

計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000202

行政院衛生署疾病管制局 104 年度科技研究發展計畫

結核菌特性與結核病診斷、臨床及流行病學整合分析

研究報告

執行機構：行政院衛生署愛滋及結核病組

計畫主持人：周如文

研究人員：莊珮君、陳慶瑜、吳玫華、江亭誼

執行期間：103 年 1 月 1 日至 104 年 11 月 15 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
壹、中英文摘要	(5)
貳、本文	
一、前言	(11)
二、材料與方法	(14)
三、結果	(17)
四、討論	(32)
五、結論與建議	(36)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(38)
七、參考文獻	(40)
八、圖、表	

表一	核酸增幅檢驗工具在結核病診斷之角色	(43)
表二	Characteristics of 151 confirmed multidrug-resistant tuberculosis cases in northern Taiwan, 2007-2009	(45)
表三	Clusters and unique <i>M. tuberculosis</i> strains determined by spoligotyping and MIRU-VNTR 24 loci methods of 151 isolates	(48)
表四	Correlation of characteristics and treatment outcomes of MDR-TB cases enrolled in treatment consortium in northern Taiwan, 2007-2009	(53)
表五	Association of drug-resistance with spoligotype and treatment outcomes of 124 multidrug-resistant tuberculosis patients enrolled in the treatment consortium in northern Taiwan	(54)
表六	Association of mutations in genes conferring isoniazid and rifampicin drug-resistant with clustering rate and treatment outcomes	(57)
表七	Multivariate analyses of risk factors associated with treatment outcomes of 124 MDR-TB cases in northern Taiwan, 2007-2009	(58)
表八	Characteristics of 450 MDR isolates including new and retreated cases, 2012-2015	(59)
表九	Genotypes of 450 MDR isolates including new and relapse cases, 2012-2015	(60)
表十	Characteristics of clustered and non-clustered MDR isolates among 450 MDR isolates	(61)
表十一	Geographic distribution of 235 clustered MDR isolates	(62)
表十二	Cluster analysis of 235 clustered MDR isolates	(63)
表十三	Characteristics of 2108 <i>M. tuberculosis</i> isolates, 2012-2015	(64)
表十四	Geographic distribution of 2108 <i>M. tuberculosis</i> isolates	(66)

摘要

結核病是臺灣個案最多的傳染病，也是公共衛生上嚴峻的挑戰。結核病主要是個人經由飛沫感染結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)後所致。依據 2013 年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)年報，2012 年全球有 860 萬新結核病例。2012 年 WHO 更估計約有 300 萬的結核病例未被通報及得到適當的治療與照護，導致疾病持續在社區中傳播。個案的早期發現及治療甚為關鍵，結核菌生長緩慢，造成傳統細菌學檢驗、鑑定及抗藥性測試需要 6-8 星期才得完成。分子診斷工具的發展與運用日益成熟，須審慎評估及推動臨床分子結核病檢測。此外由於抗藥性的產生，使得防治上更加困難。因此，宜整合分析探討結核菌特性與結核病診斷、臨床及流行病學，以更強化各類結核病的管理及照護機制及有效終止傳播問題。

計畫目的：子計畫一，探討各式商用分子檢驗方法在臨床及公衛方面的適用性後，建議使用指引；子計畫二，以結核菌株基因為主之研究分析，探討與治療成效及傳播的關連性；計畫三，以資料庫分析研究方式，探討尤其是抗藥性結核病及高盛行地區/特殊族群結核病傳播模式分析。

實驗方法：包含個案檢體檢測、菌株核酸鑑定、抗藥基因分析、以基因體學分析抗藥機制；臨床檢體試驗、病人基本及細菌學資料收集等；菌株基因分型、查詢本局中央傳染病系統平台等資料，進行實驗室基因資料庫交叉比對。

