA test (control group).

We compare pulmonary TB cases detected in the intervention group and the control group regarding

1. The interval between sputum examinations and initiation of ant-TB treatment.
2. The proportion of culture confirmed pulmonary TB among all pulmonary TB cases.
3. The proportion of TB patients who are advised to stop anti-TB treatment before completion of a treatment course.
4. Outcome of tuberculosis treatment.

For those who are enrolled in the intervention group, we investigate

5. Performance (sensitivity, specificity and predictive values) of NAA in the diagnosis of culture positive pulmonary TB.
6. The incremental yield of the second and third smear in patients who have both NAA test and smear microscopy as the initial diagnostic test, aiming to determine the contribution of the second and third smear in the diagnosis of pulmonary TB.
7. The proportion of NAA positive cases who were culture negative.

The study is organized from Taipei Medical University affiliated Wanfang Hospital as

the investigation center. Another 4 hospitals taking care of a relatively high number of TB patients are invited to participate.

Results

A total of 2754 patients have been enrolled in this trial. Of the 2754 patients, 405 have frontline NAA requested by clinicians. We randomized the rest of patients into two groups: 1,174(42.3%) were randomized into group b to have frontline NAA as intervention, 1,175(42.4%) were randomized into group c without frontline NAA as comparison group.

Of the 405 patients of group a (frontline NAA by clinician), 99(24.3%) were smear positive; of the 1174 patients of group b (frontline NAA as intervention), 36 (3.1%) were smear positive; of the 1175 patients of group c (no frontline NAA), 31(2.6%) were smear positive. NAA positivity rate was 10.4% in group a and 1.7% in group b. By 2020/10/31, 102(3%) patients have been diagnosed with active pulmonary TB: 44(11.3%) in group a, 30(2.6%) in group b, and 28(2.4%) in group c.

As this is a pragmatic trial, we will carry out detailed analysis after the completion of the trial.

Conclusion

We will continue enrollment of cases till December 2020 and expected that more than 3300 patients will be enrolled. In order to have sufficient sample size, we plan to continue this trial in 2021 to enroll at least 3000 additional cases in 2021 to reach a total sample size of at least 6000 individuals.

壹、前言

診斷肺結核首先要找出疑似肺結核患者，隨後進行痰檢驗。在台灣，在痰檢驗之前，通常會先做胸部X光檢查[1]。結核病的延遲診斷是控制結核病的主要挑戰。延誤診斷包括患者延遲(patient delay)和醫療系統延遲(health system delay)。患者延遲的定義是從患者開始有任何症狀到第一次就診的時間間隔。醫療系統延遲的定義是從患者第一次就診到開始抗結核治療的時間間隔。總延遲(total delay)間隔則定義為從患者開始有任何症狀到開始抗結核病治療的時間間隔[2, 3]。結核病的延遲診斷不僅會促進患者在家庭和社區中播結核病，而且還會增加患者在就診的醫療機構中結核病傳播的風險[4]。

Chiang和其他研究者在研究報告指出，在2003年的台南，患者延遲就診間隔的中位數為7天【四分位距（簡稱IQR）為1-28天】，醫療系統延遲治療間隔的中位數為23天(IQR為5-51)天，總延遲時間的中位數為44天(IQR為19-82天) [2]。患者的延遲就診間隔比醫療系統的延遲治療間隔短，這可能是由於實施全民健康保險大大提升了台灣醫療服務的可近性。醫療系統的延遲治療間隔相對較長，尤其是痰塗片陰性的結核病患者醫療系統的延遲治療間隔(中位數為37天，IQR為14-70天)，比痰塗片陽性的結核病患者(中位數為13天，IQR為4-42天)還要長[2]。

Chen和其他研究者在最近的研究報告指出，在2003年到2010年之間台灣的結核病患者的醫療系統延遲間隔的中位數為29天(IQR為5-73天)，醫療系統延遲間隔的中位數從2003年的26天增加到2008年的33.5天，2010年略減少到32天[3]。醫療系統延遲治療間隔的中位數會因年齡層、性別、患者種類、醫療專業類型和衛生醫療水準而有所差異。在多變項存活分析(multivariate survival analysis)中，與醫療系統延遲間隔相關的因素包括年齡、性別、病人、在非結核病專科的醫療機構初次門診以及在基層醫療診所就醫[3]。

醫療系統的延遲間隔在診斷肺結核方面可以分為四個相互關聯的時間間隔：(a)初次就診到接受胸部X光檢查的間隔；(b)接受胸部X光檢查到醫師開立痰檢驗的間隔；(c)醫師開立痰檢驗到醫學檢驗單位發報告的間隔(執行痰檢驗所需的時間)；(d)醫學檢驗單位發報告到開始做抗結核病治療的間隔。這四個時間段對台灣整體醫療系統的延遲間隔的影響尚待評估。

從接受胸部X光檢查到開始抗結核治療的間隔，會因為醫師在醫學檢驗單位發陽性痰檢驗報告之前，就根據臨床判斷和其他檢查(例如：胸部X光影像學檢查)開始抗結核治療而縮短。然而，不根據實驗室確認診斷就開始進行抗結核治療，存在著過度診斷結核病的風險[1]。Chiang和其他研究者的研究指出，僅僅根據胸部

X光影像學檢查就開始做抗結核治療的患者中，有高達14.8%的患者被臨床醫師建議在完成整個療程之前就停止抗結核病治療，比例比那些因痰塗片檢驗陽性或痰培養檢驗陽性而開始治療的患者高[1]。醫師開立痰檢驗到醫學檢驗單位發陽性報告的間隔在痰塗片陽性的肺結核患者中相對較短，而在痰塗片陰性痰培養陽性的患者中相對較長。

