

衛生福利部疾病管制署一百零三年度科技研究發展計畫

2012 年台灣僅第三套痰檢體培養結核菌陽性之肺結核患者流行病學分析
Epidemiology of pulmonary tuberculosis patients with only the third sputum culture
yielding Mycobacterium tuberculosis — Taiwan, 2012

104 年度期末成果報告

執行機構：衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：陳昶勳

協同主持人：詹珮君、王振源、林倬睿、李品慧、陳婉青、
許建邦、鄔豪欣

研究人員：謝宛庭、陳佩伶

執行期間： 103 年 01 月 01 日至 104 年 06 月 30 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛福部疾病管制署意見 *

目錄

一、 中文摘要	3
二、 英文摘要	6
三、 研究背景	8
四、 研究目的	10
五、 材料與方法	11
六、 研究結果與討論	14
七、 結論與建議	19
八、 103 年度計畫重要研究成果及具體建議	20
九、 參考文獻	22
十、 圖表	24

一、中文摘要

研究目的：

早期診斷與及時治療乃是控制肺結核及降低傳播率的主要防治措施，一般建議在診斷肺結核疑似個案時最好是收取三套痰液，至少兩套，執行耐酸性耐色抹片檢驗。連續檢驗三套痰的診斷策略可使檢驗的敏感度提高，但同時也增加偽陽性機率及耗費更多的實驗室資源。目前世界衛生組織(World Health Organization) 推行痰液抹片檢驗套數為 2 套的策略；然而在比較查痰套數對肺結核診斷之影響的諸多文獻中，僅第三套痰液培養陽性患者之臨床特徵與流行病學之相關資料闕如。本研究針對 2012 年臺灣僅第三套痰液培養陽性患者進行回溯性分析，以了解目標族群之臨床表徵與流行病學特色，進而作為日後擬訂或修正肺結核檢驗策略之佐證。

研究方法：

以 2012 年通報至中央傳染病追蹤管理系統之結核病確診個案中，至少送檢三套痰檢體且僅第三套痰液檢體培養結核菌陽性者為研究對象，調閱個案之病歷及影像學資料，並彙整中央傳染病追蹤管理系統個案管理資訊。本研究除了以回溯性方式對個案之流行病學資料進行描述性分析，同時使用兩種預測肺結核診斷敏感度達 85%與 93%之評分系統，評估目標族群診斷的正確性。此外，以目標族群中前兩套痰液抹片皆陰性之個案與 2012 年通報肺結核培養陽性確診且至少送三套痰液檢體個案中痰液抹片任一陽性族群(族群 A)和痰液抹片皆陰性之族群(族群 B)針對性別、年紀、疾病嚴重度以及死亡率，進行分析比較。

結果：

共 373 人納入分析，其中男性 263 人(70.5%)，年紀中位數為 72 歲(範圍 13–100)，顯著高於 2012 年肺結核通報確診個案年齡中位數 65 歲($P < 0.01$)。病歷有明確記載是否有症狀者共 361 人(96.8%)，其中 299 人(82.8%)有症狀，以咳嗽最多(209 人，57.9%)，發燒(97 人，26.9%)次之。痰塗片陽性者 44 人(11.8%)。成功調閱胸部 X 光者共 343 人，其中有胸水者 106 人(30.9%)，開洞者 74 人(21.6%)，上肺葉有病灶者 67 人(19.5%)。以兩種肺結核評分量表於本研究族群，評分量表之敏感度分別下降至 40%與 62%。共 336 人(90.1%)接受治療，而因第三套痰的檢驗陽性而開始治療者共 205 人(54.9%)。共 92 人(24.7%)死亡，包含 33 名死後補通報個案。僅第三套培養陽性個案中前兩套痰液抹片陰性且有成功調閱胸部 X 光者共 337 人，與族群 B (4224 人)之性別、年齡、X 光有開洞、胸水及死亡率均無差別；而與族群 A (4412 人)相較，僅第三套痰液培養陽性族群案之年齡較大(中位數 72 歲 vs. 64 歲, $P < 0.01$)，胸部 X 光有開洞 (8.6% vs. 27.8%, $P < 0.01$)比例較低，有胸水(11.9% vs. 5.4%, $P < 0.01$)比例較高，且粗死亡率也較高(24.9% vs. 18.8%, $P = 0.04$)。但年齡校正死亡率則無差別。

結論與建議：

僅第三套培養陽性之肺結核患者之臨床症狀雖仍以咳嗽有痰等肺結核典型症狀為主，但胸部影像學表現較不典型，而此類患者年紀較前兩套痰即培養陽性且任一痰塗片陽性之族群年長，而與痰塗片陰性族群之特徵較接近，故第三套痰液檢查對於年紀較大、胸部 X 光影像不典型、以及痰液抹片皆陰性者應有較高之診斷價值。

關鍵字：台灣、結核病、培養

二、英文摘要

Background

Tuberculosis remains a major challenge for global public health. The early diagnosis of tuberculosis and prompt initiation of its treatment are essential to reduce transmission of the disease. Generally, at least two—and preferably three—sputum specimens obtained from patients suspected to have tuberculosis are necessary for diagnosis. A three-serial-smear diagnostic strategy maximizes the sensitivity of the diagnostic test but has also been correlated with both an increasing number of false-positive tests and an overloading of diagnostic resources. The World Health Organization currently advocates a 2-serial-sputum diagnostic strategy. Studies comparing two-serial-sputum tests and three-serial-sputum test seldom mention the clinical characteristics and demographics of tuberculosis patients confirmed by a positive culture on the last of three consecutive sputum tests. Our study was retrospectively designed to describe the clinical features and epidemiologic characteristics of these patients.