研究結果：子計畫一，臺灣已有 31 家實驗室執行結核病分子檢驗，使用 8 種商用試劑。2014 年整體檢驗量約為 18,773 件。本研究嘗試導入 GenoType、Xpert、抗藥基因序列分析等方法，但因該等試劑價昂，建議使用於特殊高危險族群或有症狀個案之檢驗流程，以縮短個案診斷時效性。子計畫二，分析台北區 MDR-TB 特性發現，感染北京株結核菌的 MDR-TB 病人，與 ethambutol 及 streptomycin 抗藥性有顯著相關性。再依據基因分型之分析結果，發現有 23.8% 的 MDR-TB 病人為近期感染所致。然而，菌株之

lineage 特性與最終治療結果不相關。再者，對 rifampin 的抗藥性 *rpoB* 基因，如果是發生於 codon 531 ($p=0.049$)，則有較好之治療結果。由於，已有文獻指出 streptomycin 抗藥與 fitness 相關，會更易造成傳播。子計畫三，併用 MIRU(10)與 spoligotype 方法進行基因分型，可大幅提高檢驗效能。除了群聚調查及 MDR 送驗菌株外，並加入自臨床實驗室常規回送之母群體菌株中，進行 10%之抽樣分析，藉以瞭解臺灣結核菌基因型分布及傳播情形。分析 2,417 完成基因分型的 MDR 與非 MDR 菌株中，已有 2,108 (82.7%) 株完成上傳至中央個案追蹤管理系統。進一步分析發現，888 (42.1%) 株可歸屬於 287 個 clusters，其中 52 (21.8%)個為單純 MDR clusters，91 (38.1%) 個為單純非 MDR clusters。顯示造成 MDR 與非 MDR 傳播的菌株基因型仍有不同。另外分析 2012-2015 年 MDR-TB 新案之菌株，發現 278 (61.8%) 株為 clustered 菌株，除了 43 株與 2012 年之前的 MDR 菌株基因型相同外，其餘 235 個菌株可歸屬於 65 個 clusters。

結論與建議：子計畫一，核酸增幅檢驗工具可替代或增強痰抹片鏡檢法，以使用臨床檢體不需前處理、簡易操作標準化、減少人為操作變異與汙染、可接受的價格為選用基準。以 WHO 建議之 GenoType 及 Xpert 快速診斷試劑，建議使用對象及方式，**臨床運用時仍建議需先考慮先使用於高危險族群或疑似結核病患之 X-光結果及臨床表徵。**此外，二線藥物的分子診斷的落實，以大幅改善等待藥物敏感性試驗結果時間，有效運用於 MDR-TB 的治療與管理。子計畫二，政府主導而以醫院為主體之 MDR-TB 治療團隊，如引用個人化藥物治療及以病人中心之管理，導致良好的治療成果，而且能不受共病之影響。然而，若個案年紀大於 65 歲及感染菌株在 *rpoB* 基因上發生除了 codon 531 之突變，則與 unfavorable outcome 有關；再者，**新 MDR-TB 個案佔 54.3%，建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查。**子計畫三，藉由持續擴大結核菌抽樣之基因型監測，及搭配流行病學資料，可即時介入阻斷結核病傳播。將整合分析病人及菌株特性，進一步了解菌株基因型與抗藥性、傳播力等關聯性，及了解不同基因型在不同的族群或地域上之特性與結核病的傳播關係。建議使用 WGS 了解個案發病時序性及持續搭配 GIS 以監測 cluster 的變化，協助確認未察覺的群聚事件。

關鍵字：結核病、結核菌、抗藥性、分子流行病學

Abstract

Aim: Tuberculosis remains a leading notifiable infectious disease in Taiwan.

Drug-resistant TB, especially multiple-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), cause complex implications for TB control. Bacteriological diagnosis and research are important for improving the TB control strategies. In this study, we aim to suggest algorithms for adopting molecular rapid tests in clinical and public health use, and to investigate genetic characteristics of MDR *Mycobacterium tuberculosis* and associations with MDR-TB transmission and treatment outcome.