Xpert MTB / RIF檢驗的可行性研究報告指出，Xpert檢驗在檢測痰培養陽性的肺結核中的靈敏度為90%，比痰塗片鏡檢的靈敏度(67%)還高[5]。Xpert檢驗在痰塗片檢驗陰性，痰培養陽性患者中的靈敏度為76.9%，特異度為99.0%。Xpert檢驗結核病的時間中位數為0天(IQR為0到1天)，相比之下，痰塗片鏡檢為1天(IQR為0到1天)，痰固態培養為30天(IQR為23到43天)，痰液態培養則為16天(IQR為13到21天)。適度地運用Xpert檢驗和其他核酸增幅(簡稱NAA)檢驗也許可以縮短醫師開立痰檢驗到開始抗結核治療的間隔。使用NAA檢驗可以減少對結核病進行經驗治療的頻率[6]，並在痰塗片檢驗陽性結果的患者中排除非結核分枝桿菌(以下簡稱NTM)，從而減少對結核病的過度診斷。此外，Xpert檢驗可以檢測rifampicin的抗藥性。它對rifampicin抗藥性檢驗的靈敏度為94.4%，特異度為98.3%[5]。有研究報告指出，使用Xpert檢驗可縮短對rifampicin抗藥性的結核病的患者延遲治療間隔[7]。

關於Xpert檢驗是否能夠增加發現新結核病患者，研究的報告不一致。Calligaro等人在南非的開普敦(Cape Town)和辛巴威(Zimbabwe)的哈拉雷(Harare)，將痰檢體分別用Xpert檢驗(實驗研究組)與痰塗片鏡檢(常規檢驗診斷組，對照組)進行了比較，發現有新增病例的趨勢。而且在60天當中，Xpert檢驗組有更多痰培養陽性的結核病患者開始接受治療(86%)，而常規組為56%[10]。在南非的另一項研究報告指出，引進Xpert並不能提高結核病的診斷率[9]。在剛果民主共和國(DR Congo)，把Xpert檢驗作為痰塗片鏡檢的後續檢驗項目，並沒有增加結核病通報的總數，也沒有增加細菌學檢驗陽性病例的數量[11]。

2013年，世界衛生組織(WHO)發表了關於使用Xpert MTB / RIF檢驗作為第一線診斷肺結核的檢驗工具的建議[12]：

- 對於所有疑似患有結核病的成年人，可以使用Xpert MTB / RIF代替常規的痰塗片鏡檢和培養作為初始診斷檢驗。
- 對於所有疑似患有結核病的兒童，可以使用Xpert MTB / RIF代替常規的痰塗片鏡檢和培養作為初始診斷檢驗。

Xpert檢驗尚未包括在台灣的全民健康保險的診斷列表當中，主因是普遍使用Xpert作為結核病的初始診斷檢驗的費用比痰塗片鏡檢還要昂貴。目前，大部分醫療院所以痰塗片和痰培養作為結核病之初始診斷檢驗，只在某些病例使用

NAA檢驗作為結核病的初始診斷檢驗。或在痰塗片陽性病例中以NAA檢驗排除NTM。

台灣最近出版的結核病診斷和治療指引，建議將NAA檢驗以及痰塗片和痰培養作為疑似結核病患者的初始診斷檢驗[13]。台灣使用的NAA檢驗包括Xpert和其他平台。不過，使用NAA檢驗有一些問題仍尚待釐清。

1. 雖然痰塗片鏡檢所需的時間相對較短，但是痰塗片陽性的患者需要快速診斷檢驗來排除NTM。NAA檢驗作為初始診斷檢驗，是否能縮短痰塗片陽性肺結核患者從痰檢驗到開始抗結核治療的間隔，需要評估。
2. NAA檢驗可縮短痰塗片陰性的肺結核患者的診斷時間。但是，如果有大量痰塗片陰性患者在痰培養陽性報告之前就開始抗結核病治療，可能就會降低NAA檢驗對縮短痰塗片陰性肺結核患者延遲治療的作用[14]。在台灣以NAA檢驗作為初始診斷檢驗，在多大程度上可以降低痰塗片陰性培養陽性的患者，從痰檢驗到開始抗結核治療的間隔，目前尚不清楚。
3. 研究報告指出使用NAA檢驗可減少經驗性結核治療[6]，可能會減少臨床醫生在患者完成一個完整抗結核療程之前就改診斷停止抗結核病治療(過度診斷肺結核)的比例。在台灣使用NAA檢驗作為初始診斷檢驗是否會降低過度診斷肺結核的比例，有待釐清。
4. Xpert檢驗在痰塗片陰性培養陽性肺結核患者中的靈敏度因地而異，從47%到100%不等[16]。Xpert在台灣作為肺結核的初始診斷檢驗的表現(靈敏度、特異度和預測值)需要釐清。
5. 在台灣疑似肺結核的個案中，通常會以三份痰檢體進行塗片鏡檢。將NAA作為初始診斷檢驗的患者，第二次和第三次痰塗片是否有增加檢出率[16]尚不清楚。
6. 研究報告已經證實了NAA檢驗的假陽性，其定義為NAA檢驗陽性但痰培養陰性，易出現在先前有治療過的結核患者中。

貳、材料與方法

台灣醫療院所使用的NAA檢驗包括Xpert，Roche Amplicor，in-house PCR。Roche Amplicor 和In-house PCR可以檢驗結核分枝桿菌，但是無法檢驗rifampicin是否抗藥。Xpert可以檢驗結核分枝桿菌，也可以同時檢驗rifampicin是否抗藥。我們將於臺北市立萬芳醫院，台中榮總，部立彰化醫院，部立胸腔醫院，與花蓮慈濟醫院執行此研究。萬芳醫院主要使用Xpert，台中榮總使用in-house PCR，部立彰化醫院使用Xpert，部立胸腔醫院使用Xpert，花蓮慈濟醫院使用Xpert和Roche Amplicor。我們將以pragmatic trial[18]的方式與原則，不干擾各醫院以NAA作為肺結核之初始檢驗之現況，尊重各醫院使用的NAA檢驗包括Xpert，Roche Amplicor，in-house PCR。

