

計畫編號：MOHW104-CDC-C-114-122202

衛生福利部疾病管制署 104 年委託科技研究計畫

結核病防治整合型研究計畫

年度研究報告

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：104 年 01 月 01 日至 104 年 12 月 31 日

*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*

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

「結核病防治整合平台研究計畫」

(MOHW104CDC-C1412202)

104 年成果報告

財團法人生醫醫療科技政策研究中心

目 錄

壹、摘要	3
貳、英文摘要	6
參、前言	9
肆、材料與方法	24
伍、結果與討論	61
陸、結論與建議	88
研究主題一：結核病完整資料庫及分析應用	88
研究主題二、研發結核病快速診斷工具	88
研究主題三、低副作用抗結核藥物研發	88
研究主題四、建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則	89
研究主題五、建立山地鄉防治與老年族群照護之模式	90
研究主題六、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質	91
柒、計畫重要研究成果及具體建議	94
捌、成果產出	98
玖、參考文獻	101
附錄	119

壹、摘要

針對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研發、建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則、建立山地鄉防治與老年族群照護之模式、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進行研究推展。推動實務應用型之科技研發，以提供疾管署制定有效的公共衛生政策以降低結核病復發率。今年度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以及提升非認可實驗室之能力，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。

一、結核病完整資料庫及分析應用

由健保資料數據發現，延誤抗結核治療之 9 項因子：年齡 65 歲以上、糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性腎衰竭、惡性腫瘤、低收入戶、都會區、fluoroquinolone 類抗生素、肺炎。誤判為肺炎而施予 **fluoroquinolone** 類抗生素，顯著延誤抗結核藥物治療，建議臨床在處理相關症狀時，應將結核測試納入評估。

二、研發結核病診斷工具

- (一) 開發抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組，完成 IVD kit 與試量產，並已進行 45 例臨床試驗，多個 SNPs 之準確度達 87~100%。可使臨床醫師快速評估病患高肝副作用之風險，以選擇治療用藥。
- (二) 目前我國結核菌素所仰賴單一國外藥廠，已出現供需失衡之問題，經 35 位臨床測試，日本 JBCG PPD 結核菌素有 25 位呈現陽性，相較現行使用之丹麥製 SSI RT23 PPD 僅 9 位陽性反應，日本 JBCG PPD 結核菌素結節、紅腫程度以及陽性比例皆較明顯，有較為敏感之疑慮，不建議立即採購。

三、低副作用抗結核藥物研發

於 GMP 廠成功量產無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥，生體相等性試驗分析結果皆符合法規規定，可縮短無副作用之二合一新藥上市時程。

四、建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

- (一) 發現 RA 病患丙型干擾素釋放試驗陽性率達 11 %，比其他免疫疾病患者更高，建議應積極篩檢 Quantiferon test 以預防潛伏肺結核發展。
- (二) 發現我國長期洗腎且將腎移植的患者，其潛伏性結核感染陽性率達 7.1%。建議移植前篩檢潛伏性結核感染並作預防性治療。

五、建立山地鄉防治與老年族群照護之模式

- (一) 南投山地鄉結核菌株以荷蘭株 H3 盛行，且疑似有群聚傳染；花東山地鄉以北京株盛行。建議應加強追蹤盛行 cluster 的接觸者，以達到早期發現的成效。

- (二) 324 位老年肺結核病患，初步治療為非標準用藥的病患副作用發生率較低，建議開始治療前確認 INH 及 RMP 抗藥性結果，**治療無抗藥性的老年病患，可考慮 2 個月 HER 及 7 個月 INH + RMP 治療方式**。藥物敏感性結果未知時，則應遵照指引建議 2 個月 HERZ 及 4 個月 INH + RMP 治療(standard prescription)。

六、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，縮短至 3 個工作日完成報告，**已執行超過 1336 例抗藥性檢體測定，並觀察到有逐年增加之趨勢**，分析原因可能為個案數增加，或全國各醫療院所抹片染色技術與品質提升，而造成抹片陽性件數變多。
- (二) 輔導國內 31 家結核病認可實驗室及 10 家非認可實驗室檢驗品質，**抹片品質合格率达 95% 以上**。建議未來抽樣訪視認可實驗室，非認可實驗室則應持續輔導檢驗品質。

據上，本計畫以應用研發為導向，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，落實發現病人、完治病人。

關鍵字：結核病防治、研發、整合、診斷、治療、性別分析

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 2015. Among the analysis comprehensive databank of tuberculosis, develop diagnostic techniques, develop innovative new antituberculosis drugs with low side effects, 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 in the areas of clinical M.D., medical and pharmacy sciences and public health.

1. A comprehensive analysis of databank of tuberculosis

Of the 81,081 patients with pulmonary TB identified between 2004 and 2009, 16,683 presents with CAP. By multivariate analysis, age ≥ 65 , diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, end-stage renal failure, malignancy, low-income status, urban area, prescription of FQ ≥ 7 days started on the first consult, pneumonia requiring hospitalization or emergency room visit were associated with a longer delay in anti-TB treatment. On the other hand, prescribing mycobacterial culture or Mycobacterium tuberculosis nucleic acid amplification test in the first visit, and later diagnostic year were associated with a shorter delay.

2. Research and development of diagnostic techniques

- (1) The objective of this study was to develop an examination kit of ATDIH by selecting the single nucleotide polymorphisms (SNPs) in N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene. There were one important SNP in NAT2 and one XO SNP which are highly related to hepatotoxicity have been selected and the IVD kit probe and product design was also complete. The calling rate of these two SNPs were rs1495741, 95.6 % and rs2295475, 86.7 % in 45 patients and the accuracy rate compared to direct sequencing were rs1495741, 95.3 % and rs2295475, 87.2 %.
- (2) The detection and treatment of latent TB infection is a critical step of our governmental TB control program. The results of this study can evaluate the possibility to import different supplies of tuberculin purified protein derivative for widely used tuberculin skin test in the future. This project was approved by the Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center Institutional Review Board and was under investigation by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA). The tuberculin skin tests will be conducted right away after tuberculin imported.

3. Develop innovative new antituberculosis drugs with low side effects

On the basis of discovered CYP2E1 and amidase inhibitors from our lab, we developed a none hepatotoxicity anti-tuberculous drug. Under the cooperation with GMP pharmaceutical company, we complete a product formula which fitted in NDA requirements including dissolution, content and stability tests. In the content studies, the weight, diameter, hardness and disintegration of the GMP batch was similar to the WHO suggested Rifinah. In the dissolution profile studies, GMP batch was closer to the Rifinah's profile in 0.1N HCl, pH 4.5 and pH 6.8 dissolution buffers. The bioequivalence study compared the GMP batch we made to the drug that WHO suggested in 14 healthy subjects will be complete before the end of this year.

4. Investigation of disease model and onset mechanism

(1) To include patient with systemic autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), Sjogren's syndrome, scleroderma or vasculitis and test for IGRA. There are 11% IGRA positive rate in patient with RA.

(2) In Taiwan, positive rate for LTBI was around 7.1% in patients with renal failure and waiting for kidney transplantation. Because kidney transplantation is a high risk for TB, patients before kidney transplantation are indicated for LBTI screen and further prevention therapy. But the positive conversion was high in this population; other strategy for risk management should be implemented.

5. Investigation of drug resistance of mountain community

(1) From 2012 to 2013, estimate confirmed TB cases of residence through statistics calculated, one village as a unit, the second or third most TB cases was detected in the villages are always beside the most number of the confirmed cases of their residence location. Residence locations of confirmed TB cases are more centralized or close to each other. The laboratory results of spoligotyping & MIRU shows that there are 11 clusters in mountain area of Nantou County with Holland stains H3 as prevalent strain genotype, and T1 as second prevalent strain genotype, clustering infection phenomenon were suspected. Furthermore, Beijing strain as prevalent strain genotype and H3 as second prevalent strain genotype in mountain area of Hualian and Taitung area, where has more variety strains than Nantou County does.

(2) A total of 324 aged patients with pulmonary tuberculosis were enrolled in this study. Compared to those with initial treatment with standard prescriptions, patients with initial treatment with non-standard prescriptions had similar treatment durations, transmission durations, treatment completion rates and mortality. However, initial treatment with non-standard prescriptions achieved a lower incidence of side effects related to anti-tuberculous drugs and anti-tuberculous regimen adjustment compared with initial treatment with standard prescriptions.

6. Develop standard regional laboratory

(1) Compared to traditional culture and drug susceptibility test taking more than two months, rapid molecular detection of most specimens can complete its report within three working days. A total of 1336 samples were established and performed by the

service of rapid detection of drug-resistant TB to detect the specimens for the cases of treatment loss, failure, relapse, MDRTB contacts, or high-incidence areas.

- (2) The aim was to improve the performance quality of 31 Mycobacterium tuberculosis (MTB) laboratories certified and 10 uncertified MTB laboratories. For the 2 smear re-checking programs, the average rates of the acceptable smear sizes at certified and uncertified MTB lab were 97% and 95%, while those of the acceptable smear thickness were 86% and 77%, respectively.

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. Our ultimate expectations are to accomplish the goal of cutting the number of tuberculosis cases in half by 2015.

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

參、前言

一、研究目的

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、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，分別就「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研發」、「建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則」、「建立山地鄉防治與老年族群照護之模式」、「最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質」等六大面向進行研究推展。

主題一「結核病完整資料庫及分析應用」的部分，本年度藉由臺灣全民健康保險以及過去結核病研究資料庫的世代資料，評估結核病延遲診斷的原因：由臺灣全民健康保險資料庫中，標定出肺炎（社區性肺炎、醫療機構相關肺炎）病人，與結核病人比較臨床特徵、醫療過程有哪些不同，以找出延遲結核病診斷的原因作為未來設計公衛改善方案、施行措施之參考。

主題二「研發結核病快速診斷工具」的部分，包括延續先前子計畫所衍生之成果，將代謝酵素基因型組合完成試量產之規劃及臨床試驗佈局，未來期能使結核病人減少用藥風險並增加用藥順從性。以及比較我國民眾使用不同藥商製造之結核菌素(PPD)其判讀結果。

主題三「低副作用抗結核藥物研發」承襲前一年度之預試驗成果，試製完成之無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥，與 WHO 建議

之對照品進行 14 人生體相等性試驗。

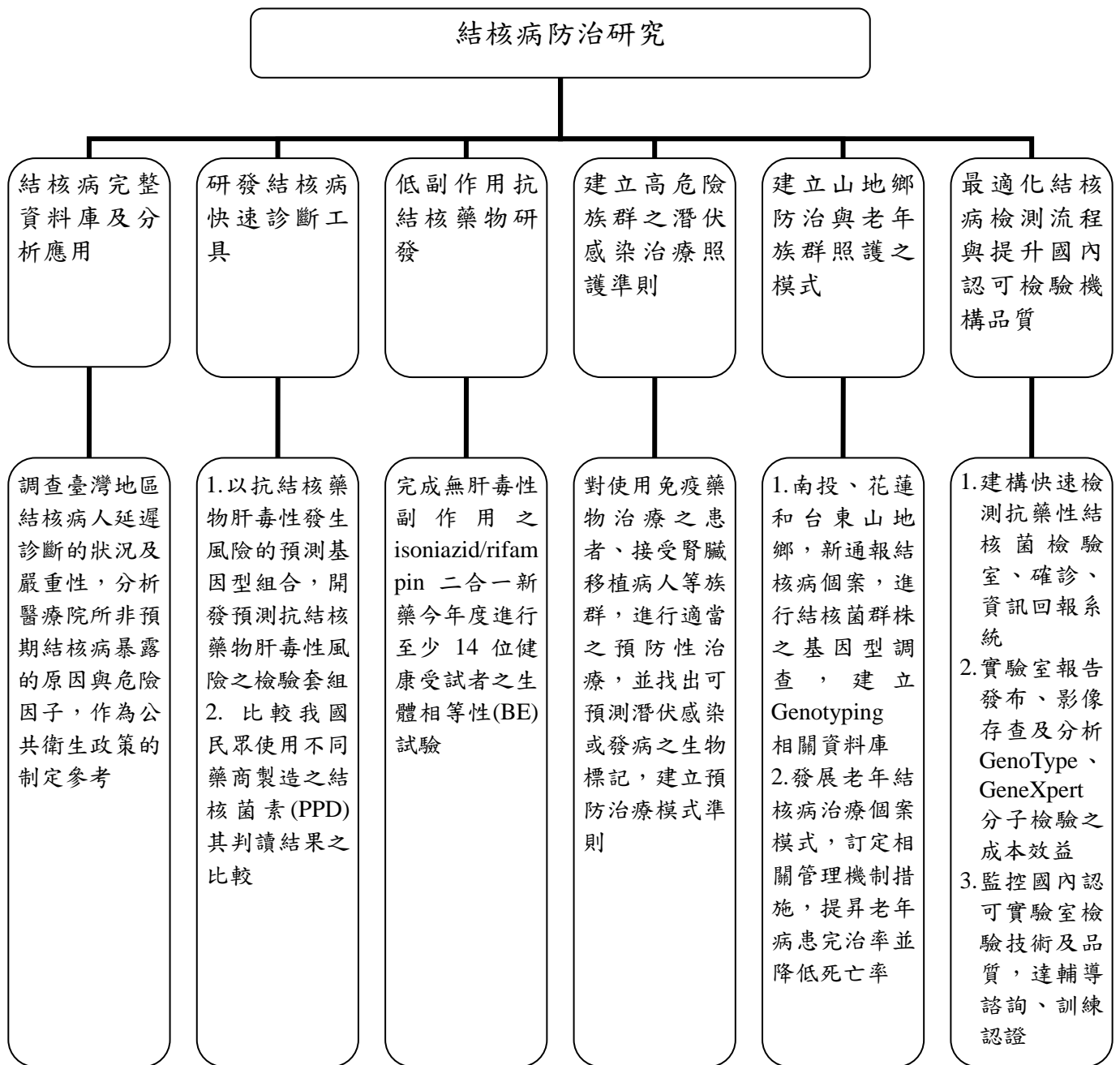
主題四「建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則」今年預計納入 150 位使用免疫抑制劑之自體免疫患者與 120 位慢性腎臟病患即將接受腎臟移植的病患進行分析研究。其目標包括(1) 分析病人 QFT-IT 陽性者服用 INH 後 QFT-IT conversions 及 reversions 的情形。(2) 提出最適化預防性治療模式，以提高藥物治療安全性並有效減少接觸者產生活動性結核病之機會。藉以建立不同疾病因素之高危族群(自體免疫疾病與慢性腎臟病之器官移植病人等)的結核病介入治療模式及潛伏結核感染治療照護準則供公衛政策參採。

主題五「建立山地鄉防治與老年族群照護之模式」對於台灣山地鄉結核病高發病率及死亡率，除積極擴大接觸者篩檢並確認相互感染來源外，本年度將即時分析群聚感染情況，提早發現並給予優先治療，提升治癒成果。今年將持續加強監督南投和花蓮台東山地鄉防治，並將新通報結核病個案檢體所分離出結核菌，利用分生檢測方法(間隔寡核酸分型法和結核分枝桿菌散置重複單位)進行結核菌群株之基因分型分析，找出山地鄉盛行之菌株及傳播情況及是否有社區隱藏性傳播存在，以供社區公衛防制參考。此外，台灣老年結核病患是一個特殊需要特別關注的族群，除常併有其他疾病故治療中常有肝毒性產生及死亡率亦較高，臨床上常使用三種藥物來治療老年病患，故需延長治療到九個月，所以如何提升完治率是重要課題。今年計畫在老年族群的照護方面，將於台中榮總或署立台中醫院胸腔內科門診或住院病房，今年將延續上一年度於台中榮總或署立台中醫院胸腔院區納入 65 歲以上老年族群結核病病患兩年合併至少 100 位，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，並配合相關檢測來進老年族群結核之服藥副作用相關性探討，進而發展老年結核病治療管理模式，提高完治率，

並減少死亡率，以供政策訂定管理機制及因應措施之參考。

主題六「最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質」現今臨床檢驗單位如何能在第一時間確實診斷結核桿菌及其抗藥性，將會成為結核病防治之重要課題。本計畫目標包括一、執行抗藥性結核菌快速分子檢測之服務。協助痰檢體抹片染色陽性進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗，預計執行約 1500 件檢體。二、針對認可結核實驗室，持續監控 14 項品質指標也針對前一年現場訪視有多項缺失及抹片複閱有 Major error 的實驗室，作追蹤訪視或抹片複閱，同時提升非認可實驗室的結核菌培養檢驗品質。

據上，本計畫以應用研發為導向，在資料庫分析面向能協助制定有效的公衛政策參採，並開發預測抗結核藥物肝毒性風險之檢測，以協助改善與解決臨床診斷問題。同時藉由開發低副作用抗結核藥物以提高病患遵醫囑性，並進一步透過本研究累積之實證醫學統計結果。此外，提出包括高危險群潛伏感染篩檢、預防治療與等政策作法及民眾防治宣導要項，並加強山地鄉防治與老年族群照護等實務問題。再者，有效縮短全國後送個案檢體檢測時間與提升檢驗機構品質，完善全國結核病檢驗體系。期藉由本計畫完整多面向的規劃執行，提升台灣結核病防疫系統，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、預防治療與完整治療之觀念，以促進病患完治率之提升與政府結核病防治政策之制定，落實發現病人、完治病人。



圖一.計畫架構

二、研究重點規劃與目標

(一) 研究主題一：結核病完整資料庫及分析應用

早期診斷、早期治療，不但能夠改善病人的預後，更能夠避免結核菌進一步的傳染，是結核病防疫上最重要的工作。過去的文獻資料顯示，醫療系統所造成的診斷延遲，大約會是三個月到六個月之久。臺灣地區雖然不是結核病的盛行地區，但相較於其他國家，結核病延遲診斷相關的研究明顯不足。在不清楚其影響的嚴重度以及延遲的根本原因之下，很難著手在公共衛生政策上，有效率的改善結核病延遲診斷的這個問題。

此計劃主題乃一藉由臺灣全民健康保險以及過去結核病研究資料庫的世代資料，分成兩階段討論結核病延遲診斷的問題。第一階段、結核病延遲診斷的嚴重性：由臺灣全民健康保險資料庫中，標定出結核病人，根據個案開始接受抗結核藥物治療之前的就醫過程，比對過去結核病研究資料庫後，確定延遲治療的操作型定義後，分析延遲治療的天數，以及在治療前可能的傳染期限內，入住一般病房或加護病房的時間有多久。第二階段、結核病延遲診斷的原因：由臺灣全民健康保險資料庫中，標定出肺炎（包含社區性肺炎、醫療機構相關肺炎）病人，與結核病人比較臨床特徵、醫療過程有哪些不同，藉以找出延遲結核病診斷的原因，以做為進一步改善的依據。

本研究主題 1 項子計畫之研究主旨、全程及 104 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	104 年度目標
1-1 臺灣地區結核病 延遲診斷的嚴重	藉由全國長時間追蹤的健保資料庫世代資料，調查臺灣	1. 藉由分析臺灣地區結核病延遲診斷的時間，了解現況及嚴重	1. 取得 1998 - 2010 年間，臺灣健康保險資料庫中所有可能為結核

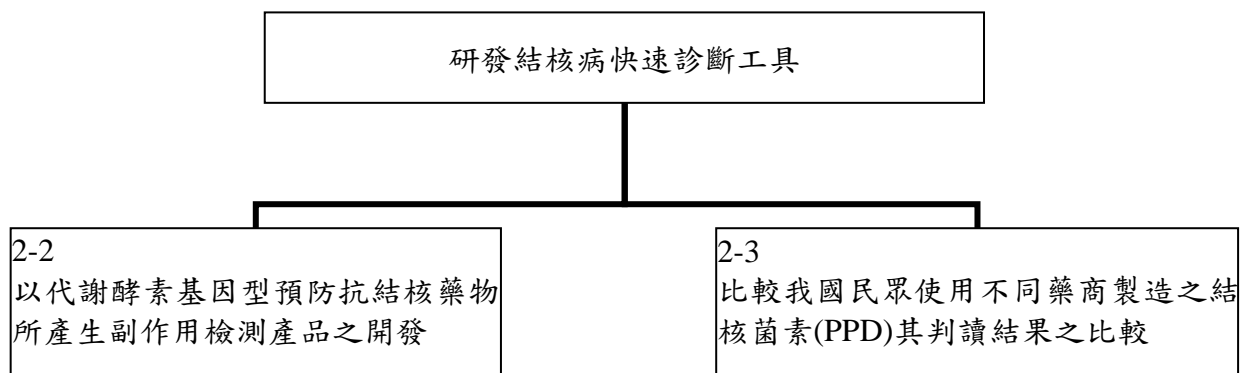
	研究主旨	全程目標	104 年度目標
性及原因分析 — 臺灣健康保險資料庫之世代研究	地區結核病人延遲診斷的狀況及嚴重性，以及期結核病醫院暴露的影響，並進一步分析可能的危險因子。	<p>度。</p> <p>2. 藉由分析醫療院所非預期結核病暴露的原因，了解實際上必須注意的危險因子。</p> <p>3. 藉由分析臺灣地區醫療機構內無預期暴露結核病個案的機率，作為院內結核病暴露追蹤相關公共衛生政策的制定參考。</p> <p>4. 藉由分析延遲結核病診斷的重要原因，作為未來設計改善方案、施行措施的參考。</p>	<p>病的納保人之原始檔案，並進行譯碼、轉譯</p> <p>2. 於全民健康保險資料庫中，定義肺炎個案的納入條件，並延用 103 年度結核病之定義，確認肺炎個案後續是否診斷為結核病，以及結核病延遲治療的天數，並分析延遲治療長短的相關因子。</p>

(二) 研究主題二：研發結核病快速診斷工具

結核病的防治的首要之務，是早期發現完整治療以截斷感染源，故建立一個快速且準確的結核病篩檢，並能使檢測陽性患者確實用藥，必定能迅速降低傳染力，避免結核病進一步的散播。

為能建立一個快速且準確的結核病篩檢平台，此計畫主題規劃為能使檢測陽性患者確實用藥，此計畫主題規劃進行分析抗結核藥物肝毒性發生風險最佳的預測基因型組合，並開發以代謝酵素基因型預測抗結核藥物肝毒性風險之檢驗套組，以提高臨床診斷上預測與篩檢高肝副作用風險基因型之效率，使結核病人能減少用藥風險，並增加用藥順從性。另目前我國用於結核病接觸者檢查之結核菌素，為單一國外藥廠進口，擬評估其他替

代品以避免供需失衡而影響潛伏結核感染治療政策之推行。



本研究主題 2 項子計畫之研究主旨、全程及 104 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	104 年度目標
2-2 以代謝酵素基因型 預防抗結核藥物所 產生副作用檢測產 品之開發	找出對於抗結核藥物肝毒性發生風險最佳的預測基因型組合，開發以代謝酵素基因型預測抗結核藥物肝毒性風險之檢驗套組	<ol style="list-style-type: none"> 1.對使用含 INH 藥物之病人，提出應篩檢之高肝副作用風險之代表性基因組合建議。 2.可提供新的結核病治療建議，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，也可使用低肝副作用 INH 複方，避免病人因肝副作用停藥而增加抗藥性的風險。 3.可獲得直接臨床應用於抗結核病藥物肝毒性基因檢測產品。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 建立製程條件與規格以及品管檢驗方法與規格以符合以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用臨床檢測產品試量產所需 2. 產品試量產及申請執行臨床試驗
2-3 比較我國民眾使用 不同藥商製造之結 核菌素(PPD)其判	比較我國民眾使用不同國家產製之結核菌素(PPD)，其判讀結果趨勢與調整	<ol style="list-style-type: none"> 1.藉由施注不同品項之結核菌素進行結核菌素皮膚測驗 (TST)。 2.提供國內民眾對於不 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 以健康受試者為收案對象，而該等健康受試者，含有少部分結核病接觸者及醫

	研究主旨	全程目標	104 年度目標
讀結果之比較	判讀標準或劑量之關聯性	同品項結核菌素的 TST 反應結果。 3. 評估目前國內採用之丹麥製 PPD RT23 2TU 之可能替代品。	護人員，同時於左右手施注不同品項之結核菌素。 2. 以結核菌素 (Aplisol、Japan BCG Laboratory) 作為試驗品項。

(三) 研究主題三：低副作用抗結核藥物研發

為解決第一線抗結核藥物所引起之肝毒性副作用所造成服藥中斷、治療不成功等嚴重問題，過去數年已進行一系列體外、動物及人體試驗，並於體外、動物及人體體內成功證實，抗結核藥物併用特定之賦形劑可降低抗結核藥物之肝毒性。利用此一成果已開發一無肝毒性副作用之抗結核病新藥，並與 GMP 藥廠合作，進行最佳處方試製，完成符合新藥查驗登記法規規定之溶離度、含量、安定性等試驗之成品製劑。

此計畫主題乃一為期二年之連續型計畫，目的是將此一試製完成的無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥，進行健康受試者之生體相等性試驗。今年度以所試製完成之無肝毒性副作用之新藥，與 WHO 建議之對照品進行至少 14 人之生體相等性試驗，釐清無肝毒性副作用之新藥最終劑型與傳統劑型間的藥物動力學性質是否有差異，以確認無肝毒性副作用之效價。

本研究主題 1 項子計畫之研究主旨、全程及 104 年度目標如下表說明：

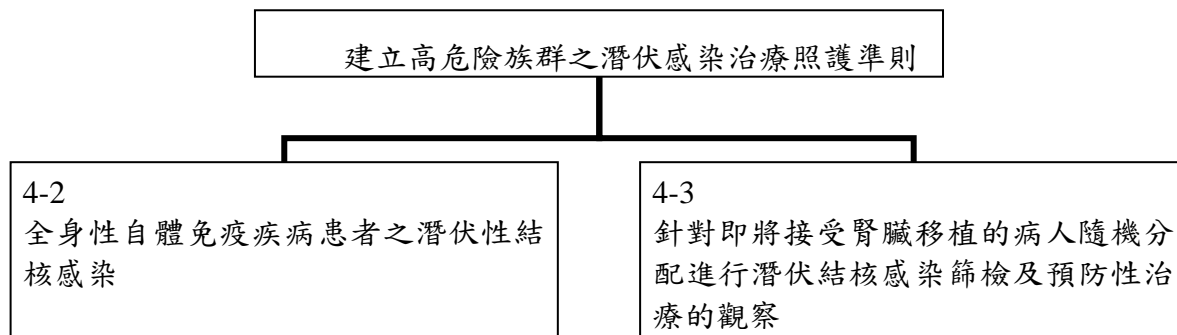
	研究主旨	全程目標	104 年度目標
3-1 低副作用抗結核藥 物之研究與開發	基於先期計畫成果所試製完成之無肝毒性副作用之含 isoniazid 單/複方新藥，進行健康受試者之生體相等性試驗	1. 完成至少 24 人之無肝毒性副作用 isoniazid / rifampin 新藥生體相等性試驗	1. 完成約 14 人之無肝毒性副作用 isoniazid / rifampin 新藥生體相等性試驗

(四) 研究主題四：建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

除了結核病的接觸者的結核病發生率很高，高危險族群(例如：自體免疫疾病與慢性腎臟病之器官移植病人等)結核病的發生率也是很高，在本計畫主題，期望能藉由先前研究基礎，建立不同疾病因素之高危險族群的結核病介入治療模式及潛伏結核感染治療照護準則，確實實施後續治療，減少相關族群發病情形，並找出可預測潛伏感染或發病之生物標記，建立較佳的預防發病策略。

今年除持續追蹤上一年度收案病患的後續情形，並預計納入篩檢至少 150 位使用免疫抑制劑之自體免疫患者與 120 位慢性腎臟病患即將接受腎臟移植的病患，此三種結核病高危險群病患進行分析研究。相關的目標包括:1. 針對因全身性自體免疫疾病而使用免疫藥物治療之患者，前瞻性使用丙型干擾素釋放試驗(Interferon-Gamma Release Assay, IGRA)篩檢，以了解潛伏性結核感染(Latent TB Infection, LTBI)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的效力。2. 在準備接受腎臟移植病人中，進行潛伏結核感染的篩檢與治療，並評估對陽性者作預防性治療

的策略，可減少移植後活動性結核病的發生情況。



本研究主題 2 項子計畫之研究主旨、全程及 104 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	104 年度目標
4-2 全身性自體免疫疾病患者之潛伏性結核感染	針對因全身性自體免疫疾病而使用免疫藥物治療之患者，使用丙型干擾素釋放試驗，以了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的效力。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 完成常見自體免疫疾病之潛伏性結核感染的盛行率調查。 2. 使用免疫藥物治療者，進行丙型干擾素釋放試驗之變化追蹤。 3. LTBI 治療在此一族群之副作用評估及效益。 	<ol style="list-style-type: none"> 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 150 人及收案並持續前一年已收案舊個案之追蹤。 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進行潛伏性結核感染之預防性治療，預計治療 15 人，並觀察用藥順從性及可能之副作用。
4-3 針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感	準備接受腎臟移植病人中，進行潛伏結核感染的篩檢，對陽性者作預防性治療與觀察藥物副作用，並評估丙型干擾素釋放試驗劑於腎移	<ol style="list-style-type: none"> 1. 對準備接受腎臟移植病人中，了解潛伏結核菌感染的盛行率 2. 了解丙型干擾素釋放試驗，在腎移植後的的臨床意義與發生活動性結 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 對準備接受腎臟移植病人中，了解潛伏結核菌感染的盛行率 2. 了解丙型干擾素釋放試驗，在腎移植後的的變動性以及其臨床意

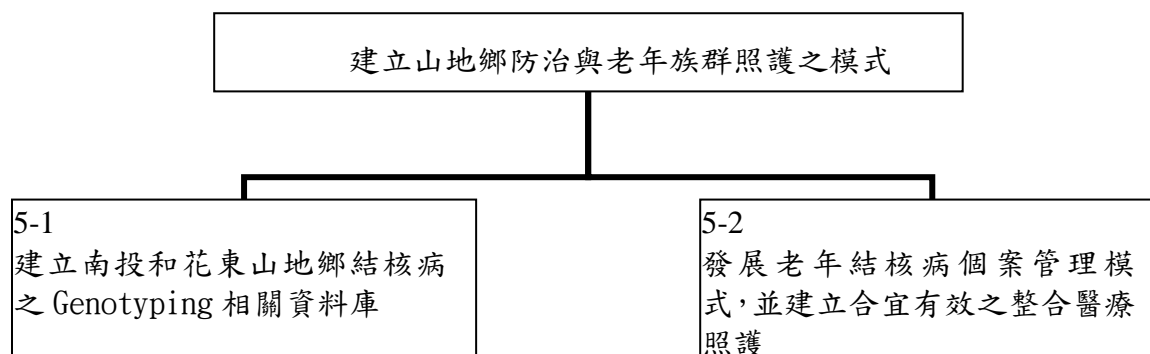
	研究主旨	全程目標	104 年度目標
染篩檢及預防性治療的觀察	植後，發生活動性結核的預測能力，以提供預防性治療策略之參考。	核的預測能力 3. 對準備接受腎臟移植病人中，觀察接受 isoniazid 治療潛伏結核菌感染下的肝炎副作用，以及其預測因子 4. 研究對準備接受腎臟移植病人中，執行潛伏結核感染的篩檢治療策略，是否可減少移植後活動性結核病的發生情況	義 3. 對準備接受腎臟移植病人中，觀察使用 isoniazid 治療潛伏結核菌感染下的肝炎副作用發生情形。 4. 了解丙型干擾素釋放試劑，在腎移植後發生活動性結核的預測能力。

(五) 建立山地鄉防治與老年族群照護之模式

台灣山地鄉結核病發病率比非原住民地區的居民高出 3.6-5.2 倍，死亡率是台灣地區的 5.5-6.5 倍。主要原因可能為原住民大多住屋擁擠、營養不良、低免疫力及較差的健康情形，又因為對於疾病的認知不足而罹患結核病。大部分發病個案所居住地都相離不遠，都為每天一起喝酒之酒友，但是都不清楚同伴是否有罹患結核病或了解其傳染性，也不願意接受定期身體檢查和胸部 X-Ray 的篩檢。因此對於山地鄉的特殊情況，積極主動擴大接觸者篩檢，確認可能會有相互感染的來源外，如能及時分析出是否有群聚感染的情況，提早發現病患並給予優先治療，提升治癒成果，才能更有效防治結核病的傳染。另外，台灣老年結核病患是一個特殊需要特別關注的族群，這些年長者常合併有其他疾病，所以在治療當中死亡率亦較高。而且老年病患，醫師在治療當中，常擔心會合併有肝毒性產生，所以如何提升老年病患的完治率，縮短治療期限，減少副作用，並減少死亡率，乃

一重要課題。

在山地鄉防治方面，本計畫將已輔導方式持續進行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，提早發現病患並給予優先治療。另外，將 2012 年至 2013 年間，南投和花蓮台東山地鄉新通報結核病個案檢體所分離出結核菌，利用分子生物檢測方法（間隔寡核酸分型法（Spacer oligonucleotide typing, Spoligotyping）和結核分枝桿菌散置重複單位 (Mycobacterial interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat, MIRU-VNTR)) 進行結核菌群株之基因分型分析，來瞭解山地鄉結核病盛行之菌株及傳播情況，進一步分析是否有群聚感染的情況，提早發現病患並給予優先治療，以供社區公衛防制參考。在老年族群的照護方面，本計畫將於台中榮總或署立台中醫院胸腔內科門診或住院病房，兩年期間內納入 65 歲以上老年族群結核病病患至少 100 位，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，並配合問卷、服藥期間密切抽血檢驗、視力檢測，來進行 65 歲以上老年族群結核的服藥副作用相關性探討，以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率，並發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，供政策參考。



本研究主題 2 項子計畫之研究主旨、全程及 104 年度目標如下表說明：

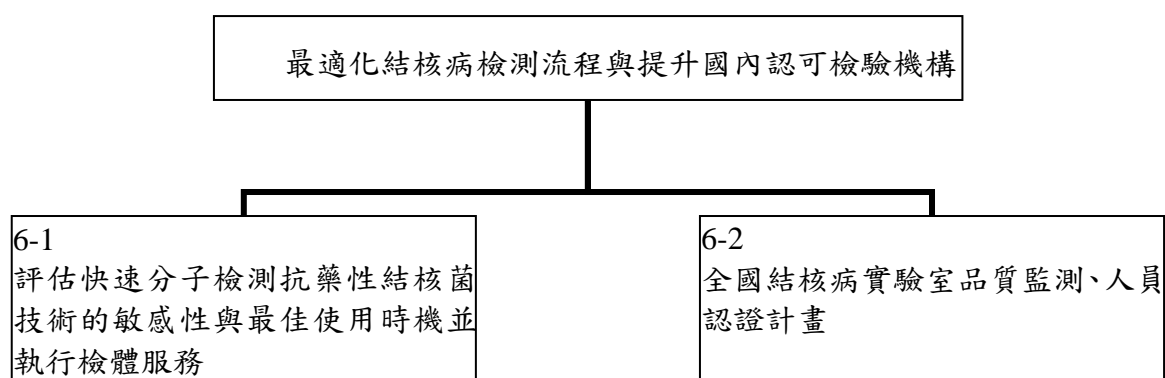
	研究主旨	全程目標	104 年度目標
5-1 建立南投和花東山地鄉結核病之 Genotyping 相關資料庫	分析南投、花蓮和台東山地鄉結核菌群株之基因分佈之情況，進一步分析分子流行病學之情況，以加強南投與花東山地鄉結核病之防治，並提供社區公衛防治參考。	1. 將 2012 年至 2013 年間，南投、花蓮和台東山地鄉，新通報結核病個案，進行結核菌群株之基因型調查 2. 建立結核病之 Genotyping 相關資料庫 3. 評估南投和花東山地鄉是否存在社區隱藏性傳播，並供社區公衛防制參考	1. 持續進行山地鄉新通報結核病病患親密接觸者潛伏結核感染的篩選，提早發現病患並給予優先治療。 2. 利用間隔寡核酸分型法和結核分枝桿菌散置重複單位進行結核菌群株之基因分型分析
5-2 發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護	結核病患中 65 歲以上的長者，是台灣佔最多的年齡群，發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，以昇老年病患的完治率，縮短治療期限，減少副作用，並減少死亡率。	1. 65 歲以上老年族群結核病病患 100 位，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療， 2. 進行 65 歲以上老年族群結核的服藥副作用相關性探討，以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率， 3. 發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，供政策參考。	1. 持續收案進行老年結核病病患接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。 2. 治療期間定期追蹤，探討藥物、相關檢查、衛教，與結核病副作用和完治率的關連性。

(六) 研究主題六：最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

現今結核桿菌對臨床常用的抗生素所產生抗藥性的問題亦提高臨床治療失敗的可能性。所以臨床檢驗單位如何能在第一時間確實診斷結核桿菌及其抗藥性，將會成為結核病防治之重要課題。因此本計畫主題在於抗藥性結核菌快速檢驗實驗室的角色發揮，以及持續提升 31 家結核病檢驗實驗

室品質，同時期許將非認可實驗室納入輔導對象以提升結核菌培養檢驗品質。藉由相關詳細技術規範的設立與執行，品質指標監控的建立，得以實質提升及確保整體結核菌檢驗的品質。

本計畫主題目標在於一、以三軍總醫院成立之抗藥性結核菌快速檢驗實驗室，扮演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，並建構完整之操作流程與相關規範。二、持續以外部抽片複閱、品質指標監控、現場品質訪視等抽查等方式，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。協助其他疫情事件之緊急處理評估。另外將制定工作量調查表，研擬人力合理品質標準。以提升全國結核檢驗的品質及水準。



本研究主題 2 項子計畫之研究主旨、全程及 104 年度目標如下表說明：

	研究主旨	全程目標	104 年度目標
6-1 評估快速分子檢測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	以三軍總醫院成立抗藥性結核菌快速檢驗室，提供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	1. 提供各級醫院及衛生局後送快速檢測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	1. 提供全國各級醫院及衛生局後送分子快速檢測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

	研究主旨	全程目標	104 年度目標
	之操作流程與相關規範 (全台每年 2000 件之檢驗量)	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、Gene Xpert 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、Gene Xpert 成本效益	似抗藥性結核病病患及多重抗藥性高盛行率地區、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，其痰檢體抹片染色陽性進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗，預計執行約 1500 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。
6-2 全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫	整合北部林口長庚及南部高雄醫科大學附設醫院成立 2 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	1. 完成結核檢驗人員結核菌藥敏試驗技術訓練及能力認證。 2. 完成全國群聚事件處理調查之檢驗，並協助疫情事件之緊急處理評估 3. 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	1. 將持續執行全台 31 家結核檢驗認可實驗室兩次抽片複閱，持續監控改善成效。 2. 針對前一年現場訪視有多項缺失及抹片複閱有 Major error 的實驗室，作追蹤訪視或抹片複閱，來持續監控品質改善成效。 3. 協助疫情調查、群聚調查包括傳統培養及分子檢驗及接觸者的 IGRA 檢驗。 4. 提升非認可實驗室的結核菌培養檢驗品質。

肆、材料與方法

(一) 研究主題一：結核病完整資料庫及分析應用

1-1 臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性及原因分析 — 臺灣健康保險資料庫之世代研究

實施方法：本研究分為兩階段，研究方法分述如下：

1. 第一階段：臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性評估

- (1) 取得 1998 – 2010 年間，臺灣健康保險資料庫中所有可能為結核病的納保人之原始檔案（健康資料特殊需求申請）。
- (2) 將取得之健保資料庫原始檔案譯碼、轉譯為關聯式資料庫資料表格式，並完成索引，檢查資料完整性和正確性。
- (3) 根據過去結核病臨床研究資料庫中的個案資料，分析結核病延遲治療的最適定義，以定義健保資料庫中結核病個案的延遲治療時間。
- (4) 根據結核病個案的定義，分析門急診、特約藥局、及住院資料中，診斷碼及使用抗結核藥物之記錄，找出符合結核病定義之個案
- (5) 標定個案之相關疾病狀態、一般病房住院時間、加護病房住院時間
- (6) 計算每一結核病個案延遲治療的天數，分析可能造成院內、加護病房內結核病意外暴露的時間。
- (7) 根據延遲治療的天數，以迴歸統計方法分析延遲治療長短的相關因子

2. 第二階段：臺灣地區結核病延遲診斷的原因分析

- (1) 取得 1998 – 2010 年間，臺灣健康保險資料庫中所有肺炎（包括社區性肺炎、或其他醫療機構相關肺炎）納保人之原始檔案（健康資

料特殊需求申請)。

- (2) 將取得之健保資料庫原始檔案譯碼、轉譯為關聯式資料庫資料表格式，並完成索引，檢查資料完整性和正確性。
- (3) 訂定臺灣健康保險資料庫中，肺炎個案的操作型定義。
- (4) 由門急診、特約藥局、及住院資料中，找出符合肺炎操作型定義之個案，並標定個案之相關疾病狀態、一般病房住院時間、加護病房住院時間。
- (5) 延用 103 年度結核病之定義，確認後續六個月內確診為結核病的肺炎個案，以及結核病延遲治療的天數。其他六個月內未被診斷為結核病的肺炎個案，都列為對照組（對照組 1）。不過為了進一步確認對照組中的個案真的沒有結核病，我們會挑出其中存活超過一年（或兩年）且當中未曾被診斷結核病的這些個案，當成較精確的對照組（對照組 2）。
- (6) 以迴歸統計方法分析結核病的個案，與其他肺炎個案，臨床表徵、就醫過程是否不同，並分析延遲治療長短的相關因子。若兩組人數差別超過 10 倍以上，我們會用 nested case-control study 之設計，以 1:10 的比例，控制性別、年齡之後，再去進行分析比較。

3. 健康保險資料導入關聯式資料庫：

- (1) 取得的健保就診原始資料，依衛生福利部健康資料增值應用協作中心公告之譯碼簿，使用特殊規格訂製的 Java 程式進行資料的譯碼和初步檢查。
- (2) 確立資料的完整性和正確性後，再以訂製的轉檔程式和 gateway 軟體，將譯碼後的 csv 檔案，轉為關聯式資料庫的資料表。

- (3) 以資料庫伺服器軟體讀取後加以索引。索引後的資料，依鍵值檢查資料表連絡的正確性，以確定門診記錄、門診處方記錄、住院記錄、住院處方記錄、資料資料檔、重大傷病資料檔之間正確串聯。
- (4) 篩選出無法正確聯結的資料、極端值、以確定資料的完整性。
- (5) 完整串聯後的資料庫，為本研究的工作資料庫。以下所有的資料處理步驟均在此工作資料庫中進行。

4. 資料定義：

(1) 肺結核：

篩選門診及住院記錄檔中，符合診斷碼的門診記錄至少2次或是住院記錄至少1次的個案（診斷碼為A-code A020、A021，或是ICD-9 code 010 – 012和018），其中需有至少一次開立三種以上抗結核藥物的記錄，請符合下列兩種情況中任何一種：（1）在180天內使用兩種抗結核藥物的天數大於或等於120天[24]；（2）在健康保險資料庫中最後追蹤日期的兩個月內曾經使用兩種抗結核藥物（考慮結核病人可能在治療過程中時死亡）或是開立肺結核菌株藥物敏感性試驗。結核藥物的使用天數，以defined daily dosage（DDD）的方式轉換藥物劑量[25]，而對於慢性腎衰竭的患者，抗結核藥物的DDD計算依台灣結核治療指引調整[26]。病人結核病治療的最後兩個月內，必須要有結核病的診斷，且不可以有非結核分枝桿菌感染的診斷（ICD-9 code 031）。抗結核藥物包括isoniazid、rifampin、rifabutin、ethambutol、pyrazinamide、prothionamide、terizidone、streptomycin、kanamycin、quinolones、cycloserine、以及aminosalicylic acid。

上述的診斷標準，我們曾利用健保資料庫的2005年百萬抽樣歸人檔進行測試，每十萬人年的新個案數為67，和台灣疾病管制局公佈的結核年報中的統計數據相當接近[2]。

(2) 肺炎：

篩選門診及住院記錄檔中，符合診斷碼的門診記錄或是住院記錄至少1次的個案（診斷碼為ICD-9 code 480 – 487、507、513.0、和997.31），並且開立三天以上的抗生素，同時該次記錄的前後一週內曾經接受胸部X光檢查。

(3) 可能影響結核病延遲治療的可能因素：

A. 基本資料：年齡、性別、投保地點。

B. 相關系統系疾病

- a. 糖尿病：以門診及住院記錄檔中，含ICD-9-CM 250或A-code A181並開立胰島素或是降血糖藥物超過60天以上的個案。
- b. 肺癌：搜尋重大傷病註記ICD-9-CM 162 或 A-code A101之病患，以註記啟始日為標定開始日。
- c. 末期腎病：由重大傷病資料庫搜尋ICD-9-CM 585或A-code A350。
- d. 肝硬化：由重大傷病資料庫搜尋ICD-9-CM 571。
- e. 後天免疫不全疾候群：5次（或）以上的就診記錄包含ICD-9-CM 041, 044, V08或A-code A049，並且開立HAART藥物。

- f. 自體免疫疾病：重大傷病檔中，搜尋ICD-9-CM 710, 714或A-code A430, A431之註記。
- C. 低收入戶：由投保單位註記中辨識，約當於年收入低於135,000者 [27]。
- D. 醫療相關資訊：醫院等級、醫師專科
- E. 可能影響的藥物：抗生素種類、各種免疫抑制劑、抗癌治療藥物。

(4) 統計分析方法：

- A. 所以統計皆使用SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 完成。
- B. 利用linear regression分析結核病人當中，影響延遲治療時間的原因。
- C. 利用logistic regression分析肺炎病人當中，影響結核病延遲治療的原因。
- D. 各個參數進入統計模式的條件為顯著性小於0.15。利用迴歸診斷方法 (goodness-of-fit, area under the receiver operating characteristic curve, adjusted generalized R-square, residual analysis, detection of influential cases, and check for multicollinearity) 確定迴歸品質。雙尾檢定p值小於0.05認定為統計上有意義。

(二) 研究主題二、研發結核病快速診斷工具

2-2 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用檢測產品之開發

1. 抗結核藥物肝毒性風險分析檢驗套組設計原理

此抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組為針對NAT2與XO之肝毒性風險相關SNPs並結合核酸放大及特異性探針雜合反應之體外診

斷試劑，專門用於抗結核病藥物肝毒風險分析之篩檢。

2. 操作步驟

抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組之檢測操作流程，共分為四步驟：

(1)檢體核酸萃取

依據現在執行中的新無肝副作用抗結核藥物之臨床二期試驗(Protocol: NDMC HUEXC030-TB1)，受試者在體檢時被抽取的血液收集在含EDTA抗凝血劑的試管裡，並送聯合醫事檢驗所萃取DNA。

(2)核酸放大

取 PCR 管，標示樣本名稱 (包括Positive Control DNA, Negative Control DNA及滅菌水)後，依DNA (檢體核酸) 3 μ l, NDH PM buffer 9.4 μ l, STG DNA polymerase 0.1 μ l, 來配製所需之 Reaction mixture, 不同PM buffer 分別配製一組。將已含 reaction mixture 之 PCR 管置入 PCR 反應儀中 (thermal cycler)。並將增幅放大所得的 PCR產物 (amplicons), 置於4 $^{\circ}$ C環境備用, 若需長期貯存則置於-20 $^{\circ}$ C以下環境。

(3)核酸雜交

將所得之PCR產物(amplicon)混合均勻後, 以最低轉速離心30秒使PCR tube蓋子內緣之液體離心下來。將已離心之PCR tube置於PCR反應儀以 95 $^{\circ}$ C 加熱 5分鐘以進行DNA denature, 待PCR反應儀降溫至4 $^{\circ}$ C時取出且立即置於-20 $^{\circ}$ C微量冷凍管操作架盒。以最低轉速離心 30 秒使 PCR tube 蓋子內緣之液體離心下來。取出chip置於96孔盤架上並加入 200 μ L DR. Hyb™ Buffer 於每個反應孔盤後再加入各5 μ L PCR 產物至上述孔盤內。貼上透明膠膜, 放入 61 $^{\circ}$ C 之Mini Oven中反應1

hr。

(4)洗滌呈色

撕開chip 孔盤上之透明膠膜，倒掉 DR. Hyb Buffer。加入 250 μ L Wash Buffer，於室溫下靜置 1 分鐘。倒蓋晶片孔盤於紙巾上以去除晶片孔中剩餘之液體，重複此清洗步驟3 次。取 200 μ L Blocking Reagent 與 0.2 μ L Strep-AP 充分混合後，加入孔盤中，於室溫下反應 30 分鐘。倒掉孔盤中之反應溶液，倒蓋晶片孔盤於紙巾上以去除chip晶片孔中剩餘之液體，重複此清洗步驟3次。以 200 μ L Detection Buffer 潤濕晶片後倒出。取 200 μ L Detection Buffer 與 2 μ L NBT/BCIP 混合均勻後，加入孔盤內在室溫下避光反應 7分鐘。倒掉 Detection Buffer 後以大量自來水清洗，將chip 甩乾或吹乾方式去除盤內殘留液滴後(勿碰觸孔盤表面)。

3. 結果判讀

抗結核藥肝毒風險分析檢驗試劑套組之晶片表面，已植入專一性探針，檢體核酸經萃取及部分片段放大後，與晶片上之探針進行專一性結合，反應結果利用DR. AiM Reader 判讀，以篩檢檢體內是否有肝毒風險分析。晶片呈色後，Hybridization Positive Control 及 PCR Positive Control必須有訊號，才為成功之測試。

4. 產品設計確認

將此抗結核藥肝毒風險分析檢驗試劑套組之晶片檢驗結果以45例檢體與direct sequencing結果互相比較算出calling rate及精確率。

2-3 比較我國民眾使用不同藥商製造之結核菌素(PPD)其判讀結果之比較

1. 資料收集

- (1) 以 20 歲以上之健康受試者為收案對象，包括健康照顧者(門診與住院之護理師)，徵得受測者同意後，同時於左右手施注不同品項之結核菌素。徵得受測者同意後，進行基本資料記錄(宿主因素、卡介苗接種、臨床評估等)。
- (2) 記錄包括評估下列受測者個別因素(會使 PPD 反應減弱)，例如高齡、營養不良、惡性腫瘤、重症或急性進行性結核(粟粒性結核，結核性腦膜炎，重度肺結核)、使用藥劑(副腎上腺皮質素，制癌製劑，免疫抑制劑)中、病毒感染症(如麻疹，HIV，流行性感感冒感染)、近期疫苗注射等。
- (3) 有下列任何一種情況時，不收案(不進行結核菌素測驗): 罹患嚴重疾病或急性熱病，發燒者; 全身或局部性皮膚病(皮膚疹); 過去作結核菌素測驗時，測驗部位呈現水泡、壞死等強烈反應。
- (4) 結核菌素皮膚測驗 (TST): 同時於左右手施注不同品項之結核菌素。對照組(手臂)使用之結核菌素為丹麥製 PPD RT23 2TU，劑量 2 tuberculin unit (TU)/0.1 mL，實驗組(手臂)則使用不同品項之結核菌素。
- (5) 實驗組之結核菌素有兩種(Aplisol 與 Japan BCG Laboratory)。
- (6) 測驗(Mantoux test)與判讀技術: 施注後 48-72 小時內進行判讀反應硬結。判讀人員為依規範受過訓練之工作人員。
- (7) 將判讀結果進行統計分析。
- (8) 收案數: 以 Tow tail power: 0.8 $\alpha=0.05$ 進行分析，若是左右

手檢查之差距 1 mm，要達 mean Diff S.D. 2 之差距，至少需要收案數為 35 人。考量退出率，進一步增加收案人數，每種對照組至少應有的收案下限為 45 人，預期收案數為 50 人。

2. 使用之結核菌素來源（菌株）

(1) TUBERCULIN PPD RT23 衛署菌疫輸字第 000736 號（廠牌與產地：STATENS SERUM INSTITUT - DENMARK；代理商：國光）
商品名：TUBERCULIN PPD RT23 SSI 30T.U./1.5ML 許可證：K000736-XXX

(2) Aplisol: Aplisol (JHP Pharmaceuticals, LLC)

(3) Japan BCG Laboratory: Freeze-Dried Tuberculin, Purified Protein Derivative(PPD)

3. 結核菌素保管與應用：

(1) 保管：

A. 保冷：應保存在 2 至 8°C 之電冰箱內，於工作進行中，亦需放置在裝有冰寶或冰塊之保冷罐或保冷杯內。

B. 避光：不可接受直接光線曝曬。

C. 有效時間：目前使用之丹麥製 RT23 2TU PPD，有效期限為製造日起 3 年內；惟一旦開瓶，24 小時後不論是否用完應即銷毀丟棄。

(2) 使用注意事項：

A. 注射時應使用結核菌素及卡介苗專用的 0.5cc 或 1cc 附 26-28G 針頭塑膠拋棄式空針。

B. 取用時應先檢視製造日期及失效日期，瓶蓋是否嚴密，有無沈澱或結絲現象。

C. 瓶塞以酒精消毒，應俟酒精乾後始可抽取藥液。

D. 以針頭抽取藥液時，每次儘量刺同一針孔，注意確實已抽取 0.1cc

藥液。

E. 注射部位用酒精消毒時，應靜待酒精完全乾後再行測驗。

F. 注射部位不要揉擦。

(3) 結核菌素測驗方法：

A. 注射部位：左前臂掌側中點，注意避開血管。

B. 注射方法：用皮內注射法，又稱曼陀氏測驗 (Montoux test)，注射針頭之斜面向上，與皮膚成一平面刺入，不可太深，以免誤判反應結果。

C. 注射劑量：每次注入量為 0.1 cc，可在注射部位呈現一個 8 mm 直徑的白色隆起，目前所用丹麥製 PPD 劑量為 0.04 mcg 相當於 2TU。

(4) 結核菌素測驗反應判讀：

A. 判讀時間：注射後 48-72 小時。

B. 判讀方法：用右手食指輕摸反應硬結 (induration) 之邊緣，以公厘 (mm) 尺測量其橫徑 (即與前臂長徑垂直方向之長度)，並以測量出之反應硬結橫徑為判讀基準。

C. 判讀結果依下列對象、條件進行判斷：

指標個案之接觸者：

a. $\geq 10\text{mm}$ 者為陽性； $< 10\text{mm}$ 者為陰性。

b. 接觸者如為人類免疫不全病毒感染，或惡性疾病 (惡性腫瘤)，或器官移植，或其他免疫功能不全病患， $\geq 5\text{mm}$ 作為陽性； $< 5\text{mm}$ 者為陰性。

D. 判讀結果記錄：

陰性反應用除號 (\div) 表示，如陰性反應為 4mm 應記為 $\div 4$ 。陽性反應用加號 (+) 表示，如陽性反應為 13mm 則記為 +13；反應

硬節上出現小水泡時，在反應大小後加記 V，例如陽性反應為 21mm 有水泡則記錄為+21V；有大水泡者，加註 B，例如陽性反應為 32mm 有大水泡則記錄為+32B。反應大而有水泡者，將用消毒空針抽出水液，並且用消毒紗布覆蓋固定之，以免抓破及受染。(V:vesicle, B: bulla)

5. 分析方法

- A. 分析收案特性(性別、年齡、疾病史、藥物史、卡介苗注射等等)
- B. 皮膚測試結果分析：分析此三家不同廠牌之結核菌素皮膚測試結果 (mm)差異程度。
- C. 成本分析：分析此三家不同廠牌之結核菌素皮膚測試之藥物成本。
- D. 藥物注射分析：分析此三家不同廠牌之結核菌素臨床檢測使用與保存之差異分析。

(三) 研究主題三、低副作用抗結核藥物研發

3-1 低副作用抗結核藥物之研究與開發

本計劃於第二年預計完成新劑型的無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一製劑與已上市之 WHO 建議之對照品之間的生體相等性 (Bioequivalence) 之臨床試驗。此生體相等性之臨床試驗，以單一劑量、兩組治療組，兩階段的交叉試驗 (包括一星期的清除期)。

試驗對象：預計收納約 14 人健康自願者

試驗場所：醫院之臨床試驗中心

試驗設計：

1. 本試驗為單一劑量，兩階段，交叉試驗。自願者在試驗開始前至少禁食 10 小時，試驗當天在做過身體檢查及生命徵象的檢查

後，在前臂靜脈將放置一留置針，以方便後續 24 小時的抽血。

- (1) 第一組於試驗開始前先抽取 10 毫升的空白血液，之後給予無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一製劑，以 200 毫升水一起服用，在服藥後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 小時分別抽血 10 毫升。血液需裝於含有 heparin 的試管且收集之血液需立刻離心(8000 rpm, 20 分鐘)，離心後將血清分裝於試管（含有抗壞血酸，血清中之抗壞血酸濃度 0.5mg/ml；用於避免 rifampin 氧化分解）內，儲存於 -20°C 以供分析之用。同時在服藥後 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 小時分別收集自願者之尿液並紀錄其體積。經由一星期之清除期 (washout period)後，於試驗開始前先抽取 10 毫升的空白血液，之後給予已上市之 WHO 建議之對照品，以 200 毫升水一起服用，在服藥後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 小時分別抽血 10 毫升。血液需裝於含有 heparin 的試管且收集之血液需立刻離心（8000 rpm, 20 分鐘），離心後將血清分裝於試管（含有抗壞血酸，血清之抗壞血酸濃度 0.5mg/ml；用於避免 rifampin 氧化分解）內，儲存於 -20°C 以供分析之用。同時在服藥後 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 小時分別收集自願者之尿液並紀錄其體積。
- (2) 第二組於試驗開始前先抽取 10 毫升的空白血液，之後給予已上市之 WHO 建議之對照品，以 200 毫升水一起服用，在服藥後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 小時分別抽血 10 毫升。血液需裝於含有 heparin 的試管且收集之血液需立刻離心（8000 rpm, 20 分鐘），離心後將血清分裝於試管（含有抗壞血酸，血清之抗壞血酸濃度 0.5mg/ml；用於避免 rifampin 氧化分解）內，儲存於 -20°C 以供分析之用。同時在服藥後 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 小時分別收集自願

者之尿液並紀錄其體積。經由一星期之清除期(washout period)後，於試驗開始前先抽取 10 毫升的空白血液，之後給予無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一製劑，以 200 毫升水一起服用，在服藥後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 小時分別抽血 10 毫升。血液需裝於含有 heparin 的試管且收集之血液需立刻離心 (8000 rpm, 20 分鐘)，離心後將血清分裝於試管 (含有抗壞血酸，血清之抗壞血酸濃度 0.5mg/ml；用於避免 rifampin 氧化分解) 內，儲存於 -20°C 以供分析之用。同時在服藥後 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 小時分別收集自願者之尿液並紀錄其體積。

試驗主要獲得資料：二合一製劑之 C_{max} , T_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, Cl/F , V/F , k_{el} , 排除半衰期, 尿中排除總量等，以評估新劑型的三合一製劑與已上市之 WHO 建議之對照品的生體相等性。

(四) 研究主題四、建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

4-2 全身性自體免疫疾病患者之潛伏性結核感染

1. 收案條件

- (1) 確診為包括系統性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、修格連氏症候群及血管炎等全身性自體免疫疾病之病人
- (2) 預計使用免疫藥物治療
- (3) 願意接受本研究追蹤

2. 排除條件

- (1) 已知罹患活動性結核病
- (2) 正在接受潛伏性結核感染之治療
- (3) 愛滋病毒感染者

- (4) 骨髓疾病或血液腫瘤
- (5) 癌症患者
- (6) 預計存活時間小於一年
- (7) 孕婦

3. 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疾病調節抗風濕藥物 (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 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- γ (Interferon- γ)、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 12 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。

4-3 針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察

- 1. 方法: 隨機分派之前瞻性觀察性研究。

2. 研究期間: 2014/1/1 ~ 2015/12/31。2015 為計畫第二年
3. 收案地點: 台大醫院。
4. 預期收案人數為 2014 年 180 人(含觀察組), 2015 年 120 人。
5. 受試者選擇標準 (Patient eligibility)
 - (1) 受試條件如下:
 - A. 年紀大於或等於 20 歲且小於等於 65 歲
 - B. 經臺大醫院移植小組專家評估後, 有需要接受換腎治療者及其活體腎臟捐贈者; 或是已經接受腎臟移植者
 - C. 對照組: 一般長期透析 (大於等於3個月) 的末期腎病變患者, 無接受腎移植評估者。
 - (2) 排除條件如下:
 - A. 不願意接受此研究者
 - B. 胸腔影像學, 疑似為活動性肺結核
 - C. 人類免疫不全病毒感染
 - D. 病毒性肝炎患者
 - E. 使用免疫抑制劑
 - F. 使用淋巴細胞激素治療
 - G. 血紅素 < 8 g/dL
 - H. 膽紅素 > 2.5 mg/dL
 - I. GOT 和 GPT > 正常臨界值的兩倍
 - J. 懷孕或授乳
6. 分組
 - (1) 篩檢治療組: 依常規(理學檢查、胸腔影像學)排除活動性結核。並接受潛伏結核感染檢查(包括皮膚結核菌素測驗或丙型肝炎干擾素

釋放測驗),陽性者建議接受 isoniazid 300 mg/day 的治療九個月。

- (2) 觀察組: 依常規排除活動性結核。並不執行潛伏結核感染檢查。
- (3) 對照組: 一般長期透析 (大於等於 3 個月) 的末期腎病變患者，無接受腎移植評估者。

7. 執行流程

- (1) 在腎臟移植門診，對於所有符合收案且無排除條款之病人，作詳細說明，對於願意加入者，說明並填妥受試者同意書。
- (2) 隨機分派為篩檢治療組，以及觀察組。
- (3) 對所有受試者施行病史詢問、理學檢查以及胸腔 X 光，若有持續呼吸道症狀(如慢性咳嗽)或胸腔 X 光有疑似之病灶，則進行痰液採檢送驗結核菌培養。
- (4) 對篩檢治療組，進行潛伏結核感染之篩檢，包括克肺癆 (QuantiFERON-TB Gold-In-Tube)。
- (5) 對照組: 於透析中心收案一般長期透析 (大於等於 3 個月) 的末期腎病變患者，確認其並無接受腎移植評估者，進行潛伏結核感染之篩檢。
- (6) 每次採取周邊血液約 10 c.c.，除進行第一次的丙型干擾素測試作篩檢。留存血漿進行細胞激素檢驗。
- (7) 針對丙型干擾素測試篩檢陽性組，評估在合適狀態下 (排除活動性結核，且無治療藥物之禁忌症，如 isoniazid 藥物過敏或肝炎)，建議個案接受預防性治療 (isoniazid 5mg/kg/day，共九個月)。
- (8) 針對陽性且接受預防性治療組以及已接受腎移植組，會建議在 0,1,2,6 月追蹤 IGRA。

- (9) 開始接受治療，則依結核專家常規治療以及抽血檢測副作用，本研究不介入僅作觀察。所檢測肝轉胺酶的頻率，常規為根據台灣結核病診治指引建議，定期抽血檢驗監控副作用的發生，在治療期間監測肝功能的頻率可在第一個月每兩週一次，之後每個月一次；並衛教病人肝炎的症狀及徵候發生時，應停藥並立刻回診 (18)。對於接收預防治療的病患，研究助理依每週作電話諮詢追蹤其藥物副作用及服藥順從性。
- (10) 追蹤所有受試者，其後接受腎移植的情形。
- (11) 丙型干擾素測試，每 6 個月追蹤一次篩檢，最長移植後 2 年。
- (12) 追蹤完成後，以移植後 2 年內發生活動性結核病為主要目標，預防性治療中發生副作用為次要目標。並分析相關因子。連續變項使用 student *t* test 作比較，類別變項則使用 *chi square test* 比較，Cox proportional hazard regression 則使用在結核發病的獨立因擬分析。Logistic regression 用在副作用的相關因子分析。
- (13) 計畫結束後，將受檢測者名單轉交台灣疾管局後續追蹤諮詢，所轉交資料，倫委會建議，需保持資料的穩密性，不可使用研究學術之外的應用。

8、檢驗項目：

- (1) **丙型干擾素試驗**：在我們的研究中使用的丙型干擾素檢測試劑是 Quantiferon-TB Gold In-Tube，流程如下
- A. Shake the three tubes
 - B. Collect 1mL of blood into Nil, Antigen and Mitogen tubes.
 - C. Incubate tubes at 37°C, 16~24 hours.
 - D. Centrifuge tubes for 15 minutes.
 - E. Harvested plasma is stable refrigerated for 4 weeks.

- F. Add conjugate, plasma samples, and standards to ELISA.
- G. Incubate for 120 minutes at room temperature.
- H. Wash and add substrate.
- I. Read absorbance after 30 minutes.
- J. Software calculates results.

(五) 研究主題五、建立山地鄉防治與老年族群照護之模式

5-1 建立南投和花東山地鄉結核病之 Genotyping 相關資料庫

此計畫將分成 2 部分:

Part 1:

已輔導方式持續進行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:

- 加強親密接觸者潛伏結核感染檢查
- 鼓勵接觸者積極接受 X-Ray 篩檢
- 提供衛教資訊避免相互傳染
- 建議發現疑似結核病症狀盡早就醫診斷治療

Part 2:

利用分子生物檢測方法，將2012年至2013年間，南投和花蓮台東山地鄉新通報結核病個案檢體所分離出結核菌，進行結核菌群株之基因分型分析。

研究對象

將 2012 年至 2013 年間，南投和花蓮台東發現 X-光片異常，取痰後檢體送至代檢實驗室，並確診為結核病個案將納入研究。所分離之菌株將以間隔寡核酸分型法(Spacer oligonucleotide typing, Spoligotyping) 和結核分枝桿菌散置重複單位(Mycobacterial

interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat, MIRU-VNTR) 進行結核菌群株之基因分型分析。

目前從 2012 年 1 月至 2013 年 5 月總確診個案為 429 人，預估收案 600 人。

資料收集

以電腦軟體EXCEL 建立個案基本資料和菌株流行病學基本資料庫，包括：菌株採檢日期及分離單位、個案之性別、年齡、居住地、結核病分類(原發性、複發、再治療)、其他疾病病史與其他相關流行病資料等。

結核桿菌分子分型以聚合酵素連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction; PCR)

1. 間隔寡核酸分型法 Space oligonucleotide typing (spoligotyping)

原理以PCR為分析基礎。其為利用細菌體內具有許多不同的重複序列(direct variable repeats; DVR)，每個DVR則是包含了一段 36 bp的重複序列及一段具有相似長度的未重複序列(35-41bp)，這重複序列就是spaces。不同菌株會有不同的重複序列的組合。利用重複序列引子增幅出未重複序列，再以未重複序列製作探針(probe)進行雜交確認菌種是否帶有這段未重複序列，藉此區分各不同菌種。

2. Mycobacterial interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat (MIRU-VNTR)

MIRU-VNTR 為從重覆序列片段多型(Variable numbers of tandem repeats; VNTR)觀念改進而設計出的更專一結核桿菌分

型工具。原理以PCR 為分析基礎。根據無論是人或是細菌基因體中帶有順序性的重複序列(tandem repeat)，而這些重複序列或因為種源的不同而在重複次數有所差異。因此可利用這些結核菌染色體上不同長短多形性之重複序列的兩端設計引子增幅出該重複序列，依照估計出來序列之數目，分別給予各基因位點一數字代碼(digital number)代表其重複次數，最後得到一組數字就能代表這隻細菌的身分證並作為種源流行病學分析。

結果報告

Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 圖譜之影像檔以 BioNumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 軟體分析，依據核酸分子量標記 (DNA size marker) 定位法，並利用 unweighted pair-group method using arithmetic averages (UPGMA) clustering 或 neighbor-joining 方法，常態化圖譜後，並與世界資料庫中所包含的菌株基因型別進行比對。採用 Dice Index 分析相似性 (誤差容忍度為 30%)，將具相似 Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 圖譜之結核分枝桿菌分類並以樹狀圖標示，做成可供比對形式之數位化資料與資料庫，瞭解南投山地鄉結核病盛行之菌株及分佈情況。另外，再與個案的基本資料交叉比對，分析探討社區隱藏傳播之可能性，以供社區公衛防制參考。

5-2 發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護

1. 研究對象:

於台中榮總胸腔內科門診或住院病房，納入 65 歲以上老年族群結核病病患 100 位，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，並配合問卷、服藥期間抽血檢驗、視力檢測，來進行 65 歲以上老年族

群結核的服藥副作用相關性探討，以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率，並發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，供政策參考。

2. 資料收集

(1) 病患：以問卷方式填寫相關基本資料與結核病相關認知。

(2) 疾病相關檢驗：

A. 服藥前檢驗：有無 B、C 肝炎。

B. 痰液：收案前確診為結核病患者、服藥第二個月、第五個月、完治時追蹤。

C. 胸部 X 光片及視力：於服藥一個月、第二個月、完治時追蹤。

D. 血液生化值：於服藥中第 1、2 個月以 14 天追蹤血液生化值共 4 次，之後服藥中第 3、4、5、6 個月各追蹤一次血液生化值，如：GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr。

3. 步驟與方法

針對胸腔內科門診或住院的 65 歲以上老年族群結核病病患，取得受試者同意書後，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，配合問卷、服藥期間抽血檢驗、視力檢測，來進行 65 歲以上老年族群結核的服藥副作用相關性探討以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率。

治療期間將安排問卷訪視，將分為四部分：一 民眾之健康信念與認知、二 老年族群肺結核病患之自覺照護現況、三 關懷員訪視的成效、四 個人基本資料收集，以利調查對罹患結核病之相關知識，並針對其問題進行衛教，希望能藉由這樣的治療模式，以利提高完治率。依痰液確診通報為老年族群結核病患，服藥前將檢驗有無 B、C

肝炎情形與追蹤胸部 X 光片及視力情形。

依服藥期間將密切監測血液生化值如 GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr，血液生化值：於服藥中前 2 個月以 14 天追蹤血液生化值共 4 次，之後服藥中 3、4、5、6 個月各追蹤一次。胸部 X 光片及視力情形，於服藥一個月、第二個月、完治時追蹤。痰液檢驗於服藥第二個月、第五個月、完治時追蹤，

對於 baseline 肝功能異常病人，可依照下列原則來調藥，若

- (1) baseline < 2 倍 → 投藥
- (2) baseline 3–5 倍 → 有 S/S，暫不投藥，查原因
→ 無 S/S，投藥
- (3) baseline > 5 倍 → 不投藥，查原因

在服藥前、完治後第三個月、六個月以及第十二個月確認肝功能，其餘時間由醫師評估病況，隨時增加肝功能追蹤，依據台灣結核診治指引，若服藥後 SGOT, SGPT 上升，視臨床狀況停藥或調整抗結核藥物。

全程計畫之總目標：將於台中榮總或署立台中醫院胸腔內科門診或住院病房，兩年期間內納入 65 歲以上老年族群結核病病患至少 100 位。發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，以提升結核病個案完治情形，供政策參考。

第一年的目標(103 年)：第一年收案至今已收案 42 位之老年結核病病患接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。治療期間定期追蹤 GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr 與其他檢查、衛教與問卷調查。以瞭解這些藥物、血液及相關檢查及衛教與結核病副作用及完治率的關連性。

第二年的目標(104 年)：希望第二年有 60 位以上之老年結核病病患接

受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。對於受試者進行第二次的問卷調查，以了解此一族群對於其介入性之個案管理模式是否有進一步了解，也建議給予治療期間有問題者可與相關地段護士及關懷員進行溝通協調並開會討論(Tracer team)。另外若有需轉介其他醫療資源時如；糖尿病衛教師、營養師、腎臟科衛教師...等，以建立一個相關管理機制。希望兩年的期間，完成至少 100 位老年族群結核病個案之追蹤研究我們將增快收案速度，希望能在 104 年期末，針對 65 歲以上老年族群結核病病患，統計不同治療的處方(prescription patterns)，其服藥順從性，完治率，治療天數，痰液陰轉速度，副作用發生率，及死亡率是否有所差別，建立老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施。

4. 統計分析

結核感染盛行率，胸部 X 光，血液生化值結果，與驗痰結果，採描述性統計。服藥副作用，完治率，死亡率採 Student t test 檢定。針對老年結核病個案的完治率，目前發現年紀越大，尤其大於 85 歲且有產生副作用，其完治率較低，但與性別或是使用 standrad prescriptions or non-standard prescriptions 似乎無關。計畫第二年(104 年)將針對 101 年至 104 年通報之老年結核病個案作更完整的分析，特別將藥物處方作分類(prescription patterns)，進一步利用 logistic regression 分析各個 outcomes，包括完治率，治療天數，痰液陰轉速度，副作用發生率及死亡率之 predictors。

(六) 研究主題六、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

6-1 評估快速分子檢測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

1. 病人種類或送驗原因

- A. 失敗：治療大於 4~5 個月，痰液仍呈抹片染色陽性。
- B. 失落：病人中斷治療已 2 個月。
- C. 復發：治療療程完畢之後，痰液仍呈抹片染色陽性。
- D. 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)。
- E. MDR-TB 接觸者
- F. 山地鄉
- G. 居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者

2. 檢體種類(僅可適用於臨床上呼吸道檢體)

- A. 含痰檢體及上呼吸道沖洗液
- B. 必須是液化濃縮檢體
- C. 不接受菌株

3. 檢體運送與接收

- A. 由醫院與快遞業者簽訂合約，告知各地醫療院所。
- B. 費用以「檢體到付」的方式繳交給快遞業者。

4. 核酸萃取

- (1) 參照 GenoType MTBDRplus ver1.0 快速檢測試劑之使用說明書，以及疾管署結核菌實驗室之操作規範。
 - A. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。
 - B. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管

- C. 加熱 95°C , 20 min 。
- D. 離心 10000g , 15 min 。
- E. 移除上清液
- F. 加入 100 μ L 無菌水
- G. 超音波震盪 15 min
- H. 離心 13000g , 5 min 。
- I. 吸取上層 DNA 溶液至新的 1.5 mL 螺旋蓋離心管

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

- A. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down 。
- B. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管
- C. 離心 10000g , 15 min 。
- D. 移除上清液
- E. 加入 100 μ L alkaline lysis buffer
- F. 加熱 95°C , 5 min 。
- G. 加入 100 μ L neutralization buffer
- H. 混合震盪 10 秒，離心 12000g , 5 min 。
- I. 吸取上層 DNA 溶液至新的 1.5 mL 螺旋蓋離心管

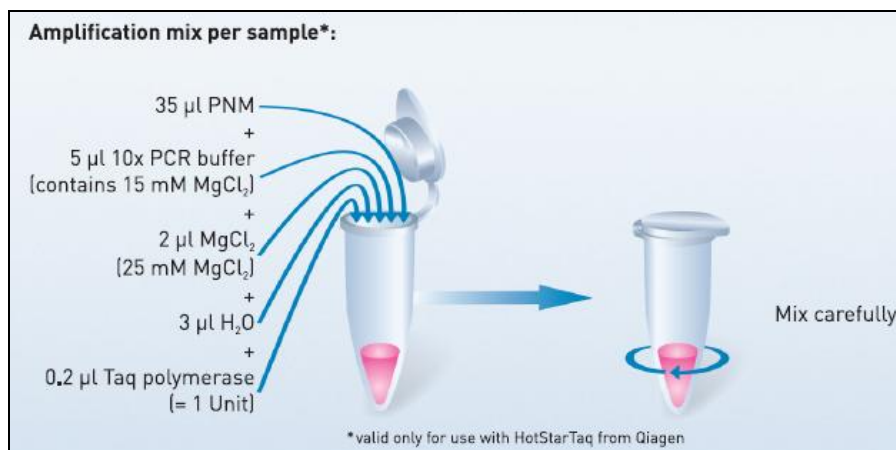
(3) 玻璃珠撞擊合併傳統沉澱法萃取核酸。

- A. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down 。
- B. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管
- C. 離心 10000g , 15 min 。
- D. 移除上清液

- E. 加入 100 μ L TE0.1 buffer (10mM Tris-HCl, 0.1mM EDTA, pH 8.0) 與 100 μ L Glass beads (0.1mm, NEXTADVANCE), 在 Bullet Blender 均質機中, 以 6000rpm 震盪 3 分鐘。
- F. 加入 550 μ 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 μ 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。
- G. 取出 700 μ L 的上清液至新的 1.5mL 微量離心管內, 加入 550 μ L 的 isopropanol (100%), 混合均勻, 離心 12000g, 10 min, 倒去上清液。
- H. 加入 700 μ 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 μ 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 μ L 直接進行 PCR 反應。

5. GenoType MTBDRplus PCR

- (1) 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 μ L PCR 反應液, 再分別加入 5 μ L 檢體 DNA 進行 PCR 反應。



(2) PCR 反應之條件如下表：

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

6. GenoType MTBDRplus 雜交實驗

- A. HYB 及 STR 先回溫(回溫至無結晶即可)
- B. 加 20 μ L DEN 至 well 頂部(加之前先使用 pipette mix 均勻)
- C. 加 20 μ L PCR 產物至 well 頂部(加時使用 pipette mix 均勻)
- D. 靜置 5 min
- E. 使用鑷子夾 strip 的藍線上方放置在乾淨的紙巾上
- F. 用鑷子壓著 strip 上的藍線在上方編號
- G. 加 1 mL HYB 至 well 底部,加完並上下搖晃
- H. 使用鑷子放入 strip(由下往上放)
- I. Incubate for 30 min at 45°C
- J. 配製 CON 及 SUB(配製完放入抽屜內避光)

- K. 移除 HYB
- L. 加 1 mL STR/15 min/45°C
- M. 移除 STR
- N. 加 1 mL RIN/1 min/RT
- O. 加 CON/30 min/RT
- P. 加 1 mL RIN/1 min/RT
- Q. 加 1 mL RIN/1 min/RT
- R. 加 1mL d.d water/1 min
- S. 加 1 mL SUB/12 or 20 min(視 smear 價數而定)
- T. 蓋上錫箔紙
- U. 加 1 mL d.d water/1 min
- V. 加 1 mL d.d water/1 min
- W. 判讀

7. 結果登錄 - Genotype

- A. 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 同時有抗藥性突變及 RIF 單一抗藥性突變，則必須立即將 DNA 寄回疾管署複驗，結果確認後才可登錄 MDR-TB 之結果。
- B. 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署備查。
- C. 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。

送驗機關	聯絡人	聯絡電話	傳真電話	病患姓名	病患姓名 (個案)	Barcode	收件日期	檢體來源		
性別	出生日期	年齡	身分證字號	病歷號碼						
編號	採檢日期	塗片價數	檢體狀況							
報告日期	報告天數	GT_TB	GT_RMP	GT_INH	GT_MDR判定	送檢原因	Xpert_MTBC	Xpert_濃度	Xpert_RMP	Xpert_備註
CuL_TB結果	CuL_MGIT結果	CuL_報告日期	CuL_L-結果	CuL_報告日期	AST_RMP	AST_高濃度INH	AST_低濃度INH	AST_報告日期		

D. 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。

E. 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。

6-2 全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫

1. 成立結核菌檢驗技術專家委員會

邀請 10 位具相關結核菌實務經驗的專家，成立核菌檢驗技術專家委員會，依據國際相關規範[5,7]、疾管局結核菌檢驗手冊[8]、傳染病標準檢驗方法手冊[9]及 101-103 年「全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較」計畫推動的經驗，訂定推動品質計畫需要的政策及流程文件。

A. 修訂檢體接種及抗酸性染色抹片標準課程

依據 101 年檢體接種及抗酸性染色抹片標準課程作修訂，內容包含檢體接種及抗酸性染色抹片 3 小時標準課程，課程內容包括結核菌概論及安全防護及抗酸性染色原理、檢體收集及處理及抹片製作及染色、抗酸性抹片之鏡檢與判讀及抗酸性抹片之品管與外部品管，並於每一份課程設計前測、後測之考題。

B. 修訂檢體處理及抗酸性染色抹片實作訓練手冊

預計擬定之 3 小時訓練手冊包括分枝桿菌檢體前處理操作技能訓練手冊、螢光染色操作技能訓練手冊、複紅 Ziehl-Neelsen(ZN)染色 操作技

能訓練手冊等三份訓練手冊，內容包括操作的每一步流程及注意事項，並特別標示不良的操作習慣，減少錯誤發生。

C. 修訂結核菌檢驗人員-檢體處理及抗酸性染色抹片認證程序

認證流程包括三部份

- a. 完成 3 小時標準課程學習，並作前測、後測；
- b. 完成 3 小時實作課程實習，由結核專家或種子教師依照訓練手冊步驟作示範後，指導學員實作檢體；
- c. 現場實作考核，考核方式包括現場實作、盲樣測試等。現場實作由結核專家或種子教師依照訓練手冊步驟進行現場實作觀察結果並給予評核；盲樣測試將提供 5 組抹片並規定學員在一定時間內完成結果判讀。
- d. 上述二項課程皆完成且現場實作考核結果合格者才能通過檢體處理及抗酸性染色抹片認證。

D. 修訂結核認可實驗室現場訪視查核表

依照 101-103 年「全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較」計畫制定的結核認可實驗室現場訪視查核表為範本，並納入 103 年各專家委員現場訪視的問題作修訂。

E. 修訂抹片盲樣抽片之標準流程

抹片抽查方式依據 Lot Quality Assurance System(LQAS)[6]抽樣方法執行，首先依據各結核菌認可實驗室提供的 2013 年抹片年件數及抹片陽性率，先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 $96/4=24$ 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、染色品質，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。

Result being rechecked	Result of Controller				
	Negative	1-9 AFB/100 f	1+	2+	3+
Negative	Correct	LFN	HFN	HFN	HFN
1-9 AFB/100 f	LFP	Correct	Correct	QE	QE
1+	HFP	Correct	Correct	Correct	QE
2+	HFP	QE	Correct	Correct	Correct
3+	HFP	QE	QE	Correct	Correct

Correct:	No errors	
QE	Quantification error	Minor error
LFN	Low False Negative	Minor error
LFP	Low False Positive	Minor error
HFN	High False Negative	Major error
HFP	High False Positive	Major error

F. 研擬人力合理品質標準

- a. 制定結核認可實驗室人力問卷調查表：依照結核菌抹片判讀、結

核菌培養檢體處理、結核菌培養判讀、結核菌鑑定、結核菌藥敏試驗等不同的面向，依每次處理的數量及檢驗人力制定人力現況調查表，先選定 5 家認可實驗室試填後，再依據 5 家實驗室提出的建議修正後，再由 31 家認可實驗室完成問卷。

- b. 依據問卷調查的結果作人力分析，由專家會議討論，擬定人力合理品質標準。

2. 辦理人員教育訓練及認證

- A. 依照擬定結核菌檢驗人員-檢體處理及抗酸性染色抹片認證，辦理 10 家非結核認可的結核菌室人員訓練及認證。採小班制(10 人/班)辦理一場人員訓練認證課程。訓練及認證課程以二天為一梯次，第一天上午先上 3 小時的標準課程學習，下午為 3 小時實作訓練實習，第二天再分小組作能力測試，合格者則可取得結核菌檢驗人員-檢體處理及抗酸性染色抹片認證。
- B. 辦理一場結核菌課堂上課：將聘請相關專家就國內結核防治政策、結核抹片、結核檢體處理、結核鑑定、結核藥敏試驗、結核菌相關品管、生安等相關議題，辦理一天人員課堂教育訓練，預訂 150 人參加。

3. 辦理 1 次 15 家結核實驗室現場訪視

依照擬定的結核認可實驗室實地訪視查核表，安排結核專家至 10 家非核菌認可實驗室及 5 家 2013 年訪視有 3 項缺失以上的認可結核菌室的現場訪視。

4. 每年 20 家結核實驗室辦理 2 次現場抽片作業

根據擬定的抹片盲樣抽片之標準流程，請 20 家結核實驗室(10 家非結核菌認可實驗室、6 家 2013 年抽片有 major error 或 2 件 minor error 的認可

實驗室、及另外抽 4 家認可實驗室)，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(預定 2-4 月及 6-8 月)。利用 LQAS (Lot Quality Assurance Sampling) 方法篩選所需檢查之抹片，審核內容包括抹片製作品質的部份如抹片大小、抹片厚度、染色品質，並且將抽樣的抹片脫色後重染，進行盲樣複測，比對實驗室原始結果進行評分。如與認可實驗室的結果不符，應由第二人再作確認。所有報告應於每季作業說明會回饋給各結核菌認證實驗作品質改善參考。

5. 品質指標的監控

包括核心指標 8 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 收件至鑑定完成率、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。持續作結核認可實驗室的監測。請結核菌認證可實驗室每個月提供一次統計結果，彙總整理後，於每季回饋給各結核菌認證實驗作品質改善參考。

6. 協助進行結核病群聚事件處理之處理

A. 檢體之採取：

結核病群聚疑似個案檢體採取後應於 24 小時內送至結核菌合約實驗室處理；檢體送驗應維持 4-8°C 冷藏，輸送過程中，請使用疾病管制局專用之冷藏式運送箱。

B. 檢體檢驗：採隨到隨檢原則，執行常規性之檢驗項目計有四項，塗片抗酸菌染色檢查、結核菌培養檢查、鑑定、藥物感受性試驗。另外有需要時可作分子生物鑑定。

7. 檢驗操作步驟與方法

(1) 塗片鏡檢：(檢驗結果應於收件 24 小時內完成)

痰檢體濃縮法及其他檢體前處理請參考下述培養步驟。使用螢光染色作初篩，螢光染色陽性塗片需以複紅染色法作確認。結果判定如下表

(複紅染色 X1,000)	報告方式
0/300 fields	No AFB seen
1-2/300 fields	Scanty，建議重檢
1-9/100 fields	1+
1-9/10 fields	2+
1-9/field	3+
>9/field	4+

(2) 培養 (檢驗結果應於收件 56 天內完成)

痰檢體以濃縮法處理：使用 NALC—NaOH 進行消化及去污染。離心 3,000 xg，並附有轉子保護蓋及溫控。初次培養培養於固態(LJ)及液態(MGIT)兩種培養基。液態培養陽性，需鏡檢及次培養於固態培養基進行確認。結果判定及報告核發方式，陽性報告：分枝桿菌屬培養陽性；進行鑑定試驗。陰性報告：分枝桿菌屬培養陰性。以及污染報告。

(3) 鑑定 (檢驗結果應於陽性培養報告日或菌株收件日 21 天內完成)

鑑定方法使用結核菌快速鑑定檢測片：利用免疫色層分析法檢測 Mycobacteria tuberculosis complex 特異性抗原，以此為檢測的特異性抗原，可明確區別 MTBC 與 NTM。使用時直接吸取 MGIT 陽性菌液加到 sample well 中，菌液中的待測原將會與抗體 A 結合，並隨著樣品中的溶液在硝化纖維膜上擴散，待擴散至反應區後，再分別與

反應區中的抗體 B (test zone)及 anti-mouse 抗體(control zone)結合，並呈現粉紅到紅紫色的色帶。結果判定及報告核發：陽性報告：結核桿菌群；陰性報告：非結核桿菌群—進行菌株鑑定，輸入菌株名。

(4) 群聚事件分子生物鑑定及/或分子生物抗藥性檢測：

分子檢驗以 FDA 認證之體外診斷試劑 Cepheid Xpert TB/RIF 以及 GenoType® MTBDR Plus 進行檢驗。依抗酸性抹片結果進行檢測。

當抗酸性抹片結果為陰性時，先以 Xpert® MTB/RIF，進行檢測，陰性則直接發出結核桿菌群：陰性報告。陽性時則再以 GenoType® MTBDR Plus 進行檢測。

當抗酸性抹片結果為陽性時，直接以 GenoType® MTBDR Plus 進行檢測，檢測結果為陽性報告：結核桿菌群；Rifampin 抗藥結果；陽/陰性報告；操作方式：將試劑加入檢體中反應 15 分鐘，加入 cartridge 中，放入 GeneXpert system 中檢測。結果判定及報告核發：結核菌陽性或結核菌陰性。

GenoType® MTBDR Plus 操作方式:

包含 A.從消化去污後之檢體抽取 DNA；B.進行 multiplex PCR 反應；C.雜交反應；D.以肉眼判讀 pattern。

(5) 藥物感受性試驗(菌株經鑑定試驗為結核菌後，檢驗結果應於 28 天內完成)

同一個案之培養陽性菌株，且鑑定結果為結核桿菌群之菌株，採用比例法，用 Middlebrook 7H10 培養基操作一線藥物。測試藥物種類與濃度包括 Isoniazid 0.2 及 1.0 µg/mL、Rifampin 1.0 µg/mL。Streptomycin 2.0 及 10.0 µg/mL、Ethambutol 5.0 及 10.0µg/mL。結果判

定及報告核發：比較含藥培養基和不含藥對照組所生長的菌落數，判定為抗藥性 (resistant, R)或感受性(susceptible, S)。

(6) 檢驗報告回覆：

合約實驗室完成檢驗報告後，儘速將檢驗結果登錄於疾病管制局「傳染病個案通報管理系統 (WEB)」。

8. IFGA 代檢

(1) 收案對象：確定聚集事件中擬接受潛伏結核治療之接觸者。

(2) 檢體之採取：衛生所公衛護士或各縣市衛生局與轄下合作醫療院所進行抽血，抽完血後將檢體於運送時效內送至實驗室檢驗

(3) 檢體之運送：

A. 檢體室溫保存/運送，請勿冷藏或冷凍血液檢體，並於運送時效內送至代檢實驗室

B. 檢體運送時效為 12 小時內；培養完成後，採血管可保存於 2°C-27°C 至多 3 天；培養完成且離心後所取得之血漿，可保存於 4°C 至多 28 天。各縣市可規劃轄下培養箱放置地點或與醫療院所合作自行培養，培養後 3 天內送至代檢實驗室進行後續檢驗

(4) QFT-GIT：在 16-24 小時的培養後，將試管離心，取出血漿，並以 ELISA 測定 IFN-g (IU/mL)含量。TB 抗原管的 IFN-g 反應若顯著高於 Nil 對照之 IFN-g 值，則視為結核菌感染陽性。陽性對照組，有加測 Mitogen 管其所刺激血漿樣本，對 Mitogen 反應較低(< 0.5 IU/mL)，且對 TB 抗原無反應者，其結果則視為不確定。

(5) 檢驗報告時效：7 天內完成檢驗報告，回覆送驗單位，並將結

果登錄於疾病管制署指定系統，俾利相關人員後續追蹤管理。

9. 提供適時適度之檢驗技術指導與諮詢

藉由現場訪視可與轄區內結核菌認證實驗作雙向溝通，每區結核檢驗區域實驗室應提供諮詢服務專線或 e-mail 帳號，予轄區內結核菌認可實驗室作檢驗相關諮詢，有異常可立即反應

10. 不符合事項輔導及追蹤

對於不符合品質指標、能力試驗、抽驗不合格及現場訪視發現有需改善項目的實驗室，應視情況給予現場輔導或提供人員再訓練方案，並於 6 個月內追蹤改善情形及成效。

11. 協助其他疫情事件之緊急處理評估。

在轄區內結核菌認證實驗有任何檢驗異常時可提供專業的協助，包括由專家委員協助現場調查或提供轄區內結核菌認可實驗室對於任何檢驗異常或檢驗疑義的檢體時，可提供抹片判讀、菌株培養、鑑定及藥物感受性試驗的複驗。

伍、結果與討論

(一) 研究主題一：結核病完整資料庫及分析應用

1-1 臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性及原因分析 — 臺灣健康保險資料庫之世代研究

2004~2009 年健保資料庫中，總共有 81,081 位肺結核個案，20.6% (16,683 人) 在結核病治療前的六個月內曾經發生肺炎，肺炎初次就診就開立分枝桿菌培養或結核菌核酸增幅試驗的比例逐漸升高，由 2004 年的 48.3% 和 0.2%，上升至 2009 年的 56.8% 和 4.9% (Cochran-Armitage 檢測 $p < 0.001$)。

肺炎初次就診到開始使用抗結核藥物治療的時間，由 2004 年的 53.3 天，縮短為 2009 年的 48.5 天。在這 16,683 個結核病-肺炎個案中，共有 2051 人 (12.3%) 在肺炎初次就醫時即被開立七天以上的 fluoroquinolone 類抗生素治療，當中使用 levofloxacin 的有 908 (44.3%) 位、使用 moxifloxacin 的有 716 位 (34.9%)、使用 ciprofloxacin 的有 402 位 (19.6%)、而使用 ofloxacin 的有 25 位 (1.2%)。肺炎初次就診的醫院，44.0% 是在診所或社區醫院，而 73.0% 的個案需要急診或住院治療肺炎，甚至有 19.3% 病情嚴重到需要入住加護病房、17.2% 需要使用呼吸器輔助呼吸。最常見的系統性共病為糖尿病 (32.6%)、慢性阻塞性肺病 (13.5%)、以及惡性腫瘤 (10.9%)。

依照肺炎初次就醫是否開立七天以上的 fluoroquinolone 類抗生素，將病人區分為 FQ group 與 non-FQ group。在 FQ group 中，肺炎第一次就醫多半不是在診所或地區醫院，較常在都市，且有較高機會同時接受

分枝桿菌培養 (mycobacterial culture) 與結核菌核酸增幅試驗 (*Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid amplification test)。相較於 non-FQ group, FQ group 延遲結核病治療的時間較久 (63.0 ± 47.1 vs. 49.4 ± 47.6 天, $p < 0.001$)，年齡越大、具有其他系統性疾病、低收入、肺炎初次就醫在都市、或是肺炎嚴重度需要急診或住院治療這五個因素，也會顯著地延遲治療。肺炎初次就醫即開立結核菌相關檢查：分枝桿菌培養、結核菌核酸增幅試驗，平均可以縮短延遲的天數達 15.78 天、13.78 天。此外，診斷年代每晚一年，延遲治療日數平均減少 0.65 天 (0.23 – 1.06)。

不論 FQ group 或 non-FQ group，肺結核嚴重度指標均相似，包含住院日數、加護病房日數、與使用陽壓呼吸器日數。不過，結核病治療的總日數與各種藥物使用日數在 FQ group 均明顯較長。

(二) 研究主題二、研發結核病快速診斷工具

2-2 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用檢測產品之開發

1. 產品設計與試量產

已針對 rs1495741 此 NAT2 與 rs2295475 此 XO 單一核苷變異(SNP)，完成 IVD kit 設計與 300 個試量產產品製造並進行臨床試驗測試。

2. TB病人血液基因型臨床試驗

以此 2 組 SNPs 於 45 例 TB 患者之 DNA 檢體上進行 IVD kit 基因型分析測試。針對此 2 組所設計之 SNPs 探針可區分 wild type、homozygous 及 heterozygous 基因型，分析 calling rate 分別為 rs1495741, 95.6 % 與 rs2295475, 86.7 %。並以 45 例檢體利用 Direct

sequence 法驗證使用此 IVD kit 檢驗之基因型分析是否正確，2 種 SNPs 基因型鑑別效果，準確度分別為 rs1495741, 95.3 % 與 rs2295475, 87.2 %。

以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用臨床檢測之檢測試劑套組開發，未來在臨床醫師對結核病患者的治療過程中，只要對患者進行少數基因型的檢測分析，即可有效預測患者在接受含 Isoniazid 與 Pyrazinamide 等抗結核藥物的治療過程中，是否為容易誘發藥物肝毒性副作用的族群，將有助於臨床醫師留意患者服用藥物的情形，減少因副作用導致的順從性不佳、服藥中斷等問題，提高結核病的控制率。且以 NAT2 基因型 rs1495741 SNP 之 TB 病人，其服用抗結核藥物誘發肝毒性的風險，顯著低於未帶這 SNP 之 TB 病人，同時分析此位點結合 XO 基因型 rs2295745 位點之基因變異，將可於短時間內提高更準確的肝毒性預測，對於未來臨床應用或開發快速檢驗測試晶片或試劑具有更佳的競爭優勢與成本效益。

2-3 比較我國民眾使用不同藥商製造之結核菌素(PPD)其判讀結果之比較

1. 丹麥 SSI RT23 PPD 之結節平均 5.8 ± 0.81 mm，JBCG PPD 結節平均 11.20 ± 0.83 mm ($p < 0.01$)，具明顯統計差異。主要應為結核菌素差異，SSI RT23 PPD 施打 2 T.U、JBCG PPD 施打 2.5 T.U. 亦可能為差異之因素。
2. 陽性反應若以結節大小 10 mm 以上作為陽性標準時，SSI RT23 PPD 組別 9 位陽性反應(9/35; 25.7%)，而 JBCG PPD 組別 25 位陽性反應(25/35; 71.4%)，以卡方檢定進行統計分析，兩組陽性率同樣達統計

差異，其中 SSI RT23 PPD 測試之 9 位陽性反應者，同樣 JBCG PPD 測試也是陽性，目前缺少陽性對照組，無法評估其敏感度或是專一度，受試者中有一位是過去確診肺結核者，曾經接受抗結核藥物治療者，其結核菌素測試兩者都是陽性反應。

(三) 研究主題三、低副作用抗結核藥物研發

3-1 低副作用抗結核藥物之研究與開發

1. GMP製造批次之物化性質

主成分與賦形劑之粉末互相混和經過造粒打錠後成為橘黃色橢圓形雙凸含 RD22 字樣之藥錠十萬粒。其重量約 844.6 mg，直徑 18.65 mm，硬度 25.18 kp，水含量 2 %，崩散度 5'30''-6'10''。與對照藥 Rifinah 比較性質皆為非常接近。

2. GMP製造批次，isoniazid與rifampin之溶離結果

於 0.1N HCl 中比較 GMP 製造品與原廠對照 Rifinah 的溶離結果 (各 N=3)，可知 isoniazid 與 rifampin 和對照藥相比溶離曲線皆相似，且於 45 分鐘時的溶離度皆符合藥典規定。於 pH 4.5 與 pH 6.8 的 buffer medium 中比較 GMP 製造品與原廠對照 Rifinah 的溶離結果 (各 N=3)，可知 isoniazid 與 rifampin 和對照藥相比於 0-90 分鐘時的溶離相似度(F2) 皆超過 50，符合 BE study 試驗用藥之規定。Isoniazid 分析準確度達到 $98.8 \pm 0.77\%$ ，Rifampin 分析準確度達到 $95.8 \pm 1.3\%$ 。

3. 低肝副作用isoniazid / rifampin製劑於人體生體相等性試驗

低肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一 GMP 製造批次符合藥典規範之品質標準與 BE study 試驗用藥規定，預計以此與 WHO 建議之

對照品 Rifinah 進行至少 14 人之生體相等性試驗。依照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則，結果顯示 OPTB00201 之 Isoniazid 與 Rifampin 曲線下總面積 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 之對數值 90% 信賴區間上下限皆已達生體相等性試驗法規規定之 80 % - 125 % 即(0.80, 1.25)以內之規定。

(四) 研究主題四、建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

4-2 全身性自體免疫疾病患者之潛伏性結核感染

104 年度共納入 112 名病人，12 位男性、100 位女性，平均年紀為 45.1 ± 7.8 歲。有糖尿病的患者有 6 位，佔 5.9 %。有肝硬化的患者有 0 位。有洗腎的患者有 0 位。曾經得過肺結核的患者有 4 位，佔 3.9 %。家族裡有過肺結核病患的有 4 位，佔 3.9 %。

103 年度計畫審查建議集中研究 RA 病人，故 RA 族群佔 92.3%。整體檢驗陽性率約 9%，RA 病患約有 11 % Quantiferon test 呈現陽性，如加上 indetermined，RA 病人非陰性的比例高達 18%，與 103 年度相近。陽性病患都是 RA 病人。用藥部分以 steroid 與 MTX 為最多。與 TB 最有相關的 Anti-TNF 使用病人則有 27 位。所有陽性個案病人皆轉介到胸腔科門診追蹤，經胸腔科醫師評估之後，接受預防性投藥治療，目前尚未有明顯副作用出現，仍持續在胸腔科醫師門診定期追蹤。

4-3 針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察

1. 受試者招募成果

目前已邀請 329 位等待腎臟移植的長期透析患者，中 172 名有意願參加研究；144 位不願意參加 LTBI 篩檢。172 位有意願參加研究的等待腎臟移植患者，已有 169 位簽署受試者同意書並接受篩檢。另外加上 107 位無移植計畫的對照組，目前已完成 276 位長期透析患者收案，而 192 位接受丙型肝炎干擾素釋放試驗檢查。104 年度新收案 101 名慢性透析病患(KPI 之 84%)，目前仍持續收案，預計到年底可達到 95% 以上收案率。

2. 目前篩檢的初步結果

(1) 各組的臨床特徵:

至今 169 位簽署同意 (1:1) 加入隨機分派比較，分為 IGRA 檢驗組與常規評估組，107 位無移植計畫的對照組，共 276 位接受 Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 測驗。在準備腎移植組內的 IGRA 篩檢組與 Routine 檢查組，臨床特徵上沒有顯著差別。而對照組(無腎移植計畫組，No-transplant-plan group)與準備腎移植-IGRA 組 (Transplant-planned IGRA group) 相較，年齡較高、DM 較多及血液透析較多；呼吸道症狀與影像學病灶雖在對照組較少但沒有達到統計學的意義，其它的皆相似。

(2) 初次篩檢結果

收案族群中有 28 位陽性反應，其中 6 位陽性 (7.1%) 在 Transplant-planned group 的 IGRA 組；75 位 (88.2%) 為陰性，其它的 4 位 (4.2%) 結果為 indeterminate。22 位 (20.6%) 陽性在對照組，是較有計畫腎移植組來的高 (p 值為 0.008, by Chi-square test)。其它 111 位為陰性；4 位 indeterminate 報告。於本研究中 QFT-GIT 呈陽性，且其它常規檢測為陰性 (包括 CXR、病史詢問和痰液檢測)，則判斷為潛

伏結核感染。

(3) 追蹤篩檢結果

目前已有 63 位 Transplant-planned group 的 IGRA 組接受第二次的 IGRA 追蹤，原來陽性有 6 位，2 位(33%)維持陽性，2 位陰轉；其它 54 位陰性中有 4 位轉陽性 (7%)，46 位維持陰性；另外 3 位 indeterminate，有一位陽轉，一位陰轉，一位維持 indeterminate。

3. 篩檢病患已接受移植的情形

目前已收案的受試者，已有 5 位病患已接受腎臟移植。其中 3 位移植前 QFT-GIT 呈陽性，1 位在接受完預防性治療後，接受移植後目前仍為陽性，二位無意願因不接受治療，在接受移植後一位轉陰性，一位尚未到追蹤時間；另一位為篩檢陰性，目前移植後追蹤為陰性；一位為常規檢查未具有移植前 QFT-GIT 的結果，移植後補驗目前為 indeterminate。目前皆無發生結核病的個案。因為換腎等待之時間及後續治療期程的不確定性高，導致目前已收案受試者實際接受腎移植人數較少，較難達成本子計畫的長程預期目標之一 - 預測腎移植後發生結核病。

4. 預防治療的情形

101-102 年度間，團隊輔導三位透析腎友，接受潛伏結核感染預防性治療，其中一位接受約 3 週治療後，發生肝炎副作用，ALT 大於正常上限的 10 倍，在停藥後追蹤已恢復；第二位已服用完成 Isoniazid 預防性治療，療程中無明顯副作用，後續已接授腎臟移植，目前追蹤無結核發病情形；第三位在團隊建議下，病患始接受治療，期間中無明顯副作用發生，目前已完成治療，在等待換腎中。

自 103 年度 2 月開始篩檢的個案，目前 10 位腎友的 QFT-GIT 曾為陽性 (6 位初次即陽性，4 位是追蹤時陽轉)，其中 4 位 (3 位初次即陽性，1 位是追蹤時陽轉) 開始接受預防性 isoniazid 每日 15 mg/kg 治療，目前二位已完成 9 個月治療，無肝炎發生；一位在治療約 3 個月時，因搬家且服藥 compliance 較不佳，已無回診而中斷治療；一位目前正服藥治療 3 個月左右。

另外三位初次篩檢 QFT-GIT 結果陽性的腎友，一位是初始 ALT/AST 已為正常之兩位數，初步檢查並無 B 或 C 肝炎，且追蹤持續有輕微肝炎，目前肝炎改善後，追蹤仍為陽性，但病人擔心肝炎發生而無意願治療；第二位雖有開立第一個月的 INH 藥物，但當地洗腎中心醫師建議不要使用而中斷，可見得整體的宣導是會比個體的建議來得有效；第三位則是胸腔影像有左上肺野的結節，需作活動性結核的排除而不治療。另外三位追蹤時陽轉的個案，因為陽性值都 <0.8 IU/ml，而建議再追蹤，如果連續陽性再討論 IPT 治療。

5.過去已接受腎移植的發病情形

根據病歷回溯性查詢十年，台大醫院換腎手術有 599 位成年人，在換腎後 1 ~ 5 年中，4 位發生結核病。若以本研究目前的潛伏結核感染陽性率來換算，會有 43 人有潛伏結核感染 ($599 \times 7.7\% = 42.5$)，而 43 人發生 4 位活動性結核的比例估計為 9.3%，與過去的報導的發生率相近。把握此原則，若能作好篩檢潛伏性結核感染，有機會作好預防性治療或高風險的管理。

此研究針對即將接受腎臟移植的病人進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察，發現潛伏結核感染的陽性率在接受長期透析即將接受腎

臟移植的病人為 7.1%，相較於一般長期透析的病患 20.6% 較低。另外，在六個月中的追蹤潛伏結核感染狀態，發現平均有 7% 會有陽轉的現象，與過去一般腎友的 5% 陽轉率相似。4 位陽轉個案，其中 3 位是弱陽性 (QFT-反應值在 0.35-0.7 IU/ml 之間)，另一位為強陽性 (QFT-反應值 >1 IU/ml)，後者在兩次追蹤之間已接受換腎。

本研究收案的族群，今年度已有 4 位接受潛伏結核感染的預防性治療，目前正在治療中尚無副作用發生。在過去的文獻，報告在血液透析的腎友當中，用丙型干擾素釋放測試偵測的潛伏結核感染盛行率約在 21 到 40%，相較之下，本研究的潛伏結核感染陽性率較之前報告的盛行率低。可能的原因為準備要腎臟移植的腎友年紀較輕(本研究平均年齡約 50 歲)，除此之外，本研究族群也沒有肝硬化、活動性惡性腫瘤等共併症 (underlying co-morbidity)，故可能本身得到結核感染的機會較小。即便如此，7.1% 的潛伏結核盛行率，且其移植後的風險會上升。因此，潛伏結核感染在準備換腎的透析患者是需要重視，因為潛伏結核感染者在腎移植後，不治療者上升到二年內 6%。故要能把潛伏結核感染陽性者篩查出，來作次族群風險管理。

(五) 研究主題五、建立山地鄉防治與老年族群照護之模式

5-1 建立南投和花東山地鄉結核病之 Genotyping 相關資料庫

1. 研究收治情形

2012 年至 2013 年間，南投縣二個山地鄉，檢體菌株數 135 株全數做培養，最後 3 株汙染 1 株沒長，可分析菌數為 131 株。花蓮縣三個山地鄉和台東縣五個山地鄉，檢體菌株數 179 株全數做培養，最後花蓮山地鄉 145 株台東山地鄉 32 株共 177 株可供分析。

2. 結核菌群株之基因型分析實驗

Spoligotyping 結果明顯分成多個 Cluster (2 株以上相同基因型)；比對至 MIRU 結果，雖然某些菌株間 locus repeat 次數有些微差異，但相同 Cluster 間的 MIRU 親緣樹相鄰，亦將其判斷為相同 Cluster。並以 spoligotyping 的實驗結果親緣樹為主以 MIRU 實驗結果親緣樹為輔，作為比較參考依據。