Methods

We conducted a retrospective study of pulmonary tuberculosis patients confirmed by positive culture on the last of three consecutive sputum samples. Any and all of these patients were enrolled from the national tuberculosis registry from 2012 onwards. Medical records and radiographs were reviewed to identify demographics, symptoms, comorbidities, treatment conditions and prognosis of the enrolled patients. Descriptive analysis was performed and two scoring systems for the diagnosis of TB—providing 85% and 93 % sensitivity, respectively—were used as evidence for the diagnosis of the enrolled patients. We also compared the enrolled patients with smear-positive (group A) and smear-negative (group B) pulmonary tuberculosis patients confirmed by positive culture on the first two of three consecutive sputum samples based on gender, age, severity of tuberculosis, and mortality.

Results

A total of 373 patients were enrolled. 70.5% were male, with a median age of 72 (range 13 – 100), which was significantly older than tuberculosis patients reported in 2012 ($P < 0.01$). Among 361 patients with symptoms

recorded in charts, 209 (57.9%) patients had cough and 97 (26.9%) had fever. Only 11.8% of patients were smear-positive. For the 343 patients with chest radiographs available for review 106 (30.9%) had pleural effusions, 74 (21.6%) had cavities and 67 (19.5%) had lesions of the upper lobes. Amongst this population, the sensitivity of the two scoring systems decreased to 40% and 62%, respectively. Among 336 (90.1%) patients who received anti-tuberculosis therapy, 205 (54.9%) patients received treatment based on a positive third sputum sample. Compared to the patients in group A (n = 4412), the enrolled patients were significantly older (median age 72 vs. 64 years, $P < 0.01$) and had a higher proportion of pleural effusion (11.9% vs. 5.4%, $P < 0.01$), a lower proportion of cavities (8.9% vs. 27.8%, $P < 0.01$) and a higher crude mortality rate (24.9% vs. 18.8%, $P = 0.04$). However, no significant difference was observed between enrolled patients and patients in group B (n=4224). After adjusting for age, there was no significant difference for mortality among these three groups.

Conclusions

The radiographic presentations of pulmonary tuberculosis patients with a positive culture on the last of three consecutive sputum samples were not typical, and the patients themselves were older than smear-positive pulmonary tuberculosis patients confirmed by positive cultures on the first two of three consecutive sputum samples. That being said, patients with a positive culture on the last of three consecutive sputum samples were similar to smear-negative pulmonary tuberculosis patients confirmed by positive cultures on the first two of three consecutive sputum samples. Hence, the third sputum sample might be useful in the differential diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis among elderly patients.

Key words: tuberculosis, culture, Taiwan

三、研究背景

結核病仍是全球公共衛生主要挑戰之一，特別是在亞洲及非洲地區。雖然隨著醫療科技的進步，新的分子生物診斷技術也已問世 [1-2]，但由於操作簡易，價格低廉而無須昂貴檢驗器材、品質相對穩定等因素，抗酸性痰抹片顯微鏡檢驗在許多資源相對不足地區以及許多開發中國家仍為肺結核之主要診斷工具 [1,3]。目前美國疾病管制中心(US Centers for Disease control and Prevention) [4]以及國際肺結核照護標準(International Standard for TB Care) [5]建議對疑似肺結核感染之患者採取 3 套痰液抹片檢驗。依據 2007 年一篇針對 37 個不同國家或地區的研究進行系統性回顧之文獻顯示，平均約 85.8%的患者第 1 套痰即為陽性，第 2 套痰增加檢出約 11.9%，第 3 套痰則增加 3.1% [6]。其他研究相關議題之文獻研究結果顯示第 3 套痰增加之肺結核檢出率約為 0.7-7.2%之間[7]。因此世界衛生組織曾提出對於痰液抹片檢驗網絡有適當外部評核機制的國家，可將 3 套痰液檢驗減為 2 套[8]。

目前台灣對於懷疑罹患肺結核之患者送驗痰液檢體之套數建議至少 2 套，最好為 3 套，並且至少有 1 次為清晨之痰液檢體 [9]。台灣肺結核初查個案之查痰率自 2002 年配合防治政策推動以來應已達理想目標，以 2010 年 1 月 1 日至 12 月 31 日間結核病後送代檢網之檢體與法定傳染病通報系統之通報個案交叉比對，分析確診肺結核個案 12,903 人通報時之查痰情形，有執行初次塗痰檢驗者有 12,799 人，整體查痰率為 99.2%。而就確診肺結核初次查痰套數分析，整體驗 3 套痰比率為 94.9% (12,251 人)。在以「有驗完整 3 套且有明確結果者」為黃金標準(Gold standard)下，分析「確診塗陽肺結核」個案(4,634 人)在不同驗痰套數結果為陽性之敏感度，檢驗 1 套痰者其塗片陽性(3,556 人)之敏感

度為 76.7%，驗第 2 套痰者才陽性(690 人)其累積敏感度增加 14.9%，驗第 3 套痰者才陽性(388 人)之敏感度則增加 8.4%。而依結核菌培養陽性確診之肺結核個案(8915 人)分析，檢驗第 1 套痰結核菌培養陽性(7,484 人)之敏感度為 83.9%，驗第 2 套痰者才陽性者(945 人)其累積敏感度增加 10.8%，驗第 3 套痰者才陽性(486 人)之敏感度則增加 5.5%。