我們以臨床醫師未要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗，僅進行痰塗片和痰培養之病人作為研究對象。我們準備密封的隨機分組表，把這些未接受 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗之病人，以 1:1 的比例隨機(randomized)分為兩組(如 XXOOXXOO, OXOXOOXX, OOXXXXOO)。一組遵循世界衛生組織之建議，立即加做 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷檢驗(干預組，密封的隨機分組表 X)，一組則進行一般照護，不立即加做 Xpert MTB/RIF(對照組，密封的隨機分組表 O):

1. 干預組: 除了痰塗片和痰培養檢驗，不等痰塗片檢驗結果立即加做 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷檢驗
2. 對照組: 只進行痰塗片和痰培養檢驗，不立即加做 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷檢驗，但尊重臨床醫師依平常照護病人的方式進行 NAA，例如在痰塗片陽性進行 NAA 檢驗以鑑別 TB 和非結核分枝桿菌，或在痰塗片檢驗陰性但仍然無法排除結核的病人進行 NAA 檢驗 (一般照護組)。

為了不影響醫師之臨床行為，我們直接在實驗室進行隨機(randomized)分組。當實驗室收到檢體要進行痰塗片和痰培養檢驗，在分組前，

1. 需比對個管師的結核病通報檔，首先確認此病人是否是治療中的結核病人，痰檢驗的目的是進行治療期間的評估。或者不是治療中的結核病人，痰檢驗的目的是為了診斷肺結核。
2. 確認之後，將“不是治療中，痰檢驗的目的是為了診斷肺結核”的病人納入本研究。
3. 因為每個病人通常有多個痰檢體，要先將屬於同一個病人的痰檢體辨認出來。
4. 確認臨床醫師是否同時要求進行 NAA，痰塗片，和痰培養檢驗。
5. 將臨床醫師同時要求進行 NAA，痰塗片，和痰培養檢驗的病人歸為 A 組。
6. 將臨床醫師未要求同時進行 NAA，痰塗片，和痰培養檢驗的病人，根據密封的隨機分組表分為干預組(密封的隨機分組表 X)和對照組(密封的隨機分組表 O)。
7. 針對被分為干預組(密封的隨機分組表 X)的病人，挑一個痰檢體立即加做 Xpert MTB/RIF 檢驗。
8. 通知醫師 Xpert MTB/RIF 檢驗結果

樣本量

假設做 Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的病人中，10% *M tuberculosis* 檢驗陽性，那麼在統計檢定力(power)為 80%的條件下，Xpert 檢驗的敏感性為 70%或 80%，其所需的樣本數量分別為 1550 和 1070。

目前有做 Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的病人之比率不清楚，我們以表一估算各種可能性。我們假設 NAA/Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的病人中，10%檢驗陽性；未接受 NAA/Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的病人中，4%塗片檢驗陽性(萬芳醫院 2018 年初步資料)。因為一部分檢驗陰性者，醫師也可能開始抗結核治療。例如萬芳醫院於 2016 年通報 93 個肺結核病人，29 (31.2%)痰塗片陽性，69 (68.8%)痰培養陽性。所以，3000 個痰檢病人，可能有 200(6.7%) - 300(10%)病人被診斷為活動性肺結核。

假設有做 Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的患者中，從痰檢驗到開始抗結核病治療的平均間隔為 14 天(標準差 10 天)，而沒做 Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的患者，其平均間隔達 21 天(標準差 15 天)，比有做 Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的患者多 7 天。在這兩組中統計檢定力(power)為 80%的條件下，能夠檢驗出此差異所需的活動性肺結核病人數約為各 50 人，共 100 人。假設有做 NAA 檢驗的患者和沒做 Xpert 檢驗的患者之間的差異大於 7 天，則評估兩組從痰檢驗到開始抗結核病治療的平均間隔之差異所需的活動性肺結核病人數就更少。但是如果兩組差異小於 7 天，就需較多活動性肺結核病人數。我們預估納入 3000 個病人，其中約有 1500-2000 個病人使用 NAA/Xpert 作為肺結核之初始診斷檢驗，可能可以達到足夠研究樣本需求。

分析方法

有做 Xpert 作為初始診斷檢驗的這群患者將用於評估 Xpert 檢驗的表現(敏感性、特異性和預測值)，患者第二次和第三次痰塗片是否有增加檢出率，以及 Xpert 檢驗陽性但痰培養陰性的比例。診斷出活動性結核的病者，我們將進行評估，以量化痰檢查和開始抗結核治療之間的時間間隔，在所有接受治療的肺結核病例中培養確診的肺結核的比例，以及臨床醫生建議患者在完成整個療程之前就停止抗結核病治療的患者比例。

第一，我們將收集痰檢驗的檢驗日期、報告的結果與日期，以及被醫師開案治療的結核病患者的開始抗結核病治療日期，以評估從痰檢驗到開始抗結核病治療的間隔。

第二，我們將細菌學確診的肺結核患者定義為痰培養陽性的肺結核患者。雖然在最新的台灣結核病診斷和治療指引中，痰塗片檢驗陽性和 NAA 檢驗陽性的患者均被定義為細菌學確診的肺結核患者，但我們在本次研究中不採用此定義，因為它可能會引進偏倚(bias)。我們將評估所有被診斷為活動性肺結核病例中，痰培養陽性的結核病患者的比例。

第三，所謂的「過度診斷」定義為臨床醫生建議患者在完成整個療程之前就停止抗結核病治療。我們將評估以 NAA/Xpert 檢驗作為初始診斷檢驗的患者與痰塗片鏡檢相比，其過診肺結核個案占有所有肺結核個案的比例。