南投山地鄉分析菌株數為 131 株，spoligotyping 實驗結果如下，約可分成 11 個 Cluster。包含：

Cluster1:BEIJING 18 株(SIT=1)；Cluster2:BOVIS1 8 株(SIT=684)；
Cluster3:EAI2_MANILLA 2 株(SIT=19)；Cluster4:H3 4 株(SIT=50)；
Cluster5:H3 5 株(SIT=935)；Cluster9: H3 2 株(SIT=946)；Cluster10:
H3 46 株(SIT=742)；Cluster6:T1 5 株(SIT=53)；Cluster7: T1 2 株
(SIT=1233)；Cluster8: T1 23 株(SIT=123)；Cluster11:獨特 9 株(此群
特殊基因型 spoligotyping & MIRU _[214232332334215163333712] 結果完全相同
且居住地點(村)相近，推論有群聚感染之現象)

其他 LAM9 1 株(SIT=177)；BEIJING-like 1 株(SIT=250)；H3 1 株
(SIT=294)；T1 2 株(SIT=498,154)；Undefined 2 株。

花蓮、台東山地鄉分析菌株數為 177 株，spoligotyping 與 MIRU 實驗結果如下，可分成 19 個 cluster，包含：

Cluster 11：Beijing 8 株 (SIT=1)；

Cluster 1,2,3,4,6,9,10：Beijing 2 株(SIT=1)；

Cluster 5, 7, 8：Beijing 3 株 (SIT=1)；

Cluster 12, 13：H3 2 株 (SIT=50)；

Cluster 15, 16, 17, 19 : H3 2 株 (SIT=742) ;

Cluster 18 : H3 2 株 (SIT=316) ;

Cluster 14 : T1 2 株 (SIT=53) ;

其他 MANUZ 1 株 (SIT=1638) ;

EAI2_MANILLA 8 株 (SIT=19) ;

U 4 株 (SIT=743, 1226, 240, 955) ;

Beijing 70 株 (SIT=189, 1 株 ; SIT=1, 69 株) ;

H3 27 株 (SIT=742, 20 株 ; SIT=316, 2 株 ; SIT=50, 5 株) ;

T1 5 株 (SIT=53, 4 株 ; SIT=913, 1 株) ;

H1 1 株 (SIT=712) ;

Unknown 14 株(No Cluster)

5-2 發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護

101 年 1 月至 104 年 8 月為止，臺中榮民總醫院肺結核通報人數為 1049 位，其中 65 歲以上通報為肺結核的個案為 596 人，排除肺外結核 97 人，有任一抗藥 55 人，MDR TB 4 人，未治療即死亡 24 人，排除有 5 人，失落有 2 人，外籍人士有 3 人及重開有 50 人。完治、死亡或未完治共有 356 人，納入統計有 322 人。在署立台中醫院共有 10 位收案，完治或死亡有 2 位，未完治有 8 位，納入統計有 2 人。最後納入本研究分析共有 324 位。

將其分為標準用藥 (Standard prescription) 以及非標準用藥 (Non-standard prescription) 進行討論分析，在標準用藥的個數為 174 位(50.73%)，非標準用藥為 150 位(49.27%)，共有 324 位個案。標準用藥的平均年齡為 77.4 ± 7.0 歲，非標準用藥為 81.4 ± 7.1 歲，平均年齡

為 79.2 ± 7.3 歲。年紀範圍為 65~75 歲(不含 75 歲)，在標準用藥的有 61 位(35.1%)，非標準用藥為 26 位(17.3)%，共有 87 位(26.9%)；年紀範圍為 75~85 歲(不含 85 歲)，在標準用藥的有 77 位(44.3%)，非標準用藥為 74 位(49.3%)，共要 151 位(46.6%)；年紀範圍為大於 85 歲，標準用藥有 36 位(20.7%)，非標準用藥為 50 位(33.3)%，共 86 位(26.5%)。以性別區分，男性個案 266 位(82.1%)，女性 58 位(17.9%)，依照標準用藥的男性有 141 位(81.0%)，女性有 33 位(19.0%)，非標準用藥為 125 位(83.3%)，女性有 25 位(16.7%)。

未進行藥物治療前，痰抹片檢查為陽性共 159 位，其陽性率為 49.1% (159/324)，其中，標準用藥為 100 位(57.5%)，在非標準用藥為 59 位(39.3%)。痰液培養為陽性共 311 位，其陽性率為 96.0% (311/324)，其中，標準用藥為 170 位(97.7%)，在非標準用藥為 141 位(94.0%)。

在 X 光檢查之下，肺部有異常且具有空洞為 7.1% (23/324 位)，在標準用藥中肺部具有空洞為 17 位(9.8%)，在非標準用藥為 6 位(4.0%)。

未用藥前的血液檢查，324 位個案其 GOT 為 36.2 ± 30.1 U/L，標準用藥為 34.5 ± 28.4 U/L，在非標準用藥為 35.0 ± 31.8 U/L。GPT 為 32.0 ± 28.0 U/L，在標準用藥為 31.7 ± 28.0 U/L，在非標準用藥為 32.2 ± 28.2 U/L。T-bilirubin 為 0.8 ± 0.7 mg/dL，在標準用藥為 0.8 ± 0.5 mg/dL，在非標準用藥為 0.8 ± 1.0 mg/dL。Uric acid 為 5.6 ± 2.1 mg/dL，在標準用藥為 5.5 ± 2.4 mg/dL，在非標準用藥為 5.6 ± 1.6 mg/dL。WBC 為 8807.8 ± 4697.2 / μ L，在標準用藥為 9397.3 ± 4825.5 / μ L，在非標準用藥為 8159.4 ± 4482.8 / μ L。HGB 為 11.1 ± 2.8 g/dL，在標準用藥為 11.1 ± 2.2 g/dL，在非標準用藥為 11.2 ± 3.4 g/dL。Platelet 為 $241.6 \pm 121.6 \times 10^3$ / μ L，在標準用藥

為 $254.8 \pm 133.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，在非標準用藥為 $227.0 \pm 106.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 。
BUN 為 $27.1 \pm 23.5 \text{ mg/dL}$ ，在標準用藥為 $24.5 \pm 19.7 \text{ mg/dL}$ ，在非標準用藥為 $29.8 \pm 26.9 \text{ mg/dL}$ 。Creatinine 為 $1.5 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$ ，在標準用藥為 $1.3 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$ ，在非標準用藥為 $1.7 \pm 1.7 \text{ mg/dL}$ 。

初始用藥型態分為標準用藥以及非標準用藥，其中標準用藥包含了 Rifater + EMB、Rifinah + EMB + PZA、AkuriT-4 及 INH + RMP + EMB + PZA，所佔的人數及百分比分別為 67 位(38.5%)、61 位(35.1%)、34 位(19.5%)及 12 位(6.9%)；非標準用藥包含了 Rifinah + EMB、AkuriT-3、INH + RMP + EMB 及其他，所佔的人數及百分比分別為 108 位(72.0%)、5 位(3.3%)、33 位(22.0%)及 4 位(2.7%)。

在 324 位個案的過去病史以慢性肝炎(包含 B 肝及 C 肝)共有 149 位(46.0%)，以標準用藥以及非標準用藥來區分別為 84 位(48.3%)及 65 位(43.3%)；其次為慢性腎臟病共有 120 位(37.0%)，在標準用藥以及非標準用藥分別為 51 位(29.3%)及 69 位(46.0%)。

在 324 位個案中，完成治療的人數為 216 位，其治療天數為 282.5 ± 81.0 天，標準用藥有 117 位以及非標準用藥有 99 位，標準用藥所需治療天數為 273.3 ± 96.4 天，而非標準用藥所需治療天數為 293.3 ± 56.2 天， $p=0.061$ 。

將治療天數分為 180(含)-200 天、200(含)-240 天、240(含)-270 天、270(含)-290 天、290(含)-330 天、330(含)-360 天以及大於(含)360 天。在標準用藥中，治療天數為 180(含)-200 天佔有 31.6% (37 位個案)為最多，而非標準用藥中，治療天數為 270(含)-290 天佔有 67.7% (67 位個案)為最多。

將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，治療天數分別為 291.2 ±114.6 天、281.9±67.9 天以及 271.7±39.9。在標準用藥，治療天數分別為 282.3±117.4 天、272.4±86.724 天以及 254.5±50.6。在非標準用藥中，治療天數分別為 319.3±103.4 天、289.5±47.8 天以及 285.7±20.4。

痰液抹片為陽性者共 159 位，當痰液抹片為陽性時，此時具有傳染性，開始治療後，自第一套痰抹片陽性到最後一套痰抹片陽性間隔的天數，在 159 位個案中，陽性反應轉為陰性反應所需天數為 28.8±50.4 天，依照用藥標準分為標準用藥有 100 位以及非標準用藥有 59 位，標準用藥所需治療天數為 29.7±47.0 天，而非標準用藥所需治療天數為 27.3±55.7 天， $p=0.754$ 。

在 324 位個案中，開始治療後，自第一套培養陽性到最後一套培養陽性間隔的天數，再將個案依照用藥標準，標準用藥所需治療天數為 19.91±23.4 天，而非標準用藥所需治療天數為 19.22±26.4 天， $p=0.805$ 。

完成管理為 216 位，完治率 66.7%，再將個案依照用藥是否標準，分為標準用藥有 117 位，完治率為 67.2% 以及非標準用藥有 99 位，完治率為 66.0%， $p=0.221$ 。

在治療過程中死亡個案為 108 位，死亡率為 33.3%，再將個案依照用藥是否標準，分為標準用藥有 57 位，死亡率為 32.8% 以及非標準用藥有 51 位，死亡率為 34.0%， $p=0.564$ 。

治療過程中發生副作用的個案為 152 位，其副作用發生率為 46.9%，再將個案依照用藥，使用標準用藥發生副作用的個案為 96 位(發生率 55.2%)；非標準用藥發生副作用的個案為 56 位(發生率

37.3%)， $p=0.001^*$ 。

使用標準用藥而產生肝功能異常的個案為 41 位，其發生率為 23.6% 以及使用非標準用藥而產生肝功能異常個案為 28 位，其副作用發生率為 18.7%， $p=0.118$ 。使用標準用藥而產生腸胃不適的個案為 14 位，其發生率為 8.0% 以及使用非標準用藥而產生腸胃不適個案為 10 位，其發生率為 7.4%， $p=0.414$ 。使用標準用藥而產生皮膚紅疹、癢的個案為 9 位，其發生率為 5.2% 以及使用非標準用藥而產生皮膚紅疹、癢個案為 8 位，其發生率為 5.3%， $p=0.808$ 。使用標準用藥而產生高尿酸的個案為 13 位，其發生率為 7.5% 以及使用非標準用藥而產生高尿酸個案為 1 位，其發生率為 0.7%， $p=0.001^*$ 。使用標準用藥而產生視力模糊的個案為 5 位，其發生率為 2.9% 以及使用非標準用藥而產生視力模糊個案為 3 位，其發生率為 2.0%， $p=0.480$ 。使用標準用藥而產生其他副作用的個案為 14 位，其發生率為 8.0% 以及使用非標準用藥而產生其他副作用的個案為 6 位，其發生率為 4.0%， $p=0.074$ 。

治療過程中因發生副作用而修改處方的個案為 127 位，比率為 39.2%。依照用藥，使用標準用藥產生副作用而修改處方的個案為 82 位，比率為 47.1%；使用非標準而修改處方的個案為 45 位，比率為 30.0%， $p=0.001^*$ 。

本研究結果發現，治療老年肺結核病人時，約有 46.3% 病人一開始接受 non-standard prescription。細究原因，若是病人的年紀較大(>75 歲)，腎功能較差或是過去有肝膽疾病的病史，臨床醫師傾向用 non-standard prescription 來治療病人；若是老年肺結核病人的傳染性較高，如痰塗

片陽性或胸部 X 光有開洞，臨床醫師傾向用 standard prescription 來治療病人。說明臨床醫師在治療病人時，除了考慮到指引的建議之外，面對不同病人之間的個別差異性，在抗結核藥物的處方上(prescription regimens)則有不同的考量。

利用 standard prescriptions 或 non-standard prescriptions 來治療老年肺結核病人，對於肺結核病相關的重要指標是否有所差異，從本研究結果發現，無論 initial treatment 是以 standard treatment 或是 non-standrad treatment，在治療期間(自開始抗結核藥物治療到完治所花費的天數)，開始治療後仍具有傳染性的期間(自第一套痰抹片陽性到最後一套痰抹片陽性間隔的天數) 完治率，死亡率等重要指標皆相似。這說明了針對老年肺結核病人，無論 initial treatment 是以 standard prescriptions 或是 non-standrad presriptions，其 effectiveness 是一樣的。

然而，治療老年肺結核病人時，initial treatment with standard prescriptions 的副作用發生率及因發生副作用而需修改處方的比率高於 initial treatment with non-standard prescriptions。這也解釋了為何治療期間(自開始抗結核藥物治療到完治所花費的天數)在 initial treatment with standard prescriptions 及 initial treatment with non-standard prescriptions 之間沒有差別。

(六)研究主題六、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

6-1 評估快速分子檢測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

1. 今年 1 月至 10 月 20 日止，共收到檢體件數為 1336 件檢體。

- 預計至 12 月底可執行 1600~1700 件檢體。過去 3 年(101~103 年)抹片陽性件數分別為 964、1308 與 1386 件檢體，顯示今(104)年檢體件數有顯著上升。
 - 今年預計全年大約會執行 1600~1700 件檢體，相較過去 3 年(101~103 年)抹片陽性件數分別為 964、1308 與 1386 件檢體，今年檢體件數有顯著上升，比預期的 1500 件檢體多出 100~200 件，這可能的原因在於符合個案失落、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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，個案數變多，或是全國各醫療院所抹片染色技術與品質提升，造成抹片陽性件數變多。
2. 相較傳統培養藥敏需 2 個多月的時間，快速分子檢測絕大部分檢體均可以在 3 個工作日內完成報告，僅有約 1.2% (16 件)的檢體需重複確認，而超過 3 日發報告之比例符合疾管署要求小於 5%之規定。重複確認的原因在於 GenoType MTBDRplus 雜交呈色結果非常不明顯，但 Tub 是陽性結果，本實驗室就將原始檢體以玻璃微粒撞擊，Proteinase K 酵素處理，再進行 Salt/Chloroform 純化後，以異丙醇沉澱 DNA，以此非常繁雜及周全的核酸純化步驟來取代試劑說明書建議的超音波純化法，幾乎可以讓 GenoType MTBDRplus 雜交呈色結果變為非常明顯易於判讀抗藥性情形。
 3. 傳統藥敏已完成件數中(296 件)，共檢測出 6 個 MDR-TB 之個案(11 件檢體)，其 GenoType MTBDRplus 快速檢驗結果與傳統藥敏結果完全符合。
 4. 於 1 月至 10 月 20 日檢體，GenoType 之陽性率約 67.14% (897/1336)。

5. 以傳統培養 MTBC 陽性為標準，於 GenoType MTBDRplus 快速檢測痰抹片陽性的檢體中(1-8 月)，平均陽性率為 94.93% (281/296)。
6. 於 1336 件檢體中，屬於治療失敗有 579 例，屬於治療失落有 20 例，屬於復發或重開有 538 例，屬於山地鄉高危險群有 66 例，屬於 MDR 接觸者有 15 例，屬於 MDR-TB 高負擔國家有 118 例。利用 GenoType MTBDRplus 快速檢測法測得的 RIF 單一抗藥件數有 21 例，INH 單一抗藥件數有 48 例，RIF 及 INH 同時抗藥件數(MDR-TB)有 38 例。
7. 從 1-10 月期間以 GenoType MTBDRplus 執行之檢體中，已完成調查 1000 件檢體，傳統培養陽性與具藥敏結果之檢體有 296 件，RIF 單一抗藥件數有 1 例，INH 單一抗藥件數有 18 例，RIF 及 INH 同時抗藥件數(MDR-TB)有 15 例。
8. 分子檢驗與傳統藥敏之結果在大致上是符合的，分子檢驗可偵測出部分單一抗藥之檢體，由於收檢族群絕大部分是在服藥治療期間，這類菌株因其他藥物是有效的，因此無法培養出來。針對 MDR-TB 之個案，共 8 例是分子快速檢驗陽性，其傳統培養為陰性，這顯示分子快速檢驗在 MDR-TB 個案中之優勢，不過也有可能是因為分子抗藥性檢測只能當作是預測，不代表表現型一定具有抗藥性，這也是不能廢除傳統藥敏試驗的原因。共有 381 件分子快速檢驗陽性，其傳統培養為陰性，這同樣是因為服藥治療期間，這類菌株無法被培養出來的原因。另外，有 15 件分子快速檢驗陰性，傳統培養為陽性，這些絕大部分屬於痰抹片染色 Scanty 或低價數之檢體，這是 GenoType MTBDRplus 先天上的缺陷，原廠說明僅可使用於痰抹片染色陽性的檢體。

6-2 全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫

1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證

本次計畫的重點之一在於提升非結核認可實驗室的檢驗品質，在 2 月 24 日假疾病管制署各區視訊會議室召開結核非認可實驗室作業說明會，由主持人說明 104 年計畫執行內容、預定時程規劃，包括自評表填寫說明、檢體接種及抗酸性染色教育訓練及認證計畫、現場抽片說明、品質指標說明及問題溝通與討論。在 6 月 6 日及 7 日針對結核非認可實驗室的人員，假林口長庚醫院檢驗醫學科辦理 1 場二天「檢體處理及結核菌抹片實作訓練」活動，完成訓練的學員人數 11 位。訓練結束後的筆試成績平均達 94 分(合格成績 80 分)；11 位都通過筆試、前處理實作技能考核及實作考核，全數通過能力認證。整體滿意度的 4.8(以五分法計算)。10 月 3 日辦理一場「結核菌及非結核菌分子診斷檢驗實務教育訓練」結教育訓練，內容介紹台灣結核病流行病學及檢驗政策、臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務、非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷、結核菌分子檢驗方法介紹、分子檢驗品管及注意事項等，共 153 人報名，實際出席 108 人，整體滿意度的 4.5(以五分法計算)。

研擬人力合理品質標準：依據 2011 年疾管署委託中華民國醫事檢驗師公會全國聯合會製作的「肺結核檢驗成本分析報告書」，內容有關結核菌檢體處理工時分析，耐酸性染色工時每件 3.73 分鐘(螢光法染色鏡檢後，疑似陽性抹片再以 Ziehl-Neelsen 耐酸性染色法作陽性確認)、結核菌檢體處理 3.75 分鐘(以 N-acetyl-L-cysteine 試劑作檢體去污染，接種 MGIT 及 LJ slant)、結核菌培養判讀及報告 2.95 分鐘(MGIT 管以 MGIT 自動化偵測儀作偵測六週，LJ slant 接種第一週每

天人工判讀一次，第二週起每週判讀一次至第八週)、結核菌鑑定 9.71 分鐘(所有疑似的菌落皆用耐酸性染色確認為分枝桿菌後，使用市售 Immuno-chromatography assay (ICA)產品作結核菌鑑定)、藥敏試驗及報告 14.26 分鐘(採用 CLSI M24-A2 建議的 agar proportion method 作藥敏試驗)。將此工時套用各結核認可實驗室 2014 年的結核檢驗件數，31 家認可實驗室每人工作負荷在 589~889 件結核菌檢體，平均 703 件；另外一次進入結核負壓實驗室的工時建議為 3.2 小時(4 小時*0.8)，以一件結核檢體前理 3.75 分鐘換算約可處理 51 件檢體(3.2 小時*60/3.75)。經 10 月 23 日專家會議討論，合理批次處理量不超過 60 件為限、人力負荷以每月不超過 700 件結核培養檢體，此設定標準的是以醫檢師收到結核培養檢體，使用疾管署要求的標準方法操作檢體處理、抹片、培養判讀、鑑定、藥敏到發出報的所有手工檢驗操作時間，並且每人每年的工時以 256 天作計算基礎，不包括文書處理作業、代檢作業、結核分子檢驗、未使用 ICA 作 MTBc 鑑定、NTM 鑑定、存菌作業、儲備特休人力等，如非上述條件實驗室如 MTBc 鑑定方法不同、檢體只作培養未抹片鏡檢等應視實際狀況作調整。另分子檢驗方法學差異太大，未列入此次工時分析討論。

2. 外部抽片複閱

配合結核非可實驗室留片作業(3-5月抹片)，結核菌實驗室第一次抽片於6月開始辦理，第二次為9月開始(6-8月抹片)。第一次除10家結核非認可實驗室外，另抽檢結核認可實驗室10家，主要為102-104年抽片結果有 minor error 及 major error 的實驗室，包括臺北市立聯合醫院昆明院區、臺北市立萬芳醫院、臺北榮民總醫院、財團法人基督

長老教會馬偕紀念醫院淡水分院、衛生福利部桃園醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學附設醫院、芮弗士醫事檢驗所、國立成功大學醫學院附設醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院等10家結核認可實驗室。每家實驗室每次抽片數在26~54片之間。在第一次共1,024片的抹片，第二次共927片的抹片(台大竹東分院及部立花蓮醫院取消結核檢體前處理培養作業，不再抽片)，認可實驗室及非認可實驗室在抹片適當大小(1*2cm)的平均合格率二次抽片分別為99%、93% vs 95%、98%，第一次抽片有一家非認可實驗室不合格(<80%)。在抹片適當厚度方面，二次抽片結果分別為90%、74% vs 82%、80%，非認可實驗室第一次抽片有5家不合格率(<80%)，第二次有2家不合格。

在二次抽片作業中，因第二次抽片閱片尚未完成，所以先統計第一次結果。共有1024片納入複閱，認可實驗室包括32片(5.9%)抗酸性染色陽性，其中有12片(2.2%) scanty，另外有508片(94.1%)為陰性。在508片陰性抹片中有1片HFN及2片LFN，分佈於3家實驗室。非認可實驗室包括32片(6.6%)抗酸性染色陽性，其中有7片(1.4%) scanty，另外有452片(93.4%)為陰性，在452片陰性抹片中有5片LFN，分佈於4家實驗室。

3. 認可實驗室現場品質訪視

認可實驗室現場訪視分為例行性訪視與疑似疫情事件的緊急訪視。

- (1) 疑似疫情事件的緊急訪視是接受來自於疾病管制署的要求執行，針對認可實驗室在檢驗結果有所疑慮的問題點進行實地訪談、實作觀察與技術指導。今年度共執行一次(亞東紀念醫院)疫情調查，主要為了解其結核菌檢驗流程及技術，由於實驗室未依

照標準流程及時程發報告，所以委員建議提出四項建議(A)MGIT陽性超過二週才陽性者，疑似污染應先做subculture，再考慮做去污染；(B)目前MGIT陽性，subculture到L-J，但L-J面積小，不易得單一菌落，且不易觀察菌落，建議subculture到Middle brook 7H11 plate；(C)每月1500件，有2位操作人員，工作人員年資2-3年，經驗有不足之虞，建議應定期有資深人員(有足夠結核培養經驗)協助針對異常項目，如污染或AST control不長事項檢討；(D)非結核菌的報告建議可以發初步報告，不要等菌種鑑定完才發報告。

- (2) 結核非認可實驗室自評：為了解10家結核非認可實驗室現況，作為後續教育訓練、抽片及訪視的參考，在3月寄出結核非認可實驗室自評表。6家有固定人員操作結核相關檢驗；對結核檢驗的基本要求如有採檢日期與實驗室收件日期之記錄、離心機轉速至少可達到3,000 g，15分鐘、發出”陰性”報告，至少觀察300個油鏡視野、使用CO₂培養箱、固體培養基生長情形觀察8週及每天檢體處理等，10家實驗室皆自評符合；但也是有少數實驗室未達到CDC要求，如不符合收件檢體條件訂定與處理記錄(1家不符)、抹片陽性價數報告使用CDC標準(1家不符)、發完報告之抹片保存3個月(1家不符)、接種液態培養基及固態培養基(3家不符)、接種後第一週每天觀察培養皿(7家不符)、使用Kinyoun stain (4家)等，顯示實驗室仍有改善空間，將於人員教育訓練及下半年的實驗室訪視進行確認與輔導。
- (3) 今年度實驗室訪視分二部分，5家結核認可實驗室及8家結核非認可實驗室。結核認可實驗室重點在上次訪視缺失改善狀況，而訪視結果共計有8條缺失與1條建議，5家認可實驗室中，4家無缺

失，只有一家有8項缺失，其中以現場檢驗流程觀察的缺失最多(4條缺失；50%)，其次依序為品管及品保措施項目(2條缺失，25%)、文件及記錄管理(1條缺失，12.5%)、及人員訓練(1條缺失，12.5%)。

- (4) 8家結核非認可實驗室的訪視重點在結核菌檢體操作及安全。除現場實作考核外，依照結核專家小組制訂的結核非認可實驗室訪視表進行查核，重點共有六大項，(A)人員素質，包含人員負荷及訓練記錄；(B)工作環境與安全措施；(C)作業手冊之文件管制及落實執行；(D)品管計劃，包括內、外部品管作業、品管執行結果及不符合的結果採取的矯正措施情形；(E)檢驗作業流程，包含抹片、培養、的適當性、檢驗報告的時效及完整性、委外實驗室管理；(F)儀器維護保養及試藥管理。而訪視結果共計有35條缺失與12條建議，其中以現場檢驗流程觀察及硬體設施與管理的缺失最多(各11條缺失，31%)，其次依序為文件及記錄管理(4條缺失，11.4%)、及人員訓練、品管及品保措施項目、代檢實驗室管理(各3條缺失，8.6%)。8家非認可實驗室中，皆發現有1-8項缺失，缺失3項以內有4家(50%)及缺失多於4項有4家(50%)。

4. 品質指標監控

品質指標的收集來自於各認可實驗室與非認可實驗室的統計回饋，認可實驗室共收集核心與參考指標共15項，非認可實驗室僅收集核心指標5項。計畫所收集的指標統計截止日期相同，但因結核菌生長緩慢因素，各指標的統計期間會有所不同。簡單說明如下：

(1) 認可實驗室核心指標：

A. LJ初次培養污染率：收集期間為2012年1月~2015年7月；2012年、

2013年、2014年及2015年1~7月的平均值分別為5.0%、4.2%、3.8%及3.4%；中位數分別為4.4%、4.4%、3.9及3.5%。污染率有逐年下降趨勢。29家(93.5%)達到閾值2~5%。

- B. 抹片陽性培養陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為74.8%、73.5%、73.9%及74.5%。中位數分別為74.1%、73.3%、74.2%及75.8%。23家(74.1%)達到+1標準差（81.4%）。
- C. MTBC培養陽性之抹片陰性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為43.5%、38.4%、39.9%及37.8%。中位數分別為42.8%、38.6%、39.4%及36.8%。此為負向指標，2013年進步較明顯，2014年微幅上升，2015年表現又較2013年進步。28家（90.3%）低於+1標準差（48.9%）。
- D. 抹片報告24小時達成率：收集期間為2012年1月~2015年8月，2012年、2013年、2014年及2015年1~8月平均值分別為98.0%、99.1%、99.7%及99.8%。中位數分別為99.7%、100%、100%及99.9%。29家（93.5%）可以達到99%閾值。
- E. 培養陽性21天內達成率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為67.2%、71.8%、72.9%及70.7%。中位數分別為69.2%、71.7%、72.6%及71.8%。此指標逐年進步，在2015年微幅下降。29家（93.5%）可以達到60%閾值。
- F. MTBC鑑定報告7天達成率：收集期間為2012年1月~2015年6月，

2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為78.9%、93.8%、97.2%及97.2%。中位數分別為90.4%、98.1%、97.8%及98.4%。7天達成率逐年進步。31家(100%)可以達到90%閾值。

G. MTBC鑑定28天達成率：收集期間為2014年1月~2015年6月，2014年與2015年1~6月平均值分別為77.2%與76.6%。中位數分別為76.1%與76.2%。28家(90.3%)可以達到65%閾值。

H. MTBC藥敏報告28天達成率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為86.7%、91.6%、93.0%及94.4%。中位數分別為91.2%、93.1%、94.3%及95.3%。28天達成率逐年進步。27家(87.0%)可以達到90%閾值。

(2) 認可實驗室參考指標：

A. 抹片陽性率：收集期間為2012年1月~2015年8月，2012年、2013年、2014年及2015年1~8月平均值分別為5.3%、6.2%、6.0%及6.0%。中位數分別為5.0%、6.2%、5.8%及5.4%。抹片陽性率在2013年有明顯上升，2014年微幅下降，2015年有部分實驗室較大幅度下降。

B. 培養陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為11.2%、11.6%、11.5%及11.1%。中位數分別為10.8%、11.5%、10.7%及10.3%。培養陽性率在2013年有微幅上升，2014年微幅下降，2015年有部分實驗室較大幅度下降。

C. 培養陽性抹片陰性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為63.9%、59.7%、60.8%及59.8%。中位數分別為63.4%、60.5%、59.8%及61.4%。此

為負向指標，培養陽性抹片陰性率與MTBC抹片陰性率趨勢相當，2013年有明顯下降，2014年微幅上升，2015年與2013年相當。

D.NTM培養陽性之抹片陰性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年及2015年1~6月平均值分別為78.6%、74.1%、74.8%及72.9%。中位數分別為80.4%、74.9%、74.6%及77.7%。此為負向指標，NTM培養陽性之抹片陰性率與MTBC抹片陰性率趨勢相當，以平均值來看，2013年有明顯下降，2014年微幅上升，2015年再微幅下降。

E.抹片陽性MTBC陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年及2015年1~6月平均值分別為49.3%、45.3%、42.6%及42.5%。中位數分別為51.3%、47.3%、46.7%及46.2%。抹片陽性MTBC陽性率有逐年下降趨勢。

F.抹片陽性NTM陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，2012年、2013年、2014年及2015年1~6月平均值分別為25.5%、28.3%、28.5%及28.9%。中位數分別為25.8%、27.8%、28.4%及28.0%。相對於抹片陽性MTBC陽性率有逐年下降，抹片陽性NTM陽性率有逐年上升趨勢。

G.抹片或培養代檢檢體運送時間3天達成率：收集期間為2012年1月~2015年8月，2012年、2013、2014年及2015年1~8月平均值分別分別為98.3%、99.6%、99.6%及100%。中位數分別為99.9%、100%、99.7%及99.9%。達成率已近100%。

(3) 非認可實驗室核心指標：

A.抹片陽性率：收集期間為2015年1月~2015年8月，10家實驗室中有

1家因人力問題委外檢驗，不納入統計。9家實驗室平均值為4.7%，中位數為4.6%。

B. 培養陽性率：收集期間為2015年1月~2015年6月，納入統計的9家實驗室平均值為8.0%，中位數為8.1%。

C. LJ初次培養污染率：收集期間為2015年1月~2015年6月，納入統計的9家實驗室平均值為4.4%，中位數為4.5%。

D. 抹片報告24小時達成率：收集期間為2015年1月~2015年8月，納入統計的9家實驗室平均值為94.9%，中位數為99.9%。

E. 培養陽性21天內達成率：收集期間為2015年1月~2015年6月，納入統計的9家實驗室平均值為60.0%，中位數為60.9%。

5. 群聚檢體檢驗

(1) 接受群聚個案的臨床檢體執行抹片抗酸性染色、結核菌培養以及結核分枝桿菌抗藥基因的分生檢測。2015年1~10月共收到來自154位病人之259件檢體，其中257件檢體(來自152位病人)抹片抗酸性染色陰性，2件檢體(來自2位病人)抹片抗酸性染色陽性。

(2) 152份抹片陰性個案中，148份GeneXper test結果為MTBc陰性，目前為止培養呈陰性；4份GeneXper test結果為MTBc陽性，rifampin呈感受性，培養結果2件MTBc，1件NTM，1件為MTB及NTM混合生長，MTBc藥敏結果皆為rifampin呈感受性。2件抹片陽性檢體中，有1件GenoType® MTBDR Plus分生檢測結果為陰性，培養長NTM，另一份因檢體外漏無法檢測，培養為MTBc。操作結果與目前培養結果一致

(3) IGRA 共執行753人次，190件為陽性，陽性率25.2%。

陸、結論與建議

研究主題一：結核病完整資料庫及分析應用

研究結果顯示臺灣地區一開始被診斷為社區性肺炎的結核病人，延遲治療的時間逐年縮短。但有 12.3% 的病人初次就醫即被開立 fluoroquinolone 類抗生素七天以上，顯著地延誤抗結核藥物治療。結核病的診斷會受到許多因素而延誤，醫療行為的改變如 fluoroquinolone 類抗生素的控管，應可縮短結核病診斷的時間。即時開立結核菌相關檢查（包括分枝桿菌培養和結核菌核酸增幅試驗）將能夠顯著縮短治療上的延誤，特別是在具有系統性共病的老年人。在日漸老化的臺灣社會。建議在結核病高危險族群中，應即早評估全面推廣結核菌核酸增幅試驗的成本效益。

研究主題二、研發結核病快速診斷工具

以代謝酵素基因診斷技術之發明，此體外診斷檢驗試劑套組之研發已可同時判別多數高低風險肝毒性基因型，將可對使用第一線抗結核藥物之病人，於短時間內提供篩檢高肝副作用風險之代表性基因組合，並針對確定結核病患屬高肝副作用風險病患者密切觀察其肝功能變化，或建議使用低肝副作用抗結核藥物複方，避免病人因肝副作用停藥而增加抗藥性的風險，應可對於改善肺結核防治之順應性有所突破。

潛伏結核檢測與治療是未來肺結核計畫最重要的一環，藉由不同廠商結核菌素的比較，可以評估不同廠商之結核菌素可行性，提供未來大規模進行潛伏結核檢測與治療之參考。但是目前兩家不同廠商之結核菌素測試結果有顯著之差異，需要進一步研究探討其差異原因，不建議立即使用。

研究主題三、低副作用抗結核藥物研發

目前市面上之含 isoniazid 抗結核藥物單複方均有肝毒性副作用，目前台灣

市面上之台廠 isoniazid/rifampin 二合一藥品體外溶離與體內 BE 試驗結果皆不合法規規定，團隊將先期處方 006 做進一步開發，以製造十萬顆臨床試驗用 GMP 批次。為確認藥物之釋放是否受到腸胃道不同 pH 環境之影響，針對 0.1 N HCl、pH 4.5 及 pH6.8 之溶離條件進行驗證，結果證實 GMP 試驗用製造批次溶離度在 0.1N HCl 時於前 20 分鐘皆已溶離釋放出，在 pH 4.5 及 pH6.8 與 WHO 對照品溶離相似度皆大於 50。目前本計畫將 GMP 試驗用製造批次與 WHO 對照品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生體相等性試驗，結果顯示 OPTB00201 之 Isoniazid 與 Rifampin 曲線下總面積 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 之對數值 90% 信賴區間上下限皆已達生體相等性試驗法規規定之 80% - 125% 即 (0.80, 1.25) 以內之規定。

研究主題四、建立高危險族群之潛伏感染治療照護準則

在自體免疫疾病患者的高危險族群，類風溼性關節炎病患因為其本身免疫不全與使用藥物的因素導致比起其他免疫疾病有更高的 Quantiferon test 陽性比率。使用一般免疫抑制劑如類固醇與 MTX 也是高風險。另外，嚴重的類風濕性關節炎病患會使用到生物製劑，更需要積極篩檢 Quantiferon test 以預防潛伏肺結核發展。

在台灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為 7.1%。因移植後的發病率估計約 9.3%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。腎移植後感染率會上升，需考慮另外避免結核感染的風險管理。過去較擔心的台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的肝炎副作用，目前 pilot 治療 4 位，尚未發生肝炎，惟此結論仍需要未來更大規模的治療資料支持。

研究主題五、建立山地鄉防治與老年族群照護之模式

101 年~102 年台灣山地區結核菌群株之基因型，南投山地鄉 131 株結核菌分成 11 個 Cluster，包含 BEIJING、BEIJING-like、BOVIS1、H3、T1、獨特(特殊基因型)和 Undefined。信義鄉中最多個案數的明德村，研究菌株有 6 株(以 H3 為主)；仁愛鄉中最多個案數的親愛村，研究菌株有 27 株(以 T1、特殊菌株為主)。南投山地鄉以荷蘭株 H3 為盛行菌株基因型(共 58 株，44.27%)、T1 為次盛行菌株基因型(共 32 株，24.43%)，並且有群聚感染之潛在情形。各村間盛行菌株基因型不盡相同，但是有集中的趨勢。花蓮、台東山地鄉 177 株結核菌分成 BEIJING、EAI2_MANILLA、H3、H1、T1、U、MANU2 和 Undefined。花東山地鄉以北京株 Beijing 為盛行菌株基因型(共 101 株，57%)、H3 為次盛行菌株基因型(共 41 株，23.16%)，基因型較南投山地鄉多元且盛行菌株基因型不同，此結果值得再加以探討。其中個案為男性佔為多數，且由各菌株基因型的年齡分布來看，各基因型年齡分布平均介於 50~60 歲之間，但基因型 T1 之年齡平均介於 40~50 間較其他者稍低，另外特別是特殊基因型的 9 位南投山地鄉居民，其年齡介於 35~45 歲間，皆為男性壯年族群，且為活躍於社交之年紀，加上居住地皆為親愛村及相鄰的春陽村，推論此族群為群聚感染。本研究調查山地鄉盛行菌株基因型，更回溯觀察探討結核病病患居所地理位置與結核菌群株之間是否存有相關性、社區隱藏性傳播或是群聚感染等問題，並佐證研究成果。藉此瞭解南投及花蓮台東山地鄉結核病盛行之菌株及傳播情況，由此提供資料給全臺灣山地鄉的結核病監測系統；進而選擇最有效之診斷治療及傳染阻絕的預防方法，並且對於有相同 Cluster 的地區做更深入且詳細的調查及衛教，此將是徹底終結結核病的重要一步。

老年病人為一特殊族群，其免疫力較差、共病症較多，因此當其得到結核

病時，面對治療所衍生的問題及副作用更顯嚴重。因此，在針對老年肺結核病人時，若能降低治療所衍生的問題及副作用的發生率及嚴重度，實為一重要之課題。由於 primary INH resistance 相對常見，因此，在藥物敏感性結果仍未知的時候，針對老年結核病人，應遵照世界衛生組織及台灣結核病診治指引建議，接受 initial treatment with HERZ for 2 months 及 INH + RMP for 4 months (standard prescription)。至於 standard prescriptions 中，何種 regimens(如 Rifater+EMB，AkuriT-4 及 INH+RMP+EMB+PZA)較適合老年結核病人仍待本研究收案病人全部結案後，進行後續分析方能得知。然而，隨著醫學之進步，若能善加利用分子生物診斷技術(molecular diagnosis)，於結核病開始治療前確認 INH 及 RMP 的抗藥性結果，若沒有抗藥，針對老年結核病人，按照本研究之結果，建議可考慮 initial treatment with HER for 2 months 及 INH + RMP for 7 months (non-standard prescription)。如此，在不影響結核治療的 effectiveness 的情況下，可降低老年結核病人副作用發生率，不失為一合理的治療選擇。

研究主題六、最適化結核病檢測流程與提升國內認可檢驗機構品質

目前三軍總醫院提供全國各級醫院及衛生局執行抗藥性結核菌快速分子檢測之服務。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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，其痰檢體抹片染色陽性則進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗。原先計畫執行 1500 件檢體，今年全年度預期將執行 1600~1700 件檢體，超出原先設定之檢體數，建議可考量以論件計酬之方式達到管控成本。

在結核檢驗人員技術訓練及能力認證方面，人員的實作技能評估除了可以

將批次作業細節標準化、納入實作教育訓練課程及通過人員實際操作考核驗收訓練成果外，也可以建構學員針對實際作業面遇到的疑義進行面對面討論平台，舉辦四年每年的滿意度都可以達到 4.7 以上，可見已經所有參訓人員皆認為有幫助並給正面肯定。目前在結核菌培養從檢體處理、結核菌鑑定、分子檢驗、藥敏試驗皆已完成人員訓練及認證，但訪視或疫調也發現雖然實驗室的人員皆有派人參加訓練，但人員異動率很高，也有許多新人加入，結核菌實驗室人員調動很容易影響到檢驗的品質，雖然計畫已完成各項結核檢驗的人員訓練及人員能力測試標準作業程序，但是很多結核認可實驗室人員異動頻率高，當初訓練人員並未將訓練內容內化成機構的標準作業程序，十分可惜。所以建議未來仍需持續辦理相關訓練課程，建議比照外勞寄生蟲檢驗要求，認可辦法要加入”認可機構至少要維持有一人完成相關訓練，並做為種子老師，持續將訓練及人員能力測試標準作業程序，應用到輪調的人員”，以確保檢驗人員的執行檢驗品質。若機構能落實建議每人每批次處理不超過 60 件結核檢體及每人每月處理不超過 700 件結核培養，可對結核菌醫檢師的工作負荷有基本限制，再加上如果機構可以增加適當的獎勵措施，也許可有效減少人員的流動。

由於前3年的結果顯示Ziehl-Neelsen染色方法優於Kinyuan方法，今年的調查發現使用Ziehl-Neelsen染色方法的認可實驗室從2012年的18家到今年已達29家，但非認可實驗室只有5家執行Ziehl-Neelsen染色方法，建議如果環境設備許可評估輔導為Ziehl-Neelsen染色方法的可行性。閱片部分經由3年的努力，認可實驗室沒有錯誤產生的家數已由2012年的10家進步到2014年的19家，有major error的家數由16家減少到4家，顯示閱片品質有長足的進步。今年抽片結果顯示非認可實室的抹片品質及閱片結果需再加強，為維持現

有品質及促進非認可實室的進步，持續抽片及品質指標監控仍有其必要性。

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管署審查，且部分實驗室也已通過國內外醫學實驗室認證，但透過結核專業訪視仍可以發現有細微的缺失。此次訪視，在所有5家認可實驗室中，4家已無缺失，僅1家實驗室其缺失達到4項(含)以上；而非認可實驗室8家皆可缺失且4家缺失達到4項(含)以上。由前3年的訪視經驗顯示透過現場訪視與輔導，實質上可以提升品質，建議未來針對認可實驗室採取抽樣性的訪視，而非認可的實驗室則應持續訪視，了解實際檢驗品質的改善情況。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。在明年度指標收集改用疾管署的檢驗通報系統統計，應可得到即時且正確的資料。

柒、計畫重要研究成果及具體建議

一、計畫之新發現或新發明

1. 透過健保資料庫的研究，可確認肺結核延遲診斷、治療的問題依舊十分嚴重。未來應該考慮從制度面、執行面上，研擬相關的措施，引進快速診斷工具，以縮短診斷、啟動治療的延遲，杜絕結核菌的進一步傳播。
2. 代謝酵素基因型檢測產品之發明，對使用第一線抗結核藥物之病人，可提出應篩檢之高肝副作用風險之代表性基因組合建議，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，可建議使用低肝副作用抗結核藥物複方，避免病人因肝副作用停藥而增加抗藥性的風險。對結核防治之順應性應可有所突破及改善。
3. 團隊發現之 CYP2E1 抑制劑/ amidase 抑制劑，開發無肝毒性副作用之 isoniazid 製劑，正進行無肝毒性副作用含 isoniazid 二合一新藥生體相等性試驗結果，配合亦正進行之臨床 II/III 期試驗，可縮短無副作用之二合一新藥上市時程。期可提供在肝病及結核病盛行的台灣，具有安全又有效的治療肺結核藥物。
4. 南投山地鄉以荷蘭株 H3 為盛行菌株基因型、T1 為次盛行菌株基因型，且有群聚感染之潛在情形，花東山地鄉以北京株 Beijing 為盛行菌株基因型、H3 為次盛行菌株基因型，而各村間盛行菌株基因型不盡相同，但是有集中的趨勢。
5. 324 位 65 歲以上老年肺結核病患，接受 initial treatment with standard prescriptions 以及接受 initial treatment with non-standard prescriptions

的病人，其完治率，死亡率等重要指標皆沒有差異。然而接受 initial treatment with non-standard prescriptions 的病人其副作用發生率及因發生副作用而需修改處方的比率較低。

二、計畫對醫藥衛生政策之具體建議

1. 有鑑於結核病延遲診斷、治療的問題仍嚴重，應及早擬定共識，透過新的感控措施、新的診治流程、以及持續的繼續教育，提早診斷結核病，以避免結核菌進一步傳播。其中，推廣結核菌核酸增幅試驗，應是可以考慮的辦法。
2. 結核病防治面臨之問題，其中疾病治療期程長達 6 個月以上，管理不易；治療需合併 4 種以上有效抗結核藥物，常因副作用導致病人醫囑遵從性低。若經由代謝酵素基因型檢測產品，可於短時間內提供醫師快速方便的診斷依據，有助於準確預測高毒性副作用的發生率，提高治療的效益。
3. 研發之低副作用抗結核藥物，能去除 isoniazid/rifampin 所衍生的副作用問題，有利於調整目前標準肺結核治療用藥與劑量，以縮短現行療程。
4. 在自體免疫疾病患者的高危險族群，類風溼性關節炎病患因為其本身免疫不全與使用藥物的因素導致比起其他免疫疾病有更高的 Quantiferon test 陽性比率。另外，嚴重的類風溼性關節炎病患會使用到生物製劑，更需要積極篩檢 Quantiferon test 以預防潛伏肺結核發展。
5. 慢性腎衰竭準備要腎臟移植的族群，為結核病高風險群。對腎臟移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其

潛伏性結核感染的陽性率約為 7.1%，且移植後的發病率約 9.3%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。

6. 山地鄉高盛行地區，相同 cluster 的個案，應加強追蹤其接觸者並提供定期篩檢，並協助醫師及個案管理師了解個案間的互動關係、生活習性及年齡分布等流行病學資訊，期望以此發展出能達到真正傳染阻絕之對策，提供結核病監測系統做為參考，加強對山地鄉結核病傳染的追蹤，提高公共衛端的監測及診治成效。
7. 針對老年結核病人，若善加利用分子生物診斷技術，於結核病開始治療前確認 INH 的抗藥性結果，若沒有抗藥建議可考慮 initial treatment with HER for 2 months 及 INH + RMP for 7 months (non-standard prescription)。在不影響結核治療的 effectiveness 的情況下，可降低老年結核病人副作用發生率，為合理的治療選擇。
8. 部分痰抹片染色 Scanty 或低價數之檢體，無法被第一代之 GenoType MTBDRplus 試劑檢驗出，原因在於第一代試劑僅適用於痰抹片染色陽性的檢體，建議可更換第二代 GenoType MTBDRplus 試劑，或將可提高檢驗之敏感度，或針對痰抹片染色低價數之檢體，改變核酸萃取之方法，亦可提高檢驗的成功率。

三、計畫對民眾具教育宣導之成果

1. 肺結核一開始的臨床表現，可以完全像一般的社區性肺炎，若在抗生素治療之後症狀仍未完全改善，應提早就醫追蹤。
2. 代謝酵素基因型檢測產品可有效預測患者在接受含 Isoniazid 與 Pyrazinamide 等抗結核藥物的治療過程中，是否為容易誘發藥物肝毒

性副作用的族群，將有助於臨床醫師留意患者服用藥物的情形，減少因副作用導致的順從性不佳、服藥中斷等問題，提高結核病的控制率。

3. 定期與山地鄉個案及一般民眾進行相關的衛教資訊，加強山地鄉個案及民眾對於結核病的認知和治療意願，避免相互傳染和建議發現疑似結核病症狀盡早就醫診斷治療。提高接觸者主動接受 X-Ray 檢查和就醫之意願，早期發現，早期治療，減少死亡率和失敗率。

捌、成果產出

(一) 期刊

1. **Wang JY**, Lee MC, Chang JH, Yu MC, Wu VC, Huang KL, Su CP, Chao KM, Lee CH. Mycobacterium tuberculosis nucleic acid amplification tests reduce nosocomial tuberculosis exposure in intensive care units: a nationwide cohort study. *Respirology* 2015;20:1233-40
2. **Wang JY**, Lee CH, Yu MC, Lee MC, Lee LN, Wang JT. Fluoroquinolone use delays tuberculosis treatment despite immediate mycobacteriology study. *Eur Respir J* 2015;46:567-70
3. Lee MC, Lee CH, Chien SC, Chang JH, She HL, **Wang JY**, Yu MC. Inhaled corticosteroids increase the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide cohort study. *Medicine* 2015; in press
4. **Shu CC**, Hsu CL, Lee CY, Wang JY, Wu VC, Yang FJ, Wang JT, Yu CJ, Lee LN. Comparison of the Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Non-dialysis Patients with Severe Chronic Kidney Disease, Patients Receiving Dialysis, and the Dialysis-Unit Staff: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 2015 Apr 28;10(4):e0124104.
5. Tsou PH, **Huang WC**, Huang CC, Lin CF, Wu KM, Hsu JY, and Shen GH. Quantiferon TB-Gold conversion can predict active tuberculosis development in elderly nursing home residents. *Geriatrics and Gerontology International*.
6. **Wang JY**, Sun HY, Wang JT, Hung CC, Yu MC, Lee Chih-Hsin, Lee LN. Nine- to Twelve-Month Anti-tuberculosis Treatment Is Associated with a Lower Recurrence Rate than 6–9-Month Treatment in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients: A Retrospective Population-based Cohort Study in Taiwan. *Manuscript submitted*

7. Lee CH, **Wang JY**, Lin HC, Lin PY, Bai KJ, Chang JH, Suk CW, Lee LN, Lan CC, Yu MC. Influence of Advanced Age on Treatment Delay and Fatal Outcomes of Pulmonary Tuberculosis: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *Manuscript submitted*
8. Comparison of Different Banding Patterns of GenoType MTBDR_{plus} Test for Resistance to Rifampicin and Isoniazid of Mycobacterium tuberculosis. *Manuscript*
9. Enhance Directly Observed Treatment Short-course for tuberculosis control program in mountain areas of Taiwan (The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease) IJTL-10-15-0844 .*Manuscript*

(二)海報

1. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, **Wang JY**, Lee LN, and Yu CJ. The use of inflammatory markers for predicting persistent positivity of interferon gamma release assay in dialysis population, Poster discussion in American Thoracic Society 2015 annual meeting
2. **Chin-Chung Shu**, Jann-Yuan Wang, Vin-Cent Wu, Chong-Jen Yu, and Li-Na Lee. Predicting development of active tuberculosis in dialysis patients by serial follow up of latent tuberculosis infection. 46th Union World Conference on Lung Health
3. Modify Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) for tuberculosis control program in Hualien and Nantou mountain areas of Taiwan.(The 45th Union World Conference in Lung Health in Barcelona,Spain)
4. **Yi-Wen Huang**, Jen-Jyh Lee, Yi-Ching Chen, Chang-Yao Tsao . Enhanced Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) for tuberculosis control program in Hualien and Nantou mountain areas of Taiwan 衛生福利部 103 年第三屆提升全人醫療暨整合服務研討會 S-228

5. Quality improvement in CDC-Recognized TB Laboratories ° The 31st world Congress of Biomedical Laboratory Science , Oct.3-7, 2014, Taipei, Taiwan.

(三) 口頭報告

1. 加強型都治計畫對於台灣花蓮及南投山區結核病控管之成效(衛生福利部 104 年第四屆提升全人醫療整合服務暨 PACE&PAC 國際科技研討會)

(四) 專利

1. 一種藥物引發肝損傷之風險性的篩檢方法 (2015.9 取得核准)

玖、參考文獻

1. 中央傳染病追蹤管理系統 National Surveillance Network of Communicable Diseases
<https://tb.cdc.gov.tw/slow/CA/LoginByCard.asp>
2. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2007. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/8241112271.pdf> (access on 07/10/2011)
3. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2008. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/9411674871.pdf> (access on 07/10/2011)
4. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/011310555271.pdf> (access on 07/10/2011)
5. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2010. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/1117169971.pdf> (access on 07/10/2011)
6. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2011. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan)
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201206/f715c994-4885-48fc-9d40-75ec47b66dad.pdf>(access on 07/10/2014)
7. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2012. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan)
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201303/e820ce41-cdcf-434a-a33b-3e72f1f07cbf.pdf>(access on 07/10/2014)
8. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2013. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan)
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201407/6c45a11a-90d1-469d-a823-d90ed642e300.pdf>(access on 07/10/2014)
9. 行政院衛生署疾病管制局，結核病防治工作手冊。2002。
10. 行政院衛生署疾病管制局：90 年結核病防治年報。2003。
11. 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
12. 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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=73655 (access on 07/10/2011)
13. 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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81563 (access on 07/10/2011)
14. 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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81561 (access on 07/10/2011)
15. 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。

16. 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。
17. 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。
18. 郭清輝，糖尿病慢性併發症。台北市醫師公會會刊，2002；46：17-20。
19. 陸坤泰主編. 結核菌檢驗手冊:第九章結核病的分子診斷技術. 台北:行政院衛生署疾病管制局. 民國九十三年:102-106 頁
20. 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
21. 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。
22. Andreoli SP, et al. Role of glutathione in protecting endothelial cells against hydrogen peroxide oxidant injury. *J. Lab. Clin. Med.* 1986; 108: 190–8.
23. 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.
24. Black M, et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology.* 1975; 69: 289–302.
25. Cascorbi I, et al. NAT2*12A (803A(G) codes for rapid arylamine N-acetylation in humans. *Pharmacogenetics.* 1996; 6: 257–259.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Detection and Identification of Mycobacterium; Approved Guideline. CLSI M48-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
27. Ellard GA, et al. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 19: 610–25.
28. Fretland A. J, et al. Functional characterisation of human N-acetyltransferase 2 (NAT2) single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenetics.* 2001; 11: 207–215.
29. Girling D, et al. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs.* 1982; 23: 56–74.
30. Groppi A, et al. Glutathione S-transferase class μ in French alcoholic cirrhotic patients. *Hum. Genet.* 199; 1 87: 628-630.
31. Hein D. W, et al. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant and chimeric NAT2 allozymes. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 729–734.
32. <http://www.zskxg.com/shengming/jiangzhuo-8.htm>
33. 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.
34. Lin H. J, et al. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, Hispanics and whites: application to metabolic epidemiology. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 827–834.
35. Lin J.L, et al. Ethnic distribution of the glutathione transferase Mu 1-1 (GSTM1) null

- genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis*. 1994; 15: 1077-1081.
36. Shishikura K. , et al. Novel allele containing a 190C> T nonsynonymous substitution in the N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Human Mutat.* 2000; 5: 581
 37. Sodhi CP. , et al. stress in isoniazid induced hepatic injury in young rats with and without protein energy malnutrition. *J. Biochem. Toxicol.* 1996; 11: 139–46.
 38. Supply P, Mazars E, Lesjean S, Vincent V, Gicquel B, Locht C. Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. *Mol Microbiol* 2000; 36: 762-771.
 39. Tsutsumi M. , et al. Genetic polymorphism of cytochrome P-450 2E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994; 107:1430-1435.
 40. Watkins PB. , et al. The role of cytochrome P450s in drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N , Deleve LD , eds. *Drug-Induced Liver Disease*. New York: Marcel Dekker. 2003: 15-33.
 41. A.DI . LMAC , G.O.U. , F.UG'URMAN , A.GOZU , B. AKKALYONCU , T. ERYILMAZ AND B. SAMURKASOGLU , The diagnostic value of adenosine deaminase activity in sputum in pulmonary tuberculosis. *RESPIRATORYMEDICINE* , 2002. 96: p. 632-634.
 42. Abe M. , et al. The structure and characterisation of a fourth allele of polymorphic N-acetyltransferase gene found in the Japanese population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 191: 811–816.
 43. 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.
 44. Aksamit , T.R. , *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clin. Chest Med* , 2002. 23: p. 643–653.
 45. Algood HM, Lin PL, Flynn JL, (2005) Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 41 Suppl 3: S189-193
 46. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 696-700.
 47. Arentz M. , H.T. , Tuberculosis infection: insight from immunogenomics. *Drug Discov Today Dis Mech* , 2007. 4(4): p. 231–6.
 48. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, Romanus V, Klareskog L, Feltelius N, (2005) Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 52: 1986-1992
 49. 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.
 50. Baker MA, Lin H-H, Chang H-Y, Murray MB. The risk of tuberculosis disease among

- persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 818-825.
51. 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.
 52. Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1149-1156.
 53. Barnes, PF and Cave MD. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18; 349(12):1149-1156.
 54. Bartlett JG , Dowell SF , Mandell LA , *et al.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;**31**:347-82.
 55. Betty, A., F. Daniel, and S. Alice. 1998. *Mycobacterium : Specimen processing*, Diagnostic Microbiology 10th eds., . Missouri, Mosby:725-727.
 56. Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, Owens MR, Chakravorty S, Jones M, Alland D. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol*. 2010 48(7):2495-501.
 57. Blanc L , Falzon D , Fitzpatrick C , *et al.* Global tuberculosis control 2010 2010: Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
 58. Bloom JD: Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:38-41.
 59. Blum M. , *et al.* Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991; 88: 5237–5241.
 60. Blumberg HM , Watkins DL , Berschling JD , *et al.* Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Annals of internal medicine*. 1995;**122**:658-63.
 61. Bozeman L , Burman W , Metchock B , *et al.* Fluoroquinolone Susceptibility among *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from the United States and Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;**40**:386-91.
 62. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, *et al.* Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:462-467.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Brown , T.J. , Power , E.G. , French , G.L. , Evaluation of three commercial detection systems for *Mycobacterium tuberculosis* where clinical diagnosis is difficult. *J. Clin. Pathol* , 1999. 52: p. 193–197.

66. Bunyan D , Ritchie L , Jenkins D , *et al.* Respiratory and facial protection: a critical review of recent literature. *The Journal of hospital infection.* 2013;**85**:165-9.
67. 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.
68. Burgos MV, Mendez JC, Ribon W. Molecular epidemiology of tuberculosis: methodology and applications. *Biomedica* 2004; 24 Supp 1: 188-201.
69. Canbolat O , U.S. , O' zgen G , Ceyhan I , Gu'mu's lu' F , Akbay A. , The comparison of adenosine deaminase activity values with polymerase chain reaction results in patient with tuberculosis. *J Clin Lab Anal* , 1999. 13: p. 209–12.
70. 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.
71. Caws M. , W.S. , Clough C. , Drobniewski F. , Role of IS6110-targeted PCR , culture , biochemical , clinical , and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* , 2000. 38(9): p. 3150–5.
72. Centers for Disease Control and Prevention Website. Guide to the application of genotyping to tuberculosis prevention and control. Chapter3: CDC Tuberculosis Genotyping Laboratory procedures – Description of genotyping methods. http://www.cdc.gov/tb/programs/genotyping/Chap3/3_CDCLab_2Description.htm.
73. Centers for Disease Control DoH , R.O.C. (Taiwan). Taiwan Tuberculosis Control Report 2011. November , 2011.
74. Chan PC, Yang CH, Chang LY et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 633-638.
75. Chang F-Y. Taiwan Tuberculosis Control Report. Shi W-Y , Chou J-H , Chen Y-H , Chuang J-H , Chen C-H , editors. Taipei , Taiwan: Centers for Disease Control , Department of Health; 2012.
76. 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.
77. Cheng G , Tolhurst R , Li RZ , *et al.* Factors affecting delays in tuberculosis diagnosis in rural China: a case study in four counties in Shandong Province. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2005;**99**:355-62.
78. 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. Tekaia, 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.
79. Collazos J , E.P. , Mayo J , Martinez E , Izquierdo F. , Sequential evaluation of serum

- adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis. *Chest* , 1998. 114: p. 432–5.
80. Daley CL: Chapter 3: Genotyping and its implications for transmission dynamics and tuberculosis control. In: Davies PDO, Barnes PF, Gordon SB, eds. *Clinical Tuberculosis*, 4th Ed. London: Hodder & Arnold Ltd, 2008: 45-59.
 81. Daley , C.L. , and D. E. Griffith , Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin. Chest Med* , 2002. 23: p. 623–632.
 82. Danielle M. Lima , J.K.B.C.a.B.A.L.d.F. , Combined Use of the Polymerase Chain Reaction and Detection of Adenosine Deaminase Activity on Pleural Fluid Improves the Rate of Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest* , 2003. 124: p. 909-914.
 83. David H. Canaday , R.J.W. , Qing Li , Clifford V.Harding , Richard F. Silver and W. Henry Boom , CD4+ and CD8+ T Cells Kill Intracellular Mycobacterium tuberculosis by a Perforin and Fas/Fas Ligand-Independent Mechanism. *The Journal of Immunology* , 2001. 167: p. 2734–2742.
 84. David P. , et al. Functional Divergence in the Glutathione Transferase Superfamily in Plants. *J Biol Chem*. 2002; 177: 30859–30869.
 85. Davies A , Thomson G , Walker J , *et al.* A review of the risks and disease transmission associated with aerosol generating medical procedures. *Journal of Infection Prevention*. 2009;10:122-6.
 86. De Riemer K and Daley CL: Chapter 5: The molecular epidemiology of tuberculosis. In: Madkour MM eds. *Tuberculosis*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004: 57-69.
 87. Deguchi T. , et al. Correlations between acetylator phenotypes and genotypes of polymorphic arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J. Biol. Chem*. 1990; 265: 12757–12760.
 88. Deguchi T. , et al. Sequences and expression of alleles of polymorphic arylamine Nacetyltransferase of human liver. *J. Biol. Chem*. 1992; 267: 18140–18147.
 89. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, (2006) Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 54: 2368-2376
 90. Doll M. A. , et al. Cloning , sequencing and expression of NAT1 and NAT2 encoding genes from rapid and slow acetylator inbred rats. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 247–251.
 91. Dooley KE , Golub J , Goes FS , *et al.* Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones , and delays in the treatment of tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34:1607-12.
 92. Dou HY, Tseng FC, Lin CW et al. Molecular epidemiology and evolutionary genetics of Mycobacterium tuberculosis in Taipei. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 170.
 93. Durand F. , et al. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Rationale for monitoring liver status. *Drug Safety*. 1996; 15: 394–405.
 94. Ebert , D.L. , and K. N. Olivier , Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis.

- Infect. Dis. Clin. N. Am , 2002. 16: p. 221–233.
95. Ebert , D.L. , and K. N. Olivier , Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. Clin. Chest Med , 2002. 23: p. 655–663.
 96. 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.
 97. Eichelbaum M. , et al. Genetically determined differences in drug metabolism as a risk factor in drug toxicity. Toxicol Lett. 1992; 64–65: 115–22.
 98. Eing , B.R. , Becker , A. , Sohns , A. , Ringelmann , R. , Comparison of Roche Cobas Amplicor Mycobacterium tuberculosis assay with in-house PCR and culture for detection of M. tuberculosis. J. Clin. Microbiol , 1998. 36: p. 2023–2029
 99. Evans DA. N-Acetyltransferase. Pharmacol Ther. 1989; 42: 157–234.
 100. External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy. Washington, DC: Association of Public Health Laboratories; 2002.
 101. Farrell GC. , et al. Drug-induced acute hepatitis. In: Farrell GC , ed. Drug-induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994; 247-299.
 102. Ferguson R. J. , et al. Cloning , expression and functional characterisation of two mutant (NAT2191 and NAT2341/803) and wild-type human polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) alleles. Drug Metab. Dispos. 1994; 22: 371–376.
 103. Fonseca JE, Canhao H, Silva C, Miguel C, Mediavilla MJ, Teixeira A, Castela W, Nero P, Bernardes M, Bernardo A, Mariz E, Godinho F, Santos MJ, Bogas M, Oliveira M, Saavedra MJ, Barcelos A, Cruz M, Santos RA, Mauricio L, Rodrigues M, Figueiredo G, Quintal A, Patto JV, Malcata A, da Silva JC, Araujo D, Ventura F, Branco J, Queiroz MV, (2006) Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. Acta Reumatol Port 31: 247-253
 104. Frank.W , Tuberculous pleural effusions. Eur Respir Mon , 2002. 22: p. 219–233.
 105. 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.
 106. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC, (2003) Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis 3: 148-155
 107. Gardiner DF , B.K. , Laboratory diagnosis of mycobacterial infections. Semin Respir Infect , 2000. 15(2): p. 132–43.
 108. Getahun H , Harrington M , O'Brien R , et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. Lancet. 2007;369:2042-9.
 109. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, (2003) Treatment

- of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 48: 2122-2127
110. Gopi A, M.S., Sharma SK, Sahn SA, Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 2007. 131: p. 880–889.
 111. Gu'lnur Tarhan, F.G.m.s.l., Neziha Yilmaz, Dilek Saka, I'smail Ceyhan, Salih Cesur, Serum adenosine deaminase enzyme and plasma platelet factor 4 activities in active pulmonary tuberculosis, HIV-seropositive subjects and cancer patients. *Journal of Infection*, 2006. 52: p. 264–268.
 112. Guengerich FP, et al. Activation of procarcinogens by human cytochrome P450 enzymes. *Mutat Res* 1998; 400: 201-213.
 113. 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>.
 114. Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz OA, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory medicine*. 2006;100:1834-42.
 115. Hagan G, Nathani N. Clinical review: Tuberculosis on the intensive care unit. *Critical care*. 2013;17:240.
 116. Hatagima Ana, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphism in two Brazilian populations. *Genetics and Molecular Biology*. 2000; 23: 709-713.
 117. Hellyer, T.J., Fletcher, T.W., Bates, J.H., Stead, W.W., Templeton, G.L., Cave, M.D., Eisenach, K.D., Strand displacement amplification and the polymerase chain reaction for monitoring response to treatment in patients with pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis*, 1996. 173: p. 934–941.
 118. 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).
 119. Hermann M, et al. Ea al. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003; 76: 174–185.
 120. Hickman D, et al. Enzyme kinetic properties of human recombinant arylamine N-acetyltransferase 2 allotypic variants expressed in *Escherichia coli*. *Biochem. Pharmacol*. 1995; 50: 697–703.
 121. Hickman D, et al. N-acetyltransferase polymorphism: comparison of phenotype and genotype in humans. *Biochem. Pharmacol*. 1991; 42: 1007–1014.
 122. 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.
 123. 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. *he a r t & Lung* , 2011: p. 1-6.
124. 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.
 125. <http://nidss.cdc.gov.tw/>
 126. <http://www.atcinfohk.com/>
 127. <http://www.wy.com.cn/jbzn/tangniaobing/tnb5.htm>
 128. Huang ES , Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med*. 2002;**162**:41-7.
 129. 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.
 130. IOANNA SAMARA , P.B. , DORA ORPHANIDOU , PANAGIOTA LATSI , SOFIA 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.
 131. 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- γ 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.
 132. Jean, S. S., and P. R. Hsueh. 2011. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 37:291-5.
 133. Jensen PA , Lambert LA , Iademarco MF , *et al.* Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings , 2005. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2005;**54**:1-141.
 134. Jones RN, Johnson DM, Barrett MS, *et al.* Antimicrobial activity of isepamicin (SCH21420, 1-N-HAPA gentamicin B) combinations with cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, imipenem, mezlocillin and piperacillin tested against gentamicin-resistant and susceptible gram-negative bacilli and enterococci. *J Chemother* 1991;3:289-294.
 135. Jones , D. , and D. V. Havlir , Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient. *Clin. Chest Med* , 2002. 23: p. 665–674.
 136. Jones.JSP , The pleura in health and disease. *Lung* , 2002. 179: p. 397–413.
 137. Joshi R , Reingold AL , Menzies D , *et al.* Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS medicine*. 2006;**3**:e494.
 138. 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.
 139. K. Dimakou , G.H. , P. Bakakos , Adenosine deaminase activity and its isoenzymes in

- the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS*, 2009. 13(6): p. 744–748.
140. Kalden JR, (2002) Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res* 4 Suppl 2: S34-40
 141. Kamaldeen Baba , A.A.H. , Nina Langeland , Anne M. Dyrhol-Riise , Adenosine Deaminase Activity Is a Sensitive Marker for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in Patients with Very Low CD4 Counts. *PLoS ONE* , 2008. 3(7): p. 2788.
 142. 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.
 143. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM, (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098-1104
 144. 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.
 145. Kuo S, Shi W, Lin T, Chow J, Chen Y, Chuang J (2009) Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Taipei City.
 146. Lauderdale TL , Chang FY , Ben RJ , *et al.* Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *Respiratory medicine*. 2005;99:1079-86.
 147. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011; 378: 57-72.
 148. Lee CH , Lee MC , Lin HH , *et al.* Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7:e37978.
 149. Lee PL , Jerng JS , Chang YL , *et al.* Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *The European respiratory journal*. 2003;22:141-7.
 150. Leff M. A. , *et al.* Novel human N-acetyltransferase 2 alleles that differ in mechanism for slow acetylator phenotype. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 34519–34522.
 151. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37: 690-711.
 152. Levy H , Kallenbach JM , Feldman C , *et al.* Acute respiratory failure in active tuberculosis. *Critical care medicine*. 1987;15:221-5.
 153. Li Y , Ehiri J , Tang S , *et al.* Factors associated with patient , and diagnostic delays in Chinese TB patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2013;11:156.
 154. Light.RW , *Pleural diseases*. 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins , Philadelphia , 2007: p. 211–224.
 155. Lin H. J. , *et al.* Ethnic distribution of slow acetylator mutations in the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Pharmacogenetics*. 1994; 4: 125–134.
 156. Lizard-Nacol Sarab. , *et al.* Glutathione S-transferase M1 null genotype: lack of association with tumour characteristics and survival in advanced breast cancer. *Breast*

- Cancer Res. 1999; 1: 81–87.
157. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15: 603-622.
 158. Lodha R, Kabra SK. Newer diagnostic modalities for tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2004;71:221-227.
 159. Lonroth K , Thuong LM , Linh PD , *et al.* Delay and discontinuity--a survey of TB patients' search of a diagnosis in a diversified health care system. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 1999;3:992-1000.
 160. Luh K-T , editor. Taiwan Guidelines for TB Diagnosis and Treatment. 1st ed. Taipei , Taiwan: Centers for Disease Control , R.O.C. (Taiwan); 2004.
 161. Luh K-T , editor. Taiwan Guidelines for TB Diagnosis and Treatment. 5th ed. Taipei , Taiwan: Centers for Disease Control , R.O.C. (Taiwan); 2013.
 162. M F Baganha , A.P. , M A Lima , E V Gaspar and A R Cordeiro , Serum and Pleural Adenosine Deaminase Correlation with Lymphocytic Populations. *Chest* , 1990. 97: p. 605-610.
 163. Maddrey WC. , et al. Isoniazid hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 1–12.
 164. Maezawa Y. , et al. Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome p450IIE1 gene and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 561-565.
 165. Mannervick B. , et al. The isoenzymes of glutathione transferase. *Adv.Enzymol.* 1985; 57: 357-417.
 166. Margulies M, Egholm M, Altman WE et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437: 376-380.
 167. Maria Virginia Villegas , L.A.L.a.N.G.S. , Evaluation of Polymerase Chain Reaction , Adenosine Deaminase , and Interferon-r in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest* , 2000. 118: p. 1355-1364.
 168. Marras , T.K. , and C. L. Daley , Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin. Chest Med* , 2002. 23: p. 553–567.
 169. Masashi Goto , Y.N. , Hiroshi Koyama , Kenji Hira , Takuro Shimbo and Tsuguya Fukui , Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* , 2003. 40: p. 374–381.
 170. Mathema B and Kreiswirth BN: Chapter 4: Molecular epidemiology of mycobacterium tuberculosis. In: Rom WN, and Garay SM eds. *Tuberculosis*, 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:47-59.
 171. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:15-18.
 172. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, (2010) Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59: 1-25

173. McEvoy CRE, Warren RM and van Helden PD: Chapter 4: Molecular methods and their application in tuberculosis epidemiology. In: Schaaf HS, Simon, Zumla A, eds. *Tuberculosis: A comprehensive clinical Reference*. Europe, Saunders Elsevier Inc, 2009:28-37.
174. Meister A. , et al. Selective modification of glutathione metabolism. *Science*. 1983; 220: 472–7.
175. Menzies D , Fanning A , Yuan L , *et al.* Tuberculosis among health care workers. *The New England journal of medicine*. 1995;**332**:92-8.
176. Menzies D , Joshi R , Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;**11**:593-605.
177. Menzies D, Long R, Trajman A et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 689-697.
178. Mikelsaar A.V. , et al. Human glutathione S-transferase GSTM1 genetic polymorphism in Estonia. *Hum. Hered.* 1994; 44: 248-251.
179. Mitchell JR. , et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum , pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181-192.
180. Moucaut A , Nienhaus A , Courtois B , *et al.* The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis and potential conclusions for the work organisation. *Journal of occupational medicine and toxicology*. 2013;**8**:12.
181. Neu HC. Clinical use of the quinolones. *Lancet*. 1987;**2**:1319-22.
182. Nicolas V. , et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 423–429.
183. Ohno M. , et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2000; 4: 256–261.
184. Olivier , K.N. , D. J. Weber , J. H. Lee , A. Handler , G. Tudor , P. L. Molina , J. Tomashefski , and M. R. Knowles , Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* , 2003. 167: p. 835–840.
185. Olivier , K.N. , D. J. Weber , R. J. Wallace , Jr. , A. R. Faiz , J. H. Lee , Y. Zhang , B. A. Brown-Elliot , A. Handler , R. W. Wilson , M. S. Schechter , L. J. Edwards , S. Chakraborti , and M. R. Knowles , Nontuberculous mycobacteria. I. Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* , 2003. 167: p. 828–834.
186. Oluboyo PO, Erasmus RT: The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:135-138.
187. 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.
188. Oosthuizen HM , U.J. , Bissbort SH. , Kinetic determination of serum adenosine

- deaminase. *Clin Chem* , 1993. 39: p. 2182–5.
189. Organization WH (2009) Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. In: Editor (ed)^(eds) Book Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. World Health Organization, City, pp.
 190. Pai M , Joshi R , Dogra S , *et al.* Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2006;**174**:349-55.
 191. Pal R. , *et al.* Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 636-9.
 192. Pang, Y., Y. Zhou, S. Wang, J. Lu, B. Lu, G. He, L. Wang, and Y. Zhao. 2011. A novel method based on high resolution melting (HRM) analysis for MIRU-VNTR genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Microbiol Methods* 86:291-7.
 193. Pearson ML , Jereb JA , Frieden TR , *et al.* Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Annals of internal medicine.* 1992;**117**:191-6.
 194. Piersimoni , C. , Callegaro , A. , Scarparo , C. , Penati , V. , Nista , D. , Bornigia , S. , Lacchini , C. , Scagnelli , M. , Santini , G. , De Sio , G. , Comparative evaluation of the new gen-probe *Mycobacterium tuberculosis* amplified direct test and the semiautomated abbot LCx *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and extrapulmonary specimens. *J. Clin. Microbiol* , 1998. 36: p. 3601–3604.
 195. Pollock JM, McNair J, Bassett H, *et al.* Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *J Clin Microbiol* 2003;41:1856-1860.
 196. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, *et al.* Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999;37:3229-3232.
 197. Prasad R , Nautiyal RG , Mukherji PK , *et al.* Diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis: what do doctors of modern medicine do in India? *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2003;**7**:52-7.
 198. Public Assistance Act. 7th ed. Taipei , Taiwan (R.O.C): Ministry of the Interior; 2010.
 199. Rachow A , Zumla A , Heinrich N , *et al.* Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay--a clinical validation study. *PloS one.* 2011;**6**:e20458.
 200. Reischl , U. , Lehn , N. , Wolf , H. , Naumann , L. , Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR MTB assay for testing respiratory and nonrespiratory specimens. *J. Clin. Microbiol* , 1998. 36: p. 2853–2860.
 201. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiologic reviews* 1989; 11: 79-98.
 202. Root HF, The association of diabetes and tuberculosis. *New Engl J Med.* 1934;210:78-127.
 203. Rose DN. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch*

- Intern Med 2000;160:1513-1521.
204. 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.
 205. Schoen C, Blom J, Claus H et al. Whole-genome comparison of disease and carriage strains provides insights into virulence evolution in *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3473-3478.
 206. Seidegard J. , et al. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988; 85: 7293-7297.
 207. 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
 208. Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 80-86.
 209. Shu CC , Lee CH , Lee MC , *et al.* Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;**17**:934-9.
 210. Siegel JD , Rhinehart E , Jackson M , *et al.* 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Atlanta: Centres for Disease Control and Prevention; 2007.
 211. Sim E. , at al. Polymorphism in human N-acetyltransferase—the case of the missing allele. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 211–213.
 212. Singla N , Sharma PP , Singla R , *et al.* Survey of knowledge , attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners in Delhi , India. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 1998;**2**:384-9.
 213. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 74-79.
 214. Soini H , M.J. , Molecular diagnosis of mycobacteria. *Clin Chem* , 2001. 47(5): p. 809–14.
 215. Sotiria B. , et al. ARYLAMINE N-ACETYLTRANSFERASES: WHAT WE LEARN FROM GENES AND GENOMES. *Drug Metabolism Reviews.* 2005; 37: 511–564.
 216. STEADHAM , J.E. , Reliable Urease Test for Identification of Mycobacteria. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY* , 1979. 10(2): p. 134.
 217. Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, et al. Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr* 2008;**28**:111-116.
 218. Stephens EA. , et al. Ethnic variation in the CYP2E1 gene: polymorphism analysis of 695 African-Americans , European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics.* 1994; 4: 185-192.
 219. 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.
220. Su, W. J. 2008. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) raises challenges in TB control in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 107:827-9.
 221. Talavera W , Miranda R , Lessnau K , *et al.* Extrapulmonary tuberculosis. In: Friedman LN , editor. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. 2 ed. Boca Raton , Florida: CRC Press; 2001. p. 518.
 222. Tetsuro Inoue , K.I. , Kenjiro Hori , Tadashi Matsumura , Hiromitsu Gen , Kazuhisa Kijima , Yoshiaki Kohri and Takekuni Iwata , Tuberculous Pericarditis: Importance of Adenosine Deaminase Activity in Pericardial Fluid. *Internal Medicine* , 1993. 32: p. 675-677.
 223. Thomsen , V.O. , A. B. Andersen , and H. Miorner , Incidence and clinical significance of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens during a 2-y nationwide survey. *Scand. J. Infect. Dis* , 2002. 34: p. 648–653.
 224. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, Pallot-Prades B, Pouplin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lortholary O, Mariette X, (2009) Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 60: 1884-1894
 225. Uplekar M , Pathania V , Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*. 2001;**358**:912-6.
 226. Valdes L , P.A. , SanJose E , Martinez Vasquez JM , Tuberculous pleural effusions. *Eur J Intern Med* , 2003. 14: p. 77–88.
 227. Van Landuyt HW , Magerman K , Gordts B. The importance of the quinolones in antibacterial therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1990;**26 Suppl D**:1-6.
 228. van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE, Soll DR, van Embden JD. Occurrence and stability of insertion sequences in Mycobacterium tuberculosis complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2578-2586.
 229. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE et al. Predominance of a single genotype of Mycobacterium tuberculosis in countries of east Asia. *J Clin Microbiol* 1995;33:3234-3238.
 230. Vatsis K. P. , et al. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991; 88: 6333–6337.
 231. Veyrier FJ, Dufort A, Behr MA. The rise and fall of the Mycobacterium tuberculosis genome. *Trends Microbiol* 2011; 19: 156-161.
 232. 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.
 233. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO, (2004) Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists.

234. Wang CS, Chen HC, Yang CJ et al. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis patients from a southern Taiwan hospital-based survey. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2008; 24: 17-24.
235. Wang JY , Hsueh PR , Jan IS , *et al.* Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax*. 2006;**61**:903-8.
236. Wang JY , Lee LN , Hsueh PR. Factors changing the manifestation of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;**9**:777-83.
237. Wang JY , Lee LN , Lai HC , *et al.* Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*. 2007;**59**:860-5.
238. Wang JY , Liu CH , Hu FC , *et al.* Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *The Journal of infection*. 2011;**62**:448-55.
239. Wang J-Y, Shu C-C, Lee C-H, Yu C-J, Lee L-N, Yang P-C. Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *J Infect* 2012; 64: 291-298.
240. Wang , J.Y. , Lee , L.N. , Chou , C.S. , Huang , C.Y. , Wang , S.K. , Lai , H.C. , Hsueh , P.R. , Luh , K.T. , Performance assessment of a nested-PCR assay (the RAPID BAP-MTB) and the BD ProbeTec ET system for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol* , 2004. 42: p. 4599–4603.
241. Weber WW. , *et al.* N-Acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev*. 1985; 37: 25–79.
242. WHO REPORT 2011 | GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL.
243. WHO report: Global tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7)
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
244. WHO. 2002. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
245. Wolkoff A.W. , *et al.* The glutathione S-transferases: their role in the transport of organic anions from blood to bile. *Int. Ver. Physiol*. 1980; 21: 151-169.
246. Woods.GL , Molecular methods in the detection and identification of mycobacterial infections. *Arch Pathol Lab Med* , 1999. 123(11): p. 1002–6.
247. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. 2011.
248. World Health Organization. The Global Plan To Stop TB 2006-2015. 2006.
249. World Health Organization. Involving private practitioners in tuberculosis control: issues , interventions , and emerging policy framework 2001: Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
250. World Health Organization. TB/HIV: a clinical manual 2004: Available from:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.

251. 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
252. Xpert MTB/RIF 內附說明書(301-0191 Rev. C, May 2012)。
253. 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.
254. Yew WW , Piddock LJ , Li MS , *et al.* In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1994;**34**:343-51.
255. 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.
256. 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.
257. Yu MW. , *et al.* Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 109: 1266-1273.
258. Yu, M. C., M. H. Wu, and R. Jou. 2008. Extensively drug-resistant tuberculosis, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 14:849-50.
259. 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.
260. Zhao L. , *et al.* Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTM1 locus: a study of the frequencies of the GSTM1 A , B , A/B and null phenotypes in Nigerians. *Clin. Chim. Acta.* 1994; 225: 85-88.

附 錄

內容索引

編號	子計畫名稱	頁碼
1-1	臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性及原因分析－臺灣健康保險資料庫之世代研究	121
2-2	以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用檢測產品之開發	159
2-3	比較我國民眾使用不同藥商製造之結核菌素(PPD)其判讀結果之比較	179
3-1	低副作用抗結核藥物之研究與開發	209
4-2	全身性自體免疫疾病患者之潛伏性結核感染	235
4-3	針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察	259
5-1	建立南投和花東山地鄉結核病之 Genotyping 相關資料	299
5-2	發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護	351
6-1	評估快速分子檢測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	435
6-2	全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫	463

子計畫編號: 1-1

子計畫名稱: 臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性及原因分析－臺灣
健康保險資料庫之世代研究

主 持 人: 陳維昭

中文摘要

背景：結核病仍是目前世界上最重要的傳染病，也是傳染病死亡原因的第一位。早期診斷、早期治療，不但能夠改善病人的預後，更能夠避免結核菌進一步的傳染，是結核病防疫上最重要的工作。過去的文獻資料顯示，醫療系統所造成的診斷延遲，大約會是三個月到六個月之久。臺灣地區雖然是結核病的盛行地區，但相較於其他國家，結核病延遲診斷相關的研究明顯不足。在不清楚其影響的嚴重度以及延遲的根本原因之下，很難著手在公共衛生政策上，有效率的改善結核病延遲診斷的這個問題。

方法：藉由臺灣全民健康保險庫的世代資料，本研究分成兩階段討論結核病延遲診斷的問題。第一階段、結核病延遲診斷的嚴重性。此部分已於2014年完成。第二階段（2015年執行）、結核病延遲診斷的原因：由臺灣全民健康保險資料庫中，標定出表現為肺炎之結核病人，比較臨床特徵、醫療過程有哪些不同，藉以找出延遲結核病診斷的原因，以做為進一步改善的依據。

結果：在2004~2009年當中，總共找到81,081位肺結核病人，其中，共有16,683位病人一開始是以社區性肺炎來表現。隨著年代，肺炎病人第一次就診時被開立分枝桿菌培養和結核菌核酸增幅試驗檢查的比率逐漸升高，由2004年的48.3%和0.2%，增加到2009年的56.8%和4.9%（兩者的Cochran-Armitage檢定 p 值均小於0.001）。多變數線性迴歸分析結果顯示，年齡65歲以上、糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性腎衰竭、惡性腫瘤、低收入戶、都會區、肺炎初次就診即開立七天以上的fluoroquinolone類抗生素、嚴重而需要急診或住院治療的肺炎

等9個因子會顯著延誤抗結核治療，相反的，肺炎初次就醫即開立分枝桿菌培養或結核菌核酸增幅試驗、年代越晚等3個因子會顯著減少抗結核治療的延誤。進一步分析結果顯示，在下列三種病人族群當中，肺炎初次就診即開立七天以上的fluoroquinolone類抗生素均顯著增加抗結核藥物治療的時間：一、肺炎初次就診即開立分枝桿菌培養；二、無系統性疾病個案；三、無系統性疾病個案且肺炎初次就診即開立分枝桿菌培養。

討論：即使第一次就診已立即開立結核菌相關檢驗，經驗性使用fluoroquinolone類抗生素七天以上，仍會延誤結核病的治療。

關鍵詞：肺結核、肺炎、臺灣健康保險研究資料庫、分枝桿菌檢查、延遲治療、fluoroquinolone

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) remains the most important infectious disease worldwide and is the leading cause of infection-related death. Prompt diagnosis and treatment, the critical elements in TB control, not only improve patient's outcome, but also reduce transmission. Previous studies indicate that diagnostic delay due to health care system issues may range from 3 to 6 months. Though being an endemic area of TB, studies on delay in anti-TB treatment in Taiwan is lacking. Without clear understanding the severity and root causes of treatment delay, it is very difficult to make public health policy for further intervention and improving.

Methods: Using the cohort data in the National Health Insurance Research Database (NHIRD) of Taiwan, this study investigate the delay in anti-TB treatment in two sub-projects. The first sub-project investigated the extent and severity of treatment delay and had been finished in 2014. The second sub-project, conducted in this year (2015), investigates the causes of delay in anti-TB treatment. Patients with pulmonary TB presenting as community-acquired pneumonia (CAP) in the NHIRD were identified. Clinical characteristics and medical interventions were analyzed to identify the risk factors of delay in anti-TB treatment.

Results: Of the 81,081 patients with pulmonary TB identified between 2004

and 2009, 16,683 presents with CAP. Within the study period, mycobacterial culture and MTB-NAA became more frequently prescribed on the first consult for pneumonia, from 48.3% and 0.2%, respectively, in 2004 to 56.8% and 4.9%, respectively, in 2009 ($p < 0.001$ for both by Cochran-Armitage test). By multivariate analysis, age ≥ 65 , diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, end-stage renal failure, malignancy, low-income status, urban area, prescription of FQ ≥ 7 days started on the first consult, pneumonia requiring hospitalization or emergency room visit were associated with a longer delay in anti-TB treatment. On the other hand, prescribing mycobacterial culture or *Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid amplification test in the first visit, and later diagnostic year were associated with a shorter delay. In sensitivity analyses, prescription of FQ ≥ 7 days remained a significant factor in (1) patients with mycobacteriology study done on the first consult for pneumonia, (2) out-patients without co-morbidity, and (3) patients meeting both criteria.

Conclusions: Nosocomial tuberculosis transmission is not uncommon in intensive care units and can be reduced by a high index of suspicion and rapid diagnostic tools.

Keywords: tuberculosis, pneumonia, national health insurance research database, mycobacteriology study, delay treatment, fluoroquinolone

前言

第一節 研究背景及重要性

結核病是全球最重要的傳染病之一，估計全球約有三分之一的人口受到結核感染[1]。雖然臺灣地區結核病的盛行率，已在政策逐年推行以及全民努力下，由高盛行區進入到中盛行發病率[2]，但距離美國、英國、日本這些高度開發國家，仍有一大段距離。結核病防疫上最重要的工作，便是阻止結核菌的傳播。因此，活動性結核病個案的早期診斷、早期治療，是防疫上的首要之務。

然而，世界衛生組織的評估報告顯示，結核病延遲治療仍是十分常見的問題[3]，而延遲的原因，主要來自於醫療機構、醫護人員診斷的延遲，而並非來自於病人延遲就醫，雖然這兩者都是應該儘量避免的[4]。這些報告和一些臨床研究也同時指出臨床醫師，特別是私人診所的醫師，特別容易偏離結核病標準治療的原則[3, 5]，例如延遲安排開立痰檢查、過度依賴胸部 X 光等等[6-8]。過去的資料也顯示很多醫療機構診治結核病的醫師，過度依賴不適當或未經認證的檢驗，像是血清學檢查，而不是靠痰檢查來診斷結核病。

結核病是社區性肺炎（community-acquired pneumonia）的一種，但是大多數社區性肺炎診治指引所參考的文獻資料，都是來自於結核病控制良好的國家，例如美國、加拿大等地區，因此指引中對於結核病的部分，並沒有太多的描述和建議。因此，在結核病盛行地區，社區性肺炎診治指引是否需要修正或特別強調某些檢查、注意事項，目前仍沒有充分的研究資料。

當然，隨著宿主身體免疫狀況的不同，結核病也會有不同的臨床表現。最典型的例子，就是愛滋病人。愛滋病人，由於免疫力下降，有較高的比例是以肺外結核或痰塗片陰性肺結核來表現，因此更容易被誤診或延遲治療[9, 10]，而導致結核菌的進一步傳播。此外，臺灣

地區的結核病人當中，大概有 18.3% 到 22.1% 的個案同時罹患糖尿病，是最常見的系統性共病[11, 12]。而本土過去的研究也指出，糖尿病同樣會影響結核病的影像學表現，相較於沒有糖尿病的結核病人，同時罹患糖尿病的結核病人容易有肺結節的病灶[13]，而因為不典型的影像表現，進而導致結核病的延遲診斷和治療。這些研究資料，明白的表示，宿主的系統性疾病以及免疫狀況，都可能影響臨床表徵而造成診斷上的困難、延遲，讓防疫更加困難。

就醫過程中，不是只有醫師安排檢查的時間會影響診斷結核病的快慢，更可能因為醫師的處方，而造成診斷的延誤。最典型的例子，就是 fluoroquinolone 類抗生素的廣泛使用[11, 14]。1980 年代，fluoroquinolone 類抗生素開始進入臨床使用。由於它廣效殺菌的特性，不久即被推薦且廣泛的被使用於各種感染症，例如呼吸道感染、消化道感染、泌尿道感染、性病、以及慢性骨膜炎[15-18]。與治療細菌感染的其他種類抗生素最大的差別，在於 fluoroquinolone 類抗生素對於結核菌也有非常好的殺菌力[19-21]，然而，正因為 fluoroquinolones 對於結核病有很好的療效，因此，如果是病人臨床表現近似社區性肺炎（community-acquired pneumonia）的結核病人，經驗性使用（empiric use）fluoroquinolones，反而會因為暫時的改善而使得醫師直到培養確定為結核菌之後，才開始使用標準抗結核藥物治療，無形中延誤結核病的治療，甚至提高了病人的死亡率[11, 14]。在臺灣地區，經驗性使用 fluoroquinolones 而延誤結核病治療發生的機會到底有多高，目前沒有前瞻性的研究資料可以回答這個問題。但由成人社區性肺炎病原菌的相關研究中，我們可以推測，大概 2%~3% 的成人社區性肺炎病人，病原菌其實是結核菌[22]。如果這些人都因為接受了 fluoroquinolone 類抗生素而導致治療上的延誤，那麼將是結核病防疫上的一大漏洞。

因此，找出本土結核病延誤治療的原因，進而擬定防疫對策加以改善，是十分重要的研究課題。雖然國外有不少的研究討論相關的議題，但這類議題鮮少有臺灣地區的本土研究資料。在不知道根本原因的情況下，公共衛生機關也就沒有辦法對症下藥。台灣的健保制度，自 1996 年推行以來，有超過 96% 以上的涵蓋率，並提供全面性的醫療給付，目前累積的健康資料，已經長達 15 年之久（1996 年至 2010 年）[23]。這樣的大型、長期、且包羅萬象的資料，最適合用來研究各種慢性病與醫療行為之間的交互影響，也正是研究結核病這類慢性疾病的最好的本土材料。

在之前國科會兩年研究計畫（NSC 99-2314-B-002-088-MY2，2010 年 8 月至 2012 年 7 月），以及疾病管制局兩年研究計畫（DOH-102-DC-1301）中，我們對於健保資料庫的資料操作已有相當的經驗，能在此資料庫中定義出結核個案、系統性共病、是否有痰液培養、藥物敏感性測定、以及抗結核治療狀況（包括結核藥物處方總量、用藥天數）等等。

因此，我們設計了這個世代研究，共分兩個階段。第一階段，我們將由 1998 – 2010 年間全民健保資料庫中（大約 2700 萬人）標定出結核病人，根據個案開始接受抗結核藥物治療之前的就醫過程，比對過去結核病研究資料庫後，確定延遲治療的操作型定義後，分析延遲治療的天數，以及在治療前可能的傳染期限內，入住一般病房或加護病房的時間有多久。希望藉由這部分的研究，可以讓我們了解臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性。第二階段，我們將由臺灣全民健康保險資料庫中，標定出肺炎（包含社區性肺炎、醫療機構相關肺炎）病人，與結核病人比較臨床特徵、醫療過程有哪些不同，藉以找出延遲結核病診斷的原因，以做為進一步改善或修訂診治指引的依據。

第二節 研究目的

1. 了解臺灣地區結核病延遲診斷的時間。
2. 了解醫療院所非預期結核病暴露的危險因子。
3. 了解臺灣地區醫療機構內無預期暴露結核病個案的機率。
4. 了解延遲結核病診斷的重要原因以及改善方法。

104 年度工作項目：

1. 取得 1998 – 2010 年間，臺灣健康保險資料庫中所有以肺炎為表現的結核病人之原始檔案：民國 104 年 1 月 1 日 ~ 民國 104 年 3 月 31 日。
 - 預計由 2700 萬人的資料庫中，篩選出 1998 年至 2010 年中符合診斷的病人。
2. 將取得之健保資料庫原始檔案譯碼、轉譯為關聯式資料庫資料表格式，並完成索引，檢查資料完整性和正確性，確定轉譯正確無資料流失：民國 104 年 4 月 1 日 ~ 民國 104 年 6 月 30 日。
 - 將原始資料以電腦軟體依衛生福利不健康資料加值應用協作中心公告之譯碼簿解碼，並轉入 MySQL 關聯式資料庫系統中。
3. 訂定臺灣健康保險資料庫中，肺炎個案的操作型定義：民國 104 年 5 月 1 日 ~ 民國 104 年 6 月 30 日。
 - 利用診斷碼、胸部 X 光檢查、痰培養、以及抗生素使用，定義肺炎個案的納入條件。
4. 由門急診、特約藥局、及住院資料中，找出符合肺炎操作型定義之個案，並標定個案之相關疾病狀態、一般病房住院時間、加護病房住院時間。同時延用 103 年度結核病之定義，確認肺

炎個案後續是否診斷為結核病，以及結核病延遲治療的天數：
民國 104 年 7 月 1 日 ~ 民國 104 年 9 月 30 日。

5. 以迴歸統計方法分析結核病個案的臨床表徵、就醫過程是否不同，並分析延遲治療長短的相關因子：民國 104 年 10 月 1 日 ~ 民國 104 年 12 月 31 日。

- 在所有肺炎-結核病人中比較分析。

第二章 材料與方法

研究設計：全國性的前瞻性世代研究。

執行期間：民國 103 - 104 年。

實施方法：本研究分為兩階段，第一階段已於 2014 年完成。

第一階段：臺灣地區結核病延遲診斷的嚴重性評估

1. 取得 1998 - 2010 年間，臺灣健康保險資料庫中所有可能為結核病的納保人之原始檔案（健康資料特殊需求申請）。
2. 將取得之健保資料庫原始檔案譯碼、轉譯為關聯式資料庫資料表格式，並完成索引，檢查資料完整性和正確性。
3. 根據過去結核病臨床研究資料庫中的個案資料，分析結核病延遲治療的最適定義，以定義健保資料庫中結核病個案的延遲治療時間。
4. 根據結核病個案的定義，分析門急診、特約藥局、及住院資料中，診斷碼及使用抗結核藥物之記錄，找出符合結核病定義之個案
5. 標定個案之相關疾病狀態、一般病房住院時間、加護病房住院時間
6. 計算每一結核病個案延遲治療的天數，分析可能造成院內、加護病房內結核病意外暴露的時間。
7. 根據延遲治療的天數，以迴歸統計方法分析延遲治療長短的相關因子

第二階段：臺灣地區結核病延遲診斷的原因分析

1. 取得 1998 - 2010 年間，臺灣健康保險資料庫中所有肺炎（包括社區性肺炎、或其他醫療機構相關肺炎）納保人之原始檔案（健康資料特殊需求申請）。

2. 將取得之健保資料庫原始檔案譯碼、轉譯為關聯式資料庫資料表格式，並完成索引，檢查資料完整性和正確性。
3. 訂定臺灣健康保險資料庫中，肺炎個案的操作型定義。
4. 由門急診、特約藥局、及住院資料中，找出符合肺炎操作型定義之個案，並標定個案之相關疾病狀態、一般病房住院時間、加護病房住院時間。
5. 延用 103 年度結核病之定義，確認肺炎個案後續是否診斷為結核病，以及結核病延遲治療的天數。
6. 以迴歸統計方法分析結核病個案的臨床表徵、就醫過程是否不同，並分析延遲治療長短的相關因子。

健康保險資料導入關聯式資料庫：

1. 取得的健保就診原始資料，依衛生福利部健康資料增值應用協作中心公告之譯碼簿，使用特殊規格訂製的 Java 程式進行資料的譯碼和初步檢查。
2. 確立資料的完整性和正確性後，再以訂製的轉檔程式和 gateway 軟體，將譯碼後的 csv 檔案，轉為關聯式資料庫的資料表。
3. 以資料庫伺服器軟體讀取後加以索引。索引後的資料，依鍵值檢查資料表連絡的正確性，以確定門診記錄、門診處方記錄、住院記錄、住院處方記錄、資料資料檔、重大傷病資料檔之間正確串聯。
4. 篩選出無法正確聯結的資料、極端值、以確定資料的完整性。
5. 完整串聯後的資料庫，為本研究的工作資料庫。以下所有的資料處理步驟均在此工作資料庫中進行。

資料定義：

(一) 肺結核：

篩選門診及住院記錄檔中，符合診斷碼的門診記錄至少2次或是住院記錄至少1次的個案（診斷碼為A-code A020、A021，或是ICD-9 code 010–012和018），其中需有至少一次開立三種以上抗結核藥物的記錄，請符合下列兩種情況中任何一種：（1）在180天內使用兩種抗結核藥物的天數大於或等於120天[24]；（2）在健康保險資料庫中最後追蹤日期的兩個月內曾經使用兩種抗結核藥物（考慮結核病人可能在治療過程中時死亡）或是開立肺結核菌株藥物敏感性試驗。結核藥物的使用天數，以defined daily dosage（DDD）的方式轉換藥物劑量[25]，而對於慢性腎衰竭的患者，抗結核藥物的DDD計算依台灣結核治療指引調整[26]。病人結核病治療的最後兩個月內，必須要有結核病的診斷，且不可以有非結核分枝桿菌感染的診斷（ICD-9 code 031）。抗結核藥物包括isoniazid、rifampin、rifabutin、ethambutol、pyrazinamide、protionamide、terizidone、streptomycin、kanamycin、quinolones、cycloserine、以及aminosalicylic acid。

上述的診斷標準，我們曾利用健保資料庫的2005年百萬抽樣歸人檔進行測試，每十萬人年的新個案數為67，和台灣疾病管制局公佈的結核年報中的統計數據相當接近[2]。

(二) 肺炎：

篩選門診及住院記錄檔中，符合診斷碼的門診記錄或是住院記錄至少1次的個案（診斷碼為ICD-9 code 480–487、507、513.0、和997.31），並且開立三天以上的抗生素，同時該次記錄的前後一週內曾經接受胸部X光檢查。

(三) 結核病延遲治療時間的定義與可能的影響因素：

結核病延遲治療時間的定義：抗結核藥物治療開始之前的六個月當中最早一次特定就醫日算起到開始治療的時間。特定就一日指的是該次就醫診治醫師為感染科或胸腔專科醫師、診斷為咳嗽、肺炎或結核病、開立分枝桿菌培養、菌種鑑定、藥物敏感性測試、核酸增幅試驗、開立胸部X光檢查、或開立抗生素治療。

可能的影響因素：

1. 基本資料：年齡、性別、投保地點。
2. 相關系統系疾病
 - 甲、糖尿病：以門診及住院記錄檔中，含ICD-9-CM 250或A-code A181並開立胰島素或是降血糖藥物超過60天以上的個案。
 - 乙、肺癌：搜尋重大傷病註記ICD-9-CM 162 或 A-code A101之病患，以註記啟始日為標定開始日。
 - 丙、末期腎病：由重大傷病資料庫搜尋ICD-9-CM 585或A-code A350。
 - 丁、肝硬化：由重大傷病資料庫搜尋ICD-9-CM 571。
 - 戊、後天免疫不全疾候群：5次（或）以上的就診記錄包含ICD-9-CM 041, 044, V08或A-code A049，並且開立HAART藥物。
 - 己、自體免疫疾病：重大傷病檔中，搜尋ICD-9-CM 710, 714或A-code A430, A431之註記。
3. 低收入戶：由投保單位註記中辨識，約當於年收入低於135,000者[27]。
4. 醫療相關資訊：醫院等級、醫師專科

5. 可能影響的藥物：抗生素種類、各種免疫抑制劑、抗癌治療藥物。

(四) 統計分析方法：

1. 所以統計皆使用SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 完成。
2. 利用linear regression分析結核病人當中，影響延遲治療時間的原因。
3. 利用logistic regression分析肺炎病人當中，影響結核病延遲治療的原因。
4. 各個參數進入統計模式的條件為顯著性小於0.15。利用迴歸診斷方法 (goodness-of-fit, area under the receiver operating characteristic curve, adjusted generalized R-square, residual analysis, detection of influential cases, and check for multicollinearity) 確定迴歸品質。雙尾檢定p值小於0.05認定為統計上有意義。

第三章 結果

第一節、個案挑選及臨床特性

在健保資料庫中，2004 年到 2009 年，總共有 81,081 位肺結核個案（圖一）。當中，有 16,683（20.6%）的人在結核病治療前的六個月內曾經發生肺炎。在研究的這段期間，肺炎初次就診就開立分枝桿菌培養或結核菌核酸增幅試驗的比例逐漸升高，由 2004 年的 48.3% 和 0.2%，上升至 2009 年的 56.8% 和 4.9%（Cochran-Armitage 檢測 p 值均小於 0.001）（圖二）。

肺炎初次就診到開始使用抗結核藥物治療的時間，由 2004 年的 53.3 天，縮短為 2009 年的 48.5 天。在這 16,683 個結核病-肺炎個案中，共有 2051（12.3%）人在肺炎初次就醫時即被開立七天以上的 fluoroquinolone 類抗生素治療，當中使用 levofloxacin 的有 908（44.3%）位、使用 moxifloxacin 的有 716（34.9%）位、使用 ciprofloxacin 的有 402（19.6%）位、而使用 ofloxacin 的有 25（1.2%）位。肺炎初次就醫即使用 fluoroquinolone 類抗生素的比例在 2004 和 2009 年最低，最高則是 2006 年的 14.6%（圖二）。肺炎初次就診的醫院，44.0% 是在診所或社區醫院，而 73.0% 的個案需要急診或住院治療肺炎，甚至有 19.3% 的人病情嚴重到需要入住加護病房、17.2% 的人需要使用呼吸器輔助呼吸。最常見的系統性共病為糖尿病（32.6%）、慢性阻塞性肺病（13.5%）、以及惡性腫瘤（10.9%）。

依照肺炎初次就醫是否開立七天以上的 fluoroquinolone 類抗生素，我們將病人區分為 FQ group 與 non-FQ group，兩組的臨床

特徵列於表一。在 FQ group 中，肺炎第一次就醫多半不是在診所或地區醫院，比較常在都市，而且有比較高的機會同時接受分枝桿菌培養（mycobacterial culture）與結核菌核酸增幅試驗（*Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid amplification test）。相較於 non-FQ group，FQ group 延遲結核病治療的時間很明顯的比較久（ 63.0 ± 47.1 vs. 49.4 ± 47.6 天， $p < 0.001$ ）。

不論是 FQ group 或是 non-FQ group，肺結核的嚴重度指標均相似，包含住院日數、加護病房日數、與使用陽壓呼吸器日數（表二）。不過，結核病治療的總日數與各種藥物使用日數在 FQ group 均明顯較長。

第二節、多變數分析結核病延遲治療的相關因子

表三列出多變數線性迴歸（multivariate linear regression）分析找出的結核病延遲治療相關因子。肺炎初次就醫即開立 fluoroquinolone 類抗生素七天以上，平均會延遲治療 16.50 天（95%信賴區間：14.39 – 18.61）。除此之外，年齡越大、具有其他系統性疾病、低收入、肺炎初次就醫在都市、或是肺炎嚴重度需要急診或住院治療這五個因素，也會顯著地延遲治療。

肺炎初次就醫即開立結核菌相關檢查，包括分枝桿菌培養、結核菌核酸增幅試驗，平均可以縮短延遲的天數達 15.78（14.35 – 17.20）與 13.78（9.74 – 17.81）天。此外，診斷年代每晚一年，延遲治療日數平均減少 0.65 天（0.23 – 1.06）。

第三節、分組分析 (sensitivity analysis)

總共有 8,780 個病人在肺炎初次就醫即被開立結核菌相關檢查，當中有 1,392 (15.9%) 人屬於 FQ group，結核病治療延遲的時間明顯的比 non-FQ group 長 (56.9 vs. 42.1 天， $p<0.001$)。在 7,903 個在肺炎初次就醫未被開立結核菌相關檢查的病人中，當中有 659 (8.3%) 人屬於 FQ group，結核病治療延遲的時間同樣明顯的比 non-FQ group 長 (75.8 vs. 57.0 天， $p<0.001$)。

總共有 2,730 個病人沒有系統性疾病且其肺炎並不需要急診或住院治療，當中有 337 (12.3%) 人屬於 FQ group，結核病治療延遲的時間明顯的比 non-FQ group 長 (37.9 vs. 33.1 天， $p=0.046$)。

總共有 1,227 個病人沒有系統性疾病、其肺炎並不需要急診或住院治療、且初次就醫即被開立結核菌相關檢查，當中有 203 (16.5%) 人屬於 FQ group，結核病治療延遲的時間明顯的比 non-FQ group 長 (32.4 vs. 24.3 天， $p=0.003$)。

多變數線性迴歸分析顯示在這四個分組族群中，肺炎初次就醫即開立七天以上 fluoroquinolone 類抗生素均顯著延遲抗結核治療的時間 (表四)。

第四章討論

臺灣的健康保險研究資料庫，是一個探討疾病與醫療之間相互影響的強大工具。藉由這個研究，我們發現了幾個重點：第一、以社區性肺炎為表現的肺結核，從初次診療到開始使用抗結核藥物的延遲時間，由 2004 年的 53.3 天降至 2009 年的 48.5 天。第二、有 12.3% 的病人，肺炎初次就診即開立七天以上的 fluoroquinolone 類抗生素，而這樣的醫療處置明顯延遲之後的抗結核藥物治療[11, 14]。第三、縱使一開始即開立結核菌相關檢查，包含分枝桿菌培養以及結核菌核酸增幅試驗，能夠明顯縮短治療的延遲[28]，但經驗性的使用 fluoroquinolone 類抗生素依舊明顯延遲治療。由於使用 fluoroquinolone 類抗生素的病人，有很高的比例是居住在都市，理論上應該有更先進的醫療設備與照顧，這樣的結果不禁讓我們懷疑實際上 fluoroquinolone 類抗生素對於延遲結核病治療的影響可能更大。

由於 fluoroquinolone 類抗生素具有廣效抗菌力，而且被證實相較於其他 beta-lactam 類抗生素能夠有效縮短住院天數，成本效益較高。因此，針對需要住院治療的社區性肺炎病人，fluoroquinolone 類抗生素被建議可以當成第一線藥物使用[29-31]。由於對結核菌有著強效的早期殺菌力（early bactericidal activity）[32, 33]，以極度嚴重肺炎表現的肺結核病人，fluoroquinolone 類抗生素更能夠改善存活[28]。經

驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素的考量是可能會延誤結核病的診斷與治療[11, 14]，進一步造成更多的傳播。因此，針對社區性肺炎最好的治療，可能是經驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素，但依舊保持病人可能是結核病的懷疑，並據此安排各種結核菌的相關檢查以早期確診。

之前一個在加護病房的研究中[28]，收集了 77 個表現類似嚴重社區性肺炎、需要入住加護病房治療的結核病人，當中 87%的個案在一週內進行耐酸性染色以及分枝桿菌培養。在這個研究中，經驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素並沒有造成結核病診斷和治療的延誤。在另外一個於田納西州進行的研究中，針對 1,562 個結核病人的分析發現，診斷結核病之前的使用 fluoroquinolone 類抗生素並沒有增加培養陰性肺結核的機率[34]。這兩個研究的結果暗示針對社區性肺炎病人，如果能夠常規、早期檢驗結核菌，經驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素並不會造成結核病診斷、治療的延誤。

與過去的研究結果互相呼應，這個研究的結果顯示使用 fluoroquinolone 類抗生素七天以上平均延遲結核病的治療大約 16.5 天[11, 14]，同時也指出立即進行結核菌相關檢查可以部份緩解診斷治療延遲的問題（縮短為 14.7 天）。由於臺灣地區結核病個案中，大約只有 38.4%痰耐酸性塗片染色陽性[35]，因此，大多數的病人是痰耐

酸性塗片染色陰性，在這些病人身上，經驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素之後對結核病造成的臨床療效，導致在分枝桿菌培養陽性結果還未取得之前，臨床醫師可能會忽略結核病的可能性而顯著延遲抗結核治療開始的時間。此外，由於 fluoroquinolone 類抗生素對結核菌的殺菌力，可能減低培養的效率而延長培養出結核菌所需要的時間。

這個研究結果發現肺炎初次就醫開立 fluoroquinolone 或是其他抗生素，並不會影響之後肺結核的嚴重度（包括住院日數、加護病房日數、以及侵襲性或非侵襲性陽壓呼吸器使用日數）。這個發現確實讓我們有點訝異，因為過去的研究發現抗結核藥物治療前若曾經使用 fluoroquinolone 類抗生素會有較差的預後[11]。在該研究中，548 位結核病人初次就診之後的平均 6 天就開立結核菌相關檢查。

在臺灣的國家結核病政策下，政府在 2002 年起陸續推動許多結核病防治政策，包括設立結核菌合約實驗室、實驗室全面引進液態培養系統、醫護人員繼續教育、外部品質評核、以及在臨床診治流程中落實結核菌核酸增幅試驗[35]。臺灣結核病診治指引，也在 2004 年以後的版本中，強烈建議結核菌核酸增幅試驗可以在診斷過程中常規的使用[36]。這可能也解釋了為什麼研究結果會發現已經有超過 50% 的結核病-肺炎個案在初次肺炎就醫時即被開立了結核菌相關檢查，而

且這個比例在研究期間是逐年增加。

隨著年代，延遲治療的時間顯著縮短，特別是在 FQ group。這個研究同時也發現，即時的分枝桿菌培養與結核菌核酸增幅試驗，是僅有的兩個因子，可以縮多治療延遲大約兩週的時間。或許是因為 fluoroquinolone 類抗生素對於結核菌的殺菌力很強[32, 33]，因此雖然造成結核病診斷、治療的延誤，但卻未造成肺結核嚴重度的增加。後續仍需要有更多的研究來確認這個研究的發現是否正確，同時，也要有更多的研究來探討分枝桿菌培養以及結核菌核酸增幅試驗如何妥善地融入肺炎病人的診治流程中，期望能由社區性肺炎病人當中，早期診斷出結核病人。這個議題尤其是在結核病的疫區更形重要，因為在這些地方，可能有超過百分之十的社區性肺炎病原菌是結核菌[37, 38]。

肺結核的臨床表現相當的多樣化[37, 39]，而在重症的病人往往不典型[40, 41]。這可能可以解釋為什麼這個研究中發現高齡、系統性共病、低收入者、肺炎嚴重到需要急診或住院治療、肺炎初次就診在都市的醫療機構等等這些原因，都會有更長的治療延誤。

這個研究有幾個限制。第一、臺灣健康保險研究資料庫中並沒有

實驗室、細菌學、以及影像學的檢查結果。因此，結核病和肺炎的診斷，都不是百分之百正確。雖然如此，這可能不是一個嚴重的問題，因為過去的研究指出，用同樣的條件在臺灣健康資料研究資料庫中挑出的肺結核病人個案數與臺灣疾病管制署公告的人數非常接近[42]。

第二、在肺炎的後續就診中，病人可能接受其他抗生素的治療，因而造成歸類錯誤（misclassification）。這會使的研究分析結果傾向於虛無假設（null hypothesis），低估了 fluoroquinolone 類抗生素的影響 [43]。

第三、即時開立結核菌相關檢查所造成的保護，可能不是來自於檢查本身，而是因為會開立檢查的原因，都是因為醫師已經高度懷疑病因是肺結核，是 confounding by indication，會造成對其保護力的高估。

第四、同樣由於臺灣健康保險研究資料庫中沒有細菌學檢查的結果，這個研究並沒有辦法分析經驗性使用 fluoroquinolone 對於結核菌獲得性抗藥（acquired drug resistance）的影響。

第五章 結論與建議

結論：

研究的結果顯示，臺灣地區一開始被診斷為社區性肺炎的結核病人，延遲治療的時間逐年縮短。但是，當中有 12.3% 的病人初次就醫即被開立 fluoroquinolone 類抗生素七天以上，顯著地延誤抗結核藥物治療。雖然這個傷害沒有辦法完全彌補，即時開立結核菌相關檢查(包括分枝桿菌培養和結核菌核酸增幅試驗)將能夠顯著縮短治療上的延誤，特別是在具有系統性共病的老年人。

建議：

1. 可以使用臺灣健康保險研究資料庫進行結核病流行病學的研究。
2. 結核病的診斷會受到許多因素而延誤，醫療行為的改變，例如 fluoroquinolone 類抗生素的控管，應該可以縮短結核病診斷的時間。
3. 分枝桿菌培養以及結核菌核酸增幅試驗，可以有效縮短延遲治療的時間，特別是在日漸老化的臺灣社會。建議應即早評估在結核病高危險族群中，例如社區性肺炎，全面推廣結核菌核酸增幅試驗的成本效益。
4. 由於經驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素來治療社區性肺炎明顯延遲結核病診斷，建議各醫院應持續宣導，並建立該類抗生素使用查核的機制。

第六章 計畫重要成果及國家政策應用之具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

由於臺灣有全民健康保險已經將近 20 年之久，而且有著超過百分之九十五以上的納保率，以及包羅萬象的醫療資訊，不但能夠正確反應出結核病流行病學的歷史、現況以及未來趨勢，更可以讓我們對於臺灣地區結核病疫情的影響因素，有更詳細深入的了解。

透過這個研究，可以確認肺結核延遲診斷、治療的問題依舊十分嚴重。未來應該考慮從制度面、執行面上，研擬相關的措施，引進快速診斷工具，以縮短診斷、啟動治療的延遲，杜絕結核菌的進一步傳播。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

本研究的結果，可以讓民眾了解，近年來政府陸續推行的各項結核病防治措施，以及全國醫護、公衛的努力之下，確實肺結核的早期診斷治療，已有改善。

此外，肺結核一開始的臨床表現，可以完全像一般的社區性肺炎，若在抗生素治療之後症狀仍未完全改善，應提早就醫追蹤。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

利用臺灣地區全民健康保險研究資料庫，可以對結核病流行病學有更深入的了解。這樣的研究，值得推廣。

有鑑於結核病延遲診斷、治療的問題仍如此嚴重，相關單位應該及早擬定共識，希望能夠透過新的感控措施、新的診治流程、以及持續的繼續教育，提早診斷結核病，以避免結核菌進一步傳播。

其中，推廣結核菌核酸增幅試驗，應該是可以考慮的辦法。

第七章 參考文獻

1. 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.
2. Centers for Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). Taiwan Tuberculosis Control Report 2011. November, 2011.
3. World Health Organization. Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions, and emerging policy framework 2001: Available from:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
4. Cheng G, Tolhurst R, Li RZ, Meng QY, Tang S. Factors affecting delays in tuberculosis diagnosis in rural China: a case study in four counties in Shandong Province. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005 May;99(5):355-62.
5. Uplekar M, Pathania V, Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet* 2001 Sep 15;358(9285):912-6.
6. Lonnroth K, Thuong LM, Linh PD, Diwan VK. Delay and discontinuity--a survey of TB patients' search of a diagnosis in a diversified health care system. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1999 Nov;3(11):992-1000.
7. Prasad R, Nautiyal RG, Mukherji PK, Jain A, Singh K, Ahuja RC. Diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis: what do doctors of modern medicine do in India? *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2003 Jan;7(1):52-7.
8. Singla N, Sharma PP, Singla R, Jain RC. Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners in Delhi, India. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1998 May;2(5):384-9.
9. World Health Organization. TB/HIV: a clinical manual 2004: Available from:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
10. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007 Jun

16;369(9578):2042-9.