Methods: We conducted survey on application of molecular tests for TB diagnosis. We performed conventional drug susceptibility testing on the first and second-line drugs, *rpoA*, *rpoB*, *rpoC*, *inhA* and *katG* drug-resistance genes sequencing and the GenoType MTBDR_{plus} test for MDR *M. tuberculosis* isolates. The test was parallelly compared with routine smear, culture, identification and drug susceptibility testing. We carried out genotyping and clustering analyses for *M. tuberculosis* isolated from MDR-TB cases. A cluster was defined as at least 2 isolates having identical genotypes. Statistical analyses were performed using the Fisher's exact test.

Results: Subproject 1: There are 31 clinical laboratories provide molecular tests, including 8 commercial tests and in-house PCR, for TB diagnosis. During January to September, 2015, A total of 18,773 tests were performed. We suggested a few algorithms to include GenoType, Xpert and gene sequencing for rapid diagnosis and drug susceptibility testing (DST) for TB among high-risk population and MDR-TB cases. Rapid second-line DST service has been implemented since August 2015, 42 MDR isolates and 20 sputum samples were tested and the median turnaround time were 4 (1-10) days and same days (0-7 days) for isolates and sputum samples, respectively. Subproject 2: characteristics of 151 patients in northern

Taiwan in 2007-2009 and their *Mycobacterium tuberculosis* isolates were analyzed. Treatment outcomes at 30 months were evaluated. In this cohort, 54.3% were new cases and 23.2% cases were either pre-XDR or XDR cases. Among 39.7% of cases with comorbidities, 25.8% had diabetes mellitus. Furthermore, 49.5% of patients were infected with Beijing genotype strains and 23.8% likely resulted from recent transmission. Outcome and predictors was determined for 126 (83.4%) cases enrolled in the designated MDR-TB treatment consortium. Excluding two cases transferred out, 85.5% had favorable outcome and 18 (14.2%) had unfavorable outcomes including 16 deaths and 2 failures with severe complications due to anti-TB medication. Age group elder than 65 years old ($p < 0.01$) and isolates harbored mutations at codon 531 in the *rpoB* gene were associated with better outcomes than mutations elsewhere ($p = 0.03$). Subproject 3: Combined with MIRU(10) and spoligotyping methods, the efficiency of genotyping analyses can be dramatically increased. Not only MDR isolates but also suspected outbreak isolates and preserved isolates can be genotyped. Totally 2417 isolates have been analyzed and 2108 (87.2%) can be uploaded to the tuberculosis case management system and further analyzed. 888 (42.1%) isolates were clustered into 287 cluster genotype. The results showed that the genotypes were different between MDR and non-MDR clusters. 52 (21.8%) MDR clusters and 91 (38.1%) non-MDR clusters were identified. In this study, we also analyzed 450 MDR case isolates registered between 2012 and 2015 as new MDR cases. 278 (61.8%) were clustered isolates including 43 isolates clustered with MDR isolates registered before 2013. The left 235 isolates were clustered into 67 genotypes.

Conclusions and suggestions: Subproject 1: Implementation of rapid molecular diagnosis and drug susceptibility testing can improve TB and MDR-TB case finding, treatment and management. Subproject 2: the government-organized and hospital-initiated treatment consortium adopting individualized regimens with a patient-centered management program can result in favorable outcomes in facing the challenge of MDR-TB with an aging

population with a high proportion of comorbidities. Nevertheless, the age group elder than 65 years old and strains harboring mutations other than codon 531 in the *rpoB* gene, associated with unfavorable treatment outcome, were still a menace to MDR-TB control in Taiwan. Furthermore, 54.3% of new MDR-TB cases suggesting the need for stringent control measures including early diagnosis and strengthened contact tracing strategies in Taiwan. Subproject 3 : Most of the clusters were notified from families, health care facilities and schools. Enhanced health management, early diagnosis, preventive therapy, infectious control were effective components for preventing tuberculosis outbreaks. Molecular epidemiological surveillance of MDR strains is needed to understand the distribution and dynamics of MDR strains and to cease the transmission.