第四，靈敏度(Sensitivity)，就是真陽性率，指痰培養陽性而且用 NAA 檢驗陽性(真陽性)的個案數量，除以所有痰培養陽性個案數量的比率；特異度(Specificity)，就是真陰性率，指痰培養陰性而且用 NAA 檢驗陰性(真陰性)的個案數量，除以所有痰培養陰性個案數量的比率；陽性預測值為 NAA 檢驗陽性且痰培養陽性(真陽性)的個案數量，除以所有 NAA 檢驗陽性的個案數量；陰性預測值為 NAA 檢驗陰性且痰培養陰性(真陰性)的個案數量，除以所有 NAA 檢驗陰性的個案數量。我們將以痰培養為參考標準，計算 NAA 檢驗的敏感度、特異性及預測值。

第五，我們將計算第二次和第三次的痰塗片檢驗對結核檢驗陽性的貢獻[19]。

最後，我們將評估以 Xpert 檢驗作為初始診斷檢驗或後續追蹤治療的檢驗當中，Xpert 檢驗陽性，但痰培養陰性(Xpert 檢驗假陽性)比例。

資料收集與分析

電子資料將透過有使用密碼保護的個人電腦來進行管理。通報結核的資料如有懷疑，將透過交叉查閱病例來驗證。資料數據分析將使用統計軟體-版本 15 的 Stata，(美國德克薩斯州大學城的 Stata 股份有限公司開發)。我們將計算以 Xpert 檢驗作為初始診斷檢驗的患者(Xpert 組)與痰塗片鏡檢的患者(對照組)從痰檢驗到開始抗結核病治療的間隔平均差異值。我們將採用 Kaplan-Meier(簡稱 KM 法，存活分析法)來分析從痰檢驗之日第 0 天開始到抗結核病治療的間隔。透過卡方檢驗(Chi-Squared Test)和多變項分析(multivariate analysis)法來分析細菌學確診的結核病患者的比例、過診患者的比例和 NAA 檢驗假陽性的比例。我們將計算以 Xpert MTB/RIF 檢驗作為初始診斷檢驗痰培養陽性的結核病患者方法的靈敏度、特異度和預測值，以及根據國際推薦的有做 Xpert 檢驗和痰塗片鏡檢法的患者所做的第二次和第三次痰塗片檢驗是否有助於增加結核病的檢出率。

倫理考量

此研究由臺北醫學大學的聯合人體試驗委員會(Joint Institutional Review Board，簡稱 JIRB)審查批准。參與研究的醫院可視情形將此研究提交給醫院的人體試驗委員會(Institute Review Board，簡稱 IRB)批准。

參、結果

基本特性

本計劃自 IRB 核准後，截至 10/31 為止，共納入 2754 位病人，每個收案病人均為疑似 TB 而進行檢驗。其中 405(14.7%)人醫師開單直接進行 smear、culture 和 NAA(Xpert 或其他 NAA 檢驗)。醫師只開單進行痰塗片與培養檢驗，未開單進行 NAA 檢驗者，1,174(42.3%)人隨機分為 b 組直接加做 Xpert，1,175(42.4%)隨機分為 c 組本研究不直接加做 Xpert。基本資料如表一。

表一 基本資料

	N(%)
總數	2754 (100)
醫院	
萬芳	492(18.1)
中榮	518(18.8)
部彰	292(10.6)
胸腔	974(35.3)
慈濟	472(17.2)
結核病病史	
沒有	2451(89)
有	303(11)
組別	
a. Frontline NAA by clinician	405(14.7)
b. Frontline NAA as intervention	1,174(42.3)
c. No frontline NAA	1,175(42.4)
性別	
男性	1626(58.9)
女性	1128(41.1)
年齡 Mean(range)	63.1(1-99)

a.臨床醫師要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗；b. 臨床醫師未要求 NAA 本研究直接加做 Xpert; c. 臨床醫師未要求 NAA 本研究未直接加做 Xpert 痰塗片檢驗

截至 10/31 為止所納入 2754 位病人，痰塗片檢驗結果如表二。a 組(frontline NAA by clinician)臨床醫師要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗 405 人中，99(24.3%)人痰塗片陽性。b 組(frontline NAA as intervention)臨床醫師未要求 NAA 本研究直接加做 Xpert 1174 人中，36(3.1%)人痰塗片陽性。c 組(no frontline NAA)臨床

醫師未要求 NAA 本研究未直接加做 Xpert 1175 人中，31(2.6%)人痰塗片陽性。

表二 痰塗片檢驗

	Frontline NAA by clinician N (%)	Frontline NAA as intervention N (%)	No frontline NAA N (%)	Total N (%)
總數	405	1174	1175	2754
第一套痰				
陰性	325(80.3)	1154(98.3)	1158(98.6)	2,637(95.8)
陽性	80(19.7)	20(1.7)	17(1.4)	117(4.2)
+1	24(5.9)	8(0.7)	6(0.5)	38(32.5)
+2	15(3.7)	2(0.2)	2(0.2)	19(16.2)
+3	4(1)	2(0.2)	4(0.3)	10(8.6)
+4	6(1.5)	1(0.1)	1(0.1)	8(6.8)
scanty	31(7.6)	7(0.6)	4(0.3)	42(31.7)
第二套痰				
陰性	313(77.4)	774(65.9)	800(68.1)	1,887(68.5)
陽性	54(13.3)	21(1.8)	19(1.6)	94(3.4)
+1	25(6.1)	13(1.1)	9(0.8)	47(50)
+2	7(1.7)	1(0.1)	1(0.1)	9(9.6)
+3	4(1)	2(0.2)	3(0.3)	9(9.6)
+4	4(1)	0	0	4(4.3)
scanty	14(3.4)	5(0.4)	6(0.5)	25(26.6)
未作	38(9.3)	379(32.3)	356(30.3)	773(28.1)
第三套痰				
陰性	273(67.6)	632(53.8)	652(55.5)	1,557(56.6)
陽性	51(12.5)	13(1.1)	16(1.4)	80(2.9)
+1	16(3.9)	5(0.4)	3(0.3)	24(30)
+2	9(2.2)	0	1(0.1)	10(12.5)
+3	2(0.5)	3(0.3)	2(0.2)	7(8.8)
+4	5(1.2)	0	1(0.1)	6(7.5)
scanty	19(4.7)	5(0.4)	9(0.8)	33(41.3)
未作	81(19.9)	529(45.1)	507(43.1)	1,117(40.5)
痰塗片整體結果				
陰性	306(75.7)	1138(96.9)	1144(97.4)	2588 (94.0)
陽性	99(24.3)	36(3.1)	31(2.6)	166 (6.0)