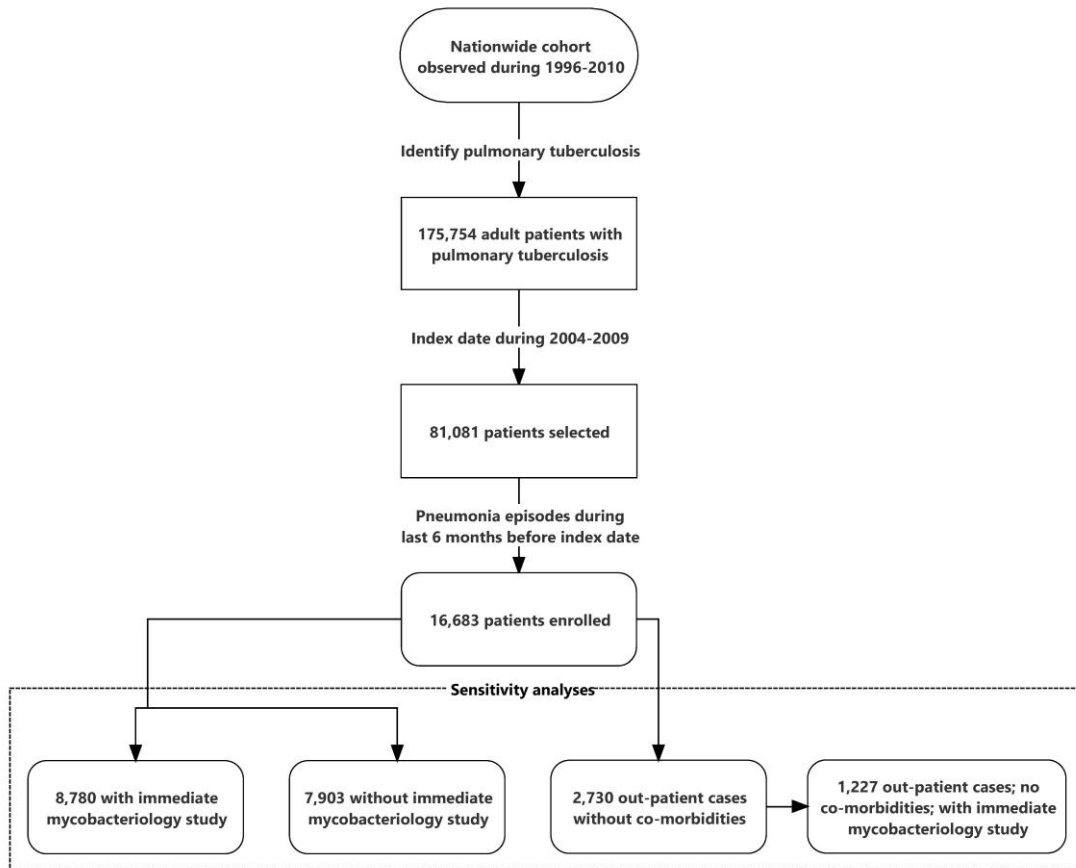
11. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, Lee LN, Liaw YS, Yang PC *et al.* Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax*2006 Oct;61(10):903-8.
12. Wang JY, Liu CH, Hu FC, Chang HC, Liu JL, Chen JM *et al.* Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *The Journal of infection*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Jun;62(6):448-55.
13. Wang JY, Lee LN, Hsueh PR. Factors changing the manifestation of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*2005;9(7):777-83.
14. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis*2002 Jun 15;34(12):1607-12.
15. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*2000 Aug;31(2):347-82.
16. Van Landuyt HW, Magerman K, Gordts B. The importance of the quinolones in antibacterial therapy. *J Antimicrob Chemother*1990 Nov;26 Suppl D:1-6.
17. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med*2002 Jan 14;162(1):41-7.
18. Neu HC. Clinical use of the quinolones. *Lancet*1987 Dec 5;2(8571):1319-22.
19. Yew WW, Piddock LJ, Li MS, Lyon D, Chan CY, Cheng AF. In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*1994 Sep;34(3):343-51.
20. Bozeman L, Burman W, Metchock B, Welch L, Weiner M. Fluoroquinolone Susceptibility among *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from the United States and Canada. *Clin Infect Dis*2005 Feb 1;40(3):386-91.
21. Wang JY, Lee LN, Lai HC, Wang SK, Jan IS, Yu CJ *et al.* Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*2007 May;59(5):860-5.
22. Lauderdale TL, Chang FY, Ben RJ, Yin HC, Ni YH, Tsai JW *et al.* Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *Respiratory medicine*2005 Sep;99(9):1079-86.

23. 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.
24. Lee CH, Lee MC, Lin HH, Shu CC, Wang JY, Lee LN *et al*. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*2012;7(5):e37978.
25. 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>.
26. Luh K-T, editor. Taiwan Guidelines for TB Diagnosis and Treatment. 5th ed. Taipei, Taiwan: Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan); 2013.
27. Public Assistance Act. 7th ed. Taipei, Taiwan (R.O.C): Ministry of the Interior; 2010.
28. Tseng YT, Chuang YC, Shu CC, Hung CC, Hsu CF, Wang JY. Empirical use of fluoroquinolones improves the survival of critically ill patients with tuberculosis mimicking severe pneumonia. *Crit Care*2012 Oct 25;16(5):R207.
29. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC *et al*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
30. Frei CR, Labreche MJ, Attridge RT. Fluoroquinolones in community-acquired pneumonia: guide to selection and appropriate use. *Drugs*2011 Apr 16;71(6):757-70.
31. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. *American family physician*2011 Jun 1;83(11):1299-306.
32. Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, Daley CL, Peloquin CA, Eisenach KD *et al*. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*2006 Jun;10(6):605-12.
33. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*2004 Mar;48(3):780-2.
34. Gaba PD, Haley C, Griffin MR, Mitchel E, Warkentin J, Holt E *et al*. Increasing

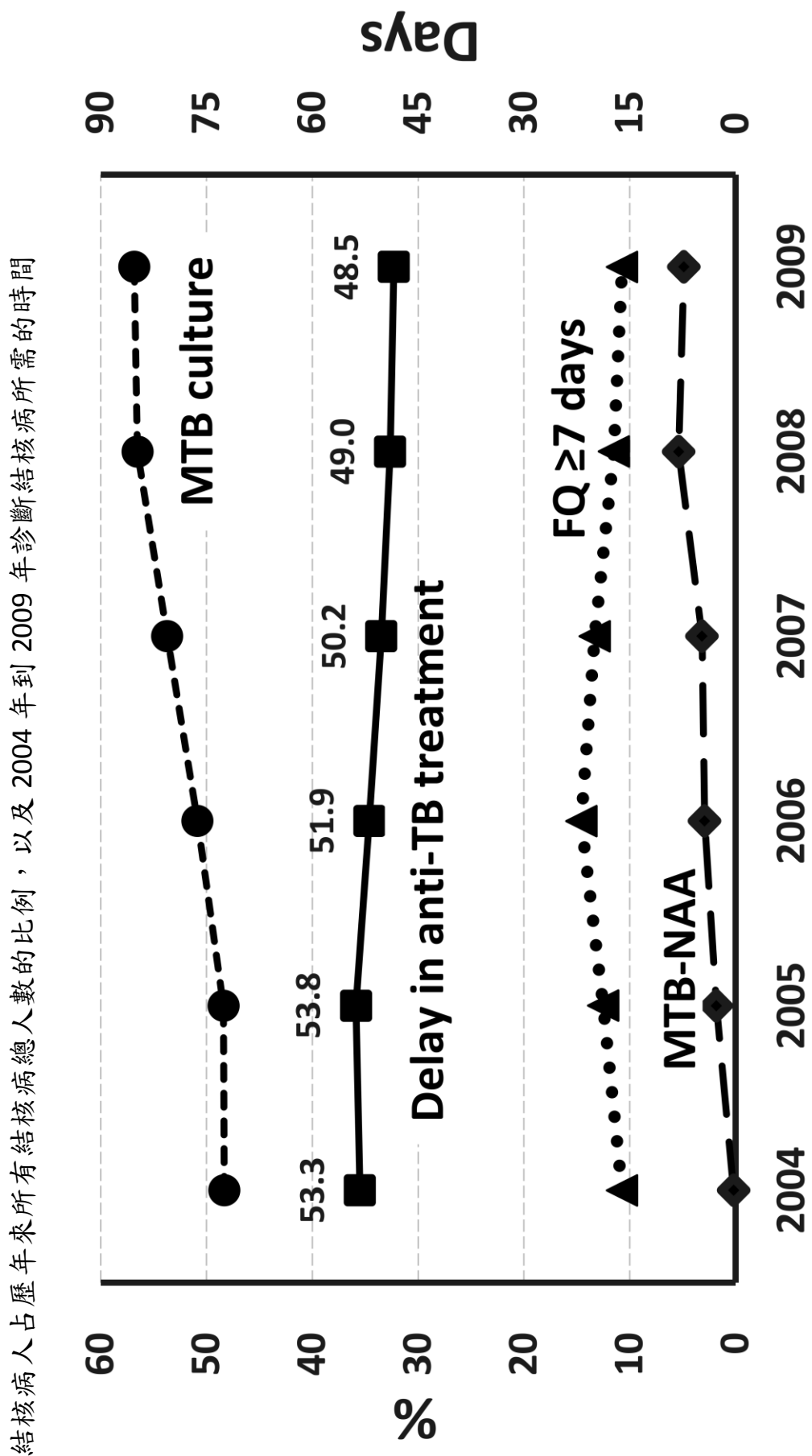
- outpatient fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis and impact on culture-negative disease. *Arch Intern Med* 2007 Nov 26;167(21):2317-22.
35. Taiwan Tuberculosis Control Report 2013. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan). Available online at <http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201407/103228a0-fadd-47b0-b056-8dedda9fce1d.pdf> (Accessed October 26, 2014).
 36. Luh KT, editor. Taiwan Guidelines for TB Diagnosis and Treatment. 5th ed. Taipei, Taiwan: Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan); 2013.
 37. Scott JA, Hall AJ, Muyodi C, Lowe B, Ross M, Chohan B *et al.* Aetiology, outcome, and risk factors for mortality among adults with acute pneumonia in Kenya. *Lancet* 2000 Apr 8;355(9211):1225-30.
 38. Nyamande K, Lalloo UG, John M. TB presenting as community-acquired pneumonia in a setting of high TB incidence and high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Dec;11(12):1308-13.
 39. Liam CK, Pang YK, Poosparajah S. Pulmonary tuberculosis presenting as community-acquired pneumonia. *Respirology* 2006 Nov;11(6):786-92.
 40. Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care* 2013;17(5):240.
 41. Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ *et al.* Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003 Jul;22(1):141-7.
 42. Wang JY, Lee MC, Shu CC, Lee CH, Lee LN, Chao KM *et al.* Optimal Duration of Anti-tuberculosis Treatment in Diabetic Patients: Nine or Six months? *Chest* 2014 Sep 25.
 43. Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *American journal of epidemiology* 1977 May;105(5):488-95.

圖、表

圖一、研究個案挑選過程



圖二、肺炎初次就醫即接受 fluoroquinolone 類抗生素七天以上、開立分枝桿菌培養、以及開立結核菌核酸增幅試驗的肺結核病人占歷年來所有結核病人總人數的比例，以及 2004 年到 2009 年診斷結核病所需的時間



表一、個案特性

	FQ group (n=2051)	Non-FQ group (n=14632)	p value
Age (year)	67.8 ± 17.7	67.3 ± 18.2	0.301
Male	1429 (69.7%)	10221 (69.9%)	0.868
Year of TB diagnosis			<0.001
2004	270 (13.2%)	2244 (15.3%)	
2005	364 (17.7%)	2543 (17.4%)	
2006	412 (20.1%)	2412 (16.5%)	
2007	398 (19.4%)	2588 (17.7%)	
2008	321 (15.7%)	2467 (16.9%)	
2009	286 (13.9%)	2378 (16.3%)	
First visit for pneumonia			
Local hospital	707 (34.5%)	6633 (45.3%)	<0.001
Urban area	1554 (75.8%)	10608 (72.5%)	0.002
Prescribe mycobacterial culture	1387 (67.6%)	7365 (50.3%)	<0.001
Prescribe MTB-NAA	83 (4.0%)	433 (3.0%)	0.008
Total dose of antibiotics (DDD)	11.4 ± 6.0	12.3 ± 16.9	
Severity of pneumonia			
ER visit or hospitalization	1526 (74.4%)	10650 (72.8%)	0.122
Intensive care unit admission	410 (20.0%)	2807 (19.2%)	0.386
Use of mechanical ventilator	342 (16.7%)	2527 (17.3%)	0.503
Co-morbidity			
Diabetes mellitus	651 (31.7%)	4786 (32.7%)	0.381
Chronic obstructive pulmonary disease	252 (12.3%)	2006 (13.7%)	0.078
Malignancy	201 (9.8%)	1613 (11.0%)	0.095
End-stage renal disease	50 (2.4%)	408 (2.8%)	0.363

Autoimmune disease	27 (1.3%)	156 (1.1%)	0.308
Acquired immunodeficiency syndrome	23 (1.1%)	83 (0.6%)	0.003
Liver cirrhosis	8 (0.4%)	90 (0.6%)	0.212
Pneumoconiosis	3 (0.1%)	11 (0.1%)	0.402
Organ transplantation	2 (0.1%)	26 (0.2%)	0.470
Low income	72 (3.5%)	649 (4.4%)	0.054
Delay in Anti-TB treatment (days)	63.0 ± 47.1	49.4 ± 47.6	<0.001

Abbreviations: DDD, defined daily dose; FQ, fluoroquinolone; IPPV, invasive positive-pressure ventilation; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NAA, nucleic acid amplification test; NIPPV, non-invasive positive-pressure ventilation

Data were either number (%) or mean ± standard deviation.

表二、一開始診斷為肺炎的肺結核病人，肺結核的嚴重度與治療經過
(n=16683)

	FQ group (n=2051)	Non-FQ group (n=14632)	<i>p</i> value
Severity of TB			
Duration of hospitalization	11.8 ± 16.3	12.3 ± 15.8	0.170
Duration of ICU admission	5.6 ± 16.6	5.9 ± 16.6	0.427
Duration of IPPV (days)	19.6 ± 67.6	17.7 ± 58.1	0.242
Duration of NIPPV (days)	0.6 ± 4.5	0.5 ± 4.2	0.149
Duration of anti-TB treatment (days)	228.0 ± 79.2	201.8 ± 103.7	<0.001
Total days of isoniazid	181.4 ± 95.7	155.9 ± 108.0	<0.001
Total days of rifamycin	185.4 ± 82.6	164.7 ± 99.0	<0.001
Total days of ethambutol	162.9 ± 90.2	145.9 ± 98.6	<0.001
Total days of pyrazinamide	69.1 ± 65.2	64.6 ± 67.7	0.005

Abbreviations: FQ, fluoroquinolone; ICU, intensive care unit; IPPV, invasive positive-pressure ventilation; NIPPV, non-invasive positive-pressure ventilation

Data were either number (%) or mean ± SD.

表三、以線性迴歸分析一開始診斷為肺炎的肺結核病人當中延遲肺結核治療的可能危險因子 (n=16683)

	<i>p</i> value	<i>beta</i>	95% CI	
			Lower	Upper
Age ≥65 years	<0.001	11.30	9.79	12.81
Diabetes mellitus	0.024	1.71	0.22	3.20
Chronic obstructive pulmonary disease	<0.001	12.17	10.12	14.23
End-stage renal disease	<0.001	18.77	14.53	23.01
Malignancy	<0.001	8.39	6.17	10.62
Low income	<0.001	12.71	9.31	16.11
First visit for pneumonia in urban area	<0.001	2.82	1.26	4.38
Prescribe mycobacterial culture at first visit for pneumonia	<0.001	-15.78	-17.20	-14.35
Prescribe MTB-NAA at first visit for pneumonia	<0.001	-13.78	-17.81	-9.74
Prescribe FQ ≥7 days at first visit for pneumonia	<0.001	16.50	14.39	18.61
Pneumonia requiring ER visit or hospitalization	<0.001	15.06	13.45	16.67
Later TB diagnostic year: per-year increment	0.002	-0.65	-1.06	-0.23

Abbreviations: ER, emergency room; FQ, fluoroquinolone; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NAA, nucleic acid amplification test

表四、不同的分組族群中，肺炎初次就醫即開立 fluoroquinolone 類抗生素七天以上對於延遲肺結核治療的影響

Population	p value	beta	95% CI	
			Lower	Upper
Cases with immediate mycobacteriology study* (n=8780)	<0.001	14.70	12.43	16.96
Cases without immediate mycobacteriology study* (n=7903)	<0.001	19.54	15.47	23.61
Out-patient cases;# no co-morbidity (n=2730)	0.001	7.69	3.14	12.23
Out-patient cases;# no co-morbidity; immediate mycobacteriology study* (n=1227)	0.002	7.58	2.75	12.40

* Immediate mycobacteriology study meant either mycobacterial culture or *Mycobacterium tuberculosis*-nucleic acid amplification test on the first visit for pneumonia.

Patients who required neither emergency room visit nor hospitalization for pneumonia were considered out-patient cases.

子計畫編號: 2-2

子計畫名稱: 以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用檢測產品
之開發

主 持 人: 熊正輝

壹、摘要

研究目的:

抗結核藥物的代謝酵素基因型與其所誘發產生之肝毒性均顯示息息相關的特性。因此，依據本實驗室過去研究成果，結合 NAT2 與 XO 基因具有代表性之高風險基因型及其組合，與 GMP 製造廠合作，開發以代謝酵素基因型預測抗結核藥物肝毒性風險之檢驗套組，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，以快速及例行性的應用在臨床診斷上。

研究方法:

本計畫以過去之研究為基礎，挑選在前期研究證實與第一線抗結核藥物肝毒性發生風險顯著相關之代謝酵素 NAT2 與 XO 單核酸多型性變異基因型進行抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組為結合核酸放大及特异性探針雜合反應之體外診斷試劑，專門用於抗結核病藥物肝毒風險分析之篩檢。

主要發現:

1. 技術簡介

此一以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用臨床檢測之技術，預計可應用於服用含 INH 與 PZA 等第一線抗結核藥物的病人族群，於服藥前或服藥初期即可篩檢出易產生副作用的高危險群，給予密集監測肝功能相關生化值，避免嚴重肝副作用的發生。

2. 產品設計與試量產

已針對 NAT2 之 rs1495741 單一核苷變異(SNP)與 XO 之 rs2295475 此

SNP 完成 IVD kit 設計與 300 個試量產產品製造並進行臨床試驗測試。

3. TB病人血液基因型臨床試驗

與前期新無肝副作用抗結核藥物之臨床二期試驗(Protocol: NDMC HUEXC030-TB1)結合，申請執行臨床試驗，以此 2 組 SNPs 於 45 例 TB 患者之 DNA 檢體上進行 IVD kit 基因型分析測試。針對此 2 組所設計之 SNPs 探針可區分 wild type、homozygous 及 heterozygous 基因型，分析 calling rate 分別為 rs1495741, 95.6 % 與 rs2295475, 86.7 %。並以 45 例檢體利用 Direct sequence 法驗證使用此 IVD kit 檢驗之基因型分析是否正確，2 種 SNPs 基因型鑑別效果，準確度分別為 rs1495741, 95.3 % 與 rs2295475, 87.2 %。

結論及建議：

本體外診斷檢驗試劑套組之研發與新無肝副作用抗結核藥物之臨床二期試驗(Protocol: NDMC HUEXC030-TB1)結合，已可同時判別多數檢體高低風險肝毒性基因型，將對使用第一線抗結核藥物之病人，可於短時間內提供篩檢高肝副作用風險之代表性基因組合，同時針對確定結核病患屬高肝副作用風險病患者密切觀察其肝功能變化，或建議使用低肝副作用抗結核藥物複方，避免病人因肝副作用停藥而增加抗藥性的風險，應可對於改善肺結核防治之順應性有所突破。

關鍵詞： Single Nucleotide Polymorphism (SNP), High Risk Genotype, Hepatotoxicity, N-acetyltransferase (NAT2), xanthine oxidase (XO), in-vitro diagnostic device (IVD)

貳、Abstract

Previous studies have already demonstrated that the genotypes of antituberculosis drug's metabolic enzymes were highly correlated with antituberculosis drug induced hepatotoxicity (ATDIH). The objective of this study was to develop an examination kit of ATDIH by selecting the single nucleotide polymorphisms (SNPs) in N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene. There were one important SNP in NAT2 and one XO SNP which are highly related to hepatotoxicity have been selected and the IVD kit probe and product design was also complete. The genotypes in 45 tuberculosis patient DNA samples were tested by these two SNPs probe in the IVD kit. The calling rate of these two SNPs were rs1495741, 95.6 % and rs2295475, 86.7 % in 45 patients and the accuracy rate compared to direct sequencing were rs1495741, 95.3 % and rs2295475, 87.2 %. The test technique can be applied to tuberculosis patients who take isoniazid and pyrazinamide these kinds of first line drugs to prevent ATDIH in a high risk genotype population.

Key words: Single Nucleotide Polymorphism (SNP), High Risk Genotype, Hepatotoxicity, N-acetyltransferase (NAT2), xanthine oxidase (XO), in-vitro diagnostic device (IVD)

參、前言

Isoniazid (INH) 為目前最常用之抗結核(tuberculosis, TB) 藥物之一，通常會與 rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA)等藥並用，但治療同時也會對人體產生相當的肝毒性；此一副作用的產生是由於 INH 在體內經過肝臟酵素 N-acetyltransferase 2 (NAT2) 以及 Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)代謝，進而產生具有肝臟毒性之代謝產物 (Black et al., 1975; Huang et al., 2003; Hwang et al., 1997; Pal et al., 2006)。

過去研究已發現，若帶有 2 個 NAT2 單一核苷變異(SNP) (rs1779930, rs11996129, rs1961456, rs1112005, rs2087852)其中任一個 SNP 之 TB 病人，其服用抗結核藥物誘發肝毒性的風險，顯著高於未帶這 5 個 SNPs 之 TB 病人達到 1.8 到 2.1 倍。而上述基因型在國人的發生頻率達到 29.7% ~ 46.1%，這些 TB 患者是屬於服用抗結核藥物誘發肝毒性的高風險群。而目前國人在使用含 INH 之抗結核藥物時，其中有 25% 的患者發生肝功能異常的狀況，與上述高風險基因型之比率相符。而在 NAT2 SNP rs1779931 與 rs1961456 的任兩個 Allele 上帶有變異的結核病患者，服用第一線抗結核藥物後發生肝毒性副作用的比例為 33%，顯著高於帶有 1 個以下或不帶變異基因型患者之發生率(11%， $p < 0.001$)，且由分析結果得知，此高風險基因型患者發生肝副作用的風險比是低風險基因型的 4.167 倍，具有統計上的顯著差異($p < 0.001$)。此外，若帶有 NAT2 單一核苷多型性 SNP rs1495741 其中任一個變異之 TB 病人，其服用抗結核藥物誘發肝毒性的風險顯著較低($p < 0.05$)，為未帶這個 SNP 變異型 TB 病人之 0.2 到 0.3 倍，此 NAT2 SNP 位點目前認為與肝毒性有密切關係，故挑選其為體外檢測試劑研發的位點之一。

Pyrazinamide (PZA) 亦為第一線抗結核藥物中，會產生肝毒性副作用

的藥物之一，其主要代謝酵素 *xanthine oxidase* (XO) 具基因多型性 (gene polymorphism)，對其酵素活性會產生顯著影響，在 XO 酵素活性高的個體中，患者易生 Xanthinuria 症狀的風險；相對在 XO 酵素活性低的個體中，氧化反應慢，使得 PZA 累積在體內而導致毒性或副作用，造成此種差異的主要原因係因基因型變異所導致。前期計畫目前為止已分析完成 167 位 TB 患者基因試樣，已分析完成 XO 5 種 SNP 之結果，發現有 3 種單一核苷酸發生變異 (SNP)，由 TB 患者 XO 基因型與 PZA 藥物肝毒性關係已找到至少 2 個 SNP 風險比 (Odds ratio) 有顯著關係且顯示 XO 之酵素活性高確實會增加藥物肝毒性的風險 (Shih et al., 2013)。rs2295475 為 XO 基因最可能與肝毒性相關之 SNP，故挑選其為體外檢測試劑研發的位點之一。

以上之研究均發現抗結核藥物的代謝酵素基因型與其所誘發產生之肝毒性息息相關。因此，依據本實驗室過去研究成果，結合 NAT2 與 XO 基因具有代表性之高風險基因型及其組合，與 GMP 製造廠合作，開發以代謝酵素基因型預測抗結核藥物肝毒性風險之檢驗套組，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，以快速及例行性的應用在臨床診斷上。

肆、材料與方法

1. 抗結核藥物肝毒性風險分析檢驗套組設計原理

此抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組為針對NAT2與XO之肝毒性風險相關SNPs並結合核酸放大及特異性探針雜合反應之體外診斷試劑，專門用於抗結核病藥物肝毒風險分析之篩檢，產品外觀如圖一。

2. 操作步驟

抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組之檢測操作流程，共分為四步驟：1. 檢體核酸萃取, 2. 核酸放大, 3. 核酸雜交, 4. 洗滌及呈色，產品規格與含有材料如表一。

1. 檢體核酸萃取：依據現在執行中的新無肝副作用抗結核藥物之臨床二期試驗(Protocol: NDMC HUEXC030-TB1)，受試者在體檢時被抽取的血液收集在含EDTA抗凝血劑的試管裡，並送聯合醫事檢驗所萃取DNA。

2. 核酸放大：取 PCR 管，標示樣本名稱（包括Positive Control DNA, Negative Control DNA及滅菌水）後，依DNA（檢體核酸）3 μ l，NDH PM buffer 9.4 μ l，STG DNA polymerase 0.1 μ l，來配製所需之 Reaction mixture，不同 PM buffer 分別配製一組。將已含 reaction mixture 之 PCR 管置入PCR 反應儀中 (thermal cycler)。並將增幅放大所得的 PCR產物 (amplicons)，置於4 $^{\circ}$ C環境備用，若需長期貯存則置於-20 $^{\circ}$ C以下環境。

3. 核酸雜交：將所得之PCR產物(amplicon)混合均勻後，以最低轉速離心30秒使PCR tube蓋子內緣之液體離心下來。將已離心之PCR tube置於PCR反應儀以 95 $^{\circ}$ C 加熱 5分鐘以進行DNA denature，待PCR反應儀降溫至4 $^{\circ}$ C時取出且立即置於-20 $^{\circ}$ C微量冷凍管操作架盒。以最低轉速離心 30 秒使

PCR tube 蓋子內緣之液體離心下來。取出chip置於96孔盤架上並加入 200 μ L DR. Hyb™ Buffer 於每個反應孔盤後再加入各5 μ L PCR產物至上述孔盤內。貼上透明膠膜，放入 61°C 之Mini Oven中反應1 hr。

4. 洗滌呈色：撕開chip 孔盤上之透明膠膜，倒掉 DR. Hyb Buffer。加入 250 μ L Wash Buffer，於室溫下靜置 1 分鐘。倒蓋晶片孔盤於紙巾上以去除晶片孔中剩餘之液體，重複此清洗步驟3 次。取 200 μ L Blocking Reagent 與 0.2 μ L Strep-AP 充分混合後，加入孔盤中，於室溫下反應 30 分鐘。倒掉孔盤中之反應溶液，倒蓋晶片孔盤於紙巾上以去除chip晶片孔中剩餘之液體，重複此清洗步驟3次。以 200 μ L Detection Buffer 潤濕晶片後倒出。取 200 μ L Detection Buffer 與 2 μ L NBT/BCIP 混合均勻後，加入孔盤內在室溫下避光反應 7分鐘。倒掉 Detection Buffer 後以大量自來水清洗，將chip 甩乾或吹乾方式去除盤內殘留液滴後(勿碰觸孔盤表面)。

3. 結果判讀：抗結核藥肝毒風險分析檢驗試劑套組之晶片表面，已植入專一性探針，檢體核酸經萃取及部分片段放大後，與晶片上之探針進行專一性結合，反應結果利用DR. AiM Reader 判讀，以篩檢檢體內是否有肝毒風險分析。晶片呈色後，Hybridization Positive Control 及 PCR Positive Control必須有訊號，才為成功之測試，判讀方向與檢驗結果判定詳列於圖二及圖三。

4. 產品設計確認：將此抗結核藥肝毒風險分析檢驗試劑套組之晶片檢驗結果以45例檢體與direct sequencing結果互相比較算出calling rate及精確率。

伍、結果

1. 技術簡介

此一以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用臨床檢測之技術，預計可應用於服用含 INH 與 PZA 等第一線抗結核藥物的病人族群，於服藥前或服藥初期即可篩檢出易產生副作用的高危險群，給予密集監測肝功能相關生化值，避免嚴重肝副作用的發生。

2. 產品設計與試量產

已針對 rs1495741 此 NAT2 與 rs2295475 此 XO 單一核苷變異 (SNP)，完成 IVD kit 設計與 300 個試量產產品製造並進行臨床試驗測試。

3. TB病人血液基因型臨床試驗

與前期新無肝副作用抗結核藥物之臨床二期試驗 (Protocol: NDMC HUEXC030-TB1) 結合，申請執行臨床試驗，以此 2 組 SNPs 於 45 例 TB 患者之 DNA 檢體上進行 IVD kit 基因型分析測試。針對此 2 組所設計之 SNPs 探針可區分 wild type、homozygous 及 heterozygus 基因型，分析 calling rate 分別為 rs1495741, 95.6 % 與 rs2295475, 86.7 %。並以 45 例檢體利用 Direct sequence 法驗證使用此 IVD kit 檢驗之基因型分析是否正確，2 種 SNPs 基因型鑑別效果，準確度分別為 rs1495741, 95.3 % 與 rs2295475, 87.2 %。詳細結果列於表二與表三。

陸、討論

我們已完成一以代謝酵素基因型預防抗結核藥物所產生副作用臨床檢測之檢測試劑套組開發，未來在臨床醫師對結核病患者的治療過程中，只要對患者進行少數基因型的檢測分析，即可有效預測患者在接受含 Isoniazid 與 Pyrazinamide 等抗結核藥物的治療過程中，是否為容易誘發藥物肝毒性副作用的族群，將有助於臨床醫師留意患者服用藥物的情形，減少因副作用導致的順從性不佳、服藥中斷等問題，提高結核病的控制率。且以 NAT2 基因型 rs1495741 SNP 之 TB 病人，其服用抗結核藥物誘發肝毒性的風險，顯著低於未帶這 SNP 之 TB 病人，同時分析此位點結合 XO 基因型 rs2295745 位點之基因變異，將可於短時間內提高更準確的肝毒性預測，對於未來臨床應用或開發快速檢驗測試晶片或試劑具有更佳的競爭優勢與成本效益。

柒、結論與建議

本體外診斷檢驗試劑套組之研發已可同時判別多數高低風險肝毒性基因型，若然完成將對使用第一線抗結核藥物之病人，可於短時間內提供篩檢高肝副作用風險之代表性基因組合，並針對確定結核病患屬高肝副作用風險病患者密切觀察其肝功能變化，或建議使用低肝副作用抗結核藥物複方，避免病人因肝副作用停藥而增加抗藥性的風險，應可對於改善肺結核防治之順應性有所突破。目前已於下年度計畫，增加多數預測肝毒性之SNPs位點，以及增加檢測檢體數目，期能提高檢驗試劑套組之肝毒性預測效果。

捌、重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

本新體外診斷檢驗試劑套組之研發，對使用第一線抗結核藥物之病人，可提出應篩檢之高肝副作用風險之代表性基因組合建議，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，或應建議使用低肝副作用抗結核藥物複方，避免病人因肝副作用停藥而增加抗藥性的風險。改善對結核防治之順應性應可有所突破。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

世界衛生組織於最新版的結核病防治報告(Global TB Control, 2011)便指出，充足抗結核藥物供應與管理，包括良好品質及無間斷的抗結核藥物提供，是成功的結核病防治的要素之一。本研究結果可有效預測患者在接受含 Isoniazid 與 Pyrazinamide 等抗結核藥物的治療過程中，是否為容易誘發藥物肝毒性副作用的族群，將有助於臨床醫師留意患者服用藥物的情形，減少因副作用導致的順從性不佳、服藥中斷等問題，提高結核病的控制率。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

疾病管制署於”結核病十年減半全民動員”提到，目前我國結核病防治面臨之問題，其中之一為疾病治療期程長，管理不易，結核病的治療期程長達 6 個月以上，部分困難治療的個案，可能需 2 年以上的治療；加上治療時需合併 4 種以上有效的抗結核藥物，而這些藥物又常合併產生副作用，導致病人對醫囑之遵從性低，治療中斷的結果就是產生更多的抗藥

性結核病，且造成不斷的傳播疾病。

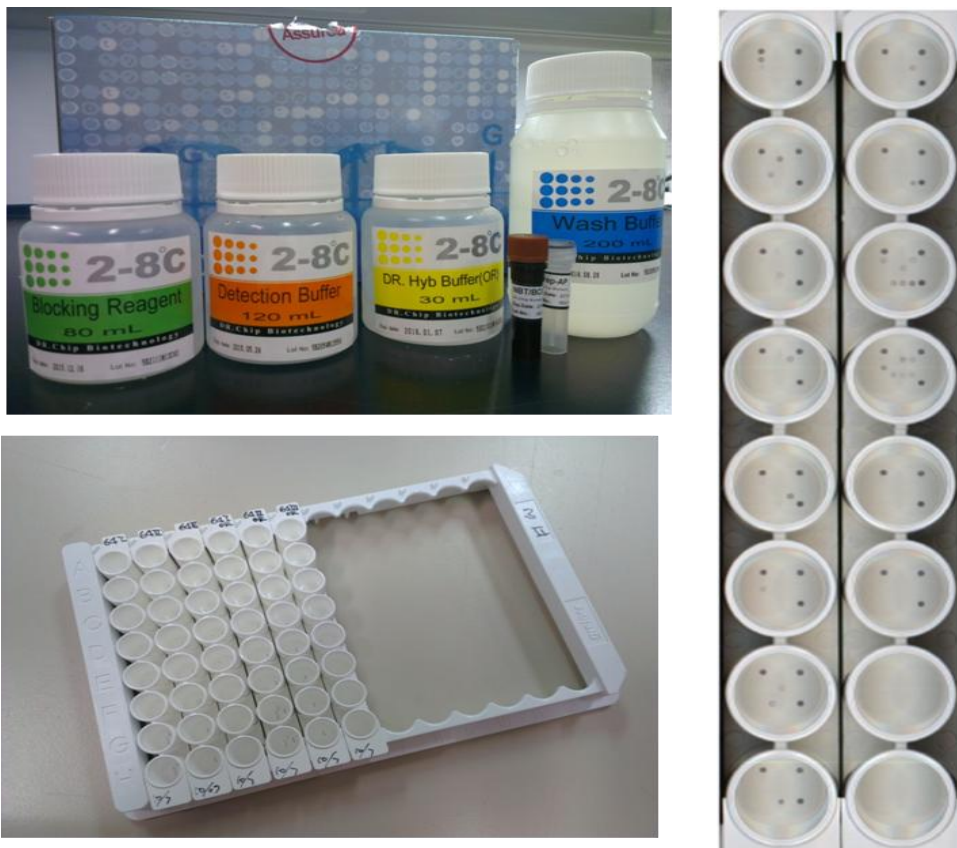
本研究計畫研發患者至醫院診療後即可於短時間內經由體外診斷試劑提供醫師快速方便的診斷依據，此有助於準確預測高毒性副作用的發生率，提高治療的效益，以符合疾病管制局“使已被發現的病人得到標準化完善醫療照護，儘速治癒，減少社區傳染源”之結核病十年減半全民動員計畫總目標。

玖、參考文獻

1. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG and Epler GR (1975) Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* **69**(2):289-302.
2. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY and Lee SD (2003) Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* **37**(4):924-930.
3. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, Yen FS, Lu CL, Lin TP and Lee SD (1997) A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* **12**(1):87-91.
4. Pal R, Vaiphei K, Sikander A, Singh K and Rana SV (2006) Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats. *World J Gastroenterol* **12**(4):636-639.
5. Shih TY, Pai CY, Yang P, Chang WL, Wang NC and Hu OY (2013) A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother* **57**(4):1685-1690.
6. 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.
7. 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.
8. Mitchell JR., et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181-192.
9. Farrell GC., et al. Drug-induced acute hepatitis. In: Farrell GC, ed. Drug-induced liver disease. *Edinburgh: Churchill Livingstone.* 1994; 247-299.
10. 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.
11. 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.
12. David P., et al. Functional Divergence in the Glutathione Transferase Superfamily in Plants. *J Biol Chem.* 2002; 177: 30859–30869.
13. Evans DA. N-Acetyltransferase. *Pharmacol Ther.* 1989; 42: 157–234.
14. Eichelbaum M., et al. Genetically determined differences in drug metabolism as a risk

- factor in drug toxicity. *Toxicol Lett.* 1992; 64–65: 115–22.
15. Ellard GA., et al. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 19: 610–25.
 16. Weber WW., et al. N-Acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev.* 1985; 37: 25– 79.
 17. Cascorbi I., et al. NAT2*12A (803A(G) codes for rapid arylamine N-acetylation in humans. *Pharmacogenetics.* 1996; 6: 257–259.
 18. Hein D. W., et al. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant and chimeric NAT2 allozymes. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 729–734.
 19. Lin H. J., et al. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, Hispanics and whites: application to metabolic epidemiology. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 827–834.
 20. Doll M. A., et al. Cloning, sequencing and expression of NAT1 and NAT2 encoding genes from rapid and slow acetylator inbred rats. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 247–251.
 21. Lin H. J., et al. Ethnic distribution of slow acetylator mutations in the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Pharmacogenetics.* 1994; 4: 125–134.
 22. Shishikura K., et al. Novel allele containing a 190C> T nonsynonymous substitution in the N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Human Mutat.* 2000; 5: 581
 23. Ferguson R. J., et al. Cloning, expression and functional characterisation of two mutant (NAT2191 and NAT2341/803) and wild-type human polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) alleles. *Drug Metab. Dispos.* 1994; 22: 371–376.
 24. Fretland A. J., et al. Functional characterisation of human N-acetyltransferase 2 (NAT2) single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenetics.* 2001; 11: 207–215.
 25. Hickman D., et al. Enzyme kinetic properties of human recombinant arylamine N-acetyltransferase 2 allotypic variants expressed in *Escherichia coli*. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50: 697–703.

拾、圖表說明



圖一：產品外觀

晶片判讀方向			B2	rs1495741-A	B-P1-741-A1	
			C2	rs1495741-G	B-P1-741-G2	
			D2	rs1041983-C	B-P21-983-C1+3	
			E2	rs1041983-T	B-P21-983-T6	
			B3	rs1799930-G	B-P22-930-G1	
			C3	rs1799930-A	B-P22+930-A2u-5	
			D3	rs1961456-G	B-P31-456-G3	
			E3	rs1961456-A	B-P31-456-A1	
			B4	rs1112005-C	B-P32-005-C3	
			C4	rs1112005-T	B-P32-005-T1	
			A1, A6, F1, F6	●	Hybridization Positive Control	D4
F2, F5	●	β-globin	E4	○	rs2295475-A	B-P4-475-A3
A2, E6	○	Negative control	B5	●	rs1884725-G	B-P5-725-G1
			C5	●	rs1884725-A	B-P5-725-A1
			D5	●	rs2087852-T	B-P6-852-T3
			E5	●	rs2087852-C	B-P6-852-C3

圖二：抗結核藥肝毒性檢驗試劑套組晶片判讀方向

rs1495741-A	rs1495741-G	rs1041983-C	rs1041983-T	
rs1799930-G	rs1799930-A	rs1961456-G	rs1961456-A	Negative
rs1112005-C	rs1112005-T	rs2295475-G	rs2295475-A	Invalid
rs1884725-G	rs1884725-A	rs2087852-T	rs2087852-C	

圖三：抗結核藥肝毒性檢驗試劑套組晶片判讀檢驗結果

表一：抗結核病藥物肝毒風險分析檢驗試劑套組內含物規格

Item	Descriptions	Volume	Quantity	Storage Temperature
Part A	STG DNA Pol. (DNA 聚合酵素，紅色瓶蓋)	30μL	1	-20°C
	NDH PM 1 (聚合酶鏈鎖反應試劑，橘色瓶蓋)	1.2mL	1	
	NDH PM 2 (聚合酶鏈鎖反應試劑，綠色瓶蓋)	1.2mL	1	
	NDH PM 3 (聚合酶鏈鎖反應試劑，藍色瓶蓋)	1.2mL	1	
Part B	DR. Hyb Buffer (核酸雜交液)	30mL	1	2°C ~8°C
	Blocking Reagent (親合素阻斷劑)	80mL	1	
	Strep-AP (鹼磷酶標記親合劑，無色瓶蓋)	30μL	2	
	NBT/BCIP (呈色原劑，棕色瓶蓋)	0.6mL	2	
	Detection Buffer (呈色原稀釋劑)	120mL	1	
	Wash Buffer (雜交洗滌劑)	200mL	2	
	DR. NDH C8 Chip (結核肝毒風險分析檢驗試條)	8Rx	12	
	96 孔盤架 (96 Well Plate Cage)	Case	1	
	透明膠膜 (Plastic Membrane)	Piece	1	
	User's Guide (操作說明書)	Set	1	

表二：rs1495741 位點以 IVD kit 檢測法與 Direct sequence 法定序結果比較

rs1495741	IVD chip method (n=45)				Calling rate: 95.6 % Accuracy: 95.3 %
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	<i>No call</i>	
Direct sequence (n=45)	<i>AA</i>	10	1	0	1
	<i>AG</i>	0	21	0	1
	<i>GG</i>	0	1	10	0
	<i>No call</i>	0	0	0	0

表三：rs2295745 位點以 IVD kit 檢測法與 Direct sequence 法定序結果比較

rs2295745	IVD kit method (n=45)				Calling rate: 86.7 % Accuracy: 87.2 %
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	<i>No call</i>	
Direct sequence (n=45)	<i>AA</i>	4	0	0	0
	<i>AG</i>	4	12	0	2
	<i>GG</i>	1	0	18	4
	<i>No call</i>	0	0	0	0

子計畫編號: 2-3

子計畫名稱: 比較我國民眾使用不同藥商製造之結核菌素(PPD)其判讀結果
之比較

主 持 人: 彭萬誠

壹、中文摘要

研究背景：我國政府自從大力推動國家型結核病十年減半之計畫，臺灣地區，結核病的發生率已經逐漸下降，為了更進一步控制結核疫情，公共衛生的策略進入另外一個階段，以潛伏結核感染之檢查與治療為重點。

研究目的：目前我國潛伏結核感染之檢查以結核菌素皮膚試驗為標準，但是目前用於結核病接觸者檢查之結核菌素，向為仰賴單一國外藥廠進口，近來出現供貨不穩定，國際間亦出現供需失衡等問題，為及早評估選用其他替代品之評估作業，以避免因結核菌素不足而影響潛伏結核感染治療之進行。

研究方法：以健康受試者為收案對象，徵得受測者同意後，同時於左右手施注不同品項之結核菌素，對照組(手臂)使用之結核菌素為丹麥製 RT23 2TU，實驗組(手臂)則使用不同品項之結核菌素，實驗組之結核菌素有兩種(Aplisol 與 Japan BCG Laboratory)，施注後 48-72 小時內進行判讀，將判讀結果進行統計分析。

主要發現：本研究面臨主要困難在於結核菌素代理與進口，經過疾病管制署與生策中心協助下，終於由裕利公司與國光生技公司接受委託協助進口，並且已經完成人體試驗計畫審查，並且經衛生福利部食品藥物管理署與財團法人醫藥品查驗中心審查通過，進行結核菌素進口，因裕利公司無法如計畫期程進口 Aplisol 結核菌素，停止進口作業，日本 Japan BCG Lab(JBCG)公司之結核菌素順利由國光生技公司完成進口，共有 35 位健康受試者進行結核菌素測試，測試結果以配對 t 檢定分析，丹麥 SSI RT23 PPD 之結節大小平均為 $5.8\pm 0.81\text{mm}$ ，而 JBCG PPD 之結節大小平均為 $11.20\pm 0.83\text{mm}(p<0.01)$ ，兩組有明顯統計差異，若是以 10 mm 作為陽性，SSI RT23 PPD 組別有 9 位為陽性

反應(9/35; 25.7%)，而 JBCG PPD 組別有 25 位陽性反應(25/35; 71.4%)，以卡方檢定進行統計分析，兩組陽性率同樣達統計差異，其中 SSI RT23 PPD 測試之 9 位陽性反應者，同樣 JBCG PPD 測試也是陽性，注射時 SSI RT23 PPD 會有較明顯疼痛而 JBCG PPD 較無疼痛現象，同時 JBCG PPD 產生之紅腫範圍顯著大於 SSI RT23 PPD (8.64±0.83 mm vs 17.40±1.09 mm; $p < 0.01$)。

結論及建議事項：潛伏結核檢測與治療是我國未來肺結核計畫最重要的一環，藉由本研究結果，可以評估採購不同廠商結核菌素之可行性，但是目前兩家不同廠商之結核菌素測試結果有顯著之差異，需要進一步研究探討其差異原因，不建議立即使用。

關鍵詞：潛伏結核感染、結核病、結核菌素、結核菌素皮膚測試

貳、英文摘要

Objective: To compare the reaction size of skin testing with three different supplies of tuberculin purified protein derivative (PPD): Aplisol® by JHP Pharmaceuticals LLC (USA); Free-Dried Tuberculin, Purified Protein Derivative (PPD) by Japan BCG Laboratory (Japan); Tuberculin PPD RT 23 SSI by Statens Serum Institut (Denmark).

Methods: Design. The trial will be conducted between Jan 1, 2015, and Dec 31, 2015, in which each individual received 3 tuberculin skin reagents at sites assigned at random. Setting: A Medical Center in Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan. Participants: A total of 50 persons will be enrolled in this study. Intervention: Conduct simultaneous skin tests after administration of three different brands of PPD. Main Outcome: Measure Reaction size at each injection site measured by 2 investigators blinded to type of reagent.

Results: Get help from Research Center for Biotechnology and Medicine Policy (R.B.M.P) and Centers for Disease Control (CDC), R.O.C. (Taiwan), the tuberculin Aplisol and Japan BCG Lab will be imported by Zuellig Pharma Asia Pacific Ltd. and Adimmune Corporation separately. This project was approved by the Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center Institutional Review Board Moreover this project was also approved by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)/ Center for Drug Evaluation (CDE). Unfortunately, the Aplisol tuberculin cannot be imported on time by Zuellig Pharma Asia Pacific Ltd. Japan BCG Lab tuberculin was imported by Adimmune Corporation. Total 35 participants were enrolled in this study. Simultaneous tuberculin skin tests (TST) with SSI RT23 PPD and JBCG PPD were performed. The mean size of induration of TST between SSI RT23 PPD and JBCG PPD was different significantly ($5.8\pm 0.81\text{mm}$ vs $11.20\pm 0.83\text{ mm}$;

p<0.01). The mean size of erythema of TST between SSI RT23 PPD and JBCG PPD was also different significantly (8.64±0.83 mm vs 17.40±1.09 mm; *p*< 0.01). The numbers of positive reaction of TST (cutoff: 10 mm) between SSI RT23 PPD and JBCG PPD was different. (9/35; 25.7% vs 25/35; 71.4%).

Conclusion: The detection and treatment of latent TB infection is a critical step of our governmental TB control program. The results of this study can evaluate the possibility to import different supplies of tuberculin purified protein derivative for widely used tuberculin skin test. However the results of TST between SSI RT23 PPD and JBCG PPD were different significantly. It needs more investigation to evaluate the differences between SSI RT23 PPD and JBCG PPD.

Key Words: Latent tuberculosis infection, Tuberculosis, tuberculin, Tuberculin skin test

參、前言

結核病是由結核桿菌所引起的疾病，是一全球性的慢性傳染病也是全世界最重要之傳染性疾病(Ditiu, 2011)，在未開發及開發中國家尤其盛行(Lawn and Zumla, 2011; Murray et al., 2014)。在臺灣一年四季都有病例，男性發生率比女性高，老年人發生率比年輕人高。目前雖然有效的抗結核藥物已經使用超過 50 年，結核病仍是造成全球死亡人數最多的感染症疾病。自從政府開始大力推動十年減半之國家型結核病計畫，臺灣地區，結核病的發生率，已經由 2005 年的每十萬人口 72.5 人，逐年降低至 2012 年的每十萬人口 53.0 人；而結核病的死亡率，也由 2005 年的每十萬人口 4.3 人，逐年降低至 2012 年的每十萬人口 2.7 人(CDC Taiwan Tuberculosis Control Report 2013, 2014)。台灣之結核病發展，從高度盛行地區，逐漸轉為中度盛行地區，公共衛生上的策略，為了更進一步控制結核疫情，將要進入另外一個階段。

根據結核菌的感染機制，結核菌是一種好氧性的抗酸性細菌，結核病的發病可以分為兩種途徑，一種是原本潛伏在體內的結核菌再度活化導致疾病，也就是之前感染過後，結核菌一直蟄伏於體內變為「潛伏結核感染」，之後因為宿主的免疫力降低而活化造成活動性結核病；而另外一種發病的途徑則是新感染結核菌導致疾病(Warner et al., 2014)。從受到感染後到發病前的這段期間，則稱為潛伏結核感染期，一般人受到感染後，一生中約有 5—10%機會會發病，而以感染後一年內的發病機率最高，隨著時間的進程，發病機率則會遞減(Smith, 2003)。所以，大約 95%的病患第一次感染結核桿菌時，會因為身體免疫力（稱為潛伏結核感染），所以不會直接發病，但是日後可能因為再次感染而發病，只有 5%的病患第一次感染結核桿菌時，結核桿菌會透過血液與淋巴液造成肺結核或肺外結核（例如結核

性腦膜炎) (Pareek et al., 2011)。

研究證實，在結核病發生率較低的地區或國家中，大部分新診斷的結核病個案，發病的途徑是以潛伏在體內的結核菌再度活化為主。因此，隨著一個地區結核病的發生率逐漸降低，如何能讓原本蟄伏的結核菌不活化、不發病，並且積極尋找出這些感染結核菌而尚未發病的人，亦即所謂的「潛伏結核感染者(latent tuberculosis infection, LTBI)」，投予潛伏結核感染之治療，及早阻斷其發病的機會，將有效地減少新增加的結核病個案。所以，找出潛伏結核感染的個案，並進一步投予治療，是重要的防疫工作，也是未來臺灣地區公共衛生政策上控制、甚至根除結核病很重要的一環。

結核菌素是萃取自結核菌的蛋白質，全世界最早採用 OT (old tuberculin)，後來又加以改良成為 PPD (purified protein derivative)。目前廣為各國所使用的結核菌素有 PPD-S、及 PPD RT23 兩種；根據效價比較，PPD RT 2 3 2TU 所引發的反應強度與 PPD-S5TU 相當，都是經世界衛生組織認可的標準劑量；自民國 90 年 9 月 1 日起，台灣由使用 PPD RT23 1TU 改採 2TU。

目前我國潛伏結核感染之檢查以結核菌素皮膚試驗為標準，但是結核菌素之品質會嚴重影響判讀結果(Jones and Schaffner, 2001; Rangel-Frausto et al., 2001)，導致目前我國用於結核病接觸者檢查之結核菌素，仰賴單一國外藥廠進口 (TUBERCULIN PPD RT23; STATENS SERUM INSTITUT ; DENMARK)，近來更出現供貨不穩定之問題。

目前美國結核病仍是重要之傳染性疾病(Centers for Disease and Prevention, 2010)，並且積極以結核菌素皮膚試驗進行潛伏結核之檢測(2000a; 2000b)，其所使用之結核菌素皮膚試驗試劑主要是 Tubersol (Sanofi Pasteur Limited) 與 Aplisol (JHP Pharmaceuticals, LLC) 兩種試劑(purified-protein

derivative (PPD) tuberculin skin test (TST) antigen solutions 經美國 U.S. Food and Drug Administration (FDA)核准使用)，兩種試劑過去相關之研究顯示，Tubersol 和 Aplisol 兩者之間結果相近(Duchin et al., 1997; Johnson et al., 1995; Pouchot et al., 1998; Villarino et al., 1999)，另外於 1997 年曾經於 Brazil 一家教學醫院，研究 202 位醫療工作者，比較 Tubersol 和 RT23 皮膚測試差異，結果顯示兩者具有高度相關性(Teixeira et al., 2000)，目前不建議連續結核菌素皮膚試驗改變不同試劑，因為會造成偽陽性機會增加(Gillenwater et al., 2006)。

遺憾的是，美國疾病管制局於 2013 年之報告指出(Centers for Disease and Prevention, 2013a)，兩種試劑目前都面臨嚴重缺貨問題，造成各州無足夠之試劑進行檢測(Centers for Disease and Prevention, 2013b)，國際間亦出現供需失衡等問題，雖然目前持續有新的結核菌素皮膚測試劑在發展(Aggerbeck et al., 2013; Al Jahdali et al., 2013; Hernandez-Garduno and Huitron Bravo, 2013; Hung et al., 2013; Shakak et al., 2013; Tat et al., 2005)，為避免因結核菌素不足而影響我國潛伏結核感染治療之進行，應該及早評估選用其他替代品。

本研究希望比較我國民眾使用不同藥商製造之結核菌素(PPD)其判讀結果之比較，藉由本研究結果，提供我國潛伏結核感染檢測實行之參考。

肆、材料與方法

I. 研究設計

本研究分析不同製造商之結核菌素之結核菌素皮膚測試人體試驗，將於人體試驗倫理委員會通過後，進行收案。

II. 資料收集

1. 以 20 歲以上之健康受試者為收案對象，包括健康照顧者(門診與住院之護理師)，徵得受測者同意後，同時於左右手施注不同品項之結核菌素。徵得受測者同意後，進行基本資料記錄(宿主因素、卡介苗接種、臨床評估等)。
2. 記錄包括評估下列受測者個別因素(會使 PPD 反應減弱)，例如高齡、營養不良、惡性腫瘤、重症或急性進行性結核(粟粒性結核，結核性腦膜炎，重度肺結核)、使用藥劑(副腎上腺皮質素，制癌製劑，免疫抑制劑)中、病毒感染症(如麻疹，HIV，流行性感感冒感染)、近期疫苗注射等。
3. 有下列任何一種情況時，不收案(不進行結核菌素測驗): 罹患嚴重疾病或急性熱病，發燒者; 全身或局部性皮膚病(皮膚疹); 過去作結核菌素測驗時，測驗部位呈現水泡、壞死等強烈反應。
4. 結核菌素皮膚測驗 (TST): 同時於左右手施注不同品項之結核菌素。對照組(手臂)使用之結核菌素為丹麥製 PPD RT23 2TU，劑量 2 tuberculin unit (TU)/0.1 mL，實驗組(手臂)則使用不同品項之結核菌素。
5. 實驗組之結核菌素有兩種(Aplisol 與 Japan BCG Laboratory)。
6. 測驗(Mantoux test)與判讀技術: 施注後 48-72 小時內進行判讀反應硬結。判讀人員為依規範受過訓練之工作人員。

7. 將判讀結果進行統計分析。
8. 收案數：以 Tow tail power: 0.8 $\alpha=0.05$ 進行分析，若是左右手檢查之差距 1 mm，要達 mean Diff S.D. 2 之差距，至少需要收案數為 35 人。考量退出率，進一步增加收案人數，每種對照組至少應有的收案下限為 45 人，預期收案數為 50 人。

III. 使用之結核菌素來源（菌株）

結核菌素：

1. TUBERCULIN PPD RT23 衛署菌疫輸字第 000736 號（廠牌與產地：STATENS SERUM INSTITUT - DENMARK; 代理商：國光）商品名：TUBERCULIN PPD RT23 SSI 30T.U./1.5ML 許可證：K000736-XXX
2. Aplisol: Aplisol (JHP Pharmaceuticals, LLC)
3. Japan BCG Laboratory: Freeze-Dried Tuberculin, Purified Protein Derivative(PPD)

IV. 結核菌素保管與應用：

（一）保管：

1. 保冷：應保存在 2 至 8°C 之電冰箱內，於工作進行中，亦需放置在裝有冰寶或冰塊之保冷罐或保冷杯內。
2. 避光：不可接受直接光線曝曬。
3. 有效時間：目前使用之丹麥製 RT23 2TU PPD，有效期限為製造日起 3 年內；惟一旦開瓶，24 小時後不論是否用完應即銷毀丟棄。

（二）使用注意事項：

1. 注射時應使用結核菌素及卡介苗專用的 0.5cc 或 1cc 附 26-28G 針頭塑膠拋棄式空針。
2. 取用時應先檢視製造日期及失效日期，瓶蓋是否嚴密，有無沈澱或結絲現象。
3. 瓶塞以酒精消毒，應俟酒精乾後始可抽取藥液。
4. 以針頭抽取藥液時，每次儘量刺同一針孔，注意確實已抽取 0.1cc 藥液。
5. 注射部位用酒精消毒時，應靜待酒精完全乾後再行測驗。
6. 注射部位不要揉擦。

(三) 結核菌素測驗方法：

1. 注射部位：左前臂掌側中點，注意避開血管。
2. 注射方法：用皮內注射法，又稱曼陀氏測驗 (Montoux test)，注射針頭之斜面向上，與皮膚成一平面刺入，不可太深，以免誤判反應結果。
3. 注射劑量：每次注入量為 0.1 cc，可在注射部位呈現一個 8 mm 直徑的白色隆起，目前所用丹麥製 PPD 劑量為 0.04 mcg 相當於 2TU。

(四) 結核菌素測驗反應判讀：

1. 判讀時間：注射後 48-72 小時。
2. 判讀方法：用右手食指輕摸反應硬結 (induration) 之邊緣，以公厘 (mm) 尺測量其橫徑 (即與前臂長徑垂直方向之長度)，並以測量出之反應硬結橫徑為判讀基準。
3. 判讀結果依下列對象、條件進行判斷：
指標個案之接觸者：

(1) $\geq 10\text{mm}$ 者為陽性； $< 10\text{mm}$ 者為陰性。

(2) 接觸者如為人類免疫不全病毒感染，或惡性疾病（惡性腫瘤），或器官移植，或其他免疫功能不全病患， $\geq 5\text{mm}$ 作為陽性； $< 5\text{mm}$ 者為陰性。

4. 判讀結果記錄：

陰性反應用除號 (\div) 表示，如陰性反應為 4mm 應記為 $\div 4$ 。陽性反應用加號 (+) 表示，如陽性反應為 13mm 則記為 $+13$ ；反應硬節上出現小水泡時，在反應大小後加記 V，例如陽性反應為 21mm 有水泡則記錄為 $+21\text{V}$ ；有大水泡者，加註 B，例如陽性反應為 32mm 有大水泡則記錄為 $+32\text{B}$ 。反應大而有水泡者，將用消毒空針抽出水液，並且用消毒紗布覆蓋固定之，以免抓破及受染。(V:vesicle, B: bulla)

(五) 分析方法

1. 分析收案特性(性別、年齡、疾病史、藥物史、卡介苗注射等等)
2. 皮膚測試結果分析：分析此三家不同廠牌之結核菌素皮膚測試結果 (mm) 差異程度。
3. 成本分析：分析此三家不同廠牌之結核菌素皮膚測試之藥物成本。
4. 藥物注射分析：分析此三家不同廠牌之結核菌素臨床檢測使用與保存之差異分析。

伍、結果

本研究進行分成五步驟進行(5大目標)

- I. 藥品進口(需要時間:不一定)
- II. IRB 申請作業(一般需要時程: 2-3 個月)
- III. TFDA/CDE 申請(一般需要時程: 2-3 個月)
- IV. 受試者招募參與試驗
- V. 結果分析與發表

結核菌素

控制組: 台灣: SSI RT23 (2TU)(丹麥製; 國光生技代理)

實驗組:

Aplisol (5TU): 美國 FDA 核可使用 (JHP Pharmaceuticals, LLC)

JBCG tuberculin PPD(2.5 TU) (Japan BCG Laboratory)

目標(1) 藥品進口

1. Tubersol: 台灣 Sanofi 公司: 無意願進口, 若是需要進口, 要求最低進口量 2000 支, 已通過疾管署核准變更今年度不執行此藥品評估。
2. Aplisol (JHP Pharmaceuticals LLC): 經由 Novartis 公司協助, 於 5 月底, 方徵得裕利公司同意代為進口 Aplisol 結核菌素, 經多次聯繫與討論, 裕利公司要求取得 TFDA 進口同意書, 並且要完成預付款後, 方才同意進口 Aplisol 試劑, 生策中心同意代墊預付款項, 於 104 年 12 月 10 日於疾管署召開期末審查會議前, 多次與裕利公司聯繫, 表示本研究因為時間緊迫, 必須於 104 年 12 月底前完成本計畫, 請裕利公司與瑞士公司聯繫進口時間, 運送所需時程, 原本預估約需一個月運送時間, 請裕利公司與瑞士公司協調改以航空方式運送, 裕利公司表示經與瑞士公司聯繫後, 同意改以航運方式運送, 只需要三天時間, 於 104 年 12 月 14 日將 TFDA 進口同意函送交裕利公司, 於 104 年 12 月 15 日

生策中心將款項匯款至裕利公司，但是裕利公司卻於 104 年 12 月 17 日回覆表示，美國與瑞士公司因為耶誕節與新年假期不願意出貨，必須於 105 年 1 月之後才會出貨，故請裕利公司退款，停止 AplsioI 結核菌素進口。

3. Japan BCG Lab 公司：經由疾管署/生策中心協助，國光生技公司同意協助進口，於 6 月中，國光生技公司至日本與 Japan BCG Laboratory 原廠討論後，原廠方同意進口，但是必須進一步討論試驗之計畫書，日方將進行 IRB 審查。經國光生技施經理協助，日方安排於 104 年 12 月 21 日傍晚起飛晚上抵達班機，於 104 年 12 月 22 日辦理通關與運輸至三總作業。Japan BCG lab PPD 結核菌素順利如計畫於 104 年 12 月 22 日送至三軍總醫院。
4. 控制組之丹麥 SSI RT23PPD 結核菌素已經完成向國光生技公司之採購作業。

目標(2) 人體試驗計畫審查 IRB

1. 已經完成人體試驗計畫審查，並且依照與 Japan BCG Lab 公司討論後修改之計畫書進行人體試驗計畫修改。
2. Japan BCG Laboratory 公司針對結核菌素施打方式有疑慮，主要是擔心同一手臂施打兩種結核菌素可能造成干擾，雖然過去研究文獻有同時施打四種結核菌素之報告，為了減少可能之干擾因子，本研究之結核菌素將改成各手臂只施打一種結核菌素，皆以 SSI RT23 PPD 做為比較基準進行分析。
3. 主要修改內容為將三種結核菌素注射，改成一人只接受兩種結核菌素，一手只注射一種結核菌素，但是增加受試者人數，從 50 人增加至 70 人，(修改後) 包括招募 70 位之 20 歲以上健康受試者，進行結核菌素皮膚試驗(TST)，並將判讀的結果進行統計分析。(修改後) 同時於受試者的左右手施注單一不同品項之結核菌素；對照組手臂使用之結核菌

素為丹麥製 SSI RT23 (2TU); 實驗組手臂使用 Aplisol (5TU)(35 位受試者)或 Japan BCG Laboratory PPD(2.5 TU)(35 位受試者)之一種結核菌素，施注後 48-72 小時內進行判讀。

目標(3) 衛生福利部食品藥物管理署與財團法人醫藥品查驗中心審查 (TFDA/CDE)

1. 於 104 年 11 月 20 日完成衛生福利部食品藥物管理署與財團法人醫藥品查驗中心審查第一階段審查。
2. 於 104 年 12 月 01 日醫院收到衛生福利部食品藥物管理署與財團法人醫藥品查驗中心審查公文。
3. 於 104 年 12 月 02 日立即回覆審查意見，將公文發文至衛生福利部食品藥物管理署與財團法人醫藥品查驗中心審查 TFDA/CDE 。
4. 於 104 年 12 月 14 日收到 TFDA 審查通過證明與進口同意函，立即將進口同意函送交裕利公司與國光生技公司辦理進口作業。

目標(4) 受試者招募參與試驗

1. 已經依照計畫進行受試者招募與簽署受試者同意書，招募人數已經達 70 人。
2. 因為目前只進口一種結核菌素，最終參與試驗之受試者共計有 35 位。

目標(5) 結果分析與發表

1. 受試者人數 35 人。
2. 結核菌素: 控制組: 台灣: SSI RT23 (2TU)(丹麥製; 國光生技代理); 實驗組: JBCG tuberculin PPD(2.5 TU) (Japan BCG Laboratory)
3. 受試者分析:
 - (A) 男性 5 人，女性 30 人。
 - (B) 年齡: 平均年齡 27 歲 (21-50 歲)

- (C) 身高: 平均 161 公分 (143-176 公分)
- (D) 體重: 平均 57 公斤 (44-73 公斤)
- (E) BMI: 平均 21.6 (17.9-28.5)
- (F) 職業: 護理師(30 人; 工作年資: 平均 3.3 年; 0.1-13 年; 工作地點: 胸腔病房); 呼吸治療師(1 人); 護佐(1 人); 研究助理(3 人)

4. 測試結果:

- (A) 結節大小分析 (主要分析值): 以配對 t 檢定分析, 丹麥 SSI RT23 PPD 之結節大小平均為 $5.8 \pm 0.81 \text{ mm}$, 而 JBCG PPD 之結節大小平均為 $11.20 \pm 0.83 \text{ mm}$ ($p < 0.01$), 兩組有明顯統計差異。
- (B) 紅腫範圍分析(次要分析): JBCG PPD 產生之紅腫範圍顯著大於 SSI RT23 PPD ($8.64 \pm 0.83 \text{ mm}$ vs $17.40 \pm 1.09 \text{ mm}$; $p < 0.01$)。
- (C) 陽性反應比例(次要分析): 若是以 10 mm 作為陽性, SSI RT23 PPD 組別有 9 位為陽性反應(9/35; 25.7%), 而 JBCG PPD 組別有 25 位陽性反應(25/35; 71.4%), 以卡方檢定進行統計分析, 兩組陽性率同樣達統計差異, 其中 SSI RT23 PPD 測試之 9 位陽性反應者, 同樣 JBCG PPD 測試也是陽性。
- (D) 副作用分析: 注射時疼痛現象, 注射時 SSI RT23 PPD 會有較明顯疼痛感, 而 JBCG PPD 無明顯疼痛現象。

陸、討論

1. 藥品代理商進口結核菌素意願低，導致本計畫之進行受影響，進而連帶影響後續之人體試驗審查(IRB)申請作業與藥品進口審查作業(TFDA)，使進度未能符合預期之期程進行。
2. 受試者招募進行順利，參加者意願高，但是目前只有 35 人進行差異分析，尚無法進行性別差異分析，或是年齡分析等，需要更進一步納入更多受試者。
3. 於結節大小分析發現丹麥 SSI RT23 PPD 之結節大小平均為 5.8 ± 0.81 mm，而 JBCG PPD 之結節大小平均為 11.20 ± 0.83 mm($p < 0.01$)，兩組有明顯統計差異，造成差異之原因，主要應是結核菌素差異所造成，同時 SSI RT23 PPD 是施打 2 T.U，而 JBCG PPD 是施打 2.5 T.U.
4. Japan BCG Lab 公司希望本次結果可以提供 Japan BCG Lab 參考使用，但是本次施打是 Japan BCG Lab 出口使用之結核菌素(判讀標準和 SSI RT23 PPD 相同，都是以結節大小，不包含紅腫範圍)，並非是日本當地使用之結核菌素(判讀標準包含紅腫範圍)，可能需要與 Japan BCG Lab 討論差異原因。
5. 雖然本次使用是 Japan BCG Lab 出口使用之結核菌素，判讀時不包含紅腫範圍，但是測試結果發現，JBCG 組造成之紅腫較大。
6. 受試者接受結核菌素注射時，表示有一邊會有明顯疼痛現象，經分析發現，是注射時 SSI RT23 PPD 會有較明顯疼痛感，而 JBCG PPD 無明顯疼痛現象。
7. 兩組陽性反應比例，以結節大小 10 mm 以上作為陽性標準時，SSI RT23 PPD 組別有 9 位為陽性反應(9/35; 25.7%)，而 JBCG PPD 組別有 25 位陽性反應(25/35; 71.4%)，以卡方檢定進行統計分析，兩組陽性率同樣達統

- 計差異，其中 SSI RT23 PPD 測試之 9 位陽性反應者，同樣 JBCG PPD 測試也是陽性，目前缺少陽性對照組，無法評估其敏感度或是專一度，受試者中有一位是過去確診肺結核者，曾經接受抗結核藥物治療者，其結核菌素測試兩者都是陽性反應。
8. 成果效益分析（可提供防疫施政參採），目前我國潛伏結核感染之檢查以結核菌素皮膚試驗為標準，使用之結核菌素，仰賴單一國外藥廠進口，近來出現供貨不穩定之問題，本研究結果可提供我國與其他國家潛伏結核感染檢測實行之參考，但是目前結果顯示兩家不同廠牌之結核菌素結果差異明顯，建議應該更進一步分析差異原因後，才能考慮使用另一結核菌素進行測試。
 9. 潛伏結核之檢測，採取 TST 或是 IGRA 試劑，經濟效益分析如何等議題，仍需要進一步討論。
 10. 成果效益（社會與國際效益）：臨床應用效益：本研究結果可以瞭解日本與美國潛伏結核測試使用之結核菌素與本國之差異。在社會與國際效益：本研究結果可以提供世界各國選擇結核菌素進行潛伏結核測試之參考，同時可以展現我國於肺結核防疫之成果與貢獻。希望本次結果可以提供全世界肺結核防治之參考。

柒、結論與建議

潛伏結核檢測與治療是我國未來肺結核計畫最重要的一環，藉由本研究結果，可以評估採購不同廠商之結核菌素可行性，提供我國未來大規模進行潛伏結核檢測與治療之參考，但是目前兩家不同廠商之結核菌素測試結果有顯著之差異，需要進一步研究探討其差異原因，不建議立即使用。

捌、計畫重要研究成果及具體建議

1. 本研究結果可了解美國與日本潛伏結合檢測試劑之鑑別度差異，作為本國參考，但是目前日本 JBCG PPD 與本國使用 SSI RT23 PPD 結果有明顯差異，需要進一步研究探討，不宜立即使用。
2. 為了快速因應未來傳染病防治之需要，建構整合藥品採購模式，整合跨單位政府機構合作機制，加速藥品採購流程，可隨時面對新興傳染病之挑戰。

表一、結核菌素測試結果一覽表

項目	SSI RT23 PPD		Japan BCG Lab PPD	
受試者編號	結節 (mm)	紅腫 (mm)	結節 (mm)	紅腫 (mm)
1	0	5	15	20
2	12	12	15	16
3	11	16	15	22
4	2	15	10	25
5	5	10	12	28
6	7	10.5	6.5	17
7	0	0	0	10
8	0	5	6	18
9	4	8	8	15
10	0	0	8	10
11	7	7	17	17
12	3	4	7	10
13	5	7	15	20
14	10	14	11	20
15	4	4	12	18
16	17.5	19	17.5	30
17	12	14	17	25
18	6	7	10	12
19	0	6	6	7
20	3	8	16	18
21	0	3	2	5
22	10	10	12	12
23	3	4	15	15
24	5	8	10	20
25	15	15	20	30
26	12	13	12	20
27	7	7	7	17
28	8	13	10	18
29	12	18	11	19
30	3.5	8	15	16
31	0	6	11	21
32	7	7	17	18
33	0	1	0	3
34	9	11	15	25
35	3	7	11	12

表二、結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test, TST)結果差異分析

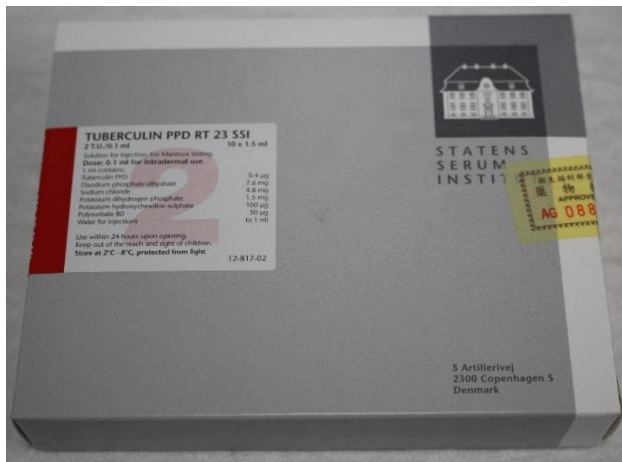
表二：結核菌素皮膚試驗結果差異分析 (paired t test)			
	SSI RT23 PPD	Japan BCG Lab PPD	
	Mean±SE	Mean±SE	p
結節 (mm)	5.8±0.81	11.20±0.83	<0.01
紅腫 (mm)	8.64±0.83	17.40±1.09	<0.01

表三、結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test, TST)陽性率分析

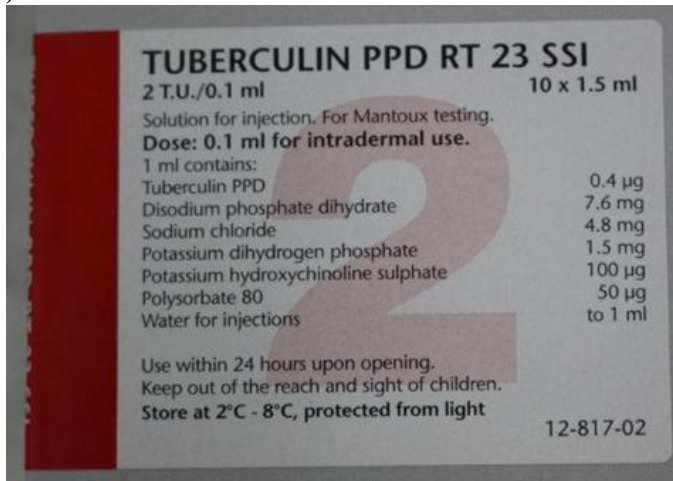
表三：結核菌素皮膚試驗陽性率分析(卡方檢定; 以 10mm 為切點)			
	Japan BCG Lab PPD		
SSI RT23 PPD	<10mm	≥10mm	p
<10mm	10 (38.5%)	16 (61.5%)	0.029
≥10mm	0 (0)	9 (100%)	

圖一、SSI RT23 結核菌素

(A)



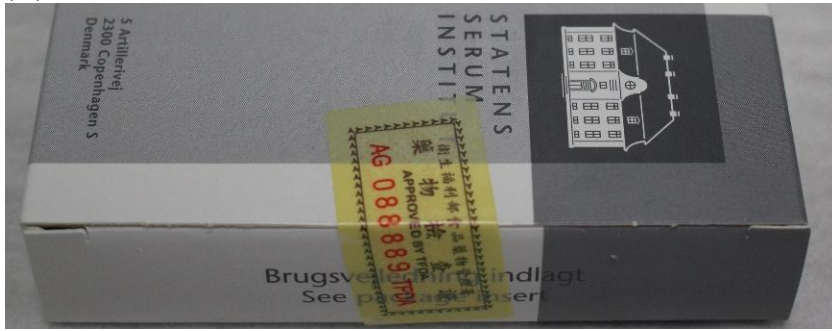
(B)



(C)

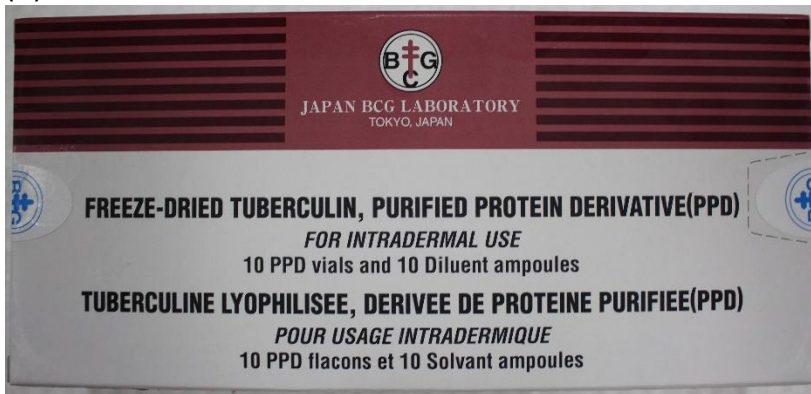


(D)

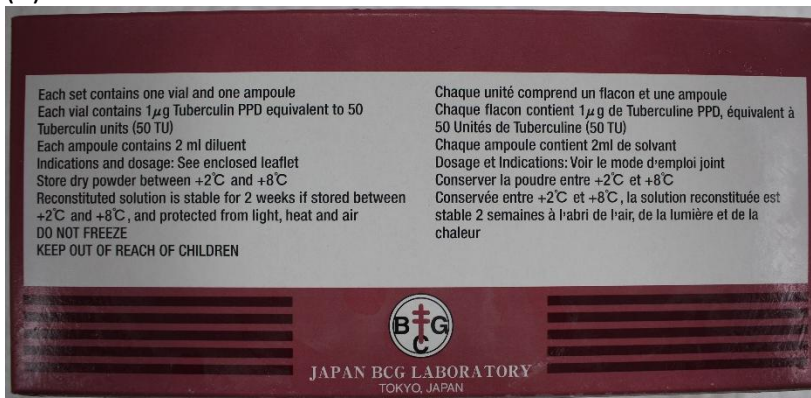


圖二、JAPAN BCG Lab 結核菌素

(A)



(B)



(C)



(D)

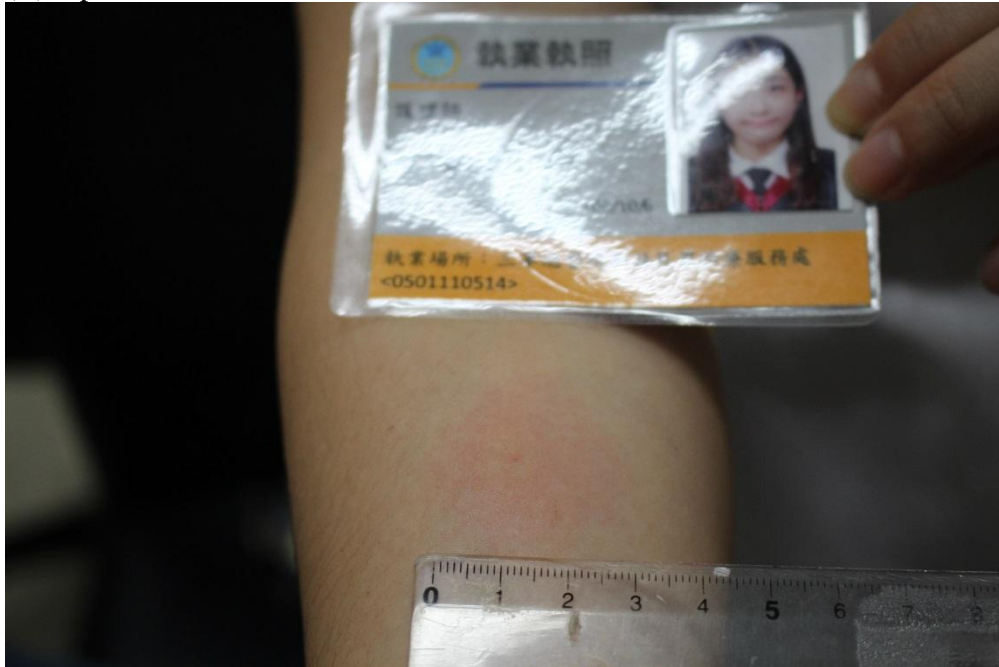


圖三、結核菌素皮膚試驗陽性圖

(A) RT23 SSI



(B) Japan BCG Lab PPD



玖、參考文獻：

1. CDC. Taiwan Tuberculosis Control Report 2013 (2014)
2. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 49, 1-51. (2000a).
3. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161, S221-247. (2000b).
4. Aggerbeck, H., Giemza, R., Joshi, P., Tingskov, P.N., Hoff, S.T., Boyle, J., Andersen, P., and Lewis, D.J. : Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of M. tuberculosis infection. *PloS one* 8, e64215. (2013).
5. Al Jahdali, H., Ahmed, A.E., Balkhy, H.H., Baharoon, S., Al Hejaili, F.F., Hajeer, A., Memish, Z., Binsalih, S., and Al Sayyari, A.A. : Comparison of the tuberculin skin test and Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-G) test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in dialysis patients. *Journal of infection and public health* 6, 166-172. (2013).
6. Centers for Disease, C., and Prevention. Decrease in reported tuberculosis cases - United States, 2009. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 59, 289-294. (2010).
7. Centers for Disease, C., and Prevention. Extent and effects of recurrent shortages of purified-protein derivative tuberculin skin test antigen solutions - United States, 2013. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62, 1014-1015. (2013a).
8. Centers for Disease, C., and Prevention. National shortage of purified-protein derivative tuberculin products. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62, 312. (2013b)
9. Ditiu, L. : A new era for global tuberculosis control. *Lancet* 378, 1293. (2011).
10. Duchin, J.S., Jereb, J.A., Nolan, C.M., Smith, P., and Onorato, I.M. : Comparison of sensitivities to two commercially available tuberculin skin test reagents in persons with recent tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 25, 661-663. (1997).
11. Gillenwater, K.A., Sapp, S.C., Pearce, K., and Siberry, G.K. : Increase in tuberculin skin test converters among health care workers after a change from Tubersol to Aplisol. *American journal of infection control* 34, 651-654. (2006).
12. Hernandez-Garduno, E., and Huitron Bravo, G.G. : The predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test: what about those not vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin? *Chest* 143, 1514-1515. (2013).

13. Hung, W.T., Lee, S.S., Sy, C.L., Wu, K.S., Chen, J.K., Tsai, H.C., and Chen, Y.S. : Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi.* (2013).
14. Johnson, J.L., Nyole, S., Shepardson, L., Mugerwa, R., and Ellner, J.J. : Simultaneous comparison of two commercial tuberculin skin test reagents in an area with a high prevalence of tuberculosis. *The Journal of infectious diseases* 171, 1066-1068. (1995).
15. Jones, T.F., and Schaffner, W. : A test of tuberculin quality: tried and true or tired and tattered? *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 22, 479-480. (2001).
16. Lawn, S.D., and Zumla, A.I. : Tuberculosis. *Lancet* 378, 57-72. (2011).
17. Murray, C.J., Ortblad, K.F., Guinovart, C., Lim, S.S., Wolock, T.M., Roberts, D.A., Dansereau, E.A., Graetz, N., Barber, R.M., Brown, J.C., et al. : Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384, 1005-1070. (2014).
18. Pareek, M., Watson, J.P., Ormerod, L.P., Kon, O.M., Woltmann, G., White, P.J., Abubakar, I., and Lalvani, A. : Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: a multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. *The Lancet infectious diseases* 11, 435-444. (2011).
19. Pouchot, J., Grasland, A., Coste, J., and Vinceneux, P. : Sensitivities of the commercially available tuberculin skin test reagents in persons with recent tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 27, 408-409. (1998).
20. Rangel-Frausto, M.S., Ponce-De-Leon-Rosales, S., Martinez-Abaroa, C., and Haslov, K. : Tuberculosis and tuberculin quality: best intentions, misleading results. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 22, 481-484. (2001).
21. Shakak, A.O., Khalil, E.A., Musa, A.M., Salih, K.A., Bashir, A.E., Ahmed, A.H., Idris, F.E., Elhassan, A.M., and Tuberculosis Research, G.S. : Prevalence of latent tuberculosis infection in Sudan: a case-control study comparing interferon-gamma release assay and tuberculin skin test. *BMC public health* 13, 1128. (2013).
22. Smith, I. : Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clinical microbiology reviews* 16, 463-496. (2003).
23. Tat, D., Polenakovik, H., and Herchline, T. : Comparing interferon- gamma release assay with tuberculin skin test readings at 48-72 hours and 144-168 hours with use of 2

- commercial reagents. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40, 246-250. (2005).
24. Teixeira, L., Maciel, E., Dutra, M.E., Perkins, M.D., Johnson, J.L., and do Valle Dettoni, V. : Simultaneous comparison of reactivity to purified protein derivative RT-23 and Tubersol in health care workers in Vitoria, Brazil. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 4, 1074-1077. (2000).
25. Villarino, M.E., Burman, W., Wang, Y.C., Lundergan, L., Catanzaro, A., Bock, N., Jones, C., and Nolan, C. : Comparable specificity of 2 commercial tuberculin reagents in persons at low risk for tuberculous infection. *JAMA* 281, 169-171. (1999).
26. Warner, D.F., Koch, A., and Mizrahi, V. : Diversity and disease pathogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends in microbiology*. (2014).

子計畫編號: 3-1

子計畫名稱: 低副作用抗結核藥物之研究與開發

主 持 人: 林德宇

壹、摘要

研究目的:

因目前市面上之含 isoniazid 抗結核藥物單複方均有肝毒性副作用，且先期計畫成果顯示，目前台灣市面上之台廠 isoniazid/rifampin 二合一藥品體外溶離與體內 BE 試驗結果皆不合法規規定，故本團隊欲發展一無肝毒性副作用之抗結核病新藥，將先前研究中選取抑制 CYP2E1 酵素活性的賦形劑 HUCHE30 加入並與 GMP 藥廠合作，完成符合新藥查驗登記法規規定之溶離度、含量、安定性等試驗之成品製劑，與 WHO 建議之對照品 (Rifinah®) 進行健康受試者之生體相等性試驗。

研究方法:

本計畫以去年之研究為基礎，依據處方 006 進行最佳化與藥品之 GMP 製造，委託製造包含含量分析，LOD，LOQ 與溶離方法之分析確校，原料檢驗，GMP 製造批次之半成品檢驗，膜衣工程，成品檢驗與溶離比對依據國內及美國藥典所規範之溶離度試驗要求事項，檢驗無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一 GMP 製造品是否符合藥典規範之品質標準。以此製造批次進行臨床試驗即為比較國內友霖生技公司所製造的二合一複方藥物 OPTB00201 與義大利 GRUPPO LEPETIT S.R.L. 藥廠所生產的 Rifinah® 是否具有生體相等性。

主要發現:

1. GMP製造批次之物化性質

將主成分與賦形劑之粉末互相混和經過造粒打錠後成為橘黃色橢圓形雙凸含 RD22 字樣之藥錠十萬粒。其重量約 844.6 mg，直徑 18.65 mm，硬度 25.18 kp，水含量 2%，崩散度 5'30''-6'10''。與對照藥 Rifinah 比較性質皆為非常接近。

2. GMP製造批次，isoniazid與rifampin之溶離結果

於 0.1N HCl 中比較 GMP 製造品與原廠對照 Rifinah 的溶離結果(各 N=3)，可知 isoniazid 與 rifampin 和對照藥相比溶離曲線皆相似，且於 45 分鐘時的溶離度皆符合藥典規定。於 pH 4.5 與 pH 6.8 的 buffer medium 中比較 GMP 製造品與原廠對照 Rifinah 的溶離結果(各 N=3)，可知 isoniazid 與 rifampin 和對照藥相比於 0-90 分鐘時的溶離相似度(F2)皆超過 50，符合 BE study 試驗用藥之規定。

3. 低肝副作用 isoniazid / rifampin 製劑於人體生體相等性試驗

低肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一 GMP 製造批次符合藥典規範之品質標準與 BE study 試驗用藥規定，預計以此與 WHO 建議之對照品 Rifinah 進行至少 14 人之生體相等性試驗。依照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則，本研究目前已招募 16 名健康受試者並依試驗計畫順利完成 14 人之試驗，取得各採血點與完成 14 人之血中濃度分析，結果顯示 OPTB00201 之 Isoniazid 與 Rifampin 曲線下總面積 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 之對數值 90%信賴區間上下限皆已達生體相等性試驗法規規定之 80% - 125% 即(0.80, 1.25)以內之規定。

結論及建議:

本年度之二合一抗結核低肝副作用 isoniazid / rifampin 製劑，已執行 14 人之低肝副作用 isoniazid / rifampin 製劑生體相等性試驗，且生體相等性分析結果皆符合法規規定。本計畫成果將可輔導國內藥廠製

造體外溶離與體內 BE 試驗皆符合國際標準之無肝毒性
isoniazid/rifampin 二合一成品，提供安全又有效的台廠抗結核藥物，
以供防疫施政參考。

關鍵詞: tuberculosis (TB), isoniazid, rifampin, bioequivalence study

貳、Abstract

Isoniazid, also known as isonicotinylhydrazine, is one of the first-line medications in prevention and treatment of tuberculosis. According to the previous studies, current anti-tuberculous brand drugs containing isoniazid in the market, either single compound or fixed-dose combinations could cause hepatotoxicity. In a survey on the quality and variation of frequently used anti-tuberculosis drugs in Taiwan, the *in vitro* dissolution test and *in vivo* bioequivalence study results of isoniazid/rifampin bioequivalence products which made in Taiwan companies are not complied with the the Chinese and the United States Pharmacopoeia standard quality monitoring requirements. On the basis of discovered CYP2E1 and amidase inhibitors from our lab, we developed a none hepatotoxicity anti-tuberculous drug. Under the cooperation with GMP pharmaceutical company, we complete a product formula which fitted in NDA requirements including dissolution, content and stability tests. In the content studies, the weight, diameter, hardness and disintegration of the GMP batch was similar to the WHO suggested Rifinah. In the dissolution profile studies, GMP batch was closer to the Rifinah's profile in 0.1N HCl, pH 4.5 and pH 6.8 dissolution buffers. The bioequivalence study compared the GMP batch we made to the drug that WHO suggested in 14 healthy subjects was completed and the isoniazid / rifampin blood concentration was analyzed by LC-MSMS. The results showed that the isoniazid and rifampin blood concentration total area under the curve AUC_{0-24hr}, AUC_{0-inf} and C_{max} between OPTB00201 and Rifinah were compliance to the bioequivalence legislation 90% CI upper and lower limits 80% - 125 % (0.80 , 1.25).