Keywords : Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Drug-resistance, Molecular epidemiology

貳、本文

一、前言

政策或法令依據

依據(1)「傳染病防治法」、(2)行政院 95 年 7 月 7 日院臺衛字第 0950031290 號函核定之「結核病十年減半全民動員計畫」、(3)2013 年國際專家外部評值的建議、(4)新一期結核病計畫「以病人為中心的整合照護策略」的規劃中，強化個案發現及優化檢驗診斷的執行方案、及(5)世界衛生組織(World Health Organization, WHO) Post-2015 Tuberculosis Strategy【1】。

全球及臺灣結核病流行現況

結核病是古老的傳染病，主要是個人經由飛沫感染結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)後所致。依據「2013 年全球結核病年報」指出，全球有 860 萬新結核病例，其中 110 萬(13%)人合併感染 HIV，每年死亡人數為 130 萬，其中含 32 萬(25%)人合併感染 HIV【2】。抗藥性部份，2012 年全球預估至少有 45 萬例多重抗藥性結核病例，有 17 萬人因此死亡。全球大部分的結核病例分布於東南亞(29%)、非洲 (27%) 和西太平洋(19%)地區。2012 年 WHO 更估計約有 300 萬的結核病例未被通報及得到適當的治療與照護，導致疾病持續在社區中傳播。

臺灣地區施行結核病防治多年，疾病盛行率和死亡率已有明顯的下降，然而每年仍有許多新的病例產生。根據「2013 年台灣結核病年報」資料顯示，臺灣 2012 年有 12,338 件確診的新結核病個案，發生率為每十萬人中有 58 例個案【3】。由於結核病在我國仍是一項急待解決的公共衛生問題，疾病管制署執行十年減半計畫，經過 2005-2013 發生數已下降 30%，年齡標準化發生率下降 43.4%。

問題狀況或發展需求

臺灣在結核病防治上，目前仍然有改善延遲診斷、提升治療成效、縮短療程及傳播性調查的需求。計畫主要目標是如何引進及運用有效新診斷工具及新藥物，以解決個案發現及達成治癒比率。

臺灣結核病的快速檢驗

WHO 認為全世界結核病的實驗室診斷尚存嚴重缺點，例如現行的檢驗方法需要數週才能得到最終的結果，這可能導致病人在此期間內，得不到治療或接受無效的治療。可能持續造成社區傳播，並可能導致多重抗藥性結核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的發生【4, 5】。臺灣在臨床檢驗上，已使用液態培養系統及免疫色層分析鑑定方法，可大幅縮短結核菌培養及鑑定的時間。目前，部分認可實驗室在 28 天內新案的診斷完成比例約 70-80%。至於，後續傳統抗藥性試驗則約須再 4 週才有結果。因此，直接由檢體進行快速分子試驗，是結核病檢驗趨勢【6, 7】。現階段認可實驗室所使用的檢驗方法有：晶宇結核分枝桿菌群檢驗試劑套組及生物晶片檢測平台、“必帝”結核桿菌測試劑(未滅菌)、羅氏達可結核桿菌測試劑、亞洲基因結核分枝桿菌核酸探針檢驗試劑、賽沛結核分枝桿菌檢測試劑組、FastSure TB Rapid Test (晶宇結核抗藥檢驗及分枝桿菌分型試劑套組)等；此外，也有開發中的抗藥性晶片【8】。然而，各家實驗室檢驗及醫療端的使用時機卻不一，無法明確瞭解分子檢驗在台灣臨床診斷的施行效益。

WHO 也在全球推行鑑定及抗藥性整合試劑，運用於結核病防治。如：2008 年推薦以線性核酸探針(line-probe)技術發展出的針對 *rpoB* 與 *katG* 基因之商品化試劑組 Genotype MTBDR (Hain Lifescience GmbH, Germany)【6, 9, 10, 11,12】；後續在 2012 年推薦即時定量 PCR 系統的 GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, USA)檢測方法【13,14】。分子檢驗可提高結核病患者的早期發現，以進行即時治療，革新性的實驗室診斷已不可或缺。分子檢測的全面運用於結核病防治計畫，除了可以使結核病患者受益外，結核病防治工作中的相關策略(measures)，也將隨而予以更新，如不同地區或不同人群的診斷流程、患者的定義及報告登記等。