以上結果顯示我國第 2 或第 3 套才痰陽之患者比率與國外文獻報告略有差異，而此類文獻多屬如印度半島、非洲等同為肺結核高盛行率之國家或地區之研究[3,7]，似乎不能僅以盛行率不同解釋這些差異，可能還受到痰液採檢品質、合約實驗室或代檢網之檢驗技術、以及此類患者本身特質之因素等等影響。國外探討驗痰套數對於肺結核診斷之文獻中鮮少針對此類族群之患者做進一步之分析與描述，故此類患者是否有不同之臨床表徵或特色，值得進一步探討。因此本研究擬針對 2012 年通報至中央傳染病追蹤管理系統之結核病確診病患中，僅第三套痰液培養結核菌陽性之族群世代做一回溯性研究分析，了解其流行病學與臨床特徵。另選取其中最可能因未留第三套痰檢驗而喪失診斷之族群，即前兩套痰檢體塗片皆陰性之個案，與同年通報至中央傳染病追蹤管理系統之肺結核確診者中留取三套痰且前兩套痰液檢體即培養陽性之個案進行人口特徵之分析比較，以做為疾病管制署日後研擬個案診斷與檢驗策略之參考。

四、研究目的

本計畫的研究主旨為瞭解僅第三套痰培養陽性之肺結核確診病患其流行病學與分析臨床表徵，以做為未來個案診斷與檢驗之策略研擬參考。

五、材料與方法

1. 研究對象

收案對象須同時符合以下條件

- (1)2012年通報至中央傳染病追蹤管理系統之結核病確診患者
- (2)至少送檢三套痰檢體
- (3)僅第三套痰液檢體培養結核菌陽性。

2. 研究方法:

本研究為一以2012年1月1日至2012年12月31日通報至中央傳染病追蹤管理系統結核病個案世代之回溯性研究。

3. 資料收集

● 研究個案資料取得

A. 自中央傳染病追蹤管理系統中，取得符合收案條件者之清冊，並經過資料欄位整理及譯碼後，欄位分類如下：

- (1) 人口學變項：包括性別、出生年月日、居住縣市等
- (2) 診斷及照護院所資料：包括通報建檔日期、通報院所、後續照護院所等
- (3) 資料庫中個案管理資訊：通報記錄(含初痰檢驗、胸部 X 光檢查等)結核病治療痰追蹤複查記錄、都治紀錄、抗藥性記錄、完治或銷案情形等。若中央傳染病追蹤管理系統之痰液檢體順序與病歷記載不一致，則依病例記載之順序為準；若病歷無明確記載痰液收取順序，則依中央傳染病追蹤管理系統所登錄之順序為準。

B. 調查病歷資料：依照符合定義之個案向通報或照護院所調閱個案之病歷及影像學資料，並收集下列資料：

(1) 病患之年紀、性別、職業、是否飲酒、抽菸。

(2) 潛在性疾病是否包含：

糖尿病、免疫功能不全患者、癌症病人、慢性 B 型或 C 型肝炎病史、慢性阻塞性肺部疾病、痛風、免疫系統相關疾病、心血管疾病以及腎衰竭病人。

(3) 病患臨床資料：結核病胸部 X 光侵犯程度、痰液檢查結果與日期、藥物敏感性試驗結果；其中影像學資料將委由兩位獨立之胸腔專科醫師判讀並填寫，如有意見不一致之處，則由第三位疾病管制署專家委員審查。

- 另蒐集 2012 年中央傳染病追蹤管理系統肺結核通報確診個案資料包含：年紀、性別、是否死亡、通報之胸部 X 光是否有開洞

4. 延遲定義

- 病人延遲：自病人自覺症狀至第一次到任何合格之醫師之具有開業執照之門診就診其間之天數
- 醫療機構延遲：自病人第一次到任何合格之醫師之門診就診至開始服用抗結核藥物其間之天數

5. 資料分析

- 收集之資料經確認並完成登錄、除錯，後以描述性統計呈現目標族群之人口學及臨床特徵。
- 分別以 Solari 等(2008 年， ≥ 3 分者之敏感度為 93%) [10] 及 LM Pinto 等(2013 年， ≥ 2 分者之敏感度為 85.5%)[11] 建立之肺結核預測系統(表一)評估目標族群中前兩套痰塗片皆陰性且有成功調閱胸部影像者，並以 Chi-square 檢定法及 Cochran-Mantel-Haenszel

檢定法分別與 2012 年通報肺結核培養陽性確診且至少送三套痰液檢體個案中前兩套培養即陽性且痰液抹片任一陽性之族群(族群 A)和痰液抹片皆陰性之族群(族群 B)比較性別、死亡人數以及中央傳染病追蹤管理系統中胸部 X 光資料，以 Mann-Whitney U 檢定法比較年齡。

六、研究結果與討論

一、研究結果：

2012 年通報至中央傳染病追蹤系統之結核確診個案 12338 人中，初痰至少驗三套者有 11708 人，其中 436 人為僅第三套痰檢體培養陽性個案，而經調閱病歷勾稽比對後，符合收案標準者共 373 人(圖一)，成功調閱胸部影像學供胸腔科醫師判讀者 343 人(91.5%)。