Key words: tuberculosis (TB), isoniazid, rifampin, bioequivalence study

參、前言

根據世界衛生組織(WHO)估計，全球大約有三分之一的人口感染肺結核，每年約有八百萬新增病例；而台灣新登記的肺結核病患人數最近幾年也不停爬升，每十萬人口有六十多人感染肺結核，但其中只有大約四分之三的人接受完整治療；根據衛生署的統計，台灣每天至少有 4.2 個人死於肺結核；在這麼多接受肺結核藥物治療的病患中，臨床上最常見的藥物副作用即為肝毒性和神經系統病變(如：聽神經和視神經病變)，其中又以肝毒性最為常見。再加上台灣又是 B 型及 C 型肝炎的盛行區，感染肺結核之肝炎患者也不在少數，因此在這些病患身上所可能發生的肝毒性是吾人不可忽視的醫源性疾病。

異菸鹼醯胺(isoniazid)是目前最常用的單一抗結核藥物，在 10-20% 的病患中，可察覺到肝功能異常(Steele et al., 1991)。Isoniazid 併用立復黴素(rifampin)時，發生肝毒性的機率可增加為 2.7 倍，導致肝毒性發生機率增加的可能機轉為：(1) rifampin 誘發細胞色素 P450 2E1 的活性，使更多的乙醯化聯胺氧化成具有肝毒性的分子(Argekar et al., 1996; Huang et al., 2003)；(2) rifampin 誘發醯胺水解酶的活性，使得更多 isoniazid 水解成有毒性的聯胺(Sarma et al., 1986)。

本實驗室已使用不同賦型劑或已知安全純成分對細胞色素 P450 2E1 抑制與 amidase 抑制劑的探討，考慮安全性及製劑可行性，在篩選出的有效 CYP2E1 抑制劑與 amidase 抑制劑中，選取一賦形劑 HUCHE030，作後續之研發。在過去一系列動物及人體健康受試者實驗中，成功證實此賦形劑 HUCHE030，可有效去除 INH 及其他抗結核藥物造成之肝毒性，且以 FDA 建議之 CYP2E1 專一性受質 Chlorzoxazone 作為 CYP2E1 體內活

性測定標的藥物，在人體內證實 HUCHE030 確實有抑制 CYP2E1 之作用，但不會影響 INH 等抗結核藥物之血中濃度，亦即賦形劑 HUCHE030 可有效去除 INH 等抗結核藥物之肝毒性副作用而不會影響其療效。

因目前市面上之含 isoniazid 抗結核藥物單複方均有肝毒性副作用，且先期計畫成果顯示，目前台灣市面上之台廠 isoniazid/rifampin 二合一藥品體外溶離與體內 BE 試驗結果皆不合法規規定，故本團隊欲發展一無肝毒性副作用之抗結核病新藥，將先前研究中選取抑制 CYP2E1 酵素活性的賦形劑 HUCHE30 加入並與 GMP 藥廠合作，完成符合新藥查驗登記法規規定之溶離度、含量、安定性等試驗之成品製劑，與 WHO 建議之對照品(Rifinah[®])進行健康受試者之生體相等性試驗。

肆、材料與方法

1. isoniazid/rifampin 二合一抗結核藥物之打錠與生產

將isoniazid與rifampin分別進行主成分與賦形劑之粉體混和，調製造粒液，造粒並去團塊後進行最終混和，並以內徑 = 18.65 x 8.1 mm; 橢圓形雙凸並具有RD22字樣的模具打錠，錠片規格為820 mg ±5% (779 mg ~ 861 mg)。配置膜衣溶液並過篩網，將錠片置入膜衣機，以pan轉速0.7 rpm間歇性運轉預熱到入風溫度約50±5°C後，開始將膜衣懸浮液包覆於錠片上並乾燥20分鐘。

2. GMP製造藥溶離試驗

分別將標準品，試驗藥與對照藥置於0.1N, pH 4.5, pH 6.8之900 ml溶媒中，分別以溶離機100 rpm與50 rpm進行45分鐘與90分鐘之溶離測試。

(1) 按下述方法測計異菸鹼醯肼 (C₆H₇N₃O) 之量：

異菸鹼醯肼標準品溶液—取異菸鹼醯肼對照標準品66 mg，精確稱定，置100-mL 容量瓶中，加0.1N 鹽酸溶解並加至容量混合之。移動相溶媒—取水：磷酸鹽緩衝液：甲醇 (850：100：50) 混液。經過濾及脫氣處理，必要時其混合比例可予調整。層析裝置—液相層析裝置，具波長254-nm 檢測器，4.0-mm×30-cm 層析管，充填10µm 十八矽烷鍵結多孔性矽石或陶瓷微粒，移動相溶媒流速每分鐘約1.5mL。測定法—取標準品溶液及檢品溶液等量 (約50µL)，分別注入層析裝置層析之，記錄其層析圖譜，測計異菸鹼醯肼之波峯值，計算其溶離量。容許範圍—於四十五分鐘時程內所溶離C₄H₅N₄O₁₂ 不得少於誌含量之75% (Q)，所溶離C₆H₇N₃O，不得少於標誌含量之80% (Q)。

(2) 按下述方法測計立汎黴素 (C₄H₅N₄O₁₂) 之量：

磷酸鹽緩衝液—取磷酸氫二鉀15.3g，磷酸二氫鉀80.0g，置1000-mL 容

量瓶中，加水溶解並加至容量，混合之。標準儲備液—取立汎黴素對照標準品約66mg，精確稱定，置200-mL 容量瓶中，加0.1N 鹽酸10mL 溶解後，加異菸鹼醯肼標準品溶液50.0mL，加0.1N 鹽酸稀釋至容量，混合之。（注意—此溶液於試驗前即時配製，並於試驗開始時，放置於試驗容器中）。標準品溶液—於時程終了測定準備進行時，取上項儲備液5.0mL 及磷酸鹽緩衝液10.0mL，移置於50-mL 容量瓶中，加水至容量，混合之。（注意—此溶液宜立即使用，否則應於最後稀釋起三小時內使用）。檢品溶液—於時程終了測定準備進行時，取試驗所得溶液約25mL，經過濾後，棄去最初濾液10mL，將濾液放置十分鐘冷卻後，移取濾液5.0mL，磷酸鹽緩衝液10.0mL，移置50-mL 容量瓶中，加水至容量，混合之（注意—此溶液宜立即使用，否則，應用最後稀釋起三小時內使用）。溶離立汎黴素（C₄₃H₅₈N₄O₁₂）按紫外光吸光度測定法於波長約475nm 附近最大吸收處測得標準品溶液與檢品溶液之吸光度相比對，計算其溶離量。

3. 低肝副作用isoniazid / rifampin 製劑於人體生體相等性試驗

申請臨床試驗 IRB，以進行新劑型的無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一製劑與已上市之 WHO 建議之對照品(Rifinah[®])之間的生體相等性試驗(Bioequivalence)。本試驗即為比較國內友霖生技公司所製造的二合一複方藥物 OPTB00201 與義大利 GRUPPO LEPETIT S.R.L. 藥廠所生產的 Rifinah[®] 是否具有生體相等性。

研究對象：受試者必須年滿二十歲未超過五十歲、體重未過度偏離理想體重、已經過醫師確立健康情形良好且各項身體血液、尿液檢驗生化值均在可接受的範圍內、並符合其它相關必要條件。預計受試者人數為至少 24 人，以電話連絡過去參加過生體相等性試驗者方式招募。

試驗程序：此為單中心、單一劑量、隨機分配兩期服藥順序試驗藥與

對照藥之交叉試驗。受試者將先經過面談、驗血、驗尿及其他項目體檢等數個過程，檢驗結果經主持醫師判定健康狀況合格後，才可參與本試驗。參加試驗前，必須禁服任何藥品二週以上，試驗將分兩期進行，在兩個月內完成，試驗期間將口服兩種二合一製劑。

資料處理與統計分析：受試者的血液檢體將以確效過的 LC/MS/MS 方法分析藥物於檢體中的濃度，再根據所分析出的13 個時間點的血中濃度，以藥動學軟體WINNONLIN[®] (version 5.2, Pharsight Co., USA)計算下列藥動參數： C_{max} , T_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, Cl/F , V/F , k_{el} , 排除半衰期，尿中排除總量。最後再以ANOVA、90%信心區間及two one-sided test 等統計方法比較試驗藥及對照藥之藥動參數是否有顯著差異。

伍、結果

1. GMP製造批次之物化性質

將主成分與賦形劑之粉末互相混和經過造粒打錠後成為橘黃色橢圓形雙凸含 RD22 字樣之藥錠十萬粒。其重量約 844.6 mg，直徑 18.65 mm，硬度 25.18 kp，水含量 2%，崩散度 5'30''-6'10''。與對照藥 Rifinah 比較性質皆為非常接近。GMP 製造批次產品與對照藥之外觀與物化性質如圖一及圖二。

2. GMP製造批次，isoniazid與rifampin之溶離結果

於 0.1N HCl 中比較 GMP 製造品與原廠對照 Rifinah 的溶離結果(各 N=3)，可知 isoniazid 與 rifampin 和對照藥相比溶離曲線皆相似，且於 45 分鐘時的溶離度皆符合藥典規定。於 pH 4.5 與 pH 6.8 的 buffer medium 中比較 GMP 製造品與原廠對照 Rifinah 的溶離結果(各 N=3)，可知 isoniazid 與 rifampin 和對照藥相比於 0-90 分鐘時的溶離相似度(F2)皆超過 50，符合 BE study 試驗用藥之規定(圖三-圖六)。Isoniazid 分析準確度達到 $98.8 \pm 0.77\%$ ，Rifampin 分析準確度達到 $95.8 \pm 1.3\%$ 。

3. 低肝副作用isoniazid / rifampin製劑於人體生體相等性試驗

低肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一 GMP 製造批次符合藥典規範之品質標準與 BE study 試驗用藥規定，預計以此與 WHO 建議之對照品 Rifinah 進行至少 14 人之生體相等性試驗。依照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則，本研究目前已招募 16 名健康受試者並將進行體檢與臨床試驗，已取得各採血點並完成 14 人之血中濃度分析。

受試者服用單一劑量 Rifinah[®] 錠劑(RIF/INH 300/150 mg tablet, 2 tablets)後之 24 小時血漿濃度分布圖如圖七、八顯示，各項藥物動力學參數則如表一、二所示，由結果可知，受試者服用本次試驗所製造之 OPTB00201 二合一抗結核藥品，相較於對照藥品，Isoniazid 與 Rifampin 於曲線下總面積 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 、最高波峰時間 t_{max} 、半衰期 $t_{1/2}$ 、清除率 CL/F 及分佈體積 V_d/F 均無顯著差異。更進一步，將分析之生體可用率參數以對數值計算百分之九十信賴區間(表三、四)，結果發現與對照藥品相比，OPTB00201 之 Isoniazid 曲線下總面積 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 之對數值 90% 信賴區間上下限各為(0.841, 1.247)、(0.888, 1.216)及(0.889, 1.217)；Rifampin 曲線下總面積 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 之對數值 90% 信賴區間上下限各為(0.922, 1.124)、(0.905, 1.051)及(0.921, 1.038)，結果皆已達生體相等性試驗法規規定之 80% - 125% 即(0.80, 1.25)以內之規定。

陸、討論

疾病管制局於”結核病十年減半全民動員計畫”提到，目前我國結核病防治面臨之問題，其中之一為疾病治療期程長，管理不易；目前市面上之含 isoniazid 抗結核藥物單複方均有肝毒性副作用，導致病人對醫囑之遵從性低，治療中斷的結果就是產生更多的抗藥性結核病。

先期計畫中，我們依據國內及美國藥典所規範之品質監測要求事項，檢驗現行國內抗結核藥物是否符合原核准之品質標準，結果顯示，目前台灣市面上之台廠 isoniazid/rifampin 二合一藥品體外溶離與體內 BE 試驗結果皆不合法規規定。

為提供一安全無副作用且品質符合台灣及歐美先進國家法規規定之無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一抗結核藥，本計畫將先期處方 006 做進一步開發，以製造十萬顆臨床試驗用 GMP 批次。為確認藥物之釋放是否受到腸胃道不同 pH 環境之影響，我們也同時針對了 0.1 N HCl, pH 4.5 及 pH6.8 之溶離條件進行驗證，結果證實 GMP 試驗用製造批次溶離度在 0.1N HCl 時於前 20 分鐘皆已溶離釋放出，在 pH 4.5 及 pH6.8 與 WHO 對照品溶離相似度皆大於 50。

故將 GMP 試驗用製造批次與 WHO 對照品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生體相等性試驗。本年度目前已招募 16 名健康受試者並將進行體檢與臨床試驗，並依試驗計畫順利完成 14 人之試驗，取得各採血點與完成 14 人之血中濃度分析，結果顯示 OPTB00201 之 Isoniazid 與 Rifampin 曲線下總面積 C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 及 AUC_{0-inf} 之對數值 90% 信賴區間上下限皆已達生體相等性試驗法規規定之 80% - 125% 即 (0.80, 1.25) 以內之規定。

柒、結論與建議

本年度之二合一抗結核低肝副作用isoniazid / rifampin製劑，已執行14人之低肝副作用isoniazid / rifampin製劑生體相等性試驗，且生體相等性分析結果皆符合法規規定。本計畫成果將可輔導國內藥廠製造體外溶離與體內BE試驗皆符合國際標準之無肝毒性isoniazid/rifampin二合一成品，提供安全又有效的台廠抗結核藥物，以供防疫施政參考。

捌、計畫重要研究成果及具體建議

1. 本計畫之新發現或新發明

- (1) 本團隊於前期計畫發現之 CYP2E1 抑制劑/ amidase 抑制劑，開發無肝毒性副作用之 isoniazid 製劑，目前正在進行臨床 II/III 期試驗，待取得此大型臨床試驗成果後，配合本計畫進行之無肝毒性副作用含 isoniazid 二合一新藥生體相等性試驗結果，可縮短無副作用之二合一新藥上市時程。
- (2) 試驗完成後可於明年進行學名藥查驗登記送件之準備，並完成新無肝毒性副作用 isoniazid / rifampin 二合一藥物藥物，增加病人的服藥順從性及安全性，增加結核病防治成功的機會。

2. 本計畫對民眾具教育宣導之成果

瞭解常用第一線抗結核藥物 Isoniazid / Rifampin 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 Isoniazid / Rifampin 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。

3. 本計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 疾病管制局於”結核病十年減半全民動員計畫”提到，目前我國結核病防治面臨之問題，其中之一為疾病治療期程長，管理不易；抗結核藥物又常合併產生副作用，導致病人對醫囑之遵從性低，治療中斷的結果就是產生更多的抗藥性結核病。
- (2) 本計畫研發之低副作用抗結核藥物，能去除 isoniazid/rifampin 所衍生的副作用問題，有利於調整目前標準肺結核治療用藥與劑量，以縮短現行療程。

玖、參考文獻

1. Argekar AP, Kunjir SS and Purandare KS (1996) Simultaneous determination of rifampicin, isoniazid and pyrazinamid by high performance thin layer chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 14(11):1645-1650.
2. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY and Lee SD (2003) Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 37(4):924-930.
3. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS and Venkatesan P (1986) Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 133(6):1072-1075.
4. Steele MA, Burk RF and DesPrez RM (1991) Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 99(2):465-471.
5. Yue J, Peng RX, Yang J, Kong R, Liu J. CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2004; 25: 699-704.
6. Sarich TC, Adams SP, Petricca G, Wright JM. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289: 695-702.
7. Lee SS, Buters JT, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem* 1996; 271: 12063-12067.
8. Wong FW, Chan WY, Lee SS. Resistance to carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice which lack CYP2E1 expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998; 153: 109-118.
9. Ramaiah SK, Apte U, Mehendale HM. Cytochrome P4502E1 induction increases thioacetamide liver injury in diet-restricted rats. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 1088-1095.
10. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 924-930.
11. Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol.* 1991; 4: 168-179.
12. Hunter AL, Neal RA. Inhibition of hepatic mixed-function oxidase activity in vitro and in vivo by various thiono-sulfur-containing compounds. *Biochem Pharmacol.* 1975; 24:


- 2199-2205.
13. Brady JF, Xiao F, Wang MH, Li Y, Ning SM, Gapac JM, Yang CS. Effects of disulfiram on hepatic P450IIE1, other microsomal enzymes, and hepatotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991; 108: 366-373.
 14. Sodhi CP, Rana SV, Mehta SK, Vaiphei K, Attari S, Mehta S. Study of oxidative-stress in isoniazid-rifampicin induced hepatic injury in young rats. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20: 255-269.
 15. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 9383-9387.
 16. Morrow JD. The isoprostanes: their quantification as an index of oxidant stress status in vivo. *Drug Metab Rev.* 2000; 32: 377-385.
 17. Devaraj S, Hirany SV, Burk RF, Jialal I. Divergence between LDL oxidative susceptibility and urinary F(2)-isoprostanes as measures of oxidative stress in type 2 diabetes. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1974-1979.
 18. Helmersson J, Basu S. F₂-isoprostane excretion rate and diurnal variation in human urine. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1999; 61: 203-205.
 19. Morrow JD, Roberts LJ, 2nd. Mass spectrometric quantification of F₂-isoprostanes in biological fluids and tissues as measure of oxidant stress. *Methods Enzymol.* 1999; 300: 3-12.
 20. Li H, Lawson JA, Reilly M, Adiyaman M, Hwang SW, Rokach J, FitzGerald GA. Quantitative high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometric analysis of the four classes of F(2)-isoprostanes in human urine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 13381-13386.
 21. Liang Y, Wei P, Duke RW, Reaven PD, Harman SM, Cutler RG, Heward CB. Quantification of 8-iso-prostaglandin-F_{2α} and 2,3-dinor-8-iso-prostaglandin-F_{2α} in human urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Free Radic. Biol. Med* 2003; 34: 409-418.
 22. Carlisle R, Galambos JT, Warren WD. The relationship between conventional liver tests, quantitative function tests, and histopathology in cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 358-362.
 23. Herold C, Heinz R, Niedobitek G, Schneider T, Hahn EG, Schuppan D. Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C.

Liver 2001; 21: 260-265.

24. Keiding S, Johansen S, Tonnesen K. Kinetics of ethanol inhibition of galactose elimination in perfused pig liver. *Scand J. Clin. Lab Invest.* 1977; 37: 487-494.
25. Keiding S, Johansen S, Winkler K. Hepatic galactose elimination kinetics in the intact pig. *Scand J. Clin. Lab Invest.* 1982; 42: 253-259.

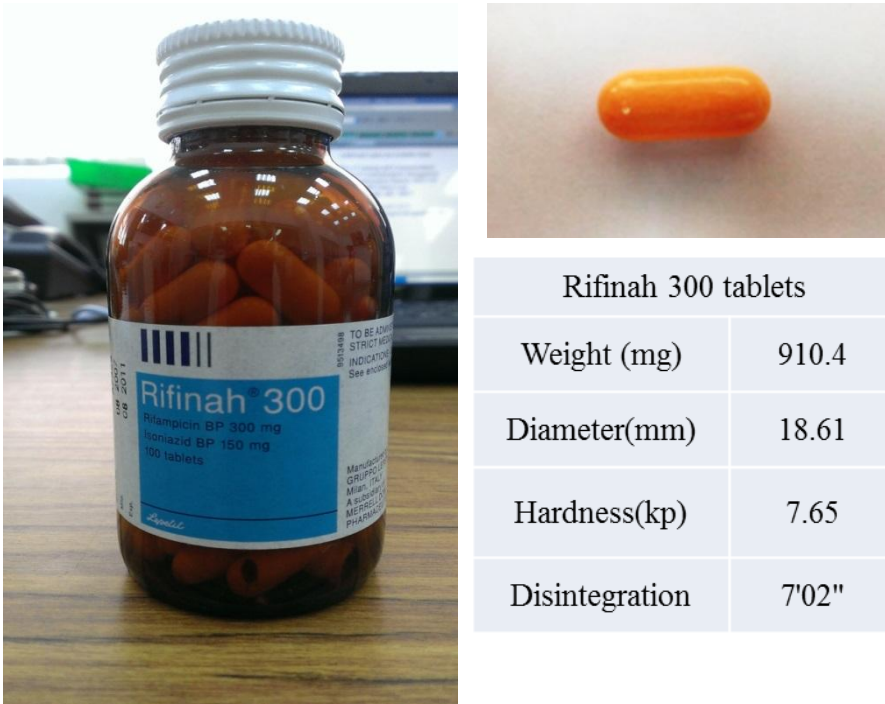
拾、圖表說明

OP RIF/INH tablets	
Weight (mg)	844.6
Diameter(mm)	18.65
Hardness(kp)	25.18
Disintegration	5'30"~6'10"

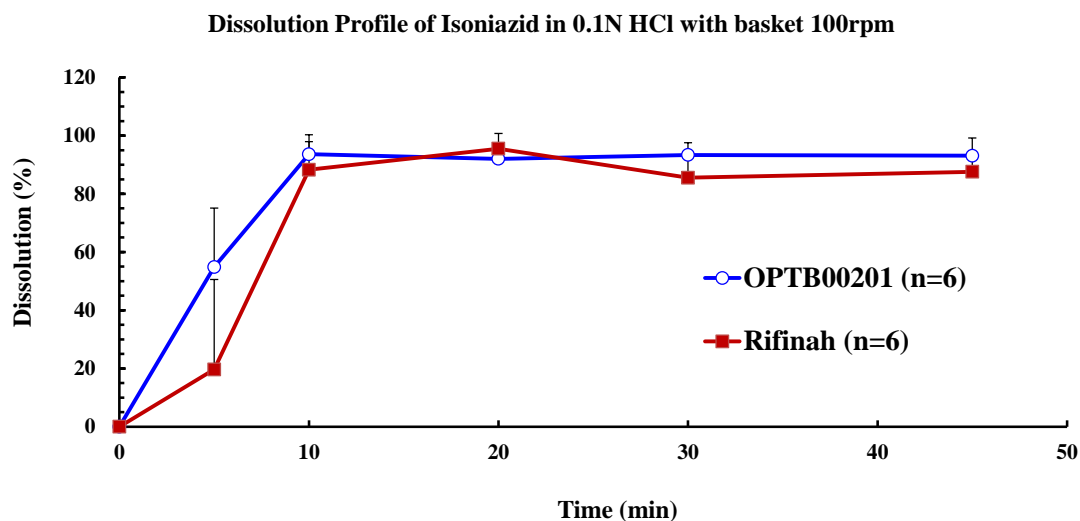


圖一: GMP 製造批次產品外觀與物化性質

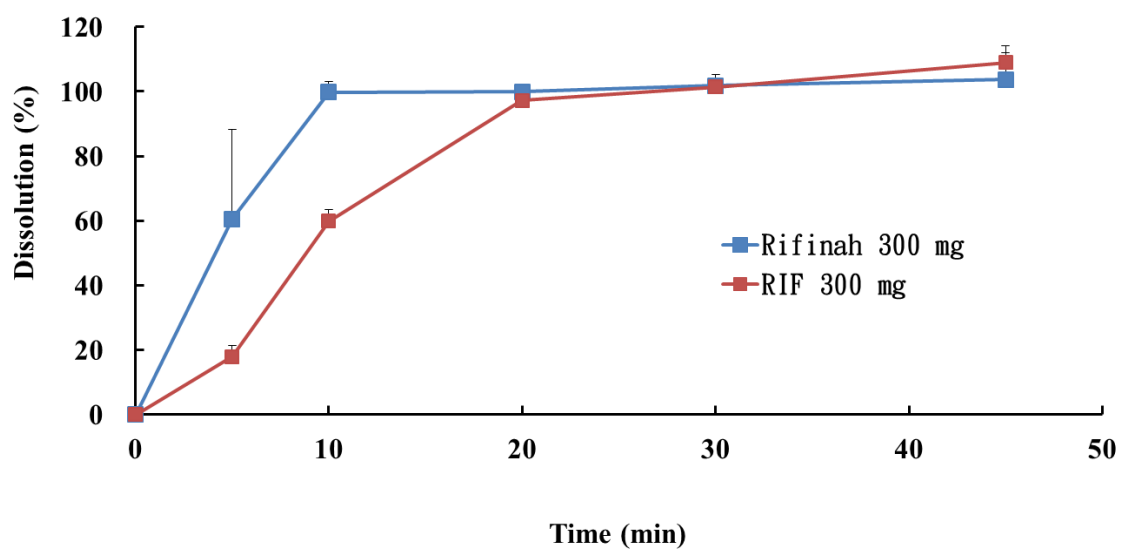
Rifinah 300 tablets	
Weight (mg)	910.4
Diameter(mm)	18.61
Hardness(kp)	7.65
Disintegration	7'02"



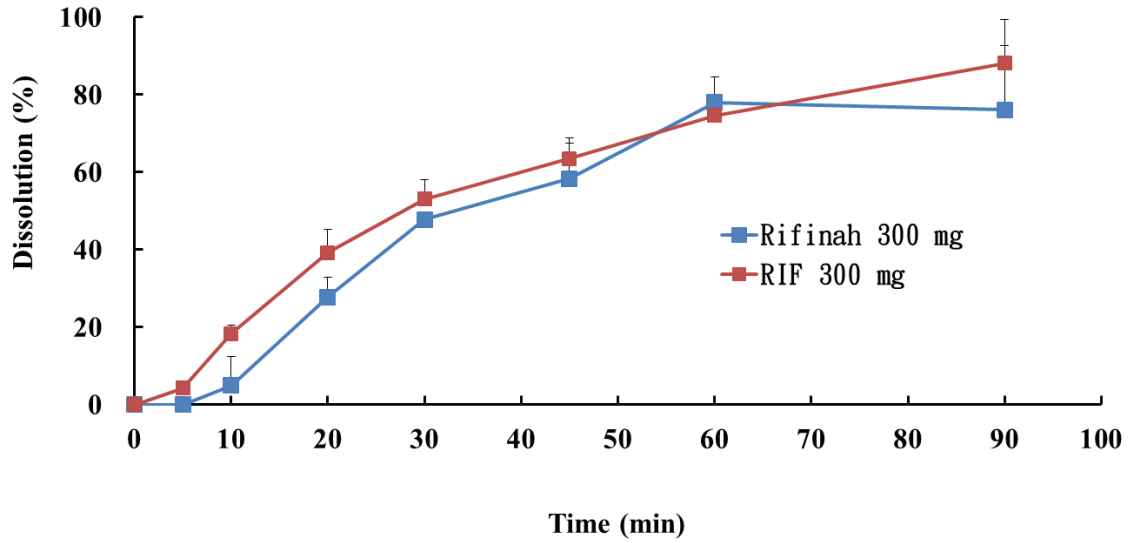
圖二: 對照藥 Rifinah 產品外觀與物化性質



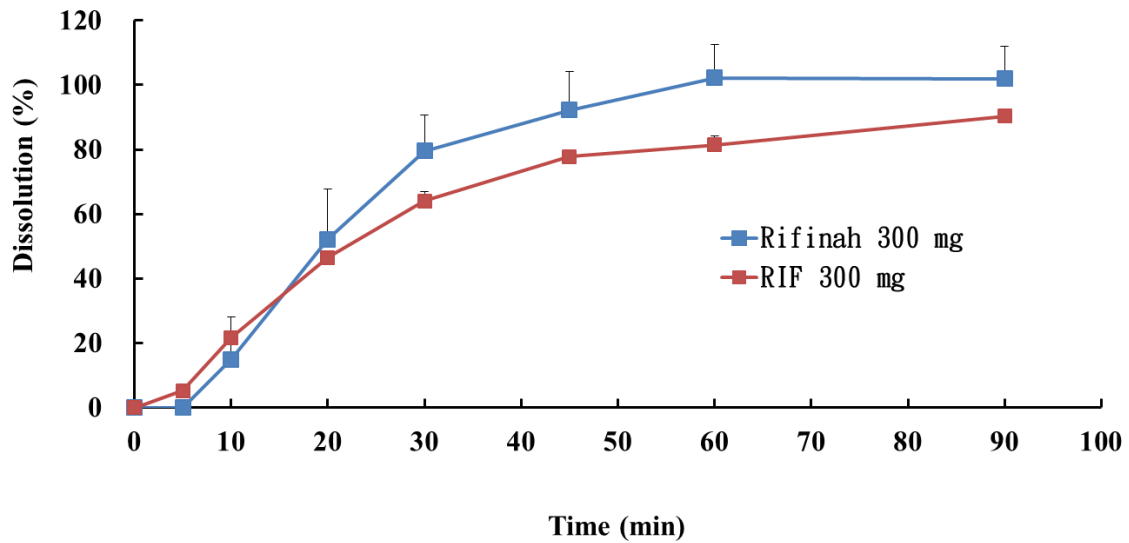
圖三：於 0.1N HCl 時 isoniazid 的溶離結果顯示對照藥與 GMP 試驗藥溶離非常接近



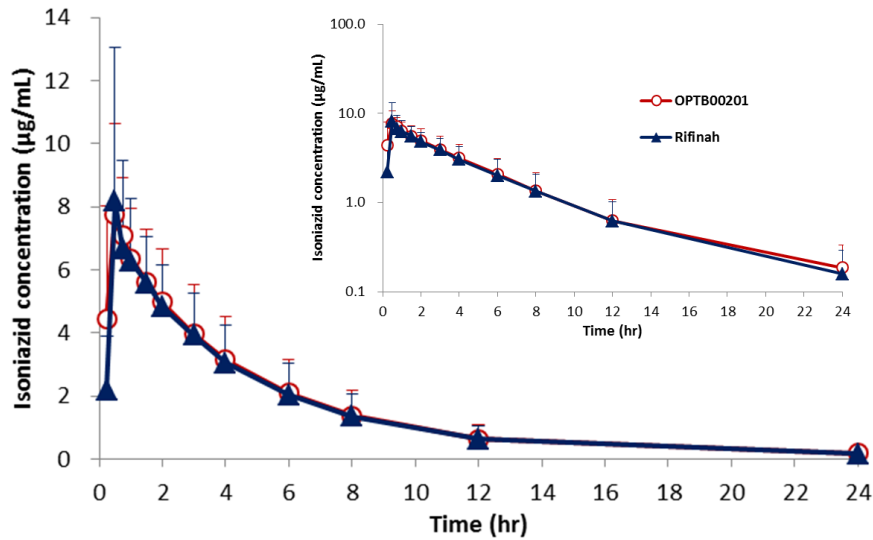
圖四：於 0.1N HCl 時 rifampin 的溶離結果顯示對照藥與 GMP 試驗藥於 20 分鐘時皆已幾乎完全溶離



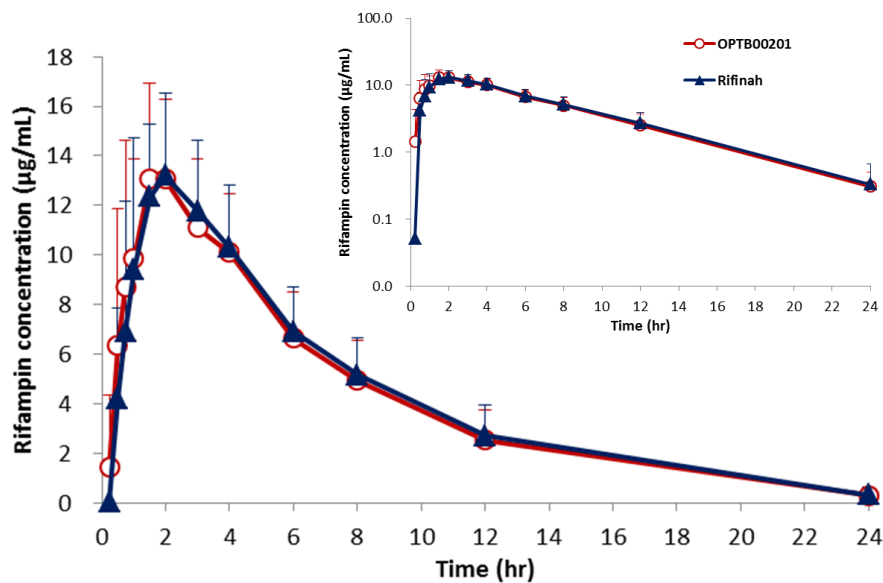
圖五: 於 pH 4.5 dissolution buffer 時 rifampin 的溶離結果顯示對照藥與 GMP 試驗藥溶離相似度 $F2 > 50$ 非常接近



圖六: 於 pH 6.8 dissolution buffer 時 rifampin 的溶離結果顯示對照藥與 GMP 試驗藥溶離相似度 $F2 > 50$ 非常接近



圖七 無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥試製品 OPTB00201 與對照品 Rifinah 口服單一劑量(isoniazid / rifampin 150/300 mg tablet, 2 tablets)於健康受試者之 Isoniazid 血中濃度圖。



圖八 無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥試製品 OPTB00201 與對照品 Rifinah 口服單一劑量(isoniazid / rifampin 150/300 mg tablet, 2 tablets)於健康受試者之 Rifampin 血中濃度圖。

表一 無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥試製品與對照品口服單一劑量(isoniazid / rifampin 150/300 mg tablet, 2 tablets)於健康受試者之 Isoniazid 藥物動力學參數

Parameter*	Rifinah [®]	OPTB00201
AUC _{0→t} (μg/mL*hr)	34.64 ± 14.79	35.46 ± 15.45
AUC _{0→∞} (μg/mL*hr)	35.84 ± 15.20	36.72 ± 15.78
C _{max} (μg/mL)	9.24 ± 3.61	8.91 ± 2.54
T _{max} (hr)	0.75 ± 0.47	0.66 ± 0.32
T _{1/2} (hr)	3.88 ± 0.94	3.66 ± 1.01
CL/F (L/hr)	9.63 ± 3.38	9.68 ± 3.90
V _d /F (L)	51.37 ± 14.88	46.76 ± 10.98

*Data were shown as mean ± SD

表二 無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥試製品與對照品口服單一劑量(isoniazid / rifampin 150/300 mg tablet, 2 tablets)於健康受試者之 Rifampin 藥物動力學參數

Parameter*	Rifinah [®]	OPTB00201
AUC _{0→t} (μg/mL*hr)	100.26 ± 31.16	97.07 ± 33.11
AUC _{0→∞} (μg/mL*hr)	103.89 ± 31.56	100.25 ± 32.14
C _{max} (μg/mL)	14.63 ± 2.92	14.86 ± 3.47
T _{max} (hr)	1.80 ± 0.77	1.50 ± 0.64
T _{1/2} (hr)	3.61 ± 0.96	3.43 ± 0.69
CL/F (L/hr)	6.25 ± 1.77	6.70 ± 2.53
V _d /F (L)	31.16 ± 7.50	31.81 ± 10.15

*Data were shown as mean ± SD

表三 無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥試製品口服單一劑量(isoniazid / rifampin 150/300 mg)於健康受試者 Isoniazid 藥物動力學參數以對數值計算與對照品比較之百分之九十信賴區間

Parameter	Confidence interval (%)	P-value
ln (C _{max})	84.06 – 124.74	0.834
ln (AUC _{0→t})	88.77 – 121.56	0.674
ln (AUC _{0→∞})	88.94 – 121.68	0.661

Bioequivalence criteria: 80-125%.

表四 無肝毒性副作用之 isoniazid / rifampin 二合一新藥試製品口服單一劑量(isoniazid / rifampin 150/300 mg)於健康受試者 Rifampin 藥物動力學參數以對數值計算與對照品比較之百分之九十信賴區間

Parameter	Confidence interval(%)	P-value
ln (C _{max})	92.15 – 112.41	0.757
ln (AUC _{0→t})	90.48 – 105.14	0.565
ln (AUC _{0→∞})	92.14 – 103.83	0.521

Bioequivalence criteria: 80-125%.

子計畫編號: 4-2

子計畫名稱: 全身性自體免疫疾病患者之潛伏性結核感染

主 持 人: 李克仁

中文摘要

背景：針對因全身性自體免疫疾病而使用免疫藥物治療之患者，前瞻性使用丙型干擾素釋放試驗(Interferon-Gamma Release Assay, IGRA)篩檢，以了解潛伏性結核感染(Latent TB Infection, LTBI)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的效力。

方法：設計：前瞻性觀察研究。

機構：臺大醫院。

對象：針對因全身性自體免疫疾病患者，包括系統性紅斑狼瘡 (Systemic lupus erythematosus, SLE)、類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis, RA)、僵直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis, AS) 及修格連氏症候群 (Sjögren's syndrome)、血管炎 (vasculitis) 之族群。

流程：

- 1) 符合上述所列之族群，且使用免疫藥物治療者，進行收案篩檢。符合收案條件者，以丙型干擾素釋放試驗(IGRA)進行 LTBI 偵測。
- 2) 若 IGRA 為陽性，安排影像檢查及驗痰排除活動性結核病。同時轉介至結核專家門診，建議預防性潛伏性結核感染用藥。
- 3) 若 IGRA 為陽性但病人拒絕治療、或 IGRA 為陰性，則每半年追蹤胸部 X 光及每年追蹤檢測丙型干擾素釋放試驗。至追蹤期滿或發生活動結核病為止。

結果： RA病患有最高的丙型干擾素釋放試驗陽性比率 11 % 。

討論： RA病患使用藥物多，而且會使用生物製劑，積極使用丙型干擾素釋放試驗對於潛伏肺結核之偵測應有幫助

關鍵詞：丙型干擾素釋放試驗、類風濕性關節炎、潛伏性結核感染

Abstract

Introduction: In order to know the prevalence of latent tuberculosis (LTBI), to screen systemic autoimmune diseases patients with Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)

Methods: To include patient with systemic autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), , ankylosing spondylitis (AS), Sjogren's syndrome, scleroderma or vasculitis and test for IGRA. If the result is positive, the patient will be referred to chest department and receive further investigation.

Results: There are 11% IGRA positive rate in patient with RA.

Conclusions: It's helpful to screen LTBI in RA patients not only because of high positive rate but also potential biologics users.

Keywords: Interferon-Gamma Release Assay 、 Rheumatoid arthritis 、
Latent TB Infection

第一節 研究背景及重要性

類風濕性關節炎是常見的自體免疫疾病，因疾病之因素及長期使用免疫調節藥物，使得此一族群有較高感染結核疾病的風險。約有三成的類風濕關節炎患者接受腫瘤壞死因子阻斷劑（Tumor necrosis factor blockade, anti-TNF）治療，許多研究顯示，接受 Anti-TNF 治療會顯著影響病人免疫功能，使得此類患者有更高的結核病發病風險[1-4]。

此類病人結核病發生率較高的原因包括較高的潛伏性結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 之復發率及結核再感染率[5, 6]。根據一個在瑞典所進行的大規模研究[4]，類風濕性關節炎病人得到結核病的風險約為一般人的 2 倍，但若接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療後，則得結核病風險將再增加 4 倍。然而，腫瘤壞死因子阻斷劑對結核病發生率的影響，會隨著結核病的盛行率不同而有差異，目前文獻上有關此一族群的流行病學資料，主要來自歐美等結核病低盛行率的國家[2, 4, 7-10]，而台灣為結核病高盛行率國家[11, 12]，不僅潛伏性結核感染之盛行率較高，此類病人接觸到活動性肺結核病人之風險亦較高，故歐美等結核病低盛行率地區的研究結果難以套用於台灣。在越來越多的全身性自體免疫疾病患者接受各種免疫藥物治療之際，建立本土之資料以作為公衛決策上之依據並提供國際上結核病盛行率相當之國家作為參考甚為重要。

而在潛伏性結核感染之篩檢方面，目前廣泛使用的方法為結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin skin test)，但此試驗有其限制及缺點，另也會受非典型結核感染及卡介苗接種的影響。目前較新的方法是丙型干擾素釋放試驗 (Interferon gamma release assay)，將受試者週邊血

液與結核菌專一性的抗原 ESAT6 及 CFP-10 一起培養，偵測免疫細胞所分泌的丙型干擾素來判定病人是否得到過結核菌感染，此一測試方法已通過美國 FDA 核可用於輔助診斷結核感染。在風濕免疫疾病及接受腫瘤壞死因子阻斷藥物治療之病人身上，因疾病本身及治療所導致之免疫細胞抑制，可能會影響丙型干擾素試驗的結果 [13]，故丙型干擾素試驗在此一病人族群中診斷潛伏性結核感染之效益亦不明確，有待更多的研究來了解。

第二節 研究目的

我們希望藉由 IGRA 對全身性自體免疫疾病患者作潛伏性結核感染之早期篩檢，並定期作丙型干擾素釋放測驗追蹤，觀察結核發病的相關性。另外，針對丙型干擾素釋放測驗陽性的個案，則建議接受預防性潛伏結核感染治療，並招募該族群作觀察性研究，分析 LTBI 治療的安全性及副作用的發生率，以及其減低結核發病之效力。

104 年度工作目標：

- 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: 2015 年 01 月 01 日 ~ 2014 年 12 月 31 日，預計新篩檢 200 人及收案 150 人。
- 2) 加入研究之受試者，每 6 個月進行一次研究訪視，至 2015 年 12 月 31 日止。個案追蹤期間每年施測 IGRA 一次以了解其動態變化。
- 3) 針對 IGRA 篩檢陽性病患，轉介至結核專家門診進行潛伏性結核感染之預防性治療。於 2015 年 01 月 1 日 ~ 2014 年 12 月 31 日，預計治療 15 人。期間觀察潛伏性結核感染之治療 (九個月 Isoniazid 療法) 之順從性及可能之副作用。

第二章 材料與方法

研究設計：前瞻性世代研究 (Prospective cohort study)

執行期間：2015/01/01 至 2015/12/31

實施方法：

收案條件

- (1) 確診為包括系統性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、修格連氏症候群及血管炎等全身性自體免疫疾病之病人
- (2) 預計使用免疫藥物治療
- (3) 願意接受本研究追蹤

排除條件

- (1) 已知罹患活動性結核病
- (2) 正在接受潛伏性結核感染之治療
- (3) 愛滋病毒感染者
- (4) 骨髓疾病或血液腫瘤
- (5) 癌症患者
- (6) 預計存活時間小於一年
- (7) 孕婦

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疾病調節抗風濕藥物 (Disease-modifying antirheumatic drugs, *DMARDs*) 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- γ (Interferon- γ)、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 12 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。

第三章 結果

目前，我們共納入了 112 名病人。其中，12 位是男性、100 位是女性，平均年紀為 45.1 ± 7.8 歲。有糖尿病的患者有 6 位，佔 5.9 %。有肝硬化的患者有 0 位。有洗腎的患者有 0 位。曾經得過肺結核的患者有 4 位，佔 3.9 %。家族裡有過肺結核病患的有 4 位，佔 3.9 %。(表一) 用藥部分以 steroid 與 MTX 為最多。與 TB 最有相關的 Anti-TNF 使用病人則有 27 位。(表二) 因為去年建議我們集中作 RA 病人因此病人族群裡最多的是 RA，佔 92.3%。(表三) 整體檢驗的陽性率約在 9 % 左右，與去年差不多。陽性病患都是 RA 病人。(表四)

陽性個案有 12 位，其中有一位使用 Anti-TNF 生物製劑 (Humira)，另外一位使用非 Anti-TNF 生物製劑 (Orentia)。Indeterminate results 的病人共有 17 位，佔目前分析個案 12.9%，全部都是因為 low positive control。Indeterminate 個案中，其中三位使用 Anti-TNF 生物製劑 (Enbrel x 2 , Humira x 1)，另外一位使用非 Anti-TNF 生物製劑 (Actemra)。其他免疫抑制劑部分，陽性個案有五位有使用 MTX (5-12.5 mg/週)，六位使用類固醇 (2.5-5 mg/天)。Indeterminate 個案中，有九位有使用 MTX (5-15 mg/週)，十五位使用類固醇 (2.5-15 mg/天)。在平均年齡部分，所有個案病人是 40.7 歲，陽性病人是 57.8 歲，indeterminate 病人是 53.3 歲。

綜合 103 與 104 年度的資料一起分析，截至 104 年 12 月 17 日我們總共納入 293 位病人，分析 279 位病人結果。收案疾病最多的前三名分別為 RA 167 人(57%)，SLE 51 人 (17.4%)，Sjogren' s syndrome 32 人 (10.9%) (表七)。分析整體 Quantiferon 陽性比率為 9.3%。若以收案人數前三名來看，陽性比率最高的疾病為 RA (11.4%)，倘若加上 indeterminate 8.9% 之後，大約有 20% 病人有非陰性結果 (表

八)。進一步分析 Quantiferon 陽性 / indeterminate 與年齡、共病、用藥之關係，發現陽性病人平均年齡較大，罹病時間(duration)較長，家族有 TB 病史的比例也比較高，但是都未達統計意義。另外，陽性病人的 DM 共病比例特別高 (23.1%, p = 0.001)，具統計意義。Indeterminate 這組病人有較高的 WBC、使用較多的類固醇與 Leflunomide，都有明顯統計意義。

所有陽性個案病人皆轉介到胸腔科門診追蹤，經胸腔科醫師評估之後，接受預防性投藥治療，目前尚未有明顯副作用出現，目前仍持續在胸腔科醫師門診定期追蹤。

第四章討論

本研究發現在 RA 的病人約有 11 %病人在 Quantiferon test 會呈現陽性。如果加上 indeterminated 之後，RA 病人非陰性的比例高達 18%，跟去年差不多，這點跟前人報導接近 20%的 RA 病人 Quantiferon test 會呈現陽性很接近。這些病人中，大部分是使用免疫抑制劑 MTX 與 steroid，反而最高風險的使用 Anti-TNF 病人只有 10%。這應該還是跟病人本身的免疫能力有關，使用一般的免疫抑制劑就可能會有潛伏肺結核的可能，Anti-TNF 應該只是其中的一環而已，所以我們不應該忽略了一般免疫抑制劑的影響。由兩年的分析來看，類風溼關節炎病人的 Quatiferon 非陰性比率最高，大約 20%，而一樣免疫不全的 SLE 卻只有 12.5% (表八)。進一步分析發現，糖尿病為主要造成 Quantiferon 陽性的共病，而類固醇/Leflunomide 使用較多是造成 Quantiferon 結果。indeterminate 的主要相關因子 (表九)。目前學界無法清楚得知為什麼在類風溼關節炎病人 Quantiferon 非陰性病人比例會比較高，疾病本身可能是一個因素，過去推測相關的藥物，如：Anti-TNF 與 MTX，在本研究中看不出明顯差異，而類固醇/Leflunomide 壓抑免疫功能的結果導致 indeterminate，這群病人應該要密切追蹤，以觀察日後變化。我們研究的病人族群屬免疫功能異常或是長期服用免疫抑制劑，因此病人本身的免疫功能較其他族群病人差，這一點會反映在檢驗結果的 indeterminate 比例。在我們今年的研究中，共有 17 位病人出現 indeterminate，佔分析總數 131 位病人的 12.9%。若綜合兩年 279 位病人分析， indeterminate 比例為 8.6 (表八)。在文獻回顧中發現，indeterminate 比例大約在 8.5% 到 10% [14, 15]。這些病人的疾病與用藥根本研究族群不同，但是與本研究結果相去不遠。2014 年 147 位收案病人中，追蹤一年之後，持續陽性者有九位，陽性陰轉有兩位，陰性陽轉的有七位。重要的是，這些病人目前都沒有人發展成肺結核，而且仍持續接受免疫治療。

第五章 結論與建議

類風溼性關節炎病患因為其本身免疫不全與使用藥物的因素導致比起其他免疫疾病有更高的 Quantiferon test 陽性比率。使用一般免疫抑制劑如類固醇、Leflunomide、MTX 也是高風險。另外，病人本身是否有糖尿病也是息息相關。過去大家只關注到 Anti-TNF 議題，但是隨著年紀增加，用藥增加，疾病時間與嚴重度增加，病人會有 Quantiferon test 陽性與 Indeterminant 比例也會節節上升，更需要積極篩檢 Quantiferon test 以預防潛伏肺結核發展。

第六章 計畫重要成果及具體建議

1. 類風溼關節炎病人 Quantiferon 檢驗非陰性比例最高，大約 20 %
2. Quantiferon 檢驗陽性的影響因子主要為共病(糖尿病)
3. Quantiferon 檢驗 indeterminate 的影響因子主要為類固醇與 Leflunomide 使用量
4. 預防性投藥在風濕免疫病人中並未出現明顯副作用

第七章 參考文獻

1. Kalden JR, (2002) Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res* 4 Suppl 2: S34-40
2. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, (2003) Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 48: 2122-2127
3. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, Siegel JN, Braun MM, (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098-1104
4. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, Romanus V, Klareskog L, Feltelius N, (2005) Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 52: 1986-1992
5. Algood HM, Lin PL, Flynn JL, (2005) Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 41 Suppl 3: S189-193
6. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC, (2003) Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 3: 148-155
7. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO, (2004) Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 38: 1261-1265
8. Fonseca JE, Canhao H, Silva C, Miguel C, Mediavilla MJ, Teixeira A, Castela W, Nero P, Bernardes M, Bernardo A, Mariz E, Godinho F, Santos MJ, Bogas M, Oliveira M, Saavedra MJ, Barcelos A, Cruz M, Santos RA, Mauricio L, Rodrigues M, Figueiredo G, Quintal A, Pato JV, Malcata A, da Silva JC, Araujo D, Ventura F, Branco J, Queiroz MV, (2006) Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 31: 247-253
9. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, (2006) Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor

- therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 54: 2368-2376
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, Pallot-Prades B, Pouplin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lortholary O, Mariette X, (2009) Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 60: 1884-1894
 11. Organization WH (2009) Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. In: Editor (ed)^(eds) Book Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. World Health Organization, City, pp.
 12. Kuo S, Shi W, Lin T, Chow J, Chen Y, Chuang J (2009) Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Taipei City.
 13. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, (2010) Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59: 1-25
 14. [Roth PJ, Grim SA, Gallitano S, Adams W, Clark NM, Layden JE \(2015\) Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis.* 2015 Dec 15. doi: 10.1111/tid.12489.](#)
 15. [Anwar A, Hamdan AJ, Salim B, Yosra A, Hani M, Abdullah AH.\(2015\) Diagnostic Utility of QuantiFERON-TB Gold \(QFT-G\) in Active Pulmonary Tuberculosis. *J Glob Infect Dis.* 2015 Jul-Sep;7\(3\):108-12.](#)

表一. 基本資料分析

M/F	21/110
Age	50.1±10.9
Past history	
DM (%)	7 (5.3)
Liver cirrhosis (%)	0 (0)
H/D (%)	0 (0)
TB (%)	5 (3.8)
Family history of TB (%)	4 (3.1)

表二. 使用藥物分析

藥物名稱	人數 (%)
Steroid	53 (40.4)
Azathioprine	3 (2.3)
Methotrexate	75 (57.2)
Leflunomide	18 (13.7)
Anti-TNF	29 (22.1)

表三. 疾病種類分析

疾病名稱	人數 (%)
SLE	3 (2.2)
RA	110 (83.9)
Sjogren's syndrome	0 (0)
PM/DM	1 (0.8)
SpA	1 (0.8)
Scleroderma	1 (0.8)
Others	15 (11.4)

表四. 陽性個案分析

疾病名稱	N (%)
RA	12 (9.2)

表五. 不確定個案分析

疾病名稱	N (%)
Vasculitis	1 (50)
Undifferentiated polyarthritis	1 (100)
RA	7 (7.6)

表六. 陽性個案用藥分析

藥物名稱	N (%)
Methotrexate	5(50)
Steroid	5(50)
Leflunomide	1 (10)
Anti-TNF	1 (10)

表七. 103 與 104 年度收案病人疾病分布

疾病名稱	人數(N)	比例(%)
RA	167	57
SLE	51	17.4
SjS	32	10.9
DM/PM	7	2.4
Spondyloarthropathy	18	6.1
Scleroderma	4	1.4
Vasculitis	3	1
Antiphospholipid syndrome	4	1.4
Others	7	2.4
Total	293	100

ps: RA, Rheumatoid arthritis, SLE: Systemic Lupus Erythematosus, SjS: Sjogren's syndrome, DM: Dermatomyositis, PM: polymyositis

表八. 103 與 104 年度收案病人疾病與 Quantiferon 結果

疾病名稱	Negative	Positive	Indeterminate
	N (%)	N (%)	N (%)
RA	126 (79.7)	18 (11.4)	14 (8.9)
SLE	42 (87.5)	2 (4.2)	4 (8.3)
SjS	25 (80.6)	3 (9.7)	3(9.7)
DM/PM	7 (100)	0	0
Spondyloarthropathy	15 (83.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
Scleroderma	3 (75)	1 (25)	0
Vasculitis	2 (66.7)	0	1 (33.3)
Antiphospholipid syndrome	4 (100)	0	0
Others#	6 (85.7)	0	1 (14.3)
Total	229 (82.1)	26 (9.3)	24 (8.6)

ps: RA, Rheumatoid arthritis, SLE: Systemic Lupus Erythematosus, SjS: Sjogren's syndrome, DM: Dermatomyositis, PM: polymyositis

: Others 包含 : autoimmune thyroiditis, undifferentiated polyarthritis, glomerulonephritis, unclassified connective tissue disease

表九. 103 與 104 年度收案病人 Quantiferon 結果與疾病用藥關係

	Negative	Positive	Indeterminate	<i>p</i> value
人數(N)	229	26	24	
Age (y/o)	54.79 ± 13.1	57.04 ± 9.3	52.25 ± 14.8	0.393
Disease Duration (year)	9.03 ± 6.66	10.35 ± 7.23	8.04 ± 5.76	0.464
WBC (k/uL)	6.06 ± 2.70	5.99 ± 2.36	7.83 ± 3.25	0.01*
病人用藥分析				
Prednisolone (mg/day)	3.08 ± 4.23	2.40 ± 3.20	5.94 ± 4.22	0.003*
MTX (mg/week)	3.67 ± 5.3	3.77 ± 5.3	4.17 ± 5.5	0.9
Azathioprine (mg/day)	4.40 ± 13.28	4.81 ± 14.17	3.12 ± 11.21	0.88
Leflunomide (mg/day)	1.97 ± 6.31	0.77 ± 3.92	7.83 ± 12.49	< 0.001*
Anti-TNF, n (%)	23 (10.0)	2 (7.7)	3 (12.5)	0.852
病人共病分析				
DM, n (%)	11 (4.8)	6 (23.1)	1 (4.2)	0.001*
Liver cirrhosis, n (%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0.897
Hemodialysis, n (%)	3 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0.719
TB, n (%)	10 (4.4)	2 (7.7)	0 (0)	0.404
FHTB, n (%)	17 (7.4)	3 (11.5)	0 (0)	0.269
BCG, n (%)	191 (83.4)	18 (69.2)	21 (87.5)	0.333

* $P < 0.05$

ps: WBC: white blood cell, MTX: Methotrexate, TNF: Tumor necrosis factor, DM: Diabetes Mellitus, TB: Tuberculosis, FHTB: Family history of Tuberculosis, BCG: Bacillus Calmette–Guérin vaccination

子計畫編號: 4-3

子計畫名稱: 針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核
感染篩檢及預防性治療的觀察

主 持 人: 樹金忠

一、計畫摘要

1. 中文摘要

研究目的： 由於慢性腎衰竭準備計畫接受腎臟移植的病人，在結核發病上是屬於免疫不全的高危險群，但在過去較少針對相關族群作移植前後的潛伏結核感染的研究，作為該族群潛伏結核感染診治策略的擬定。因此，針對準備接受腎臟移植針的病患，前瞻性使用丙型干擾素釋放試劑篩檢以了解其潛伏結核感染的盛行率、新感染率以及治療的成效。

研究方法： 針對慢性腎衰竭準備計畫接受腎臟移植的病人，在接續 2014 年的收案，本計畫 2015 年 1 月到 2015 年 10 月在台大醫院的移植門診作招募收案，並隨機分組為執行丙型干擾素釋放試劑以檢測潛伏結核感染的 IGRA 篩檢組，或是無執行丙型干擾素釋放試劑篩檢的常規組。本研究是使用 QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) 作潛伏結核感染的檢測。並對一般透析中心收案無計畫接受腎臟移植的長期洗腎腎友作對照組。

主要發現： 本研究今年度至今一共招募收案 101 名長期透析患者加入，合併 2014 年度的收案共 276 人；其中 85 位計畫接受腎臟移植患者為 IGRA 檢驗組與 84 位常規評估組；另外 107 位為無移植計畫的透析對照組。三組的臨床表徵方面，IGRA 篩檢組與 Routine 檢查

組，臨床特徵上沒有差別；而對照組與準備腎移植-IGRA 組相較，年齡較高、DM 較多、血液透析較多和任何的 CXR 發現較少；其它的皆相似。在收案族群中有 28 位陽性反應，其中 6 位陽性 (7.1%) 在 Transplant-planned group 的 IGRA 組；22 位 (20.6%) 陽性在對照組，兩組間的陽性率達統計顯著差異(p 值為 0.008, by *Chi-square test*)。在 IGRA 篩檢組中，目前已有 63 位接受第二次的 IGRA 追蹤，初次陽性的 6 位有兩位維持陽性 (33%)；而其它 54 位陰性中有 4 位轉陽性 (7%)。對 QFT-GIT 為陽性者，目前有 4 位 (3 位初次即陽性，1 位是追蹤時陽轉) 開始接受預防性 isoniazid 治療，目前無肝炎發生。

結論及建議：在台灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的篩檢陽性率約為 7.1%。因腎移植後是結核的高危險群，移植前是適合篩檢潛伏性結核感染並進一步作預防性治療。過去較擔心的，是台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的肝炎副作用，目前前瞻性治療 4 位受試者，都未發生肝炎，雖對治療上是安心，但此結論需要未來更大規模的治療資料支持。

關鍵詞：潛伏性結核病、丙型干擾素釋放試劑檢測、長期透析、慢性腎臟衰竭、腎臟移植

2. 英文摘要

Rationale: Patients with renal failure and planning kidney transplantation are immunocompromised and risky for tuberculosis. In the past, there is lacking of investigation for latent tuberculosis infection (LTBI) before and after renal transplantation, which is an important data for TB prevention strategy. Therefore, we prospectively conducted a LTBI screening and serial follow-up using interferon-gamma releasing assay (IGRA) in patients preparing for renal transplant. For those with LTBI, we suggested them receiving prevention therapy before transplantation.

Methods: Patients with renal failure and planning kidney transplantation were screened from January 2014 to October 2015 under approval of institutional review board. We randomized the enrolled patients into IGRA-screened group and routine screened group. QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) method was used for examining the status of LTBI. We enrolled patients without a plan of kidney transplantation in dialysis center for control group.

Results: Of 276 recruited patients in this year, 169 and 107 participants were belonged to dialysis with or without transplantation plan. The 85 patients were randomized to IGRA screen or routine screen in a ratio of 1:1. The clinical characteristics was similar between IGRA and routine group. In comparing IGRA group, control group were older and had more proportion of diabetes mellitus, hemodialysis, any

radiological findings. There were 28 subjects with positive QFT-GIT, 6 in IGRA group and the remaining 22 in control group. The positive rate of QFT-GIT is statistically significant between the two groups. Within IGRA screened group, there were 63 receiving serial follow-up after 6 months. Six with initial positive QFT-GIT had 33% persistent positivity. In the other 54 with negative result, 4 (7%) had positive conversion. In regard to IGRA group with positive QFT-GIT results, prevention therapy using daily isoniazid was applied in 4, and no adverse event was reported.

Conclusion: In Taiwan, positive rate for LTBI was around 7.1% in patients with renal failure and waiting for kidney transplantation. Because kidney transplantation is a high risk for TB, patients before kidney transplantation are indicated for LBTI screen and further prevention therapy. But the positive conversion was high in this population, other strategy for risk management should be implemented. A cautious issues in Taiwan is adverse effect of isoniazid prevention therapy, especially hepatitis. A pilot study of 4 cases here shows no worry of it. However, the conclusion requires to be documented in a future larger study.

Key words: latent tuberculosis infection, interferon-gamma release assay, long-term dialysis, chronic kidney disease, kidney transplantation

二、本文

1、前言：

結核病仍是目前全世界最重要的感染症，根據世界衛生組織估計，在 2011 年度，有 870 萬新結核感染個案以及 140 萬死於結核 (1)。而台灣目前仍是中度盛行區 (2)，2011 年，台灣地區結核病發生率仍然高達每十萬人口中有 54.5 人，結核相關死亡率每十萬人口中有 2.8 人 (3)。想要成功的控制結核病，就必須要能夠防止結核菌的傳播，並且早期診斷及治療潛伏性結核病 (latent tuberculosis)。除了結核病的接觸者外 (4)，接受器官移植的病人 (5)，在結核病的發生率是較高，得到活動結核病的風險是一般的 20 到 74 倍之高(5, 6)，而其中最大部份就是腎臟移植 (7)，而且這族群對臺灣格外的重要，因為在美國腎臟資料系統 (United States Renal Data System) 2009 年報，台灣慢性腎衰竭洗腎的人數，每百萬 2228 人，是全世第一 (8)，在腎移植後持續服用抗排斥藥物也會造成免疫降低，增加了結核病發病的風險。這類的病人發生結核病時，有較多比例是以肺外結核作為表現，因其症狀不典型，以及檢體採樣困難等原因，都會造成診斷的困難，而使治療的延後 (9, 10)，死亡率可高達一到二成 (7)，故在台灣針對腎衰竭病患準備要

接受腎臟移植者，應該作早期的潛伏結核感染診斷及治療，於進一步在變成活動性結核之前，作有效的防治。

以往都只能倚賴結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test) 來診斷潛伏性結核病。但這項檢查最大的問題就在於與卡介苗 (BCG) 以及環境中的非結核分枝桿菌 (NTM) 的抗原會有交互反應

(cross-reactivity) (11)，導致偽陽性增加、陽性預測值偏低，特別是在像台灣這樣非結核分枝桿菌普遍存在的環境 (12)、並且大部分民眾都接種卡介苗的地區，又使得結核菌素皮膚試驗的準確度更令人擔心。在免疫力不全的病患包括洗腎或腎移植病人，則會減少偵測力(13, 14)。目前，丙型干擾素釋放測驗(interferon- release assays, IGRAs)，利用結核菌特有的抗原—early-secreted antigenic target 6 (ESAT-6) 和 culture filtrate protein 10 (CFP-10) —與週邊血液共同培養後，偵測免疫細胞所分泌的丙型干擾素，來判斷受試者是否為潛伏性結核病之患者。這樣的方法，已經證實對免疫力低下的病患都能有效偵測，也不受卡介苗 (BCG) 的影響以及很少受環境中的非結核分枝桿菌 (NTM) 的干擾 (14)，操作上十分簡便，少侵入性，病人也只需要一次就醫，但其價貴是比較昂貴。一般來說，對於潛伏結核感染偵測，許多的研究證實遠比傳統的結核菌素皮膚試驗來的準確 (8, 15)。但對於許多族群的角色，包括腎移植的病

人，仍需要更多的研究論證。

過去的有限文獻顯示，在腎移植術後，發生結核之盛行率約為每十萬人分之 358 (7)。是否使用結核菌素測驗篩檢並預防性治療，結核發病率在西班牙的世代分析並無統計學上的差別 (7)；但近來使用丙型干擾素釋放測驗測定，為腎移植者作潛伏結核感染篩檢，則發現結核發病率會在不治療者上升到二年內 6% (16)，反觀接受預防性治療者，發生活動性結核發病的情形幾乎降低到趨近於零 (16)。不過，這樣的預防性治療的效果，仍缺乏隨機分組研究，而且副作用也缺乏報導。尤其是在肝炎副作用高的台灣，施行 isoniazid 的預防性治療，是可能會有較高的肝毒性 (17)。

我們因此將執行此一觀察性的世代研究，對準備接受腎移植的病人，分組作潛伏結核感染篩檢及治療以及依常規不篩檢潛伏結核感染之觀察組。除了觀察篩檢治療潛伏結核感染對結核發病的成效外，也觀察該丙型干擾素釋放測試在此族群預測活動性結核發病的情形；以及預防性治療的副作用，以提供未來此族群接受預防性治療的策略擬定參考。

假設：在準備接受腎臟移植病人中，潛伏結核感染的篩檢策略，並對陽性者作預防性治療，可減少移植後活動性結核病的發生。

目的: 在腎臟移植族群中，研究預防結核發病之相關議題，包括

- 1) 了解潛伏結核菌感染的盛行率。
- 2) 了解丙型干擾素釋放試驗，在腎移植後的追蹤上，由陰性轉陽性以及由陽性轉陰性之臨床情形。
- 3) 了解準備接受腎臟移植病人中，使用 isoniazid 治療潛伏結核菌感染的副作發生情形。
- 4) 了解潛伏結核感染的篩檢，並給予感染者作預防性治療的策略，可減少移植後活動性結核病的發生情況，可供作為此族群未來篩檢診治作參考。

2、方法

1. 方法: 隨機分派之前瞻性觀察性研究。
2. 研究期間: 2014/1/1 ~ 2015/12/31, 共 2 年。2015 為計畫第二年
3. 收案地點: 台大醫院。
4. 預期收案人數為 2014 年 180 人(含觀察組), 2015 年 120 人。
5. 受試者選擇標準 (Patient eligibility)
 - 一)、受試條件如下:
 - A. 年紀大於或等於 20 歲且小於等於 65 歲
 - B. 經臺大醫院移植小組專家評估後, 有需要接受換腎治療者及其活體腎臟捐贈者; 或是已經接受腎臟移植者
 - C. 對照組: 一般長期透析 (大於等於3個月) 的末期腎病變患者, 無接受腎移植評估者。
 - 二)、排除條件如下:
 1. 不願意接受此研究者
 2. 胸腔影像學, 疑似為活動性肺結核
 3. 人類免疫不全病毒感染
 4. 病毒性肝炎患者
 5. 使用免疫抑制劑
 6. 使用淋巴細胞激素治療
 7. 血紅素 < 8 g/dL
 8. 膽紅素 > 2.5 mg/dL
 9. GOT 和 GPT > 正常臨界值的兩倍
 10. 懷孕或授乳

6. 分組

- 1、篩檢治療組: 依常規(理學檢查、胸腔影像學)排除活動性結核。並接受潛伏結核感染檢查(包括皮膚結核菌素測驗或丙型干擾素釋放測驗), 陽性者建議接受 isoniazid 300 mg/day 的治療九個月。
- 2、觀察組: 依常規排除活動性結核。並不執行潛伏結核感染檢查。
- 3、對照組: 一般長期透析 (大於等於 3 個月) 的末期腎病變患者, 無接受腎移植評估者。

7. 執行流程

- 一)、在腎臟移植門診, 對於所有符合收案且無排除條款之病人, 作詳細說明, 對於願意加入者, 說明並填妥受試者同意書。
- 二)、隨機分派為篩檢治療組, 以及觀察組。
- 三)、對所有受試者施行病史詢問、理學檢查以及胸腔 X 光, 若有持續呼吸道症狀(如慢性咳嗽)或胸腔 X 光有疑似之病灶, 則進行痰液採檢送驗結核菌培養。
- 四)、對篩檢治療組, 進行潛伏結核感染之篩檢, 包括克肺癆 (QuantiFERON-TB Gold-In-Tube)。
- 五)、對照組: 於透析中心收案一般長期透析 (大於等於 3 個月) 的末期腎病變患者, 確認其並無接受腎移植評估者, 進行潛伏結核感染之篩檢。
- 六)、每次採取周邊血液約 10 c.c., 除進行第一次的丙型干擾素測試作篩檢。(請參見以下第七點之第 1 項、**丙型干擾素試驗**), 也留存血漿進行細胞激素檢驗。
- 七)、針對丙型干擾素測試**篩檢陽性組**, 評估在合適狀態下 (排除活動性結核, 且無治療藥物之禁忌症, 如 isoniazid 藥物過敏或肝炎), **建議**個案接受預防性治療 (isoniazid 5mg/kg/day, 共九個月)。

- 八)、針對陽性且接受預防性治療組以及已接受腎移植組，會建議在 0,1,2,6 月額外追蹤 IGRA。
- 九)、開始接受治療，則依結核專家常規治療以及抽血檢測副作用，本研究不介入僅作觀察。所檢測肝轉胺酶的頻率，常規為根據台灣結核病診治指引建議，定期抽血檢驗監控副作用的發生，在治療期間監測肝功能的頻率可在第一個月每兩週一次，之後每個月一次；並衛教病人肝炎的症狀及徵候發生時，應停藥並立刻回診 (18)。對於接收預防治療的病患，研究助理依每週作電話諮詢追蹤其藥物副作用及服藥順從性。
- 十)、追蹤所有受試者，其後接受腎移植的情形。
- 十一)、丙型肝炎病毒測試，每 6 個月追蹤一次篩檢，最長移植後 2 年。
- 十二)、追蹤完成後，以移植後 2 年內發生活動性結核病為主要目標，預防性治療中發生副作用為次要目標。並分析相關因子。連續變項使用 student *t* test 作比較，類別變項則使用 *chi square test* 比較，Cox proportional hazard regression 則使用在結核發病的獨立因擬分析。Logistic regression 用在副作用的相關因子分析。
- 十三)、計畫結束後，將受檢測者名單轉交台灣疾管局後續追蹤諮詢，所轉交資料，倫委會建議，需保持資料的穩密性，不可使用研究學術之外的應用。

8、檢驗項目：

一)、 丙型干擾素試驗：在我們的研究中使用的丙型干擾素檢測試劑是 Quantiferon-TB Gold In-Tube，流程如下 (19).

A. Shake the three tubes

B. Collect 1mL of blood into Nil, Antigen and Mitogen tubes.

C. Incubate tubes at 37°C, 16~24 hours.

D. Centrifuge tubes for 15 minutes.

E. Harvested plasma is stable refrigerated for 4 weeks.

F. Add conjugate, plasma samples, and standards to ELISA.

G. Incubate for 120 minutes at room temperature.

H. Wash and add substrate.

I. Read absorbance after 30 minutes.

J. Software calculates results.

3、執行過程以及成果

1)、設立

本計畫的 4-3 子計畫分項為”針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察”，屬於結核病高危險群的研究，為結核病發作之高危險群研究。在 2015 年 2-3 月核定計畫正式簽約後，本計畫在 2011-2014 年的前置計畫努力，與腎臟移植外科李志元醫師、蔡孟昆教授及胸腔內科許嘉林醫師合作執行本子計畫，以台大醫院為收案範圍。

2)、研究會議

研究計畫執行中，每 2 周作進度報告及討論，並定期與本計畫協同主持人及其它相關專家作專家會議討論。

3)、倫委會審核

本子計畫得到台大醫院倫理委員會的計畫審核通過，並於今年獲得研究持續審查通過（通過函如附件一）。在執行會議中，對研究團隊說明本子計畫在 2014 年度的內容及目標，討論潛伏受試者的招募。

4)、資料庫建立

整理調整網路版資料庫，加強密安全設定，提供特定加密帳號於網路登入，作個案資料之編輯輸入(如下圖一)。

圖一、

The screenshot shows a medical software interface titled 'Working Interface' with a sub-tab 'CRF'. It is divided into three main sections: '受捐者基本資料' (Recipient Basic Information), '結核病風險' (Tuberculosis Risk), and '病史' (Medical History). Each section has 'Recipient' and 'Donor' sub-sections. The '受捐者基本資料' section includes fields for recipient ID, name, date of birth, sex, height, weight, and transplant details. The '結核病風險' section includes fields for latent tuberculosis, age, TB history, contact person, location, BCG status, smoking, and alcohol consumption. The '病史' section includes fields for diabetes, hypertension, current status, disease name, recent chemotherapy, kidney failure cause, CKD stage, dialysis status, liver disease, and autoimmune diseases. At the bottom, there is a table with columns for 'Lab', 'Donor_Lab', '受捐者症狀' (Recipient Symptoms), 'CXR', 'Donor_CXR', 'Follow-up', 'Recipient-QFT', and 'Donor-QFT'. The table has a search bar and a 'Date' column.

5)、與各科專家的討論會議

於 2015 年 1 月起，本子計畫主持人 (樹金忠醫師) 向過去原收案單位作年度報告，獲取腎臟專家的意見；並與台大醫院移植外科報告，並以既有的透析族群為主，合併計畫準備腎臟移植的對象作為招募的方向作持續收案，在場的同仁都給予本子計畫分項相當好的回饋及建議，所報告的簡要內容，如附件二。

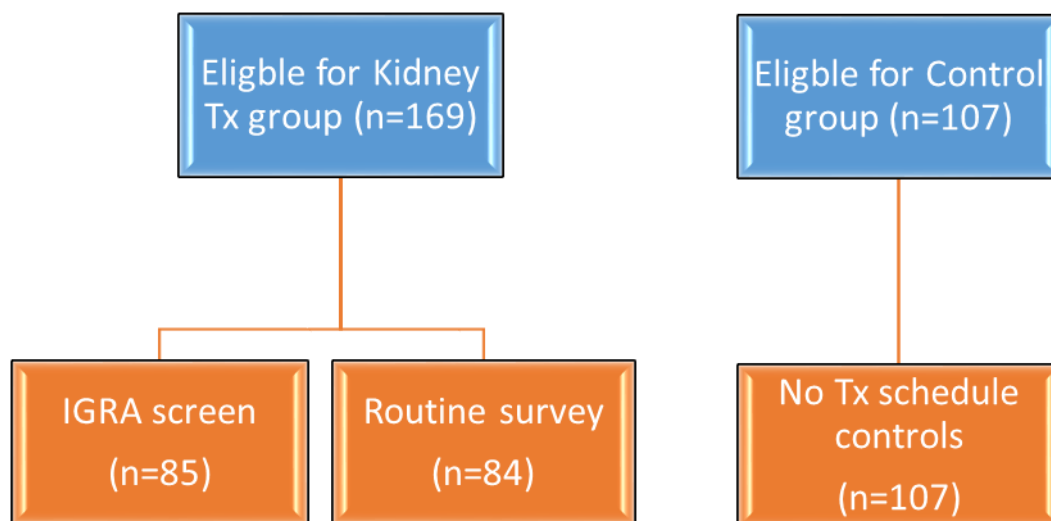
6)、受試者招募成果

於 2015 年 3 月開始於台大醫院移植門診進行潛在受試者招募，徵詢潛在受試者意願，有意願者則進一步簽署試驗同意書，目前已邀請 329 位等待腎臟移植的長期透析患者，其中有 172 名有意願參加本研究；其中有 144 位不願意參加 LTBI 篩檢；不願意參加 LTBI 篩檢的

原因包括"覺得不需要特別做結核相關篩檢"、"覺得麻煩"、"腎臟科醫師說不需要"; 以及表示考慮無說明特別理由。另外有 13 位在檢查後認為不適合接受腎臟移植，而不進行收案。

在 172 位有意願參加本研究的等待腎臟移植患者，已有 169 位簽署受試者同意書並接受篩檢。另外加上 107 位無移植計畫的對照組，目前已完成了 276 位長期透析患者的收案，而 192 有接受丙型肝炎干擾素釋放試驗檢查 (圖二)。其中，在 2015 年新收案的 101 名慢性透析病患，已達到新收案 KPI (n=120) 之 84%，目前仍持續收案，預計到年底可達到 95% 以上的 KPI 收案率。

圖二、收案流程圖。(Tx: transplant; IGRA: interferon-gamma release assay)



7)、目前篩檢的結果

A.各組的臨床特徵:

至今，有 169 位簽署同意 (1:1) 加入隨機分派比較，分為 IGRA 檢驗組與常規評估組，加上 107 位無移植計畫的對照組，共 276 位接受 Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 測驗。三組的臨床表徵如下的表一，在準備腎移植組內的 IGRA 篩檢組與 Routine 檢查組，臨床特徵上沒有顯著差別。而對照組(無腎移植計畫組，No-transplant-plan group)與準備腎移植-IGRA 組(Transplant-planned IGRA group) 相較，年齡較高、DM 較多及血液透析較多；呼吸道症狀與影像學病灶雖在對照組較少但沒有達到統計學的意義，其它的皆相似。

表一. Baseline clinical characteristics of enrolled dialysis patients

	Kidney tx-planned group			No Kidney-Tx
	All (n=169)	IGRA (n=85)	Routine (n=84)	planned (n=107)
Age, year	48.1 (10.3)	47.4 (11.0)	48.7 (9.6)	59.6 (13.8)*
Male sex	96 (57%)	51 (60%)	45 (54%)	58 (54%)
Current smoker	17 (10%)	8 (9%)	9 (11%)	8 (8%)
Dialysis age, year	5.4 (6.0)	5.7 (6.5)	5.1 (5.5)	4.4 (3.5)
Dialysis mode, HD	96 (57%)	44 (68%)	37 (56%)	107 (100%)*
Diabetes mellitus	21 (12%)	10 (12%)	11 (13%)	47 (44%)*
Prior TB history	5 (3%)	4 (5%)	1 (1%)	4 (4%)
TB exposure history	10 (6%)	6 (7%)	4 (5%)	2 (2%)
Any radiological lesion	53 (31%)	28 (33%)	25 (30%)	22 (21%)*
Airway symptoms [¶]	55 (33%)	25 (39%)	30 (36%)	26 (24%)

Data were number(%) or mean (standard deviation)

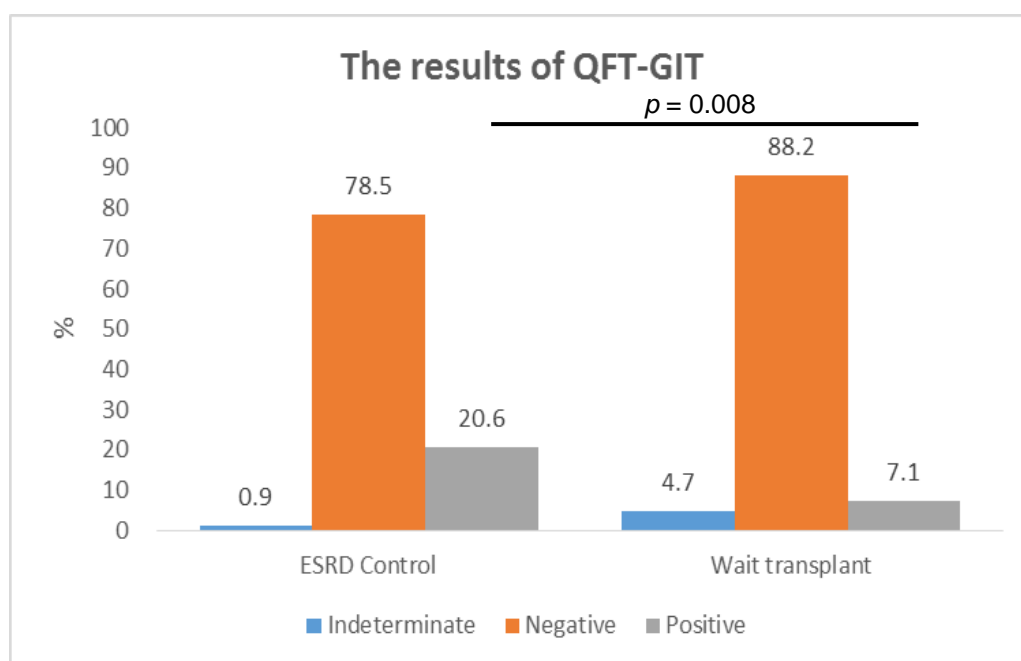
* Statistical significance (p<0.05) between all transplant planned group and no planned group or IGRA and routine groups

[¶] Indicated chronic cough and shortness of breath.

B. 初次篩檢結果: 在收案族群中有 28 位陽性反應, 其中 6 位陽性 (7.1%) 在 Transplant-planned group 的 IGRA 組; 75 位 (88.2%) 為陰性, 其它的 4 位 (4.2%) 結果為 indeterminate。22 位 (20.6%) 陽

性在對照組，是較有計畫腎移植組來的高 (p 值為 0.008, by *Chi-square test*)。的其它的 111 為陰性; 4 位 indeterminate 報告(圖三)。於本研究中 QFT-GIT 呈陽性，且其它常規檢測為陰性 (包括 CXR、病史詢問和痰液檢測)，則判斷為潛伏結核感染。

圖三、



- 1) **追蹤篩檢結果:** 目前已有 63 位 Transplant-planned group 的 IGRA 組接受第二次的 IGRA 追蹤，原來陽性有 6 位，2 位(33%)維持陽性, 2 位陰轉; 其它 54 位陰性中有 4 位轉陽性 (7%)，46 位維持陰性; 另外 3 位 indeterminate，有一位陽轉，一位陰轉，一位維持 indeterminate。

2) 篩檢病患已接受移植的情形

目前已收案的受試者，已有 5 位病患已接受腎臟移植。其中 3 位移植前 QFT-GIT 呈陽性，1 位在接受完預防性治療後，接受移植後目前仍為陽性，二位無意願因不接受治療，在接受移植後一位轉陰性，一位尚未到追蹤時間；另一位為篩檢陰性，目前移植後追蹤為陰性；以及一位為常規檢查未具有移植前 QFT-GIT 的結果，移植後補驗目前為 indeterminate。目前皆無發生結核病的個案。因為換腎等待之時間及後續治療期程的不確定性高，導致目前已收案受試者實際接受腎移植人數較少，較難達成本子計畫的長程預期目標之一 - 預測腎移植後發生結核病。

3) 預防治療的情形

在 2012-2013 年間，本研究團隊輔導三位透析腎友，接受潛伏結核感染預防性治療，其中一位接受約 3 週治療後，發生肝炎副作用，ALT 大於正常上限的 10 倍，在停藥後追蹤已恢復；第二位已服用完成 Isoniazid 預防性治療，療程中無明顯副作用，後續已接受腎臟移植，目前追蹤無結核發病情形；第三位在本團隊建議下，本不願接受預防性投藥治療，是在考慮要接受腎臟移植前提下，移植團隊也建議

之下，病患始接受治療，期間中無明顯副作用發生，目前已完成治療，在等待換腎中。

自 2014 年 2 月開始，本研究開始篩檢的個案，目前 10 有位腎友的 QFT-GIT 曾為陽性 (6 位初次即陽性，4 位是追蹤時陽轉)，其中有 4 位 (3 位初次即陽性，1 位是追蹤時陽轉) 開始接受預防性 isoniazid 每日 15 mg/kg 治療，目前二位已完成 9 個月治療，無肝炎發生；一位，在治療約 3 個月時，因搬家到中部，且服藥 compliance 較不佳，已無回診而中斷治療；以及一位目前正服藥治療 3 個月左右。

另外三位初次篩檢 QFT-GIT 結果陽性的腎友，一位是初始 ALT/AST 已為正常之兩位數，初步檢查並無 B 或 C 肝炎，且追蹤持續有輕微肝炎，目前肝炎改善後，追蹤仍為陽性，但病人擔心肝炎發生而無意願治療；第二位雖有開立第一個月的 INH 藥物，但當地洗腎中心醫師建議不要使用而中斷，可見得整體的宣導是會比個體的建議來得有效；第三位則是胸腔影像有左上肺野的結節，需作活動性結核的排除而不治療。另外三位追蹤時陽轉的個案，因為陽性值都 <0.8 IU/ml，而建議再追蹤，如果連續陽性再討論 IPT 治療。

8) 過去已接受移植的發病情形

回顧過去十年，根據病歷回溯性查詢，台大醫院換腎手術有 599 位成年人，在換腎後 1~5 年中，有 4 位發生結核病。若以本研究目

前的潛伏結核感染陽性率來換算，會有 43 人有潛伏結核感染 ($599 \times 7.7\% = 42.5$)，而 43 人發生 4 位活動性結核的比例估計為 9.3%，與過去的報導的發生率相近。把握此原則，若能作好篩檢潛伏性結核感染，有機會作好預防性治療或高風險的管理。

9) 目前計畫的發表成果

10) 在 2015 年度的美國胸腔醫學年會，以 Poster discussion 的型式，在 2015/5/20 報告 (附件三); 已將更新的追蹤資料投稿到 2015 年度的 IUATLD 年會。另外在 2013 度洗腎族群與非洗腎的慢性腎衰竭患者 ($CCr < 30\text{ml/min}$) 的 LTBI 的資料，已於今年 4 月發表於 PLoS ONE 期刊 (附件四)

4、討論

此研究針對即將接受腎臟移植的病人進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察，發現潛伏結核感染的陽性率在接受長期透析即將接受腎臟移植的病人為 7.1%，相較於一般長期透析的病患的 20.6% 來的低。另外，在潛伏結核感染追蹤評估中，每 6 個月有 7% 會陽轉。本研究收案的族群，今年度已有 4 位接受潛伏結核感染的預防性治療，目前正在治療中尚無副作用發生。

在過去的文獻，報告在血液透析的腎友當中，用丙型干擾素釋放測試偵測的潛伏結核感染盛行率約在 21 到 40% (20-22)，相較之下，這個研究的潛伏結核感染陽性率是較之前報告的盛行率來得低的。可能的原因，可以是準備要腎臟移植的腎友，年紀較輕，在本研究中平均約為 50 歲左右，除此之外，也本研究族群也沒有肝硬化、活動性惡性腫瘤等共病症 (underlying co-morbidity)，故可能本身得到結核感染的機會較小。即便如此，7.1% 的潛伏結核盛行率，仍是與家庭接觸者的盛行率 (9-18%) 相似 (23, 24)，更何況其移植後的風險會上升。因此，潛伏結核感染在準備換腎的透析患者是需要重視，因為潛伏結核感染者在腎移植後，不治療者上升到二年內 6% (16)。故要能把潛伏結核感染陽性者篩查出，來作次族群風險管理。

在六個月中的追蹤潛伏結核感染狀態，發現平均有 7% 會有陽轉的現象，這個比例是相較過去一般腎友的 5% 陽轉率來得相似的(25)，4 位陽轉的個案，其中 3 位是弱陽性 (QFT-反應值在 0.35-0.7 IU/ml 之間)，另一位為強陽性 (QFT-反應值 >1 IU/ml)，後者在兩次追蹤之間已接受換腎。

由於長期透析患者多為年齡較高 (大於 35 歲)，且具有末期腎病變複合症，政府相關單位仍未針對此族群有建議此潛伏性結核感染治療的黃金準則。在本研究過去建議潛伏感染腎友接受預防性治療時，腎友對治療的擔心以及加上台灣對於長期服用藥物的恐懼等種種原因之下，使得過去二年轉介到潛伏結核感染之預防治療者，最後接受治療的僅為 4 位 (為 10 位陽性的 40%)。不過，目前新增 4 位治療的腎友，都沒有發生治療的副作用，給予治療團隊與患者很大的鼓舞及信心。未來，[在追蹤慢性透析患者等待腎移植病人，在移植前或移植後的活動性結核發病情形，評估，QFT-GIT 預測效力和 IPT 的效益，可供政策參考。](#)

本研究的限制有幾點，在病史以及結核暴露史方面，是經由病歷記載以及口頭詢問的調查，有可能會有低估的情形；而在 6 個月的追蹤，算較短的時間，仍無法推估得到新的潛伏結核感染率的數值；最後，此研究目前的收案尚在進行中，目前報告的分

析人數較少，尚無法下肯定的結論。

總結來說，在台灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為7.1%，且移植後的發病率在潛伏感染中約9.3%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。但移植後感染率會上升，也要作避免感染的風險管理。在過去較擔心的，是台灣族群對isoniazid的治療有較高的肝炎副作用，目前pilot治療4位，都未發生肝炎，此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。

5、結論與建議

- 1) 在台灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為 7.1%。
- 2) 因移植後的發病率估計約 9.3%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。
- 3) 腎移植後感染率會上升，需考慮另外避免結核感染的風險管理。
- 4) 過去較擔心的，是台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的肝炎副作用，目前 pilot 治療 4 位，都未發生肝炎。此結論需要未來更大規模的治療資料支持。

6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

針對慢性腎衰竭準備要腎臟移植的族群，是結核病的高風險群，潛伏結核感染的篩檢，是早期診斷並給予預防性治療或對該患者提高警覺的第一步。在臺灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為 7.1%，且移植後的發病率約 9.3%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。但移植後感染率會上升，也需要作避免感染的風險管理。在過去較擔心的，是台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的肝炎副作用，目前 pilot 治療 4 位，都未發生肝炎，[可作為政策上推動此族群治療上的參考](#)。此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。

7、參考文獻

1. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
2. Trends in tuberculosis--United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 249-253.
3. F.Y. Chang WYS, J.H. Chou, Y.H. Chen, S.Y. Yang, D.P. Liu, C.H. Chen, C.H. Yang, S.H. Tseng HSW, S.H. Liu, J.H. Chuang, C.C. Yen, A.H. Cheng, Y.F. Ke, P.S. Lu. CDC Annual Report 2012. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2012.
4. Rose DN. Benefits of screening for latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1513-1521.
5. Subramanian AK, Morris MI. Mycobacterium tuberculosis Infections in Solid Organ Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013; 13 Suppl 4: 68-76.
6. Bodro M, Sabe N, Santin M, Cruzado JM, Llado L, Gonzalez-Costello J, Carratala J. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation proceedings* 2012; 44: 2686-2689.
7. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Len O, Carratala J, Cisneros JM, Bou G, Munoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortun J, Moreno A, Gavalda J. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1657-1665.
8. 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: 65-69.
9. Venkata RK, Kumar S, Krishna RP, Kumar SB, Padmanabhan S. Tuberculosis in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007; 67: 217-220.
10. Fang HC, Lee PT, Chen CL, Wu MJ, Chou KJ, Chung HM. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 92-97.
11. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804-809.
12. Lai CC, Tan CK, Chou CH, Hsu HL, Liao CH, Huang YT, Yang PC, Luh KT, Hsueh PR. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan,

- 2000-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 294-296.
13. Sester M, Sester U, Clauer P, Heine G, Mack U, Moll T, Sybrecht GW, Lalvani A, Kohler H. Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1826-1834.
 14. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
 15. Simsek H, Alpar S, Ucar N, Aksu F, Ceyhan I, Gozalan A, Cesur S, Ertek M. Comparison of tuberculin skin testing and T-SPOT.TB for diagnosis of latent and active tuberculosis. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 99-102.
 16. Kim SH, Lee SO, Park JB, Park IA, Park SJ, Yun SC, Jung JH, Kim YH, Kim SC, Choi SH, Jeong JY, Kim YS, Woo JH, Park SK, Park JS, Han DJ. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011; 11: 1927-1935.
 17. van den Brande P, van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1705-1708.
 18. Luh K-T, editor. Taiwan guidelines for TB diagnosis and treatment. Taipei: Center for Disease Control, Executive Yuan, Taiwan (R.O.C.) 2011.
 19. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, Pasvol G, Hill AV. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824-828.
 20. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, Saudan P, Janssens JP. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1952-1956.
 21. Lee SS, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Liu YC. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009; 37: 96-102.
 22. Lee SS, Chou KJ, Dou HY, Huang TS, Ni YY, Fang HC, Tsai HC, Sy CL, Chen JK, Wu KS, Wang YH, Lin HH, Chen YS. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release

- assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1451-1457.
23. Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A, Schlosser S, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Predictors of persistently positive Mycobacterium-tuberculosis-specific interferon-gamma responses in the serial testing of health care workers. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 220.
24. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, Reingold AL, Colford JM, Jr., Riley LW, Menzies D. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 349-355.
25. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Hsu CL, Pan SC, Wang JY, Wang JT, Yu CJ, Lee LN. Dynamic changes in positive interferon-gamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study. *J Infect* 2013; 67: 529-535.

附錄

附件一、研究案倫委會持續審查通過函

正本

發文方式：紙本遞送

檔 號：

保存年限：

國立臺灣大學醫學院附設醫院 函

地址：100臺北市中山南路7號

承辦人：王劭慈

電話：02-2312-3456轉63157

傳真：02-2395-1950

電子信箱：ntuhrec@ntuh.gov.tw

受文者：本院創傷醫學部樹金忠醫師

發文日期：中華民國103年10月15日

發文字號：校附醫倫字第1033705043號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：如文

主旨：有關 台端所主持之「針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療觀察」（本院案號：201309056RINC）純學術臨床試驗計畫案持續審查報告，業經本院C研究倫理委員會第58次會議審查同意，隨函檢送「臨床試驗計畫持續審查許可書」乙份，請 查照。

說明：

- 一、本臨床試驗核准之有效期限請見附件許可書，計畫主持人應於到期前3個月至6週向本會提出持續審查申請表，若原試驗期限已過或即將到期，須一併提出展延試驗期限申請。本案需經持續審查通過後，方可繼續執行。未於許可到期日前通過持續審查，需立即停止所有試驗活動，包含受試者停止繼續試驗、停止收案、停止檢體及資料分析等，直到通過持續審查後始得繼續執行。若試驗已結束，請於結束後三個月內提出結案報告。
- 二、凡執行本院研究倫理委員會(REC)通過之臨床試驗或研究案，研究人員須提供受試者「臺大醫院臨床試驗/研究參與者須知」，以及所有臨床研究受試者簽署之同意書簽名頁影本須存入病歷與記錄知情同意過程。前述表單請至本院研究倫理委員會網頁下載，並請依計畫需要辦理應辦事宜。

正本：本院創傷醫學部樹金忠醫師

副本：本院研究倫理委員會（含附件）

院長黃冠棠

國立臺灣大學醫學院附設醫院C研究倫理委員會

Research Ethics Committee C
National Taiwan University Hospital
7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan 100, R.O.C
Phone: 2312-3456 Fax: 23951950

臨床試驗/研究許可書

許可日期：2014年10月13日

倫委會案號：201309056RINC

計畫名稱：針對即將接受腎臟移植的病人隨機分配進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療觀察。

試驗機構：國立臺灣大學醫學院附設醫院

部門/計畫主持人：創傷醫學部 樹金忠醫師

上述計畫持續審查申請業經2014年10月13日本院C研究倫理委員會第58次會議審查同意，符合研究倫理規範。本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。

本臨床試驗許可書之有效期限自2014年11月26日起至2015年11月25日止，計畫主持人須依國內相關法令及本院規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題，並應於到期日至少6週前提出持續審查申請表，本案需經持續審查，方可繼續執行。

主任委員



Clinical Trial /Research Approval

Date of approval: Oct 13, 2014

NTUH-REC No. : 201309056RINC

Title of protocol : A randomized study for screening latent tuberculosis infection and observing preventive therapy in patients preparing for kidney transplantation.

Trial/Research Institution : National Taiwan University Hospital

Department/ Principal Investigator : Department of Traumatology / Dr. Chin-Chung Shu

The continuing review of the protocol has been approved by the 58th meeting of Research Ethics Committee C of the National Taiwan University Hospital on Oct 13, 2014. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.


The duration of this approval is from Nov 26, 2014 to Nov 25, 2015. The investigator is required to report serious adverse events and unanticipated problems in accordance with the governmental laws and regulations and NTUH requirements and apply for a continuing review not less than six weeks prior to the approval expiration date.



Hong-Nerng Ho, M.D.
Chairman
Research Ethics Committee C

大學醫學院
研究倫理委員會

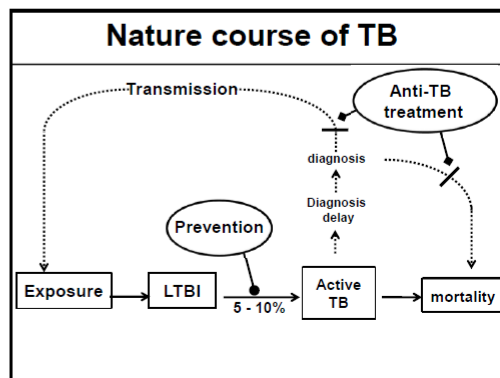
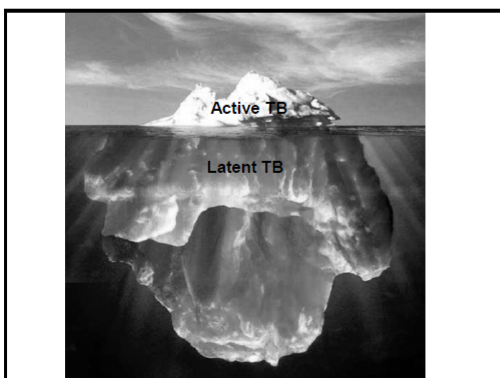
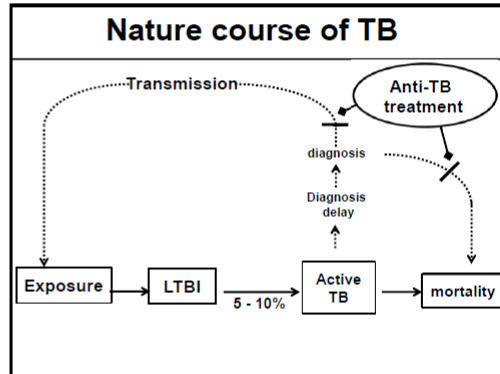
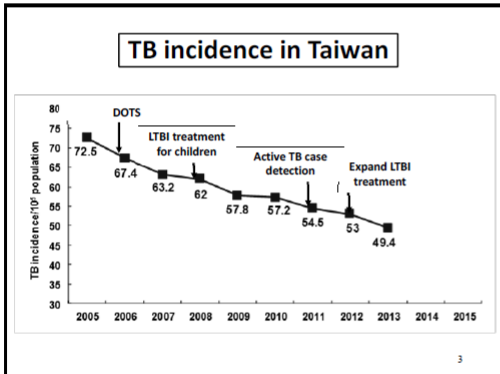
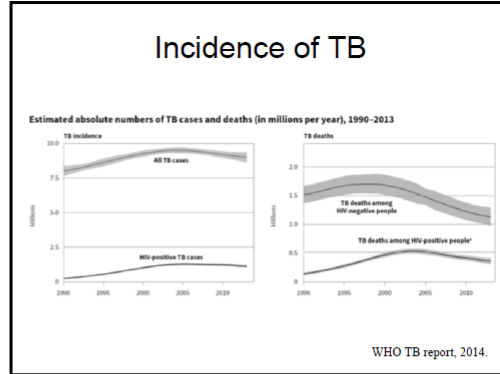
附件二、與 LTBI 的專家報告的 SLIDE


Hospitalist
NTUH

TB expert meeting

**Surveillance of LTBI
in Patients with Chronic Renal Failure**

Chin-Chung Shu, MD
 ccshu139@ntu.edu.tw
 National Taiwan University Hospital



Risk groups for developing TB

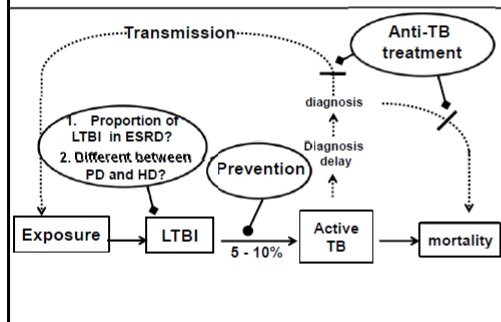
- HIV
- Corticosteroids and immunosuppressive therapy
- Diabetes mellitus
- Severe chronic kidney disease
- Certain types of cancer (e.g., leukemia, Hodgkin's disease, or cancer of the head and neck)
- Low body weight (10% or more below ideal)

Active TB in dialysis patients

- TB in dialysis patients is 10 to 20 times higher than general population.
- Of 790 CAPD patients, 38 (4.8%) have TB in an average 22 months after starting PD.
- Of the 925 HD patients screened from 7 different centers, 31 (3.35%) were found to have tuberculosis.

Lundin et al, Am J Med. 1979 ;67:597-602
Lui SL, et al, Am J Kidney Dis. 2001 Nov;38(5):1055-60.
Kazancioglu R et al., Hemodial Int. 2010 Oct;14(4):505-9

Question 1

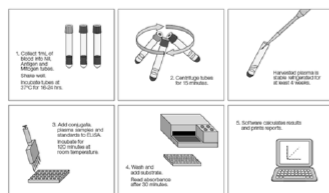


Methods and Design

- Place: three dialysis centers in northern Taiwan and one in southern Taiwan
- Prospective observational study
- IRB approval (201009057R)
ClinicalTrial.gov: NCT01311999
- Informed consent: obtained

Detection of LTBI

- interferon-gamma release assay (IGRA) such as the QuantiFERON®-TB Gold in tube (QFT-GIT)

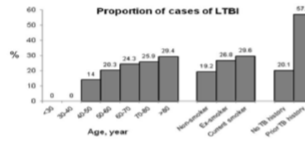


Methods

- Inclusion:
 1. Receiving dialysis more than 3 months
 2. Age ≥ 20 years
- Exclusion:
 1. HIV positive
 2. Receiving chemotherapy in recent 3 months
 3. Life expectancy less than 6 months
 4. Having active TB in recent 3 years

LTBI prevalence in dialysis patients

QFT status	PD group (n = 124)	HD group (n = 303)	p value
Positive	24 (19%)	67 (22%)	0.528
Negative	98 (79%)	238 (78%)	0.330
Indeterminate	2 (2%)	18 (6%)	0.055



Shu CC et al. PLoS ONE 2013; 7(8): e42592

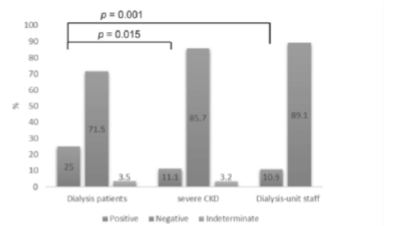


Fig 1. The results of QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) in subjects with severe chronic kidney disease (CKD), dialysis-unit (hemodialysis room) staff, and patients undergoing long-term hemodialysis.

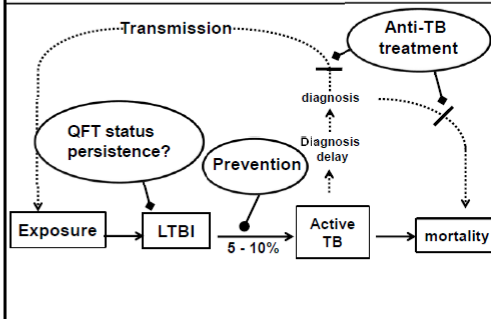
Shu CC et al. PLoS ONE 2015 10(4): e12410492

LTBI in dialysis patients

- IGRA-positive rate is reportedly around 21-40%.
- The predictors of LTBI in dialysis population is old age, smoking, and prior TB.

Triverio et al., Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1952-1956.
 Lee et al., Infection 37: 96-102
 Lee et al., Clin J Am Soc Nephrol 5: 1451-1457
 Shu et al. PLoS ONE 7(8): e42592

Question 2

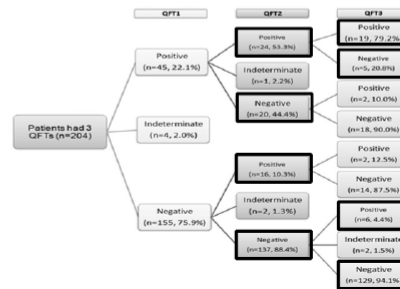


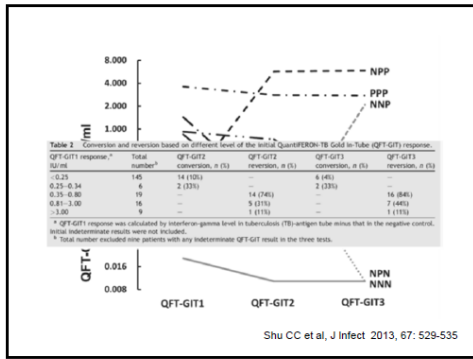
Dialysis patients with 1-year QFT follow-up

- Total: 204 (HD 173, PD 31)
- M: F = 55% : 45%
- Average age: 61.2 years (SD: 12.5)
- Dialysis duration: 4.7 years (SD: 3.8)
- DM:23%, Cancer: 7%, old TB: 3%
- 1st LTBI: 22.1%

Hospitalist in NTUHH

Serial Follow-up



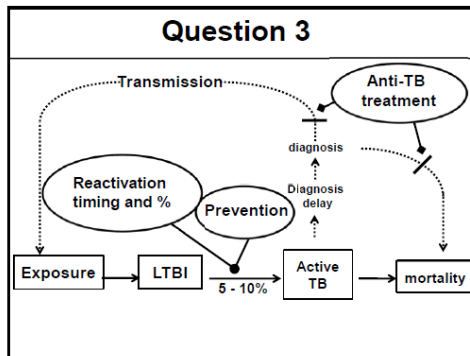
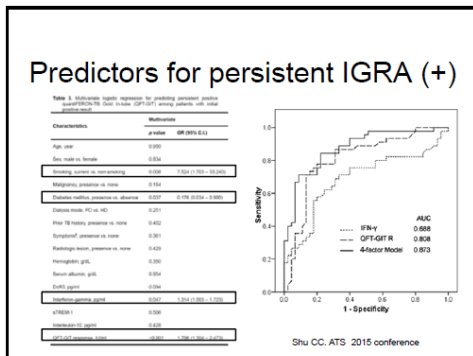
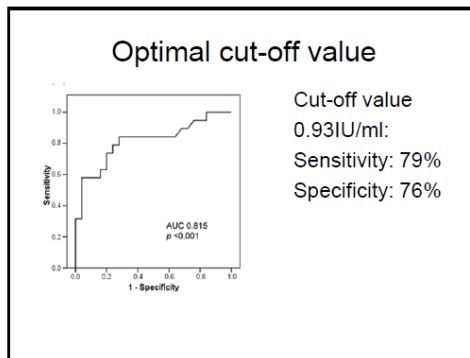
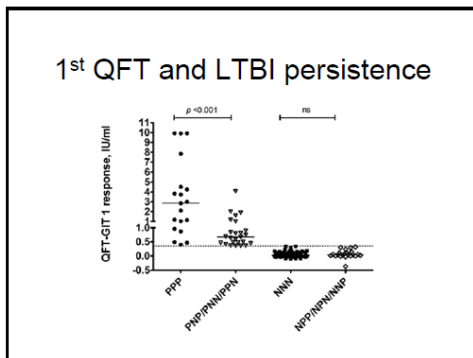


Clinical characteristics

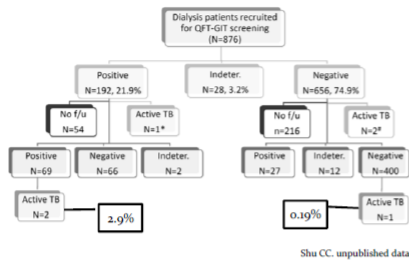
Table 1 Baseline clinical characteristics of patients according to the dynamic pattern of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) response.

	Complete cases (n = 204)	Reverters ^a (n = 25)	Persistent positive (n = 19)	Converters ^b (n = 22)	Persistent negative (n = 129)
Age, year	61.2 (12.5)	62.4 (11.2)	63.7 (9.9)	62.8 (12.6)	59.7 (13.0)
Male sex	112 (55%)	14 (56%)	14 (74%)	11 (50%)	69 (54%)
Current smoker	14 (7%)	4 (16%)	2 (11%)	2 (9%)	6 (5%)
Analysis age, year	4.7 (3.8)	5.1 (4.1)	4.1 (3.4)	4.1 (3.4)	4.6 (3.64)
Malignancy	15 (7%)	1 (4%)	1 (5%)	0	12 (9%)
Diabetes mellitus	46 (23%)	5 (20%)	7 (37%)	7 (32%)	24 (19%)
Prior TB history	7 (3%)	1 (4%)	2 (11%)	2 (9%)	2 (2%)
Hemoglobin, g/dL	10.3 (1.7)	10.7 (1.2)	10.8 (1.5)	10.0 (1.4)	10.1 (1.8)
Mean albumin, g/dL	3.92 (0.37)	4.00 (0.14)	3.88 (0.37)	3.91 (0.38)	3.91 (0.39)
QFT-GIT response ^c , IU/ml	0.40 (0.22)	0.67 (0.54)	2.83 (3.35) ^d	0.04 (0.11)	0.02 (0.06)
Persistence of symptoms	24 (12%)	2 (8%)	2 (10%)	1 (5%)	18 (14%)
Any radiological lesion	78 (38%)	7 (27%)	5 (26%)	23 (100%)	49 (38%)

QFT-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube test; TB, tuberculosis. Data are no. (%) or mean (standard deviation), except median (inter-quartile range) in QFT-GIT response.



Active TB in the following course



Conclusions

- In dialysis patients, LTBI accounts around 20%, higher than that in severe CKD.
- Old age, and smoking is predictors for LTBI.
- High QFT-GIT reversion (44% in 6 months)
- QFT-GIT level, curret smoking, serum IFN-γ, and DM may correlate the persistence of QFT-GIT, which is associated with TB reactivation.

Limitations

- Most patients were enrolled from referred hospital. The percentage of underlying cormorbidity is high.
- Small number of active TB to correlate further outcome.
- The numbers of conversion and reversion are small.

Acknowledgement

- All partners protect TB worldwide
- National Taiwan University Hospital
- Taiwan CDC
- Ministry of Science and Technology, Taiwan

Hospitalist in NTUH



THE USE OF INFLAMMATORY MARKERS FOR PREDICTING PERSISTENT POSITIVITY OF INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY IN DIALYSIS POPULATION

D21
A5423

Chin-Chung Shu^{1,2}, Vin-Cent Wu³, Feng-Jung Yang⁴, Jann-Yuan Wang³, Li-Na Lee⁵, and Chong-Jen Yu³

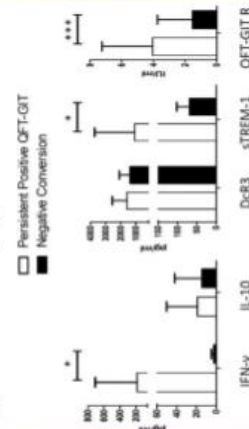
¹Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ²Department of Traumatology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ³Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁴Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Yun-Lin Branch, Taiwan; ⁵Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Background: Population receiving long-term dialysis is enlarging and has high risk for tuberculosis. For further prevention, detecting latent tuberculosis infection (LTBI) and giving preventive therapy are important strategies to block TB. Interferon-gamma release assay (IGRA) is one of the methods for diagnosis of LTBI. However, high proportion of negative reversion of IGRA has been reported and persistent positivity might be a surrogate for target group but there are rare study focusing prediction of persistent positive group.

Design: Patients with long term dialysis were screened in multi-centers in Taiwan under approval of institutional review board. QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) method was used for defining the status of LTBI. We serial follow-up 462 participants status of LTBI at the initial and after 6 months. Among the 124 participants with initial positive QFT-GIT, we selected 50 patients with persistent positive results and 50 patients with negative reversion. We examined and analyzed the serum interferon-gamma (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10), decoy receptor 3 (DcR3), and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as well as QFT-GIT response for prediction of the persistent positivity of QFT-GIT.

Results: The average age was around sixty and similar between the two groups. Patients with persistent positive results had high proportion of hemodialysis, longer dialysis duration and more prior TB history than the negative reverters. Other clinical characteristics were comparable including underlying disease, radiographic lesion, laboratory data of blood hemoglobin and serum albumin and respiratory symptoms. Serum inflammatory markers (sTREM-1 and IFN- γ) were higher in persistent positive group as well as QFT-GIT response but anti-inflammatory markers (IL-10 and DcR3) were similar between the two groups (Fig 1).

Fig 1 Participant's serum cytokines level. * means 0.01-p<0.05 and *** means p<0.001 for statistical significance of between-group difference.



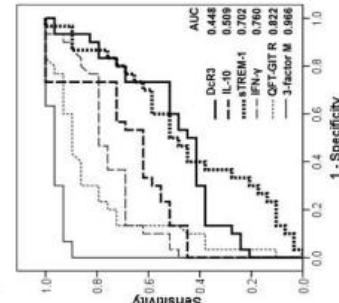
Results (cont.): In multivariate analysis for predictors of persistent positive, high serum IFN- γ and QFT-GIT response but low IL-10 were associated with persistent positive QFT-GIT. The 3-factor model predicts persistent positivity with an area under receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.966 (Fig 2). The cost and benefit of the predicting factors is shown on Table 1.

Conclusions: In dialysis patients, persistent LTBI status may be associated with serum IFN- γ and IL-10 as well as QFT-GIT response. If the resources is limited, we can use serum markers plus the initial QFT-GIT response to screen target group for persistent LTBI, which is important for long term surveillance.

Table 1. Cost and benefit for different predictive markers.

Markers	Cost (USD)	Cut-off value	Sen	Spe	PPV	NPV
1 st QFT-GIT	47.5	1.87	70%	87%	84%	74%
1 st QFT-GIT	47.5	0.99	83%	67%	71%	80%
3-factor model ^a	51.3	2.40	90%	93%	90%	93%

Fig 2. ROC curves according to different factors for predicting persistent positive QFT-GIT



Conflict of interest statement
All of the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments This study was funded by the Research Center for Biotechnology and Medicine Policy in Taiwan and Centers of Disease Control, Ministry of Health and Welfare, Taiwan (MOHW104-CDC-C-114-122202).

RESEARCH ARTICLE


Comparison of the Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Non-Dialysis Patients with Severe Chronic Kidney Disease, Patients Receiving Dialysis, and the Dialysis-Unit Staff: A Cross-Sectional Study

Chin-Chung Shu^{1,2,3*}, Chia-Lin Hsu^{2,4}, Chih-Yuan Lee⁵, Jann-Yuan Wang^{2,4}, Vin-Cent Wu^{2,4}, Feng-Jung Yang⁷, Jann-Tay Wang^{2,4}, Chong-Jen Yu^{2,4}, Li-Na Lee^{2,4,6}

1 Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei City, Taiwan, **2** School of Medicine, National Taiwan University, Taipei City, Taiwan, **3** Department of Traumatology, National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan, **4** Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan, **5** Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan, **6** Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan, **7** Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Yun-Lin Branch, Yun-Lin County, Taiwan

* ccshu139@ntu.edu.tw



 OPEN ACCESS

Citation: Shu C-C, Hsu C-L, Lee C-Y, Wang J-Y, Wu V-C, Yang F-J, et al. (2015) Comparison of the Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Non-Dialysis Patients with Severe Chronic Kidney Disease, Patients Receiving Dialysis, and the Dialysis-Unit Staff: A Cross-Sectional Study. PLoS ONE 10(4): e0124104. doi:10.1371/journal.pone.0124104

Academic Editor: Abelardo I Aguilera, Hospital Universitario de La Princesa, SPAIN

Received: October 6, 2014

Accepted: February 25, 2015

Published: April 28, 2015

Copyright: © 2015 Shu et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was funded by grants from the Research Center for Biotechnology and Medicine Policy in Taiwan and Center of Disease Control, Ministry of Health and Welfare, Taiwan (MOHW103-CDC-C-114-112302), and the Ministry of Science and Technology, Taiwan (103-2325-B-002 -005; and 103-2314-B-002-152-MY2). The funders had no role in

Abstract

Background

Patients with renal failure are vulnerable to tuberculosis, a common worldwide infectious disease. In the growing dialysis population, the risk for tuberculosis among the associated sub-groups is important but unclear. This study investigated latent tuberculosis infection (LTBI) in patients with severe chronic kidney disease (CKD) and among dialysis-unit staff caring for patients on dialysis.

Methods

From January 2012 to June 2013, patients undergoing dialysis, those with severe CKD (estimated glomerular filtration rate <30ml/min/1.73 m²), and the dialysis-unit staff (nursing staff and doctors in hemodialysis units) in several Taiwan hospitals were prospectively enrolled. Interferon-gamma release assay (IGRA) through QuantiFERON-TB Gold In-tube was used to determine LTBI. Predictors for LTBI were analyzed.