NAA 檢驗

截至 10/31 為止，1612 個病人接受 NAA 檢驗，其結果如表三。a 組(frontline NAA by clinician)臨床醫師要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗之病人，NAA 陽性率 10.4%，高於 b 組(frontline NAA as intervention)臨床醫師未要求 NAA 本研究直接加做 Xpert 之病人(1.7%)。

表三 NAA 檢驗結果

	Frontline NAA by clinician N (%)	Frontline NAA as intervention N (%)	No frontline NAA N (%)	Total N (%)
Total	405	1,174	33	1612
檢驗結果未知	3	58	0	61
檢驗結果已知	402	1116	33	1551
陰性	360(89.6)	1097(98.3)	26(78.8)	1483(95.6)
陽性	42(10.4)	19(1.7)	7(21.2)	68(4.4)

*結果部份有包含 7 筆 Roche Amplicor PCR 陰性

痰培養

截至 10/31 為止所納入 2754 位病人，痰培養結果如表四。因為痰培養需要較長時間，大部分 9 月之後納入的病人，痰培養尚未有結果，因此無法整理整體痰培養結果。我們將持續收集資料，於 2021 年繼續進行此研究。

表四 痰培養結果

	Frontline NAA by clinician N (%)	Frontline NAA as intervention N (%)	No frontline NAA N (%)	Total N (%)
總數	405	1174	1175	2754
第一套痰				
陰性	210(51.8)	619(52.7)	627(53.4)	1,456(52.9)
陽性結核菌	24(6.1)	7(0.6)	9(0.8)	40(1.5)
陽性 NTM	43(10.6)	59(5.0)	45(3.8)	147(5.3)
尚未有結果	128(31.5)	489(41.7)	494(42.0)	1111(40.3)
第二套痰				
陰性	197(48.9)	390(33.22)	427(36.3)	1014(36.9)
陽性結核菌	22(5.41)	8(0.7)	9(0.8)	39(1.4)
陽性 NTM	35(8.6)	48(4.1)	31(2.6)	114(4.1)

尚未有結果 第三套痰	151(37.1)	728(62)	708(60.3)	1587(57.6)
陰性	163(40.3)	323(27.5)	359(30.6)	845(30.7)
陽性結核菌	25(6.4)	6(0.5)	6(0.51)	37(1.4)
陽性 NTM	31(7.6)	38(3.2)	24(2.04)	93(3.4)
尚未有結果	186(45.7)	807(68.7)	786(66.9)	1779(64.6)

診斷為活動性肺結核開案治療

截至 10/31 為止所納入 2754 位病人中，被診斷為活動性肺結核開案治療的總數為 102 人(3%)，以 a 組(frontline NAA by clinician)臨床醫師要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗之病人，開案治療比例最高(11.3%)。

表五 診斷為活動性肺結核開案治療

	Frontline NAA by clinician N (%)	Frontline NAA as intervention N (%)	No frontline NAA N (%)	Total N (%)
總數	405	1,174	1,175	2,754
非活動性肺結核	361(88.7)	1144(97.4)	1147(97.6)	2,652(96.3)
活動性肺結核	44(11.3)	30(2.6)	28(2.4)	102(3.7)

診斷依據

102 個開案治療的病人中，以 NAA 陽性診斷者 29(28.4%)。 a 組(frontline NAA by clinician)臨床醫師要求 NAA 作為肺結核之初始診斷檢驗之病人，以 NAA 陽性診斷比例最高(37.0%)

表六 診斷依據

	Frontline NAA by clinician N (%)	Frontline NAA as intervention N (%)	No frontline NAA N (%)	Total N (%)
總數	44	30	28	102
以痰塗片陽性診斷	7(15.2)	6(20.0)	3(10.7)	16(15.7)
以 NAA 陽性診斷	17(37.0)	8(26.7)	4(14.3)	29(28.4)
以痰培養陽性診斷	7(17.4)	3(10.0)	3(10.7)	13(12.7)
以其他方式診斷	13(30.4)	13(43.3)	18(64.3)	44(43.2)

因為是 pragmatic trial，要在完成臨床試驗後，才進行詳細的資料分析，以評估：

1. 被開案治療的病人中，病人在加做 NAA 後與未做 NAA，痰檢(第一套痰開單日)至開始治療所需天數差異？
2. 被開案治療的病人中，病人在加做 NAA 後與未做 NAA 痰培養為陽性或陰性的比例？
3. 被開案治療的病人中，加做 NAA 與未加做 NAA，經過診斷後，在完成治療前被改診斷為非結核病而停止治療之差異？
4. 被開案治療的病人中，加做 NAA 與未加做 NAA 治療結果之差異？
5. 有做 NAA 之病人，NAA 檢測之特異度，敏感度，預測值？
6. 以 NAA 診斷肺結核時，對於 smear 第二樣本的篩檢，能夠增加檢出多少病患
7. 有做 NAA 之病人，NAA 檢驗陽性者，痰培養陰性的比例？