373 人占全年通報個案 3.3%，其中男性 263 人(70.5%)，近似 2012 年通報確診個案男性比例(8653，70.1%)。年齡中位數 72 歲(範圍 13-100)，年齡 \geq 65 歲者 222 人(59.5%)，顯著高於 2012 年通報確診個案年齡中位數 65 歲($P < 0.01$)。病歷中有詳細記載就醫原因者共 361 人，因症就醫者 299 人(82.8%)，以咳嗽 209 人(57.9%)最多，發燒 97 人(26.9%)次之，其餘症狀參見表二。有潛在病史者 343 人(91.9%)，有高血壓者 140 人(37.5%)最多，糖尿病 77 人(20.6%)次之，其餘潛在病史參見表二。接受抗結核藥物治療者 336 人(90.1%)中(表三)，190 人(56.5%)因培養陽性開始用藥，82 人(24.4%)為經驗性用藥；而因第三套痰的檢驗陽性而開始治療者共 205 人(54.9%)，含培養陽性 188 人，塗片陽性 17 人。個案預後為成功完治者 260 人(69.7%)，死亡 92 人(24.7%)，其中包含 33 名死亡後補通報者，19 人(5.1%)轉出，餘 2 人尚未結案。病人延遲時間中位數($n=165$)為 7 天(範圍 1-384)，醫療機構延遲時間中位數($n=263$)為 38 天(範圍 1-598)。胸部 X 光影像($n=343$)表現如表四，其中有胸水者 106 人(30.9%)，開洞者 74 人(21.6%)，粟狀病灶 50 人(14.6%)。痰塗片陽性者共 44 人(11.8%)，顯著低於 2012 年肺結核通報確診個案痰塗片陽性比例 (38.4%, $P < 0.01$):第一套痰檢

體塗片即陽性者有 1 人，第二套痰檢體才陽性者 5 人，僅第三套痰塗片陽性者 38 人。

第三套痰培養陽性個案中，前兩套痰塗片陰性且有成功調閱胸部影像者共 337 人，分別以 Solari 等[10]及 LM Pinto 等 [11]建立之肺結核預測系統評估後敏感度分別下降為 62.0% (209 人 \geq 3 分)及 38.9% (131 人 \geq 2 分)。另分別與族群 A(n=4412)以及族群 B(n=4224)作比較(表六)，可發現目標族群與族群 B 之年齡、性別、胸部 X 光通報片之資料、粗死亡率及年齡校正後死亡率無顯著差異；而與族群 A 相比，目標族群之年齡顯著較長，胸部 X 光通報片之開洞比例與粗死亡率較高，胸水比例較低，但性別與年齡校正死亡率無明顯差異。

二、討論：

本研究目的在探討僅第三套陽性個案之流行病學特徵，結果發現僅第三套陽性個案之年齡顯著高於整體肺結核確診族群，而進行次族群分析發現，若與初痰檢查至少送驗三套且前兩套培養即呈陽性個案中痰塗片任一陽性者比較，則此差異仍然存在，而與痰塗片陰性者比較時則無差異；此外僅第三套培養陽性個案之痰塗片陽性比例著低於同年肺結核確診個案世代，顯示僅第三套痰培養陽性個案之特徵可能較近似於細菌量較低之痰塗片陰性個案。

陳維昭教授等於 2012 年發表之結核病防治研究計畫 [12] 中，利用 1996–2010 年 TB 臨床資料庫與健保資料庫進行交互分析，共標定 176,746 位結核病人，其中 21.9%有糖尿病、8.7%惡性腫瘤、2.4%慢性腎衰竭，而本研究中 20.6%個案有糖尿病，10.5%有惡性腫瘤，而高達 13.4%有慢性腎衰竭，此間差異除有可能是因族群本身之特性造成或與研究方法、疾病定義不同有關。

僅第三套培養陽性個案因症就醫者比例約八成，略低於江振源教授於 2003 年發表之科技研究發展報告中[13]台灣南部地區有症狀之肺結核個案 (93.7%)。就症狀分布而言，僅第三套痰培養陽性個案最常出現之症狀仍為咳嗽(69.9%)，但咳嗽、咳血、體重減輕、胸痛、厭食之比例均較其他文獻為低，如表七[13,14,15,16]，而呼吸急促之比例則稍高 [13]。胸部影像學檢查發現下肺葉有病灶者比例較上肺葉有病灶者多，而參考其他文獻 [10, 11,16] 可發現本研究僅第三套培養陽性族群有較高比例之胸水及下肺葉病灶，而開洞及上肺葉有病灶之比例則較低(表八)。雖然由於各研究之研究設計與收案族群不完全相同，無法直接以本研究之族群與參考文獻之研究對象進行比較分析，但藉由直觀之數字比較，以及使用兩種敏感度皆達 85%以上之肺結核預測系統評估本研究目標族群之敏感度均大幅下降等結果可推論，僅第三套培養陽性個案與一般肺結核個案之臨床與胸部影像學表徵應有差異，而這些差異可能與僅第三套培養陽性個案族群年齡較大有關。之前探討年紀對於肺結核個案臨床與影像學表現造成之影響的文獻發現年紀較大之肺結核病患症狀較不典型 [17, 18, 19]，如較少咳嗽、咳血、發燒等典型症狀，而有較多呼吸急促或意識改變，另外痰塗片陽性率較低，胸部影像學胸水及下肺葉病灶比例較高，而較少開洞，與本研究之發現類似。也因此常造成臨床上研判困難而導致診斷延遲 [20]，或可做為解釋本研究族群與江振源教授研究報告[13]之病人延遲中位天數雖均為 7 天，但醫療機構延遲中位天數則較長(38 天 vs. 23 天)的原因之一。