Results

Of the 599 participants enrolled, 106 (25%) in the dialysis group were IGRA positive. This was higher than the seven (11%) among severe CKD patients and 12 (11%) in the dialysis-unit staff. Independent predictors of LTBI in patient with renal dysfunction were old age (odds ratio [OR]: 1.03 [1.01–1.04] per year increment), prior TB lesion on chest radiograph (OR: 2.90 [1.45–5.83]), serum albumin (OR: 2.59 [1.63–4.11] per 1 g/dl increment), and

子計畫編號: 5-1

子計畫名稱: 建立南投和花東山地鄉結核病之 Genotyping 相關資料庫

主 持 人: 黃伊文

壹、中文摘要

本計畫以輔導方式持續進行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。並將 2012 年至 2013 年間，南投和花蓮台東山地鄉新通報結核病個案檢體所分離出結核菌，利用分子生物檢測方法：間隔寡核酸分型法（Spoligotyping）和結核分枝桿菌散置重複單位（MIRU-VNTR）進行結核菌群株之基因分型分析。以橫斷性研究探討本研究內容結核菌傳染現況及盛行菌株基因型。

南投縣二個山地鄉，全數做培養及分析的檢體菌株數為 131 株。花蓮縣三個山地鄉和台東縣五個山地鄉，全數做培養及分析的檢體菌株數為 177 株。

透過統計確診個案的居住地，以村作為單位，發現其個案數最多之地點（村），鄰近地區的個案數亦居高不下，個案發生較為集中或鄰近，spoligotyping & MIRU 實驗結果南投山地鄉分成 11 個 Cluster，以荷蘭株 H3 為盛行菌株基因型、T1 為次盛行菌株基因型；且疑似有群聚傳染的現象。花東山地鄉部分，以北京株 Beijing 為盛行菌株基因型、荷蘭株 H3 為次盛行菌株基因型，且花東山地鄉菌株基因型較南投山地鄉多元。

本研究建議針對山地鄉高盛行地區及高風險居民，應持續定期對接觸者做 X-Ray 篩檢、結核菌素皮膚測試、及 iGRA

(QuantiFERON) 等試驗，及時發現潛伏性結核感染病患，避免有社區隱藏性傳播存在。

針對相同 cluster 的個案，應加強追蹤其接觸者並提供定期篩檢，協助醫師及個案管理師了解個案間的互動關係、生活習性及年齡分布等流行病學資訊，期望以此發展出能達到真正傳染阻絕之對策，並提早診斷出抗藥性菌株，提供更有效的治療方針，及完整的都治策略。

中文關鍵詞：山地鄉、分子生物檢測方法、結核菌菌株分型

貳、Abstract:

This study provide a sustained guidance at screening latent tuberculosis cases who are close contacts of newly confirmed tuberculosis cases in the mountain, and Mycobacterium tuberculosis from new confirmed TB cases in Nantou and Hualien, Taitung mountain areas from 2012 to 2013 was isolated with molecular biological detection methods: Spacer oligonucleotide typing(Spoligotyping) and Mycobacterial interspersed repetitive unit - variable number tandem repeat, (MIRU-VNTR) to genotyping and analysis of Mycobacterium tuberculosis .

From 2012 to 2013, 131 strains samples from two mountain areas in Nantou County and 179 strains samples from 3 mountain areas in Hualian and five mountain areas from Taitung were collected , cell culture and analysis were performed for each sample.

Estimate confirmed TB cases of residence through statistics calculated, one village as a unit, the second or third most TB cases was detected in the villages are always beside the most number of the confirmed cases of their residence location. Residence locations of confirmed TB cases are more centralized or close to each other. The laboratory results of spoligotyping & MIRU shows that there are 11 clusters in mountain area of Nantou County with Holland stains H3 as prevalent strain genotype, and T1 as second prevalent strain genotype, clustering infection phenomenon were suspected. Furthermore, Beijing strain as prevalent strain genotype and H3 as second prevalent strain genotype in mountain area of Hualian and Taitung area, where has more variety strains than Nantou County does.

This study suggests that screens such as chest X ray, tuberculosis skin test and iGRA (QuantiFERON) should be performed regularly for residents who live in high prevalence area and close contactors in mountain area, thus infection and transmission of tuberculosis in community can be prevented by implementing early detection of latent tuberculosis cases.

Regular follow ups and screening should be reinforced for same cluster

cases, further, physicians and case managers can discover the correlation between cases by epidemiological data such as their daily interactions, life styles and age distribution. Thus, an efficient TB prevention plan is expected under actions as suggested above. A comprehensive DOTS strategy can be offered with an early diagnosis of drug-resistant strains and develop effective treatment regimens.

Keyword: mountain area, molecular biological detection methods, genotyping

參、前言

本研究目的在於分析 101 年~102 年南投和花蓮台東山地鄉新通報確診結核病病患結核菌群株之基因分佈之情況，以橫斷性研究探討了解結核菌傳染現況及盛行菌株基因型，藉此提早發現高危險群病患以及可能傳染途徑，進而控制降低發生率。將最後結果提供疾病管制署，供防疫政策上之參考數據。

將 101 年至 102 年間，南投和花蓮台東山地鄉新通報結核病個案檢體所分離出結核菌，利用分子生物檢測方法（間隔寡核酸分型法（Spacer oligonucleotide typing, Spoligotyping）和結核分枝桿菌散置重複單位（Mycobacterial interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat, MIRU-VNTR）進行結核菌群株之基因分型分析，來瞭解山地鄉結核病盛行之菌株及傳播情況，進一步分析是否有群聚感染的情況，提早發現病患並給予優先治療。

在 2009 年計畫主持人也曾執行「以分子生物學方法建立中台灣地區多重抗藥性結核菌分子流行病學資料庫」之研究，從中區「MDR-TB 醫療照護體系」所收案之個案進行基因分型，並與國際 SpolDB4 進行比對後，結果顯示，盛行率以北京型(79/168, 47.0%)為主，其次為荷蘭型 20.8%。而荷蘭型此類型在原住民群中為盛行的菌株，在 15 位原住民個案中有 7 位為荷蘭型或類荷蘭型，可能是山地地區為較封閉區域，菌株

於台灣早期時荷蘭人統治時引進後並傳播置留於山地地區。因此如能建立整個台灣的結核菌菌株之基因資料庫，並密切做接觸者檢查，對於診斷與治療上會是一大幫助。

二、目標

對南投和花東山地鄉新通報結核病個案檢體所分離出結核菌，利用分子生物檢測方法：

- 調查南投和花東山地鄉結核菌群株之基因型
- 建立結核病之 Genotyping 相關資料庫
- 瞭解南投和花東山地鄉是否有社區隱藏性傳播存在
- 供社區公衛防治參考

肆、材料及方法

1、 研究對象

(1) 將 2012 年至 2013 年間，南投和花蓮台東發現 X-光片異常，取痰後檢體送至代檢實驗室，並確診為結核病個案將納入研究。

a. 2012 年至 2013 年間，南投縣二個山地鄉收案人數 213 人，確診個案數 184 人，菌株鑑定 MTBC 177 人；其中送至彰化醫院 TB 實驗室檢驗有 142 人，135 人留有菌株。

b. 2012 年至 2013 年間，花蓮縣三個山地鄉和台東縣五個山地鄉收案人數共 275 人，確診個案數 220 人，菌株鑑定 MTBC 191 人；其中送至花蓮慈濟醫院 TB 實驗室檢驗有 179 人，179 人留有菌株。

(2) 以電腦軟體 EXCEL 建立橫斷性研究的個案基本資料和菌株流行情學基本資料庫，包括：菌株採檢日期及分離單位、個案之性別、年齡、居住地、結核病分類(原發性、複發、再治療)、其他疾病病史與其他相關流行病資料等。

2、 實驗方法

(1) 間隔寡核酸分型法 **Space oligonucleotide typing (spoligotyping)** [16-22]

原理以 PCR 為分析基礎。其為利用細菌體內具有許多不同的重

複序列(direct variable repeats; DVR)，每個 DVR 則是包含了一段 36 bp 的重複序列及一段具有相似長度的未重複序列(35-41bp)，這重複序列就是 spaces。不同菌株會有不同的重複序列的組合。利用重複序列引子增幅出未重複序列，再以未重複序列製作探針(probe)進行雜交確認菌種是否帶有這段未重複序列，藉此區分各不同菌種。

(2) Mycobacterial interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat (MIRU-VNTR) [16-22]

MIRU-VNTR 為從重覆序列片段多型(Variable numbers of tandem repeats; VNTR)觀念改進而設計出的更專一結核桿菌分型工具。原理以 PCR 為分析基礎。根據無論是人或是細菌基因體中帶有順序性的重複序列(tandem repeat)，而這些重複序列或因為種源的不同而在重複次數有所差異。因此可利用這些結核菌染色體上不同長短多形性之重複序列的兩端設計引子增幅出該重複序列，依照估計出來序列之數目，分別給予各基因位點一數字代碼(digital number)代表其重複次數，最後得到一組數字就能代表這隻細菌的身分證並作為種源流行病學分析。

(3)實驗結果分析方法

Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 圖譜之影像檔以 BioNumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 軟體分析及 **MIRU-VNTRplus**

web 輔助參考，依據核酸分子量標記 (DNA size marker) 定位法，並利用 unweighted pair-group method using arithmetic averages (UPGMA) clustering 或 neighbor-joining 方法，常態化圖譜後，並與世界資料庫(SITWEB database)中所包含的菌株基因型別進行比對。採用 Dice Index 分析相似性 (誤差容忍度為 30%)，將具相似 Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 圖譜之結核分枝桿菌分類並以樹狀圖標示，做成可供比對形式之數位化資料與資料庫。

伍、結果

1、 研究對象收治情形

2012 年至 2013 年間，南投縣二個山地鄉，檢體菌株數 135 株全數做培養，最後 3 株汙染 1 株沒長，可分析菌數為 131 株。(表一)；花蓮縣三個山地鄉和台東縣五個山地鄉，檢體菌株數 179 株全數做培養，最後花蓮山地鄉 145 株台東山地鄉 32 株共 177 株可供分析。(表一)

以相同收集新通報個案方式「中央傳染病追蹤管理系統」〔23〕，將資料回溯統計至都治計畫開始時間，民國 95 年至民國 103 年底止，計算南投及台東山地鄉的結核病發生率；並探討研究其發生率之變動與計畫介入成效間的相關性。紅色虛線為主持人及協同主持人「山地鄉結核病接觸者防治計畫」的介入時間點；由此可見，計畫介入後，大部分發生率皆有下降，證明可藉由大量篩檢個案，達到早期發現早期治療之功效，避免個案病情惡化。又由圖可知，因「山地鄉結核病接觸者防治計畫」於 102 年底結束，隔年 103 年發生率又微幅，再次說明大量篩檢個案及計畫介入的重要性，其能有效控制提早發現個案的時機。〔23〕(圖一)(圖二)

雖然台東縣其各鄉指標個案數皆已降至個位數，但因其山地鄉人

口數較少(台東山地鄉平均人口數 3,962 人，花蓮山地鄉平均人口數 9,455 人，南投縣山地鄉平均人口數 16,347 人)，且東台灣地廣人稀，人口分布以群居方式居住、壯年人口外移嚴重、大多為易感受族群等原因，造成其發生率較南投及花蓮山地鄉波動大且明顯不穩定，此一問題必須持續觀察，並定期大量篩檢個案、追蹤治療和長期監測控制。由整體狀態看來，各山地鄉結核病的發生率因計劃的介入加強防治觀察監督下皆有下降的趨勢。(圖三)

101 年~102 年「山地鄉結核病接觸者防治計劃」計劃介入期間成果，南投山地鄉平均每位確診病例約找到 13.07 位接觸者，花東山地鄉平均每位確診病例約找到 13.33 位接觸者，皆遠超過預期指標(10 人)。南投山地鄉確診個案完治率 91.3%，花東山地鄉確診個案完治率 87.91%，均達預期目標(85%)。南投山地鄉接觸者主動發現率平均 17.45%，花東山地鄉接觸者主動發現率平均 15.76%，亦遠超過預期目標(4%)。且失落率皆小於 1.0%。接觸者加入 LTBI 治療的部份，南投山地鄉完治率 2012 年達 92.5%，2013 年達 95%以上。(表七)由此可見，此「山地鄉結核病接觸者防治計劃」針對山地鄉結核病防治及接觸者檢查部分有良好成果及重要性。此數據供社區公共衛生政策、傳染病防治參考。(表二)

2、本研究對象地理分布情況

a. 南投縣山地鄉:101年~102年 MTBC 共 177 人，信義鄉 64 人、仁愛鄉 113 人

I、信義鄉明德村 12 人，占信義鄉個案數 18.75%(12/64)，為信義鄉個案數最多之區域；其餘依序為人和村，羅娜村、東埔村、地利村、雙龍村，望美村、潭南村，豐丘村，新鄉村、同富村，詳細資料如附件表格。(表三)(圖四)

II、仁愛鄉親愛村 27 人，占仁愛鄉個案數 23.89%(27/113)，為仁愛鄉個案數最多之區域；其餘依序為精英村，互助村、春陽村，合作村、南豐村，大同村、發祥村，萬豐村，力行村、法治村、新生村，榮興村，詳細資料如附件表格。(表四)(圖五)

b. 花蓮縣山地鄉: 101 年~102 年 MTBC 共 148 人，秀林鄉有 103 人 (69.59%, 103/148)、卓溪鄉 23 人、萬榮鄉 22 人，詳細資料如附件表格。(表五)(圖六)

I、秀林鄉崇德村 19 人，占秀林鄉個案數 18.45%(19/103)，為秀林鄉個案數最多之區域。

II、卓溪鄉立山村 8 人，占卓溪鄉個案數 34.78%(8/23)，為卓溪鄉個案數最多之區域。

III、萬榮鄉西林村及紅葉村各 7 人，各占萬榮鄉個案數

31.82%(7/22)，為萬榮鄉個案數最多之區域。

c. 台東縣山地鄉：101 年~102 年 MTBC 共 43 人，有海端鄉 18 人
(41.86%, 18/43)、延平鄉 10 人、達仁鄉 7 人、金峰鄉 6 人、蘭嶼鄉 2
人，詳細資料如附件表格。(表六)(圖七)

I、海端鄉海端村 5 人，為海端鄉個案數最多之區域 27.78%(5/18)。

II、延平鄉桃源村 4 人，為延平鄉個案數最多之區域(40%, 4/10)。

III、達仁鄉安朔村 4 人，為達仁鄉個案數最多之區域 57.14%(4/7)。

IV、金峰鄉賓茂村 2 人，歷坵村 2 人，嘉蘭村 2 人，各占金峰鄉個
案數 33.33%(2/6)。

V、蘭嶼鄉東清村 1 人、朗島村 1 人，各占蘭嶼鄉個案數 50%(1/2)

3、結核菌群株之基因型分析實驗結果

a. 因第一次實驗結果比對國際 SpoIDB4 圖譜資料庫

SIT(Spoligo-International-Type number)與 Spoligotyping

pattern 約半數菌株的 pattern 與國際 SpoIDB4 圖譜資料庫不盡相

同，且差距些微；這部份亦請教專業人士給予建議與協助，並重新操

縱實驗。MIRU 的部份第一次實驗使用毛細管電泳，實驗結果發現使用

毛細管電泳在結果的判讀上會與傳統的 agarose gel 存有誤差，所以

第二次實驗使用傳統 agarose gel，準備 100bp DNA marker 以及 50 bp DNA marker，配置 2% agarose gel，100V，跑約一小時。

經調整實驗步驟及技術後得到第二次實驗結果，為此次報告結果數據。另外因 spoligotyping 和 MIRU 實驗方法不相同，故本實驗結果的分析過程將兩者分開比對；spoligotyping 結果明顯分成多個 Cluster(2 株以上相同基因型)；比對至 MIRU 結果，雖然某些菌株間 locus repeat 次數有些微差異，但相同 Cluster 間的 MIRU 親緣樹相鄰，亦將其判斷為相同 Cluster。並以 spoligotyping 的實驗結果親緣樹為主以 MIRU 實驗結果親緣樹為輔，作為比較參考依據。(圖八)

南投山地鄉 101 年-102 年間結核病確診個案及培養成功後可分析菌株數為 131 株，spoligotyping 實驗結果如下；大致上分成 11 個 Cluster。

包含 Cluster1:BEIJING 18 株(SIT=1)

Cluster2:BOVIS1 8 株(SIT=684)

Cluster3:EAI2_MANILLA 2 株(SIT=19)

Cluster4:H3 4 株(SIT=50)

Cluster5:H3 5 株(SIT=935)

Cluster9: H3 2 株(SIT=946)

Cluster10: H3 46 株(SIT=742)

Cluster6:T1 5 株(SIT=53)

Cluster7: T1 2 株(SIT=1233)

Cluster8: T1 23 株(SIT=123)

Cluster11:獨特 9 株

(此群特殊基因型 spoligotyping & MIRU【214232332334215163333712】結果完全相同且居住地點(村)相近，推論有群聚感染之現象)

其他 LAM9 1 株(SIT=177)

BEIJING-like 1 株(SIT=250)

H3 1 株(SIT=294)

T1 2 株(SIT=498, 154)

Undefined 2 株。(圖八)

b.花蓮、台東共山地鄉 101 年-102 年間結核病確診個案及培養成功後可分析菌株數為 177 株，spoligotyping 與 MIRU 實驗結果如下：可分成 19 個 cluster

包含 cluster 11 : Beijing 8 株 (SIT=1)

Cluster 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10 : Beijing 2 株(SIT=1)

cluster 5, 7, 8 : Beijing 3 株 (SIT=1)

cluster 12, 13 : H3 2 株 (SIT=50)

cluster 15, 16, 17, 19 : H3 2 株 (SIT=742)

cluster 18 : H3 2 株 (SIT=316)

cluster 14 : T1 2 株 (SIT=53)

其他 MANUZ 1 株 (SIT=1638)

EAI2_MANILLA 8 株 (SIT=19)

U 4 株 (SIT=743, 1226, 240, 955)

Beijing 70 株 (SIT=189, 1 株 ; SIT=1, 69 株)

H3 27 株 (SIT=742, 20 株 ; SIT=316, 2 株 ; SIT=50, 5 株)

T1 5 株 (SIT=53, 4 株 ; SIT=913, 1 株)

H1 1 株 (SIT=712)

Unknown 14 株(No Cluster)

陸、討論及結論

本研究計畫為兩年期計畫。探討南投和花蓮台東山地鄉新通報結核病個案檢體之結核菌，瞭解台灣山地區結核菌群株之基因型，透過統計確診個案的居住地，以村作為單位，發現 101 年~102 年南投縣信義鄉中明德村 12 人(12/64, 18.75%)最多人數，仁愛鄉以親愛村 27 人(27/113, 23.89%)最多人數；另外，101 年~102 年花蓮縣三個山地鄉中有七成(103/148, 69.59%)集中於秀林鄉，以秀林鄉崇德村 19 人為最多人數地區；台東部分 4 成(18/43, 41.86%)集中於海端鄉，海端鄉中以海端村 5 人最多，崁頂村 4 人，且兩村相鄰，為海端鄉個案數最多之區域，其餘鄉村個案數較少且零散。

南投山地鄉此次 131 株結核菌 spoligotyping 實驗結果分成 11 個 Cluster，包含 BEIJING、BEIJING-like、BOVIS1、H3、T1、獨特(特殊基因型)和 Undefined。

南投縣信義鄉中最多個案數的明德村，研究菌株有 6 株(以 H3 為主)；仁愛鄉中最多個案數的親愛村，研究菌株有 27 株(以 T1、特殊菌株為主)。所以南投山地鄉以荷蘭株 H3 為盛行菌株基因型(共 58 株，44.27%)、T1 為次盛行菌株基因型(共 32 株，24.43%)，並且有群聚感染之潛在情形。各村間盛行菌株基因型不盡相同，但是有集中的趨勢。(圖

九-圖十一)

花蓮、台東山地鄉此次 177 株結核菌 spoligotyping 實驗結果分成以下，包含 BEIJING、EAI2_MANILLA、H3、H1、T1、U、MANU2 和 Undefined。台東山地鄉以北京株 Beijing 為盛行菌株基因型(共 101 株，57%)、H3 為次盛行菌株基因型(共 41 株，23.16%)，基因型較南投山地鄉多元且盛行菌株基因型不同，此結果值得再加以探討。(圖十二-圖十六)

除了個案為男性佔為多數外，再由各菌株基因型的年齡分布盒型圖來看(圖十七)，各基因型年齡分布平均介於 50~60 歲之間，但是基因型 T1 之年齡平均介於 40~50 間較其他者稍低，另外特別是特殊基因型此 9 位南投山地鄉居民，其年齡介於 35~45 歲間，皆為男性壯年族群，且為活躍於社交之年紀，加上居住地皆為親愛村及相鄰的春陽村，推論此族群為群聚感染。

山地鄉之個案的菌株(荷蘭型)可能於台灣早期受荷蘭人、西班牙及葡萄牙人統治時或是傳教時引進後並傳播置留於山地地區，經時間演變，菌株之基因型表現上或許已有些許變化，但大致上仍可與相似基因型之參考菌株做比較。

本研究以橫斷性研究調查山地鄉盛行菌株基因型，更回溯觀察探討結核病病患居所地理位置與結核菌群株之間是否存有相關性、社區隱藏性

傳播或是群聚感染等問題，並佐證本研究之研究成果。藉此瞭解南投及花蓮台東山地鄉結核病盛行之菌株及傳播情況，由此提供資料給全臺灣山地鄉的結核病監測系統；進而選擇最有效之診斷治療及傳染阻絕的預防方法，並且對於有相同 Cluster 的地區做更深入且詳細的調查及衛教，此將是徹底終結結核病的重要一步，其結果將做論文發表並提供社區公衛防治作為參考。

柒、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

1.計畫之新發現或新發明

南投山地鄉以荷蘭株 H3 為盛行菌株基因型、T1 為次盛行菌株基因型，且有群聚感染之潛在情形，花東山地鄉以北京株 Beijing 為盛行菌株基因型、H3 為次盛行菌株基因型。而各村間盛行菌株基因型不盡相同，但是有集中的趨勢。並發現南投縣仁愛鄉有獨特基因型 9 株(此群特殊基因型 spoligotyping & MIRU 結果完全相同，有群聚感染之現象，分布於親愛村 7 位、春陽村 2 位，兩村相鄰)

粗淺將研究對象分類出 MDR 個案及其 genotype 分型，花東山地鄉總共 11 位 MDR 個案，其中包含 7 位基因型為 Beijing，4 位為 H3 荷蘭株，而南投山地鄉只有一位 MDR，其基因型 orphan。由此看出花東地區基因型北京株較多與 MDR 個案較多有關，而南投山地鄉個案菌株基因型多為荷蘭株，所以 MDR 較少。

後續研究方向希望建立 GIS 地理資訊系統結合結核病個案高發生率的坐落點，運用結合公衛端的全面篩檢，達到降低發生率的目標。且在北京株高發生率之地點更應加強全面篩檢之成效，避免 MDR 個案再發生，產生棘手之問題。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

持續定期對接觸者積極接受 X-Ray 篩檢，定期與山地鄉個案及一般民眾進行相關的衛教資訊，加強山地鄉個案及民眾對於結核病的認知和治療意願，避免相互傳染和建議發現疑似結核病症狀盡早就醫診斷治療。提高接觸者主動接受 X-Ray 檢查和就醫之意願，早期發現，早期治療，減少死亡率和失敗率。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

建議在建立山地鄉基因圖庫的同時另外應重視聘用當地人協助幫忙處理 TB 相關事務，對於山地鄉而言，應訓練一些原住民或是當地人對於 TB 衛生教育認知的提升，並使他們將衛生教育觀念落實帶入山地鄉以及提升醫病關係的雙向交流，經由他們建立連結平地與山地鄉的連絡橋樑，同時解決病人端、醫療端、公衛端問題，方可降低 TB 長期在山地鄉所帶來值得重視的議題。

針對山地鄉高盛行地區，除了對確診個案積極治療，提高完治率，同時必須持續定期對接觸者做 X-Ray 篩檢、結核菌素皮膚測試、及 iGRA (QuantiFERON) 試驗，及時發現潛伏性結核感染病患，避免有社區隱藏性傳播存在，讓高危險群的病患能提早接受潛伏感染投藥以減少結核病的發生率，達到早期發現及早期治療的成效。且在山地鄉相對於結核菌素皮

膚測試、及 iGRA 試驗，因 CXR 的可及性及方便性，長期的 CXR 篩檢需做到百分百，並配合建立基因圖譜，將資訊結合，達到醫療整合之目標。

另外針對相同 cluster 的個案，應加強追蹤其接觸者並提供定期篩檢，並協助醫師及個案管理師了解個案間的互動關係、生活習性及年齡分布等流行病學資訊，藉此深入了解個案間平日的互動關係、頻率及興趣是否相似，以至於結核病的相互傳染，期望以此發展出能達到真正傳染阻絕之對策，提早診斷出抗藥性菌株，提供更有效的治療方針，及完整的都治策略。將此研究結果提供結核病監測系統做為參考，加強對山地鄉結核病傳染的追蹤，提高公共衛端的監測及診治成效。

捌、重要參考文獻

- 1、WHO report: Global tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7)
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
- 2、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
- 3、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.
- 4、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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=73655 (access on 07/10/2011)
- 5、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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=77881 (access on 07/10/2011)
- 6、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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81563 (access on 07/10/2011)
- 7、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
www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81561 (access on 07/10/2011)
- 8、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2007. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/8241112271.pdf> (access on 07/10/2011)
- 9、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2008. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/9411674871.pdf> (access on 07/10/2011)
- 10、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2009. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/011310555271.pdf> (access on 07/10/2011)
- 11、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2010. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan).
<http://www.cdc.gov.tw/public/data/1117169971.pdf> (access on 07/10/2011)
- 12、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2011. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan)
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201206/f715c994-4885-48fc-9d40-75ec47b66dad.pdf>(access on 07/10/2014)

- 13、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2012. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan)
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201303/e820ce41-cdcf-434a-a33b-3e72f1f07cbf.pdf>(access on 07/10/2014)
- 14、台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2013. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan)
<http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201407/6c45a11a-90d1-469d-a823-d90ed642e300.pdf>(access on 07/10/2014)
- 15、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。
- 16、陸坤泰主編. 結核菌檢驗手冊:第九章結核病的分子診斷技術. 台北:行政院衛生署疾病管制局. 民國九十三年:102-106頁
- 17、Centers for Disease Control and Prevention Website. Guide to the application of genotyping to tuberculosis prevention and control. Chapter3: CDC Tuberculosis Genotyping Laboratory procedures – Description of genotyping methods.
http://www.cdc.gov/tb/programs/genotyping/Chap3/3_CDCLab_2Description.htm.
- 18、Barnes, PF and Cave MD. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. N Engl J Med. 2003 Sep 18; 349(12):1149-1156.
- 19、McEvoy CRE, Warren RM and van Helden PD: Chapter 4: Molecular methods and their application in tuberculosis epidemiology. In: Schaaf HS, Simon, Zumla A, eds. Tuberculosis: A comprehensive clinical Reference. Europe, Saunders Elsevier Inc, 2009:28-37.
- 20、Daley CL: Chapter 3: Genotyping and its implications for transmission dynamics and tuberculosis control. In: Davies PDO, Barnes PF, Gordon SB, eds. Clinical Tuberculosis, 4th Ed. London: Hodder & Arnold Ltd, 2008: 45-59.
- 21、Mathema B and Kreiswirth BN: Chapter 4: Molecular epidemiology of mycobacterium tuberculosis. In: Rom WN, and Garay SM eds. Tuberculosis, 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:47-59.
- 22、De Riemer K and Daley CL: Chapter 5: The molecular epidemiology of tuberculosis. In: Madkour MM eds. Tuberculosis. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004: 57-69.
- 23、中央傳染病追蹤管理系統 National Surveillance Network of Communicable Diseases <https://tb.cdc.gov.tw/slow/CA/LoginByCard.asp>

玖、圖表

表一、101 年~102 年收案人數及菌株培養情況

	南投山地鄉	花東山地鄉	總計
收案人數	213	275	488
101 年~102 年確診個案數 (101 年人數/102 年人數)	184 (南投 108/76)	220 (花蓮 95/70) (台東 29/26)	404
101 年~102 年 MTBC 總數 (101 年人數/102 年人數)	177 (南投 103/74)	191 (花蓮 85/63) (台東 23/20)	368
至各院內檢驗 MTBC (彰化醫院、花蓮慈濟醫院)	142 (南投 90/52)	179 (花蓮 82/62) (台東 19/16)	321
院內實驗室留菌 及培養菌數	135	179	314
培養失敗菌數	3 株汙染 1 株沒長	2	6
培養成功可進行分析菌數	131	177	308

表二、101 年~102 年「山地鄉結核病接觸者防治計劃」介入後各項達成率

101 年~102 年	南投山地鄉	花東山地鄉
平均接觸者人數	13.07	13.33
完治率	91.3%	87.91%
主動發現率	17.45%	15.76%
失落率	<1.0	<1.0

表三、101 年~102 年信義鄉各村個案數

信義鄉	101 年 MTBC	102 年 MTBC	101 年及 102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/64)
望美村	3	3	6	9.38%
明德村	7	5	12	18.75%
同富村	0	1	1	1.56%
羅娜村	3	4	7	10.94%
人和村	7	1	8	12.50%
東埔村	4	3	7	10.94%
地利村	5	2	7	10.94%
豐丘村	1	1	2	3.13%
潭南村	2	4	6	9.38%
新鄉村	0	1	1	1.56%
愛國村	0	0	0	0.00%
雙龍村	3	4	7	10.94%
自強村	0	0	0	0.00%
其它	0	0	0	0.00%
合計	35	29	64	100.02%

表四、101 年~102 年仁愛鄉各村個案數

仁愛鄉	101 年 MTBC	102 年 MTBC	101 年及 102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/113)
力行村	2	1	3	2.65%
大同村	3	3	6	5.31%
中正村	1	1	2	1.76%
互助村	9	2	11	9.73%
合作村	6	1	7	6.19%
法治村	3	0	3	2.65%
南豐村	2	5	7	6.19%
春陽村	7	4	11	9.73%
發祥村	5	1	6	5.31%
新生村	1	2	3	2.65%
萬豐村	2	3	5	4.42%
榮興村	1	0	1	0.88%
精英村	5	11	16	14.16%
翠華村	2	0	2	1.77%
親愛村	19	8	27	23.89%
其它	0	3	3	2.65%
合計	68	45	113	100%

表五、101~102 年花蓮山地鄉新通報個案檢體 MTBC(3 個山地鄉共 148 人)

I、花蓮縣秀林鄉

		101 年 MTBC	102 年 MTBC	101~102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/103)
秀林鄉	秀林村	10	1	11	10.68%
	水源村	5	2	7	6.80%
	文蘭村	8	5	13	12.62%
	佳民村	0	3	3	2.91%
	和平村	10	4	14	13.59%
	富世村	6	3	9	8.74%
	景美村	7	10	17	16.50%
	銅門村	5	5	10	9.71%
	崇德村	11	8	19	18.45%
合計		62	41	103	100%

II、花蓮縣卓溪鄉

		101 年 MTBC	102 年 MTBC	101~102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/23)
卓溪鄉	太平村	1	0	1	4.35%
	古風村	1	2	3	13.04%
	卓溪村	2	2	4	17.39%
	立山村	3	5	8	34.78%
	卓清村	0	2	2	8.70%
	崙山村	3	2	5	21.74%
合計		10	13	23	100%

III、花蓮縣萬榮鄉

		101 年 MTBC	102 年 MTBC	101~102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/22)
萬榮鄉	西林村	4	3	7	31.82%
	明利村	1	0	1	4.55%
	馬遠村	0	0	0	0%
	見晴村	1	1	2	9.09%
	紅葉村	5	2	7	31.82%
	萬榮村	1	3	4	18.18%
	其它	1	0	1	4.55%
合計		13	9	22	100%

表六、101~102 年台東山地鄉新通報個案檢體 MTBC(5 個山地鄉共 43 人)

I、台東縣海端鄉

		101 年 MTBC	102 年 MTBC	101~102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/18)
海端鄉	加拿村	3	0	3	16.67%
	炭頂村	2	2	4	22.22%
	海端村	2	3	5	27.78%
	廣原村	0	2	2	11.11%
	霧鹿村	2	1	3	16.67%
	利稻村	1	0	1	5.56%
合計		10	8	18	100%

II、台東縣延平鄉

		101 年 MTBC	102 年 MTBC	101~102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/10)
延平鄉	桃源村	1	3	4	40.00%
	紅葉村	0	1	1	10.00%
	永康村	2	1	3	30.00%
	武陵村	0	2	2	20.00%
	鸞山村	0	0	0	0%
合計		3	7	10	100%

III、台東縣達仁鄉

		101 年 MTBC	102 年 MTBC	101~102 年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/7)
達仁鄉	台坂村	0	1	1	14.29%
	安朔村	3	1	4	57.14%
	新化村	0	0	0	0%
	森永村	0	0	0	0%
	南田村	0	0	0	0%
	土坂村	2	0	2	28.57%
合計		5	2	7	100%

IV、台東縣金峰鄉

		101年 MTBC	102年 MTBC	101~102年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/6)
金峰鄉	正興村	0	0	0	0%
	新興村	0	0	0	0%
	嘉蘭村	1	1	2	33.33%
	賓茂村	1	1	2	33.33%
	歷坵村	1	1	2	33.33%
合計		3	3	6	100%

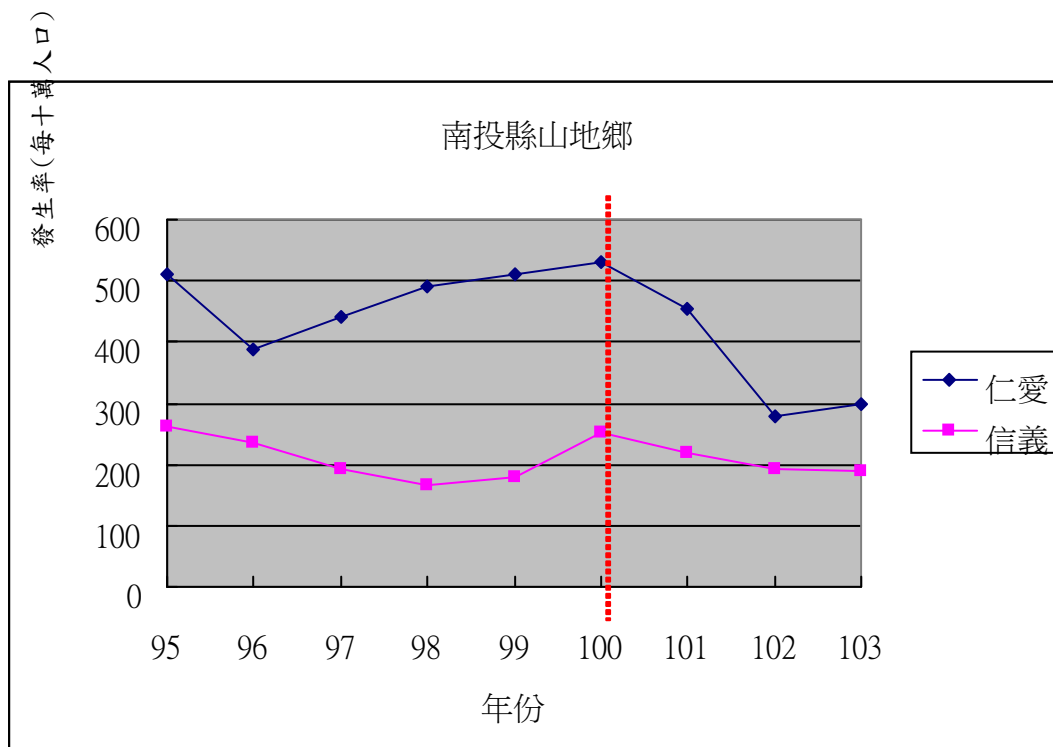
V、台東縣蘭嶼鄉

		101年 MTBC	102年 MTBC	101~102年 MTBC 總人數	百分比 (總人數/2)
蘭嶼鄉	椰油村	0	0	0	0%
	朗島村	1	0	1	50%
	東清村	1	0	1	50%
	紅頭村	0	0	0	0%
合計		2	0	2	100%

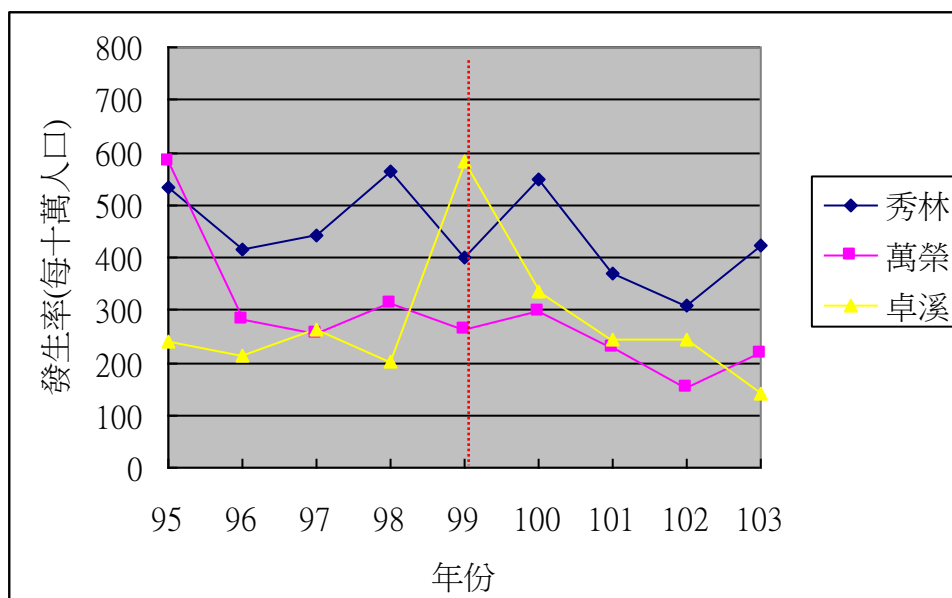
表七、南投山地鄉 LTBI 治療

南投縣山地鄉 TT、TT+、LTBI 人數:	2012 年	2013 年
13 歲以下 TST 人數	159	187
13 歲以下 TST 人數(陽性)	57(35.85%)	80(42.78%)
13 歲以下加入 LTBI 治療	46	49
13 歲以下加入 LTBI 完成治療	46(100%)	47(95.9%)
13 歲以上至 75 年次 TST 人數	131	18
13 歲以上至 75 年次 TST 人數(陽性)	60(45.8%)	8(44.44%)
13 歲以上至 75 年次加入 LTBI 治療	40	4
13 歲以上加入 LTBI 完成治療	37(92.5%)	4(100%)

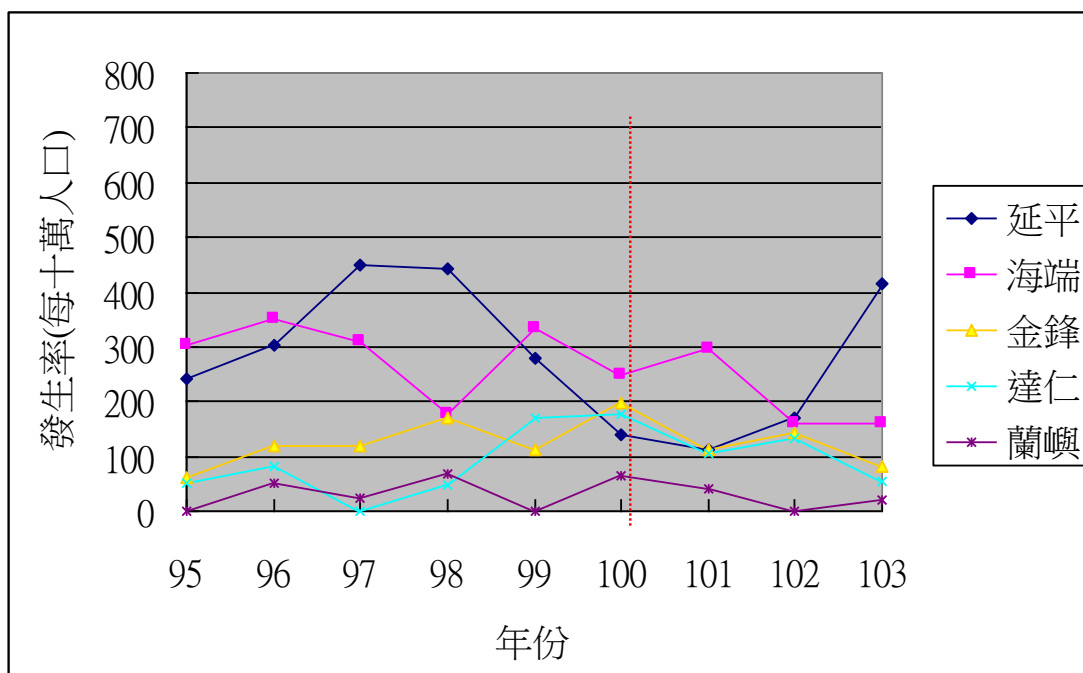
圖一、南投縣山地鄉結核病發生率



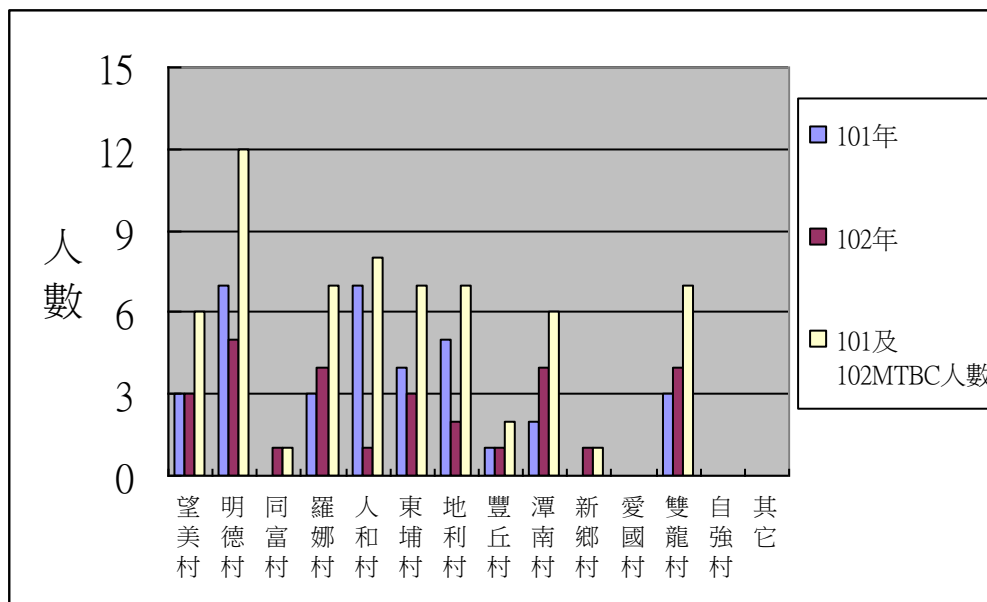
圖二、花蓮縣山地鄉結核病發生率



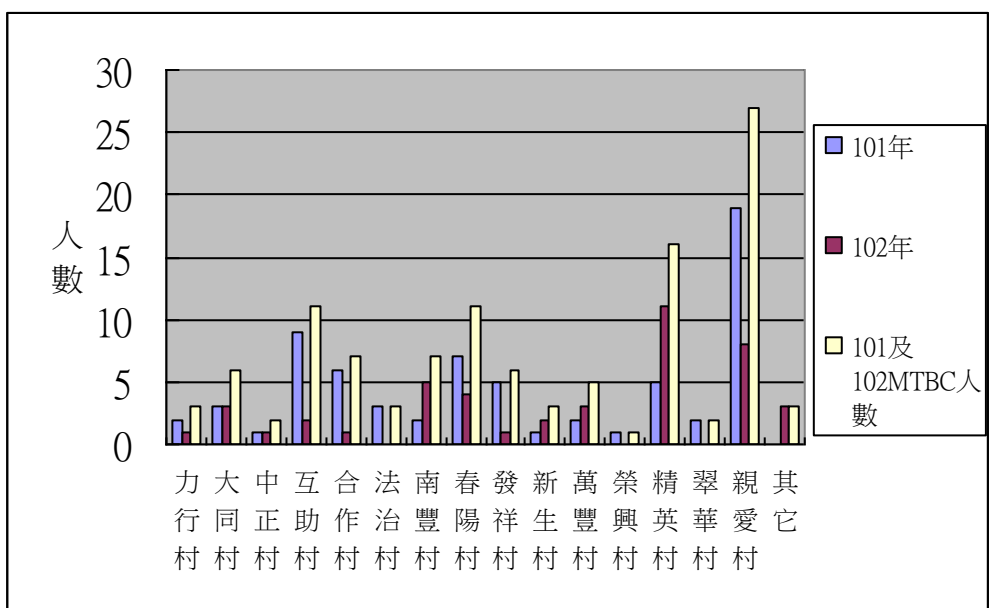
圖三、台東縣山地鄉結核病發生率



圖四、101年~102年信義鄉個案分布(村)

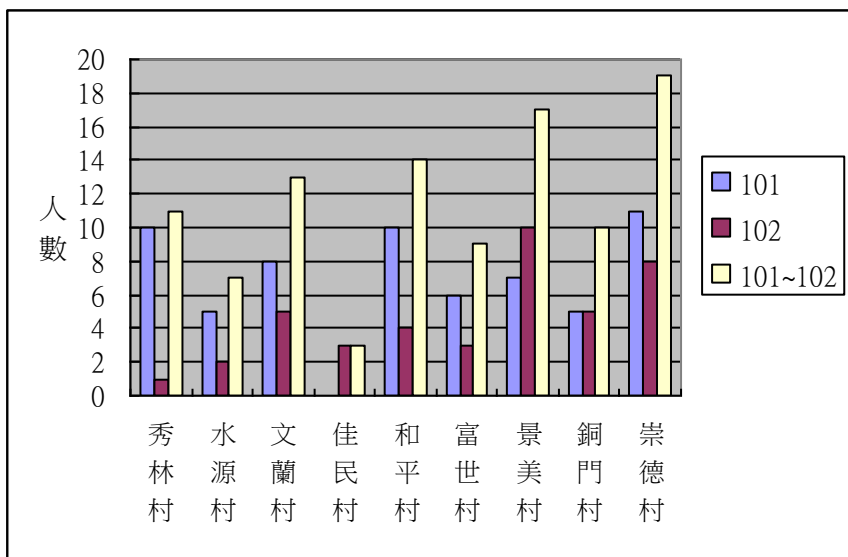


圖五、101年~102年仁愛鄉個案分布(村)

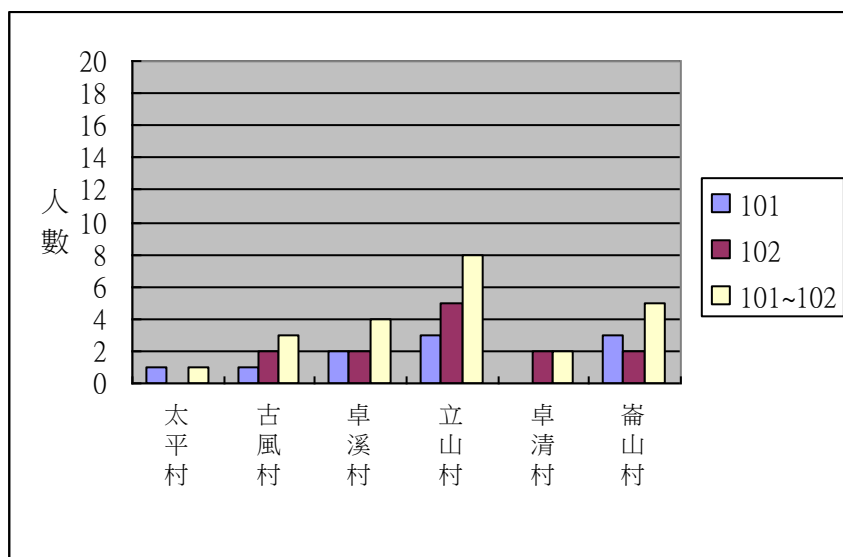


圖六、101年~102年花蓮山地鄉新通報個案檢體 MTBC 個案分布(村)

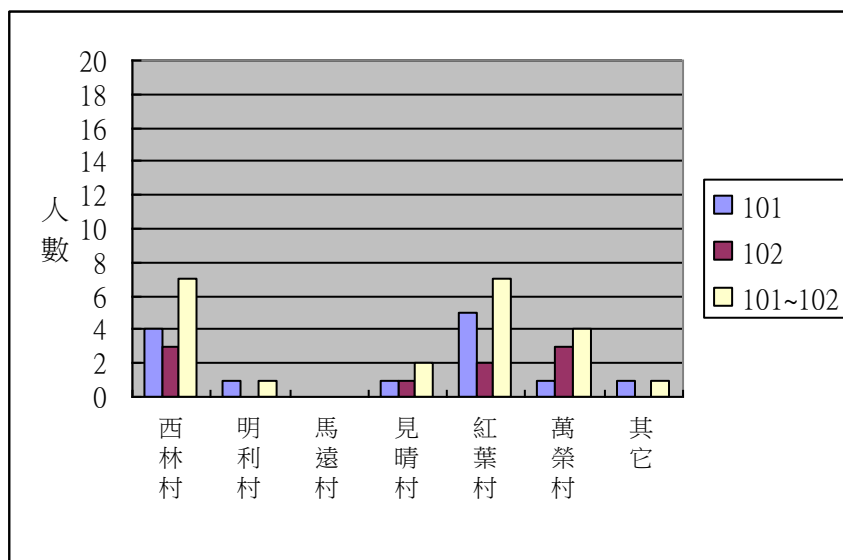
I、花蓮縣秀林鄉個案分布(村)



II、花蓮縣卓溪鄉個案分布(村)

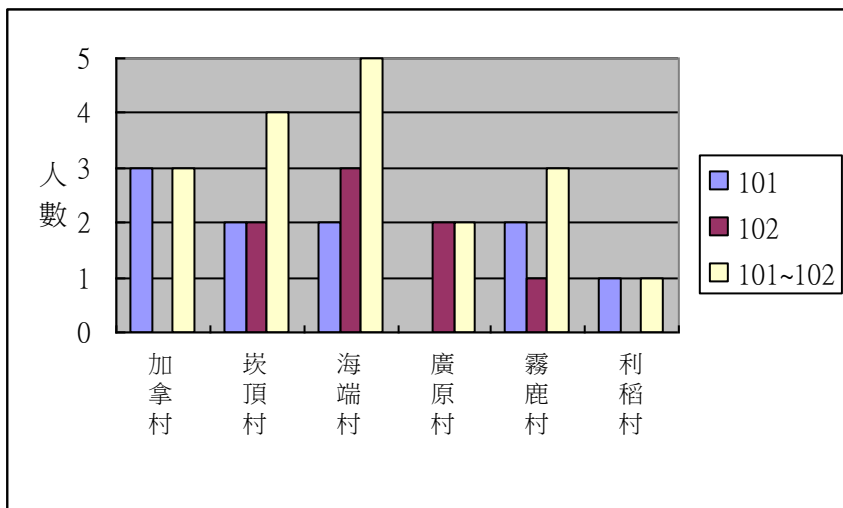


III、花蓮縣萬榮鄉個案分布(村)

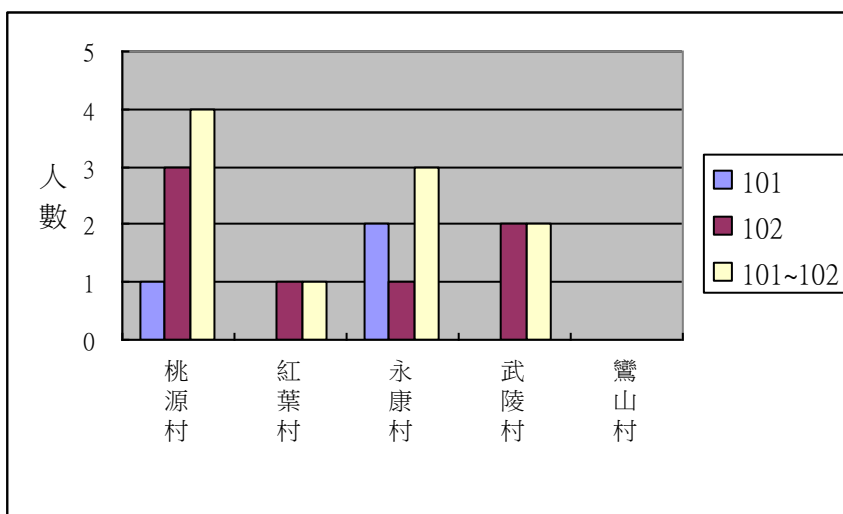


圖七、101年~102年台東山地鄉新通報個案檢體 MTBC 個案分布(村)

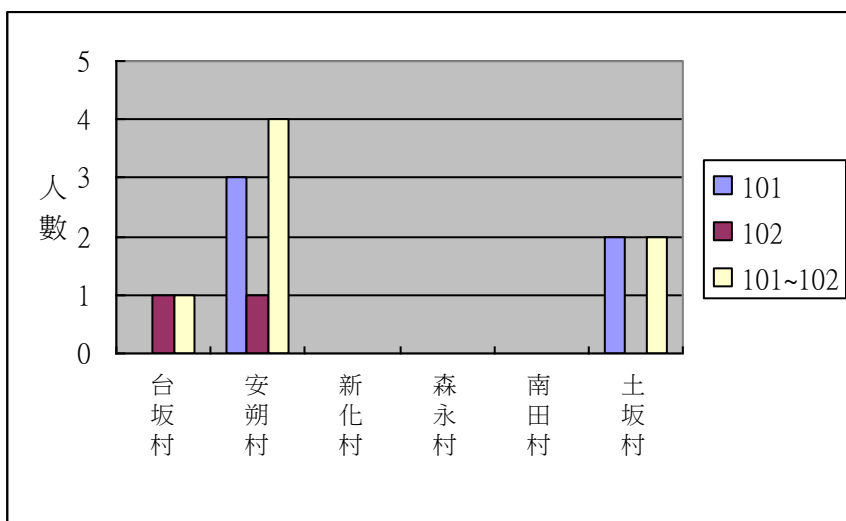
I、台東縣海端鄉個案分布(村)



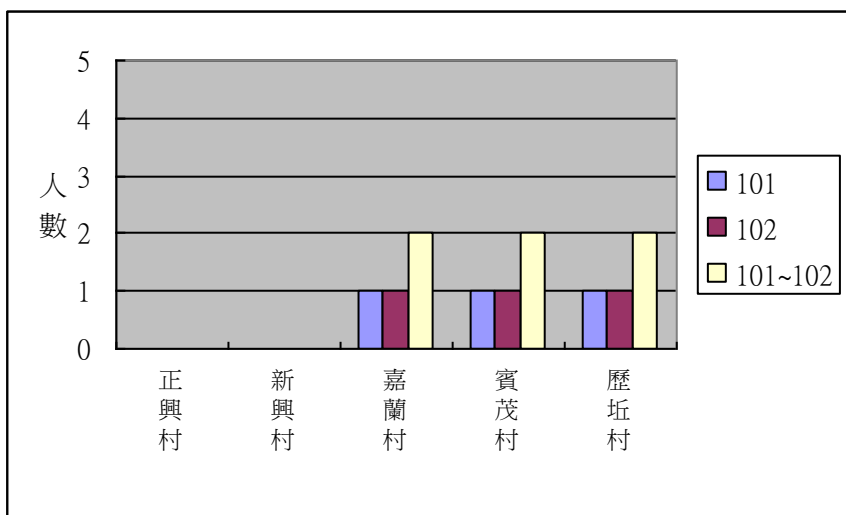
II、台東縣延平鄉個案分布(村)



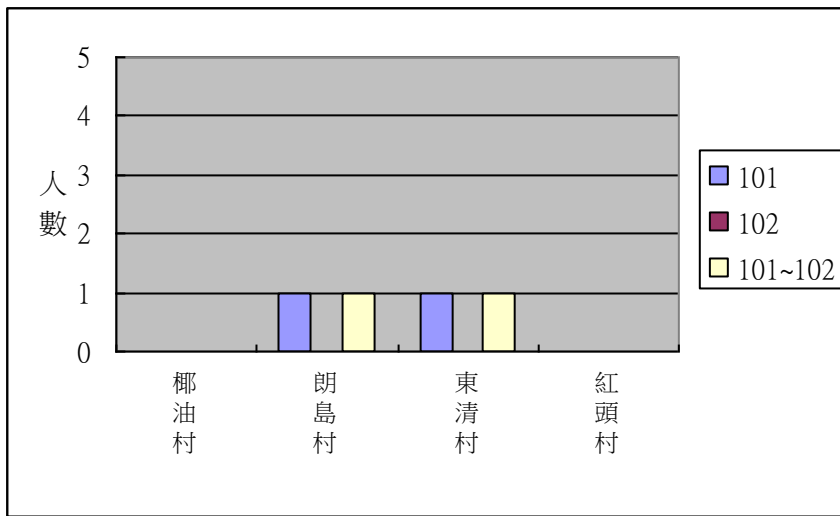
III、台東縣達仁鄉個案分布(村)



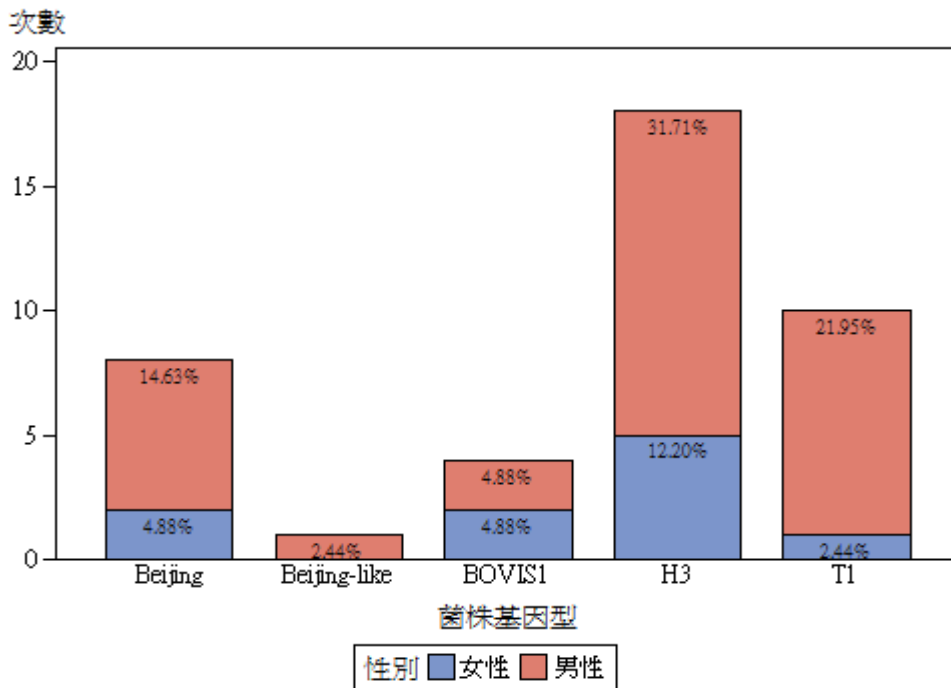
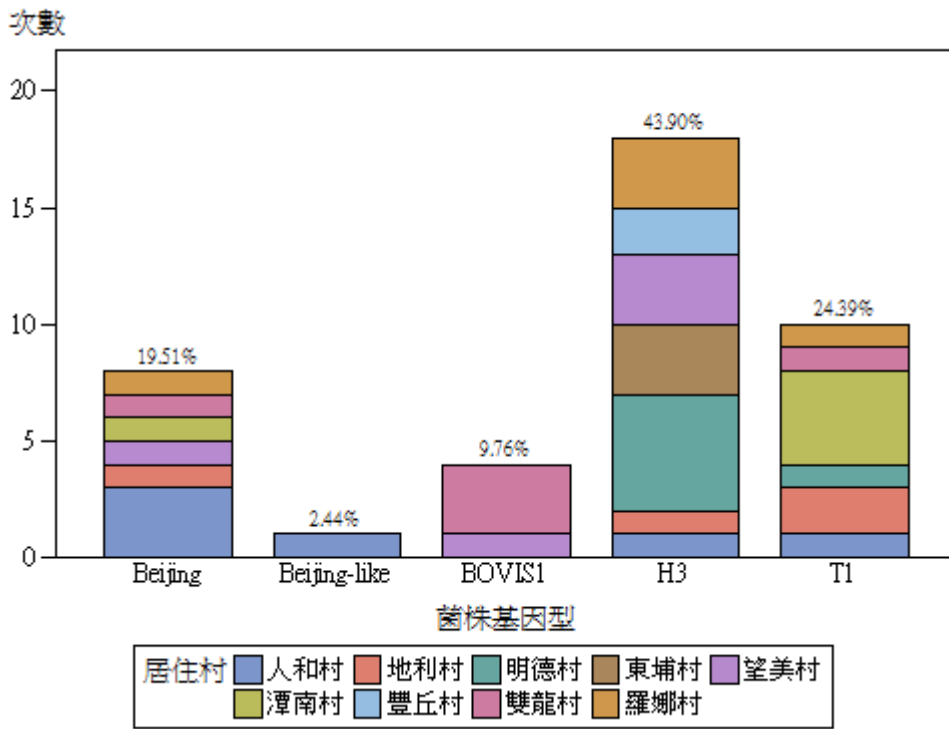
IV、台東縣金峰鄉個案分布(村)



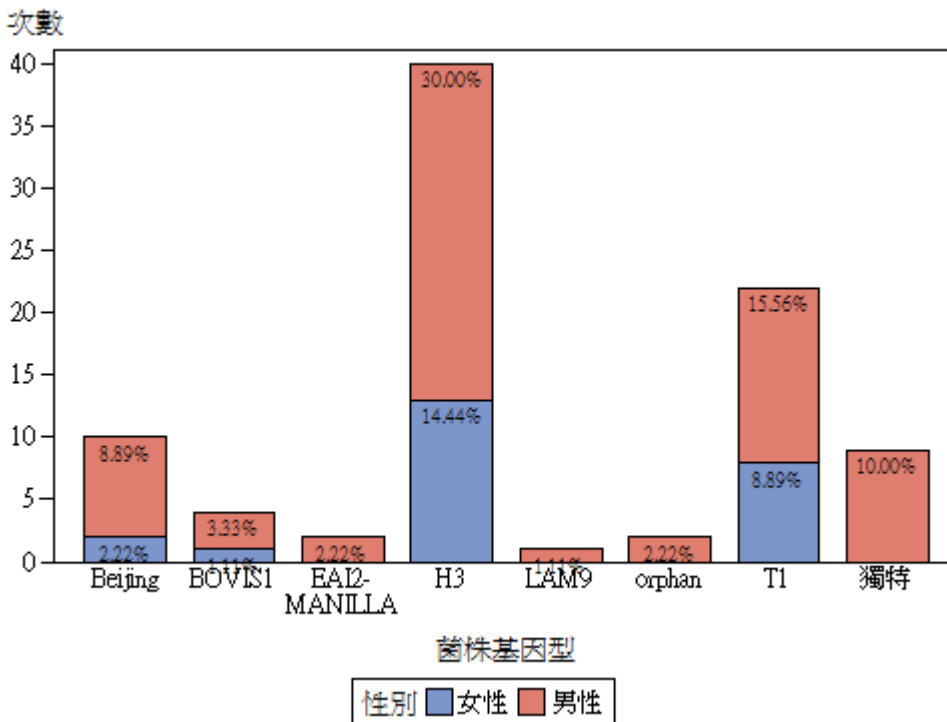
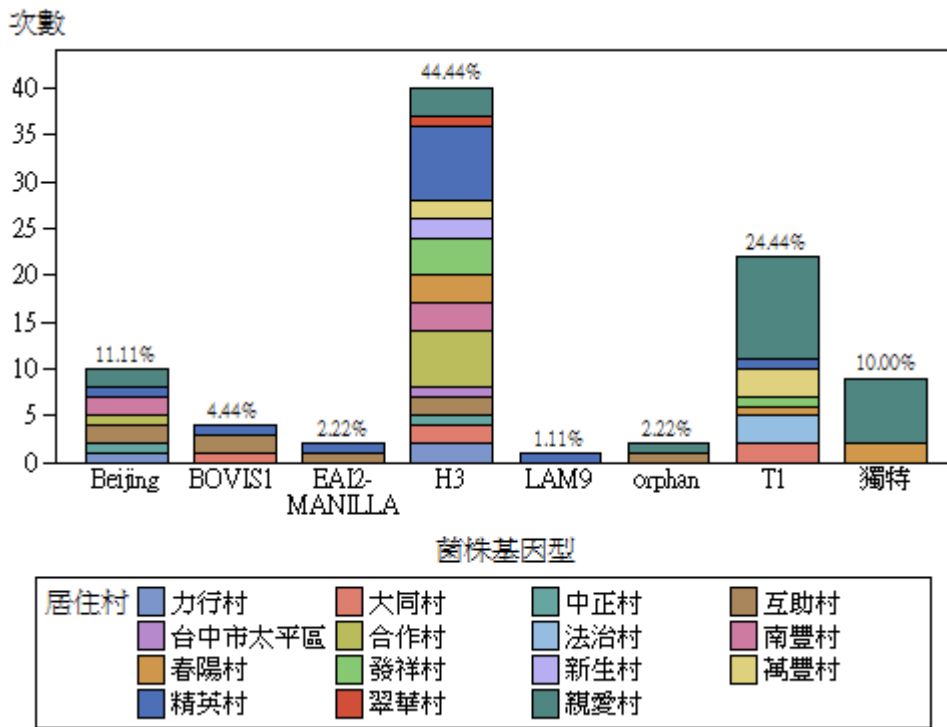
V、台東縣蘭嶼鄉個案分布(村)



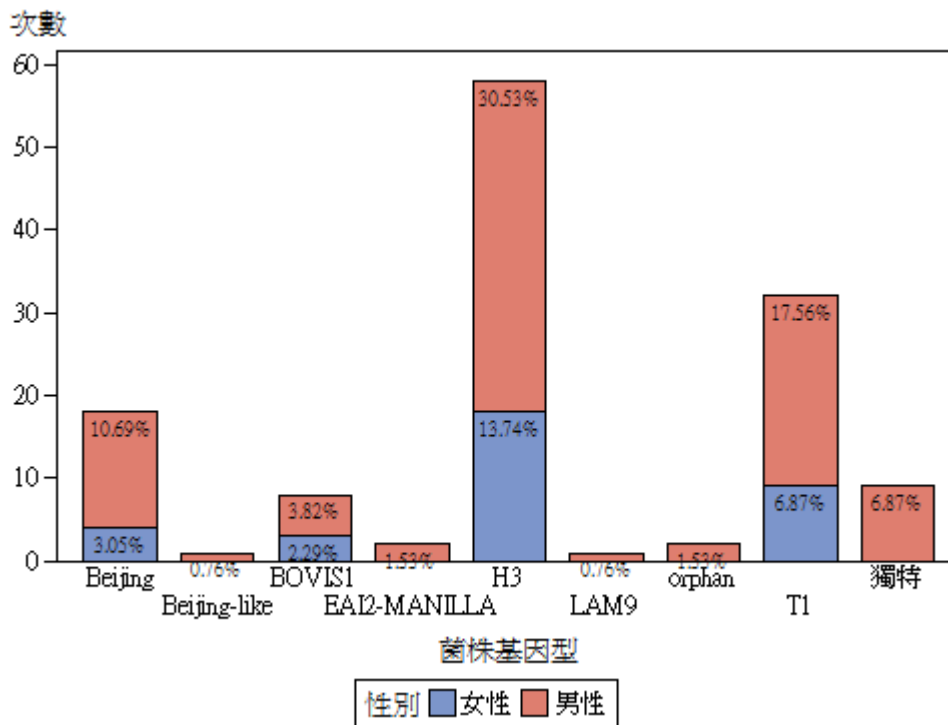
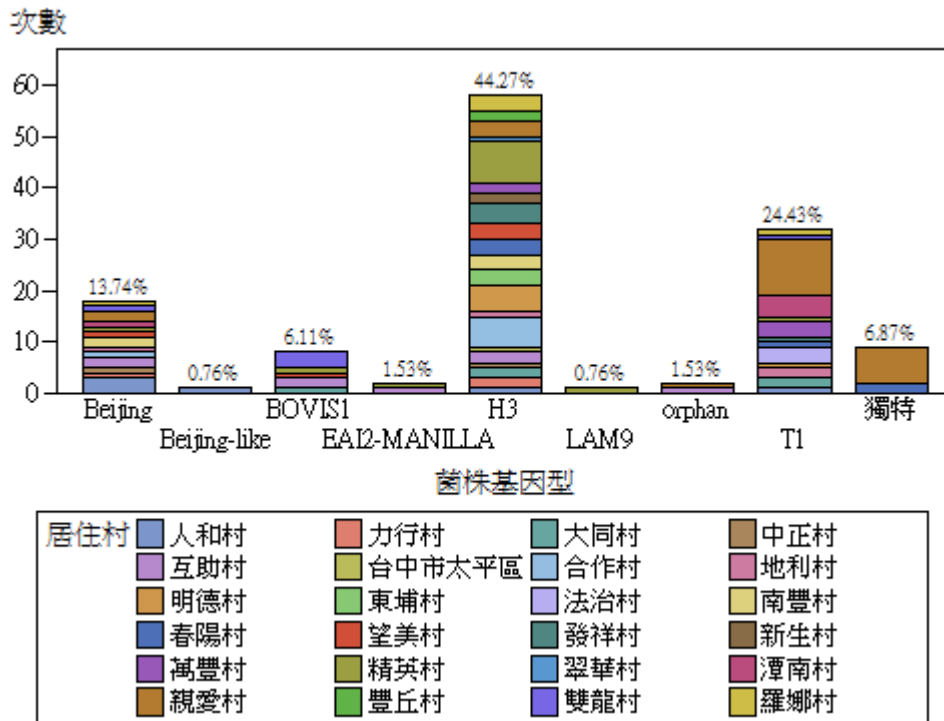
圖九、南投縣信義鄉結核病基因型盛行狀況



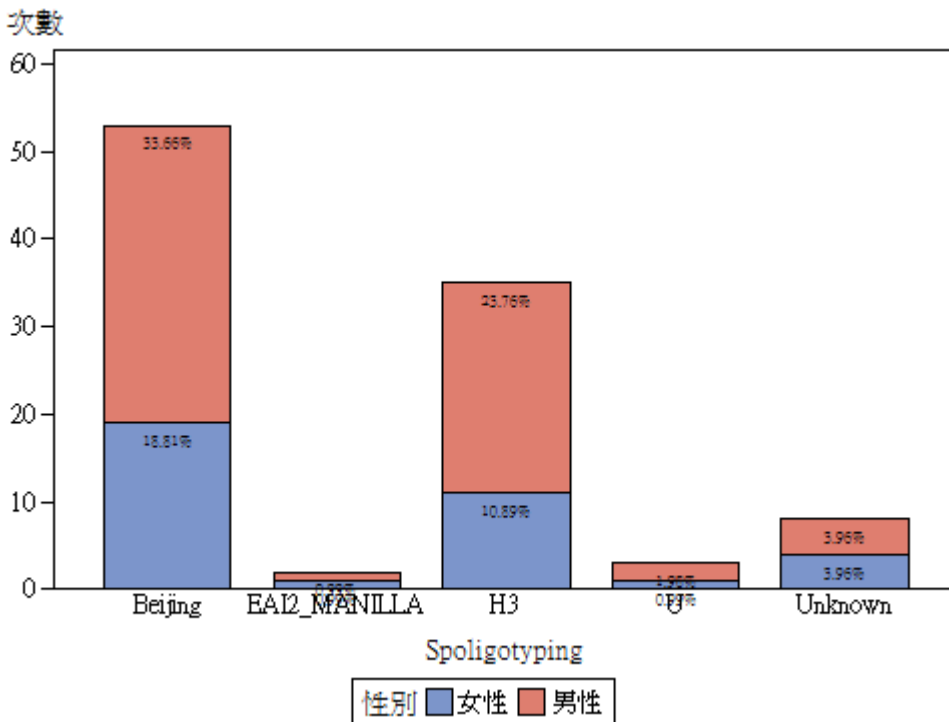
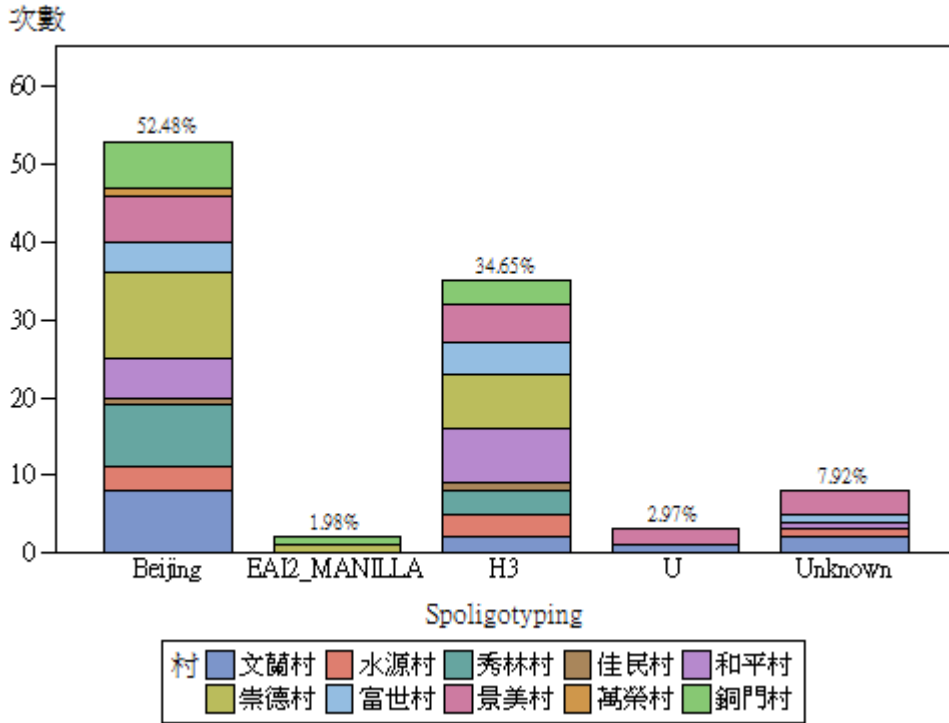
■圖十、南投縣仁愛鄉結核病基因型盛行狀況



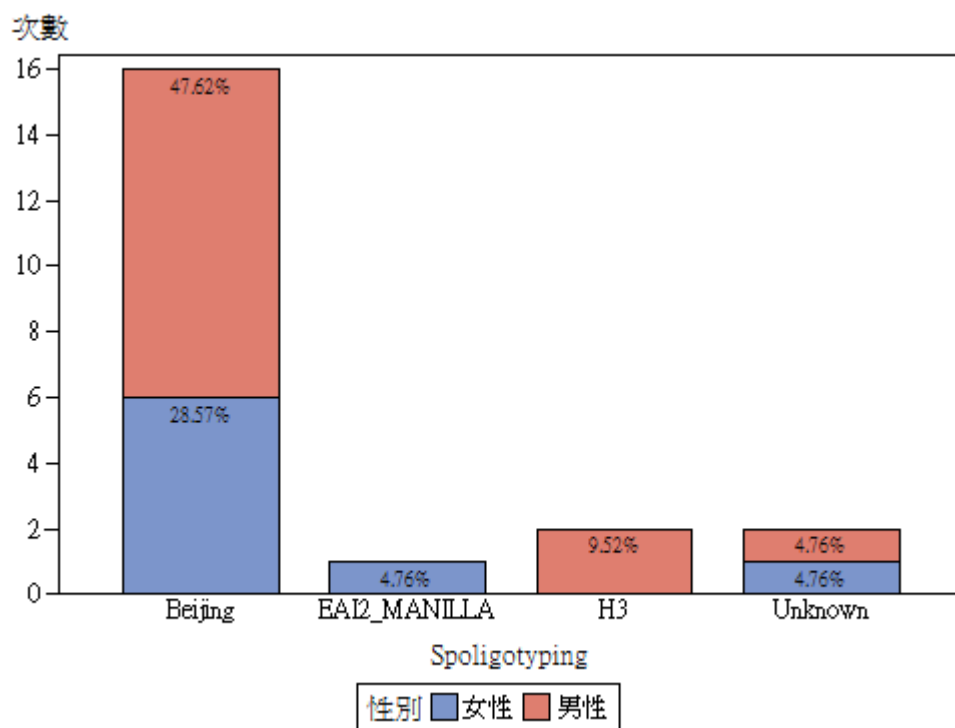
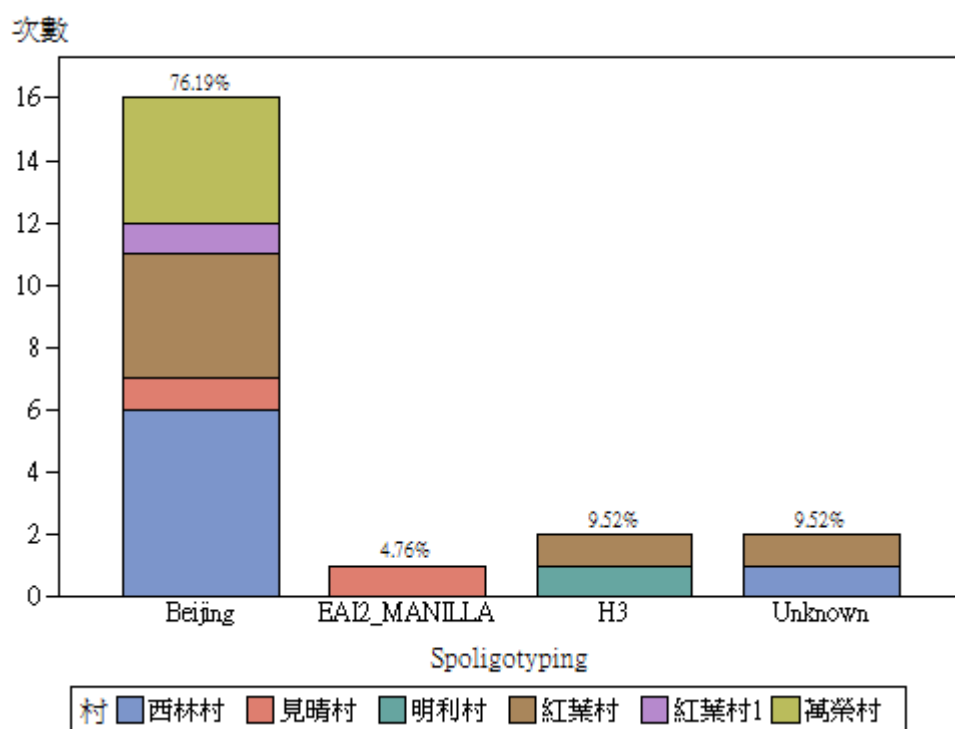
■圖十一、南投縣山地鄉結核病基因型盛行狀況(兩鄉合併統計)



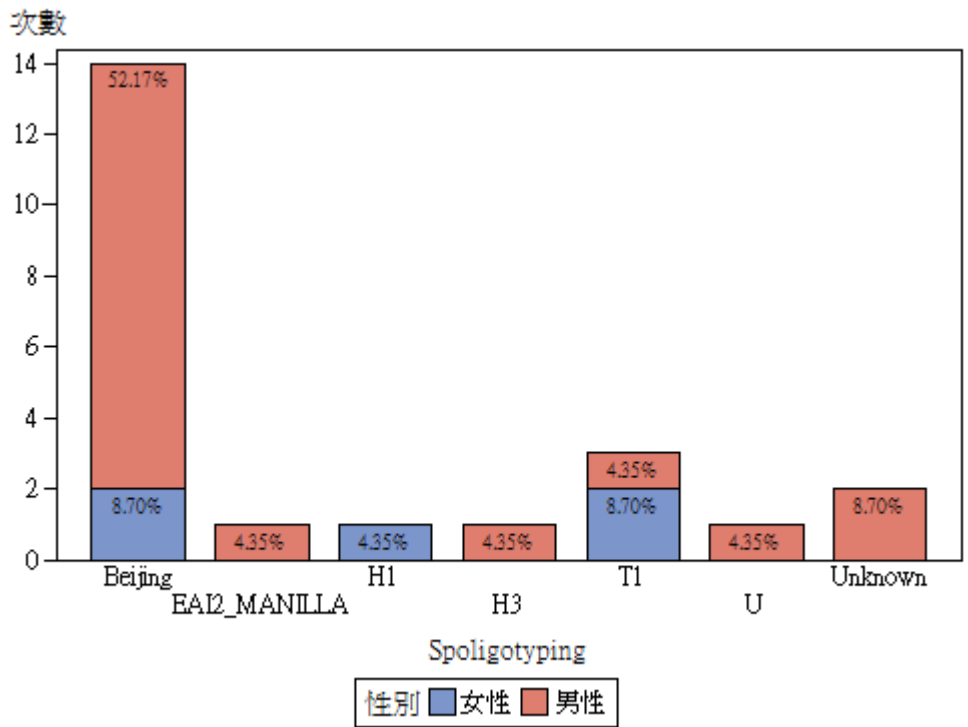
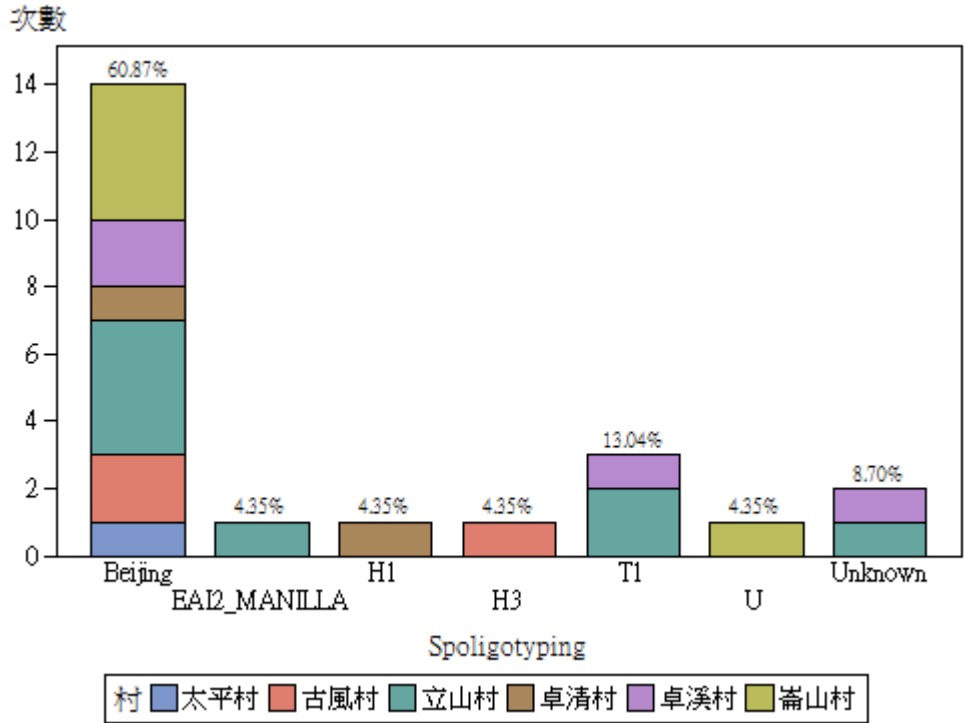
■圖十二、花蓮縣秀林鄉結核病基因型盛行狀況



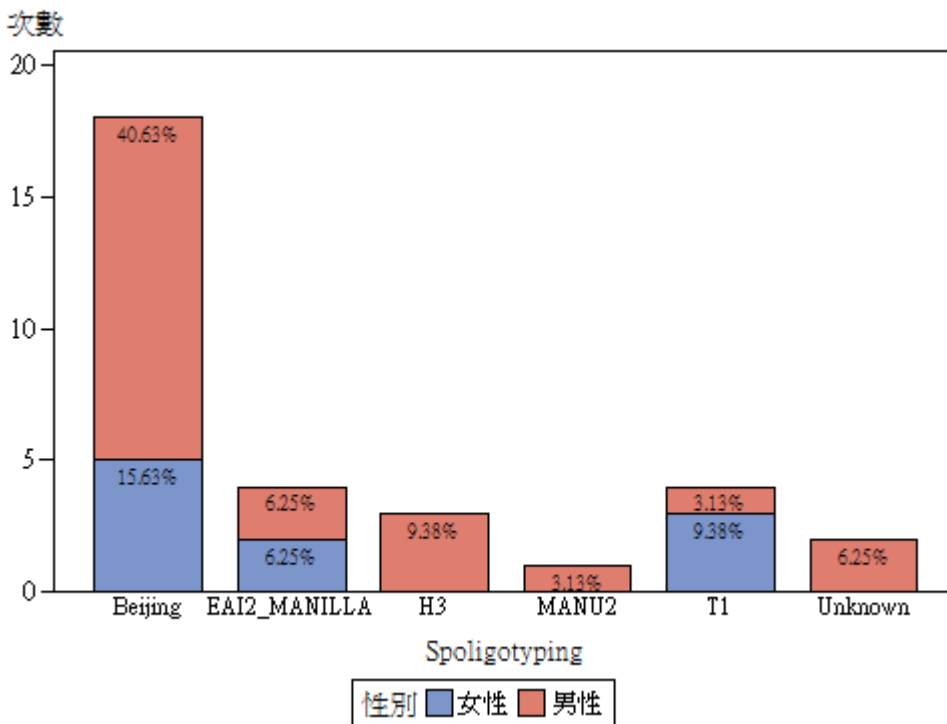
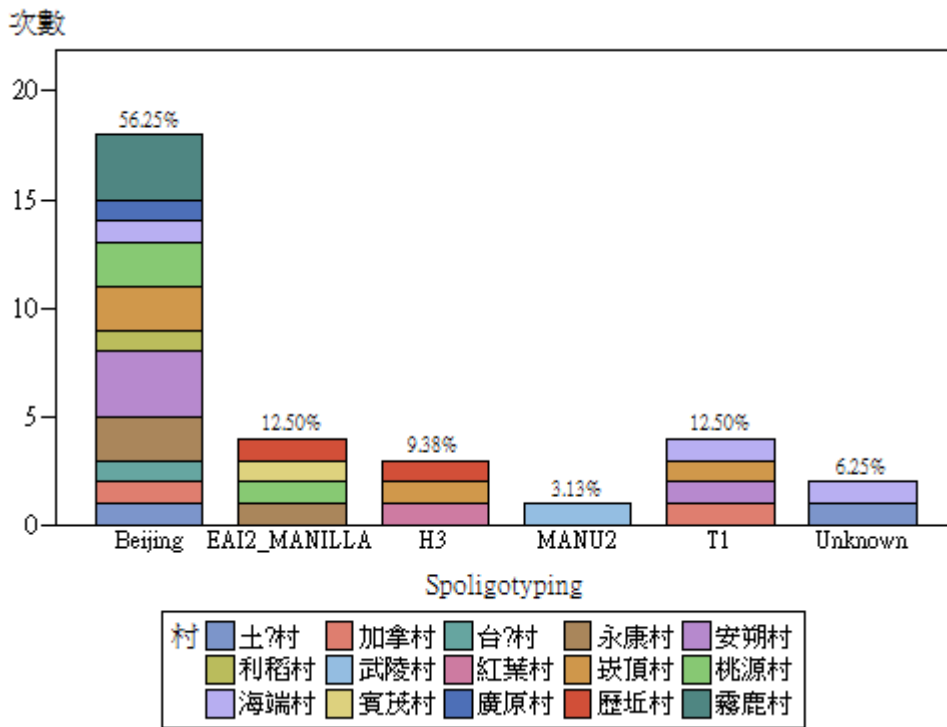
■圖十三、花蓮縣萬榮鄉結核病基因型盛行狀況



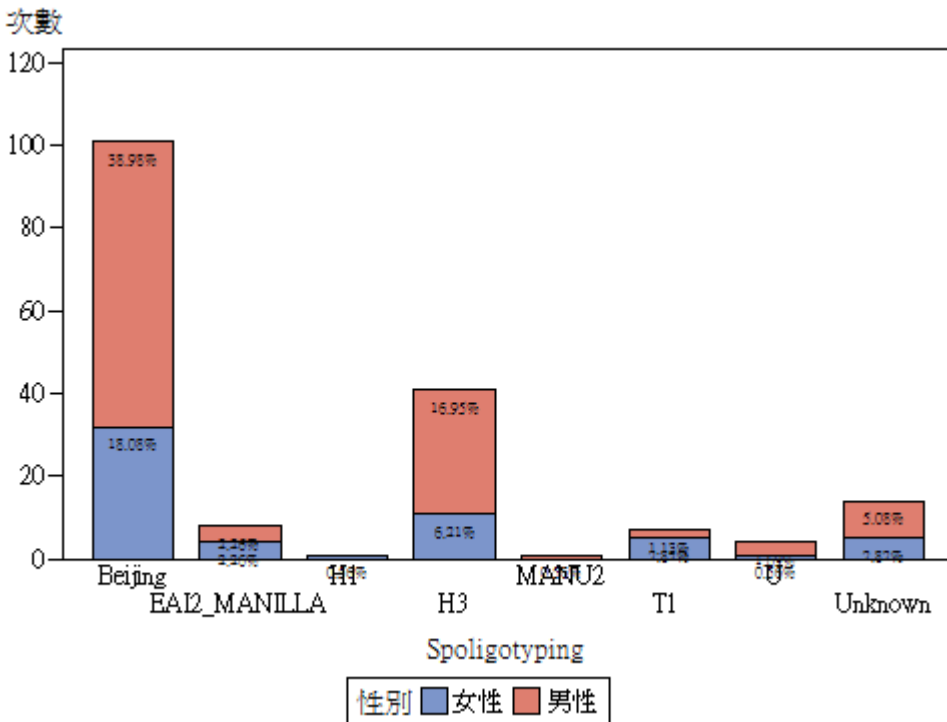
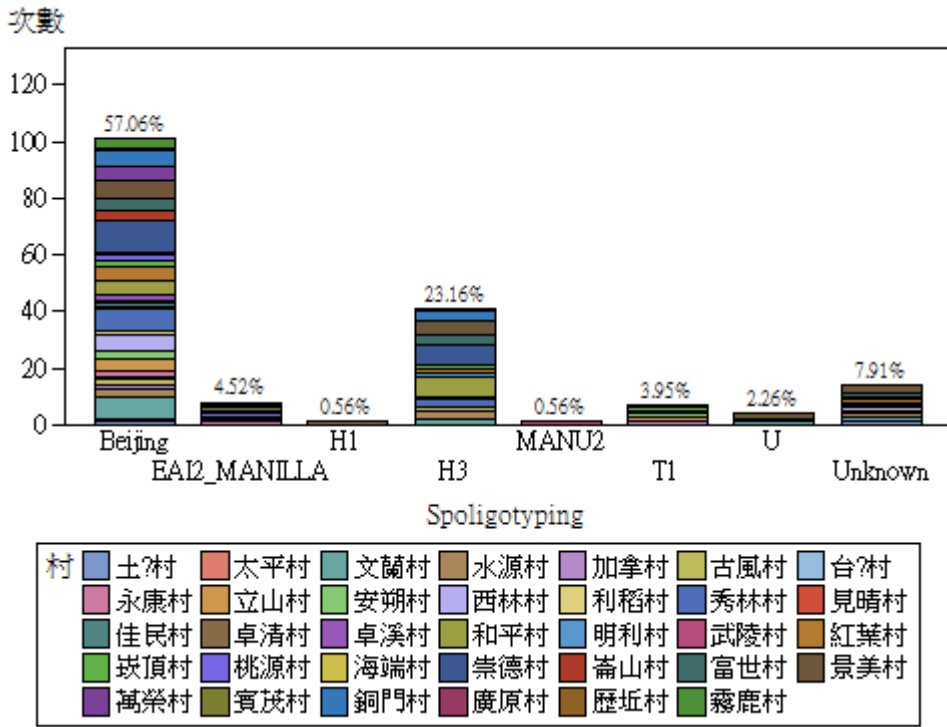
■圖十四、花蓮縣卓溪鄉結核病基因型盛行狀況



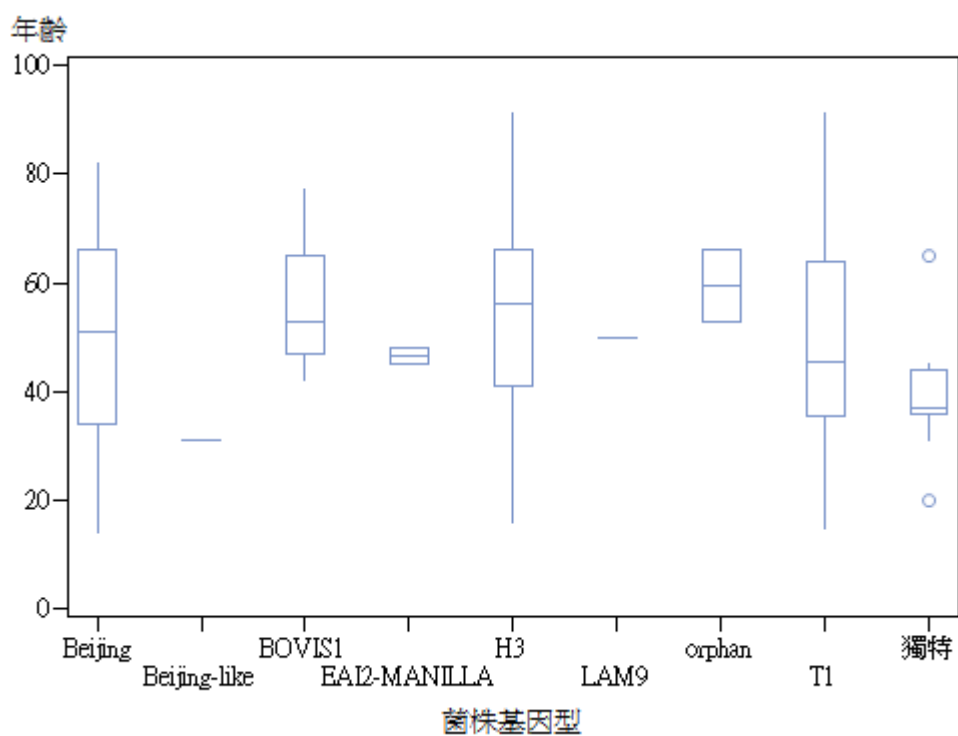
■圖十五、台東縣結核病基因型盛行狀況



■圖十六、花蓮縣、台東縣結核病基因型盛行狀況(合併統計)



■圖十七、南投縣山地鄉個案各基因型年齡分布



子計畫編號：5-2

子計畫名稱：發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護

主 持 人：黃偉彰

壹、中文摘要

背景: 由於 primary INH resistance 相對常見，因此，世界衛生組織及台灣結核病診治指引皆建議，所有結核病人，無論年齡大小，皆應接受 initial treatment with HERZ for 2 months 及 INH + RMP for 4 months (standard prescription)。然而，在台灣，老年結核病患在醫師的治療當中，常擔心會發生較嚴重的副作用產生而使用 non-standard prescriptions，常見的 modified regimen 為 INH+RMP+EMB，所以常需延長治療到九個月。

目的: 探討 65 歲以上老年肺結核病患，使用 standard prescriptions 或 non-standard prescriptions，其治療期限，完治率，死亡率，開始治療後仍具有傳染性的期間，副作用發生率及因發生副作用而需修改處方的比率是否有所差別，藉以發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護，以提供政策參考。

方法: 此為一 historically controlled 研究設計。本研究於 2012 年 1 月至 2015 年 8 月期間於臺中榮總執行此一研究。本研究主要納入 65 歲以上老年肺結核病患進行分析。本研究已取得臺中榮總倫理委員會之核准。

結果: 本研究共納入 324 位 65 歲以上老年肺結核病患。與接受 initial treatment with standard prescriptions 的病人相比，接受 initial treatment with

non-standard prescriptions 的病人其治療期間，開始治療後仍具有傳染性的期間，完治率，死亡率等重要指標皆沒有差異。然而接受 initial treatment with non-standard prescriptions 的病人其副作用發生率及因發生副作用而需修改處方的比率較低。

結論： 隨著醫學之進步，若能善加利用分子生物診斷技術(molecular diagnosis)，於結核病開始治療前，確認 INH 的抗藥性結果，若沒有抗藥，針對老年結核病人，我們建議可考慮 initial treatment with HER for 2 months 及 INH + RMP for 7 months (non-standard prescription)。如此，在不影響結核治療的 effectiveness 的情況下，可降低老年結核病人副作用發生率，不失為一合理的治療選擇。

關鍵詞： 結核病 老年人 立剋核(AKuriT-4 與 AKuriT-3) 抗結核複方

貳、Abstract

Background: As Isoniazid resistance is relatively common, World Health Organization and Taiwan Centers for Disease Control recommend that the initial treatment for tuberculosis should include Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol and Pyrazinamide. However, in Taiwan, clinicians, who were worried about the higher incidence of side effect related to standard prescriptions, would possibly adopted non-standard prescriptions in aged tuberculous patients.

Objectives: This study aimed to compare the effectiveness between initial treatment with standard prescriptions and that with non-standard prescriptions in aged patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and Methods: This historically controlled study enrolled aged patients with pulmonary tuberculosis and was implemented from January 2012 to August 2015 at Taichung Veterans General Hospital.

Results: A total of 324 aged patients with pulmonary tuberculosis were enrolled in this study. Compared to those with initial treatment with standard prescriptions, patients with initial treatment with non-standard prescriptions had similar treatment durations, transmission durations, treatment completion rates and mortality. However, initial treatment with non-standard prescriptions

achieved a lower incidence of side effects related to anti-tuberculous drugs and anti-tuberculous regimen adjustment compared with initial treatment with standard prescriptions.

Conclusions: Combining with molecular diagnosis to confirm Isoniazid is not resistant, the prescription of initial treatment with HER for 2 months followed by INH + RMP for 7 months could be considered in aged tuberculosis patients.

Key word: elderly, Tuberculosis , AkuriT

參、前言

台灣進行都治計畫的成績斐然，依據疾病管制局的統計資料，以全台灣而言，由 2005 年至 2014 年，新結核病患的通報率已下降近 24.1%，由 2005 年的 16472 人下降至 2014 年的 12326 人(表一)。中部地區(包含台中市、彰化縣以及南投縣)由 2005 年的 3076 人，下降到 2014 年的 2119 人。中部地區三縣市皆有下降，尤其以南投縣的下降比率最高，由 526 人下降至 343 人，下降比率達到 34.83%。全台灣的死亡率也下降 19%。

自 2005 年至 2014 年通報結核病患中(圖一)，65 歲以上佔有 51.36%。代表台灣新通報的個案中，65 歲以上的長者，佔了一半以上，是台灣佔最多的年齡群，若我們要進一步將新增的通報數降低，就必須針對 65 歲以上的長者，進行防疫的作為。所以如何提昇老年病患的完治率，縮短治療期限，提昇年長者的完治率，減少副作用，並減少死亡率，乃一重要課題。本計畫之全程計畫之總目標：發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，以提升結核病個案完治情形，供政策參考。

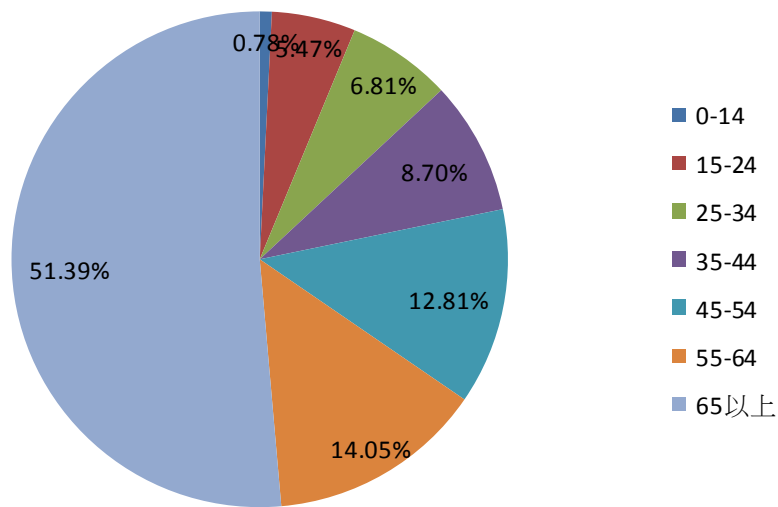
第一年的目標：希望有總個案 70%之個案數或 60 位以上之老年結核病病患接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。治療期間定期追蹤 GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr 與其他檢查與衛教。以瞭解這些藥物、血液及相關檢查及衛教與結核病副作用及完治率的關連性。

第二年的目標: 希望有總個案 30% 之個案數或 40 位以上之老年結核病患者接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。對於去年老年族群肺結核病患進行第二次的問卷調查，以了解此一族群對於其介入性之個案管理模式是否有進一步了解，也建議給予治療期間有問題者可與相關地段護士及關懷員進行溝通協調並開會討論(Tracer team)。另外若有需轉介其他醫療資源時如；糖尿病衛教師、營養師、腎臟科衛教師...等，以建立一個相關管理機制。希望兩年的期間，完成至少 100 位以上老年族群結核病個案之追蹤研究，並分析此一介入性之個案管理模式，與傳統抗結核藥物治療或與衛肺特(Rifater)或肺樂寧(Rifinah)相比，是否可有效降低服藥副作用及提高完治率，並減少死亡率，作為政策參考。

表一、Taiwan TB incidence and Mortality Rate, 2005-2014.

Year	Cases	Incidence	Death	Mortality
2005	16,472	72.5	970	4.3
2006	15,378	67.4	832	3.6
2007	14,480	63.2	783	3.4
2008	14,265	62.0	762	3.3
2009	13,336	57.8	748	3.2
2010	13,237	57.2	645	2.8
2011	12,634	54.5	638	2.8
2012	12,338	53.0	626	2.7
2013	11,528	49.4	609	2.6
2014	11,326	48.4	-	-

出自 Centers for Disease Control Annual Report, 2015.