本計畫將瞭解及完成：分子檢測方法與現行的結核病傳統檢驗方法(如：抗酸菌塗片鏡檢及培養)進行診斷能力(performance)比較評估；分子檢測介入後，與現行的結核病傳統檢驗方法，在結核病診斷、治療及防治所有成本異同，及制定使用時機、流程及指引。

探討結核菌特性與治療成效

臺灣仍屬於中度結核病發生率地區。為了有效降低結核病的發生，除了治癒已發病的病人外，可進行接觸者及疑似群聚事件確認，阻斷傳播鏈以避免再傳染。本署所邀請國外專家進行臺灣結核病防治成果外部評核時，也強烈建議有效監控母群體結核菌株基因型分布，以加強結核病群聚事件的流行病學調查與監控，才能達到防治結核病傳播的目標。以 MDR-TB 為主，綜合探討個案特質、菌株性質及治療結果間的關連性【15,16】。例如：初步分析 2007-2009 間，臺北區確診 MDR-TB 個案特性及治療結果。54.3% 為新案、23.2% 為 pre-XDR 或 XDR-TB。其中 39.7% 個案有共病，包含 25.8% 有糖尿病。126 位團隊治療個案中，高達 85.5% 治療成功。年齡 65 以上 ($p < 0.01$) 及 BMI < 18.5 ($p = 0.01$) 與治療不佳有顯著關連性【17】。本計畫將進一步整合探討菌株特性(基因及抗藥性等)與治療之關連，並後續回溯擴大分析臺灣 2007 年設置 MDR-TB 治療團隊後之個案。

與防疫工作之相關性

針對現階段結核病防治之問題評析中，因為無法提供適切的快速診斷工具，造成「臨床診治延遲」，提出科學性證據，訂定符合臨床需求及經濟效益之使用指引，縮短臨床診斷時差，加速高風險族群個案之發現，及早治療及降低社區傳播。此外，在「優化檢驗診斷及服務品質」方面，逐步擴大結核菌基因分子資料庫之對象及結合結核病個案居住地以資訊管理系統進行整合分析，提高可能之聚集事件之偵測效能及結核病傳播動態監測。透過本計畫若能積極有效整合細菌學與臨床資訊，則可了解治療成效及相關因子，提供診治及公衛調查時更多佐證。

二、材料與方法

(一) 材料及試劑

1. 由 ATCC 等機構購置之標準分枝桿菌株及醫療院所結核病實驗室分送至疾病管制署進行複驗及寄存之結核菌株(含 MDR 及 XDR 等抗藥性菌株)。
2. 選取合適之分子檢驗試劑(含 WHO 推薦之方法)，進行資料分析及實測。

(二) 研究及實驗方法

計畫一 分子診斷試劑評估及指引制定

104 年

1. 收集結核病分子檢測方法資料。
2. 方法適用性評估
 - 2.1 菌株收集及分離：將菌株次培養於 Löwenstein-Jensen 培養基或 MGIT 液態培養管，進行增菌與純化。
 - 2.2 菌種鑑定及抗藥性分析：進行分子方法測試，結核菌群鑑定、結核菌群/分枝桿菌鑑別診斷、結核菌抗藥性分析等。
 - 2.3. 差異分析：
 - (1) 將菌液利用 IS6110 存在於結核菌群的專一性插入序列 (insertion sequence, IS) 特性，以即時定量聚合酶連鎖反應 (real-time PCR) 為技術平台，設計具有對結核菌群 IS6110 專一性的引子，並針對 IS6110 產物設計具有專一性的 Taqman[®] 核酸探針，進行聚合酶連鎖反應與螢光標記核酸探針的雜交反應，以鑑定為結核菌或非結核分枝桿菌。
 - (2) 基因序列分析
在菌株差異分析部分，若晶片結果與臨床不符，將利用 16S sequencing 或其他市售試劑進行平行測試。