由次族群分析可發現僅第三套痰培養陽性個案與族群 B (即前兩套培養即陽性且痰塗片陰性個案)之年齡、胸部 X 光開洞以及胸水之比例相近，而皆異於痰塗片陽性之個案。之前研究痰塗片陰性肺結核

個案之文獻顯示痰塗片陰性個案較易出現在年長者，且臨床症狀較少咳嗽，胸部 CXR 較少開洞[21, 22]，這些特徵可能與痰塗片陰性患者之菌量較少有關，而這些痰塗片陰性患者之特徵也與本研究族群相符。綜上所述，僅第三套痰培養陽性個案之非典型表現可能是由於低菌量造成之病症較輕微，或因為年紀較大致免疫機能退化無法對結核菌之感染產生適當之免疫反應。

依本研究結果可推測，若初次痰液檢查不常規檢驗第三套痰，可能遺漏全年 1.7% (205/12338) 可提早用藥以縮短可傳染期之肺結核個案，以及喪失 33 名(0.2%)死後補通報者之診斷，故會遺漏約 2% 可能會影響肺結核疫情防治之個案。每名存活未接受治療之肺結核個案會持續傳染，平均每年可以感染 10–15 位接觸者[23]，其中 30% 的接觸者有機會發病[24]；而無持續傳染風險之虞的肺結核個案平均會有 8.1 位接觸者[25]，其中約有 30% 的接觸者會被感染，且被感染之接觸者終生約有 10% 之機會發病[9]，故若以上述資料進行直觀之推估，不常規執行第三套痰液檢驗則初估可能會因每年所遺漏之指標個案而在未來新增 623–931 名肺結核個案。過去醫療院所一年向健保要求給付了約 70 萬套痰液檢驗，而本署疫情中心於 2012 年進行的 2010–2011 年驗痰分析顯示[26]，通報確診個案平均診斷驗痰套數約 3 套，管理時複查約 5 套，故可推估全年驗痰中的 10 萬套乃使用於每年約 12,000 名之確診個案。而其餘的 60 萬套，估計可用在 20 萬人次(假設每次查痰皆為三套痰液抹片及結核菌培養)以鑑別診斷是否為結核病。目前痰液塗片健保點數為 74 點，痰液培養為 304 點，若假設每一痰液抹片之檢體皆同時有執行結核菌之培養，且以一點一元健保核實給付計算，則靠第三套痰策略所額外付出的成本 (378 元新台幣 × 20 萬=7,560 萬元新台幣)，以提早確診此 238 名個案；換算起來，每

年多預防一位相關新肺結核個案 (623-931 名)，約需花費 8-12 萬元新台幣。不過這些數字乃基於個案接受初痰檢查陰性後醫師即不再予以複查、接觸者匡列後皆可施予潛伏性結核治療之措施等假設，因此可能高估受影響之人數，且由於未計算施予潛伏性結核治療的支出，可能低估預防所需的花費；即使如此，仍可做為相關單位評估日後若因政策改變所產生影響之依據。

本研究之研究限制為：由於部分中央傳染病追蹤管理系統登錄痰液檢查順序仍可能有誤，如此次即發現原本於中央傳染病追蹤管理系統中登錄為僅第三套痰培養陽性者有 436 人，但經審閱病歷後發現有 37 人(8%)痰液檢驗順序登錄錯誤，另於審閱病歷時，有 77 人(20.6%)無法從病歷上之記載確認痰液檢驗之順序，故可能仍有遺漏部分僅第三套陽性個案或將非僅第三套培養陽性之病患納入分析。結核菌檢驗由不同之結核菌實驗室執行，可能因此產生檢驗上之不一致與誤差，不過目前國內結核菌實驗室均有接受實驗室認證機構認證，故檢驗品質應可接受，然而本研究無法檢視是否三套痰液檢體皆為適當之檢體，故無法排除檢體品質參差不齊所造成之誤差。此外，每個病人都驗三套痰檢查，其實對結核菌實驗室來說，不啻是沉重的臨床負擔；本研究並未就全國驗痰人力和資源，來考慮是否有其他方式可以節省不必要的人力和資源，例如，已經在前面兩套有塗片陽性的病人，是否還需要驗三套痰等狀況和實務配套可行方案，未來也許可針對此方向進行更進一步的經濟效益評估。

七、結論與建議

2012 年僅第三套痰液培養陽性之個案占全年度通報人數約 3%，此族群之年齡較長，痰塗片陽性率較低，且較少表現肺結核典型臨床症狀，如咳嗽、咳血等，而胸部 X 光表現以下肺葉病灶與胸水較為常見，典型之開洞與上肺葉病灶則較少見，因此有可能造成臨床診斷上之延遲，故第三套痰檢驗可能對於診斷年紀較長而臨床症狀或胸部影像學表現不典型之個案較有幫助。若不常規執行第三套痰液檢驗，則可能遺漏約 2% 因執行第三套痰檢驗而可及早接受治療或公衛措施介入之個案，進而新增 623-931 名因症就醫之肺結核個案，可供權責單位做為政策評估之依據。

八、103年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：2012 年台灣僅第三套痰檢體培養結核菌陽性之肺結核患者流行病學分析

主持人：陳昶勳 計畫編號：MOHW103-CDC-C-315-000305

1. 計畫之新發現或新發明

- (1). 2012 年僅第三套痰液培養陽性之個案占全年度通報人數約 3%，此族群之年齡較長，痰塗片陽性率較低，且表現肺結核典型臨床症狀，如咳嗽、咳血等之比例較低，而胸部 X 光表現以下肺葉病灶與胸水較為常見，典型之開洞與上肺葉病灶則較少見。
- (2) 若不常規執行第三套痰液檢驗，則可能遺漏約 2% 因執行第三套痰檢驗而可及早接受治療或公衛措施介入之個案，進而可新增 623-931 名因症就醫之肺結核個案。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