肆、討論

在樣本量估算時，我們假設做 NAA/Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的病人中，10% *M tuberculosis* 檢驗陽性，未接受 NAA/Xpert 檢驗作為肺結核之初始診斷檢驗的病人中，4%塗片檢驗陽性。實際執行後發現，b 組(frontline NAA as intervention)臨床醫師未要求 NAA 本研究直接加做 Xpert 之病人，Xpert 檢驗陽性僅 1.7%。c 組(no frontline NAA)臨床醫師未要求 NAA 本研究未直接加做 Xpert 之病人中，痰塗片陽性僅 2.6%。

在樣本量估算時，我們假設 3000 個痰檢病人，可能有 200(6.7%) - 300(10%)病人被診斷為活動性肺結核。實際執行後發現，截至 10/31 為止所納入 2754 位病人中，被診斷為活動性肺結核開案治療的總數為 102 人(3%)，僅達樣本量估算之活動性肺結核病人數之 50%。

伍、結果與建議

我們繼續收案，預計到 2020 年 12 月底，收案數將超過 3300。為了收集到足夠樣本量，我們計畫在 2021 年，繼續納入 3000 個病人，達到至少 6000 個總病人，以完整回答本研究的問題。

本研究將評估使用 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷檢驗之貢獻，在研究完成後，可以依據研究結果，對台灣使用 Xpert 作為肺結核之初始診斷檢驗提出建議，以供政策制定者參考。

陸、參考文獻

1. Chiang CY, Enarson DA, Bai KJ, Suo J, Wu YC, Lin TP, Luh KT. Factors associated with a clinician's decision to stop anti-tuberculosis treatment before completion. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 441-446.
2. Chiang CY, Chang CT, Chang RE, Li CT, Huang RM. Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis in southern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1006-1012.
3. Chen CC, Chiang CY, Pan SC, Wang JY, Lin HH. Health system delay among patients with tuberculosis in Taiwan: 2003-2010. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 491. Pan SC, Chen YC, Wang JY, Sheng WH, Lin HH, Fang CT, Chang SC. Tuberculosis in healthcare workers: a matched cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10: e0145047.
4. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, Gler MT, Blakemore R, Worodria W, Gray C, Huang L, Caceres T, Mehdiyev R, Raymond L, Whitelaw A, Sagadevan K, Alexander H, Albert H, Cobelens F, Cox H, Alland D, Perkins MD. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377: 1495-1505.
5. Hermans S, Caldwell J, Kaplan R, Cobelens F, Wood R. The impact of the roll-out of rapid molecular diagnostic testing for tuberculosis on empirical treatment in Cape Town, South Africa. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 554-563.
6. Cox H, Dickson-Hall L, Ndjeka N, van't Hoog A, Grant A, Cobelens F, Stevens W, Nicol M. Delays and loss to follow-up before treatment of drug-resistant tuberculosis following implementation of Xpert MTB/RIF in South Africa: a retrospective cohort study. *PloS Med* 2017; 14: e1002238.
7. Cox HS, Mbhele S, Mohess N, Whitelaw A, Muller O, Zemanay W, Little F, Azevedo V, Simpson J, Boehme CC, Nicol MP. Impact of Xpert MTB/RIF for TB diagnosis in a primary care clinic with high TB and HIV prevalence in South Africa: a pragmatic randomised trial. *PLoS Med* 2014; 11(11): e1001760: doi:10.1371/journal.pmed.1001760.
8. Naidoo P, Dunbar R, Lombard C, du Toit E, Caldwell J, Detjen A, Squire SB, Enarson DA, Beyers N. Comparing tuberculosis diagnostic yield in smear/culture and Xpert® MTB/RIF-based algorithms using a non-randomised stepped-wedge design. *PLoS One* 2016; 11: e0150487.
9. Calligaro GL, Zijenah LS, Peter JG, Theron G, Buser V, McNerney R, Bara W,

- Bandason T, Govender U, Tomasicchio M, Smith L, Mayosi BM, Dheda K. Effect of new tuberculosis diagnostic technologies on community-based intensified case finding: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 441-450. 11. Mbonze NB, Tabala M, Wenzu LK, Bakoko B, Brouwer M, Creswell J, Van Rie A, Behets F, Yotebieng M. Xpert® MTB/RIF for smear-negative presumptive TB: impact on case notification in DR Congo. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 240-246.
10. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document 2013: WHO/HTM/TB/2013.14: 1-89.
 11. Chiang C-Y et al. Taiwan guidelines of tuberculosis diagnosis and treatment. 6 Th edition. Taiwan CDC 2017, Taipei, Taiwan.
 12. Lin HH, Dowdy D, Dye C, Murray M, Cohen T. The impact of new tuberculosis diagnostics on transmission: why context matters. *Bull World Health Organ* 2012; 90: 739-747A.
 13. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review); 2013 2014.
 14. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins MD, Aziz MA, Pai M. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 485-495.
 15. Lombardi G, Di Gregori V, Girometti N, Tadolini M, Bisognin F, Dal Monte P. Diagnosis of smear-negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF. *PLoS One* 2017; 12: e0176186.
 16. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Eng J Med* 2016; 375(5): 454-63.
 17. Rieder HL, Chiang C-Y, Rusen ID. A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examination to diagnose tuberculosis cases and failures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:384-91.