子計畫二 細菌學、臨床及公衛資料庫分析

104 年

透過分析送驗至本署分枝桿菌實驗室之多重抗藥結核菌株個案，及其「傳染病個案通報系統」及「中央傳染病追蹤管理系統」中個案治療及管理資料，完成臺北區多重抗藥菌株分析，再根據該分析模式，利用 Epi Info 軟體擴大進行臺灣各區多重抗藥性菌株基因特性及臨床治療成效關聯性分析。

子計畫三 多重抗藥性結核菌株基因特性分析

2.1 本署「中央個案追蹤管理系統」資料下載分析及菌株收集比對

自本署中央個案追蹤管理系統查詢 2012 至 2015 年 11 月 10 日各年 MDR 結核病新案登記清冊及基本資料，並比對各年送驗 MDR 複驗菌株，進行資料彙整與分析。另並同時執行 2013 至 2015 年送驗疑似群聚事件比對菌株及合約實驗室回送保存的抽樣菌株進行基因型分析。2013、2014、2015 年回送保存菌株分別為 5439、4611、2000 株，抽樣十分之一進行基因型分析。

2.2 spoligotyping 基因型分析

依據 Kamerbeek 方法，首先將菌株以商業化套組 (Ocimum Biosolutions) 進行聚合酶連鎖反應以放大基因組中之直接重覆 (direct repeat) 片段，放大後之螢光產物與預先標定有 43 個 spacer 的探針之尼龍膜進行雜交 (hybridization)，最後使用 X 光片偵測 spacer 之有無。

2.3 MIRU(10)基因型分析

Multiplex PCR 引子分成 3 組，每一組 PCR 引子端分別以不同螢光染劑 (FAM、VIC、NED、PET) 標示，每一 PCR 反應包含 50 to 200 ng 的 DNA、2x master mix、與 0.02-0.1 μ M primers (each)，PCR 反應條件為：95°C，10 min，1 cycle；95°C，1 min，59°C，1 min，72°C，2 min，35 cycles；72 °C，8 min，1 cycle。

將 PCR 產物加入 70 μ l H₂O 進行 8 倍稀釋，稀釋完之產物取 2 μ l 與 10 μ l LIZ1200 size standard 混合以 ABI3500 進行分析。並根據 PCR 產物大小換算相對應 repeat 數。

2.4 數學演算分析

Spoligotyping 及 MIRU-VNTR 基因型的實驗資料以 BioNumerics[®] 4.61 版進行輸入及分析。

三、研究結果

(一) 快速診斷工具最適化使用分析

分子快速檢驗工具在結核病檢驗實務上，在臺灣已使用數年。目前在認可實驗室已普遍使用，2015 年 1-9 月已運用於檢測 18,773 件檢體。使用 8 種商用試劑：16 家使用羅氏達可結核桿菌測試劑、11 家使用 GeneXpert Dx (賽沛)、5 家使用晶宇結核分枝桿菌群檢測試劑套組及生物晶片檢測平台、4 家使用 DR.MTBC Screen™ IVD kit(晶宇)、2 家使用 FastSure TB Rapid Test、2 家使用亞洲基因結核分枝桿菌核酸探針檢驗試劑、1 家使用羅是安可呼吸道檢體 DNA 備製套組、1 家使用必帝結核菌測試劑(未滅菌)；及 2 家使用 in-house PCR。此外，2015 年疾管署開始提供的 MDR 菌株二線藥物及 PZA 快速分子檢測，已使用 gene sequencing 檢測 42 件菌株檢體及 GenoType MTBDR sl v2 檢測 20 件痰檢體。時效性上，菌株報告中位數為 4 天(1-10 天)，痰檢體為當天(0-7 天)。