無

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

由於僅第三套培養陽性之肺結核個案臨床表徵與胸部影像學表現較不典型，因此較有可能造成臨床診斷上之延遲，故臨床醫師於診治此類病患時應提高警覺，而第三套痰檢驗可能對於診斷此類個案較有幫助。本研究並未就全國驗痰人力和資源，來考慮是否有其他方式

可以節省不必要的人力和資源，未來也許可針對此方向進行更進一步的經濟效益評估。

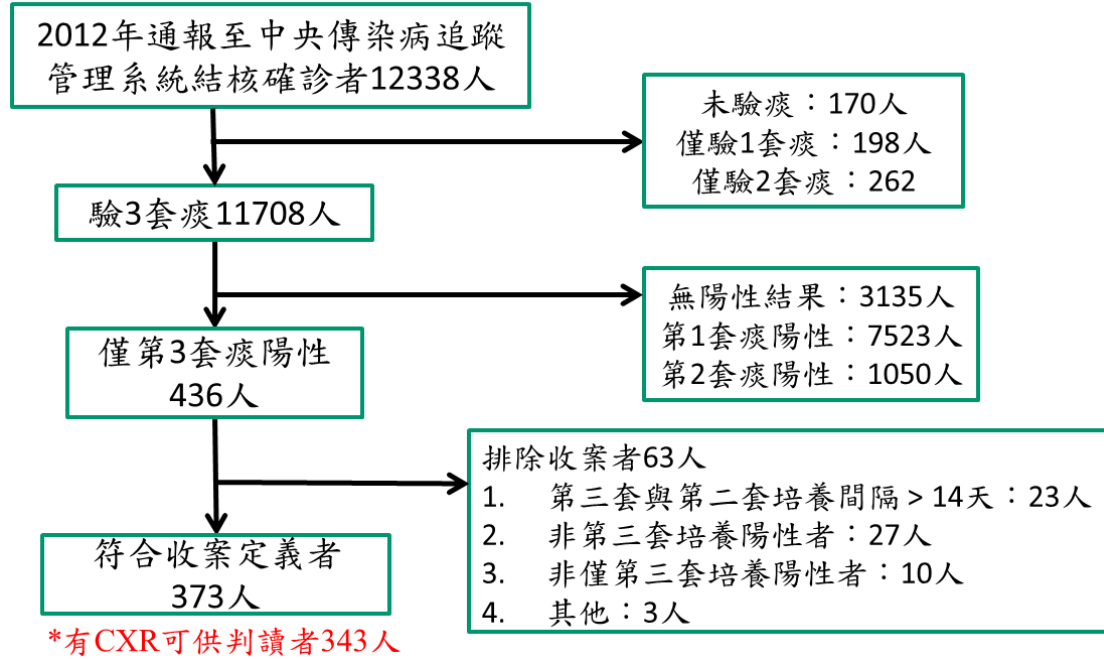
九、參考文獻

1. World Health Organization. Global TB control report 2011. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2013.
2. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.
3. Thomas A, Chandrasekaran V, Joseph P, Rao VB, Patil AB, Jain DK, et al. Increased yield of smear positive pulmonary TB cases by screening patients with > or =2 weeks cough, compared to > or =3 weeks and adequacy of 2 sputum smear examinations for diagnosis. Indian J Tuberc. 2008;55(2):77-83.
3. ATS/CDC. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Resp Crit Care Med 2000;16:1376-95
5. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. Handbook for Using the International Standards for Tuberculosis Care. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. The Hague, 2007.
6. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):485-95.
7. Rieder HL, Chiang CY, Rusen ID. A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examinations to diagnose tuberculosis cases and failures. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(4):384-91.
8. World Health Organization. Reduction of number of smears for the diagnosis of pulmonary TB, 2007. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2013.
9. 衛生署福利部疾病管制署編：結核病診治指引。第五版。台北：衛生署福利部疾病管制署，2013。
10. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. Int J Tuberc Lung Dis. 2008 Jun;12(6):619-24
11. Pinto LM, Dheda K, Theron G, et al. Development of a simple reliable radiographic scoring system to aid the diagnosis of pulmonary tuberculosis. PLoS One. 2013;8(1): e54235.
12. 陳維昭、彭汪嘉、楊泮池等。行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫：結核病防治研究計畫。計畫編號：DOH101-DC-1101。
13. 江振源、張正達、張睿詒等。行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫：台南地區歸因於病人與醫療機構之結核病診斷與治療之延遲之時間及因素分析研究。計畫編號：DOH92-DC-1039。
14. Miller LG1, Asch SM, Yu EI, et al. A population-based survey of tuberculosis symptoms: how atypical are atypical presentations? Clin Infect Dis. 2000 Feb;30(2): 293-9.
15. Van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. PLoS One. 2012;7(7):e38691.
16. Wang CS1, Chen HC, Yang CJ, et al. Clinical characteristics of pulmonary