柒、附件

以 Xpert MTB/RIF 為肺結核初始檢驗之研究:務實方式的臨床試驗

version 7 (2020/07/27)

1. 醫院: 1 萬芳 2 中榮 3 部彰 4 胸腔 5 慈濟
2. 過去結核病史:在CDC追管系統上,過去是否有通報記錄: 0 否 1 是
3. 如果有通報記錄,通報建檔日期(yyyy/mm/dd)_____
4. 病人是否正在抗結核藥物治療中:
 0 否 (疑似患者痰檢驗是為了診斷結核)
 1 是 (以CXR,病理或肺外檢體等方式診斷的新結核病人,分類上為t組);
通報建檔日期(yyyy/mm/dd)_____
- 2 是 (已治療>14天,痰檢目的為觀察治療反應,分類為f組)(不需輸入)
5. 痰檢驗是疑似患者為了診斷結核以及以CXR,病理或肺外檢體等方式診斷的新結核病人,請編研究編號
6. 病人分組:
病人未曾通報與治療,分為 a, b, c 組
a 組: 醫師開單直接進行 smear、culture 和 NAA(Xpert 或其他 NAA 檢驗)
醫師只開單進行痰塗片與培養檢驗,未開單進行 NAA 檢驗者,進行隨機分組
b 組: 本研究直接加做 Xpert
c 組: 本研究不直接加做 Xpert
以 CXR,病理或肺外檢體等方式診斷的新結核病人,最近開始抗結核治療(t組),分為以下兩類
d 組: 以影像學診斷在驗痰前已開始抗結核藥物治療
e 組:以其他方式診斷(如肺外檢體或病理切片)在驗痰前已開始抗結核藥治療
7. 年齡 (years):
8. 性別:0 男 1 女
9. 痰塗片檢驗 Sputum smear

	第一次	第二次	第三次
smear 檢體簽收日*			
smear 報告日*			
smear 結果	<input type="checkbox"/> 0 陰性 <input type="checkbox"/> 1 陽性+1 <input type="checkbox"/> 2 陽性+2 <input type="checkbox"/> 3 陽性+3 <input type="checkbox"/> 4 陽性+4	<input type="checkbox"/> 0 陰性 <input type="checkbox"/> 1 陽性+1 <input type="checkbox"/> 2 陽性+2 <input type="checkbox"/> 3 陽性+3 <input type="checkbox"/> 4 陽性+4	<input type="checkbox"/> 0 陰性 <input type="checkbox"/> 1 陽性+1 <input type="checkbox"/> 2 陽性+2 <input type="checkbox"/> 3 陽性+3 <input type="checkbox"/> 4 陽性+4

	<input type="checkbox"/> 5 scanty <input type="checkbox"/> 9 未做	<input type="checkbox"/> 5 scanty <input type="checkbox"/> 9 未做	<input type="checkbox"/> 5 scanty <input type="checkbox"/> 9 未做
--	--	--	--

10. 是否有做NAA

- 1 一開始就開單進行 NAA 檢驗者(a組)
- 2 干預組立即加做 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷(b組)
- 3 對照組不立即加做 Xpert MTB/RIF，醫師後來又開單進行 NAA 檢驗(c組)
- 4 對照組不立即加做 Xpert MTB/RIF，醫師後來沒有開單進行 NAA 檢驗(c組)
- 5 以影像學診斷在驗痰前已開始抗結核藥物治療，醫師有開單進行 NAA 檢驗(d組)
- 6 以影像學診斷在驗痰前已開始抗結核藥物治療，醫師沒有開單進行 NAA 檢驗(d組)
- 7 以其他方式診斷(如肺外檢體或病理切片)在驗痰前已開始抗結核藥治療醫師有開單進行 NAA 檢驗(e組)
- 8 以其他方式診斷(如肺外檢體或病理切片)在驗痰前已開始抗結核藥治療醫師有開單進行 NAA 檢驗(e組)

11. NAA檢驗

	第一次	第二次
簽收檢體日		
NAA 報告日		
NAA結果	<input type="checkbox"/> 0 Xpert MTB not detected <input type="checkbox"/> 1 Xpert MTB detected, bacillary load High [Ct<16] <input type="checkbox"/> 2 Xpert MTB detected, bacillary load Medium[16≤Ct<22] <input type="checkbox"/> 3 Xpert MTB detected, bacillary load low[22≤Ct≤28] <input type="checkbox"/> 4 Xpert MTB detected, bacillary load Very low[Ct>28] <input type="checkbox"/> 5 Xpert error/invalid <input type="checkbox"/> 6 Roche Amplicor PCR negative <input type="checkbox"/> 7 Roche Amplicor PCR positive <input type="checkbox"/> 8 Roche Amplicor PCR error/invalid <input type="checkbox"/> 9 Other PCR positive	<input type="checkbox"/> 0 Xpert MTB not detected <input type="checkbox"/> 1 Xpert MTB detected, bacillary load High [Ct<16] <input type="checkbox"/> 2 Xpert MTB detected, bacillary load Medium[16≤Ct<22] <input type="checkbox"/> 3 Xpert MTB detected, bacillary load low[22≤Ct≤28] <input type="checkbox"/> 4 Xpert MTB detected, bacillary load Very low[Ct>28] <input type="checkbox"/> 5 Xpert error/invalid <input type="checkbox"/> 6 Roche Amplicor PCR negative <input type="checkbox"/> 7 Roche Amplicor PCR positive <input type="checkbox"/> 8 Roche Amplicor PCR error/invalid <input type="checkbox"/> 9 Other PCR positive

	<input type="checkbox"/> 10 Other PCR negative <input type="checkbox"/> 11 Other PCR error/invalid <input type="checkbox"/> 12 未做	<input type="checkbox"/> 10 Other PCR negative <input type="checkbox"/> 11 Other PCR error/invalid <input type="checkbox"/> 12 未做
Rifampicin 快速藥敏試驗	<input type="checkbox"/> 0 Xpert MTB not detected <input type="checkbox"/> 1 Xpert MTB detected, RIF susceptible <input type="checkbox"/> 2 Xpert MTB detected, RIF resistant <input type="checkbox"/> 3 其他NAA <input type="checkbox"/> 4 未做NAA	<input type="checkbox"/> 0 Xpert MTB not detected <input type="checkbox"/> 1 Xpert MTB detected, RIF susceptible <input type="checkbox"/> 2 Xpert MTB detected, RIF resistant <input type="checkbox"/> 3 其他NAA <input type="checkbox"/> 4 未做NAA