新工具也持續發展及商業化中，然如何依資源及實驗室量能，選擇最佳工具並導入現行結核病診治之流程中，尚未有明確之建議指引。因此，本研究進行檢驗工具發展趨勢、近況及運用之探討，並依以現有實證為基礎，建議分子快速檢驗工具使用之流程。首先收集世界衛生組織(World Health Organization, WHO)已建議分子診斷工具(HAIN-GenoType 及 Xpert MTB/RIF)之相關指引及文獻，新診斷工具創新基金會(FIND)新結核病檢驗工具發展藍圖及及文獻，及商用試劑(LAMP, Ustar, Alere, Abbott 等)供應商說明及資料(表一)。

利用核酸擴增技術分子檢驗方法(Nucleic acid amplification test, NAAT)快速偵測結核菌、分型、抗藥性菌株及突變偵測，是結核菌診斷之趨勢，目前有多種商用分子檢驗工具被研發出來，以操作方法與複雜度可區分 5 類(表一)，但診斷能力仍在大規模驗證研究階段，亦為 WHO 認可與各國認證之基礎。在半自動或自動化整合型診斷平台，具中高檢測效能，但是硬體設備昂貴，WHO 未提供對應用到結核病防治之指引，目前尚無產品獲得 WHO 之認可，但多已通過 CE-IVD (European conformity-in vitro diagnostic) 之認可。Autonomous 核酸增幅檢驗以各式 real-time PCR 為主，需要複雜

設備、試劑儲存條件，仰賴手動設定與技術性操作，仍欠缺診斷能力之數據與導入結核病診斷之指引。而直線探針分析法(Line-Probe assays, LPAs)可快速偵測結核菌抗藥基因之突變，在繼 2008 年 WHO 推薦之 GenoType MTBDRplus v1.0 (Hain Life-Science)，目前已推出第二代 GenoType MTBDRplus v2.0 assay，透過 PCR 方法學之改進增加敏感度用於痰塗片陰性檢體，已在 3 個 WHO 國際參考實驗室(德國、南非與烏干達)完成兩階段診斷能力評估。此外 Cepheid 將在 2016 年將推出卡匣式之電池供電平台 GeneXpert Omni，為攜帶式之分子診斷系統，可提供資源有限的環境使用。另一方面值得關注的是 Eiken Loopamp™MTBC，已完成多個國家診斷能力評估結果，並於 2015 年 6 月進入 WHO STAG-TB 委員會審查階段。其他研發產品包括改善樣品製備平台(Molbio Diagnostics、Epistem)，發展與提高測試能力之平台等(Molbio Diagnostics)。

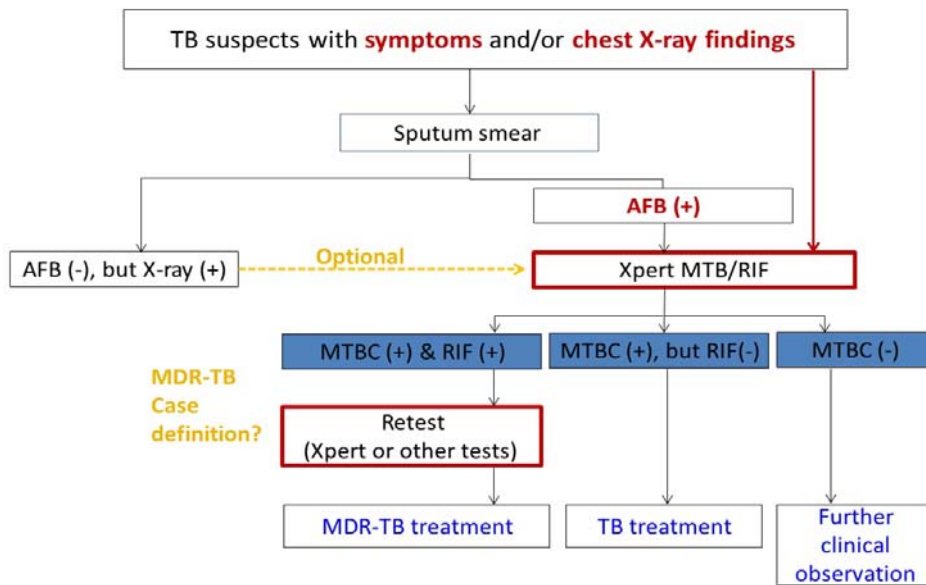
核酸增幅檢驗工具可替代或增強痰抹片鏡檢法，以使用臨床檢體不需前處理、簡易操作標準化、減少人為操作變異與汙染、可接受的價格為研發目標，目前的商用產品仍無法超越 Xpert 的主導地位，且在臨床上之診斷能力仍須大規模的驗證研究方可獲得許可認證。