圖一、台灣 2005 年至 2014 年間，肺結核發病在不同年齡的比率。

(1)政策或法令依據

結核病多年以來一直就是我國公共衛生上的重要議題。為與國際接軌，衛生署疾管局研擬「結核病十年減半全民動員計畫」，廣納專家學者建言，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）為主要策略，並發動民間組織及政府相關部門共同參與結核病防治。而要達到十年減半的目的，必須達到兩個條件，一個是希望能早期發現 70% 以上高危險個案，另一個是提升個案管理績效，個案完治率提高至 85% 以上。為了達成此一目標，必須多管齊下，包括配合疾病管制局結核病防治工作重點計畫中強化特定族群結核病監控及治療管理。

(2)問題狀況或發展需求:

依照2011年疾病管制局”結核病十年減半全民動員第二期計畫”。就目

前我國結核病防治面臨之問題，主要為

(一)個案發現、通報問題: 由於結核病的潛伏期長，一般人於初次感染後，終其一生體內結核菌再度活化伺機發病 (endogenous reactivation) 的機率約為5-10%，其中約有一半是在感染後的前二年發病，第一年的危險性最大，以後每年發病機會逐年遞減，但終生均有發病可能。諸多國際間之研究結果亦顯示，與傳染性肺結核個案之接觸者如為幼童，則終其一生的發病機率高達17%，較成人接觸者發病機率的5-10%為高。

此外，我國結核病患65歲以上老年人佔51%，且隨年齡增加發生率有上昇之趨勢，另因台灣已進入老年化社會，老年病人多重健康問題例如糖尿病、癌症、抽菸、免疫力低下等，均增加醫療照護的嚴峻挑戰。

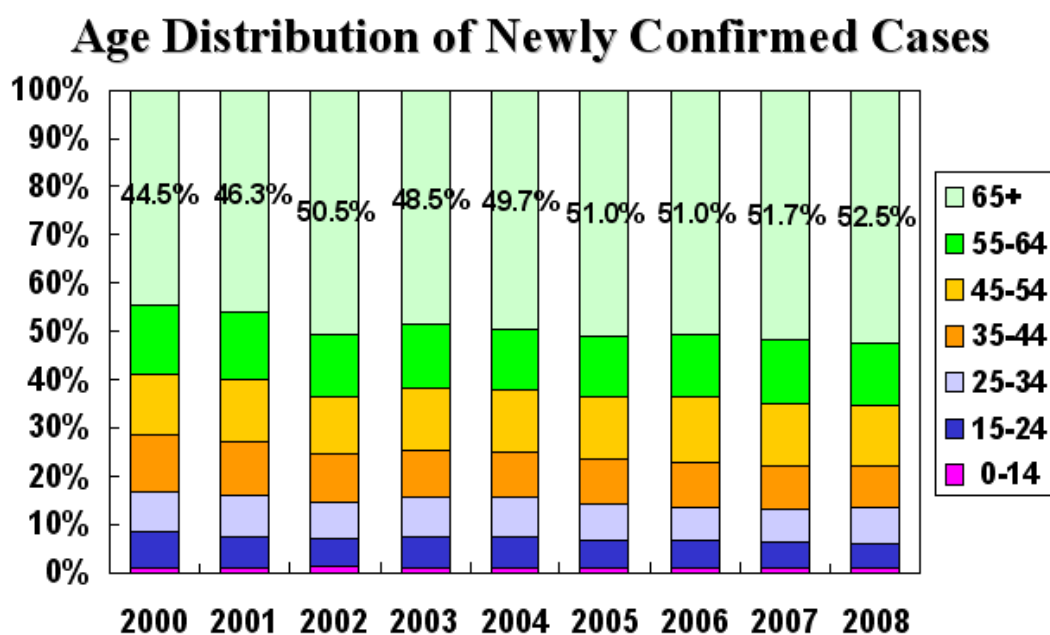
(二)臨床醫療部分: 醫療品質差異，醫療院所診治意願不足與困難個案的治療皆是台灣以及全球結核病防治工作面臨的嚴苛挑戰。

(三)個案管理部分: 主因疾病治療期程長，管理不易，且基層公衛人力不足，另外也有一些不合作與特殊個案不易管理，尤其是老年病患，這些問題皆是當前我們結核病防治所面臨的挑戰。

(3)國內外相關研究之文獻探討

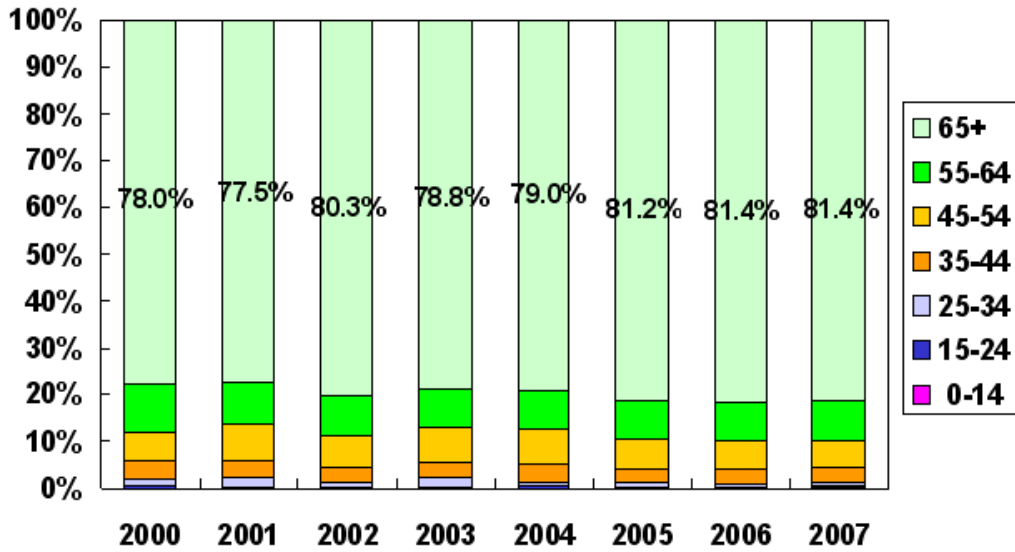
然而在2007年通報的14480位結核病患中，65-69歲有1,112位病患，而70歲以上的病患更高達6,365位，代表台灣新通報的個案中，65歲以上的長

者，佔了一半以上，2008年甚至更高達52.5%以上，而七十歲以上甚至八十歲以上所佔的比率更高（圖二）。台灣2000-2007新增結核病患的死亡率，以年齡來作區分，65歲以上佔80%以上（圖三）。這些年長者常合併有其他疾病，所以在治療當中死亡率亦較高（圖四）。而且老年病患，醫師在治療當中，常擔心會合併有肝毒性產生，常使用三種藥物來治療這些病患，所以常需延長治療到九個月，所以如何提昇老年病患的完治率，縮短治療期限，減少副作用，並減少死亡率，乃一重要課題。



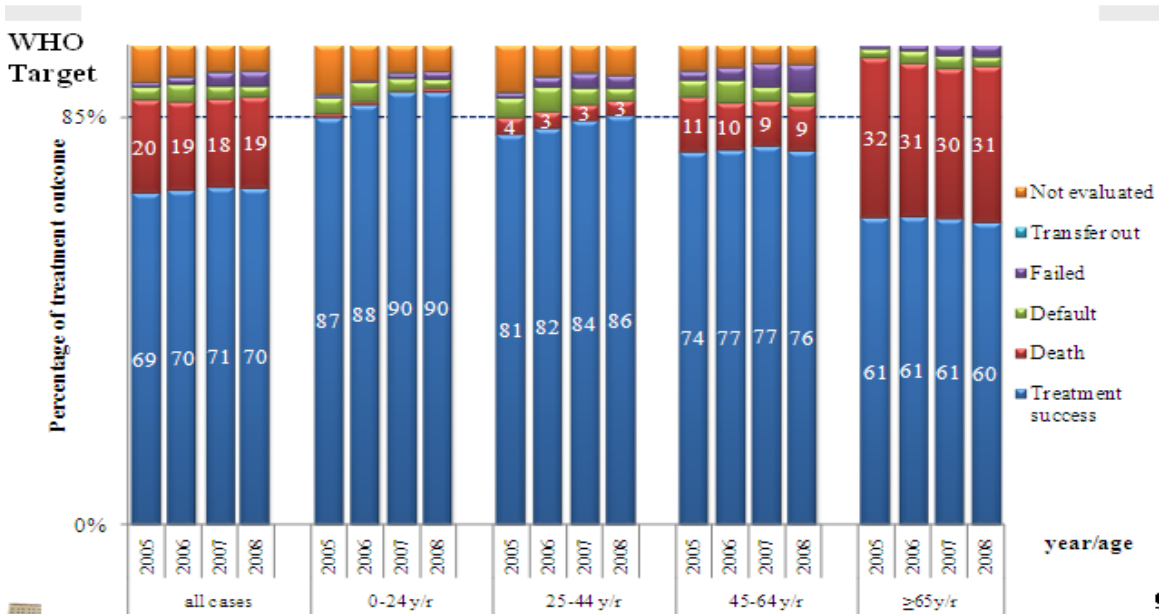
圖二、台灣 2000-2008 新增結核病患，以年齡區分的分佈圖，65 歲以上的族群逐年增加，且佔新通報個案一半以上

TB Death Cases by Age Groups in Taiwan



圖三、台灣 2000-2007 新增結核病患的死亡率，以年齡來作區分，65 歲以上佔 80% 以上

Taiwan TB treatment outcomes at 12 months 2005-2008



圖四、台灣 2005-2008 年新增結核病患 12 個月的治療結果

圖五是依不同年齡層來分析。其中以 65 歲以上近幾年的完治率僅

60-61%，與世界衛生組織的要求完治率需達 85%，還有一段距離。是我們必須努力的重點。

今年(2013 年)，結核病診治指引第五版已完成修訂，疾病管制署首次將立剋核(AkuriT)寫入指引中，利用立剋核(AkuriT)治療結核病人，與傳統抗結核藥物或與衛肺特(Rifater)或肺樂寧(Rifinah)相比，每天服用的顆數大幅減少(表二)，其中四合一藥物當中 INAH 的劑量會較低(表三)。但其與傳統藥物兩個月的痰陰轉率與最終痰陰轉率與兩年復發率皆與傳統結核標準處方相同(表四)。且四合一的滿意度遠高於單一藥物組合(表五)。AkuriT-4 (立剋核四)四合一藥物與傳統藥物相比，產生肝功能的副作用遠低於單一藥物組合(表六)。

表二、AkuriT-4 (立剋核四)每天服用的顆數大幅減少

Phase	Dose by Body Weight, No. of Tablets			
	30-37 kg	38-54 kg	55-70 kg	>70 kg
Intensive				
Combined tablet				
Rifampicin (150 mg)	2	3	4	5
Isoniazid (75 mg)				
Pyrazinamide (400 mg)				
Ethambutol (275 mg)				
Separate tablets				
Rifampicin (150 mg)	2	3	4	5
Isoniazid (100 mg)	1.5	2.5	3	3.5
Pyrazinamide (400 mg)	2	3	4	5
Ethambutol (400 mg)	1.5	2	3	3.5
Continuation, both groups				
Rifampicin (150 mg) + isoniazid (150 mg) combined tablet	2	3	4	5

表三、AkuriT-4 (立剋核四)四合一藥物與傳統藥物各種藥物劑量的比較。其中四合一藥物當中 INAH 與 pyrazinamide 的劑量會較低

	ITT		PP	
	4-FDC mg/day ± SD	ST mg/day ± SD	4-FDC mg/day ± SD	ST mg/day ± SD
Isoniazid	254 ± 50*	315 ± 49	255 ± 49*	308 ± 45
Rifampicin	507 ± 99 [†]	505 ± 78	511 ± 98 [†]	511 ± 78
Pyrazinamide	1352 ± 265*	1557 ± 330	1362 ± 261*	1581 ± 324
Ethambutol	930 ± 182 [‡]	951 ± 166	936 ± 180 [§]	965 ± 164

* $P < 0.001$.

[†]NS.

[‡] $P = 0.04$.

[§] $P = 0.02$.

ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; PP = per protocol; 4-FDC = fixed-dose formulations; ST = single tablets; NS = non-significant.

表四、AkuriT-4 (立剋核四)四合一藥物與傳統藥物兩個月的痰陰轉率與最終痰陰轉率與兩年復發率皆與傳統結核標準處方相同

	4-FDC n/N (%)	ST n/N (%)	4-FDC – ST %	95%CI
Month 2 smear conversion rates				
ITT	449/582 (77.15)	469/577 (81.28)	-4.13	-8.80-0.53
ITTcc	422/477 (88.47)	430/483 (89.03)	-0.56	-4.56-3.44
PP	362/412 (87.86)	374/421 (88.84)	-0.97	-5.33-3.39
EOT smear conversion rates				
ITT	468/582 (80.41)	477/577 (82.67)	-2.26	-6.72-2.21
ITTcc	468/477 (98.11)	477/484 (98.55)	-0.44	-2.06-1.18
PP	404/412 (98.06)	416/422 (98.57)	-0.51	-2.27-1.23
Follow-up relapse rates (documented cases)				
ITTcc	7/401 (1.75)	4/412 (0.97)	0.77	-0.82-2.37
PP	6/344 (1.74)	3/360 (0.83)	0.91	-0.76-2.58
Follow-up relapse rates (sensitivity analysis)*				
ITTcc [†]	74/468 (15.81)	69/477 (14.47)	1.35	-3.22-5.92
PP	66/404 (16.34)	59/416 (14.18)	2.15	-2.77-7.08

表五、AkuriT-4 (立剋核四)四合一藥物與傳統藥物相比，四合一的滿意度遠高於單一藥物組合

	4-FDC n/N (%)	ST n/N (%)	P value
ITT population			
Problems on swallowing (yes)*	20/503 (4.0)	33/520 (6.3)	0.09
Number of tablets (convenient) [†]	410/515 (79.6)	282/530 (53.2)	<0.001
Taste (acceptable) [†]	402/515 (78.1)	298/529 (56.3)	<0.001
PP population			
Problems on swallowing (yes)*	13/403 (3.2)	26/413 (6.3)	0.04
Number of tablets (convenient) [†]	334/411 (81.3)	239/422 (56.6)	<0.001
Taste (acceptable) [†]	327/411 (79.6)	254/421 (60.3)	<0.001

表六、AkuriT-4 (立剋核四)四合一藥物與傳統藥物相比，產生肝功能的副作用遠低於單一藥物組合，但需留意 headache 與全身無力

	4-FDC	ST
Total	558	564
Patients with AEs, n (%)	129 (23.1)	117 (20.7)
Patients with drug-related AEs, n (%)	105 (18.8)	94 (16.7)
Total number of AEs (% of total patients)	225 (40.3)	203 (36.0)
Drug-related AEs, n (% of total AEs)	165 (73.3)*	129 (63.5)
Gastrointestinal disorders (e.g., nausea, vomiting)	43 (26.1)	43 (33.3)
Skin disorders (e.g., pruritus, rash)	40 (24.2)	30 (23.3)
General disorders (e.g., asthenia, headache, fever)	29 (17.6) [†]	5 (3.9)
Musculo-skeletal disorders (e.g., joint pain)	20 (12.1)	22 (17.0)
Liver and biliary disorders (e.g., hepatitis, jaundice)	14 (8.5) [#]	21 (16.3)
Other disorders	19 (11.5)	8 (6.2)
Total number of drug-related serious AEs	16	11
Liver and biliary disorders	7 (43.8)	8 (72.7)
Jaundice, hepatic enzymes increased	2	7
Hepatitis	5	1
Skin disorders (e.g., pruritus)	2 (12.5)	1 (9.1)
Musculo-skeletal disorders (e.g., arthritis)	2 (12.5)	0
Other disorders	5 (31.2)	2 (18.2)

(4)本計畫與防疫工作之相關性

雖然第五版診治指引依據世界衛生組織的建議，將 AKuriT-4 與 AKuriT-3 寫入我們的指引中，然而實務上引進台灣之後效果如何?尤其針對老年族群,是否能協助台灣解決一部份這個族群的問題，如提昇完治率，減少死亡率等皆有待進一步評估。

我們將於台中榮總及衛福部台中醫院胸腔內科門診或住院病房，兩年期間內納入 65 歲以上老年族群結核病病患至少 100 位，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，並配合問卷、服藥期間密切抽血檢驗、視力檢測，來進行 65 歲以上老年族群結核的服藥副作用相關性探討，以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率，並發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，供政策參考。

肆、材料與方法

1. 研究對象:

我們將於台中榮總及衛福部台中醫院胸腔內科門診或住院病房，納入 65 歲以上老年族群結核病病患至少 100 位，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，並配合問卷、服藥期間抽血檢驗、視力檢測，來進行 65 歲以上老年族群結核的服藥副作用相關性探討，以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率，並發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，供政策參考。

2. 資料收集

(1) 病患：以問卷方式填寫相關基本資料與結核病相關認知。

(2) 疾病相關檢驗:

- i. 服藥前檢驗：有無 B、C 肝炎。
- ii. 痰液：收案前確診為結核病患者、服藥第二個月、第五個月、完治時追蹤。
- iii. 胸部 X 光片及視力：於服藥一個月、第二個月、完治時追蹤。
- iv. 血液生化值：於服藥中第 1、2 個月以 14 天追蹤血液生化值共 4 次，之後服藥中第 3、4、5、6 個月各追蹤一次血液生化值，如：GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr。

步驟與方法

針對門診或住院的 65 歲以上老年族群結核病病患，取得受試者同意書(附件一)後，給予 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療，配合問卷、服藥期間抽血檢驗、視力檢測，來進行 65 歲以上老年族群結核的服藥副作用相關性探討以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率。

治療期間將安排問卷訪視(附件二)，將分為四部分：一 民眾之健康信念與認知、二 老年族群肺結核病患之自覺照護現況、三 關懷員訪視的成效、四 個人基本資料收集，以利調查對罹患結核病之相關知識，並針對其問題進行衛教，希望能藉由這樣的治療模式，以利提高完治率。依痰液確診通報為老年族群結核病患，服藥前將檢驗有無 B、C 肝炎情形與追蹤胸部 X 光片及視力情形。

依服藥期間將密切監測血液生化值如 GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr，血液生化值：於服藥中前 2 個月以 14 天追蹤血液生化值共 4 次，之後服藥中 3、4、5、6 個月各追蹤一次。胸部 X 光片及視力情形，於服藥一個月、第二個月、完治時追蹤。痰液檢驗於服藥第二個月、第五個月、完治時追蹤，

對於 baseline 肝功能異常病人，可依照下列原則來調藥，若

1) baseline < 2 倍 → 投藥

2) baseline 3–5 倍 → 有 S/S，暫不投藥，查原因

→ 無 S/S，投藥

3) baseline >5 倍 → 不投藥，查原因

在服藥前、完治後第三個月、六個月以及第十二個月確認肝功能，其餘時間由醫師評估病況，隨時增加肝功能追蹤

依據台灣結核診治指引，若服藥後 SGOT, SGPT 上升，視臨床

狀況停藥或調整抗結核藥物

全程計畫之總目標：發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，以提升結核病個案完治情形，供政策參考。

第一年的目標：希望有總個案 70% 之個案數或 60 位以上之老年結核病患者接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。治療期間定期追蹤 GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr 與其他檢查、衛教與問卷調查。以瞭解這些藥物、血液及相關檢查及衛教與結核病副作用及完治率的關連性。

第二年的目標：希望有總個案 30% 之個案數或 40 位以上之老年結核病患者接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。對於受試者進行第二次的問卷調查，以了解此一族群對於其介入性之個案管理模式是否有进一步了解，也建議給予治療期間有問題者可與相關地段護士及關懷員進行

溝通協調並開會討論(Tracer team)。另外若有需轉介其他醫療資源時如；糖尿病衛教師、營養師、腎臟科衛教師...等，以建立一個相關管理機制。希望兩年的期間，完成至少 100 位老年族群結核病個案之追蹤研究，並分析此一介入性之個案管理模式，與傳統抗結核藥物治療或與衛肺特(Rifater)或肺樂寧(Rifinah)相比，是否可有效降低服藥副作用及提高完治率，並減少死亡率，作為政策參考。

4. 統計分析

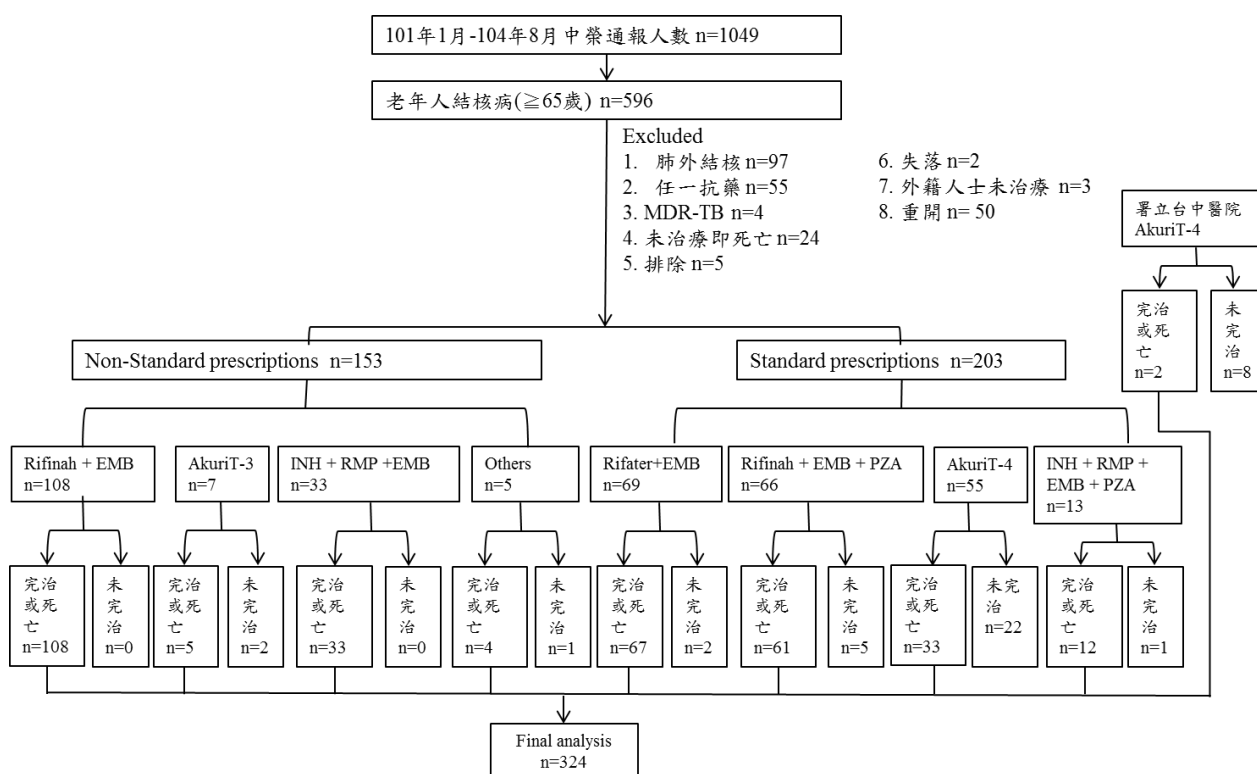
結核感染盛行率，胸部 X 光，血液生化值結果，與驗痰結果，採描述性統計。服藥副作用，完治率，死亡率採 Student t test 檢定。

5. 結果報告與論文寫作

將統計分析所發現的結果加以探討，並就問題的部份提供解決方案，並將最後的結果加以整理，並繳交報告及論文寫作，另提供疾管局針對此一族群防疫的參考。

伍、結果

從 101 年 1 月至 104 年 8 月為止，臺中榮民總醫院肺結核通報人數為 1049 位，其中 65 歲以上通報為肺結核的個案為 596 人，將排除肺外結核共有 97 人，有任一抗藥有 55 人，MDRTB 有 4 人，未治療即死亡有 24 人，排除有 5 人，失落有 2 人，外籍人士有 3 人及重開有 50 人。完治、死亡或未完治共有 356 人，納入統計有 322 人。在署立台中醫院共有 10 位收案，完治或死亡有 2 位，未完治有 8 位，納入統計有 2 人。因此最後納入本研究分析共有 324 位。



圖五、本研究計畫老年人肺結核統計分析流程圖

再將其分為標準用藥(Standard prescription)以及非標準用藥(Non-standard prescription) 進行討論分析，分析結果如表七所示。在標準用藥的個數為 174 位(50.73%)，非標準用藥為 150 位(49.27%)，共有 324 位個案。

標準用藥的平均年齡為 77.4 ± 7.0 歲，非標準用藥為 81.4 ± 7.1 歲，平均年齡為 79.2 ± 7.3 歲。年紀範圍為 65~75 歲(不含 75 歲)，在標準用藥的有 61 位(35.1%)，非標準用藥為 26 位(17.3%)，共有 87 位(26.9%);年紀範圍為 75~85 歲(不含 85 歲)，在標準用藥的有 77 位(44.3%)，非標準用藥為 74 位(49.3%)，共要 151 位(46.6%);年紀範圍為大於 85 歲，在標準用藥的有 36 位(20.7%)，非標準用藥為 50 位(33.3%)，共 86 位(26.5%)。

在性別方面，男性個案有 266 位(82.1%)，女性有 58 位(17.9%)，依照標準用藥的男性有 141 位(81.0%)，女性有 33 位(19.0%)，非標準用藥為 125 位(83.3%)，女性有 25 位(16.7%)。

在未進行藥物治療前，痰抹片檢查為陽性共有 159 位，其陽性率為 49.1% (159/324)，在標準用藥中有痰抹片檢查為陽性為 100 位(57.5%)，在非標準用藥為 59 位(39.3%)。

而痰液培養為陽性共有 311 位，其陽性率為 96.0% (311/324)，在標準用藥中有痰液培養為陽性為 170 位(97.7%)，在非標準用藥為 141 位(94.0%)。

在 X 光檢查之下，肺部有異常且具有空洞為 7.1%(23/324 位)，在標準用藥中肺部具有空洞為 17 位(9.8%)，在非標準用藥為 6 位(4.0%)。

在未用藥之前的血液檢查中，324 位個案其 GOT 為 36.2 ± 30.1 U/L，在標準用藥為 34.5 ± 28.4 U/L，在非標準用藥為 35.0 ± 31.8 U/L。GPT 為 32.0 ± 28.0 U/L，在標準用藥為 31.7 ± 28.0 U/L，在非標準用藥為 32.2 ± 28.2 U/L。

T-bilirubin 為 0.8 ± 0.7 mg/dL，在標準用藥為 0.8 ± 0.5 mg/dL，在非標準用藥為 0.8 ± 1.0 mg/dL。Uric acid 為 5.6 ± 2.1 mg/dL，在標準用藥為 5.5 ± 2.4 mg/dL，在非標準用藥為 5.6 ± 1.6 mg/dL。WBC 為 8807.8 ± 4697.2 / μ L，在標準用藥為 9397.3 ± 4825.5 / μ L，在非標準用藥為 8159.4 ± 4482.8 / μ L。HGB 為 11.1 ± 2.8 g/dL，在標準用藥為 11.1 ± 2.2 g/dL，在非標準用藥為 11.2 ± 3.4 g/dL。Platelet 為 $241.6 \pm 121.6 \times 10^3$ / μ L，在標準用藥為 $254.8 \pm 133.2 \times 10^3$ / μ L，在非標準用藥為 $227.0 \pm 106.0 \times 10^3$ / μ L。BUN 為 27.1 ± 23.5 mg/dL，在標準用藥為 24.5 ± 19.7 mg/dL，在非標準用藥為 29.8 ± 26.9 mg/dL。Creatinine 為 1.5 ± 1.6 mg/dL，在標準用藥為 1.3 ± 1.6 mg/dL，在非標準用藥為 1.7 ± 1.7 mg/dL。

初始用藥型態分為標準用藥以及非標準用藥，其中標準用藥包含了 Rifater + EMB、Rifinah + EMB + PZA、AkuriT-4 及 INH + RMP + EMB + PZA，所佔的人數及百分比分別為 67 位(38.5%)、61 位(35.1%)、34 位(19.5%) 及 12 位(6.9%);非標準用藥包含了 Rifinah + EMB、AkuriT-3、INH + RMP +

EMB 及其他，所佔的人數及百分比分別為 108 位(72.0%)、5 位(3.3%)、33 位(22.0%)及 4 位(2.7%)。

在 324 位個案的過去病史以慢性肝炎(包含 B 肝及 C 肝)共有 149 位 (46.0%)，以標準用藥以及非標準用藥來區分別為 84 位(48.3%)及 65 位 (43.3%);其次為慢性腎臟病共有 120 位(37.0%)，在標準用藥以及非標準用藥分別為 51 位(29.3%)及 69 位(46.0%)。

表七、分析老年人結核個案及以初始用藥型態分析之基本資料表

	Standard prescription	Non-standard prescription	Total	p-value
	n (%)	N (%)	n (%)	
	174 (50.73)	150 (49.27)	324 (100)	
年齡	77.4± 7.0	81.4± 7.1	79.2± 7.3	0.000*
≥65, <75 歲	61 (35.1)	26 (17.3)	87 (26.9)	
≥75, <85 歲	77 (44.3)	74 (49.3)	151 (46.6)	
≥85 歲	36 (20.7)	50 (33.3)	86 (26.5)	
性別				0.664
Male	141 (81.0)	125 (83.3)	266 (82.1)	
Female	33 (19.0)	25 (16.7)	58 (17.9)	
塗片陽性	100 (57.5)	59 (39.3)	159 (49.1)	0.001*
1+	55 (32.4)	34 (22.7)	89 (27.5)	
2+	20 (11.5)	18 (12.0)	38 (11.7)	
3+	7 (4.0)	3 (2.0)	10 (3.1)	
4+	16 (9.2)	3 (2.0)	19 (5.9)	
培養陽性	170 (97.7)	141 (94.0)	311 (96.0)	0.100

CXR						0.051
With cavity	17 (9.8)	6 (4.0)	23 (7.1)			

Baseline laboratory results

GOT	34.5± 28.4	35.0± 31.8	36.2± 30.1	0.574
GPT	31.7± 28.0	32.2± 28.2	32.0± 28.0	0.890
T-bilirubin	0.8± 0.5	0.8± 1.0	0.8± 0.7	0.610
Uric acid	5.5± 2.4	5.6± 1.6	5.6± 2.1	0.945
WBC	9397.3± 4825.5	8159.4± 4482.8	8807.8± 4697.2	0.036*
HGB	11.1± 2.2	11.2± 3.4	11.1± 2.8	0.685
Platelet	254.8± 133.2	227.0± 106.0	241.6± 121.6	0.076
BUN	24.5± 19.7	29.8± 26.9	27.1± 23.5	0.108
Creatinine	1.3± 1.6	1.7± 1.7	1.5± 1.6	0.046*

Initial prescription regimens

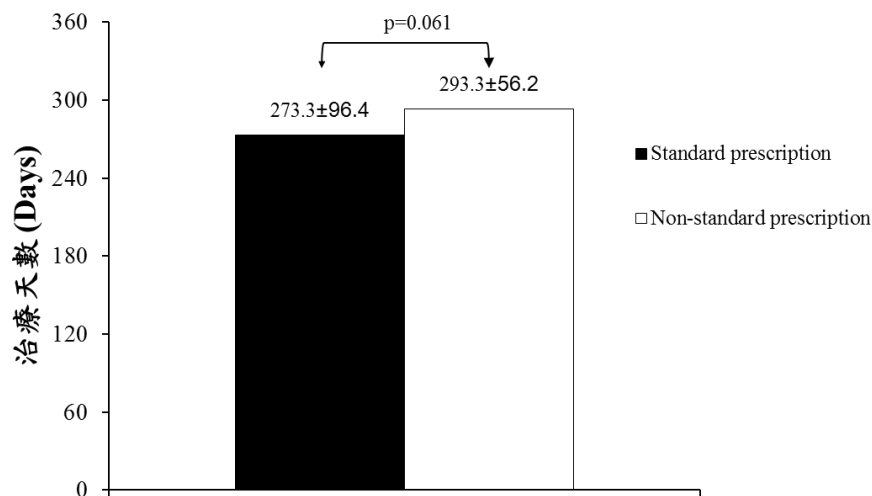
Rifater + EMB	67 (38.5)	
Rifinah + EMB + PZA	61 (35.1)	
AkuriT-4	34 (19.5)	
INH + RMP + EMB + PZA	12 (6.9)	
Non-standard		
Rifinah + EMB		108 (72.0)
AkuriT-3		5 (3.3)
INH + RMP + EMB		33 (22.0)
Others		4 (2.7)

過去病史

B 肝或 C 肝 (慢性肝炎)	84 (48.3)	65 (43.3)	149 (46.0)	0.120
肝膽疾病	1 (0.6)	12 (8.0)	13 (4.0)	0.002*

Autoimmune diseases	11 (6.3)	4 (2.7)	15 (4.6)	0.071
Malignancy	38 (21.8)	36 (24.0)	74 (22.8)	0.816
DM	42 (24.1)	47 (45.6)	89 (27.5)	0.596
慢性腎臟病	51 (29.3)	69 (46.0)	120 (37.0)	0.100
Gout	24 (13.8)	27 (18.0)	51 (15.7)	0.674
COPD	41 (23.6)	44 (29.3)	85 (26.2)	0.745

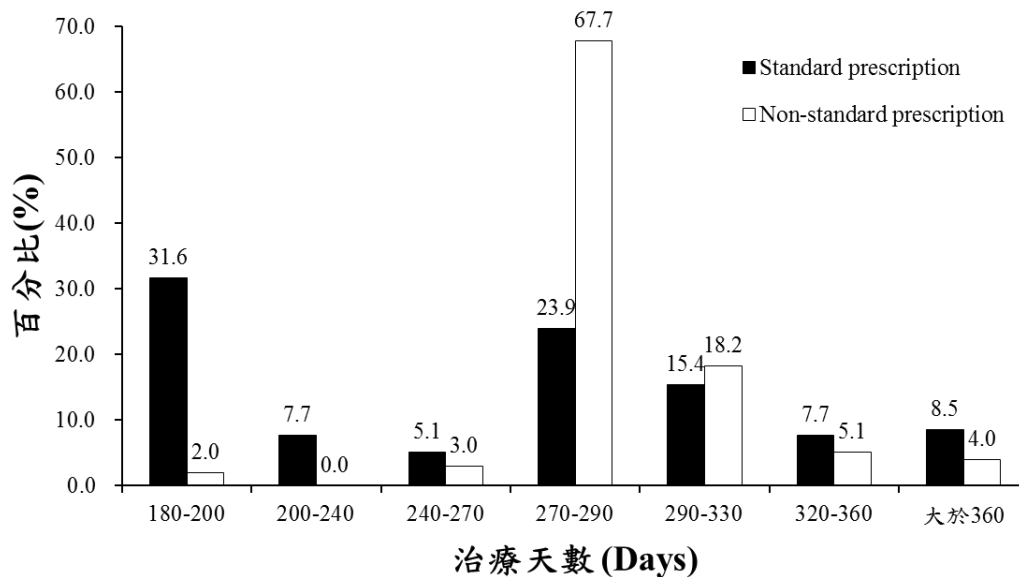
在 324 位個案中，完成治療的人數為 216 位，其治療天數為 282.5 ± 81.0 天，再將其 216 位完成治療的個案分為標準用藥有 117 位以及非標準用藥有 99 位，標準用藥所需治療天數為 273.3 ± 96.4 天，而非標準用藥所需治療天數為 293.3 ± 56.2 天， $p=0.061$ ，如圖六所示。



圖六、完成治療個案中，以標準用藥及非標準用藥來區分所需的治療天數

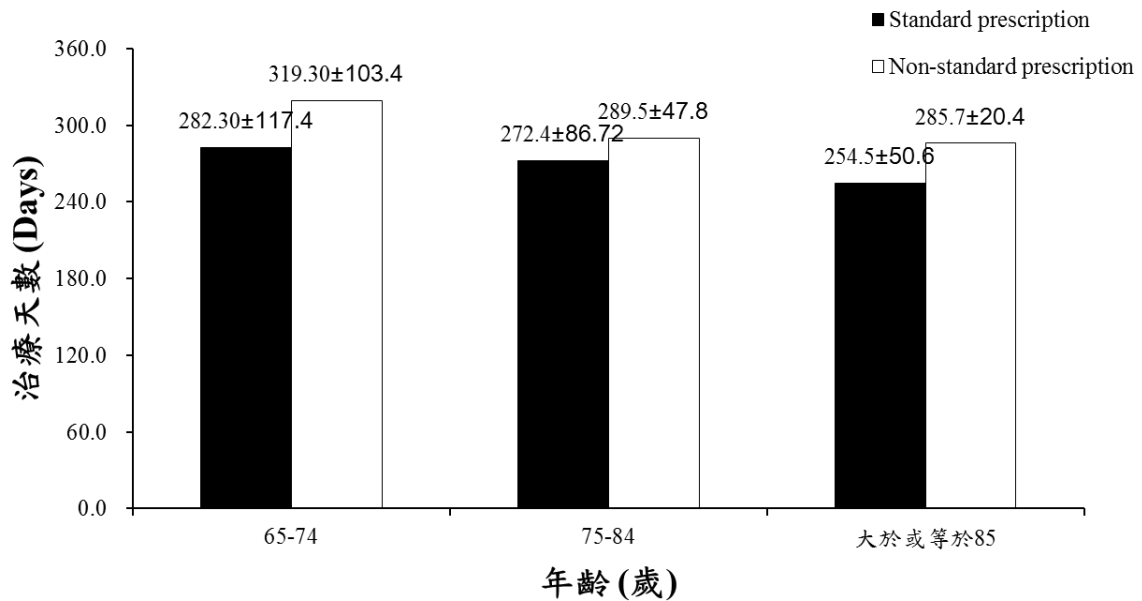
將治療天數分為 180(含)-200 天、200(含)-240 天、240(含)-270 天、270(含)-290 天、290(含)-330 天、330(含)-360 天以及大於(含)360 天。在標準用藥中，治療天數為 180(含)-200 天佔有 31.6% (37 位個案)為最多，而非

標準用藥中，治療天數為 270(含)-290 天佔有 67.7% (67 位個案)為最多，如圖七所示。



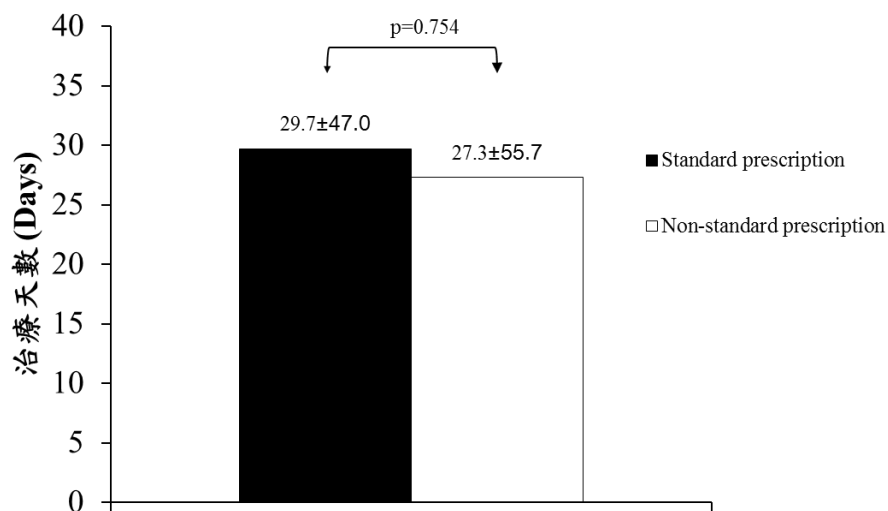
圖七、完成治療個案中，以標準用藥及非標準用藥來區分，各組所需治療天數分佈圖

將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，治療天數分別為 291.2 ± 114.6 天、 281.9 ± 67.9 天以及 271.7 ± 39.9 。在標準用藥中，治療天數分別為 282.3 ± 117.4 天、 272.4 ± 86.724 天以及 254.5 ± 50.6 。在非標準用藥中，治療天數分別為 319.3 ± 103.4 天、 289.5 ± 47.8 天以及 285.7 ± 20.4 ，如圖八所示。



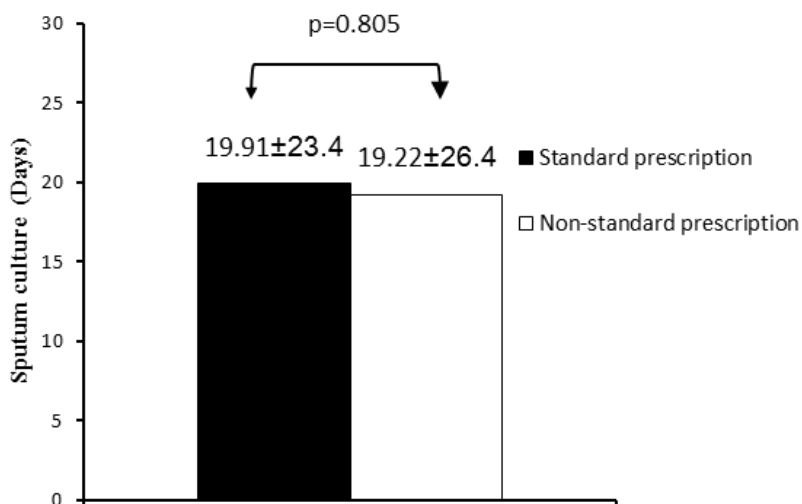
圖八、完成治療個案中(N=216)，以標準用藥及非標準用藥來區分，各組年齡所需治療天數

在 324 位個案中，痰液抹片為陽性者共有 159 位，當痰液抹片為陽性時，此時具有傳染性，開始治療後，自第一套痰抹片陽性到最後一套痰抹片陽性間隔的天數，在 159 位個案中，陽性反應轉為陰性反應所需天數為 28.8 ± 50.4 天，再將個案依照用藥標準，分為標準用藥有 100 位以及非標準用藥有 59 位，標準用藥所需治療天數為 29.7 ± 47.0 天，而非標準用藥所需治療天數為 27.3 ± 55.7 天， $p=0.754$ ，如圖九(A)所示。



圖九(A)、以標準用藥及非標準用藥來區分，開始治療後仍具有傳染性的時間(N=159)

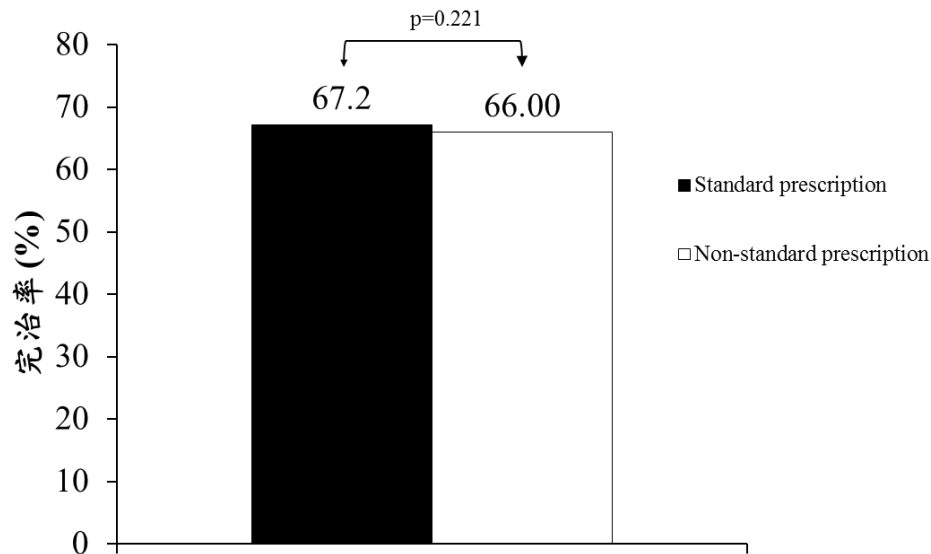
在 324 位個案中，開始治療後，自第一套培養陽性到最後一套培養陽性間隔的天數，再將個案依照用藥標準，標準用藥所需治療天數為 19.91±23.4 天，而非標準用藥所需治療天數為 19.22±26.4 天，p= 0.805，如圖九(B)所示。



圖九(B)、以標準用藥及非標準用藥來區分，開始治療後結核菌株培養陰轉

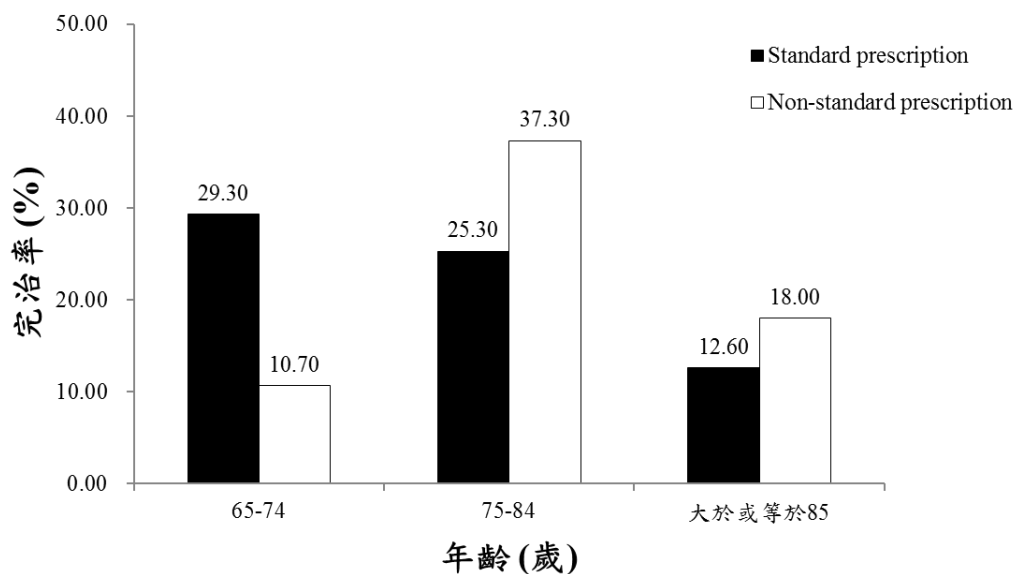
時間

在 324 位個案中，完成管理為 216 位，完治率為 66.7%，再將個案依照用藥是否標準，分為標準用藥有 117 位，完治率為 67.2% 以及非標準用藥有 99 位，完治率為 66.0%， $p=0.221$ ，如圖十所示。



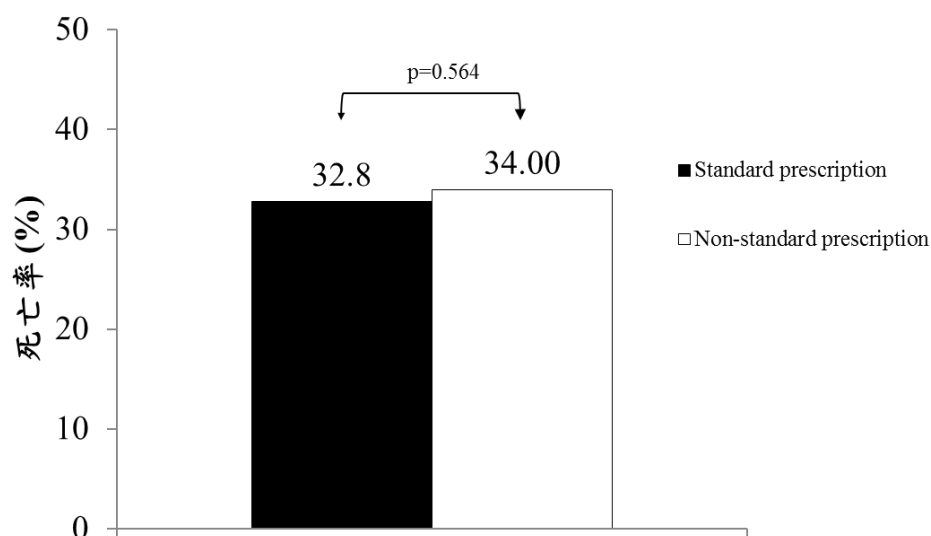
圖十、以標準用藥及非標準用藥來區分，完治率之比較圖(N=324)。

在標準用藥中，個案人數為 174 位，完治人數為 117 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其完治率分別為 29.3%、25.3% 以及 12.6%。在非標準用藥中，個案人數為 150 位，完治人數為 99 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其完治率分別為 10.7%、37.3% 以及 18.0%，如圖十一所示。



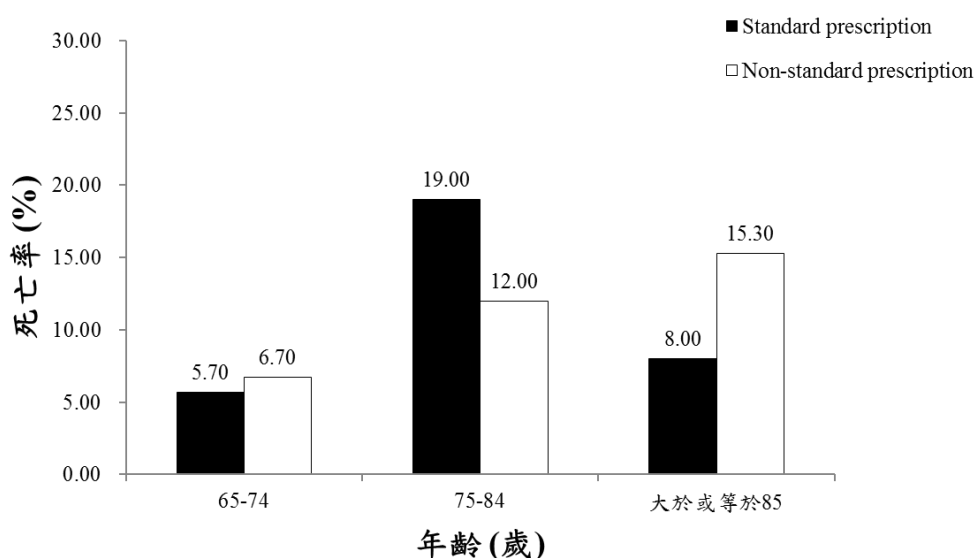
圖十一、所有個案中(N=324)，以標準用藥(N=174)及非標準用藥(N=150)來區分，各組年齡之完治率

在 324 位個案中，在治療過程中死亡個案為 108 位，死亡率為 33.3%，再將個案依照用藥是否標準，分為標準用藥有 57 位，死亡率為 32.8% 以及非標準用藥有 51 位，死亡率為 34.0%， $p=0.564$ ，如圖十二所示。



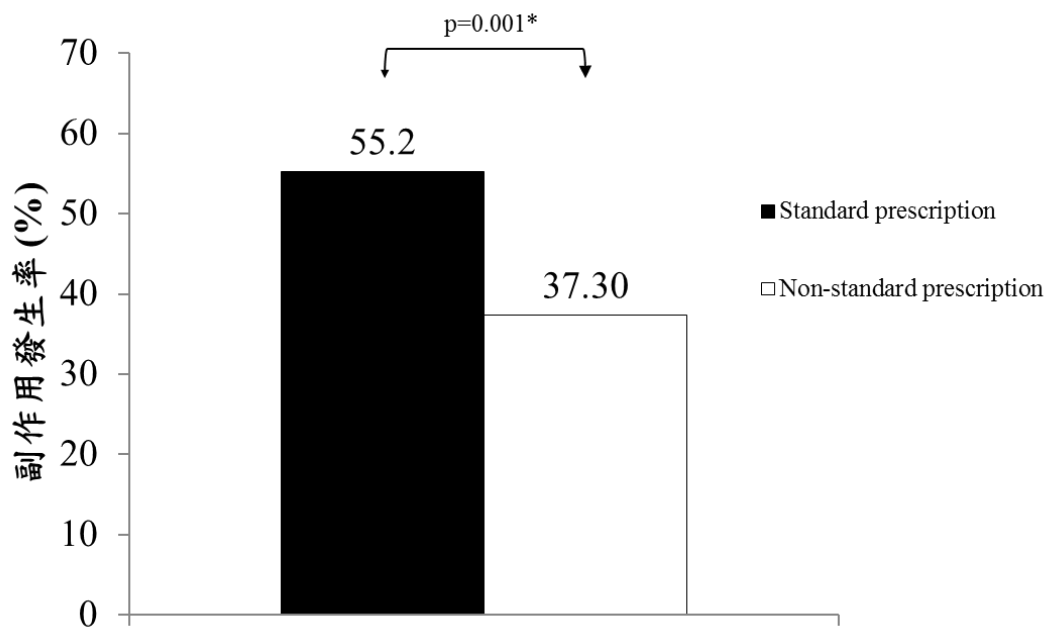
圖十二、以標準用藥及非標準用藥來區分，死亡率之比較圖(N=324)。

在標準用藥中，個案人數為 174 位，死亡人數為 57 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其死亡率分別為 5.7%、19.0%以及 8.0%。在非標準用藥中，個案人數為 150 位，死亡人數為 51 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其死亡率分別為 6.7%、12.0%以及 15.3%，如圖十三所示。



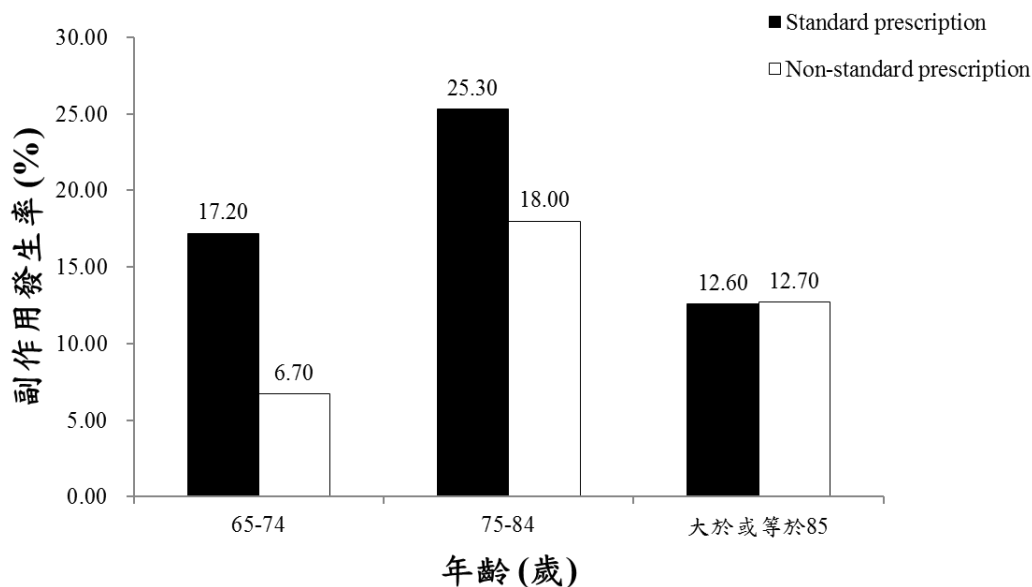
圖十三、所有個案中(N=324)，以標準用藥(N=174)及非標準用藥(N=150)來區分，各組年齡之完治率

在 324 位個案中，治療過程中發生副作用的個案為 152 位，其副作用發生率為 46.9%，再將個案依照用藥是否標準，分為使用標準用藥發生副作用的個案為 96 位，其副作用發生率為 55.2%以及使用非標準用藥發生副作用的個案為 56 位，其副作用發生率為 37.3%， $p=0.001^*$ ，如圖十四所示。



圖十四、以標準用藥及非標準用藥來區分，副作用發生率之比較圖
(N=324)

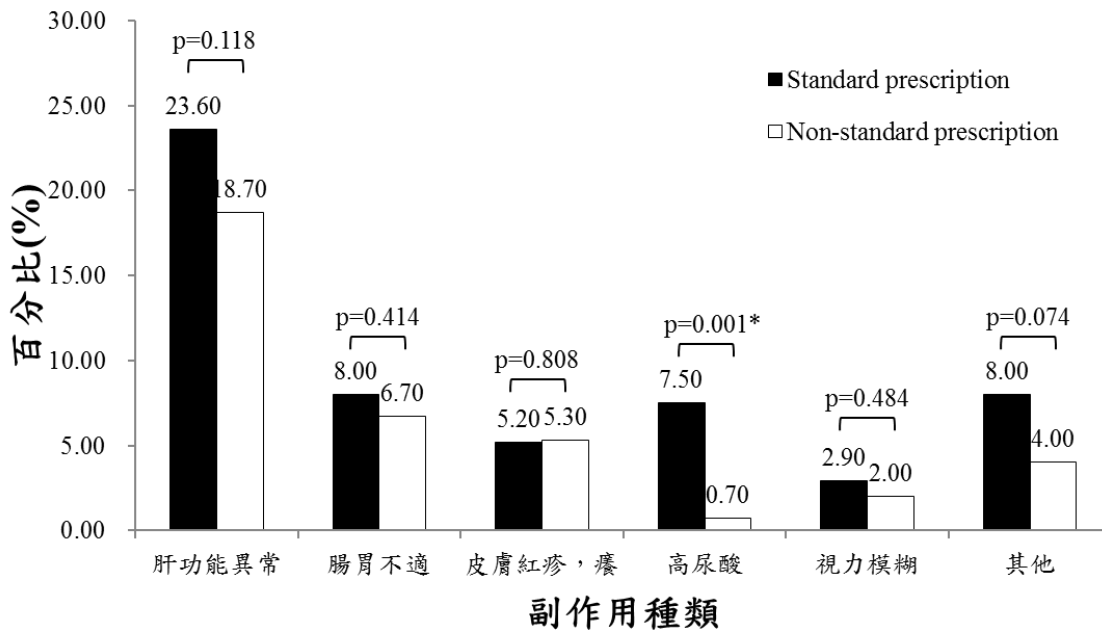
在標準用藥中，個案人數為 174 位，副作用發生為 96 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其副作用發生率分別為 17.2%、25.3% 以及 12.6%。在非標準用藥中，個案人數為 150 位，副作用發生為 56 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其副作用發生率分別為 6.7%、18.0% 以及 12.7%，如圖十五所示。



圖十五、所有個案中(N=324)，以標準用藥(N=174)及非標準用藥(N=150)來區分，各組年齡之副作用發生率

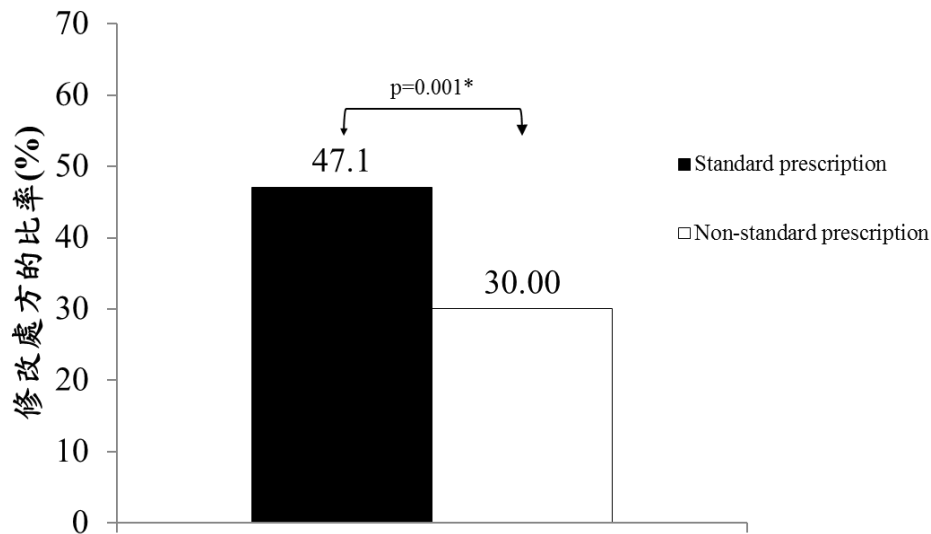
本研究將治療期間所產生的副作用分為肝功能異常、腸胃不適、皮膚紅疹、癢、高尿酸、視力模糊以及其他因素，如圖十六所示。在 324 位個案中，再將個案依照用藥是否標準，使用標準用藥而產生肝功能異常的個案為 41 位，其發生率為 23.6% 以及使用非標準用藥而產生肝功能異常個案為 28 位，其副作用發生率為 18.7%， $p=0.118$ 。使用標準用藥而產生腸胃不適的個案為 14 位，其發生率為 8.0% 以及使用非標準用藥而產生腸胃不適個案為 10 位，其發生率為 7.4%， $p=0.414$ 。使用標準用藥而產生皮膚紅疹、癢的個案為 9 位，其發生率為 5.2% 以及使用非標準用藥而產生皮膚紅疹、癢個案為 8 位，其發生率為 5.3%， $p=0.808$ 。使用標準用藥而產生高尿酸的個案為 13 位，其發生率為 7.5% 以及使用非標準用藥而產生高尿酸個案為 1 位，其發生率為 0.7%， $p=0.001^*$ 。使用標準用藥而產生視力模糊的個案為 5 位，其發生率為 2.9% 以及使用非標準用藥而產生視力模糊個案

為 3 位，其發生率為 2.0%， $p=0.480$ 。使用標準用藥而產生其他副作用的個案為 14 位，其發生率為 8.0% 以及使用非標準用藥而產生其他副作用的個案為 6 位，其發生率為 4.0%， $p=0.074$ 。



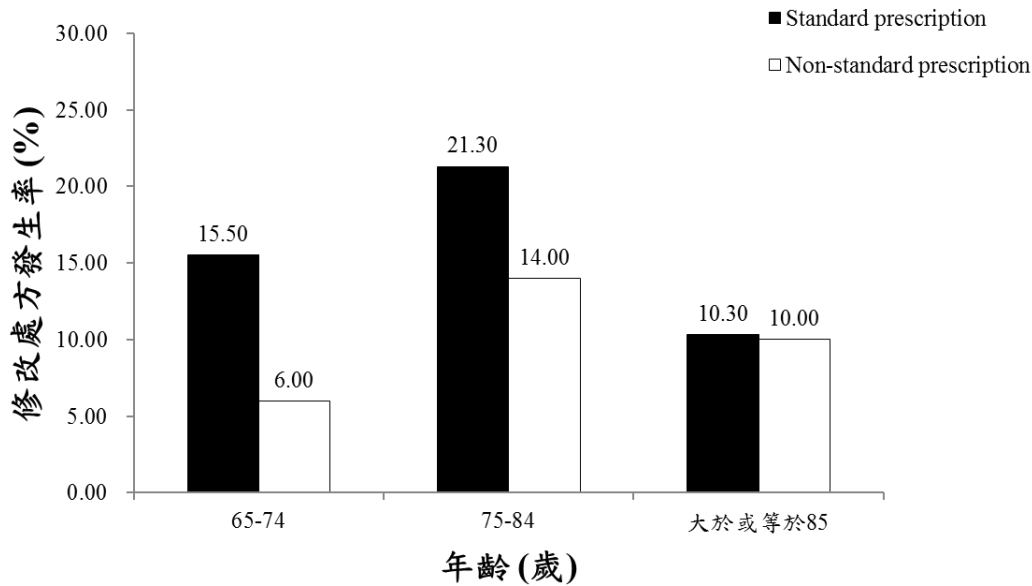
圖十六、所有個案中(N=324)，以標準用藥(N=174)及非標準用藥(N=150)來區分，發生副作用的種類比較圖

在 324 位個案中，治療過程中因發生副作用而修改處方的個案為 127 位，其修改處方的比率為 39.2%，再將個案依照用藥是否標準，分為使用標準用藥產生副作用而修改處方的個案為 82 位，其修改處方的比率為 47.1% 以及使用非標準而修改處方的個案為 45 位，其修改處方的比率為 30.0%， $p=0.001^*$ ，如圖十七所示。



圖十七、以標準用藥及非標準用藥來區分，因發生副作用而修改處方的比率之比較圖(N=324)

在標準用藥中，個案人數為 174 位，因副作用發生而修改處方為 82 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其修改處方發生率分別為 15.5%、21.3% 以及 10.3%。在非標準用藥中，個案人數為 150 位，因副作用發生而修改處方為 45 位，將年齡分為 65-74 歲、74-84 歲以及 85 歲以上，其修改處方發生率分別為 6.0%、14.0% 以及 10.0%，如圖十八所示。



圖十八、所有個案中(N=324)，以標準用藥(N=174)及非標準用藥(N=150)來區分，各組年齡因發生副作用而修改處方的發生率

在問卷方面，本研究收案是針對 65 歲以上老年人肺結核服用 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療。治療期間定期追蹤 GOT、GPT、Bil-T、Uric-acid、BUN、Cr 與其他檢查與衛教。以瞭解這些藥物、血液及相關檢查及衛教與結核病副作用及完治率的關連性。在開始服用藥物時，會先進行一份初始問卷，完成治療也會在進行一份完治問卷，在 104 年 8 月 31 日前為止收案人數為 91 人，完成治療人數為 26 人，將其問卷整理於其後。

表八中為初次治療時收案的年齡平均年齡為 **78.22±7.44**，包含 65-74 歲有 30 位(33.0%)，75-84 歲有 39 位(42.9%)，≥85 歲有 22 位(24.2%)，初次治療時收案性別包括 64 位男性(70.3%)與 27 位女性(29.7%)。婚姻狀況 61 位已婚(67.0%)，1 位未婚(1.1%)，1 位離婚(1.1%)以及 27 位喪偶(29.7%)另外 1 位為與同居人居住(1.1%)。教育程度在未上學或者國小者有 62 位

(68.1%)，國中有 9 位(9.9%)，高中/高職有 8 位(3.3%)，專科有 3 位(3.3%)以及大學有 9 位(9.9%)。治療肺結核居住大多與家人居住佔有 80 位(87.9%)，獨居為 7 位(7.7%)另有 3 位住安養機構(3.3%)，其中 1 位為與同居人同住(1.1%)。治療期間個案大多是退休人士或榮民有 50 位(54.9%)，其次為無職業有 24 位(26.4%)，在治療期間也未因此而病離職或換工作。個案的經濟方面以個人所得或者接受親友的資助各有 41 位各佔(45.1%)，6 位接受政府補助(6.6%)以及社會福利機構補助有 3 位(3.3%)。全部個案數皆有納入健保，其中有 15 位持有重大傷病卡(16.5%)，68 位沒有(74.7%)另外 2 位(8.8%)並不知道是否有重大傷病卡。

在完治問卷的受訪者中，年齡平均年齡為 **75.08±6.59**，包含 65-74 歲有 12 位(46.2%)，75-84 歲有 11 位(42.3%)，≥85 歲有 3 位(11.5%)，完治問卷時收案個案性別包括 18 位男性(69.2%)與 8 位女性(30.8%)。婚姻狀況 18 位已婚(69.2%)以及 8 位喪偶(30.8%)。教育程度在未上學或者國小有 16 位(61.5%)，國中有 2 位(7.7%)，高中/高職有 3 位(11.5%)，專科有 1 位(3.8%)以及大學有 4 位(15.4%)。治療肺結核居住大多與家人居住佔有 24 位(92.3%)，獨居為 1 位(3.8%)另有 1 位住安養機構(3.8%)。治療期間個案大多是退休人士或榮民有 13 位(50.0%)，其次為無職業有 8 位(30.8%)，在治療期間也未因此而病離職或換工作。個案的經濟方面以接受親友的資助有 12 位各佔(46.2%)，個人所得為 11 位(42.3%)，3 位接受政府補助(11.5%)。全部個案數皆有納入健保，其中有 2 位持有重大傷病卡(7.7%)，23 位沒有(88.5%)另外 1 位(3.8%)並不知道是否有重大傷病卡。

表八、本研究老年人肺結核個案之基本資料

初次問卷		完治問卷	
n	%	n	%

基本資料

年齡	78.22±7.44		75.08±6.59	
(1).65-74 歲	30	33.0	12	46.2
(2).75-84 歲	39	42.9	11	42.3
(3).≥85 歲	22	24.2	3	11.5
性別				
(1).男	64	70.3	18	69.2
(2).女	27	29.7	8	30.8
婚姻狀況				
(1).已婚	61	67.0	18	69.2
(2).未婚	1	1.1	0	0
(3).離婚/分居	1	1.1	0	0
(4).喪偶	27	29.7	8	30.8
(5)其他	1	1.1	0	0
教育程度				
(1).未上學/國小	62	68.1	16	61.5
(2).國中/初中	9	9.9	2	7.7
(3).高中/高職	8	8.8	3	11.5
(4).專科	3	3.3	1	3.8
(5).大學	9	9.9	4	15.4
(6).碩士	0	0	0	0
(7).博士	0	0	0	0
治療肺結核期間				
居住情形				
(1).安養機構	3	3.3	1	3.8
(2).獨居	7	7.7	1	3.8
(3).與家人朋友同住	80	87.9	24	92.3
(4).其他	1	1.1		
治療期間職業別				
(1).無	24	26.4	8	30.8
(2).工/商	3	3.3	1	3.8
(3).軍/公/教	1	1.1		
(4).農/林/漁/牧	4	4.4		

(5).自由業/服務業	2	2.2		
(6).榮民/退休人士	50	54.9	13	50.0
(7)其他	7	7.7	4	15.4

治療期間是否因病離職或換工作

(1).是	0	0	0	0
(2).否	91	100.0	26	100.0

個人收入來源

(1).個人所得	41	45.1	11	42.3
(2).親友資助	41	45.1	12	46.2
(3).社會福利機構補助	3	3.3		
(4).政府補助	6	6.6	3	11.5
(5).無	0	0	0	0

加入全民健保

(1).有	91	100.0	26	100.0
(2).沒有	0	0	0	0

持有重大傷病卡

(1).有	15	16.5	2	7.7
(2).沒有	68	74.7	23	88.5
(3).不知道	8	8.8	1	3.8

表九是針對本研究個案於肺結核發病時之症狀及藥物副作用，分為初次及完治時之間卷。在初次問卷時，調查發現個案的症狀為咳嗽及咳痰佔有 45 位 (49.45%)，其次為喘佔 35 位(38.46%)及體重減輕 32 位(35.16%)。在完治問卷時，位居第一的症狀仍為咳嗽及咳痰佔有 14 位(53.85%)，其次為疲倦佔有 10 位(38.46%)及體重減輕 9 位(34.62%)。另外對於個案服用藥物產生副作用的情形在初次問卷中，以食慾不好佔 32 位(35.16%)以及感到疲倦有 30 位(32.97%)。在完治問卷中，並無任何副作用為 10 位(38.46%)，另外皮膚癢或過敏以及感到疲倦 (常覺得很累)各有 6 位 (23.08%)。

表九、本研究個案於肺結核發病時之症狀及藥物副作用

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
	91		26	
I. 發病時症狀 (複選)				
(1).無	14	15.38	6	23.08
(2).咳嗽、咳痰	45	49.45	14	53.85
(3).盜汗	9	9.89	1	3.85
(4).咯血	7	7.69	2	7.69
(5).胸痛	11	12.09	0	0.00
(6).喘	35	38.46	6	23.08
(7).發燒	19	20.88	1	3.85
(8).疲倦 (常覺得很累)	30	32.97	10	38.46
(9).體重減輕	32	35.16	9	34.62
(10).其他	9	9.89	2	7.69
II. 服藥之副作用 (複選)				
(1).無	26	28.57	10	38.46
(2).皮膚癢或過敏	29	31.87	6	23.08
(3).胃不舒服	19	20.88	1	3.85
(4).肝功能異常	6	6.59	0	0.00
(5).疲倦 (常覺得很累)	30	32.97	6	23.08
(6).食慾不好	32	35.16	4	15.38
(7).視力減退	6	6.59	4	15.38
(8).關節痛 (尿酸高)	15	16.48	4	15.38
(9).頭暈	15	16.48	2	7.69
(10).其他：	11	12.09	5	19.23
嘔吐頻繁	1		1	
水腫	4		0	
胃部感覺不適	1		0	
下肢麻	1		1	
發燒	1		0	
失眠	1		1	
口乾	0		1	
排便次數增加	0		1	

表十為此次問卷中對本研究個案這次治療肺結核疾病過程中，是否有更換醫院及醫師，在初次問卷時，已經有更換一次醫院站 7 位(7.69%)並且更換醫師的為 9 位(9.89%)，不論為更換醫院或醫師的更換原因皆未說明為最多。在完治問卷時，已經有更換一次醫院站 5 位(19.23%)並且更換醫師的為 1 位，同樣地，不論為更換醫院或醫師的更換原因受試者皆未說明為最多。

表十、本研究個案這次治療肺結核疾病過程中有否更換醫院與醫師，及其原因

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
	91		26	
更換醫院				
(1).沒有	84	92.31	21	80.77
(2).有：	7	7.69	5	19.23
◆更換次數				
一次	7	100	5	100
二次	0	0	0	0
◆更換原因				
1).離家近	3	42.86	1	20.0
2).免部分負擔				
3).家人朋友介紹				
4).有認識的醫生				
5).更換住所				
6).加入都治計劃				
7).其他	4	57.14	4	80.0
更換醫師				

(1).沒有	82	90.11	25	96.15
(2).有：	9	9.89	1	3.85
◆更換原因				
與先生同醫師較方便就醫	1	11.11		
轉安養機構	1	11.11	1	100.0
GI 轉胸內	1	11.11		
轉院	1	11.11		
醫師轉介	1	11.11		
未說明	4	44.44		

表十一為對此次本研究個案在治療肺結核疾病過程中會遇到困擾的事情，在初次問卷中，並無任何困擾的事情有 42 位(46.15%)，27 位(29.67%)為有副作用以及 13 位(14.29%)認為服藥次數太多。在完治問卷中，認為有 9 位(34.62%)有副作用，其次為藥太難吃以及交通問題各佔為 7 位(26.92%)。當身體不舒服或有藥物副作用時之處理，在初次問卷中，受試者的處理的方式選擇繼續吃藥 75 位(82.42%)、主動告知醫護人員 34 位(33.3%)及關懷員 31 位(29.6%)。目前有 35 位受試者並未有不適症狀(38.46%)、22 位仍有咳嗽(24.18%)及 17 位有喀痰(18.68%)。在完治問卷中，受試者的處理的方式選擇繼續吃藥 24 位(92.31%)、同時並主動告知醫護人員 10 位(38.46%)及關懷員 8 位(30.77%)。目前有 16 位受試者並未有不適症狀(61.54%)、7 位仍有咳嗽(26.92%)及 6 位有喀痰(23.08%)。在初次問卷中，治療期間有 3 位(3.30%)有接受民間偏方或療法。而在完治問卷，治療期間有 1 位(3.85%)有接受民間偏方或療法。

表十一、本研究個案這次治療肺結核疾病過程中之狀況、個人處理

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
	91		26	
I. 感到困擾的事情 (複選)				
(1). 無	42	46.15	7	26.92
(2). 藥太難吃	8	8.79	2	7.69
(3). 有副作用	27	29.67	9	34.62
(4). 服藥次數太多	13	14.29	3	11.54
(5). 治療時間太長	9	9.89	2	7.69
(6). 看診次數頻繁	3	3.30	0	0.00
(7). 怕別人知道罹患肺結核	4	4.40	5	19.23
(8). 會影響到工作	2	2.20	0	0.00
(9). 交通問題	10	10.99	7	26.92
(10). 其他:	2	2.20	0	0.00
需要被都治	1			
每日需到衛生所	1			
II. 當身體不舒服或有藥物副作用時之處 理 (複選)				
(1). 停止服藥	2	2.20	1	3.85
(2). 繼續吃藥	75	82.42	24	92.31
(3). 主動告知關懷員	31	34.07	10	38.46
(4). 主動告知醫護人員	34	37.36	8	30.77
III. 目前是否有不適症狀 (後遺症) (複 選)				
(1). 無	35	38.46	16	61.54
(2). 喀痰	17	18.68	6	23.08
(3). 喀血	1	1.10	0	0.00
(4). 胸痛	5	5.49	0	0.00
(5). 喘	19	20.88	3	11.54
(6). 倦怠	31	34.07	3	11.54
(7). 咳嗽	22	24.18	7	26.92
(8). 其他	2	2.20	0	0.00
III. 治療期間有合併使用其他民間偏方 或秘方				
(1). 有	3	3.30	1	3.85

(2).沒有	88	96.70	25	96.15
--------	----	-------	----	-------

表十二為對此次本研究個案之身體健康情形，在初次問卷中，有 34 位 (37.36%) 身體情形仍感到疲倦常覺得很累，有 33 位 (36.26%) 並無任何症狀，有 31 位 (34.07%) 仍有咳嗽、咳痰的症狀。在完治問卷中，有 17 位 (65.38%) 已經感到並無任何症狀，有 7 位 (26.92%) 仍有咳嗽、咳痰的症狀，其次有 5 位 (19.23%) 有喘的症狀。調查個案之慢性疾病，在初次問卷中，有 37 位 (40.66%) 有高血壓、26 位 (28.57%) 有糖尿病。在完治問卷中，同樣地，有 9 位 (34.62%) 有高血壓、7 位 (26.92%) 有糖尿病之慢性疾病。而對於治療期間對生活品質的負向影響程度，不論在初次或者完治問卷中，都認為並沒有影響生活品質，甚至在初次問卷的時候，原有有 2 位個案 (2.20%) 認為對生活品質會影響很大到完治問卷時降至為 0%。

表十二、本研究老年人肺結核個案之身體健康情形

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
	91		26	26
目前仍有的症狀 (複選)				
(1).無	33	36.26	17	65.38
(2).咳嗽、咳痰	31	34.07	7	26.92
(3).盜汗	3	3.30	0	0.00
(4).喀血	2	2.20	0	0.00
(5).胸痛	4	4.40	1	3.85
(6).喘	24	26.37	5	19.23
(7).發燒	1	1.10	0	0.00
(8).疲倦 常覺得很累	34	37.36	2	7.69

(9).體重減輕	6	6.59	1	3.85
(10).其他	5	5.49	0	0.00
其他慢性疾病 (複選)				
(1).無	22	24.18	6	23.08
(2).糖尿病	26	28.57	7	26.92
(3).高血壓	37	40.66	9	34.62
(4).氣喘	5	5.49	1	3.85
(5).關節炎	5	5.49	2	7.69
(6).痛風	11	12.09	5	19.23
(7).心臟病	17	18.68	5	19.23
(8).腎臟病	4	4.40	0	0.00
(9).癌症	2	2.20	1	3.85
(10).肝炎	6	6.59	3	11.54
(11).其他	24	26.37	3	11.54
治療期間對生活品質的負向影響程度				
(1).沒有影響	61	67.03	16	61.54
(2).有點影響	8	8.79	5	19.23
(3).有影響	20	21.98	5	19.23
(4).影響很大	2	2.20	0	0.00

詢問老年人肺結核個案對肺結核疾病認知的瞭解，表十三先分為五大部份：對得結核病的原因、對使用藥物的服用方法、對使用藥物的服用後的副作用、未完成治療的後遺症、了解結核病的意義。在初次問卷中，可從受試者的問卷中得知對得肺結核疾病的原因為不瞭解為 70.4%，對使用藥物的服用方法大多都完全瞭解的佔 41.8%，對使用藥物的服用後的副作用不瞭解的佔 47.3%，對未完成治療的後遺症不瞭解的居多佔 60.4%，了解肺結核的意義不瞭解的佔 62.6%。在完治問卷中，可從受試者的問卷中得知

對得肺結核疾病的原因為不瞭解為 34.6%，對使用藥物的服用方法大部分瞭解的佔 65.4%，對使用藥物的服用後的副作用完全瞭解的佔 46.2%，對未完成治療的後遺症完全瞭解的佔 34.6%，了解肺結核的意義完全瞭解的佔 30.8%。

表十三、本研究老年人肺結核個案對肺結核疾病認知的瞭解

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
	91		26	
I. 對得結核病的原因				
(1).不瞭解	70	76.9	9	34.6
(2).少許瞭解	7	7.7	2	7.7
(3).有些瞭解	5	5.5	5	19.2
(4).大部份瞭解	3	3.3	5	19.2
(5).完全瞭解	6	6.6	5	19.2
II. 對使用藥物的服用方法				
(1).不瞭解	33	36.3	3	11.5
(2).少許瞭解	5	5.5	1	3.8
(3).有些瞭解	6	6.6	5	19.2
(4).大部份瞭解	9	9.9	17	65.4
(5).完全瞭解	38	41.8	0	0
III. 對使用藥物的服用後的副作用				
(1).不瞭解	43	47.3	3	11.5
(2).少許瞭解	10	11.0	1	3.8
(3).有些瞭解	8	8.8	4	15.4
(4).大部份瞭解	8	8.8	6	23.1
(5).完全瞭解	22	24.2	12	46.2
IV. 未完成治療的後遺症				
(1).不瞭解	55	60.4	8	30.8
(2).少許瞭解	8	8.8	1	3.8
(3).有些瞭解	5	5.5	2	7.7
(4).大部份瞭解	9	9.9	6	23.1

(5).完全瞭解	14	15.4	9	34.6
V.了解肺結核的意義				
(1).不瞭解	57	62.6	7	26.9
(2).少許瞭解	12	13.2	3	11.5
(3).有些瞭解	6	6.6	4	15.4
(4).大部份瞭解	7	7.7	4	15.4
(5).完全瞭解	9	9.9	8	30.8

詢問老年人肺結核個案對肺結核疾病認知的瞭解，表十四再分為三大部份：認為肺結核傳染途徑、認為肺結核可以完全治好的疾病、肺結核治療期間多久。在初次問卷中看到個案認為肺結核傳染途徑分為不知道 63.74%、飛沫傳染 24.18%、空氣傳染為 20.88%、食物傳染為 8.79%。認為肺結核可以完全治好的疾病分為可以治好佔 67.03%。肺結核治療期間多久其中知道的佔 60.44%，受試者認為治療期間以 6-9 個月為佔 94.55%。

在完治問卷中看到個案認為肺結核傳染途徑分為空氣傳染為 53.85%、飛沫傳染 42.31%、不知道為 34.62%及食物傳染為 0%。認為肺結核可以完全治好的疾病分為可以治好佔 96.15%。肺結核治療期間多久其中知道的佔 80.77%，受試者認為治療期間以 6-9 個月為佔 95.24%。

表十四、本研究老年人肺結核個案對肺結核疾病的認知

	初次問卷		完治問卷	
	N	%	n	
	91		26	
認為肺結核傳染途徑 (複選)				
(1).不知道	58	63.74	9	34.62
(2).食物傳染	8	8.79	0	0.00

(3).空氣傳染	19	20.88	14	53.85
(4).飛沫傳染	22	24.18	11	42.31
(5).其他	0	0.00	0	0.00
認為肺結核可以完全治好的疾病				
(1).是	61	67.03	25	96.15
(2).否	7	7.69	0	0.00
(3).不知道	23	25.27	1	3.85
未註明				
肺結核治療期間多久				
(1).不知道	36	39.56	5	19.23
(2).知道：	55	60.44	21	80.77
◆治療期間多久				
3-9 個月	2	3.64	0	0.00
6-9 個月或以上	52	94.55	20	95.24
6-12 個月	0	0.00	1	4.76
好幾個月	2	3.64	0	0.00

表十五為本研究老年人肺結核個案之自覺照護現況(表)分為四大層面：

I.醫療層面、II.心理層面、III.家人與社會支持層面、IV.經濟與交通層面。

I.醫療層面:不論在初次及完治問卷，皆同意在醫師有詳細說明病情狀況、對於副作用的情況能控制良好、照護人員不會對其他人隨意談論您的病情、醫療照護人員能關心您治療情況、醫療照護人員對您提供足夠的衛教訊息、醫療照護人員對您的家人朋友提供足夠的衛教訊息、醫療照護人員的服務態度良好、您對肺結核治療效果有信心；**II.心理層面:**在初次及完治問卷，不同意因為生病而產生焦慮、會擔心因生病吃藥所帶來的副作用、您的情緒因為罹患肺結核常常感到鬱悶或憂鬱、您會因會結核病而害怕和人接觸、交談；**III.家人與社會支持層面:**在初次問卷以及完治問卷中皆同意在家人對您的病情十分關心與支持、公衛護士對您的病情十

分關心與了解、關懷員對您的病情十分關心與了解，除了朋友對您的病情十分關係與支持由不確定變為同意。**IV.經濟與交通層面**：包括有能力負擔健保保費、有能力負擔結核病醫療費用、政府提供之這次肺結核醫療及住院補助，能有效的降低您就醫的財務障礙、治療結核病，會影響您的工作運作、強制住院，會影響您的就業權利、至醫院求診在交通上對您而言是方便的。在兩次問卷中，皆同意自己應該有能力負擔健保保費。但在是否有能力負擔結核病醫療費用、政府提供之這次肺結核醫療及住院補助，能有效的降低您就醫的財務障礙，在初次問卷時，皆**不確定**是否能夠負擔，但在完治問卷時，皆已**同意**能負擔此次結核病所需之醫療費用。此次問卷為 65 歲以上之老年人，因此退休人士為佔大數，對於工作運作及就業權利皆不同意會影響。而在至醫院求診在交通上並不**確定**是方便的。

表十五、本研究老年人肺結核個案之自覺照護現況

	初次問卷		完治問卷	
	Mean	SD	Mean	SD
	n=91		n=26	
I.醫療層面				
1.醫師有詳細說明病情狀況	4.38	0.80	4.69	0.54
2.對於副作用的情況能控制良好	4.12	0.92	4.50	0.75
3.照護人員不會對其他人隨意談論您的病情	4.29	0.95	4.58	0.93
4.醫療照護人員能關心您治療情況	4.54	0.62	4.77	0.42
5.醫療照護人員對您提供足夠的衛教訊息	4.31	0.89	4.73	0.44
6.醫療照護人員對您的家人朋友提供足夠的衛教訊息	4.21	0.97	4.73	0.44

7.醫療照護人員的服務態度良好	4.59	0.61	4.81	0.48
8.您對肺結核治療效果有信心	4.52	0.72	4.85	0.36
II.心理層面				
1.時常因為生病而產生焦慮	2.84	1.26	2.12	1.22
2.會擔心因生病吃藥所帶來的副作用	2.64	1.21	2.62	1.44
3.您的情緒因為罹患肺結核常常感到鬱悶或憂鬱	2.56	1.25	2.00	1.27
4.您會因會結核病而害怕和人接觸、交談	2.27	1.20	2.50	1.45
III.家人與社會支持層面				
1.家人對您的病情十分關心與支持	4.40	0.84	4.77	0.50
2.朋友對您的病情十分關心與支持	3.92	1.00	4.62	0.68
3.公衛護士對您的病情十分關心與了解	4.01	0.98	4.77	0.50
4.關懷員對您的病情十分關心與了解	4.00	0.98	4.69	0.82
IV.經濟與交通層面				
1.您有能力負擔健保保費	4.01	1.30	4.12	1.22
2.您有能力負擔結核病醫療費用	3.91	1.34	4.15	1.23
3.政府提供之這次肺結核醫療及住院補助，能有效的降低您就醫的財務障礙	3.93	1.27	4.12	1.22
4.治療結核病，會影響您的工作運作	1.68	1.03	1.85	1.20
5.強制住院，會影響您的就業權利	1.60	0.96	1.88	1.25
6.至醫院求診在交通上對您而言是方便的	3.81	1.44	3.96	1.32

計分方式： 1=非常不同意 2=不同意 3=不確定 4=同意 5=非常同意

對本研究老年人肺結核個案之有關懷員訪視之影響如表十六所示，可分為是否有關懷員訪視、關懷員面談訪視的影響(可分為個人感受方面與關係互動)、治療期間關懷員每天來關心服藥對疾病治療之幫助性。在初次問卷時，對沒有關懷員訪視佔 46 位(55.6%)，有關懷員訪視佔 45 位(40.7%)。有 45 位受試者在有關懷員訪視之下，關懷員面談訪視的影響:針對個人感受方面，有 80.0%的受試者認為可以每日按時服藥以及有 53.3%的受試者若有不舒服的地方，可以經由關懷員向醫師反應；關係互動方面，有 77.8%受試者能了解返診

時，持「肺結核就醫手冊」可免部分負擔、51.11%能減少家人對我的恐懼感，對於治療期間關懷員每天來關心服藥對疾病治療之幫助性很有幫助佔 40.0%。

在完治問卷時，對沒有關懷員訪視佔 2 位(7.69%)，有關懷員訪視 24 位(92.31%)。有 24 位受試者在有關懷員訪視之下，關懷員面談訪視的影響：針對個人感受方面，有 91.67%的受試者認為可以每日按時服藥以及有 58.33%的受試者若有不舒服的地方，可以經由關懷員向醫師反應；關係互動方面，有 79.16%受試者能了解返診時，持「肺結核就醫手冊」可免部分負擔，50.0%怕鄰居會知道自己有肺結核，對於治療期間關懷員每天來關心服藥對疾病治療之幫助性很有幫助佔 45.83%。

表十六、本研究老年人肺結核個案之有關懷員訪視之影響

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
I. 是否有關懷員訪視	91		26	
(1). 沒有	46	50.55	2	7.69
(2). 有 未註明 (遺漏值)	45	49.45	24	92.31
II. 關懷員面談訪視的影響	n=45		n=24	
I. 個人感受方面 (複選)				
(1). 關懷員將藥收回讓我感到不安	5	11.11	1	4.17
(2). 擔心關懷員把肺結核藥物搞錯	2	4.44	1	4.17
(3). 不會擔心服藥錯誤的問題	6	13.33	3	12.50
(4). 會擔心關懷員忘記給我服藥	0	0.00	1	4.17

(5).關懷員每天訪視，有被打擾的感覺	9	20.00	4	16.67
(6).可以每日按時服藥	36	80.00	22	91.67
(7).有不舒服的地方，可以經由關懷員向醫師反應	24	53.33	14	58.33
(8).其他	1	2.22	0	0

III.關係互動 (複選)

(1).怕鄰居會知道自己有肺結核	10	22.22	12	50.00
(2).與關懷員因語言不同，造成交談上的困擾	3	6.67	0	0.00
(3).能增加家人對結核病的了解	19	42.22	10	41.67
(4).能減少家人對我的恐懼感	23	51.11	9	37.50
(5).能讓家人支持我完成治療	16	35.56	9	37.50
(6).能了解返診時，持「肺結核就醫手冊」可免部分負擔	35	77.78	19	79.17
(7).其他	0	0.00	0	0.00
未註明 (遺漏值)			1	4.17

IV. 治療期間關懷員每天來關心服藥，對疾病治療之幫助性

(1).很有幫助	18	40.00	11	45.83
(2).有幫助	15	33.33	6	25.00
(3).有點幫助	8	17.78	7	29.17
(4).沒幫助	4	8.89	0	0.00

對本研究老年人肺結核個案對結核病患都治計畫照護體系的看法(表十七)可知道個案對於是否知道衛生福利部疾病管制署推廣結核病患都治計畫照護體系在初次問卷中，知道佔 27.47% ，不知道佔 72.53%。本研究照護體系最大的幫助是提供衛教佔 64.84%，其次為 57.14%認為可以提供每日關懷。在完治問卷中，知道佔 80.77% ，不知道佔 19.23%。本研究照護體系最大的幫助是 80.77%認為可以提供每日關懷以及 65.38%受試者提供衛教佔。

表十七、本研究老年人肺結核個案對結核病患都治計畫照護體系的看法

	初次問卷		完治問卷	
	n	%	n	%
	91		26	
I. 是否知道衛生福利部疾病管制署推廣				
II. 結核病患都治計畫照護體系				
(1). 不知道	66	72.53	5	19.23
(2). 知道	25	27.47	21	80.77
未註明				
III. 本研究照護體系護體系最大的幫助是：(複選)				
(1). 提供衛教	59	64.84	17	65.38
(2). 提供藥敏結果	11	12.09	11	42.31
(3). 供餐點	0	0.00	0	0.00
(4). 有服藥副作用時立即處理	17	18.68	8	30.77
(5). 提供每日關懷問候	52	57.14	21	80.77
(6). 其他	11	12.09	1	3.85
未註明				

由於 primary INH resistance 相對常見，因此，世界衛生組織及台灣結核病診治指引皆建議，所有結核病人，無論年齡大小，皆應接受 initial treatment with HERZ for 2 months 及 INH + RMP for 4 months (standard prescription)。若是因為結核病人有嚴重的肝臟疾病或痛風，則建議可考慮 initial treatment with HER for 2 months 及 INH + RMP for 7 months (non-standard prescription)。

從本研究的結果我們發現，在治療老年肺結核病人時，約有 46.3% 的病人一開始接受 non-standard prescription。細究其原因，若是病人的年紀較大(>75 歲)，腎功能較差或是過去有肝膽疾病的病史，臨床醫師傾向用 non-standard prescription 來治療病人;若是老年肺結核病人的傳染性較高，

如痰塗片陽性或胸部 X 光有開洞，臨床醫師傾向用 standard prescription 來治療病人。這說明了臨床醫師在治療病人時，除了考慮到指引的建議之外，面對不同病人之間的個別差異性，在抗結核藥物的處方上(prescription regimens)則有不同的考量。

就利用 standard prescriptions 或 non-standard prescriptions 來治療老年肺結核病人而言，對於肺結核病相關的重要指標是否有所差異？從本研究的結果我們發現，無論 initial treatment 是以 standard treatment 或是 non-standrad treatment，在治療期間(自開始抗結核藥物治療到完治所花費的天數)，開始治療後仍具有傳染性的期間(自第一套痰抹片陽性到最後一套痰抹片陽性間隔的天數) 完治率，死亡率等重要指標皆相似。這說明了針對老年肺結核病人，無論 initial treatment 是以 standard prescriptions 或是 non-standrad presriptions，其 effectiveness 是一樣的。

然而，治療老年肺結核病人時，initial treatment with standard prescriptions 的副作用發生率及因發生副作用而需修改處方的比率高於 initial treatment with non-standard prescriptions。這也解釋了為何治療期間(自開始抗結核藥物治療到完治所花費的天數)在 initial treatment with standard prescriptions 及 initial treatment with non-standard prescriptions 之間沒有差別。

陸、結論與建議

老年病人為一特殊族群，其免疫力較差，共病症較多，因此當其得到結核病時，面對治療所衍生的問題及副作用，更顯嚴重，處理起來更顯棘手。因此，在針對老年肺結核病人時，若能降低治療所衍生的問題及副作用的發生率及嚴重度，實為一重要之課題。由於 primary INH resistance 相對常見，因此，在藥物敏感性結果仍未知的時候，針對老年結核病人，應遵照世界衛生組織及台灣結核病診治指引皆建議，接受 initial treatment with HERZ for 2 months 及 INH + RMP for 4 months (standard prescription)。至於 standard prescriptions 中，何種 regimens(如 Rifater+EMB，AkuriT-4 及 INH+RMP+EMB+PZA)較適合老年結核病人仍待本研究收案病人全部結案後，進行後續分析方能得知。然而，隨著醫學之進步，若能善加利用分子生物診斷技術(molecular diagnosis)，於結核病開始治療前，確認 INH 及 RMP 的抗藥性結果，若沒有抗藥，針對老年結核病人，按照本研究之結果，我們建議可考慮 initial treatment with HER for 2 months 及 INH + RMP for 7 months (non-standard prescription)。如此，在不影響結核治療的 effectiveness 的情況下，可降低老年結核病人副作用發生率，不失為一合理的治療選擇。

柒、参考文献

1. Pollock JM, McNair J, Bassett H, et al. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *J Clin Microbiol* 2003;41:1856-1860.
2. 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.
3. Jones RN, Johnson DM, Barrett MS, et al. Antimicrobial activity of isepamicin (SCH21420, 1-N-HAPA gentamicin B) combinations with cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, imipenem, mezlocillin and piperacillin tested against gentamicin-resistant and susceptible gram-negative bacilli and enterococci. *J Chemother* 1991;3:289-294.
4. 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.
5. 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.
6. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:15-18.
7. Lodha R, Kabra SK. Newer diagnostic modalities for tuberculosis. *Indian J*

Pediatr 2004;71:221-227.

8. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:462-467.

9. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, et al. Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999;37:3229-3232.

10. Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, et al. Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr* 2008;28:111-116.

11. Rose DN. Benefits of screening for latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch Intern Med* 2000;160:1513-1521.

附錄-附件一

臺中榮民總醫院人體研究計畫

受試者同意書

敬啟者：

為增進醫學新知及提高醫療技術，進而服務社會，承蒙您自願接受(法定代理人同意)成為本人體研究之受試對象。為使您瞭解本人體研究主要內容及方法，敬請詳閱以下各項資料。若您仍對本人體研究有疑問，本人體研究計畫主持人及有關人員願意提供進一步解釋，以讓你能充分瞭解。

計畫編號：CF13295

計畫名稱：發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護

計畫執行期間：西元 2014 年 01 月 01 日 至 2017 年 12 月 31 日

委託單位/藥廠：財團法人生技醫療科技政策研究中心

執行計畫單位：臺中榮民總醫院胸腔內科

計畫主持人：沈光漢 職稱：主治醫師 電話：04-23592525#3217

共同主持人：黃偉彰 職稱：主治醫師 電話：04-23592525#3216

協同主持人：覃俊士 職稱：主治醫師 電話：04-23592525#3236

研究人員：劉尹仙 職稱：臨床研究護理師 電話：04-23592525#3210

研究人員：黃敬堯 職稱：臨床研究護理師 電話：04-23592525#4054

研究人員：林蕙茹 職稱：研究助理 電話：04-23592525#4054

研究人員：陳慧貞 職稱：研究助理 電話：04-23592525#4054

研究人員：郭惠如 職稱：研究助理 電話：04-23592525#4054

執行計畫合作單位：衛生福利部台中醫院胸腔內科

協同主持人：黃丞正 職稱：主治醫師 電話：04-22294411#5515

24 小時緊急聯絡人：黃偉彰醫師 電話：0975 - 351784

受試者姓名：

性別： 男 女 出生日期：

病歷號碼：

通訊地址：

聯絡電話：

受試者緊急聯絡人：	電話：
通訊地址：	
法定代理人/有同意權人姓名：	
與受試者關係：	
性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	出生日期：
身分證字號：	
通訊地址：	
聯絡電話：	
本同意書以下列方式向受試者說明敘述理由： <input type="checkbox"/> 口述 <input type="checkbox"/> 筆述	
<p>一、研究背景：</p> <p>臺灣老年結核病患是一個特殊需要特別關注的族群，在以往 2007 年通報的 14480 位結核病患中，65-69 歲有 1,112 位病患，而 70 歲以上的病患更高達 6,365 位，代表臺灣新通報的個案中，65 歲以上的長者，佔了一半以上，2008 年甚至更高達 52.5% 以上，而七十歲以上甚至八十歲以上所佔的比率更高。臺灣 2000-2007 年新增結核病患的死亡率，以年齡來作區分，65 歲以上佔 80% 以上。這些年長者常合併有其他疾病，所以在治療當中死亡率亦較高。老年結核病患在醫師的治療當中，常擔心會合併有肝毒性產生，常使用三種藥物來治療這些病患，所以常需延長治療到九個月，而如何提昇老年病</p>	

患的完治率，縮短治療期限，減少副作用，及減少死亡率，乃一重要課題。

二、試驗目的：

利用立剋核(AkuriT)治療結核病人，與傳統抗結核藥物或與衛肺特(Rifater)或肺樂寧(Rifinah)相比，每天服用的顆數大幅減少，其中四合一藥物當中 INAH 的劑量會較低。但其兩個月的痰陰轉率與最終痰陰轉率與兩年復發率皆與傳統結核標準處方相同。且四合一的滿意度遠高於單一藥物組合。AkuriT-4 (立剋核四)四合一藥物與傳統藥物相比，產生肝功能的副作用遠低於單一藥物組合。雖然第五版診治指引依據世界衛生組織的建議，將 AKuriT-4 與 AKuriT-3 寫入我們的指引中，然而實務上引進臺灣之後效果如何?尤其針對老年族群，是否能協助臺灣解決一部份這個族群的問題，如提高完治率，減少死亡率等皆有待進一步評估。

我們將於臺中榮總及衛生福利部臺中醫院胸腔內科門診或住院病房，兩年期間內納入 65 歲以上老年族群結核病病患，給予立剋核(AkuriT)治療，進行服藥副作用相關性探討，以提高完治率，減少副作用，並減少死亡率，及發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，供政策參考。

三、試驗之主要納入與排除條件：

- 受試驗者數目：實驗組預計納入 65 歲以上結核病病患 120 位。

● 受試驗者選擇標準：

1. 臺中榮總和衛生福利部臺中醫院胸腔內科門診或住院病房 65 歲以上結核病病患。
2. 接受 AKuriT-4 二個月及 AKuriT-3 四個月的治療之結核病病患為實驗組。
3. 過去兩年(2012-2013)接受傳統抗結核藥物或衛肺特(Rifater)或肺樂寧(Rifinah)治療之結核病病患為對照組。

● 受試驗者排除標準：

1. 無法配合按時返診之個案。
2. 多重抗藥性結核病病患。

四、受試者之招募：

預計於臺中榮總和衛生福利部臺中醫院胸腔內科門診或住院病房收案 120 位 65 歲以上之結核病病患。其中臺中榮總由胸腔內科主治醫師沈光漢、覃俊士、黃偉彰等醫師招募預計 90 位受試者，而衛生福利部臺中醫院則由胸腔內科主治醫師黃丞正招募預計 30 位受試者。

五、試驗方法及相關檢驗：

若您為本院 65 歲以上之結核病病患，並同意參加本試驗及簽署受試者同意書，主治醫師會根據您的病情，並根據台灣結核病診治指引及健保規

範，由健保支出，給予您立剋核四二個月及立剋核三四個月的治療，治療期間我們會請您填寫問卷(分別於開始治療前與完治時各填一次問卷，填寫一次問卷補助新台幣 300 元，共填寫兩次問卷，補助新台幣共 600 元)，詢問您對罹患結核病之相關知識，並針對您的問題進行衛教，服藥期間進行抽血檢驗、視力檢測，服藥副作用之評估。

服藥前將為您檢驗有無 B、C 肝炎情形與追蹤胸部 X 光片及視力的評估，並收集此次痰液確診數據及密切監測您的痰液及血液生化值如 GOT(麩草酸轉氨基酶)、GPT(血清丙酮轉氨基酶)、Bil-T(總膽紅素)、Uric-acid(尿酸)、BUN(尿素氮)、Cr(血清肌酸酐)，分別於服藥期間前 2 個月內以 14 天追蹤您的血液生化值共 4 次，之後服藥第 3、4、5、6 個月各追蹤一次血液生化值。胸部 X 光片及視力情形，於服藥第一個月、第二個月及完治時追蹤。(如表一)。

依據臺灣結核病診治指引，若您於服藥前發現有肝功能異常，我們將依照下列原則來調藥：

- 4) 服藥前肝功能 < 2 倍 → 投藥
- 5) 服藥前肝功能 3-5 倍 → 有 S/S，暫不投藥，查原因
→ 無 S/S，投藥
- 6) 服藥前肝功能 > 5 倍 → 不投藥，查原因

若服藥後您的肝功能(GOT， GPT)上升，視臨床狀況停藥或調整抗結核藥物。

項目	月份	服藥前	服藥期間					
		收案	1	2	3	4	5	6
胸部 X 光		√	√	√				√
結核菌痰液培養		√	√	√	√	√	√	√
視力檢測		√	√	√				√
肝功能檢測(GOT、GPT、Bil-T)		√	√	√	√	√	√	√
尿酸檢測(Uric acid)		√	√	√	√	√	√	√
腎功能檢測(Cr、BUN)		√	√	√	√	√	√	√

表一、試驗相關檢驗時間表

六、參加本試驗可能產生之副作用、併發症之發生率及其處理方法：

例行性的抽血所造成之傷害可能是在抽血位置或許會有暫時性瘀血或血腫的現象。另外，立剋核含敵癆剋星片(Isoniazid, INAH)、立汎黴素(Rifampicin, RIF)、孟表多(Ethambutol, EMB)及邁得(Pyrazinamide, PZA)等成份。含敵癆剋星片(Isoniazid, INAH)常見的副作用包括肝炎(發生率小於4%)及周邊神經炎。立汎黴素(Rifampicin, RIF) 常見的副作用包括肝炎(發生率小於4%)及橘黃色體液。孟表多(Ethambutol, EMB) 常見的副作用包括視神經

炎(發生機率大約介於1-2%)。邁得(Pyrazinamide, PZA) 常見的副作用包括高尿酸血症。

若出現這些副作用時，您的主治醫師會依照臺灣結核病診治指引做合適的處理。若在正當使用合法情況下，產生的藥害，您可適用藥害救濟法並進行申請。

七、除本試驗使用之方法外，其他可能之替代治療方法及說明：

若在治療期間發生藥物副作用時，您的主治醫師會依照臺灣結核病診治指引做適當的藥物調整，以完成結核病治療療程。

八、預期試驗效果及對受試者可能的利益：

此研究結果可協助臺灣發展老年結核病治療個案管理模式，訂定相關管理機制及因應措施，以提升結核病個案完治情形，供政策參考。

九、受試者在參加研究期間之禁忌、限制與應配合之事項：

您須要於服藥前及服藥期間前 2 個月每兩週追蹤一次抽血檢查血液生化值共 4 次，之後服藥中第 3、4、5、6 個月各追蹤一次抽血。而胸部 X 光片及視力情形，須於您服藥第一個月、第二個月及完治時追蹤。痰液檢驗須於您服藥第二個月、第五個月及完治時追蹤。其餘時間由醫師評估病況，隨時增加肝功能追蹤。相關的藥物交互作用、禁忌及限制，或服藥後發生藥物副作用時，您的主治醫師會依據臺灣結核診治指引，向您說明清楚需要配合

之注意事項。另外，如同一般結核病人，亦請您配合疾病管制局結核病都治計畫政策，會有關懷員每日送藥給您服用，如服藥中有產生不適或藥物副作用，建議家屬或照顧者可與關懷員反應或告知其主治醫師進行溝通協調，評估是否需要轉介其他醫療資源時如糖尿病衛教師、營養師、腎臟科衛教師...等，以建立一個相關管理機制。

十、機密性：

對您檢查的結果及醫師的診斷，將持保密的態度，一個研究的號碼會取代您的姓名。除了有關機構依法調查外，我們會小心維護您的隱私。試驗結果即使發表，受試者的身分仍將保密。

十一、所有參與試驗之機構名稱與試驗經費來源：

參與試驗之機構為臺中榮民總醫院及衛生福利部臺中醫院，經費來源為「財團法人生技醫療科技政策研究中心」。

十二、對受試者之損害補償與保險：

- 如依本研究所訂臨床試驗計劃，因而發生不良反應或造成損害，由臺中榮總和衛生福利部臺中醫院負損害補償之責任。但本受試者同意書上所記載之可預期不良反應，不予補償。
- 如依本研究所訂臨床試驗計劃，因而發生不良反應或造成損害，臺中榮總或衛生福利部臺中醫院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。您不

必負擔治療不良反應或損害之必要醫療費用。

- 除前二項補償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗。
- 本試驗所使用藥物皆由健保局提供，故本研究並未投保任何責任保險。
- 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。

十三、抽取的檢體及資料將如何處理及儲存地點

本研究並未留存您的抽血檢體，而抽血報告及相關資料也依照本受試者同意書第十項進行處理。

十四、誰可以使用您的資料：

唯有計畫主持人、共同/協同主持人及本計畫之人員可於研究進行期間依本研究所訂臨床試驗計畫使用您的資料。

十五、研究結束後資料處理方法：

當研究結束後，您希望您的可辨識資料如何處理：

- 同意繼續於研究結束後，由臺中榮民總醫院或衛生福利部臺中醫院保存從事後續研究。於進行其他研究前，將請您簽署另外一份同意書。
- 不同意繼續於研究結束後，由臺中榮民總醫院或衛生福利部臺中醫院保存從事後續研究。

十六、試驗之退出與中止：

您可自由決定是否參加本試驗；試驗過程中也可隨時撤銷同意，退出試驗，不需任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對您的醫療照顧。當退出試驗或試驗中止時，您希望您的可辨識資料如何處理：

- 不同意繼續於本研究中分析。
- 同意繼續於本研究中分析且研究結束後，由臺中榮民總醫院或衛生福利部臺中醫院保存從事後續研究。於進行其他研究前，將請您簽署另外一份同意書。
- 不同意繼續於研究結束後，由臺中榮民總醫院或衛生福利部臺中醫院保存從事後續研究。

十七、研究的成果對您不一定有實質的利益，但對未來的疾病診斷或治療可能會有所幫助。

十八、受試者權利：

- 臺中榮民總醫院及衛生福利部臺中醫院將盡力維護您在試驗施行期間之權益，並善盡醫療上必要之注意。
- 本試驗已經得到臺中榮民總醫院及衛生福利部臺中醫院人體試驗委員會審查通過，該委員會的審查重點即是對受試者是否有適當的保護。
- 試驗過程中，與您的健康或是疾病有關，可能影響您繼續接受臨床

試驗意願的任何重大發現，都將即時提供給您。

- 如果您在試驗施行期間退出試驗，將不影響醫病關係或任何醫療上的正當權益。必要時您仍得要求臺中榮民總醫院及衛生福利部臺中醫院提供與您已接受之試驗相關之必要追蹤檢查。如果您退出試驗，請與主持人聯絡。
- 參加本試驗您不需繳交任何額外費用。
- 如果您在試驗過程中對試驗工作性質產生疑問，對身為患者之權利有意見或懷疑因參與研究而受害時，您可與臺中榮民總醫院之人體試驗委員會聯絡獲得諮詢。其聯絡電話為：04-23592525轉4006，傳真號碼為：04-23592525轉4408，電子信箱為：irbtc@vghtc.gov.tw。
- 為進行試驗工作，您必須接受 沈光漢/黃偉彰/覃俊士/黃丞正 醫師的照顧。如果您現在或於試驗期間有任何問題或狀況，請不必客氣，可與在臺中榮民總醫院 內科 部 胸腔 科的 黃偉彰 醫師聯絡。〈24小時聯繫電話：0975-351784〉。或與衛生福利部臺中醫院胸腔內科黃丞正醫師(聯絡電話：04-22294411轉5515)聯絡。

本同意書一式2份，沈光漢/黃偉彰/覃俊士/黃丞正醫師已將同意書副本交給您，並已完整說明本研究之性質與目的。沈光漢/黃偉彰/覃俊士/黃丞正醫師已回答您有關藥品與研究的問題。

十九、簽名：

(1) 主持人聲明：

我保證我本人或研究團隊中的一位成員，已經對上述人士解釋過本試驗，包括試驗目的、程序及參加本試驗可能的相關危險性與利益，以及目前可行的替代治療方式，所有被提出的疑問，均已獲得滿意的答覆。

計畫主持人簽名：_____ 日期：_____年_____月_____日

說明人簽名：_____ 日期：_____年_____月_____日

(2) 受試者：

經由計畫主持人說明，您已完全瞭解以上所有內容，並同意參加本研究。您將持有同意書副本，您也完全瞭解：

1. 研究過程中，相關的重大發現都將依您的決定提供給您。
2. 如果您因為參與本研究，而發生任何不適或疑問，可隨時與內科部胸腔科黃偉彰醫師（聯絡電話：04-23592525 轉 3216）或監測者劉尹仙、林蕙茹小姐（聯絡電話：04-23592525 轉 3210/4054）聯絡，或與衛生福利部臺中醫院胸腔內科黃丞正醫師(聯絡電話：04-22294411 轉 5515)聯絡。如您對參與研究的相關權益有疑問，您可以和本院人體試驗委員會之承辦人員聯絡（聯絡電話：04-23592525 分機 4006，傳真：04-23592525 分機 4408，E-mail: irbtc@vghtc.gov.tw）。

3. 您有權利拒絕或退出本研究，並不會因此影響您應有的醫療照顧。

■ 受試者簽名：_____ 日期：_____年_____月_____日

■ 法定代理人/有同意權人 (如適用)：_____

簽名：_____ 日期：_____年_____月_____日

與受試者關係：_____

(3) 見證人：

■ 見證人簽名：_____ 日期：_____年_____月_____日

身分證字號：_____

聯絡電話：_____

通訊地址：_____

附錄-附件二

核准機關：臺中榮民總醫院和衛生福利部台中醫院

調查機關：臺中榮民總醫院和衛生福利部台中醫院

研究編號：

樣本編號：□□□□-□□

發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜
有效之整合醫療照護
(個人問卷)

個案姓名：_____

前往訪視次數：計_____次

完訪調查員姓名：_____

完成日期：_____月 _____日

訪視員請勿填寫

補訪 問題 號碼	
----------------	--

同意書

我同意參與由『行政院退輔會臺中榮民總醫院』沈光漢等主持的研究調查，名稱為”發展老年結核病個案管理模式，並建立合宜有效之整合醫療照護”，聯絡人是沈光漢醫師，聯絡電話：04-23592525 轉 3210 或 3217。調查的日期是 103 年 01 月 01 日至 104 年 12 月 31 日，對象是**老年族群結核病個案**。我清楚地知道參與這個研究是完全經由我同意下執行；並且我有完全的自主權可以決定在任何時候退出這個研究，沒有任何的處罰或對我不利的條件。對於我所提供的資料與和我有關的記錄，研究者有保守祕密的義務，**在研究結束後應按照我的意願退還給我或完全的銷毀。**

以下各點經由研究者向我解釋清楚且無任何疑問：

1. 這項調查是採問卷方式進行，是經由我同意後才進行。
2. 問卷訪談過程約需 30 到 45 分鐘。
3. 在問卷過程中如果我有感到任何壓力與不適，我可以退出調查。
4. 我可以要求研究者提供本研究的結果或報告。

需要 不需要

受試者簽名：_____ 日期： 年 月 日

聯絡電話：_____

法定代理人簽名：_____ 關係：_____

日期： 年 月 日

第一部份 民眾之健康信念與認知

完治 未完治

I. 肺結核治療經驗

1. 這次肺結核發病時有那些症狀？(可複選)

- (1). 無 (2). 咳嗽、咳痰 (3). 盜汗 (4). 咯血 (5). 胸痛 (6). 喘 (7). 發燒 (8). 疲倦(常覺得很累) (9). 體重減輕 (10). 其他_____。

2. 請問這次您治療肺結核疾病過程中有否更換醫院？

①沒有【請跳答第3題】

②有_____次，請問您更換治療肺結核醫院之原因為(可複選)：

- (1)離家近 (2)免部分負擔 (3)家人朋友介紹 (4)有認識的醫生
 (5)更換住所 (6)加入都治計劃 (7)其他_____。

3. 這次肺結核發病時服用抗結核病藥物是否有副作用？(可複選)

- (1). 無 (2). 皮膚癢或過敏 (3). 胃不舒服 (4). 肝功能異常 (5). 疲倦(常覺得很累) (6). 食慾不好 (7). 視力減退 (8). 關節痛(尿酸高) (9). 頭暈
 (10). 其他_____。

4. 請問您治療肺結核疾病過程中有否更換醫師？

①沒有 ②有，更換原因：_____。

5. 您認為在治療肺結核的過程中，覺得感到困擾的事情為：(可複選)

- (1). 藥太難吃 (2). 有副作用 (3). 服藥次數太多 (4). 治療時間太長 (5). 看診次數頻繁 (6). 怕別人知道罹患肺結核 (7). 會影響到工作
 (8). 交通問題 (9). 其他_____。

6. 這次在治療過程中，當身體不舒服或有藥物副作用時您通常會如何處理？

(可複選)

- (1). 停止服藥 (2). 繼續吃藥 (3). 主動告知關懷 (4). 主動告知醫護人員。

7. 目前是否有不適症狀(後遺症)？(可複選)

(1). 無 (2). 喀痰 (3). 喀血 (4). 胸痛 (5). 喘 (6). 倦怠 (7). 咳嗽
 (8). 其他。

8. 第一次肺結核發病時有那些症狀？(可複選)

(1). 無 (2). 咳嗽、咳痰 (3). 盜汗 (4). 喀血 (5). 胸痛 (6). 喘 (7).
發燒 (8). 疲倦(常覺得很累) (9). 體重減輕 (10). 其
他_____。

9. 您在第一次治療期間是否每日按照醫師指示服藥？

① 是

② 否，原因是： (1). 偶而忘記服藥 (2). 時常忘記服藥
 (3). 完全沒有服藥。

10. 第一次肺結核發病時服用抗結核病藥物是否有副作用？(可複選)

(1). 無 (2). 皮膚癢或過敏 (3). 胃不舒服 (4). 肝功能異常 (5). 疲
倦(常覺得很累) (6). 食慾不好 (7). 視力減退 (8). 關節痛(尿酸高)
 (9). 頭暈
 (10). 其他_____。

11. 您會擔心結核病再次復發嗎？

(1). 非常擔心 (2). 擔心 (3). 有點擔心 (4). 不會擔心。

12. 前一次結核病治癒後，您是否有做過胸部 X 光檢查？

① 沒有

② 有，多久檢查一次？ (1). 0-6 個月 (2). 7-12 個月
 (3). 超過 12 個月以上。

13. 您在結核病治療期間中是否有使用其他民間偏方或秘方？

① 有 ② 沒有

II. 身體健康情形

1. 目前仍有那些症狀？(可複選)

(1). 無 (2). 咳嗽、咳痰 (3). 盜汗 (4). 喀血 (5). 胸痛 (6). 喘
 (7). 發燒 (8). 疲倦(常覺得很累) (9). 體重減輕 (10). 其
他_____。

2. 請問您是否有其他慢性疾病？(可複選)

(1). 無 (2). 糖尿病 (3). 高血壓 (4). 氣喘 (5). 關節炎 (6). 痛風

(7)心臟病 (7)腎臟病 (8)癌症 (9)肝炎 (10)其他_____

3. 您得肺結核後，接受治療期間，您覺得對您的生活品質影響程度大不大？

(1).沒有影響 (2)有點影響 (3).有些影響 (3).影響很大。

III.對肺結核疾病的認知

1. 選擇您覺得最適當之答案，請在 處打勾。(分數從 1 至 5 分；分數越高代表越符合您的瞭解程度，請依您的瞭解情形來評分)

完全瞭解	大部分瞭解	有些瞭解	少許瞭解	不瞭解
5	4	3	2	1

(1).對得肺結核疾病的原因	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2).對使用藥物的服用方法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3).對使用藥物的服用後的副作用	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4).未完成治療的後遺症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5).了解肺結核的意義	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. 您認為肺結核傳染途徑 (可複選)

(1).不知道 (2).食物傳染 (3)..空氣傳染 (4)飛沫傳染
 (5).其他_____。

3. 您認為肺結核是不是可以完全治好的疾病？

(1).是 (2).否 (3).不知道。

4. 您知不知道肺結核治療期間多久？

(1).不知道 (2).知道 _____ (請回答治療時間)

第二部分 老年族群結核病個案之自覺照護現況

	非常同意	同意	不確定	不同意	非常不同意
	5	4	3	2	1
I. 醫療層面					
1. 醫師有詳細說明病情狀況	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 對於副作用控制的情況良好	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 照護人員不會對其他人隨意談論您的病情	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 醫療照護人員能關心您治療情況	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 醫療照護人員對您提供足夠的衛教訊息	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 醫療照護人員對您的家人朋友提供足夠的衛教 訊息	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 醫療照護人員的服務態度良好	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 您對肺結核治療效果有信心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II. 心理層面					
1. 時常因為生病而產生焦慮	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 會擔心因生病吃藥所帶來的副作用	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 您的情緒因為罹患肺結核常常感到鬱悶或憂鬱 ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 您會因會結核病而害怕和人接觸、交談	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III. 家人與社會支持層面					
1. 家人對您的病情十分關心與支持	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 朋友對您的病情十分關心與支持	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 公衛護士對您的病情十分關心與了解	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 關懷員對您的病情十分關心與了解	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV. 經濟及交通層面					
1. 您有能力負擔健保保費	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 您有能力負擔結核病醫療費用	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 政府提供之這次肺結核醫療及住院補助，能有效 的降低您就醫的財務障礙	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 治療結核病，會影響您的工作運作	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 強制住院，會影響您的就業權利	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 至醫院求診在交通上對您而言是方便的	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V. 綜合以上各層面，您是否還有其他方面的需求？

第三部分 關懷員訪視的成效

一、是否有關懷員訪視您？

① 沒有【請直接跳至第四題項】

② 有，請問每日來訪次數： (1). 一次 (2). 二次。【請續填第二題項】

二、對於關懷員面談訪視，對您有何影響？

I. 個人感受方面（請於勾選您的感受，可複選）

(1). 關懷員將藥收回讓我感到不安

(2). 擔心關懷員把肺結核藥物搞錯

(3). 不會擔心服藥錯誤的問題

(4). 會擔心關懷員忘記給我服藥

(5). 關懷員每天訪視，有被打擾的感覺

(6). 可以每日按時服藥

(7). 有不舒服的地方，可以經由關懷員向醫師反映

(8). 其他：_____

II. 關係互動（請於勾選您的感受，可複選）

(1). 怕鄰居知道自己有肺結核

(2). 與關懷員因語言不同，造成交談上的困擾

(3). 能增加家人對結核病的了解

(4). 能減少家人對我的恐懼感

(5). 能讓家人支持我完成治療

(6). 能了解返診時，持「肺結核就醫手冊」可免部分負擔

(7). 其他：_____

三、在肺結核服藥治療期間，關懷員每天來關心是否服藥，此對於您的疾病治療之幫助性如何？

(1). 很有幫助 (2). 有些幫助 (3). 少許幫助 (4). 沒幫助。

四、是否知道衛生福利部疾病管制署推廣結核病患都治計畫照護體系

(1) 知道 (2) 不知道。

五、針對本研究照護體系對您最大的幫助是：（可複選）

(1). 提供衛教 (2). 提供藥敏結果 (3). 供餐點 (4). 有服藥副作用

時立即處理 (5). 提供每日關懷問候 (6). 其他：_____

六、針對政府提倡的都治計劃，有關關懷員執行「送藥到手、服藥到口、吃完再走」之政策，有無改善的空間？

第四部份 個人基本資料

1. 生日：_____年_____月_____日。 年齡：_____

2. 性別：₍₁₎.男 ₍₂₎.女。

3. 婚姻狀況：

₍₁₎.已婚 ₍₂₎.未婚 ₍₃₎.離婚/分居 ₍₄₎.喪偶 ₍₅₎.其他
_____。

4. 是否有加入全民健保：₍₁₎.有 ₍₂₎.沒有 ₍₃₎.不知道。

5. 請問您是否持有重大傷病卡？

₍₁₎.有 ₍₂₎.沒有 ₍₃₎.不知道。

6. 教育程度：

₍₁₎.未上學/國小 ₍₂₎.國中/初中 ₍₃₎.高中/高職 ₍₄₎.專科
₍₅₎.大學 ₍₆₎.碩士 ₍₇₎.博士。

7. 治療期間職業別：

₍₁₎.工 ₍₂₎.商 ₍₃₎.公 ₍₄₎.教 ₍₅₎.農 ₍₆₎.林 ₍₇₎.
漁 ₍₈₎.牧 ₍₉₎.榮民 ₍₁₀₎.自由業 ₍₁₁₎.服務業 ₍₁₂₎.現
役軍人

₍₁₃₎.退休 ₍₁₄₎.家管 ₍₁₅₎.無 ₍₁₆₎.其他_____。

7-1治療期間是否因病離職或換工作？₍₁₎.是 ₍₂₎.否

8. 個人收入來源：

₍₁₎.個人所得 ₍₂₎.親友資助 ₍₃₎.社會福利機構補助 ₍₄₎.政府補助 ₍₅₎.無。

9. 治療肺結核期間居住情形：

₍₁₎.安養機構 ₍₂₎.獨居 ₍₃₎.與家人朋友同住 ₍₄₎.其他_____。

子計畫編號: 6-1

子計畫名稱: 評估分子快速檢測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

主 持 人: 闕宗熙

壹、計畫中文摘要：

本計畫以提供全國各級醫院及衛生局執行抗藥性結核菌快速分子檢測之服務為目的，憑藉我們實驗室在分子診斷技術之專長，在結核病防治上盡一份心力，於今年完成以下幾個重點：

1. 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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，其痰檢體抹片染色陽性進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗。
2. 本計畫從 1 月開始執行檢驗業務，至 10 月 20 日止，共執行 1336 件檢體，預計至 12 月底可執行 1600~1700 件檢體。(101 年抹片陽性件數為 964 件檢體；102 年抹片陽性件數為 1308 件檢體；103 年抹片陽性件數為 1386 件檢體)
3. 相較傳統培養藥敏需 2 個多月的時間，快速分子檢測絕大部分檢體均可以在 3 個工作日內完成報告，僅有約 1.2%(16 件)的檢體需重複確認，而超過 3 日發報告，這樣的比例符合疾管局要求小於 5%之規定。
4. 於 1 月至 10 月 20 日檢體，GenoType 之陽性率約 67.14% (897/1336)。
5. 利用 GenoType MTBDRplus 快速檢測法測得的 RIF 單一抗藥件數有 21 例，INH 單一抗藥件數有 48 例，RIF 及 INH 同時抗藥件數(MDR-TB)有 38 例。
6. 若以傳統培養 MTBC 陽性當標準的話，於 GenoType MTBDRplus 快速檢測痰抹片陽性的檢體中(1-8 月)，平均陽性率為 94.93%(281/296)。
7. 傳統藥敏已完成件數當中(296 件)，共檢測出 6 個 MDR-TB 之個案(11 件檢體)，其 GenoType MTBDRplus 快速檢驗結果與傳統藥敏結果完全符合。

關鍵詞：多重抗藥性(MDR-TB)、GenoType 抗藥性分子快速檢測、傳統藥敏

貳、Abstract:

The purpose of this project was to provide the rapid molecular anti-TB drug susceptibility test services for different level hospitals all over in Taiwan and regional Health Authorities. With our laboratory expertise to make a contribution on tuberculosis control, we had completed the following points in this year.