- tuberculosis patients from a southern Taiwan hospital-based survey. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008;24(1):17-24.
17. Wang CS, Chen HC, Yang CJ, et al. The impact of age on the demographic, clinical, radiographic characteristics and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *Infection.* 2008 Aug;36(4):335-40.
18. Alvarez S, Sheel C, Berk SL. Pulmonary tuberculosis in elderly men. *A J Med* 1987;82:602-06.
19. Katz PR, Reichman W, Dube D, et al. Clinical features of pulmonary tuberculosis in young and old veterans. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35(6):512-5
20. Rita Sood. The problem of geriatric tuberculosis. *JACM* 2000;5(2):156-62.
21. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(2):97-107.
22. Samb B, Sow PS, Kony S, Maynart-Badiane M, et al. Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 Apr;3(4):330-6.
23. WHO. Fact Sheet – Tuberculosis. Medical Centre. World Health Organization. Reviewed March 2015. Available:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
24. Porco TC, Blower SM. Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor Popul Biol.* 1998;54(2):117-32
25. 詹珮君、蔡雅芬、馮琦芳等。臺灣結核病潛伏感染治療現況與未來。疫情報導。2013 年第 29 卷第 5 期。
26. 疾病管制署疫情中心。結核病個案驗痰減量 – 發現及追蹤導向』分析報告。2012 年 7 月 4 日。

十、圖表

圖一、收案流程



表一、肺結核預測系統參考文獻之評分標準

評分指標內容	Solari 等[10]		LM Pinto 等[11]	
	指標項目	分數	指標項目	分數
評分指標內容	年紀 < 35 歲	0	單側胸水	1
	35-60	-1	上肺葉實質病灶大	2
	> 60	-2	於 2 公分	
	體重減輕	5	開洞	2
	過去有結核病史	-3	腺病變(Adenopathy)	2
	粟狀病灶	10		
	開洞	5		
	上肺葉浸潤	9		
評分標準	≥ 3 分		≥2 分	
敏感性	93%		85%	
專一性	42%		63%	
陽性預測值	43%		49%	
陰性預測值	93%		91%	

表二、僅第三套痰培養陽性個案之症狀分布(N = 361)^a

症狀	個案數	百分比
無症狀	62	17.2%
有症狀	299	82.8%
咳嗽	209	57.9%
咳嗽有痰	143	39.6%
咳嗽 > 2 週	97	26.9%
發燒	97	26.9%
呼吸急促	83	23.0%
厭食	27	9.0%
體重減輕	26	7.5%
胸痛	24	6.6%
咳血	15	4.1%

a. 僅就病歷有記載肺結核相關症狀之個案進行分析

表三、僅第三套痰培養陽性個案之共病分布 (N = 373)

共病	總人數 n (%)	0-44 歲	45-65 歲	>65 歲
高血壓	140 (37.5)	4 (2.9)	26 (18.6)	110 (78.5)
糖尿病	77 (20.6)	2 (2.6)	18 (23.4)	57 (74.0)
腦中風	54 (14.5)	0 (0)	5 (9.3)	49 (90.7)
慢性腎衰竭 ^a	50 (13.4)	1 (2.0)	9 (18.0)	40 (80.0)
慢性阻塞性肺疾	46 (12.3)	1 (2.2)	7 (15.2)	38 (82.6)
惡性腫瘤	39 (10.5)	0 (0)	10 (25.6)	29 (74.4)
心衰竭	29 (7.7)	1 (3.5)	3 (10.3)	25 (86.2)
痛風	23 (6.2)	2 (8.7)	6 (26.1)	15 (65.2)
B 型肝炎	22 (5.9)	4 (18.2)	10 (45.4)	8 (36.4)
C 型肝炎	19 (5.1)	3 (15.8)	5 (26.3)	11 (57.9)
免疫抑制 ^b	12 (3.2)	0 (0)	6 (50.0)	6 (50.0)
肝硬化	10 (2.7)	0 (0)	3 (30)	7 (70.0)
自體免疫疾病	5 (1.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)

a. 腎絲球過濾率持續超過三個月低於 60 毫升/分鐘/1.73 平方公尺

b. 包括以下情形：(1) combined primary immunodeficiency disorder (如 severe combined immunodeficiency); (2) 正在接受化學治療; (3) 器官移植術後兩個月內; (4) 目前正在使用下列免疫抑制劑：連續兩週使用劑量大於 2 毫克/公斤/日或 >20 毫克/日之 prednisolone; methotrexate 劑量 ≥ 0.4 毫克/公斤/周; azathioprine 劑量 ≥ 3 毫克/公斤/日; 6-mercaptopurine 劑量 ≥ 1.5 毫克/公斤/日; (5) 目前正接受生物免疫調節劑，如 tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) blocker 或 rituximab; (6) 鐮刀型紅血球貧血; (7) 再生不良性貧血; (8) 無論有無接受骨髓移植之血液腫瘤患者

表四、僅第三套痰培養陽性個案之治療情形 (N = 373)

治療情形	個案數(百分比)
有治療	336 (90.1)
因培養陽性用藥 ^a	190 (50.9)
經驗性治療	82 (22.0)
因抹片陽性用藥 ^b	25 (6.7)
因病理報告用藥	21 (5.6)
因 PCR 陽性用藥	18 (4.8)
無治療者	37 (9.9)
死後補通報者	33 (8.8)
診斷後即轉出	3 (0.8)
病程進展快速未及用藥	1 (0.2)

a. 因第三套痰培養陽性用藥 188 人，1 人因尿液檢體培養陽性用藥，1 人因胸水檢體培養陽性用藥

b. 因第三套痰塗片陽性用藥者 17 人

表五、僅第三套培養陽性個案之胸部 X 光表現 (N = 343)