12. Sputum culture

	第一次	第二次	第三次
簽收檢體日			
Culture 報告日			
Culture 結果	<input type="checkbox"/> 0 陰性 <input type="checkbox"/> 1 MTB <input type="checkbox"/> 2 NTM <input type="checkbox"/> 3 MTB 合併 NTM <input type="checkbox"/> 4 陽性未鑑定 <input type="checkbox"/> 9 污染/未作	<input type="checkbox"/> 0 陰性 <input type="checkbox"/> 1 MTB <input type="checkbox"/> 2 NTM <input type="checkbox"/> 3 MTB 合併 NTM <input type="checkbox"/> 4 陽性未鑑定 <input type="checkbox"/> 9 污染/未作	<input type="checkbox"/> 0 陰性 <input type="checkbox"/> 1 MTB <input type="checkbox"/> 2 NTM <input type="checkbox"/> 3 MTB 合併 NTM <input type="checkbox"/> 4 陽性未鑑定 <input type="checkbox"/> 9 污染/未作
Rifampicin 傳統藥敏試驗	<input type="checkbox"/> 0 susceptible <input type="checkbox"/> 1 resistant <input type="checkbox"/> 9 未作	<input type="checkbox"/> 0 susceptible <input type="checkbox"/> 1 resistant <input type="checkbox"/> 9 未作	<input type="checkbox"/> 0 susceptible <input type="checkbox"/> 1 resistant <input type="checkbox"/> 9 未作

13. 是否診斷為活動性肺結核，通報 CDC 並開案治療：

- 0 否
1 是，(分組後)通報日期

14. 診斷活動性肺結核的依據是：

- 0 CXR/CT (驗痰前就以影像學診斷開始抗結核治療)
1 patho/extrapulmonary(驗痰前就以肺外檢體或病理切片診斷開始抗結核治療)
2 Smear
3 NAA test
4 Culture
5 Others

15. TB 開始治療日：_____年_____月_____日

16. 是否有改診斷

0 否

1 是

17. 治療結果 (日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日)

0 改診斷停止 TB 治療

1 治癒

2 完治

3 失敗

4 死亡

5 失落

6 轉出

7 未評估/治療中

*診斷活動性肺結核的依據說明

- CXR/CT: 以病人症狀和 CXR/CT 影像學表現, 未等待 smear or NAA 檢驗結果, 就開始抗結核藥物治療。這種病人「TB 開始治療日」在 smear 報告日之前, 或未做 smear 檢驗就開始治療。
- patho/extrapulmonary 驗痰前就以肺外檢體或病理切片診斷開始抗結核治療。這種病人「TB 開始治療日」在 smear 報告日之前, 或未做 smear 檢驗就開始治療。
- Smear: 以 positive smear 開始抗結核藥物治療。這種病人「TB 開始治療日」在最早 smear 試驗有陽性結果的「檢驗報告日」之後
- NAA test: 以 positive NAA 開始抗結核藥物治療。這種病人「TB 開始治療日」在最早 NAA 試驗有陽性結果的「檢驗報告日」之後
- Culture: 以 positive sputum culture 開始抗結核藥物治療。這種病人「TB 開始治療日」在最早 culture 試驗有陽性結果的「檢驗報告日」之後
- Others: 表示「TB 開始治療日」在 smear 和 NAA 檢驗項目的「檢驗報告日」之後, 但是在 culture 試驗有陽性結果的「檢驗報告日」之前, 或 culture 試驗沒有陽性結果

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

109 年計畫重要研究成果及具體建議

計畫名稱：以 Xpert MTB/RIF 為肺結核初始檢驗之研究：務實方式的臨床試驗

主持人：江振源 計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000107

1. 計畫之新發現或新發明

在樣本量估算時，我們假設 3000 個痰檢病人，可能有 200(6.7%) - 300(10%) 病人被診斷為活動性肺結核。實際執行後發現，截至 10/31 為止所納入 2754 位病人中，被診斷為活動性肺結核開案治療的總數為 102 人(3%)，僅達樣本量估算之活動性肺結核病人數之 50%。我們繼續收案，預計到 2020 年 12 月底，收案數將超過 3300。為了收集到足夠樣本量，我們計畫在 2021 年，繼續納入 3000 個病人，達到至少 6000 個總病人，以完整回答本研究的問題：

1. 被開案治療的病人中，病人在加做 NAA 後與未做 NAA，痰檢(第一套痰開單日)至開始治療所需天數差異？
2. 被開案治療的病人中，病人在加做 NAA 後與未做 NAA 痰培養為陽性或陰性的比例？
3. 被開案治療的病人中，加做 NAA 與未加做 NAA，經過診斷後，在完成治療前被改診斷為非結核病而停止治療之差異？
4. 被開案治療的病人中，加做 NAA 與未加做 NAA 治療結果之差異？
5. 有做 NAA 之病人，NAA 檢測之特異度，敏感度，預測值？
6. 以 NAA 診斷肺結核時，對於 smear 第二樣本的篩檢，能夠增加檢出多少病患
7. 有做 NAA 之病人，NAA 檢驗陽性者，痰培養陰性的比例？

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

本研究將評估使用 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷檢驗之貢獻，在研究完成後，可以依據研究結果，對台灣民眾進行關於肺結核之診斷之教育宣導。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

本研究將評估使用 Xpert MTB/RIF 作為肺結核之初始診斷檢驗之貢獻，在研究完成後，可以依據研究結果，對台灣使用 Xpert 作為肺結核之初始診斷檢驗提出建議，以供政策制定者參考。