1. We had established and performed the service of rapid detection of drug-resistant TB to detect the specimens for the cases of treatment loss, failure, relapse, MDRTB contacts, or high-incidence areas.
 2. This project officially began from January, 2015 to perform detection services. To the end of October, a total of 1336 samples had been performed.
 3. Compared to traditional culture and drug susceptibility test taking more than two months, rapid molecular detection of most specimens can complete its report within three working days. Only about 16 cases (1.2%) of the samples needed to be reconfirmed, and reported for more than three days, while the percentage was less than 5% for CDC's requirements.
 4. To the date of 20 Oct 2015, the positive rate for the GenoType MTBDRplus rapid molecular test is about 67.14% (897/1336).
 5. With GenoType MTBDRplus testing, there are 21 specimens of RIF resistant only, 48 specimens of INH resistant only, and 38 specimens of both RIF and INH resistant.
 6. With MTBC traditional culture positive as gold standard, the average positive rate for GenoType MTBDRplus test is 94.93%(281/296).
 7. Among the cases of traditional anti-TB drug susceptibility completed (296 cases), the results of GenoType test and the traditional drug susceptibility were almost the same, and a total of 6 MDR-TB cases from 11 samples were detected.
- Keyword: MDR-TB, GenoType MTBDRplus rapid test, traditional anti-TB drug susceptibility test

參、前言

本研究之主要目的為配合政府執行有關「結核菌及其抗藥性快速檢驗與防治效益之關連性研究；全國結核病實驗室品質監測與差異性比較」中相關之「架構及整合分子檢驗、品管及認證實驗室，評估分子快速檢測抗藥性結核病技術最佳使用時機及執行檢體服務」主題。三軍總醫院為一醫學中心，以提供軍民同胞極佳的臨床服務著稱。醫院下轄臨床病理科以提供臨床有意義的檢驗數據為宗旨並以優越的品質管控系統聞名全國，歷年來均通過美國病理學會(CAP)及財團法人全國認證基金會(TAF)等相關認證。分子診斷實驗室及結核菌實驗室，過去承接疾病管制局病毒合約實驗室及協助執行生策會結核病相關計畫「發展具敏感、快速、特異及抗藥性等優點的結核菌新興檢驗方法」及多年執行結核菌檢驗相關計畫經驗及相關文章發表，所以在臨床檢驗及分子診斷技術上具備極佳優勢。本計劃已於民國 101 至 103 年度在三軍總醫院提供各級醫院及衛生局執行抗藥性結核菌快速分子檢測之服務，希望能憑藉我們在抗藥性結核菌的檢驗經驗與專長上，持續於結核病防治工作上盡一份心力。

結核病 (TB; Tuberculosis) 是一種只在人類之間傳播的古老疾病，肆虐人類已經超過五千年，病原體是結核桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。根據世界衛生組織 WHO (World Health Organization) 推估每年約有超過 800 萬人為新增感染個案，但是有記錄的只有 367 萬人 (61 per 100000)。而在這有記錄的當中有 102 萬人為新增開放性肺結核病人，亞洲地區更是佔了新增開放性肺結核病人中的 60%(11)。根據 WHO 統計 95% 結核病病例，發生在缺乏充分資源及醫療不足的未開發貧窮國家，但是由於國際間往來越來越頻繁使得已開發國家也不能忽視其重要性(9, 12, 17)。在結核桿菌抗藥性部份，在這 800 萬新增結核病感染個案，其中 40 萬為對 isoniazid 及

rifampin 同時具有抗藥性之多重抗藥菌株(MDR-TB)(4)。有效防治結核病的擴散必須仰賴實驗室即時診斷及臨床有效的治療，現今結核桿菌對臨床常用的抗生素所產生抗藥性的問題亦提高臨床治療失敗的可能性。所以臨床檢驗單位如何能在第一時間診斷結核桿菌及其抗藥性將會成為結核病防治之重要課題。

根據衛生署資料：在台灣地區，2007 年及 2008 年共有新增結核病人 14480 及 14256 人，其發生率為每 100000 人中有 63.2% 及 62%。而在這新增個案中，分別有 149 及 159 個新增個案為 MDR-TB(6)。隨著 MDR-TB 在台灣擴散的情形日趨嚴重，台灣亦依照 WHO 建議於 2007 年起開始執行相關 MDR-TB 病人收容及治療計畫(DOTS-plus program)，每年將近有 300~400 位 MDR-TB 感染病人在這計畫中被妥善照護(6)。除了臨床病人照護之外，中央參考實驗室亦收集相關菌株進行常規抗結核一線藥物與二線藥物之藥物敏感度試驗結果確認及檢測抗藥菌之基因型。在台灣近年針對這議題所發表之文獻資料顯示台灣實驗室分離菌株有 10.1% 針對 isoniazid 具有抗藥性，其他 rifampicin: 6.2%、ethambutol: 2.1% 及 streptomycin: 9.8%。在這些菌株中有 18.1% 是針對任一種第一線抗結核藥物產生抗藥性而有 4% 為 MDR(6, 16, 18)。這些感染 MDR TB 的病人在一開始診斷為結核桿菌感染，通常不知其菌株已具有抗藥性。臨床醫師會先以標準治療流程投與相關抗生素，必須等到近兩個月後抗生素感度試驗報告出來才會更改藥物。這流程會造成病人治療預後不好而容易產生其他藥物之抗藥性等問題。目前常規治療 MDR-TB 的策略為以 ethambutol (ETB) 搭配二線藥物，如 fluoroquinolones (FQ) 及 aminoglycosides/cyclic peptide (A-CP) 例如：kanamycin (KAN)、amikacin (AMK) 及 the cyclic peptide capreomycin (CAP) 或加上一線藥物 streptomycin。但是，這治療策略的使用亦會產生其他抗藥

菌株，目前稱為 extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis。XDR-TB 定義為 MDR TB 外，並對 FQ 及至少一種注射用的二線藥物(amikacin, kanamycin, and capreomycin)產生抗藥性(4, 13)。當病人獲得感染的菌株為 XDR-TB 時，其完治率將會降低為 50%，所以這是現今在結核病防治上面對的及重大的問題。如何防止細菌變成 XDR-TB 則必須從早期發現 MDR TB，並及時給予正確治療。

傳統臨床結核菌實驗室主要是利用接種一套液體培養基(liquid medium)及一套固體培養基(L-J medium)。待其液體培養基或固體培養基出現陽性，再以抗酸性染色確認發現為抗酸性染色陽性，則需再進行培養大量菌種準備傳統生化鑑定試驗及藥物敏感度試驗。目前傳統鑑定方法耗時甚久，由收集檢體到結核桿菌培養鑑定至少要 6–8 週(3)。近年來，隨著分子生物學的發展及結核菌標準菌株 H37Rv 基因解碼完成(7)，各種利用特異性核酸引子進行聚合酵素連鎖反應 (Polymerase chain reaction; PCR) 為基礎以作為快速鑑定結核桿菌及藥物敏感度試驗之檢驗方法逐漸提升亦發展出來希望能夠快速鑑別結核桿菌並區分是否為 MDR-TB(1, 2, 14, 15)。WHO 建議臨床實驗室可以採用分子診斷方法 GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)針對 MDR-TB 感染之高風險族群進行快速檢測，以避免治療失敗(1, 2, 5, 8, 10, 11)。RIF 及 INH 抗藥為基因發生突變，RIF 抗藥為 *rpoB* 基因發生突變，而 *katG* 基因發生突變會造成 INH 高度抗藥，其他 *inhA* 表現之相關調控基因發生突變亦會造成輕度抗藥(10)。這方法原理為廠商利用一條 nitrocellulose 試紙，試紙上方有標記針對 RIF 及 INH 抗藥之數個常見突變基因位置的探針，利用 PCR 技術增幅相關 RIF 及 INH 抗藥常見基因再與其進行雜交，便可偵測其基因發生突變與否進而推估其抗藥性。另也採用 Xpert® MTB/RIF(Cepheid) 針對抹片陰性檢體進行快速

檢測，這方法原理是利用核酸增幅技術及特殊探針，定性偵測抗藥基因的突變位點，且可以同時檢測結核分枝桿菌群以及 Rifampin 的抗藥性，提供快速診斷。

三軍總醫院為一醫學中心，目前主要為提供軍民同胞臨床醫療照護服務。其中臨床病理科注重檢驗品質，為全國少數具備美國病理學會(CAP)及財團法人全國認證基金會(TAF)雙重認證之實驗室。分子診斷實驗室及結核菌實驗室，過去承接疾病管制署病毒合約實驗室及協助執行生策中心結核病相關計畫並有相關文章發表，所以在臨床檢驗技術及分子診斷上具備深厚能力。本計劃為希望能憑藉我們實驗室特色專長在結核病防治上盡一份心力。

肆、材料與方法

一、 病人種類或送驗原因

- (1). 失敗：治療大於 4~5 個月，痰液仍呈抹片染色陽性。
- (2). 失落：病人中斷治療已 2 個月。
- (3). 復發：治療療程完畢之後，痰液仍呈抹片染色陽性。
- (4). 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)。
- (5). MDR-TB 接觸者
- (6). 山地鄉
- (7). 居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者

二、 檢體種類(僅可適用於臨床上呼吸道檢體)

- (1). 含痰檢體及上呼吸道沖洗液
- (2). 必須是液化濃縮檢體
- (3). 不接受菌株

三、 檢體運送與接收

- (1). 由醫院與快遞業者簽訂合約，告知各地醫療院所。
- (2). 費用以「檢體到付」的方式繳交給快遞業者。

四、 核酸萃取

- (1). 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。
 1. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。
 2. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管
 3. 加熱 95°C，20 min。
 4. 離心 10000g，15 min。

5. 移除上清液
6. 加入 100 μ L 無菌水
7. 超音波震盪 15 min
8. 離心 13000g，5 min。
9. 吸取上層 DNA 溶液至新的 1.5 mL 螺旋蓋離心管

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

1. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。
2. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管
3. 離心 10000g，15 min。
4. 移除上清液
5. 加入 100 μ L alkaline lysis buffer
6. 加熱 95°C，5 min。
7. 加入 100 μ L neutralization buffer
8. 混合震盪 10 秒，離心 12000g，5 min。
9. 吸取上層 DNA 溶液至新的 1.5 mL 螺旋蓋離心管

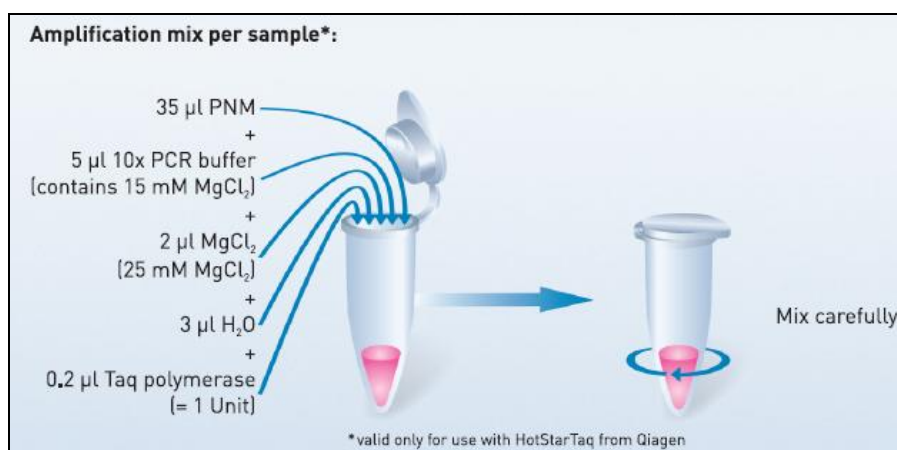
(3). 玻璃珠撞擊合併傳統沉澱法萃取核酸。

1. 消化去污染之檢體(50 mL 離心管)，進行 Spin down。
2. 將所有檢體轉移至 1.5 mL 螺旋蓋離心管
3. 離心 10000g，15 min。
4. 移除上清液
5. 加入 100 μ L TE0.1 buffer (10mM Tris-HCl, 0.1mM EDTA, pH 8.0) 與 100 μ L Glass beads (0.1mm, NEXTADVANCE)，在 Bullet Blender 均質機中，以 6000rpm 震盪 3 分鐘。

6. 加入 550 μ 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 μ 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。
7. 取出 700 μ L 的上清液至新的 1.5mL 微量離心管內，加入 550 μ L 的 isopropanol (100%)，混合均勻，離心 12000g，10 min，倒去上清液。
8. 加入 700 μ 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 μ L TE0.1 buffer，置於 65 $^{\circ}$ C 乾浴槽中 5 分鐘，劇烈震盪完全溶解 DNA 後，取 5 μ L 直接進行 PCR 反應。

五、 Genotype MTBDRplus PCR

- (1). 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 μ L PCR 反應液，再分別加入 5 μ L 檢體 DNA 進行 PCR 反應。



- (2). 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

六、 GenoType MTBDRplus 雜交實驗

- (1). HYB 及 STR 先回溫(回溫至無結晶即可)
- (2). 加 20 μ L DEN 至 well 頂部(加之前先使用 pipette mix 均勻)
- (3). 加 20 μ L PCR 產物至 well 頂部(加時使用 pipette mix 均勻)
- (4). 靜置 5 min
- (5). 使用鑷子夾 strip 的藍線上方放置在乾淨的紙巾上
- (6). 用鑷子壓著 strip 上的藍線在上方編號
- (7). 加 1 mL HYB 至 well 底部,加完並上下搖晃
- (8). 使用鑷子放入 strip(由下往上放)
- (9). Incubate for 30 min at 45°C
- (10). 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 1mL 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

七、 結果登錄

A. Genotype

- (1). 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 同時有抗藥性突變及 RIF 單一抗藥性突變，則必須立即將 DNA 寄回疾管局複驗，結果確認後才可登錄 MDR-TB 之結果。
- (2). 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署備查。
- (3). 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。

送驗機關	聯絡人	聯絡電話	傳真電話	病患姓名	病患姓名 (備資)	Barcode	收件日期	檢體來源		
性別	出生日期	年齡	身分證字號	病歷號碼						
編號	採檢日期	塗片價數	檢體狀況							
報告日期	報告天數	GT_TB	GT_RMP	GT_INH	GT_MDR判定	送檢原因	Xpert_MTB	Xpert_濃度	Xpert_RMP	Xpert_備註
CuL_TB結果	CuL_MGIT結果	CuL_報告日期	CuL_L-結果	CuL_報告日期	AST_RMP	AST_高濃度INH	AST_低濃度INH	AST_報告日期		

- (4). 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。
- (5). 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。

伍、結果

- (1) 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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，其痰檢體抹片染色陽性進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗。
- (2) 今年 1 月至 10 月 20 日止，共收到檢體件數為 1336 件檢體。
 - 預計至 12 月底可執行 1600~1700 件檢體。過去 3 年(101~103 年)抹片陽性件數分別為 964、1308 與 1386 件檢體，顯示今(104)年檢體件數有顯著上升。
- (3) 相較傳統培養藥敏需 2 個多月的時間，快速分子檢測絕大部分檢體均可以在 3 個工作日內完成報告，僅有約 1.2%(16 件)的檢體需重複確認，而超過 3 日發報告，這樣的比例符合疾管局要求小於 5%之規定。
- (4) 傳統藥敏已完成件數當中(296 件)，共檢測出 6 個 MDR-TB 之個案(11 件檢體)，其 GenoType MTBDRplus 快速檢驗結果與傳統藥敏結果完全符合。
- (5) 於 1 月至 10 月 20 日檢體，GenoType 之陽性率約 67.14% (897/1336)。
- (6) 若以傳統培養 MTBC 陽性當標準的話，於 GenoType MTBDRplus 快速檢測痰抹片陽性的檢體中(1-8 月)，平均陽性率為 94.93%(281/296) (表 1)。
- (7) 於 1336 件檢體中，屬於治療失敗的有 579 例，屬於治療失落的有 20 例，屬於復發或重開的有 538 例，屬於山地鄉高危險群的有 66 例，屬於 MDR 接觸者的有 15 例，屬於 MDR-TB 高負擔國家的有 118 例。利用 GenoType MTBDRplus 快速檢測法測得的 RIF 單一抗藥件數有 21 例，INH 單一抗藥件數有 48 例，RIF 及 INH 同時抗藥件數(MDR-TB)有 38 例(表 2-1A)。

- (8) 從 1-10 月期間以 GenoType MTBDRplus 執行之檢體中，已完成調查 1000 件檢體，傳統培養陽性與具藥敏結果之檢體有 296 件(表 2-2A)，RIF 單一抗藥件數有 1 例，INH 單一抗藥件數有 18 例，RIF 及 INH 同時抗藥件數(MDR-TB)有 15 例。
- (9) 傳統培養/藥敏檢驗與 GenoType MTBDRplus 快速檢測結果不一致之情形，如表 2-3A，分子檢驗與傳統藥敏之結果在大致上是符合的，分子檢驗可偵測出部分單一抗藥之檢體，由於收檢族群絕大部分是在服藥治療期間，這類菌株因其他藥物是有效的，因此無法培養出來。針對 MDR-TB 之個案，共 8 例是分子快速檢驗陽性，其傳統培養為陰性，這顯示分子快速檢驗在 MDR-TB 個案中之優勢。共有 381 件分子快速檢驗陽性，其傳統培養為陰性，這同樣是因為服藥治療期間，這類菌株無法被培養出來的原因。另外，有 15 件分子快速檢驗陰性，傳統培養為陽性，這些絕大部分屬於痰抹片染色 Scanty 或低價數之檢體，這是 GenoType MTBDRplus 先天上的缺陷，原廠說明僅可使用於痰抹片染色陽性的檢體。
- (10) 利用分析 GenoType MTBDRplus 試驗與傳統藥敏之關係，本年度發表一篇研討會論文，題目是「利用 GenoType MTBDRplus 試驗偵測 Rifampicin 和 Isoniazid 抗藥性情形與不同條狀型態之關係」，發表在第七屆亞太醫學檢驗科學國際研討會(2015.04.11~12)，地點：成功大學。主要的發現有：在 *rpoB* 的呈色條狀型態中，若 *rpoB* WT2, WT5, 或 WT7 探針未出現，並且未有任何突變探針呈現時，幾乎對於 RIF 不具抗藥性。當 *rpoB* WT2+3, WT2+3+4, WT3+4, WT6, 或 WT8 probe 探針未出現，不管是否有突變探針呈現時，幾乎對於 RIF 具有抗藥性。在 *katG/inhA* 的呈色條狀型態中，WT 探針未出現，不管是否有突變探針呈現時，幾乎對於 INH

具有抗藥性。由以上的結果可知，當只有 WT 探針未出現時，不代表一定具有突變的基因型態，最好利用 DNA 直接定序之方法，可以較準確預測抗藥性的情形。目前已將此結果撰寫成論文，投稿中。

陸、討論

- (1) 今年預計全年大約會執行 1600~1700 件檢體，相較過去 3 年(101~103 年)抹片陽性件數分別為 964、1308 與 1386 件檢體，今年檢體件數有顯著上升，比預期的 1500 件檢體多出 100~200 件，這可能的原因在於符合個案失落、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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，個案數變多，或是全國各醫療院所抹片染色技術與品質提升，造成抹片陽性件數變多。
- (2) 本年度快速分子檢測時效大多可在 3 個工作日內完成報告，僅有 16 件(約 1.2%)檢體需重複確認，重複確認的原因在於 GenoType MTBDRplus 雜交呈色結果非常不明顯，但 Tub 是陽性結果，本實驗室就將原始檢體以玻璃微粒撞擊，Proteinase K 酵素處理，再進行 Salt/Chloroform 純化後，以異丙醇沉澱 DNA，以此非常繁雜及周全的核酸純化步驟來取代試劑說明書建議的超音波純化法，幾乎可以讓 GenoType MTBDRplus 雜交呈色結果變為非常明顯易於判讀抗藥性情形。
- (3) 針對 MDR-TB 之個案，共 8 例是分子快速檢驗陽性，其傳統培養為陰性，這顯示分子快速檢驗在 MDR-TB 個案中之優勢。不過也有可能是因為分子抗藥性檢測只能當作是預測，不代表表現型一定具有抗藥性，這也是不能廢除傳統藥敏試驗的原因。
- (4) 共有 381 件分子快速檢驗陽性，其傳統培養為陰性，這可能是因為服藥治療期間，這類菌株無法被培養出來的原因。另外，有 15 件分子快速檢驗陰性，傳統培養為陽性，這些絕大部分屬於痰抹片染色 Scanty 或低價數之檢體，這是 GenoType MTBDRplus 先天上的缺陷，原廠說明僅可使用於痰抹片染色陽性的檢體，建議可以使用 GenoType MTBDRplus

第二代試劑，原廠說明可使用於痰抹片染色陽性與陰性的檢體，將可大大提高檢驗之敏感度。

柒、結論與建議

本計畫依據原先設定的目的提供全國各級醫院及衛生局執行抗藥性結核菌快速分子檢測之服務。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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，其痰檢體抹片染色陽性則進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗。原先計畫執行 1500 件檢體，今年全年度預期將執行 1600~1700 件檢體，超出原先設定之檢體數，若爾後有類似此類勞務型之委託計畫，建議以論件計酬之方式來執行計畫，較能符合成本之管控。

捌、計畫重要研究成果及具體建議

- (1) 本計畫依據原先設定的目的提供全國各級醫院及衛生局執行抗藥性結核菌快速分子檢測之服務。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、或居住於 MDRTB 高負擔國家超過 1 個月者，其痰檢體抹片染色陽性則進行 GenoType 抗藥性結核菌檢驗，確實完成超過原先計畫執行 1500 件檢體。
- (2) 部分痰抹片染色 Scanty 或低價數之檢體，無法被第一代之 GenoType MTBDRplus 試劑檢驗出，原因在於第一代試劑僅適用於痰抹片染色陽性的檢體，建議可以更換為第二代 GenoType MTBDRplus 試劑，原廠說明可使用於痰抹片染色陽性與陰性的檢體，將可大大提高檢驗之敏感度，或針對痰抹片染色低價數之檢體，改變核酸萃取之方法，亦可提高檢驗的成功率。

玖、參考文獻：

1. 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.
2. 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.
3. Betty, A., F. Daniel, and S. Alice. 1998. *Mycobacterium* : Specimen processing, *Diagnostic Microbiology* 10th eds., . Missouri, Mosby:725-727.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Cole, S. T., R. Brosch, J. Parkhill, T. Garnier, C. Churcher, D. Harris, S. V. Gordon, K. Eiglmeier, et al. 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393:537-44.
8. 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.
9. 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.
 10. 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.
 11. Jean, S. S., and P. R. Hsueh. 2011. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 37:291-5.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Pang, Y., Y. Zhou, S. Wang, J. Lu, B. Lu, G. He, L. Wang, and Y. Zhao. 2011. A novel method based on high resolution melting (HRM) analysis for MIRU-VNTR genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Microbiol Methods* 86:291-7.
 16. Su, W. J. 2008. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) raises challenges in TB control in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 107:827-9.
 17. WHO. 2002. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 18. Yu, M. C., M. H. Wu, and R. Jou. 2008. Extensively drug-resistant

tuberculosis, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 14:849-50.

19. Xpert MTB/RIF 內附說明書(301-0191 Rev. C, May 2012)。
20. Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, Owens MR, Chakravorty S, Jones M, Alland D. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol.* 2010 48(7):2495-501.

8. 圖、表

表 1:傳統培養 MTBC 陽性檢體與塗片價數和分子檢驗結果分析表

傳統培養	塗片價數	TB 分子檢驗	合計
MTBC	1+	N	5
		P	64
	2+	N	1
		P	54
	3+	P	73
	4+	N	2
		P	66
	Sc	N	7
		P	24
	總計		

表 2-1A：依據抹片、病人類別、與 GenoType MTBDRplus 快速檢驗之分析結果

送驗個案		檢驗結果						
個案分類		送驗件數	GenoType (n=1336)					
			MTB complex 件數		RIF單一抗藥 (件數)	INH 單一抗藥 (件數)	RIF及INH同時抗藥 (件數)	
smear (+)	治療失敗	579	陽性	390	3	18	8	
			陰性	189				
	治療失落	20	陽性	10	0	2	0	
			陰性	10				
	復發/重開	538	陽性	334	13	19	15	
			陰性	204				
	MDR接觸者	15	陽性	15	0	1	9	
			陰性	0				
	山地鄉高危險群	66	陽性	50	2	1	0	
			陰性	16				
	高負擔國家	118	陽性	98	3	7	6	
			陰性	20				
	總計		1336		897/439	21	48	38

表 2-2A：依據抹片、病人類別、TB 培養與傳統藥敏之分析結果

送驗個案			檢驗結果					
個案分類		送驗件數	傳統培養及鑑定 (n=1000)				® - 低濃度INH	
			MTB complex 件數	RIF單一抗藥 (件數)	INH 單一抗藥 (件數)	RIF及INH同時抗藥 (件數)		
smear (+)	治療失敗	579	陽性	24	0	1	2	
			陰性	423				
	治療失落	20	陽性	2	0	0	0	
			陰性	16				
	復發/重開	538	陽性	167	1	3/4®	5/3®	
			陰性	244				
	MDR接觸者	15	陽性	6	0	2	3	
			陰性	1				
	山地鄉 高危險群	66	陽性	42	0	2/3®	0	
			陰性	11				
	高負擔國家	118	陽性	55	0	1/2®	2	
			陰性	9				
	總計		1336		296/704	1	9 / 9®	12 / 3®

表 2-3A：依據抹片、病人類別、傳統藥敏與 GenoType MTBDRplus 快速檢驗結果不一致之情形

送驗個案		檢驗結果						
個案分類	送驗件數	GenoType與傳統培養及鑑定兩種檢驗結果皆可取得之不一致件數 (n=396)						
		不一致之檢驗類別	MTB complex 件數	RIF單一抗藥 (件數)	INH 單一抗藥 (件數)	RIF及INH同時抗藥 (件數)	說明	
smear (+)	治療失敗	579	GenoType (+)	279	2	12	4	
			傳統培養及鑑定 (+)	2	0	0	0	
	治療失落	20	GenoType (+)	7	0	2	0	
			傳統培養及鑑定 (+)	0	0	0	0	
	復發/重開	538	GenoType (+)	87	2	5	4	
			傳統培養及鑑定 (+)	6	0	0	0	
	MDR接觸者	15	GenoType (+)	1	0	0	0	
			傳統培養及鑑定 (+)	0	0	0	0	
	山地鄉高危險群	66	GenoType (+)	4	0	0	0	
			傳統培養及鑑定 (+)	2	0	1	0	
	高負擔國家	118	GenoType (+)	3	0	1	0	
			傳統培養及鑑定 (+)	5	0	1 [®]	1	
總計	1336		381 / 15	4 / 0	20 / 1+1 [®]	8 / 1		

子計畫編號: 6-2

子計畫名稱: 全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫

主 持 人: 吳竹蘭

壹、中文摘要：

本計畫的目的是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 31 家結核病認可實驗室及 10 家非認可實驗室的檢驗品質；區域參考實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 1 場結核菌檢體處理及結核菌抹片實作訓練，完成訓練且考核合格者共 11 人，以及 1 場結核菌及非結核菌分子診斷檢驗實務教育訓練，參訓者共 108 人。建議合理的結核人力品質標準，每人每批次處理不超過 60 件結核檢體及每人每月處理不超過 700 件結核培養。在外部抽片複閱部分，辦理二次抽片活動，在抹片品質部分，適當大小的平均合格率在認可及非認可實驗室分別為 97% 及 95%；適當厚度的平均合格率在認可及非認可實驗室分別為 86% 及 77%。抽片複閱尚未完成，持續進行中。在現場訪視部分，共開出 44 條缺失及 9 條建議事項。在品質指標監控部分，在認可實驗室 7 項核心指標平均值皆優於 2012-2014 年結果，且新指標 MTBC 鑑定 28 天達成率 76.6%。非認可實驗室：5 項指標平均值如下：抹片陽性率、培養陽性率、LJ 培養基初次污染率 3.5%、抹片 24 小時完成率 99.8%、培養陽性報告 21 天完成率 70.7%。在群聚檢體檢驗部分，共收到 154 個案 259 件檢體，在培養結果為結核桿菌的 4 個個案中，1 例抹片陽性但因檢體外漏未用 GenoType® MTBDRplus 檢測，另 3 例抹片陰性，但 Cepheid Xpert TB/RIF 陽性。此計畫執行四年，可以從各項執行項目看到認可實驗室品質提升的具體成果。建議針對訪視或抽片仍有改善空間的認可及非認可實驗室持續進行訪視或抽片，所有的實驗室仍可以持續作品質指標的監控。

關鍵字：人員能力認證、外部抽片複閱、實驗室訪視、品質指標監控

貳、英文摘要：

The aim of the present project was to improve the performance quality of 31 certified *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) laboratories and 10 uncertified MTB laboratories, through the following strategies: providing technical training courses and competency certifications of the personnel, random smear re-checking by external examiners, on-site inspection of the laboratories, and continuous monitoring of several pre-set quality indicators. In order to provide prompt laboratory evidence to assist the investigation of any suspected outbreak, the reference laboratory also was responsible for the MTB identification and antimicrobial resistance gene detection of specimens from suspected subjects of possible MTB infection clusters with both traditional culture and molecular methods.

During the execution period, one hands-on workshop for sample processing and smear reading of MTB have been conducted, and totally 11 attendees have completed the training courses and passed the examination for certification. Another training lecture for the clinical application of molecular detection of MTBC and NTM were also accomplished, and 108 attendees have participated in the programs. The recommendations for rational workload of the medical technologist at TB lab were made as the maximal numbers of processing TB specimens was 60 per person within a batch and the appropriate capacity for a worker is less than 700 TB cultures per month. For the 2 smear re-checking programs, the average rates of the acceptable smear sizes at certified and uncertified MTB lab were 97% and 95%, while those of the acceptable smear thickness were 86% and 77%, respectively. The smear-rechecked process is not completed and it is ongoing in. As to the results of on-site inspections, 44 deficiencies and 9 suggestions were provided. The performances of 7 core quality indicators were better than those in 2012-2014 and the mean value of new quality indicator, the rate of MTBC-report completed within 28 days, was 76.6%. The mean

value of 5 indicators for uncertified MTB laboratories were as following: smear positive rate 4.7%, culture positive rate 8.0%, LJ contamination rate 4.4%, the rate of smear report completed within 24hrs 94.9%, and the rate of culture positive report completed within 21 days 60.0%. For outbreak investigations, 259 specimens were collected from 154 suspected cases, and 4 MTB isolates were identified by traditional culture methods. One was smear positive but not identified by the GenoType® MTBDRplus kit because specimen was leaked, another three were smear negative and were found positive by Cepheid Xpert TB/RIF. A total of 135 specimens were collected and 34 were detected positive by the Interferon-Gamma Release Assays.

Results from these four years' program provided an evidence of the quality improvement among the certified MTB laboratories. But, some certified and uncertified MTB laboratories that had more deficiencies in on-site inspections or had major errors in smear re-checking should be checked by on-site inspection or smear re-checking continuously. The quality of all certified and uncertified MTB laboratories could be monitored by quality indicators.

keywords : personnel certification, smear recheck, on-site inspection, quality indicators monitoring

參、本文

結核病是個古老的疾病，但是並沒有隨著醫學的進步而遠離，反而成為全球性的公共衛生問題。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的統計[1]，每年將近有九百萬例新發現的結核病個案，有將近一百五十萬人因結核病喪失生命，結核病已成為中低收入國家的第八大死亡原因；如果再依年齡分群，它更是青壯年(15~59歲)族群的第三大死亡原因，僅次於愛滋病與心血管疾病。

結核個案雖多集中在非洲（佔30%）與亞洲（佔55%），在亞洲，中國與印度就佔了35%，但是這個透過空氣中飛沫傳染的疾病仍然遍佈在每一個國家，包括台灣也無法倖免。為了解決這世界性的問題，國際抗結核組織(Stop TB Partnership)推出全球結核病防治計畫「The Global Plan To Stop TB 2006-2015」[2]，台灣疾病管制局也與世界接軌，提出「結核病十年減半全民動員計畫」，希望逐年降低結核病的新增案及死亡率，防止這古老疾病的反撲。

根據台灣疾病管制局的資料顯示[3]，從2005年開始為推動十年減半計畫、推動計畫至2014年，台灣每年新發現的結核病個案數分別由2005年的16,472人（72.5人/十萬人口）到2013年的11,528人（49.4人/十萬人口），的確有逐年下降的趨勢，但是結核病仍然是法定傳染病中，每年新增人數與死亡人數最高的疾病。國際抗結核組織更提出2015~2050年全球結核病防治目標為「2050年結核病發生率降至1人/百萬人口以下」（2010年資料為128/十萬人口），顯見要對抗結核菌，台灣與全球都還有很長的路要走，尤其是當近年多重抗藥性結核病(Multiple drug resistant tuberculosis, MDRTB)案例不斷增加，已佔結核病的5%，這條路將需要投入更多的資源與努力，方能走到2050年的新目標。

結核菌檢驗

根據衛生署「結核病十年減半全民動員第二期計畫」所述，「結核菌檢驗」是有效防治結核病的基本條件，藉由可信的檢驗結果，可以使其診斷回歸細菌學依據，且已在案管理的病人，亦可藉著定期追蹤痰液細菌量多寡，評估治療效果，協助醫師臨床診治，讓結核病的診斷及治療具有科學上的依據。

台灣結核菌檢驗現況

根據2006年疾病管制局之「台灣地區醫療院所結核菌檢驗狀況調查」，在2003年有執行抗酸菌抹片染色檢驗（不論是直接抹片或濃縮抹片檢驗）之醫療院所共175家、抗酸菌培養58家、結核菌鑑定34家、結核菌藥敏試驗32家，雖然此資料之調查時間較早，但是從可以執行結核菌藥敏試驗的家數與現行通過認可的家數一樣，可知結核菌檢驗因設置環境的限制與操作成本的高昂，執行單位的數量在這幾年來並無變異。

在2003年，疾病管制局有鑑於要提升結核菌檢驗的品質，希望將大多數的結核菌檢驗委託給品質值得信賴的實驗室，故在北、中、南、東等區域設置了「結核菌合約實驗室」，不僅讓公衛驗痰的檢體有專屬的實驗室可以送檢，也解決了中小型醫療院所無法自行執行結核菌檢驗的困擾，當時10家合約實驗室執行的檢驗量是全台灣的34.9%。

「結核菌合約實驗室」的計畫雖然持續進行，但受限於公務預算，合約實驗室家數逐年遞減，到2013年僅剩7家，計畫涵蓋的檢驗量也預估下降到全台灣的15.1%。疾病管制局的配套措施就是希望藉由2008年7月4日公告的「傳染病檢驗及檢驗機構管理辦法」[4]，推行傳染病檢驗機構認可制度，逐漸將結核菌檢驗工作回歸到所有通過認可的結核菌實驗室。依照「傳染病檢驗及檢驗機構管理辦法」現行規定，傳染病檢驗認可機構具備通過國內/外實驗室認證或至少需具備一年之外部能力試驗結果方能申請認可。最

後目標是未來結核菌檢驗之認可實驗室，可以順利接下結核菌合約實驗室計畫結束後的龐大檢體與其品質需求。經由3年全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較」計畫，持續以外部抽片複閱、品質指標監控、現場品質訪視等抽查等方式，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，經由品質指標監控的結果及現場訪視的結果，可以發現31家認可實驗檢驗品質已有很大的提升，並且這是疾病管制局極力推動與本計畫配合教育訓練的成果。

但同時在疫情調查時，我們也發現在31家結核認可實驗室外，尚有10家結核檢驗室有處理結核檢體前處理及結核菌抹片染色作業，陽性的培養結果再送到結核認可實驗室作結核鑑定與藥敏試驗，包括台北慈濟、耕莘、防癆協會、台大雲林分院、臺大竹東分院、馬偕新竹分院、門諾、署台東、台東馬偕、署立花蓮醫院等。這些醫院將是結核檢驗環結中可能的漏洞，也應該列入計畫的品質監控及管理。

結核菌檢驗人員技術訓練及能力認證

結核菌檢驗皆為手工作業，且流程繁瑣，在人員的訓練與能力的確認上不容易執行。若有一套可針對抗酸菌抹片、抗酸菌培養、結核菌鑑定及結核菌藥敏試驗進行訓練與能力認證計畫，可先培育各實驗室的種子人員，繼而將這樣的輔導訓練方案文件化，公告給各實驗室，方便讓種子人員將此方案導入內部訓練與管理，之後可不需仰賴外力而自行訓練後續的工作人員。

在2012-2014年台灣醫事檢驗學會執行疾病管制署「全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較」計畫，已完成結核檢驗的人員訓練及認證，包括「結核菌檢體的前處理及抹片染色檢驗認證」、「結核菌檢體的分子檢驗認證」及「結核菌藥敏檢驗認證」，不但制定標準作業文件，也透過實作教育訓練將此標準作業程序放入訓練後的評估標準。各結核認

可實驗室也透過這些受訓人員觀念的傳遞，將標準作業程序及此套教育訓練、考核的計畫落實到該實驗室的人員管理中。另外藉此人員訓練也推廣了疾病管制署建議的結核檢驗標準方法，包括螢光染色及Ziehl-Neelsen染色法、培養接種MGIT及LJ管、鑑定改ICT方法、藥敏試驗比例法等。

對於10家非結核認可實驗室，未有任何相關的調查，以至於在防癆協會作疫調輔導時發現其檢體前處理的檢驗方法完成未依疾管署所建議的方法執行，其教育訓練更顯重要及急迫性。

結核菌品質指標監控

實驗室的品質表現除了取決於人員能力外，平日如何進行品質監控也是重要的決定因素。一般實驗室的品質監控比較著重在每日的品管是否符合要求，但因結核菌檢驗流程長，對於每一個檢體的操作而言都是獨立事件，即使每日品管結果皆合格，其品質難以以品管結果衡量，故需要定期的以全面性的品質指標進行管控。

在 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)發行的 M48-A「Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria」[5]規範中，建議結核菌實驗室可以定期監控抹片陽性率、培養陽性率、MTBC與NTM比例、報告時效、污染率、抹片陽性培養陰性率等。若能有一個團體定期收集各實驗室的指標結果，進行分析、統計及回饋，甚至有機會可以一起討論指標結果，則各實驗室除了有自己的長期標準外，也可藉比較同儕實驗室的結果，檢視到實驗室品質的變異而提早介入改善措施。

在「全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較」計劃，已開始收集31家認可實驗室的14項品質指標(含7項核心指標及7項參考指標)，雖然在收集之初，因為資訊系統限制，部分實驗室的指標無法繳交，但藉由指標的統計與推廣，已讓認可實驗室了解指標代表的意義，也知道如何藉由解讀指標反思實驗室的品質，已經達到藉由指標進行實驗是自我管理的目

標。

外部品質稽核

當實驗室的人員能力確認後，平日有系統性的指標自我管控外，還需要有定期的外部品質稽核，來確保實驗室運作的適當性。

在WHO出版之「External Quality Assessment for AFB smear Microscopy」[6]提到，一個完整的External Quality Assessment (EQA)應該包括現場訪視(on-site evaluation)、能力試驗(panel testing)及盲樣複查(Blinded rechecking)。

在現場訪視部分，若實驗室有參加國內外之認證，定期會有認證單位指派的專家進行訪視，但因認證過程重點在評鑑而非輔導，實驗室可能知道缺失但不知道如何改善。透過本計畫推派專家委員進行訪視，不但可以實地察看實驗室的作業流程，協助找出問題點，進而在現場加以輔導，告知較為妥善的作法，對實驗室而言是改善品質最直接的方法。

結核菌檢驗項目中以抗酸菌抹片染色檢驗的時效最快，被要求要在送檢後24小時內發出，其他結核檢驗結果則需要等待14-56天不等，抗酸菌抹片染色檢驗結果是臨床醫師初步診斷與處置十分重要的依據，故其報告之品質除了依賴實驗室內部管控外，也需要有外部定期抽片以確保其正確性。今年度計畫即依據WHO的「External Quality Assessment for AFB smear Microscopy」對於抽片的規範執行。

人力合理品質標準

在三年的結核病實驗室品質監測、人員認證計畫推動，可以發現31家結核認可檢驗室在結核檢驗的方法已多改用疾管署所建議的方法，如染色方法改用螢光染色及Ziehl-Neelsen染色法、培養接種MGIT及LJ管、鑑定改ICT方法等，在執行的前二年，品質指標及抹片盲測的結果皆有明顯的進步，但第三年品質指標(如結核培養陽性抹片陰性率)及抹片盲測的結果進

步遲緩。在實驗室訪視時，我們也發現各實驗室間結核菌檢體量與檢驗人員的比例差異很大，疫情調查時也發現很多異常是在工作人員同時處理大量檢體的情境下發生，可見工作人力的安排及檢體處理量是影響結核檢驗的品質重要的因素之一。在 2011 年醫事檢驗師公會全國聯合會接受疾管署委託計畫執行結核菌檢驗工時分析，由計畫主持人協調 9 家不同大小的結核實驗室合作實際依照標準作業程序，分析各項結核檢驗工時，此數據已是健保給付的依據，應可以納入作人員合理量的基準，分別作當次分析最大量及每月每人合理檢體量。

Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)檢驗

潛伏性結核菌感染(latent tuberculosis infection,LTBI)是一種非傳染性、無症狀的情況，但在不久的將來，有相當高的可能性會發病，如能適時給予抗結核藥物治療，則可有效減少日後發病的機會。本國對接觸者之追蹤資料顯示，愈年幼之接觸者，感染後之發病機率愈高，尤其是學齡前之幼童約為同齡者發病機率的 240 倍，而成人則為同齡者之 8~50 倍。診斷 LTBI 的主要目的是預防結核病發病的有效方法。目前診斷潛伏性結核菌感染的方式有 2 種，一為結核菌皮膚測試(tuberculin skin test, TST)，一為特殊血液測試(IGRA-Interferon-Gamma Releasing Assay)。TST 是以往醫學唯一可以診斷 LTBI 的方法，對結核菌素的皮膚敏感會在感染後 2-10 週產生。然而，以結核菌皮膚測試(TST)診斷作為診斷方式，其判定方式主觀性太強，而且易受卡介苗及其他非結核桿菌的影響，準確性不高。特殊血液測試(IGRA)為一新的結核菌感染診斷方式，是一種利用模擬分枝桿菌蛋白質的胜肽抗原 ESAT-6、CFP-10 及 TB7.7(P4)，並檢測其所引發的細胞媒介免疫反應的測試。所有的 BCG 菌及大部份的非結核分枝桿菌(但 *M.kansasii*、*M.szulgi* 及 *M.marinum* 除外)並不存在這三種蛋白質。受感染的病患其血液中通

常有淋巴球能辨認抗原是來自結核菌或是其他分枝桿菌，這種辨識過程會產生並分泌細胞激素，亦即 INF-r。多項研究證實這些胜肱抗原能刺激感染結核菌患者的 T 細胞產生 INF-r 的反應，但在未感染者或接種卡介苗但無結核病或 LTBI 風險者，則不會產生反應。此診斷方式不會受到卡介苗及多數非結核桿菌的影響，具有高專一性 (specificity) 及敏感度 (sensitivity)，並且美國疾病管制局 (CDC) 已將 IGRA 的診斷方式列入結核菌感染診斷方式的指引之一。

研究目的

台灣醫事檢驗學會延續2012~2014年執行疾病管制署「全國結核病實驗室品質監測、人員認證計畫與差異性比較」計畫，持續以外部抽片複閱、品質指標監控、現場品質訪視等抽查等方式，全方位監控國內結核病認可及非認可實驗室檢驗技術及檢驗品質，對品質有差異的結核實驗室，再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。協助其他疫情事件之緊急處理評估，及提供群突發調查檢驗服務，以提升群突發調查時效，加速異常處理及避免不必要的恐慌。Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)代檢，調查潛在性結核感染的病人。並且執行有處理結核菌培養檢體前處理但非認可結核實驗室的結核檢驗人員技術訓練及能力認證-結核菌檢體理及結核菌抹片人員認證。另外將制定工作量調查表，研擬人力合理品質標準。以提升全國結核檢驗的品質及水準。

研究目的如下所述：

1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證

- (1) 成立結核專家小組
- (2) 修訂結核檢驗人員檢體處理及抹片製作判讀的訓練課程
- (3) 修結核檢驗人員檢體處理及抹片製作判讀能力認證程序手冊修訂結核

認可實驗室訪視調查表

- (4) 依據學會制定的訓練課程分批辦理結核菌檢驗人員結核菌藥敏試驗教育訓練及認證課程的教育訓練及認證。
- (5) 制定工作量調查表

2. 外部抽片複閱

- (1) 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
- (2) 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，每次抽驗 3 個月的常規抗酸性菌抹片，2 次共計抽驗 6 個月的抹片進行複驗。

3. 認可實驗室現場品質訪視

- (1) 參考實驗室提供諮詢服務專線或 e-mail 帳號予轄下認可實驗室進行檢驗技術指導與諮詢，有異常可立即反應，必要時進行現場實地訪視。
- (2) 由結核專家小組訂定認可結核菌實驗室訪視調查表及現場訪視清單
- (3) 辦理認可實驗室現場訪視，並作現場指導及諮詢。
- (4) 協助各認可實驗室進行不符合事項輔導及追蹤。對於不符合品質指標、能力試驗、抽驗不合格及現場訪視發現有需改善項目的實驗室，應視情況給予現場輔導、提供人員再訓練方案或盲樣測試，並於 6 個月內追蹤改善情形及成效。
- (5) 協助疫情事件之緊急處理評估。轄區內結核菌認可實驗室對於任何檢驗異常或檢驗疑義的檢體時，可提供抹片判讀、菌株培養、鑑定及藥物感受性試驗的複驗，必要時協助現場調查。

4. 品質指標監控

- (1) 延續前三年 14 項品質指標及增加結核培養 28 天完成率，分成可跨實驗

是比較的核心指標(8項)及建議實驗室自行比對的參考指標(7項)。

(2) 收集並彙總認可實驗室及非認可實驗室品管指標，由學會彙總全國資料供認可實驗室參考。

5. 群聚檢體檢驗

全國群聚事件處理調查的檢驗及負責IGRA代檢

肆、材料與方法

針對五大研究目的說明如下：

1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證

- (1) 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 6 名，成立結核菌檢驗技術專家小組，及 5 位具結核藥敏試驗年實作經驗的操作委員，成員名單詳如表一。
- (2) 由結核專家小組修訂定結核檢驗人員檢體處理及抗酸性染色抹片認證程序，其訓練課程表及考核方式如附錄「**manual-1.doc** 檢體處理及抗酸性染色抹片認證課程」。依據學會制定的訓練課程，辦理非結核認可實驗室「結核菌檢驗人員檢體處理及抗酸性染色抹片認證」課程，預計訓練人數為 10 人。
- (3) 辦理一場結核菌課堂上課：將聘請相關專家就內容介紹台灣結核病流行病學及檢驗政策、臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務、非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷、結核菌分子檢驗方法介紹、分子檢驗品管及注意事項等相關議題，辦理一天人員課堂教育訓練，預訂 150 人參加。
- (4) 研擬人力合理品質標準
 - A. 制定結核認可實驗室人力問卷調查表：依照結核菌抹片判讀、結核菌培養檢體處理、結核菌培養判讀、結核菌鑑定、結核菌藥敏試驗等不同的面向，依每次處理的數量及檢驗人力制定人力現況調查表，先選定 5 家認可實驗室試填後，再依據 5 家實驗室提出的建議修正後，再由 31 家認可實驗室完成問卷。
 - B. 依據品質指標了解各結核檢驗機構的檢體量，以工會工時納入分析，由專家會議討論，擬定人力合理品質標準。

2. 外部抽片複閱

- (1) 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”，詳如附錄 **manual-2.doc** 抗酸菌抹片盲樣複驗程序。
- (2) 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。請結核菌認可及非認可實驗室保留 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 3-5 月及 6-8 月)，2 次共計抽驗 6 個月的抹片進行複驗。
- (3) 抽片量計算與抽片方式簡述如下：

抹片抽查方式依據 Lot Quality Assurance System(LQAS)[6] 抽樣方法執行，首先依據結核菌認可及非認可實驗室提供的 2014 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 $96/4=24$ 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
1-2AFB/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

- (1) 由結核專家小組訂定結核非認可實驗室自評表、檢驗訪視表及現場觀察結核菌培養檢體處理之技能評估表，詳見附錄 **ques-1.docx**、**ques-2.docx**、**ques-3.doc**。
- (2) 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辦理結核認可及非認可實驗室現場訪視，並作現場指導及諮詢。
- (3) 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，再由專家委員進行實地訪查，釐清實驗室可能存在的問題。

4. 品質指標監控

- (1) 結核認可實驗室：除原有結核菌抹片、培養及藥敏試驗相關品質指標共 14 項，再新增 1 項 MTBc 鑑定 28 天達成率，包括核心指標 8 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、MTBc 鑑定 28 天達成率；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。

- (2) 結核非認可實驗室：監控 5 項指標，包括抹片陽性率、培養陽性率、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。
- (3) 其公式及指標填寫說明詳見附錄 **manual-3.doc** 品質指標公式。其中 LJ 初次培養污染率定義為「當月 LJ 初次培養污染件數/當月 LJ 初次培養總件數」，污染應指細菌或黴菌生長超過 2/3 以上面積，以致於無法判定為陽性或陰性的情形。LJ 初次培養污染率根據 CLSI M48-A 建議閾值訂為 2-5%。
- (4) 收集並彙總轄下認可實驗室品管指標，由學會彙總全國資料供認可實驗室參考。

5. 群聚檢體檢驗

- (1) 各醫療機構透過疾病管制局系統通報為疑似群聚事件時，所採集的檢體由林口長庚結核認可實驗室負責檢驗。檢驗包括培養及分子檢驗。分子檢驗以 FDA 認證之體外診斷試劑 Cepheid Xpert TB/RIF 以及 GenoType® MTBDR Plus 進行檢驗。依抗酸性抹片結果進行檢測。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，以 Xpert® MTB/RIF 進行檢測，直接發出分子檢測報告。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。
- (2) IFGA 代檢
 - A. 收案對象：確定聚集事件中擬接受潛伏結核治療之接觸者。

- B. 檢體之採取：衛生所公衛護士或各縣市衛生局與轄下合作醫療院所進行抽血，抽完血後將檢體於運送時效內送至實驗室檢驗
- C. 檢體之運送：檢體室溫保存/運送，請勿冷藏或冷凍血液檢體，並於運送時效內送至代檢實驗室。檢體運送時效為 12 小時內；培養完成後，採血管可保存於 2°C-27°C 至多 3 天；培養完成且離心後所取得之血漿，可保存於 4°C 至多 28 天。各縣市可規劃轄下培養箱放置地點或與醫療院所合作自行培養，培養後 3 天內送至代檢實驗室進行後續檢驗。
- D. QFT-GIT：在 16-24 小時的培養後，將試管離心，取出血漿，並以 ELISA 測定 IFN-g (IU/mL)含量。TB 抗原管的 IFN-g 反應若顯著高於 Nil 對照之 IFN-g 值，則視為結核菌感染陽性。陽性對照組，有加測 Mitogen 管其所刺激血漿樣本，對 Mitogen 反應較低 (< 0.5 IU/mL)，且對 TB 抗原無反應者，其結果則視為不確定。
- E. 檢驗報告時效：7 天內完成檢驗報告，回覆送驗單位，並將結果登錄於疾病管制署指定系統，俾利相關人員後續追蹤管理。

伍、結果：

針對五大研究目的說明如下：

1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證

本次計畫的重點之一在於提升非結核認可實驗室的檢驗品質，在 2 月 24 日假疾病管制署各區視訊會議室召開結核非認可實驗室作業說明會，由主持人說明 104 年計畫執行內容、預定時程規劃，包括自評表填寫說明、檢體接種及抗酸性染色教育訓練及認證計畫、現場抽片說明、品質指標說明及問題溝通與討論。

在 6 月 6 日及 7 日針對結核非認可實驗室的人員，假林口長庚醫院檢驗醫學科辦理 1 場二天「檢體處理及結核菌抹片實作訓練」活動，完成訓練的學員人數 11 位，參加人員及成績見表二。訓練結束後的筆試成績平均達 94 分(合格成績 80 分)；11 位都通過筆試、前處理實作技能考核及實作考核，全數通過能力認證。教育訓練課程學員的滿意度調查結果如表三，整體滿意度的 4.8(以五分法計算)。

10 月 3 日辦理一場「結核菌及非結核菌分子診斷檢驗實務教育訓練」結教育訓練，內容介紹台灣結核病流行病學及檢驗政策、臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務、非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷、結核菌分子檢驗方法介紹、分子檢驗品管及注意事項等，共 153 人報名，實際出席 108 人，教育訓練課程內容及學員的滿意度調查結果如表四、五，整體滿意度的 4.5(以五分法計算)。

研擬人力合理品質標準：依據 2011 年疾管署委託中華民國醫事檢驗師公會全國聯合會製作的「肺結核檢驗成本分析報告書」[7]，內容有關結核菌檢體處理工時分析，耐酸性染色工時每件 3.73 分鐘(螢光法染色鏡檢後，疑似陽性抹片再以 Ziehl-Neelsen 耐酸性染色法作陽性確認)、結核菌檢體處理 3.75 分鐘(以 N-acetyl-L-cysteine 試劑作檢體去污染，接種 MGIT 及 LJ

slant)、結核菌培養判讀及報告 2.95 分鐘(MGIT 管以 MGIT 自動化偵測儀作偵測六週，LJ slant 接種第一週每天人工判讀一次，第二週起每週判讀一次至第八週)、結核菌鑑定 9.71 分鐘(所有疑似的菌落皆用耐酸性染色確認為分枝桿菌後，使用市售 Immuno-chromatography assay (ICA)產品作結核菌鑑定)、藥敏試驗及報告 14.26 分鐘(採用 CLSI M24-A2 建議的 agar proportion method 作藥敏試驗)。將此工時套用各結核認可實驗室 2014 年的結核檢驗件數，分析後如表六，31 家認可實驗室每人工作負荷在 589~889 件結核菌檢體，平均 703 件；另外一次進入結核負壓實驗室的工時建議為 3.2 小時(4 小時*0.8)，以一件結核檢體前理 3.75 分鐘換算約可處理 51 件檢體(3.2 小時*60/3.75)。經 10 月 23 日專家會議討論，合理批次處理量不超過 60 件為限、人力負荷以每月不超過 700 件結核培養檢體，此設定標準的是以醫檢師收到結核培養檢體，使用疾管署要求的標準方法操作檢體處理、抹片、培養判讀、鑑定、藥敏到發出報的所有手工檢驗操作時間，並且每人每年的工時以 256 天作計算基礎，不包括文書處理作業、代檢作業、結核分子檢驗、未使用 ICA 作 MTBc 鑑定、NTM 鑑定、存菌作業、儲備特休人力等，如非上述條件實驗室如 MTBc 鑑定方法不同、檢體只作培養未抹片鏡檢等應視實際狀況作調整。另分子檢驗方法學差異太大，未列入此次工時分析討論。

2. 外部抽片複閱

配合結核非可實驗室留片作業(3-5月抹片)，結核菌實驗室第一次抽片於 6 月開始辦理，第二次為 9 月開始(6-8 月抹片)。第一次除 10 家結核非認可實驗室外，另抽檢結核認可實驗室 10 家，主要為 102-104 年抽片結果有 minor error 及 major error 的實驗室，包括臺北市立聯合醫院昆明院區、臺北市立萬芳醫院、臺北榮民總醫院、財團法人基督長老教會馬偕紀念醫院淡水分院、衛生福利部桃園醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學附設醫院、

芮弗士醫事檢驗所、國立成功大學醫學院附設醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院等10家結核認可實驗室。表七是各家實驗室的抽片數量及抹片製作品質，每家實驗室每次抽片數在26~54片之間。在第一次共1,024片的抹片，第二次共927片的抹片(台大竹東分院及部立花蓮醫院取消結核檢體前處理培養作業，不再抽片)，認可實驗室及非認可實驗室在抹片適當大小(1*2cm)的平均合格率二次抽片分別為99%、93% vs 95%、98%，第一次抽片有一家非認可實驗室不合格(<80%)。在抹片適當厚度方面，二次抽片結果分別為90%、74% vs 82%、80%，非認可實驗室第一次抽片有5家不合格率(<80%)，第二次有2家不合格。

在二次抽片作業中，因第二次抽片閱片尚未完成，所以先統計第一次結果。共有1024片納入複閱，認可實驗室包括32片(5.9%)抗酸性染色陽性，其中有12片(2.2%) scanty，另外有508片(94.1%)為陰性，區域參考實驗室重新閱片結果彙總如表八。在508片陰性抹片中有1片HFN及2片LFN，分佈於3家實驗室。非認可實驗室包括32片(6.6%)抗酸性染色陽性，其中有7片(1.4%) scanty，另外有452片(93.4%)為陰性，區域參考實驗室重新閱片結果(表八)，在452片陰性抹片中有5片LFN，分佈於4家實驗室。

3. 認可實驗室現場品質訪視

認可實驗室的現場訪視分為例行性的訪視與疑似疫情事件的緊急訪視。

- (1)疑似疫情事件的緊急訪視是接受來自於疾病管制署的要求執行，針對認可實驗室在檢驗結果有所疑慮的問題點進行實地訪談、實作觀察與技術指導。今年度共執行一次(亞東紀念醫院)疫情調查，主要為了解其結核菌檢驗流程及技術，由於實驗室未依照標準流程及時程發報告，所以委員建議提出四項建議(A)MGIT陽性超過二週才陽性者，疑似污染應先做 subculture，再考慮做去污染；(B)目前MGIT陽性，subculture到L-J，但L-J面積小，不易得單一菌落，且不易觀察菌落，建議subculture到Middle

brook7H11 plate；(C)每月1500件，有2位操作人員，工作人員年資2-3年，經驗有不足之虞，建議應定期有資深人員(有足夠結核培養經驗)協助針對異常項目，如污染或AST control不長事項檢討；(D)非結核菌的報告建議可以發初步報告，不要等菌種鑑定完才發報告。

(2)結核非認可實驗室自評：為了解10家結核非認可實驗室現況，作為後續教育訓練、抽片及訪視的參考，在3月寄出結核非認可實驗室自評表。10家結核非認可實驗室自評結果(表九)可知6家有固定人員操作結核相關檢驗；對結核檢驗的基本要求如有採檢日期與實驗室收件日期之記錄、離心機轉速至少可達到3,000 g，15分鐘、發出”陰性”報告，至少觀察300個油鏡視野、使用CO₂培養箱、固體培養基生長情形觀察8週及每天檢體處理等，10家實驗室皆自評符合；但也是有少數實驗室未達到CDC要求，如不符合收件檢體條件訂定與處理記錄(1家不符)、抹片陽性價數報告使用CDC標準(1家不符)、發完報告之抹片保存3個月(1家不符)、接種液態培養基及固態培養基(3家不符)、接種後第一週每天觀察培養皿(7家不符)、使用Kinyoun stain (4家)等，顯示實驗室仍有改善空間，將於人員教育訓練及下半年的實驗室訪視進行確認與輔導。

(3)今年度實驗室訪視分二部分，5家結核認可實驗室及8家結核非認可實驗室。結核認可實驗室重點在上次訪視缺失改善狀況，而訪視結果共計有8條缺失與1條建議(詳見表十)，5家認可實驗室中，4家無缺失，只有一家8項缺失，其中以現場檢驗流程觀察的缺失最多(4條缺失；50%)，其次依序為品管及品保措施項目(2條缺失，25%)、文件及記錄管理(1條缺失，12.5%)、及人員訓練(1條缺失，12.5%)。

(4)8家結核非認可實驗室的訪視重點在結核菌檢體操作及安全。除現場實作考核外，依照結核專家小組制訂的結核非認可實驗室訪視表進行查核，重點共有六大項，(A)人員素質，包含人員負荷及訓練記錄；(B)工作環境

與安全措施；(C)作業手冊之文件管制及落實執行；(D)品管計劃，包括內、外部品管作業、品管執行結果及不符合的結果採取的矯正措施情形；(E)檢驗作業流程，包含抹片、培養、的適當性、檢驗報告的時效及完整性、委外實驗室管理；(F)儀器維護保養及試藥管理。而訪視結果共計有35條缺失與12條建議(詳見表十一)，其中以現場檢驗流程觀察及硬體設施與管理的缺失最多(各11條缺失，31%)，其次依序為文件及記錄管理(4條缺失，11.4%)、及人員訓練、品管及品保措施項目、代檢實驗室管理(各3條缺失，8.6%)。8家非認可實驗室中，皆發現有1-8項缺失，缺失3項以內有4家(50%)及缺失多於4項有4家(50%)。

4. 品質指標監控

品質指標的收集來自於各認可實驗室與非認可實驗室的統計回饋，認可實驗室共收集核心與參考指標共15項，非認可實驗室僅收集核心指標5項。計畫所收集的指標統計截止日期相同，但因結核菌生長緩慢因素，各指標的統計期間會有所不同。各指標經過彙整後的結果如圖一~圖三十五所示，簡單說明如下：

(1) 認可實驗室核心指標：

A. LJ初次培養污染率：收集期間為2012年1月~2015年7月，各實驗室表現如圖一；2012年、2013年、2014年及2015年1~7月的平均值與中位數比較如圖二，平均值分別為5.0%、4.2%、3.8%及3.4%；中位數分別為4.4%、4.4%、3.9及3.5%。污染率有逐年下降趨勢。29家(93.5%)達到閾值2~5%。

B. 抹片陽性培養陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖三；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖四，平均值分別為74.8%、73.5%、73.9%及74.5%。中位數分別為74.1%、73.3%、74.2%及75.8%。23家(74.1%)達到+1標準

差 (81.4%)。

- C. MTBC培養陽性之抹片陰性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖五；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖六，平均值分別為43.5%、38.4%、39.9%及37.8%。中位數分別為42.8%、38.6%、39.4%及36.8%。此為負向指標，2013年進步較明顯，2014年微幅上升，2015年表現又較2013年進步。28家 (90.3%) 低於+1標準差 (48.9%)。
- D. 抹片報告24小時達成率：收集期間為2012年1月~2015年8月，各實驗室表現如圖七；2012年、2013年、2014年及2015年1~8月的平均值與中位數比較如圖八，平均值分別為98.0%、99.1%、99.7%及99.8%。中位數分別為99.7%、100%、100%及99.9%。29家 (93.5%) 可以達到99%閾值。
- E. 培養陽性21天內達成率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖九；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖十，平均值分別為67.2%、71.8%、72.9%及70.7%。中位數分別為69.2%、71.7%、72.6%及71.8%。此指標逐年進步，在2015年微幅下降。29家 (93.5%) 可以達到60%閾值。
- F. MTBC鑑定報告7天達成率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖十一；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月如圖十二，平均值分別為78.9%、93.8%、97.2%及97.2%。中位數分別為90.4%、98.1%、97.8%及98.4%。7天達成率逐年進步。31家(100%) 可以達到90%閾值。
- G. MTBC鑑定28天達成率：收集期間為2014年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖十三；2014年與2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖十四，平均值分別為77.2%與76.6%。中位數分別為76.1%與76.2%。

28家(90.3%)可以達到65%閾值。

H.MTBC藥敏報告28天達成率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖十五；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖十六，平均值分別為86.7%、91.6%、93.0%及94.4%。中位數分別為91.2%、93.1%、94.3%及95.3%。28天達成率逐年進步。27家(87.0%)可以達到90%閾值。

(2) 認可實驗室參考指標：

A. 抹片陽性率：收集期間為2012年1月~2015年8月，各實驗室表現如圖十七；2012年、2013年、2014年及2015年1~8月的平均值與中位數比較如圖十八，平均值分別為5.3%、6.2%、6.0%及6.0%。中位數分別為5.0%、6.2%、5.8%及5.4%。抹片陽性率在2013年有明顯上升，2014年微幅下降，2015年有部分實驗室較大幅度下降。

B. 培養陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖十九；；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖二十，平均值平均值分別為11.2%、11.6%、11.5%及11.1%。中位數分別為10.8%、11.5%、10.7%及10.3%。培養陽性率在2013年有微幅上升，2014年微幅下降，2015年有部分實驗室較大幅度下降。

C. 培養陽性抹片陰性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖二十一；；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖二十二，平均值分別為63.9%、59.7%、60.8%及59.8%。中位數分別為63.4%、60.5%、59.8%及61.4%。此為負向指標，培養陽性抹片陰性率與MTBC抹片陰性率趨勢相當，2013年有明顯下降，2014年微幅上升，2015年與2013年相當。

D. NTM培養陽性之抹片陰性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖二十三；；2012年、2013年及2015年1~6月的平均值

與中位數比較如圖二十四，平均值分別為78.6%、74.1%、74.8%及72.9%。中位數分別為80.4%、74.9%、74.6%及77.7%。此為負向指標，NTM培養陽性之抹片陰性率與MTBC抹片陰性率趨勢相當，以平均值來看，2013年有明顯下降，2014年微幅上升，2015年再微幅下降。

E. 抹片陽性MTBC陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖二十五；2012年、2013年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖二十六，平均值分別為49.3%、45.3%、42.6%及42.5%。中位數分別為51.3%、47.3%、46.7%及46.2%。抹片陽性MTBC陽性率有逐年下降趨勢。

F. 抹片陽性NTM陽性率：收集期間為2012年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖二十七；2012年、2013年、2014年及2015年1~6月的平均值與中位數比較如圖二十八，平均值分別為25.5%、28.3%、28.5%及28.9%。中位數分別為25.8%、27.8%、28.4%及28.0%。相對於抹片陽性MTBC陽性率有逐年下降，抹片陽性NTM陽性率有逐年上升趨勢。

G. 抹片或培養代檢檢體運送時間3天達成率：收集期間為2012年1月~2015年8月，各實驗室表現如圖二十九；2012年、2013、2014年及2015年1~8月的平均值與中位數比較如圖三十，平均值分別分別為98.3%、99.6%、99.6%及100%。中位數分別為99.9%、100%、99.7%及99.9%。達成率已近100%。

(3) 非認可實驗室核心指標：

A. 抹片陽性率：收集期間為2015年1月~2015年8月，各實驗室表現如圖三十一。10家實驗室中有1家因人力問題委外檢驗，不納入統計。9家實驗室平均值為4.7%，中位數為4.6%。

- B. 培養陽性率：收集期間為2015年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖三十二。納入統計的9家實驗室平均值為8.0%，中位數為8.1%。
- C. LJ初次培養污染率：收集期間為2015年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖三十三。納入統計的9家實驗室平均值為4.4%，中位數為4.5%。
- D. 抹片報告24小時達成率：收集期間為2015年1月~2015年8月，各實驗室表現如圖三十四。納入統計的9家實驗室平均值為94.9%，中位數為99.9%。
- E. 培養陽性21天內達成率：收集期間為2015年1月~2015年6月，各實驗室表現如圖三十五。納入統計的9家實驗室平均值為60.0%，中位數為60.9%。

5. 群聚檢體檢驗

- (1) 接受群聚個案的臨床檢體執行抹片抗酸性染色、結核菌培養以及結核分枝桿菌抗藥基因的分生檢測。2015年1~10月共收到來自154位病人之259件檢體，其中257件檢體(來自152位病人)抹片抗酸性染色陰性，2件檢體(來自2位病人)抹片抗酸性染色陽性。
- (2) 152份抹片陰性個案中，148份GeneXper test結果為MTBc陰性，目前為止培養呈陰性；4份GeneXper test結果為MTBc陽性，rifampin呈感受性，培養結果2件MTBc，1件NTM，1件為MTB及NTM混合生長，MTBc藥敏結果皆為rifampin呈感受性。2件抹片陽性檢體中，有1件GenoType® MTBDR Plus分生檢測結果為陰性，培養長NTM，另一份因檢體外漏無法檢測，培養為MTBc。操作結果與目前培養結果一致
- (3) IGRA 共執行753人次，190件為陽性，陽性率25.2%。

陸、討論

針對五大研究目的的結果討論如下：

1. 結核檢驗人員技術訓練及能力認證

「結核菌檢驗人員結核菌檢體理及結核菌抹片人員認證」活動，是延續2012年結核認可實驗室的教育訓練，此次教育訓練主要是針對10家結核非認可實驗室的工作人員，此10家結核非認可實驗室多為較小型的實驗室，學員的經驗大多數是前人的經驗或自我學習，結核菌檢體處理及結核菌抹片人員認證課程提供了標準化的課程與同儕的學習，藉由學員間或與講師群的討論熱絡，彼此分享經驗，除提供結核菌檢體理及結核菌抹片的標準化作業外，也提醒及修正學員平日未注意到的執行細節，如消化去污染的操作細節、人員安全及檢體處理安全等注意事項等，使學員於往後之實務操作上更具信心，更增其結果之準確性；經過整天的課程、訓練與操作，最後學員均能掌握檢體處理及結核菌抹片，並通過模擬試題的考核。在訓練的課程上也強調並鼓勵其將實作技能訓練的模式帶回實驗室，作為未來實驗室人員訓練或考核的模式，訪視結果也可以確認實驗室有落實在例行作業流程。

在疫調時常發現結核培養污染的主要二個原因：(1)人員批次處理太多檢體，在結核實驗負壓不舒適的工作環境下，一次處理太多的檢體，到最後可能會精神無法集中造成失誤，為了維護檢體前處理的品質，建議合理批次處理量不超過60件為限；(2)人員經驗不足，多為輪調太快(如3個月或1個月)或更換新人操作，結核菌實驗室工作繁重、工作壓力大，多數人員不願意在結核菌實驗室工作，造成人力不足，實驗室常以輪調或新人從事結核檢驗工作，如此人員流動頻繁，新手上路更容易產生失誤，所以建議人力負荷以每月不超過700件結核培養檢體為限，每次執行檢體處理也不要超過60支檢體。建議實驗室主管增加適當的獎勵措施，以有效降低結核菌實驗

室人員的流動率。

2. 外部抽片複閱

疾管署在2005年開始推廣Ziehl-Neelsen熱染法[8]，在本計畫中也對各認可實驗室實際的抽片結果進行宣導。從表十二可以發現，使用Ziehl-Neelsen熱染法的認可實驗室從2012年的56.3% (18/32)逐年增加到2013年的65.6%(21/32)、2014年的90.3%(28/31)、及2015年的93.5% (29/31)，目前僅剩2家實驗室使用Kinyoun方法；8家結核非認可檢驗室則有5家是用Ziehl-Neelsen熱染法，應是未來再推廣的地方。

2012年~2014年的抹片製作品質，31家結核認可實驗室在三年的監控下(表十三)，不論抹片大小(<80%不合格率由2012年3家降至2014年1家)或是抹片適當厚度(<80%不合格率由2012年15家降至2014年0家)皆有明顯的提升，在第二次抽片發現結核認可實驗室有一家抹片適當厚度合格率只有61%，詢問原因為新人操作，所以只要實驗室有人員異動，不注意細節就會影響品質。另在結核非認可實驗室方面，由表七可發現的抹片大小不合格率(<80%)由第一次抽片的1家降至第二次0家，抹片適當厚度不合格率(<80%)由第一次抽片的5家降至第二次2家，可見在經過人員結核菌檢體處理教育訓練後，抹片的製片品質已有明顯提升。

抹片大小與抹片厚度代表的是抹片製作的品質，抹片複閱則代表實驗室人員閱片的能力。由今第一次的抹片抽片結果(表十三)可見認可實驗室的total error為0.6%，非認可實驗室為1.1%，但在閱片時發現3家非認可實驗室雖沒有error，但抹片皆偏薄，觀察困難，可見非認可實的整體的抹片品質也需再加強。

3. 認可實驗室現場品質訪視

由101年~103年的訪視結果(表十四)可以發現，31家認可實驗室經3年的

訪視後，缺失 ≥ 4 項已由12家降至5家。此次訪視的5家認可實驗室中，芮佛士在2014年10項缺失雖已改善，但還是可以發現另8項缺失，其中有4項與檢驗流程有關，可見實驗室執行的作業流程仍有許多細節上的問題未落實，需藉由外部委員的訪視提醒後才發現還有許多改善的地方。

在8家結核非認可實驗室中，共有36項缺失，這些缺失也是在2012年計畫剛開始時，認可實驗室訪視常見的缺失項目，如固態培養基生長情形的觀察頻率，第一週末每天觀察；試劑未標示；沒有建立陰性抹片複查機制；檢體未液化完全；抹片製作程序，不可將抹片預排再施做；消化完檢體操作流程為製作抹片接種培養基和MGIT，再施行下一次檢體，不可全部先製做完抹片再接種；溫箱內的平板培養基要封塑膠袋等，由外部專家委員進行查核，的確可幫忙實驗室發現不易察覺之疏失，經第一次訪視後，未來還需後續了解各院所改善情況。

4. 品質指標監控

本計畫應是國內第一次大規模針對結核菌實驗室進行品質指標的調查，理論上其結果的彙整與分享滿足了多數實驗室希望取得同儕結果進行比較的期望，但實際上，部分實驗室因受限於資訊系統功能無法配合，需花費較多時間進行人工統計，初期招致不少抱怨。但經過近三年的努力，各實驗室可能透過資訊功能的修正等方式，目前幾乎都可以如期交出指標，且在疾病管制署的要求下，大部分實驗室的檢驗結果可以自動上傳到傳染病監控系統，未來系統可以自動統計各實驗室的指標，不需各實驗室再耗費人力計算與繳交。

品質指標的表現部分，從初期的歧異度很大，到2014年、2015年多數實驗室已趨於穩定，且多能達到設定的預期目標，顯見本計畫的品質指標監控已為結核病認可實驗室帶來品質成長的效益。

品質指標的監控，延續去年度將指標依是否具實驗室間比較的特性，分

成可比較的核心指標以及適合實驗室內部自行監控的參考指標。在監控標準的設定方面，除LJ初次培養污染率與時效指標以固定閾值監控外，其餘指標的監控標準則從以2013年各實驗室平均值之中位數及正負一個標準差改為以2014年各實驗室平均值之中位數及正負一個標準差，隨著實驗室的進步調整比較標準。

今年度計畫與往年不同處，在於納入10家非認可實驗室的指標監控，但礙於非認可實驗室可能僅操作抗酸菌抹片與培養，僅設立5個核心指標，其閾值設定同認可實驗室。

以下以核心指標為主搭配相關的參考指標，說明認可實驗室四個年度的指標變化，及非認可實驗室第一年監控的表現。

(1)LJ初次培養污染率

LJ初次培養的污染率目標範圍的設立已在CLSI指引中規範(2-5%)，故在此指標僅以5%當作閾值進行監控。

在認可實驗室部分，從圖一觀察，2014年度除單一特定實驗室持續超出閾值外，其餘實驗室都已經可以將污染率控制在閾值內。以圖二觀看四個年度的變化，平均值從2012年的5.0%降至2015年的3.4%，中位數則從4.4%降至3.5%，此變化具有統計學上顯著的意義($p < 0.001$)。從中位數逐漸向平均數靠近，可以與圖一呼應，多數實驗室已經找到穩定的作業模式，各實驗室間的差距漸少，且多能達到閾值的要求。2014與2015年平均符合監控範圍的家數皆達93.5%，僅有二家未符合。

在2014~2015年間，有一家認可實驗室因剛採用LJ培養基，2014年度上半年與下半年的污染率分別為7.1%與6.2%，經過實驗室內部作業調整，2015年已有大幅改善，平均值接近監控閾值上限(5%)。

在非認可實驗室部分，如圖三十三，除因人力問題不再執行結核菌檢驗的一家實驗室表現超出目標範圍甚遠外，其餘實驗室表現皆在閾值

上下，無特殊問題。

(2) 抹片陽性率、培養陽性率及抹片陽性培養陽性率

在認可實驗室部分，由圖十五觀察抹片陽性率近二年的變化，除了部分實驗室因檢體量較少，數據起伏較大，特定數個實驗室表現持續偏低可能與檢體受理的族群或檢體前處理、閱片能力相關，多數實驗室已經趨於穩定，實驗室內的變化區間不大。

2012年～2015年間抹片陽性率平均值分別為5.3%、6.2%、6.0%及6.0%，可以看出在2012年到2013年間，可能因為人員檢體前處理、製片、染片及閱片的訓練，部分實驗室更換染色方法，指標密集監控比較與一年二次抽片的壓力等，激發實驗室自我改善的能力，陽性率有較大幅度的爬升，而2013年～2015年表現持平，代表實驗室的作業模式已穩定。

與LJ初次培養污染率同，有一家認可實驗室的抹片陽性率有長達一年的時間表現都在2.0%以下，經過實驗室作業流程改善調整，除污染率下降外，抹片陽性率在2015年6-8月平均值已上升到3.1%。

相對於抹片陽性率的表現，培養陽性率2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為11.2%、11.6%、11.5%及11.0%，變化幅度較小，這代表檢體的前處理的作法一旦標準化，除非檢體來源有較大的變化，否則此指標較不易變動。

抹片陽性率與培養陽性率的關係，可以從二個指標的比值，或是抹片陽性培養陽性率觀察。圖三、圖四是抹片陽性培養陽性率的比較，此指標可以監控實驗室是否因檢體前處理過度等因素，導致抹片可以觀察到抗酸菌但卻無法培養成功的比例。2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為74.8%、73.5%、73.9%及74.5%，與前述抹片陽性率、培養陽性率變化與推測相呼應，2012年與2013年間，因經過本計畫的訓練，各實驗室普遍的閱片能力增加，抹片陽性率上升，相對的培養陽性

率變化幅較小，故抹片陽性培養陽性率下降；2013年～2015年間，實驗室技術能力穩定不變的狀態下，因主管機關送檢政策改變，從過去的三套改成二套，因陽性病人減少重複送檢，抹片陽性率、培養陽性率同步下降，且前者幅度大於後者，故本指標上揚。

另外此指標過低，除可能是檢體前處理不當導致培養陽性率偏低所致，也可能是檢體的來源多為已治療族群而不易培養所致，從圖三可以觀察到部分實驗室的表現穩定的在同儕的-1標準差以下，這些實驗室多為TB後送單位，可能有較多治療中的檢體來源，所以在此指標上普遍偏低。

2012年、2013年、2014年及2015年實驗室平均值高於1+標準差的家數比例分別為87.5%、84.3%、80.6%及74.1%，搭配上上述所有實驗室的年度平均值觀察，可以發現平均值雖然逐年提高，但高於1+標準差的比例卻逐年下降，這代表部分實驗室，如上述TB後送單位，其指標表現穩定的維持在低值，其他實驗室因為主客觀條件的改變而升高，將平均值逐年往上提升，也造成達到高標實驗室家數的比例減少。

在非認可實驗室部分，抹片陽性率與培養陽性率分別如圖三十一與三十二所示，其抹片陽性率平均值為4.7%、培養陽性率為8.0%，皆較認可實驗室低20～30%，原因需要進一步探討。在納入統計的9家非認可實驗室中，有一家的抹片陽性率與培養陽性率都在2%以下，與實驗室共同討論可能的問題時，瞭解實驗室有其人力、設備的困境，故建議可以就近送到認可實驗室代檢，實驗室也接受建議，於今年度10月份開始不再自行檢驗。

三家非認可實驗室未使用液態培養基進行培養，包括上述改為代檢的實驗室，經過主管機關共同的努力，其中一家區域教學醫院承諾在明年年度開始加入液態培養基，預計將可以提升培養陽性率與相關的培養時

效。

(3) 培養陽性抹片陰性率、MTBC培養陽性抹片陰性率及NTM培養陽性抹片陰性率

此部分的指標不同於上述抹片陽性培養陽性率，其意義不在監控抹片陽性率與培養陽性率間的合理關係，而是在佐證各實驗室間不易比較的抹片陽性率表現是否合理的負向指標。

抹片的敏感度原本較低於培養，故正常狀況下會有一定比例的檢體僅能透過培養而無法在抹片報告上呈現陽性，尤其是低菌濃度的檢體。但是部分陽性檢體無法在閱片時被看出來，原因在於抹片的品質不良與閱片能力不佳，此為本計畫執行抽片的主要原因，希望藉由抽片確認實驗室的閱片能力。另外檢體中若為NTM，會因其染色較不易而未被觀察到，故為顧及各實驗室間的NTM比例不一，再將培養陽性抹片陰性率細分成MTBC培養陽性抹片陰性率及NTM培養陽性抹片陰性率，以MTBC培養陽性抹片陰性率為較理想的監控指標。

從圖六觀察不同年度MTBC培養陽性抹片陰性率表現，2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為43.5%、38.4%、39.9%及37.8%，實驗室年度平均值低於-1標準差的比例分別為68.7%、84.3%、83.8%及90.3%。可以看出所有實驗室的平均表現逐年都有進步，且此變化具有統計學上顯著的意義(43.5% vs. 37.8%， $p=0.02$)外，達到高標（低於-1標準差）的實驗室家數也成長，代表整體實驗室的進步，非部分實驗室表現的拉抬。這樣的趨勢也同步出現在培養陽性抹片陰性率與NTM培養陽性抹片陰性率。

非認可實驗室因人力限制，所以第一年未監控此部分指標。

(4) 時效指標

本計畫中的時效指標共有6個，涵蓋檢體採集運送、抹片報告、培養報

告、MTBC報告（鑑定流程7天與全程28天）及藥敏報告。

A. 抹片報告24小時達成率：

甲、認可實驗室表現如圖七、八，此部分在2012的平均表現即達98.0%，與疾病管制署所訂定99%閾值相差不多，經過努力，每年都還有微幅成長，2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為98.0%、99.1%、99.7%及99.8%，所有實驗室的平均表現逐年進步，且此變化具有統計學上顯著的意義(98.0% vs. 99.8%， $p=0.01$)。達到99%閾值的家數分別為68.7%、81.2%、90.3%及93.5%，僅二家實驗室因某些月份的特殊事件而導致平均值未達99%。

乙、非認可實驗室表現如圖三十四，僅有一家實驗室因作業流程安排問題，初期達成率低於20%，但經過同儕比較激勵與流程異動，已成長至80%以上。

B. 培養陽性21天內達成率：

甲、認可實驗室表現如圖九、十，疾病管制署所訂定閾值為60%。2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為67.2%、71.2%、72.9%及70.7%。達到60%閾值的家數分別為68.7%、90.6%、100%及93.5%。此指標的成長，代表實驗室從原本的工作作流程中找出可以精實作業步驟、縮短作業時間的方向，2014年已經全數可以達到閾值要求，2015年表現稍下降，主要原因為其中二個實驗室特殊狀況所致，一家為開始受理分院檢體，會將傳送時間納入統計，導致達成率從2014年度的76.6%下降至2015年的40.7%；另一家亦是計算程式上定義的問題，從2014年度的64.1%下降至2015年的57.9%。若扣除此二家結果，平均值可達72.1%，與2014年度相當。

- 乙、非認可實驗室表現如圖三十五，9家實驗室中僅有5家可以全數或部分時期達到閾值。未能達到閾值者，2家主因在於沒有使用液態培養基，另外2家則為實驗室作業流程問題，包括液態培養儀器顯示陽性但未每天取出染色確認，實驗室液態培養儀器與人力不足等，實驗室已檢討改善中。
- C. MTBC鑑定報告7天達成率：如圖十一、十二，疾病管制署所訂定閾值為90%，一般使用ICT當作鑑定方法的實驗室表現都可達到此目標。從2012年計畫開始宣導後，部分實驗室已從傳統生化或其他較耗時方法改用ICT方法，故2012年至2013年間的達成率有顯著的進步，剩下一家未更換方法的實驗室也於2014年度跟進，故2014年有微幅的進步，2015年維持。2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為78.9%、93.8%、97.2%及97.2%，此變化具有統計學上顯著的意義(78.9% vs. 97.2%， $p<0.01$)。達到90%閾值的家數分別為56.2%、90.6%、96.7%及100%。
- D. MTBC鑑定報告28天達成率：如圖十三、十四，為2014年開始統計的新指標，2015年疾病管制署所訂定閾值為65%。2014年與2015年的平均值分別為77.2%與76.62%，達到65%閾值的家數分別為96.7%與90.3%。此指標表現與培養陽性21天內達成率、MTBC鑑定報告7天達成率、MTBC藥敏報告28天達成率極度相關，實驗室必須在所有流程時間的安排中取得平衡，方能在四個指標表現都達到閾值要求。部分實驗室可能如上述資訊系統問題、加入分院代檢問題，以及為了兼顧所有指標進行作業程序調整後的影響等，2015年的表現似乎較2014年微幅退步。不過此指標是在2015年正式納入統計，2014年的數據收集完整性與可信度部分都有待商榷，故應再觀察後續表現作為未來比較的依據。

- E. MTBC藥敏報告28天達成率：如圖十五、十六，疾病管制署所訂定閾值為90%。2012年、2013年、2014年及2015年的平均值分別為86.7%、91.6%、93.0%及94.4%，此變化具有統計學上顯著的意義(78.9% vs. 97.2%， $p<0.01$)。達到90%閾值的家數分別為56.2%、78.1%、77.4%及87.0。此指標的表現在各實驗室的變化較大，原因可能是各實驗室需執行藥敏試驗的檢體數不多，導致若有部分檢體因污染或抗藥性菌株不易生長之問題需要重複檢測時，就會大幅影響指標表現，以及如上所述，此指標的達成率會與MTBC鑑定時效達成率形成拉鋸，若工作流程安排不當，容易造成只能顧及一個指標，無法二者兼顧的狀況。但經過近四年的時間，從藥敏報告時效達成率的進步或是平均值與中位數的越趨靠近，都可以推測，實驗室不僅在污染、重複測試上可以控制得較好，在流程的安排上也已經找到鑑定與藥敏時效的平衡點。
- F. 抹片或培養代檢檢體運送時間3天達成率：如圖二十九、三十，疾病管制署所訂定閾值為99%。檢體採集運送部分僅統計代檢單位，目前有負責代檢的實驗室有10家，第一年表現98.3%已接近閾值，第二年平均表現已可達到閾值為99.6%，第三年則持平，2015年微幅進步到99.7%。

柒、結論與建議

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除了可以將批次作業細節標準化、納入實作教育訓練課程及通過人員實際操作考核驗收訓練成果外，也可以建構學員針對實際作業面遇到的疑義進行面對面討論平台，舉辦四年每年的滿意度都可以達到 4.7 以上，可見已經所有參訓人員皆認為有幫助並給正面肯定。目前在結核菌培養從檢體處理、結核菌鑑定、分子檢驗、藥敏試驗皆已完成人員訓練及認證，但訪視或疫調也發現在雖然實驗室的人員皆有派人參加訓練，但人員異動率很高，也有許多新人加入，結核菌實驗室人員調動很容易影響到檢驗的品質，如今年淡水馬偕更換新人處理檢體，抹片製作的品質在厚度方面由 96% 降至 61%。雖然計畫已完成各項結核檢驗的人員訓練及人員能力測試標準作業程序，但是很多結核認可實驗室人員異動頻率高，當初訓練人員並未將訓練內容內化成機構的標準作業程序，十分可惜。所以建議未來仍需持續辦理相關訓練課程，建議比照外勞寄生蟲檢驗要求，認可辦法要加入”認可機構至少要維持有一人完成相關訓練，並做為種子老師，持續將訓練及人員能力測試標準作業程序，應用到輪調的人員”，以確保檢驗人員的執行檢驗品質。

若機構能落實建議每人每批次處理不超過 60 件結核檢體及每人每月處理不超過 700 件結核培養，可對結核菌醫檢師的工作負荷有基本限制，再加上如果機構可以增加適當的獎勵措施，也許可有效減少人員的流動。

2. 外部抽片複閱

由於前3年的結果顯示 Ziehl-Neelsen 染色方法優於 Kinyuan 方法，今年的調查發現使用 Ziehl-Neelsen 染色方法的認可實驗室從 2012 年的 18 家到今年已達 29 家，但非認可實驗室只有 5 家執行 Ziehl-Neelsen 染色方法，建議如果環境設備許可評估輔導為 Ziehl-Neelsen 染色方法的可行性。閱片部分經由 3

年的努力，認可實驗室沒有錯誤產生的家數已由2012年的10家進步到2014年的19家，有major error的家數由16家減少到4家，顯示閱片品質有長足的進步。今年抽片結果顯示非認可實室的抹片品質及閱片結果需再加強，為維持現有品質及促進非認可實室的進步，持續抽片及品質指標監控仍有其必要性。

3. 認可實驗室現場品質訪視

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，但透過結核專業訪視仍可以發現有細微的缺失。此次訪視，在所有5家認可實驗室中，4家已無缺失，僅1家實驗室其缺失達到4項(含)以上；而非認可實驗室8家皆可缺失且4家缺失達到4項(含)以上。由前3年的訪視經驗顯示透過現場訪視與輔導，實質上可以提升品質，建議未來針對認可實驗室採取抽樣性的訪視，而非認可的實驗室則應持續訪視，了解實際檢驗品質的改善情況。

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。在明年度指標收集改用疾管署的檢驗通報系統統計，應可得到即時且正確的資料。

5. 群聚檢體檢驗

目前群聚檢體分子檢驗作業模式與培養一致性高，應可達到提前診斷的目標。

捌、計畫重要研究成果及具體建議

本計畫成果已在 31th World Congress of Biomedical Laboratory Science 大會作專題報告。並發表一篇壁報論文。論文撰寫中。

此計畫執行四年，在認可結核病實驗室可以從各項執行項目及品質指標可以看到品質提升的具體成果。但是由訪視(疫調及例行)及抽片結果，可以看到部分實驗室仍有可以改善空間，所以認可實驗室應持續進行訪視或抽片，且持續作品質指標的監控。在人員素質部分，雖然已完成各項結核檢驗的人員訓練及人員能力測試標準作業程序及認可實驗室的人員訓練，但是因為很多結核認可實驗室人員異動頻率高，當初訓練人員並未將訓練內容內化成機構的標準作業程序，十分可惜。所以建議未來仍需持續辦理相關訓練課程，建議比照外勞寄生蟲檢驗發報告要求，認可辦法要加入”認可機構至少要維持有一人完成相關訓練，並做為種子老師，持續將訓練及人員能力測試標準作業程序，應用到輪調的人員”，讓檢驗機構主動內化及落實相關人員訓練標準作業流程，才能確保檢驗人員的執行檢驗品質。

在非認可結核檢驗室，各項品質仍有非常大的改善空間，需要持續進行相關品質活動，才有機會改善。

玖、參考文獻：

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. 2014.
2. World Health Organization. The Global Plan To Stop TB 2006-2015. 2006.
3. <http://nidss.cdc.gov.tw/ch/SingleDisease.aspx?dc=1&dt=3&disease=010>
4. 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
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Detection and Identification of Mycobacterium; Approved Guideline. CLSI M48-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
6. External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy. Washington, DC: Association of Public Health Laboratories; 2002.
7. 肺結核檢驗成本分析報告書，中華民國醫事檢驗師公會全國聯合會 2011.
8. 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

圖、表

表一、結核專家小組&訪視委員成員

結核專家委員	職稱	姓名
林口長庚醫院醫檢部	部主任	吳竹蘭
疾病管制署分枝桿菌參考實驗室	主持人	周如文
彰化醫院檢驗科	主任	游雅言
林口長庚醫院醫檢部	組長	郭安靜
高雄醫學大學附設中和醫院檢驗醫學部	總級醫檢師	楊淵傑
國立臺灣大學醫學院附設醫院	組長	李岱芬
操作委員		
林口長庚醫院微生物科	醫檢師	陳靜修
疾病管制署分枝桿菌參考實驗室		吳玫華
臺北市立聯合醫院林森院區	醫檢師	陳盟勳
高雄長庚醫院檢驗醫學科	醫檢師	鄭淑慎
彰化基督教醫院檢驗醫學科	醫檢師	施麗鳳

表二、檢體處理及結核菌抹片實作訓練參加人員及成績

參加單位	人員	後測成績	實作成績
防癆協會	宋亮貞	100	合格
新竹馬偕	邱鵬洲	100	合格
門諾	徐千蘋	90	合格
疾管署	莊沛樺	100	合格
台北慈濟	王秀梅	85	合格
新店耕莘	林芳媛	100	合格
台大雲林	林建佐	90	合格
臺東醫院	余秀珊	100	合格
台大竹東	鄧淳華	90	合格
台東馬偕	林筱喻	100	合格
部立花蓮	黃淑敏	80	合格

表三、檢體處理及結核菌抹片實作訓練滿意度調查

	分數
1.1 您認為第一節『抗酸性染色之原理介紹』課程，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.8
1.2 您認為第一節『抗酸性染色之原理介紹』課程，上課資料編寫內容完整、豐富。	4.7
2.1 您認為第二節『檢體收集與處理(濃縮法)與抹片製作及染色』課程，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.8
2.2 您認為第二節『檢體收集與處理(濃縮法)與抹片製作及染色』課程，上課資料編寫內容完整、豐富。	4.7
3.1 您認為第三節『抗酸性抹片之判讀與抗酸性抹片之品管與外部品管』課程，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.8
3.2 您認為第三節『抗酸性抹片之判讀與抗酸性抹片之品管與外部品管』課程，上課資料編寫內容完整、豐富。	4.7
4.1 您認為本次『實作課程』，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.8
4.2 您認為本次『實作課程』，上課教材完整、豐富。	4.7
5.1 您認為本次『結核菌鑑定-ICT方法介紹與實務運用』，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.6
5.2 您認為本次『結核菌鑑定-ICT方法介紹與實務運用』，上課教材完整、豐富。	4.7
6 您認為本次研討會整體課程安排規劃完整豐富，讓您獲益良多	4.8
整體滿意度	4.8

表四、結核菌及非結核菌分子診斷檢驗實務教育訓練課程表

時間	課程題目	主講者
09:00 ~ 09:20	報到	
09:20 ~ 09:30	主持人致詞 吳竹蘭部主任長庚紀念醫院醫檢部	
09:30 ~ 10:20	台灣結核病流行病學及檢驗政策	許建邦科長 衛生福利部疾病管制署
10:20 ~ 11:10	臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務	周如文博士 衛生福利部疾病管制署
11:10 ~ 11:20	中場休息	
11:20 ~ 12:10	非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷	簡榮彥醫師 臺灣大學醫學院附設醫院 內科部
12:10 ~ 13:10	午餐	
13:10 ~ 14:00	結核菌分子檢驗方法介紹	楊淵傑總級醫檢師 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 檢驗醫學部
14:00 ~ 14:50	分子檢驗品管及注意事項	尤慧玲主任 高雄長庚紀念醫院 檢驗醫學科
14:50 ~ 15:00	中場休息	
15:00 ~ 15:50	「全國結核病實驗室品質監測、人員認證與差異性比較」計畫成果報告	吳竹蘭主任 長庚紀念醫院 醫檢部
15:50 ~ 16:20	綜合討論	
16:20 ~ 16:30	問卷及簽退回條繳交	