影像表現	個案數	百分比
下肺葉病灶	198	57.7%
肺浸潤	127	37.0%
胸水	106	30.9%
開洞	74	21.6%
上肺葉病灶	67	19.5%
粟粒狀結核	50	14.6%
雙側胸水	32	9.3%

表六、僅第三套痰培養陽性個案與前兩套培養即陽性且痰塗片任一陽性個案及前兩套培養即陽性且痰塗片皆陰性個案之比較^a

	僅第三套培養陽性 (N=337) ^b		族群 A(N=4412) ^c			族群 B(N=4224) ^d		
	個案數	%	個案數	%	<i>P</i> ^e	個案數	%	<i>P</i> ^d
男性	238	70.6	3264	74.0	0.18	3031	71.8	0.66
年紀中位數(範圍) ^f	72 (14 - 100)		64 (1 - 100)		0.01	70 (1-100)		0.91
因症就醫個案	323	95.8	4284	97.1	0.19	4095	96.9	0.26
死亡	79	24.9	829	18.8	0.04	867	20.5	0.21
年齡分層死亡比率 ^g								
0-44 歲	1	1.4	30	3.6		11	1.5	
45-65 歲	7	10.6	129	9.1		83	8.0	
>65 歲	71	35.7	670	30.9	0.23	773	31.3	0.15
胸部 X 光								
開洞	29	8.6	1225	27.8	<0.01	397	9.4	0.64
年齡分層開洞比率 ^g								
0-44 歲	9	12.5	330	36.5		89	12.4	
45-65 歲	5	7.6	539	38.3		138	13.3	
>65 歲	15	7.5	356	16.4	<0.01	170	6.9	0.65
肋膜積水	40	11.9	238	5.4	<0.01	436	10.3	0.37
年齡分層肋膜積水 比率 ^g								

0-44 歲	7	4.8	40	9.7		49	6.8	
45-65 歲	9	13.6	64	4.5		88	8.5	
>65 歲	24	12.1	134	6.2	<0.01	299	12.1	0.35

- a. 為中央傳染病追蹤管理系統登錄之資料
- b. 僅第三套培養陽性個案中前兩套痰塗片皆陰性且有成功調閱胸部 X 光者
- c. 2012 年通報肺結核培養陽性確診且至少送三套痰液檢體個案中前兩套培養即陽性且痰液抹片任一陽性之族群
- d. 2012 年通報肺結核培養陽性確診且至少送三套痰液檢體個案中前兩套培養即陽性且痰液抹片皆陰性之族群
- e. 與僅第三套培養陽性之個案做比較
- f. 以 Mann-Whitney U test 檢定法檢定
- g. 以 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定法檢定，Breslow-day 檢定法之 P 值皆大於 0.05

表七、僅第三套培養陽性個案與其他肺結核個案臨床症狀文獻回顧

	僅第三套培養 陽性個案	江振源等[13]	王傳生等[16]	Miller 等[14]	Hoog AH 等[15]
研究期間	2012 年 1 月至 12 月	2003 年 1 月 至 5 月	2003 年 8 月至 2006 年 6 月	1993 年 4 月至 9 月	2006 年 8 月至 2007 年 12 月
國家	台灣	台灣	台灣	美國	肯亞
個案數	361	206	154	254	123
年齡中位數(範圍) 或平均數±標準差	72 (13–100)	59 (17–91)	61 (20–91)	NA	NA
有症狀者	299 (82.8%)	193 (93.7%)	NA	NA	111 (90.2%)
咳嗽	209 (57.9%)	159 (77.2%)	139 (90.3%)	191 (75.8%)	94 (76.4%)
發燒	97 (26.9%)	9 (4.4%)	43 (27.9%)	127 (50.6%)	63 (51.2%)
呼吸急促	83 (23.0%)	31 (15.1%)	39 (25.3%) ^a	NA	NA
厭食	27 (7.5%)	40 (19.4%)	34 (22.1%)	102 (40.2%)	NA
體重減輕	26 (7.2%)	42 (20.4%)	51 (33.1%)	108 (43.0%)	67 (54.5%)
胸痛	24 (6.6%)	15(7.3%)	19 (12.3%)	105 (41.5%)	NA
咳血	15 (4.2%)	31 (15.1%)	23 (14.9%)	80 (23.8%)	9 (7%)

Abbreviation: NA, non-available

a. 年紀≥ 60 歲者 26 人(31.3%)，顯著高於年紀< 60 歲者 13 人(17.6%)， $P=0.046$

表八、僅第三套培養陽性個案與其他肺結核個案胸部影像文獻回顧

	僅第三套培養陽性個案	王傳生等[17]	Solari 等[10]	Pinto LM 等[11]
研究期間	2012 年 1 月至 12 月	2003 年 8 月至 2006 年 6 月	2002 年 8 月至 2003 年 8 月	2010 年 6 月至 2013 年 5 月
國家	台灣	台灣	秘魯	南非
個案數	343	157	109	138
年齡中位數(範圍) 或平均數±標準差	72 (13–100)	61 (20–91)	27 (NA)	36.8 ± 11.6
胸部 X 光表現				
下肺葉病兆	198 (57.7%)	NA	16 (14.7%)	NA
胸水	106 (30.9%)	36 (16.6%)	4 (3.7%)	35 (25.4%)
開洞	74 (21.6%)	43 (35.7%)	42 (38.5%)	55 (39.8%)
上肺葉病兆	67 (19.5%)	NA	59 (54.1%)	121 (87.7%)*
粟狀	50 (14.6%)	NA	13 (11.9%)	NA

Abbreviation: NA, non-available