表五、結核菌及非結核菌分子診斷檢驗實務教育訓練滿意度調查

	分數
1.1 您認為第一節『臺灣結核病流行病學及檢驗政策』課程，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.4
1.2 您認為第一節『臺灣結核病流行病學及檢驗政策』課程，上課資料編寫內容完整、豐富。	4.4
2.1 您認為第二節『臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務』課程，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.5
2.2 您認為第二節『臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務』課程，上課資料編寫內容完整、豐富。	4.5
3.1 您認為第三節『非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷』課程，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.5
3.2 您認為第三節『非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷』課程，上課資料編寫內容完整、豐富。	4.5
4.1 您認為本次『結核菌分子檢驗方法介紹』，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.6
4.2 您認為本次『結核菌分子檢驗方法介紹』，上課教材完整、豐富。	4.6
5.1 您認為本次『分子檢驗品管及注意事項』，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.5
5.2 您認為本次『分子檢驗品管及注意事項』，上課教材完整、豐富。	4.6
6.1 您認為本次『「全國結核病實驗室品質監測、人員認證與差異性比較」計畫成果報告』，講師上課講解清晰、有條理，內容完整、豐富。	4.6
6.2 您認為本次『「全國結核病實驗室品質監測、人員認證與差異性比較」計畫成果報告』，上課教材完整、豐富。	4.6
7 您認為本次研討會整體課程安排規劃完整豐富，讓您獲益良多	4.6
整體滿意度	4.5

表六、2014 年結核認可實驗室各項檢驗工時分析(單位小時)

序號	A 濃縮抹片 *3.73		B 檢體處理 *3.75		C.判 讀 *2.95	D 結核菌鑑定*9.71		結核菌藥敏 *14.26		總工 時	TB 人 力	實際件 數/人	人力 需求*	每人 平均 件數
	件數	工時	件數	工時	工時	件數	工時	件數	工時					
北 1	7,017	436	7,055	441	347	734	119	268	64	1407	1.0	587.9	0.9	685
北 2	5257	327	5030	314	247	347	56	173	41	986	1.5	279.4	0.6	697
北 3	18346	1,141	17978	1,124	884	1337	216	662	157	3522	4.0	374.5	2.1	697
北 4	30650	1,905	30820	1,926	1,515	4565	739	1,508	358	6444	5.0	513.7	3.9	653
北 5	36818	2,289	36818	2,301	1,810	2874	465	419	100	6965	4.0	767.0	4.3	722
北 6	17230	1,071	17211	1,076	846	1361	220	517	123	3336	2.0	717.1	2.0	704
北 7	26676	1,658	26667	1,667	1,311	1644	266	918	218	5120	3.0	740.8	3.1	711
北 8	35477	2,205	51537	3,221	2,534	5388	872	1964	467	9299	5.0	859.0	5.7	757
北 9	16853	1,048	18166	1,135	893	1122	182	354	84	3342	3.0	504.6	2.0	742
北 10	16342	1,016	16178	1,011	795	1251	202	559	133	3158	2.0	674.1	1.9	699
北 11	11,300	702	11,255	703	553	1,241	201	396	94	2254	1.5	625.3	1.4	682
北 12	21,307	1,325	25,939	1,621	1,275	2527	409	940	223	4853	3.0	720.5	3.0	730
北 13	27388	1,703	28139	1,759	1,384	1527	247	1527	363	5455	3.0	781.6	3.3	704
中 1	16596	1,032	16478	1,030	810	1666	270	422	100	3242	3.0	457.7	2.0	694
中 2	54009	3,358	53961	3,373	2,653	6373	1031	609	145	10559	5.0	899.4	6.4	698
中 3	27826	1,730	27680	1,730	1,361	4491	727	905	215	5763	4.0	576.7	3.5	656
中 4	18716	1,164	18494	1,156	909	1933	313	205	49	3590	4.0	385.3	2.2	703
中 5	13686	851	19090	1,193	939	194	31	74	18	3032	2.0	795.4	1.9	860
中 6	8241	512	8669	542	426	1098	178	457	109	1767	2.0	361.2	1.1	670
中 7	22238	1,382	88363	5,523	4,345	9076	1469	3582	851	13570	4.5	1636.4	8.3	889
南 1	8200	510	8441	528	415	1080	175	311	74	1701	1.0	703.4	1.0	678
南 2	5231	325	4530	283	223	665	108	99	24	962	1.0	377.5	0.6	643
南 3	15395	957	15395	962	757	1759	285	497	118	3079	1.5	855.3	1.9	683
南 4	45137	2,806	54139	3,384	2,662	5271	853	1367	325	10029	5.0	902.3	6.1	737
南 5	7645	475	10151	634	499	929	150	115	27	1786	1.0	845.9	1.1	776
南 6	8110	504	8514	532	419	940	152	146	35	1642	1.0	709.5	1.0	708
南 7	16734	1,040	16734	1,046	823	2255	365	232	55	3329	2.0	697.3	2.0	686
南 8	18335	1,140	18326	1,145	901	2950	477	372	88	3752	2.0	763.6	2.3	667
南 9	33402	2,076	33469	2,092	1,646	3102	502	1218	289	6605	4.0	967.3	4.0	692
南 10	1571	98	1571	98	77	410	66	104	25	364	1.0	130.9	0.2	589
南 11	26419	1,642	26391	1,649	1,298	4109	665	689	164	5418	4.2	523.6	3.3	665

*計算公試:人力需求=(A+B+C+D+E)/年工作日 256/日工時 8/0.8

表七、3-5 月及 6-8 月二次抽片各結核認可實驗室抹片製作品質結果

實驗室	染片方法*	抽片數** (1024)	適當大小%		適當厚度%	
			3-5 月	6-8 月	3-5 月	6-8 月
北榮	F+ZN	54	98%	100%	94%	93%
淡水馬偕	F+ZN	54	100%	94%	96%	61%
萬芳	F+ZN	54	100%	100%	80%	81%
聯醫	F+ZN	54	100%	100%	93%	87%
部桃	F+ZN	54	89%	87%	87%	80%
中山	F+ZN	54	100%	100%	87%	81%
芮弗士	F+K	54	100%	93%	93%	87%
中國附醫	F+ZN	54	100%	91%	100%	81%
成大	K	54	100%	100%	89%	83%
高榮	F+ZN	54	98%	85%	85%	81%
平均			99%	95%	90%	82%
防癆協會	ZN	52	100%	100%	100%	100%
台北慈濟	F+K	54	100%	87%	76%	65%
耕莘	K	54	100%	98%	96%	87%
新竹馬偕	K	26	100%	96%	100%	92%
台大雲林	F+ZN	52	100%	100%	100%	87%
門諾	ZN	52	88%	100%	17%	73%
部立台東	F+ZN	45	100%	100%	76%	87%
台東馬偕	F+ZN	52	100%	100%	38%	53%
台大竹東	ZN	45	98%	NA	89%	NA
部立花蓮	K	52	52%	NA	65%	NA
平均			95%	74%	98%	80%

* F+ZN: 螢光染色，疑似陽性再用加 Ziehl-Neelsen 染色方法作確認；

F+K：螢光染色，疑似陽性再用加 Kinyoun 染色方法作確認；K：

Kinyoun 染色方法；ZN：Ziehl-Neelsen 染色方法

**抽片數為一次抽片之數量，而全年兩次之抽片量相同。

NA:實驗室取消結核菌檢體處理作業，故未再抽片。

表八、第一次抽片各結核認可實驗室抹片複閱結果

實驗室	染色方法*	認可/非認可實驗室結果			major errors		minor errors		
		Positive	Scanty	Negative	HFP	HFN	LFP	LFN	QE
北榮	F+ZN	5	1	48	0	0	0	0	0
淡水馬偕	F+ZN	4	0	50	0	0	0	0	0
萬芳	F+ZN	1	3	50	0	0	0	0	0
聯醫	F+ZN	0	1	53	0	0	0	0	0
部桃	F+ZN	0	0	54	0	0	0	0	0
中山	F+ZN	3	1	50	0	0	0	1	0
芮弗士	F+K	0	0	54	0	1	0	0	0
中國附醫	F+ZN	1	1	52	0	0	0	1	0
成大	K	4	0	50	0	0	0	0	0
高榮	F+ZN	2	5	47	0	0	0	0	0
Total		20	12	508	0	1	0	2	0
防癆協會	ZN	4	0	48	0	0	0	1	0
台北慈濟	F+K	1	0	53	0	0	0	1	0
耕莘	K	3	0	51	0	0	0	1	0
新竹馬偕	K	4	0	22	0	0	0	0	0
台大雲林	F+ZN	4	1	47	0	0	0	0	0
門諾	ZN	2	2	48	0	0	0	0	0
部立台東	F+ZN	2	1	42	0	0	0	0	0
台東馬偕	F+ZN	3	2	47	0	0	0	0	0
部立花蓮	K	1	0	51	0	0	0	0	0
台大竹東	ZN	1	1	43	0	0	0	2	0
Total		25	7	452	0	0	0	5	0

第二次抽片各結核認可實驗室抹片複閱結果

實驗室	染色方法*	認可/非認可實驗室結果			major errors		minor errors		
		Positive	Scanty	Negative	HFP	HFN	LFP	LFN	QE
北榮	F+ZN	4	1	49	0	0	0	0	0
淡水馬偕	F+ZN	2	0	52	0	0	0	0	0
萬芳	F+ZN	5	2	47	0	0	0	0	0
聯醫	F+ZN	1	3	50	0	1	0	0	0
部桃	F+ZN	2	3	49	0	0	0	1	0
中山	F+ZN	1	0	53	0	0	0	1	0
芮弗士	F+K	3	0	51	0	1	0	1	0
中國附醫	F+ZN	2	0	52	0	0	0	1	0
成大	K	4	0	50	0	0	0	0	0

高榮	F+ZN	3	2	49	0	0	0	0	0
Total		27	11	502	0	2	0	4	0
防癆協會	ZN	4	2	46	0	1	0	0	0
台北慈濟	F+K			54	0	0	0	0	0
耕莘	K	0	1	53	0	0	0	0	0
新竹馬偕	K	3	0	23	0	0	0	0	0
台大雲林	F+ZN	3	0	49	0	0	0	0	0
門諾	ZN	2	0	50	0	0	0	0	0
部立台東	F+ZN	4	0	41	0	1	0	0	0
台東馬偕	F+ZN	1	2	49	0	0	0	0	0
部立花蓮	K								
台大竹東	ZN								
Total		17	5	365	0	2	0	0	0

* F+ZN: 螢光染色，疑似陽性再用加 Ziehl-Neelsen 染色方法作確認；

F+K: 螢光染色，疑似陽性再用加 Kinyoun 染色方法作確認；K: Kinyoun 染色方法；ZN: Ziehl-Neelsen 染色方法

NA: 實驗室取消結核菌檢體處理作業，故未再抽片。

表九、10 家結核非認可實驗室自評結果統計

自評內容		家數
有 ISO15189 實驗室主管訓練		8
技術主管具有分枝桿菌檢驗技術相關訓練或經歷		6
實驗室有執行抗酸菌直接抹片鏡檢		1
實驗室執行抗酸菌濃縮抹片鏡檢者為固定人員		6
實驗室執行抗酸菌培養者為固定人員		6
有採檢日期與實驗室收件日期之記錄		10
有不符合收件檢體條件訂定與處理記錄		9
離心機轉速至少可達到 3,000 g，15 分鐘		10
使用的水源種類：一次/二次或 RO 水		5
抹片陽性價數報告使用 CDC 標準		9
發出”陰性”報告，至少觀察 300 個油鏡視野		10
使用自動染片機		1
發完報告之抹片保存 3 個月		9
接種培養基	液態培養基及固態培養基	7
	LJ+Selective 7H11slant	2
	LJ 培養基	1
使用 CO ₂ 培養箱		10
培養陽性有鏡檢確認		9
培養陽性有次培養於固體培養基		2
固體培養基生長情形 觀察頻率	觀察 8 週	10
	第一週每天觀察	3
因汙染無法確認為陽性或陰性的檢體有再次進行消 化去汙染等補救措施		4
接種後之檢體有保存		6
菌株有要求代檢實驗室保存 2 年		7
人員抹片、檢體處理有授權		10
曾到初訓實驗室受訓		9
接受標準微生物操作訓練與考核		8
每天檢體處理		10
濃縮抹片染色方式	螢光染色+Kinyoun stain	1
	螢光染色+Ziehl-Neelsen stain	3
	Kinyoun stain	3
	Ziehl-Neelsen stain	3
結核菌鑑定/結核菌 藥敏外送次數	每週一次	4
	每週 2 次以上次	6

表十、認可實驗室現場品質訪視缺失與建議

A.缺失

1. SOP 已有型態與晶片結果不一致，加作晶片或 ICT，但未說明如何發報告。(芮弗士)
2. MTBC 培養陽性抹片陰性率偏高，建議將陰性片子重新染色分析，由影響因素作改善。(芮弗士)
3. 檢體處理 SOP 缺抹片製作的步驟(含風乾)。(芮弗士)
4. 抹片只有編號(流水號)缺雙重辨識，有錯誤之風險。(芮弗士)
5. 檢體處理加 NaOH 步驟，Vortex 時間不夠，建議 15-20 秒，以免離心不完全，也不能造成污染率偏高，濃縮不足。(芮弗士)
6. 試劑標示，如 PBS 標示建議至少增加有效日期。(芮弗士)
7. 分生檢體前處理與陽性鑑定、藥敏同 BSC 有污染疑慮，建議鑑定及藥敏之 BSC 與檢體處理分開。(芮弗士)
8. 培養 7000/月、抹片 1700/月、只有四個人力，可能人員在工作流程有時間壓力，請評估增加適當人力。(芮弗士)

B.建議

1. PBS 品管單建議記錄無菌記錄及棉絮試驗的結果即可，不需做 MGIT 培養(花蓮慈濟)
-

表十一、非認可實驗室現場品質訪視缺失與建議

A. 缺失

- 人員教育訓練沒有採用計畫版本。(台東馬偕)
- 人員輪調時程僅一個月，過短。(台東馬偕)
- 人員輪調前未作檢體處理能力考核。(門諾)

2. 品質指標管理

- 沒有建立品管指標閾值，且過高過低之指標均無檢討。(台東馬偕)
- 抹片陽性率、培養陽性率、L-J 污染率，104 年度指標高低落差大，均無檢討記錄。(台東馬偕)
- 污染率偏高應檢討，作業流程無菌操作之要求。(台東馬偕)

3. 檢驗流程

- 固態培養基生長情形的觀察頻率，未於培養第一週時每天觀察。(耕莘、新竹馬偕)
- 試劑未有清楚的標示，包含品名、泡製日期、人員、保存期限等。(台大雲林、北慈濟、部台東)
- 沒有建立陰性抹片複查機制，無每日進行陰性抹片複閱之執行。(台東馬偕、部台東)
- 檢體未液化完全。(台東馬偕)
- 抹片製作程序，不可將抹片預排再施做。(台東馬偕)
- 消化完檢體操作流程為製作抹片接種培養基和 MGIT，再施行下一次檢體，不可全部先製做完抹片再接種。(台東馬偕)
- 溫箱內的平板培養基要封塑膠袋。(北慈濟)

4. 文件與紀錄管理

- 檢體接種流程，製作抹片後，需加 PBS 後接種 L-J 及 MGIT、SOP 需更正。(部台東)

- TB 實驗室安全規範再加上操作注意事項、廢棄物處理、緊急應變等。(門諾)
- 外部能力試驗記錄凌亂不完整。(台東馬偕)
- SOP 不完整，沒有內部品管流程及記錄，操作 SOP 請依照 CDC 規範，由步驟到發報告，相關流程應完整。(防癆)

5.代檢實驗室管理

- 代檢實驗室未提供能力試驗結果。(門諾)
- 不了解代檢院所之操作方法學及品質評估不完整。(台東馬偕、部台東)
- 追蹤報告機制不完備。(北慈濟)

6.硬體設施與管理

- 負壓室空間設計不良(如天花板為輕鋼架，無法密閉)，負壓空間無執行年度燻蒸。(部台東)
- 沒有負壓。(防癆)
- 負壓室空間沒有進行年度燻蒸。(台東馬偕)
- 無設滅菌設備(autoclave)，不符規定。(部台東)
- 滅菌應有生物指示劑確效。(防癆)
- 乾淨與 TB 廢棄物採用同一個 autoclave，且消毒室內有飲水設備。(台東馬偕)
- 負壓室內有濕度計，但無記錄。(台東馬偕)
- BSC 應每年做檢測以維護操作者及環境安全。(防癆)
- 空間凌亂，整潔度有待加強。(北慈濟、台東馬偕)
- 溫度偏高宜改善(防癆)。

B.建議

1.人員訓練

- 對於進入負壓空間之操作人員無進行業務授權之證明。(部台東)

2. 檢驗流程

- 建議於檢體收件時，加入檢體品質記錄。(耕莘)
- 抹片製作程序要用烤片機，不需照 UV 燈。(台東馬偕)
- BSC 中操作動線需再調整，乾淨的 dropper 開封後不宜置於開放空間。(台大雲林)
- 紙箱堆放 L-J 試管、溫度二氧化碳培養恐不均勻。(防癆)
- MGIT 陰性流程改善，不要直接去污染，需在觀察 L-J，必要時才做去污染(exp、AFB 抹片陽性)。(北慈濟)
- BSC 內的抗污染紙要含消毒液。(北慈濟)
- TB 室內椅子不宜有輪椅。(北慈濟)

3. 文件與紀錄管理

- 建議 SOP 中增加抹片製作方式與乾燥時間。(新竹馬偕)

4. 其他

- 建議將穿脫流程貼於 TB 室門口。(門諾)
 - 建議在 TB 室內放一份 SOP。(門諾)
 - 建議重新評估 AFB(+)陽性檢體委外的效益，送代檢實驗室 MGIT(+) 時效與檢體委外相當，建議不需另送檢體給代檢實驗室。(門諾)
-

表十二、2012~2015 年各實驗室抹片染色方法變化

染色方法	認可實驗室				非認可(8家)
	101年	102年	103年	104年	104年
F+ZN	17	20	25	27	3
ZN	1	1	3	2	2
F+K	6	5	1	1	1
K	8	6	2	1	2

表十三、2012~2015 年各實驗室抽片複閱結果比較

年度	認可實驗室結果			major errors 件數(%)		minor errors 件數(%)			total errors 件數 (%)
	positive	scanty	Neg	HFP	HFN	LFP	LFN	QE	
101年 (3,127片)	126 (4%)	22 (0.7%)	2979	1 (0.8%)	25 (0.8%)	3 (13.6%)	19 (0.6%)	4 (2.7%)	52 (1.7%)
102年 (3,342片)	158 (4.7%)	62 (1.8%)	3122	1 (0.7%)	23 (0.7%)	0	35 (1.1%)	1 (0.5%)	60 (1.8%)
103年 (3,280片)	161 (4.9%)	55 (1.6%)	3064	0	16 (0.5%)	1 (1.8%)	21 (0.7%)	2 (0.9%)	40 (1.2%)
104年 (1,080片)	47 (4.3%)	23 (2.1%)	1010	0	3 (0.3%)	0	6 (0.6%)	0	9 (0.8%)
非認可實驗室結果									
104年 (871片)	39 (4.5%)	14 (1.6%)	818	0	2 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0	7 (0.8%)

表十四、101-104 年認可實驗室缺失數目彙總

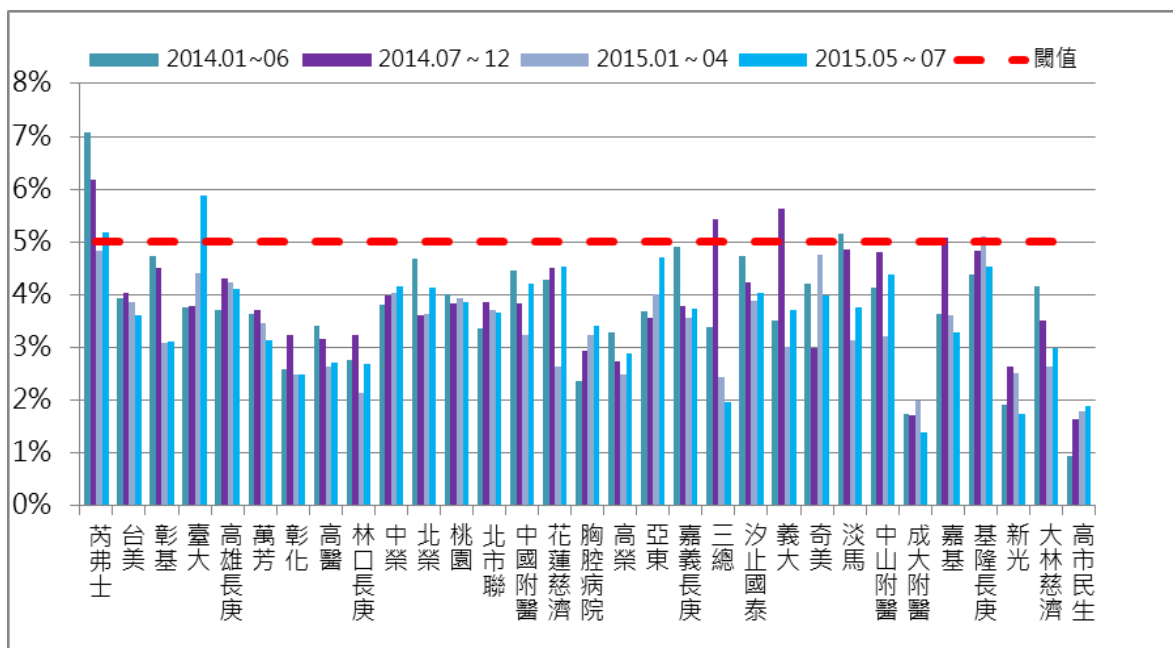
年度	無缺失	缺失(1~3 項)	缺失(≥ 4 項)
認可實驗室			
101 年(32 家)	5 家	14 家	12 家(39%)
102 年(31 家)	10 家	15 家	6 家(19%)
103 年(31 家)	10 家	16 家	5 家(16%)
104 年(5 家)	4 家	0 家	1 家(20%)
非認可實驗室			
104 年(8 家)	0 家	4 家	4 家
		耕莘 新竹馬偕 台大雲林 門諾	防癆協會 台北慈濟 部立台東 台東馬偕

表十五、IGRA 檢驗

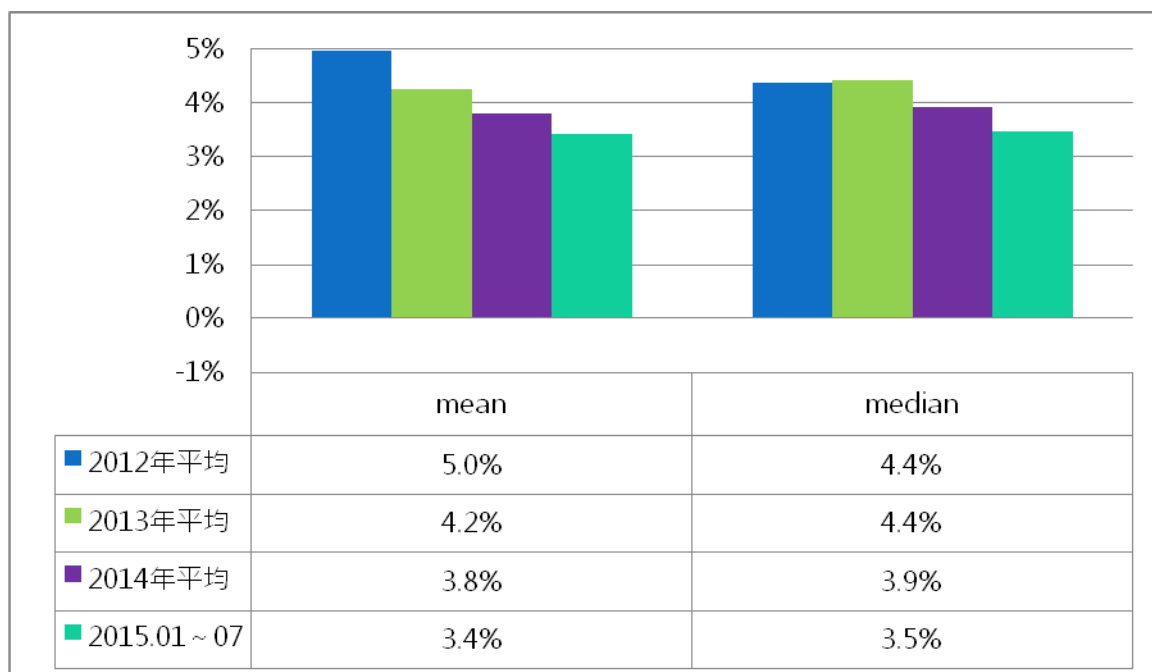
	陽性件數	總件數	陽性率
台北市衛生局	9	46	19.6%
新北市衛生局	82	205	40.0%
高雄市衛生局	40	222	18.0%
新竹湖口衛生所	47	177	26.6%
屏東九如衛生所	11	48	22.9%
連江縣	1	55	1.8%
總數	190	753	25.2%

圖一~圖三十五為 31 家結核認可及 10 家非認可實驗室各項指標的比較圖。

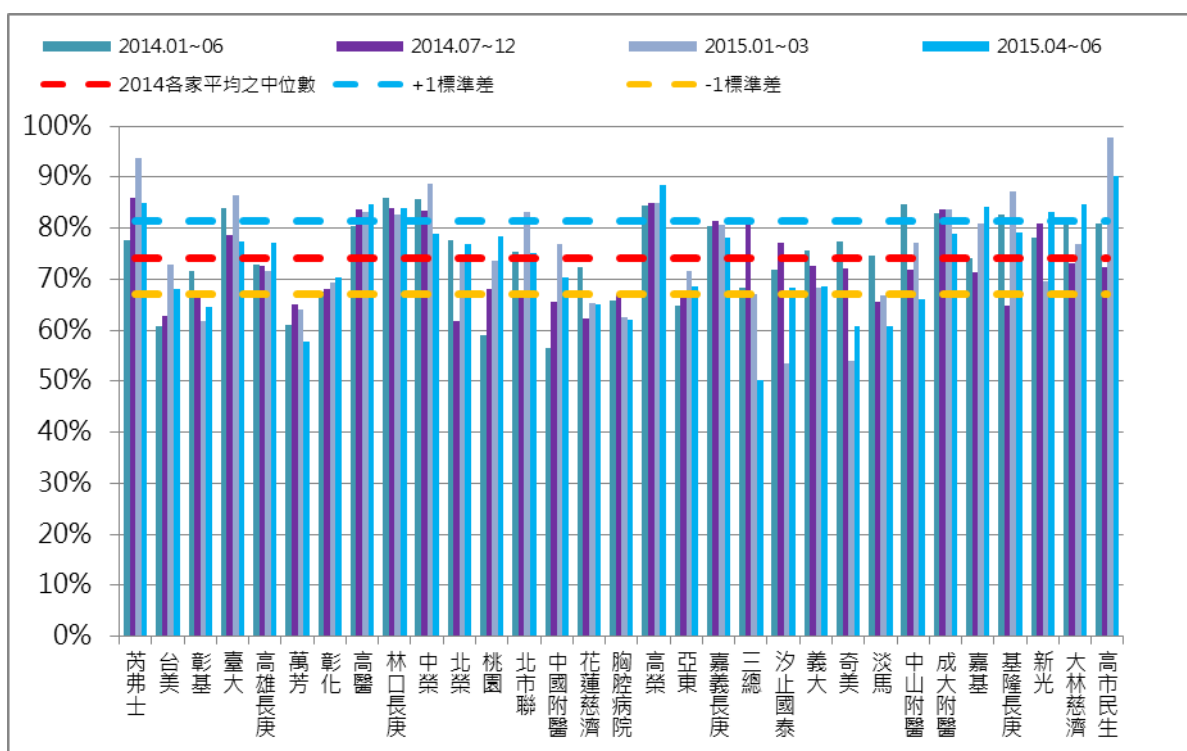
圖一、各實驗室之 LJ 污染率



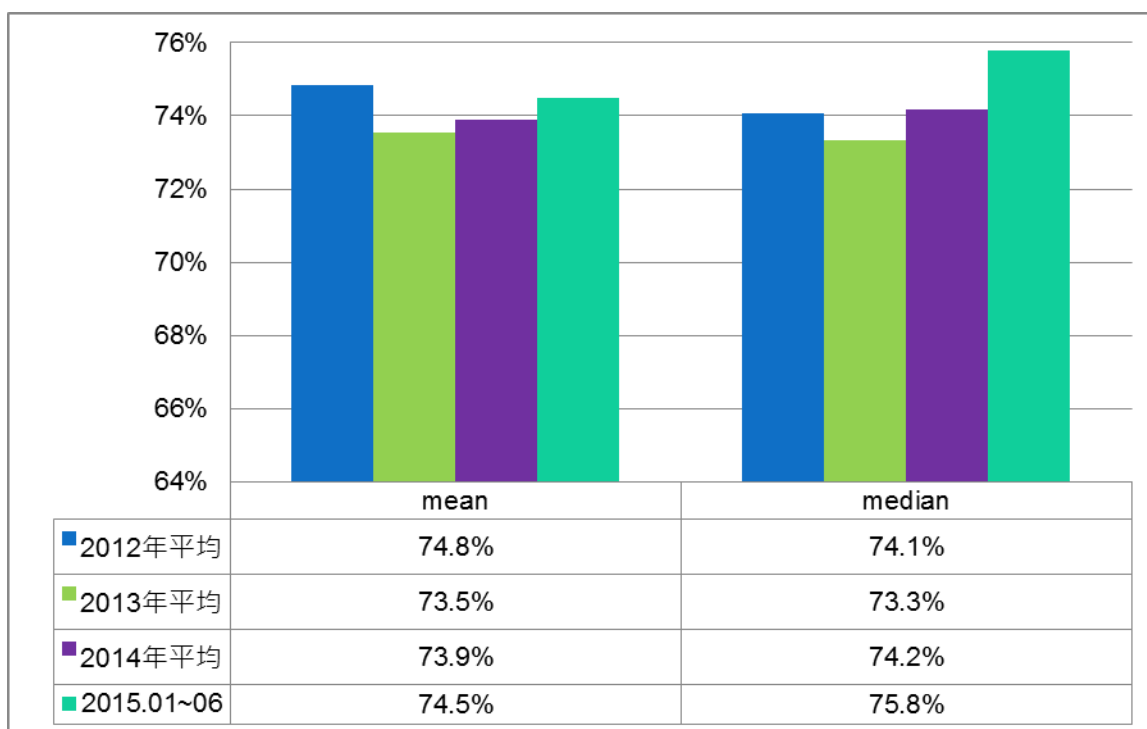
圖二、2012 年~2015 年 LJ 污染率之比較



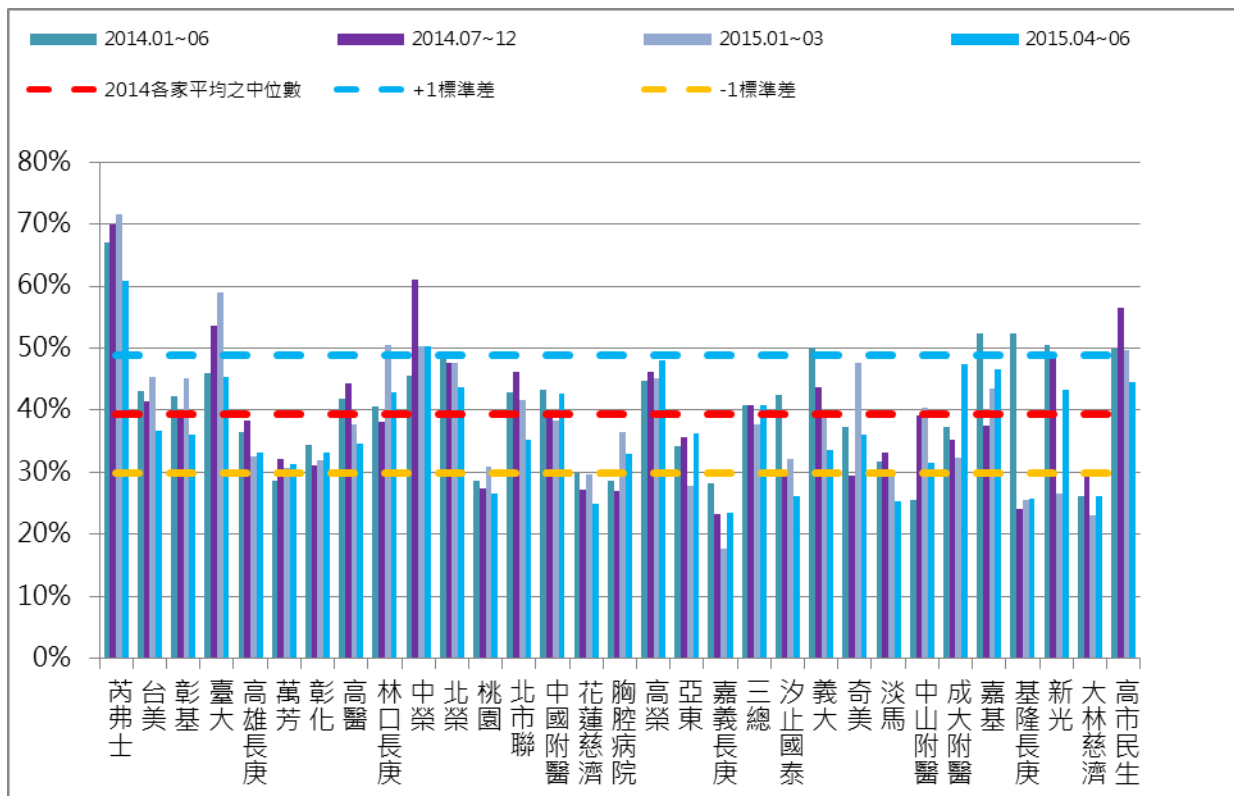
圖三、各實驗室之抹片陽性培養陽性率



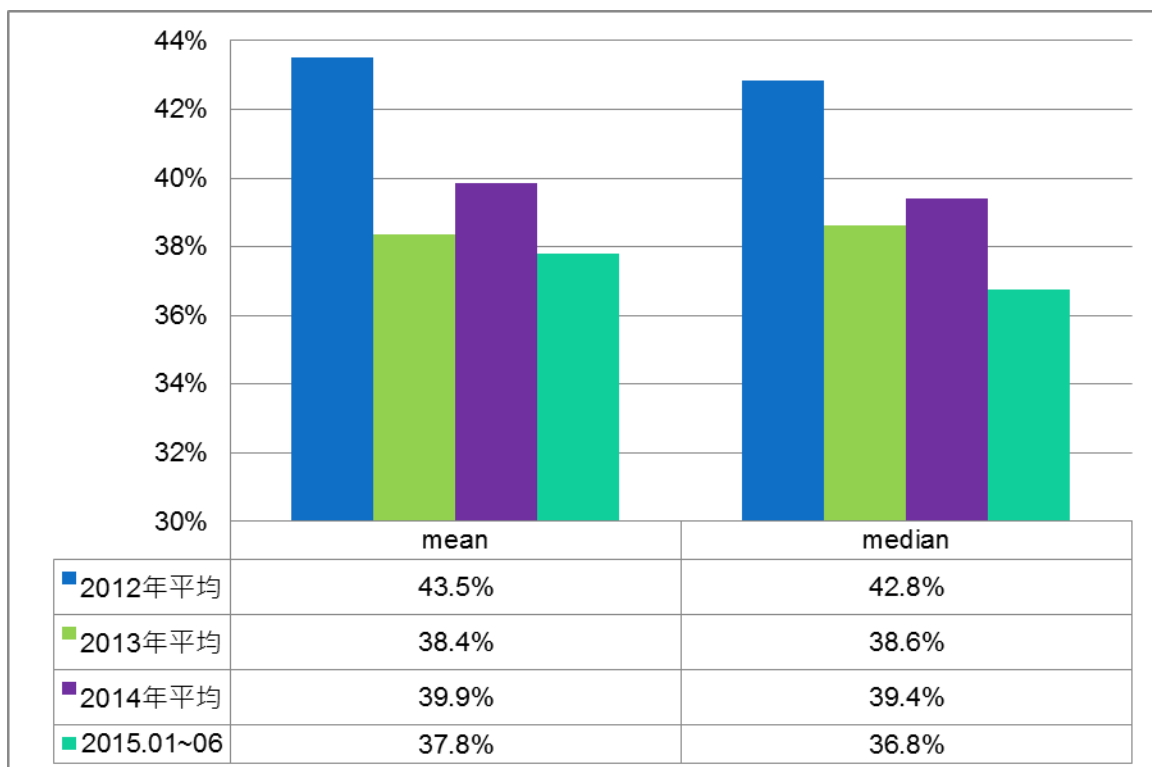
圖四、2012年~2015年抹片陽性培養陽性率之比較



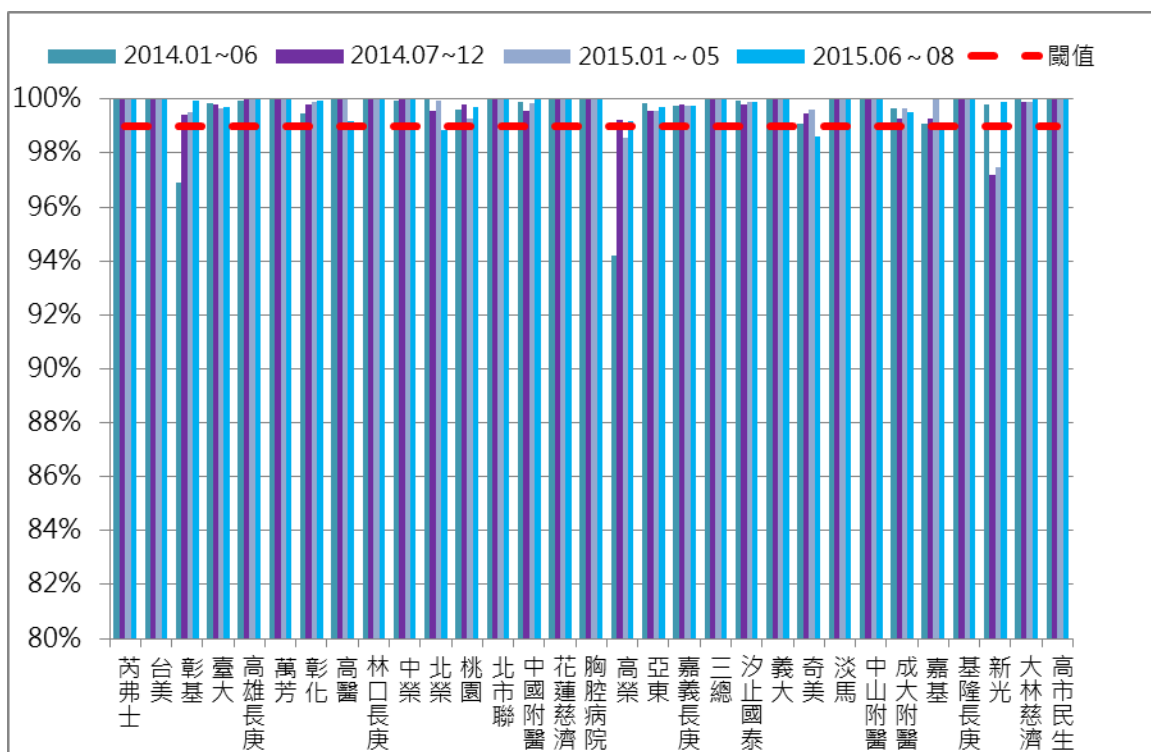
圖五、各實驗室之 MTBC 培養陽性抹片陰性率



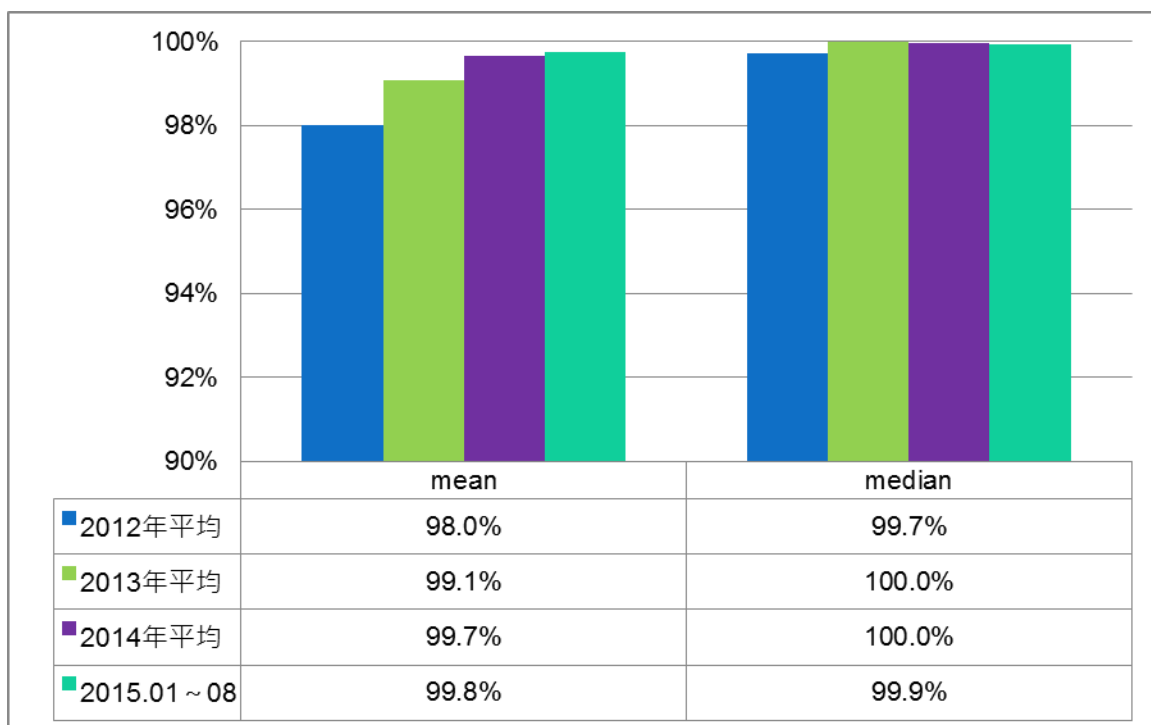
圖六、2012 年~2015 年 MTBC 培養陽性抹片陰性率之比較



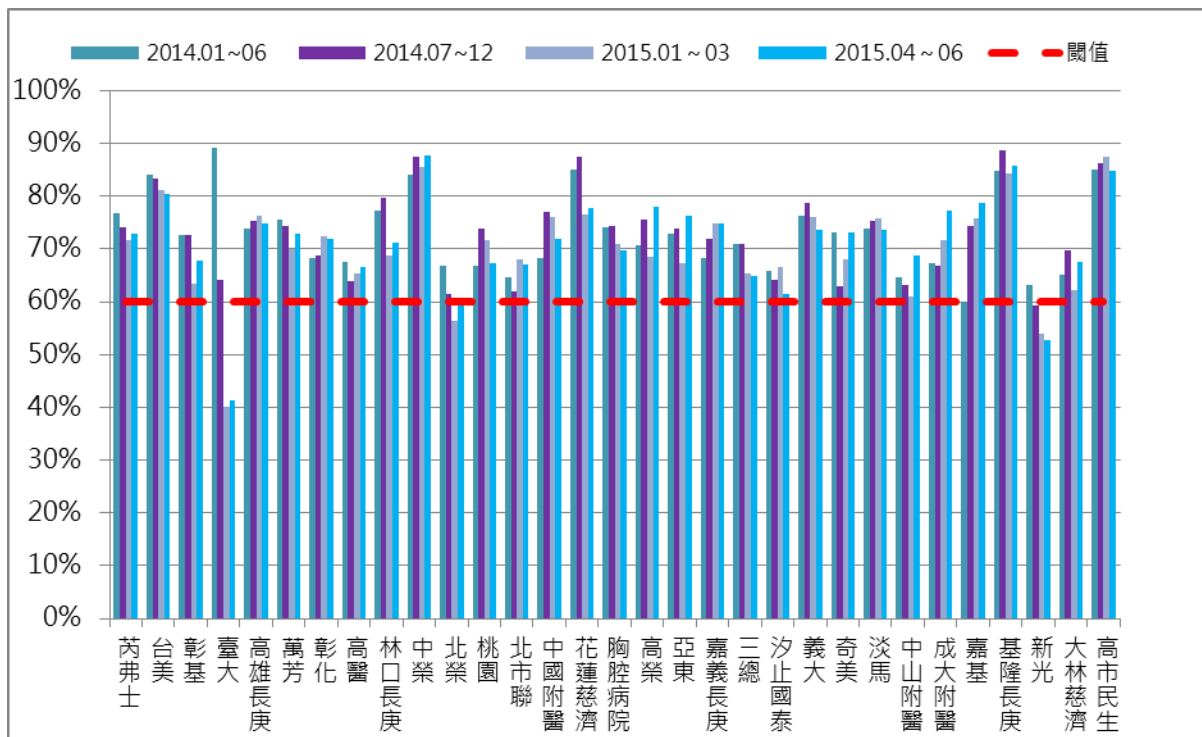
圖七、各實驗室之抹片 24 小時完成率



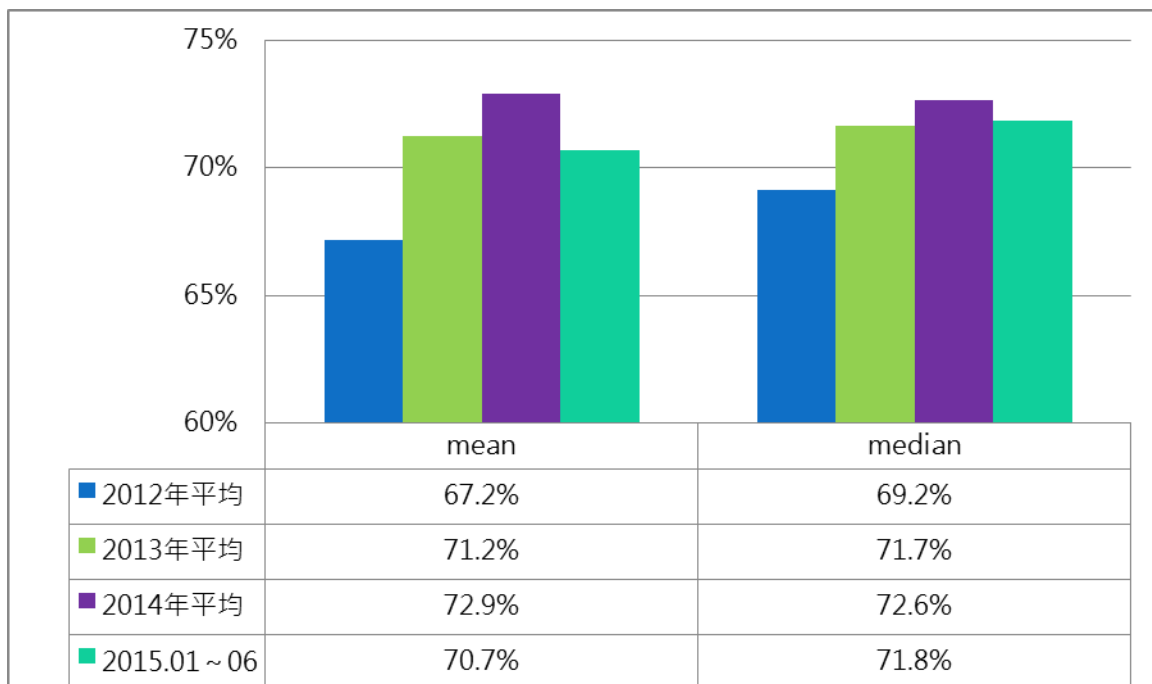
圖八、2012 年~2015 年抹片 24 小時完成率之比較



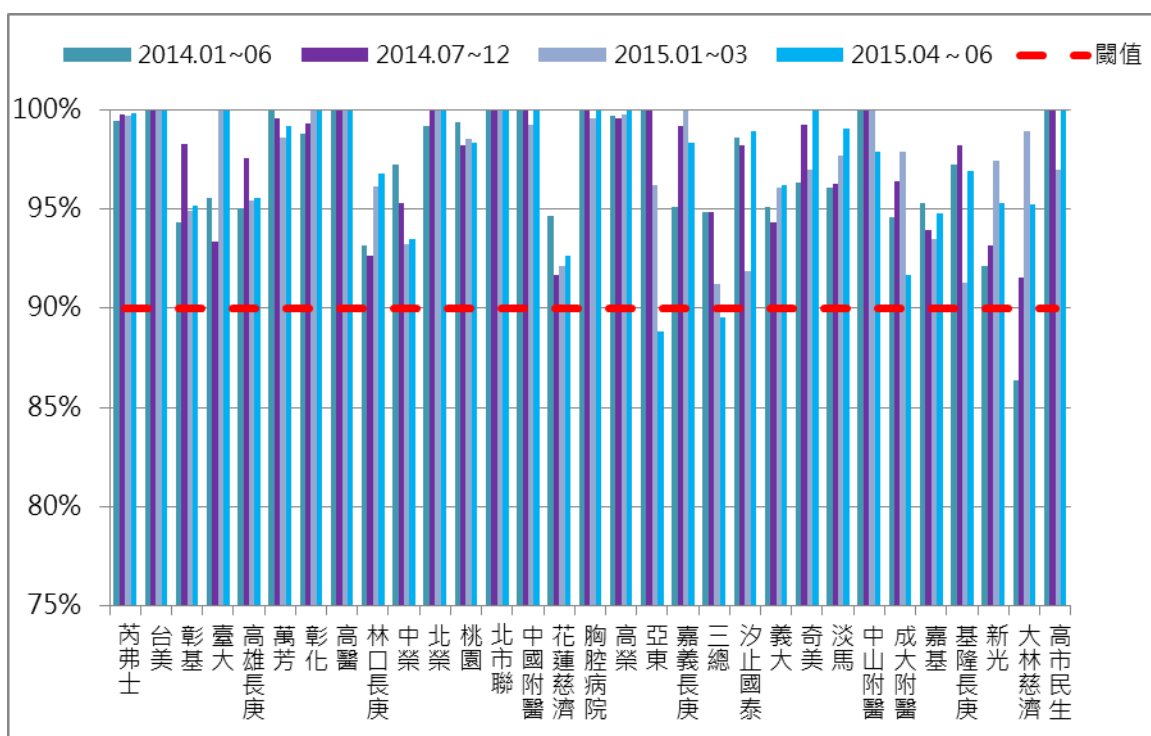
圖九、各實驗室之培養陽性報告 21 天完成率



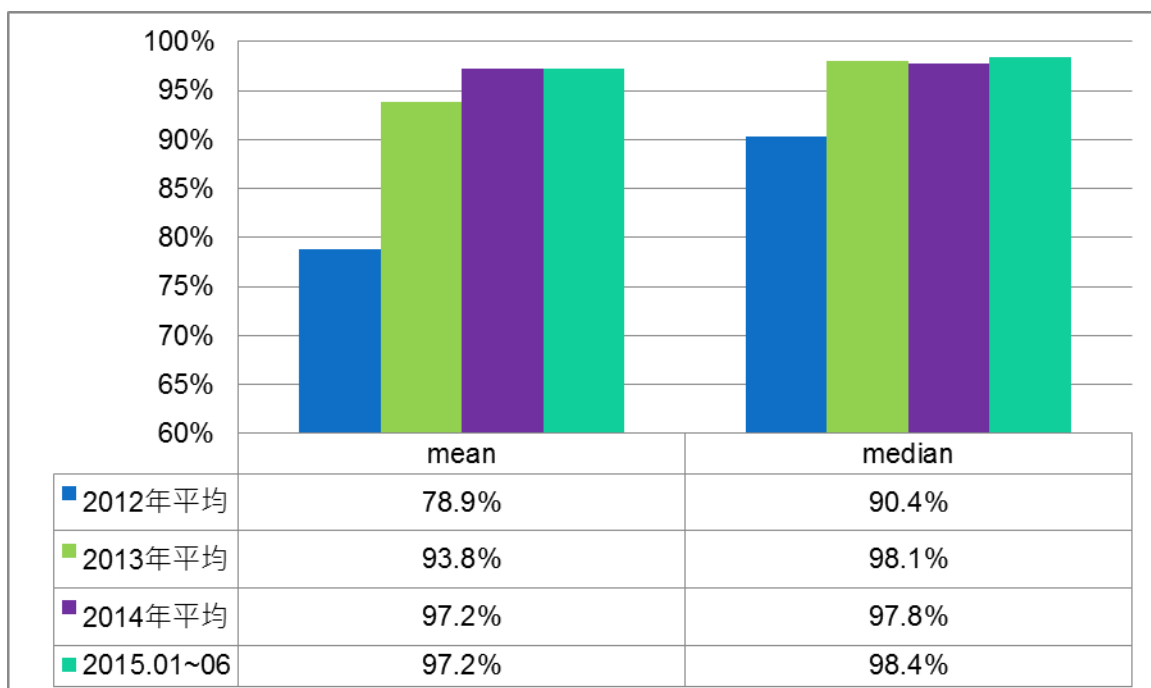
圖十、2012 年~2015 年培養陽性報告 21 天完成率之比較



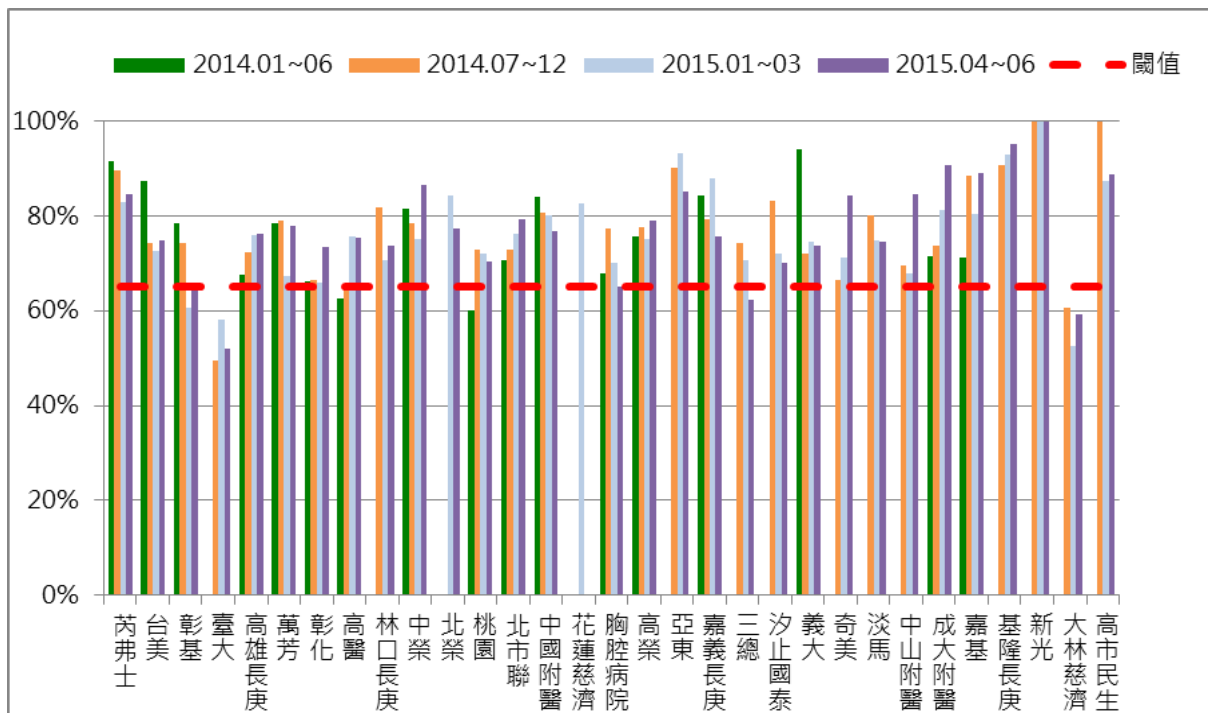
圖十一、各實驗室之 MTBc 鑑定報告 7 天完成率



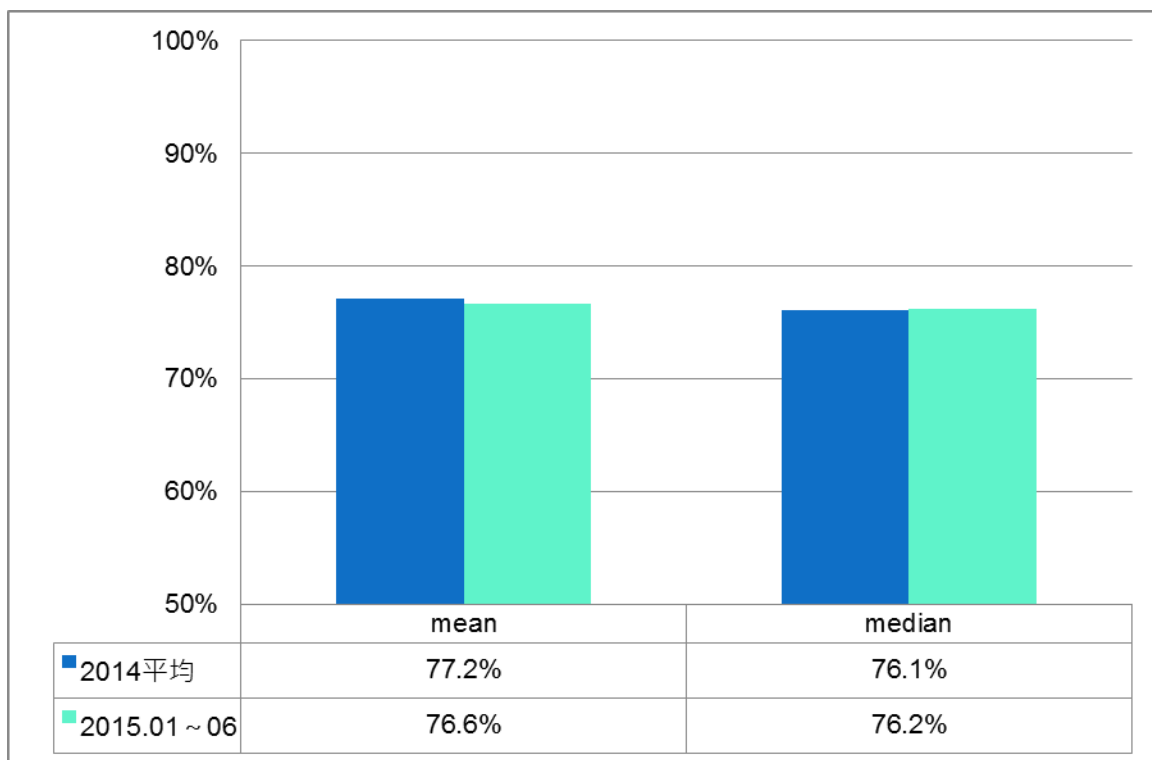
圖十二、2012 年~2015 年 MTBC 鑑定報告 7 天完成率之比較



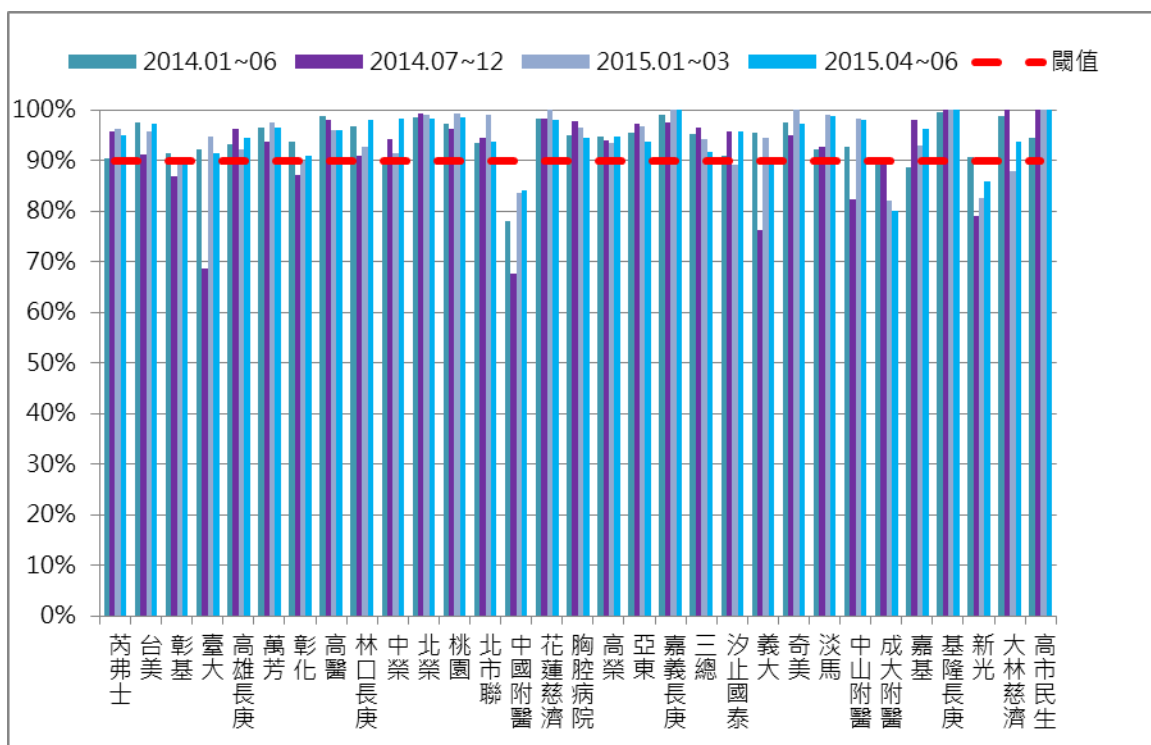
圖十三、MTBC 鑑定 28 天達成率



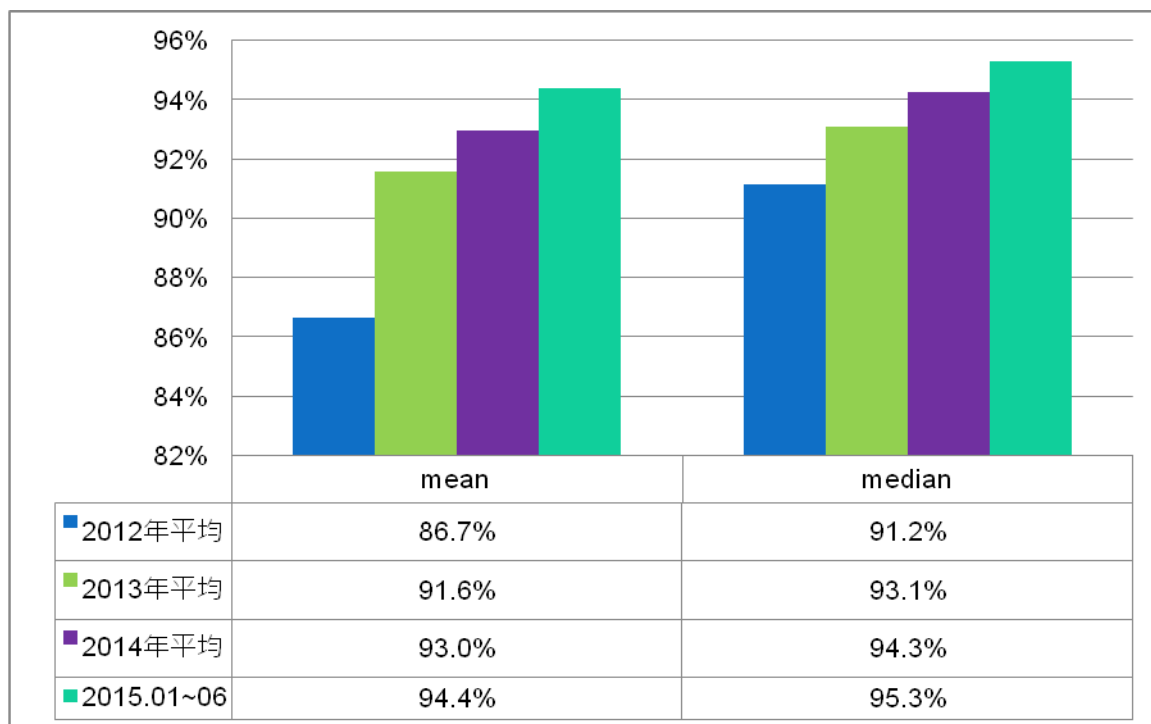
圖十四、2014 年~2015 年 MTBC 鑑定 28 天達成率之比較



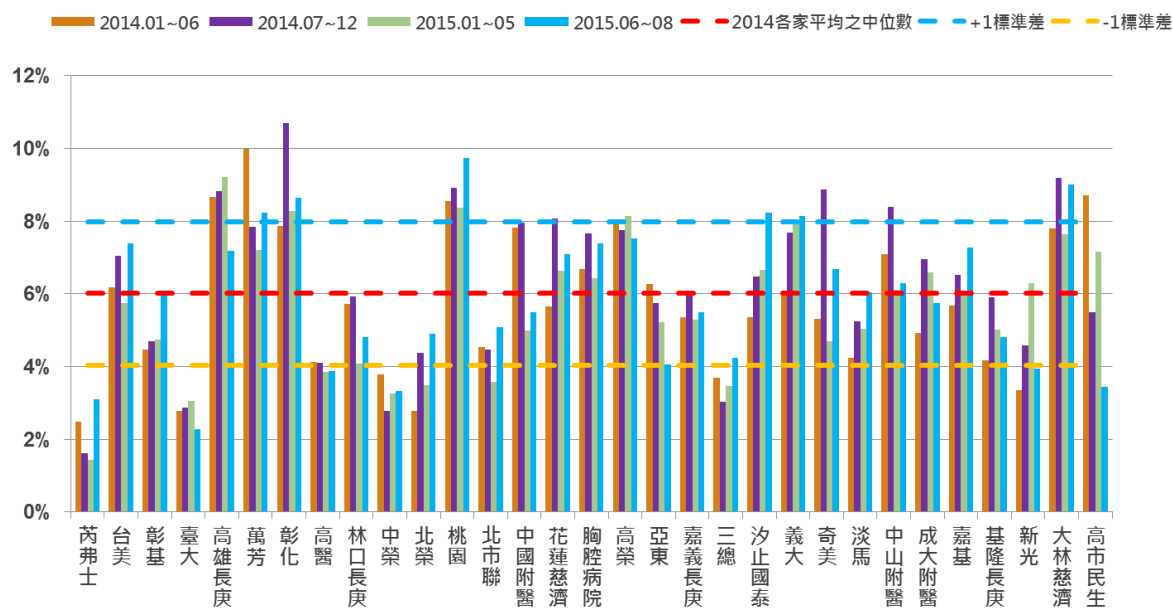
圖十五、各實驗室之藥敏 28 天完成率



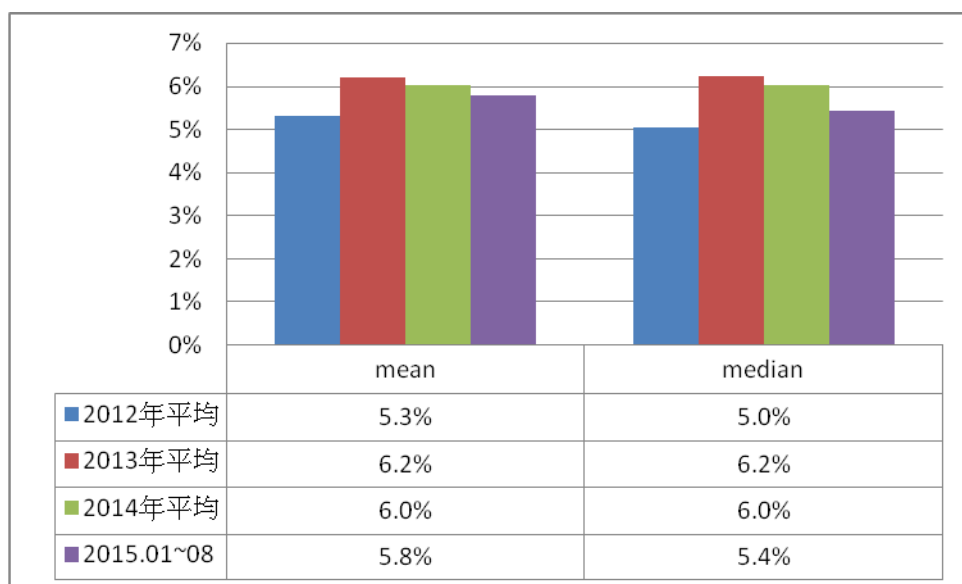
圖十六、2012 年~2015 年藥敏 28 天完成率之比較



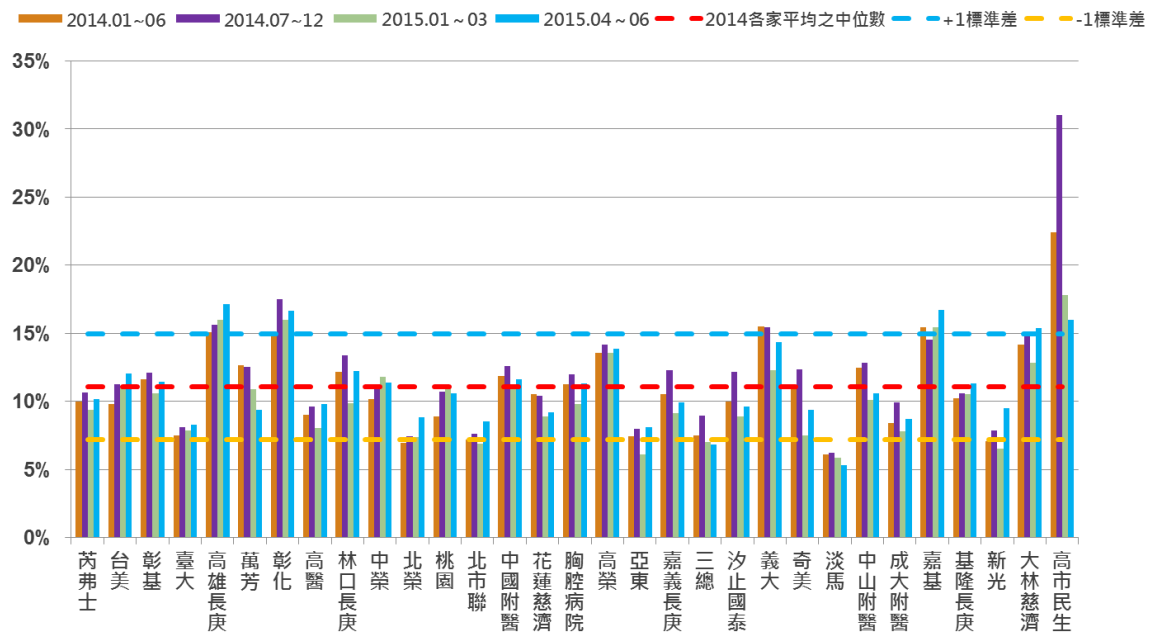
圖十七、各實驗室之抹片陽性率



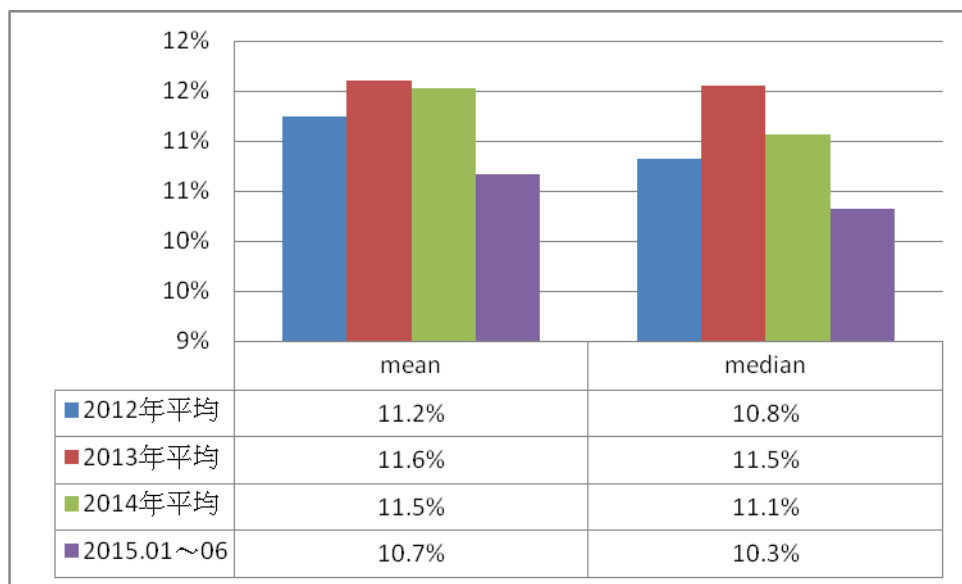
圖十八、2012年~2015年各實驗室之抹片陽性率之比較



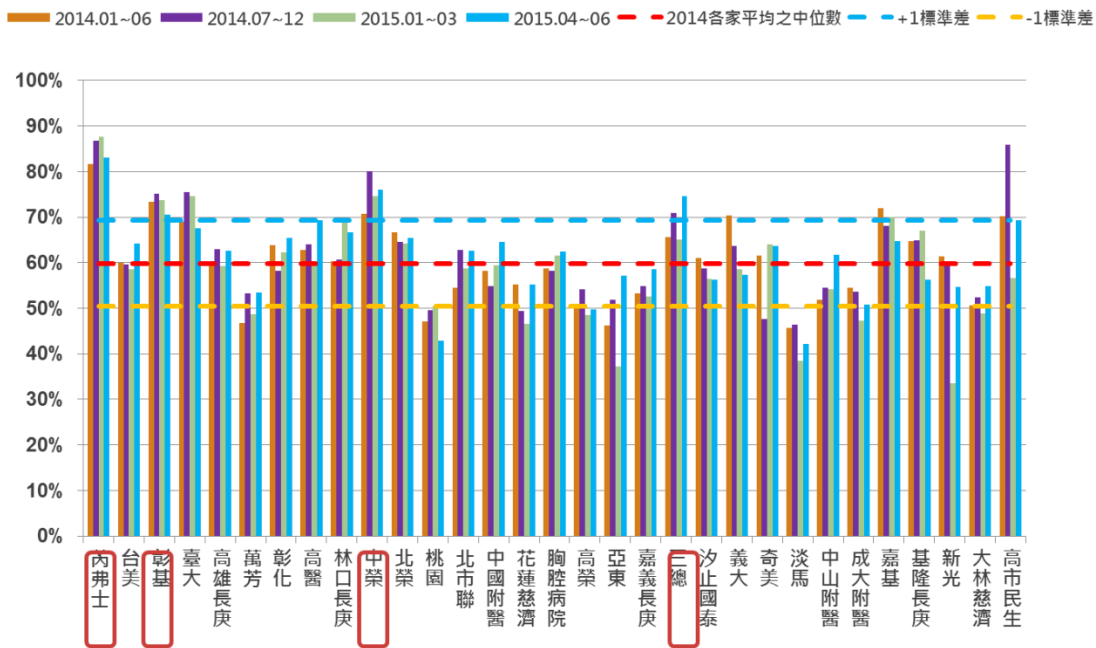
圖十九、各實驗室之培養陽性率



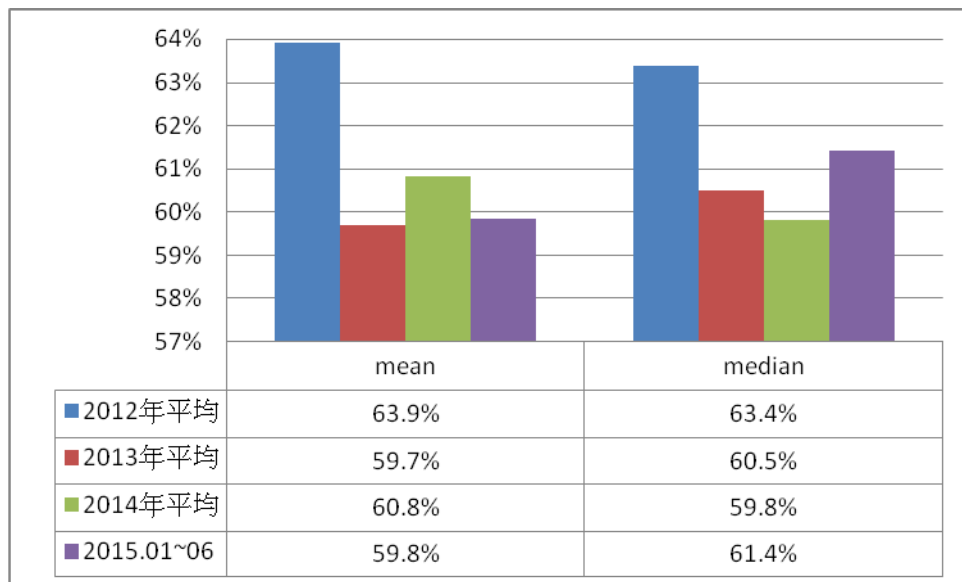
圖二十、2012年~2015年各實驗室之培養陽性率之比較



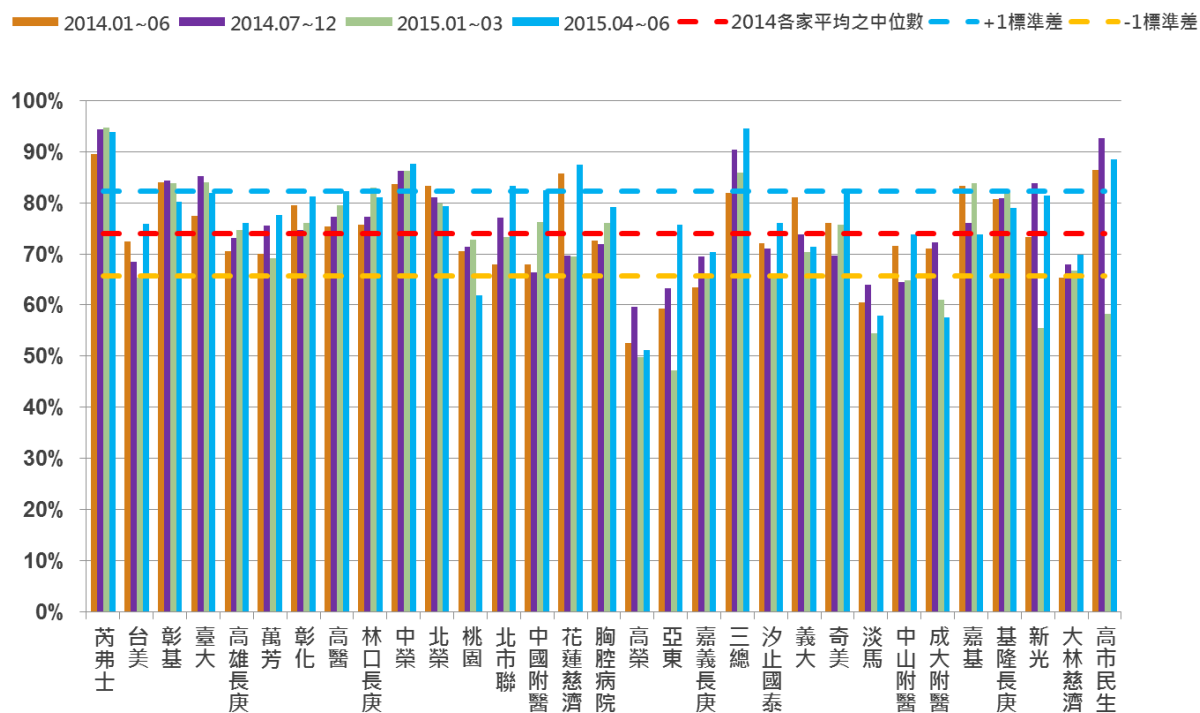
圖二十一、各實驗室之培養陽性抹片陰性率



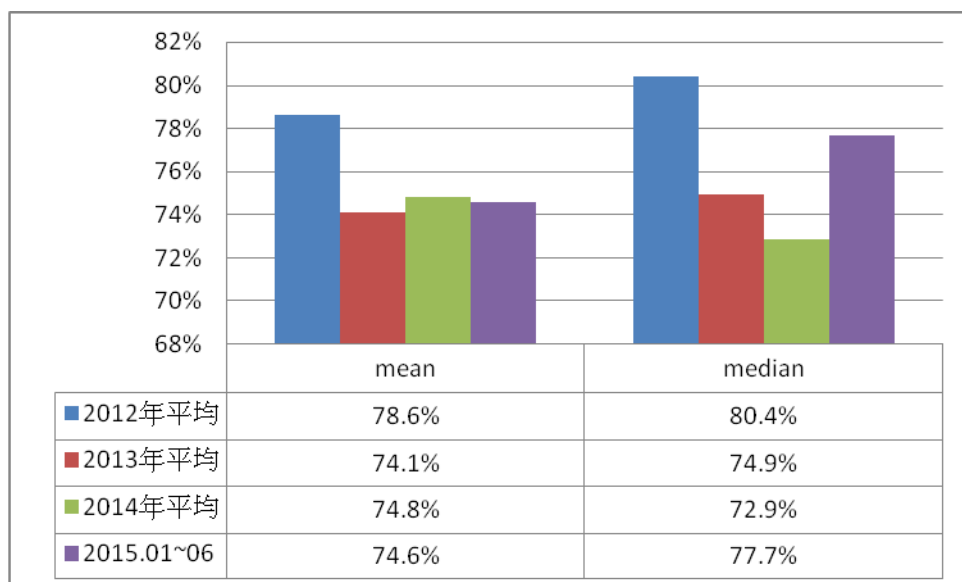
圖二十二、2012年~2015年各實驗室之培養陽性抹片陰性率之比較



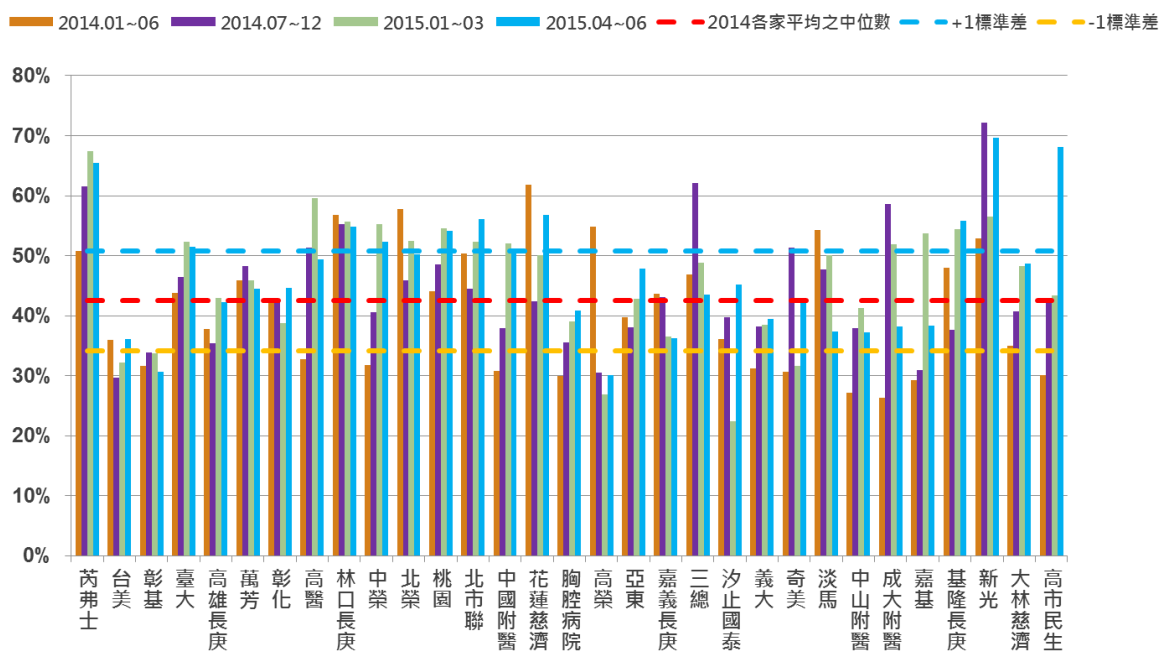
圖二十三、NTM 培養陽性之抹片陰性率



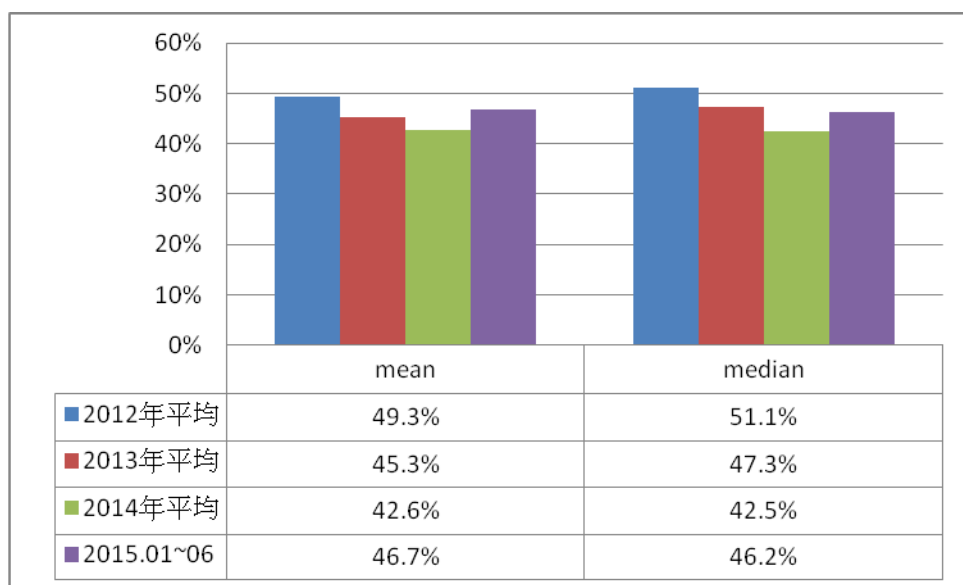
圖二十四、2012 年~2015 年各實驗室之培養陽性抹片陰性率之比較



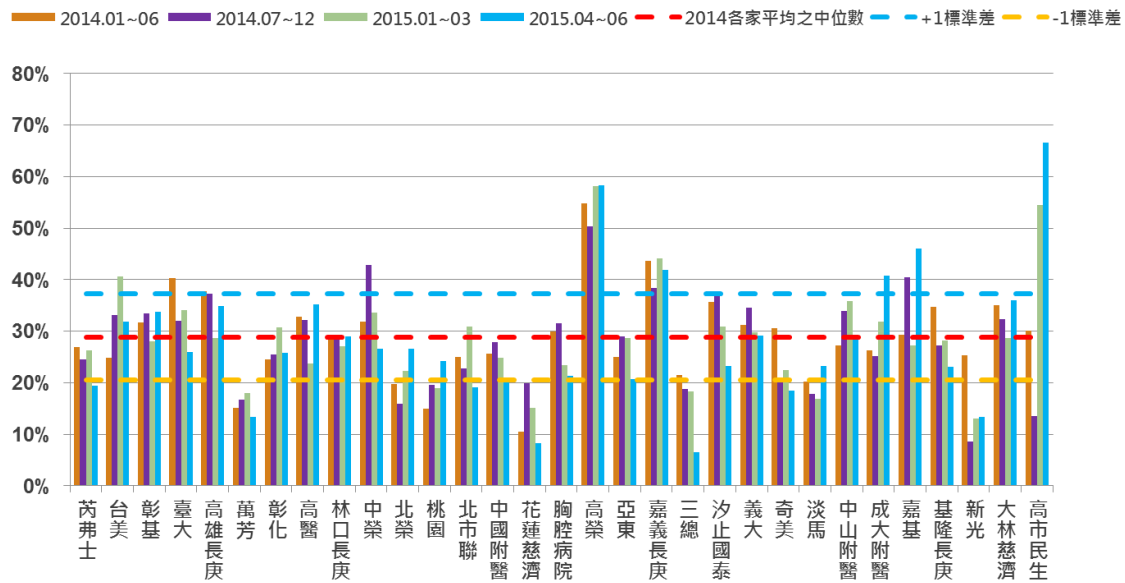
圖二十五、抹片陽性 MTBC 陽性率



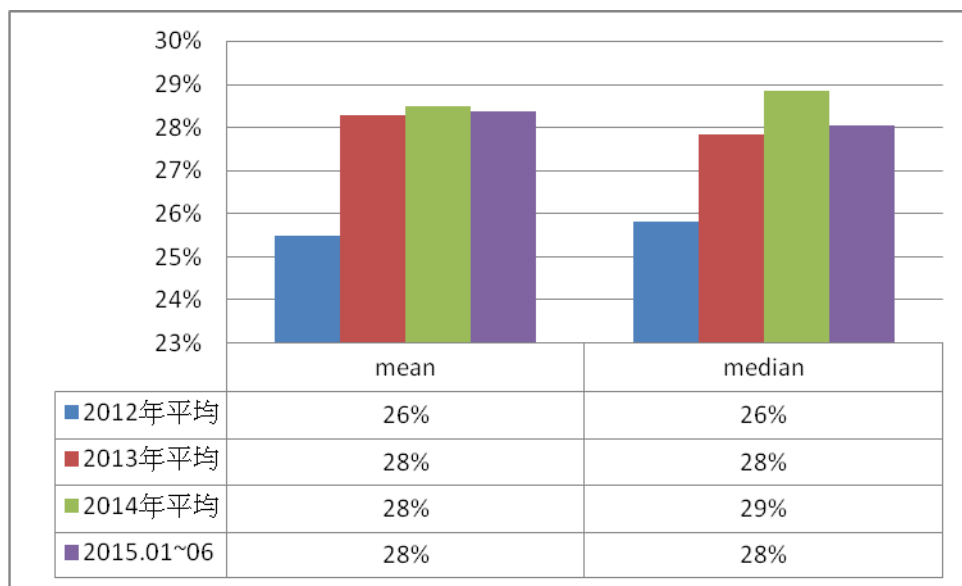
圖二十六、2012年~2015年各實驗室之抹片陽性 MTBC 陽性率比較



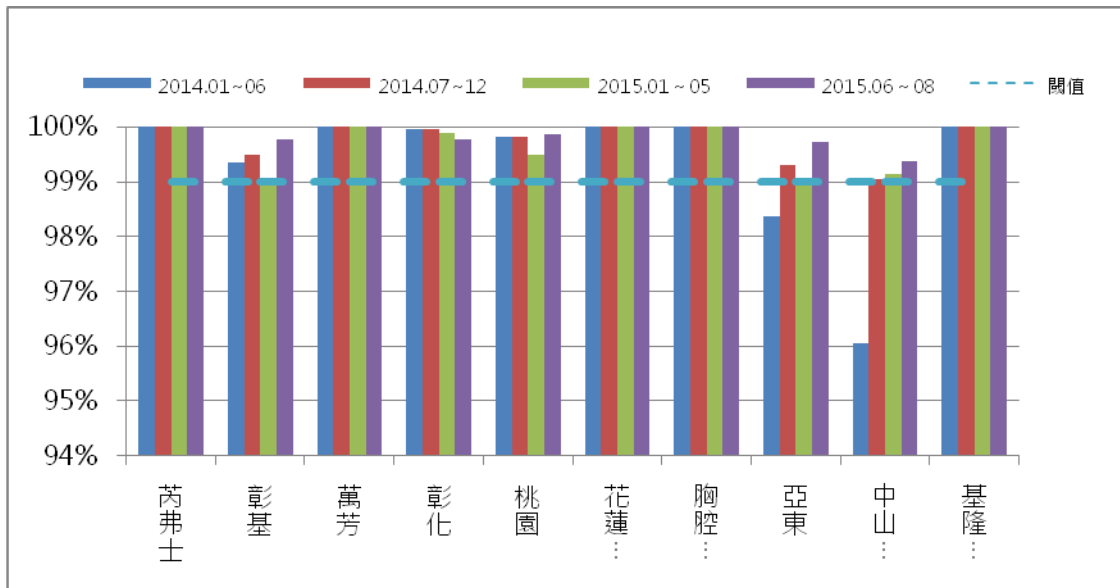
圖二十七、抹片陽性 NTM 陽性率



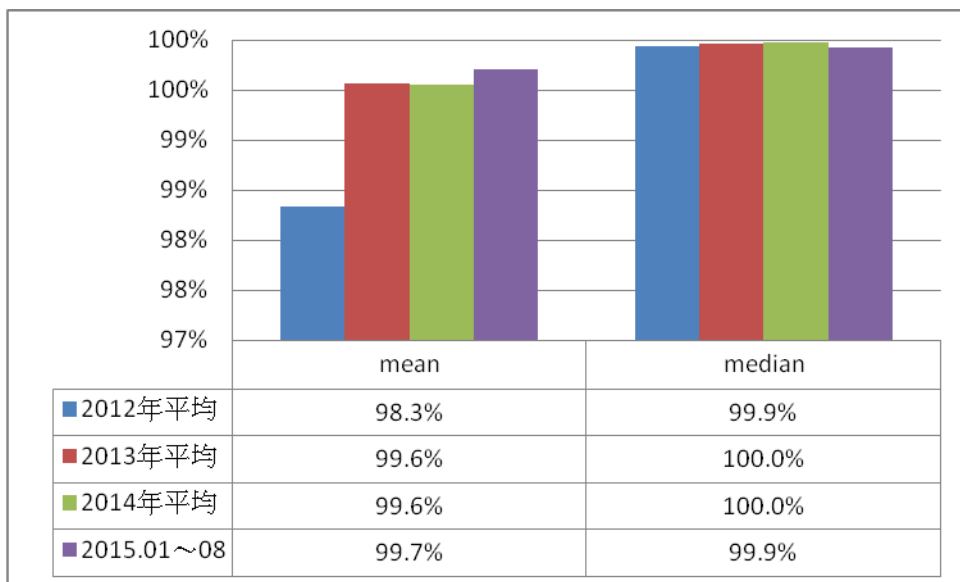
圖二十八、2012年~2015年各實驗室之抹片陽性 NTM 陽性率之比較



圖二十九、抹片或培養代檢檢體運送時間3天達成率

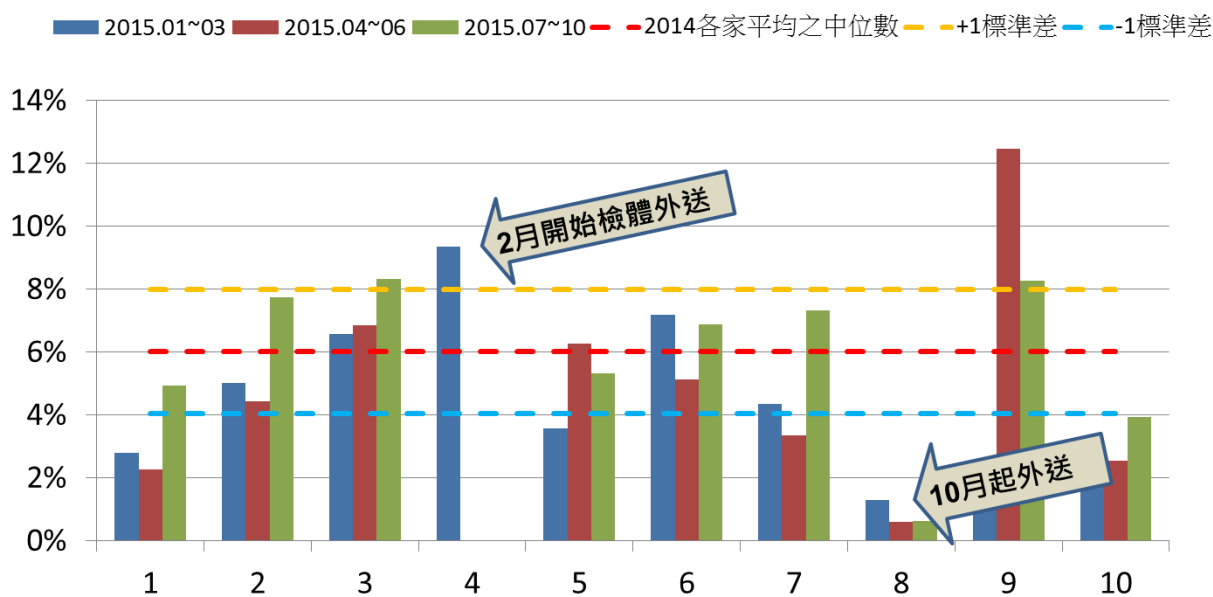


圖三十、2012年~2015年各實驗室之培養陽性抹片陰性率之比較

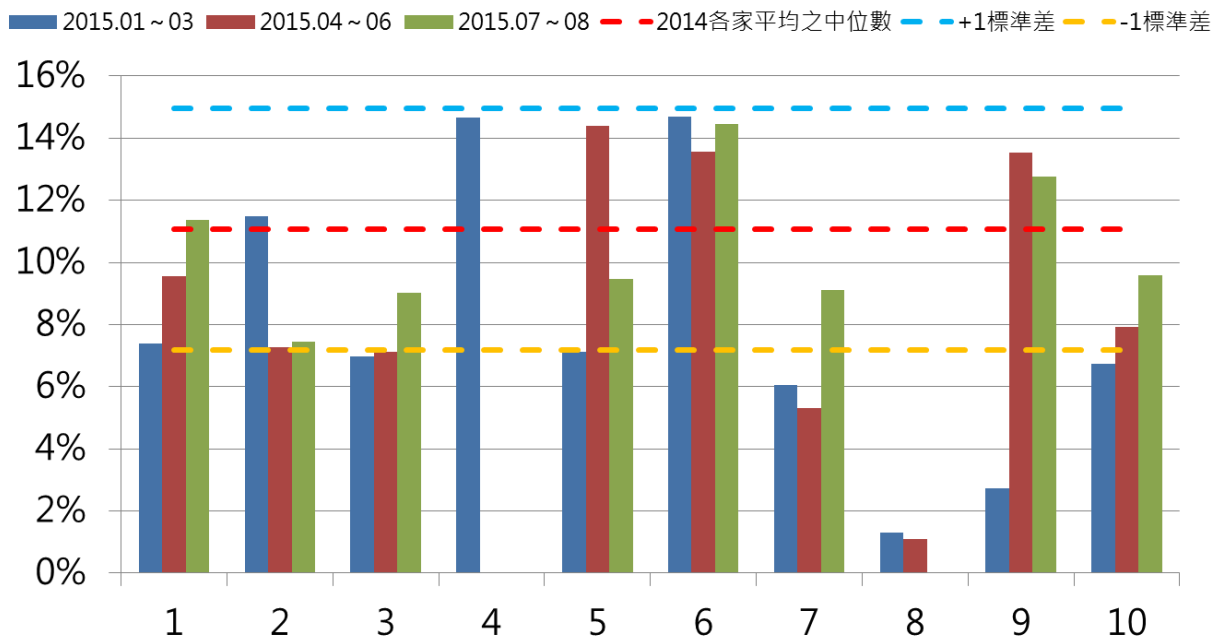


非認可實驗室核心指標

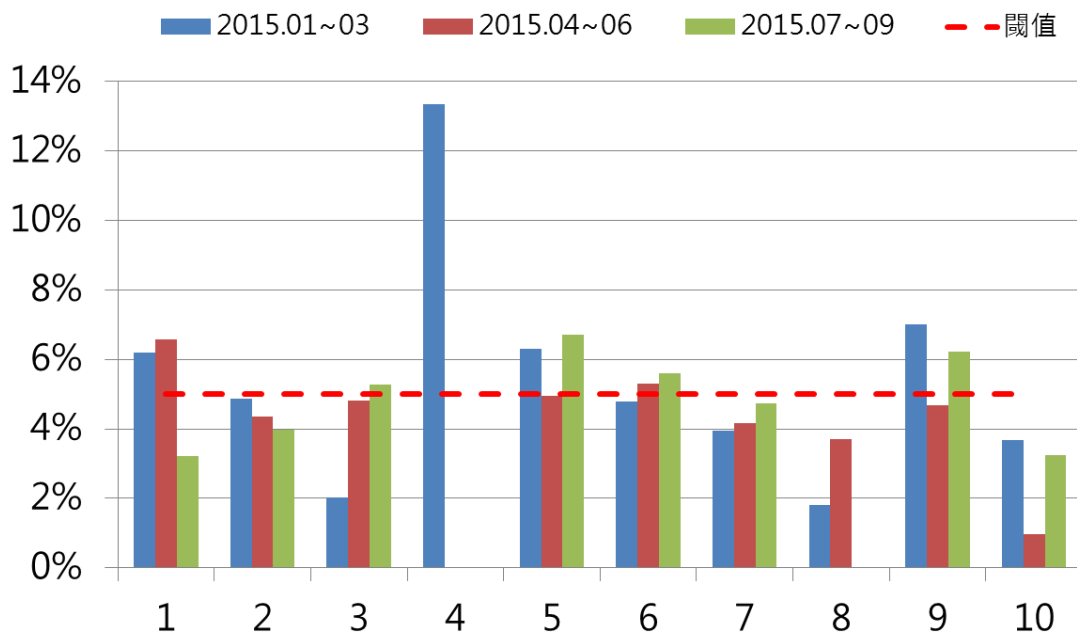
圖三十一、非認可實驗室之抹片陽性



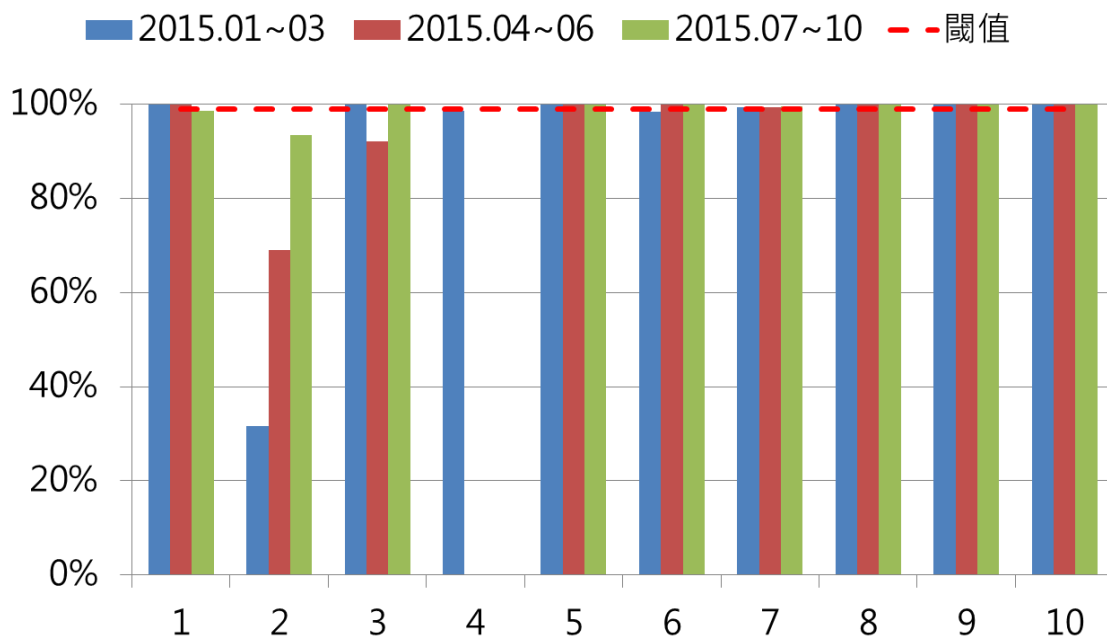
圖三十二、非認可實驗室之培養陽性率



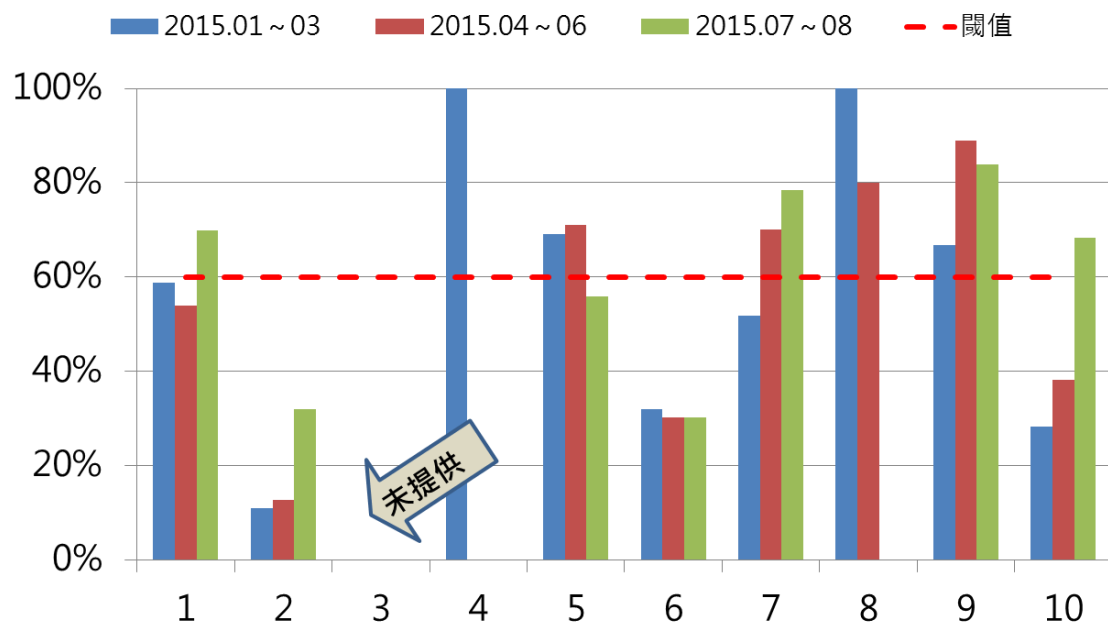
圖三十三、非認可實驗室之 LJ 初次培養污染率



圖三十四、非認可實驗室之抹片報告 24 小時達成率



圖三十五、非認可實驗室之培養陽性 21 天內達成率



附錄：研究調查問卷、法規及其他重要資料均應列為研究報告附錄。

ques-1.doc 結核病檢驗非認可實驗室自評表

ques-2.doc 結核病檢驗非認可實驗室訪視查核表

ques-3.doc 結核菌培養檢體處理之技能評估表

manual-1.doc 檢體處理及抗酸性染色抹片認證課程

manual-2.doc 抗酸菌抹片盲樣複驗程序

manual-3.doc 品質指標公式

manual-4.pdf 抗酸性染色之原理介紹

manual-5.pdf 檢體收集與處理(濃縮法)與抹片製作及染色

manual-6.pdf 抗酸性抹片之判讀與抗酸性抹片之品管與外部品管

manual-7.pdf 結核菌鑑定-ICT 方法介紹與實務運用

manual-8.pdf 台灣結核病流行病學及檢政策

manual-9.pdf 臺灣快速診斷試劑運用於診斷結核病的實務

manual-10.pdf 非結核分枝桿菌感染之流行病學和實驗室診斷

manual-11.pdf 結核菌分子檢驗方法介紹

manual-12.pdf 分子檢驗品管及注意事項

manual-13.pdf 「全國結核病實驗室品質監測、人員認證與差異性比較」計畫
成果報告