爰此，首先依據現有臨床評估及公衛使用之結果，建議 GenoType 及 Xpert MTB/RIF 試劑之臨床診治使用流程：

1. Xpert MTB/RIF 試劑運用於結核病診斷

對於一般 TB 個案之快速診斷，建議 Xpert 可使用於已有臨床症狀及/或胸部 X-光有 findings 的個案，當 AFB smear 結果為(1)陽性：則即刻使用 Xpert 檢測，結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陽性，則建議再以 Xpert 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致，則以 MDR-TB 個案處置；若結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陰性，則通報為 TB;若結果為 MTBC 陰性，則有待臨床持續觀察。(2)陰性，但是胸部 X-光有 findings: 可考慮進行 Xpert 檢測(同上，依檢測結果進行不同醫療處置)。

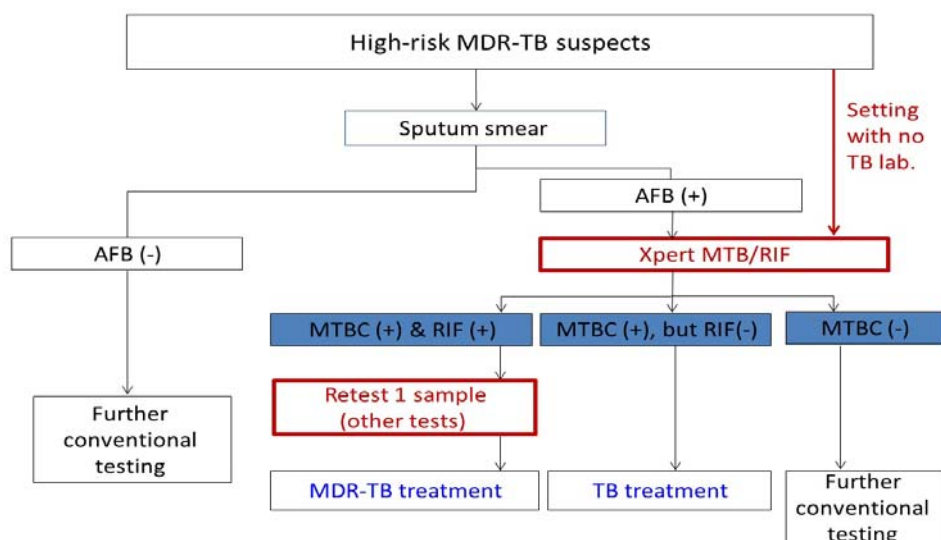
Diagnostic algorithm with Xpert for TB



2. Xpert MTB/RIF 試劑運用於 MDR 結核病診斷

對於 MDR-TB 高危險群(包括:再治療個案、多重抗藥接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者), 建議 Xpert 可直接使用於尚無結核病實驗室之地區, 或當高危險群之 AFB smear 結果為(1) 陽性: 則即刻使用 Xpert 檢測, 結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陽性, 則建議再以 Xpert 或其他分子檢驗法進行檢測, 若結果一致, 則以 MDR-TB 個案處置; 若結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陰性, 則通報為 TB; 若結果為 MTBC 陰性, 則有待臨床持續觀察。(2) 陰性: 進行常規之結核病傳統檢驗流程。

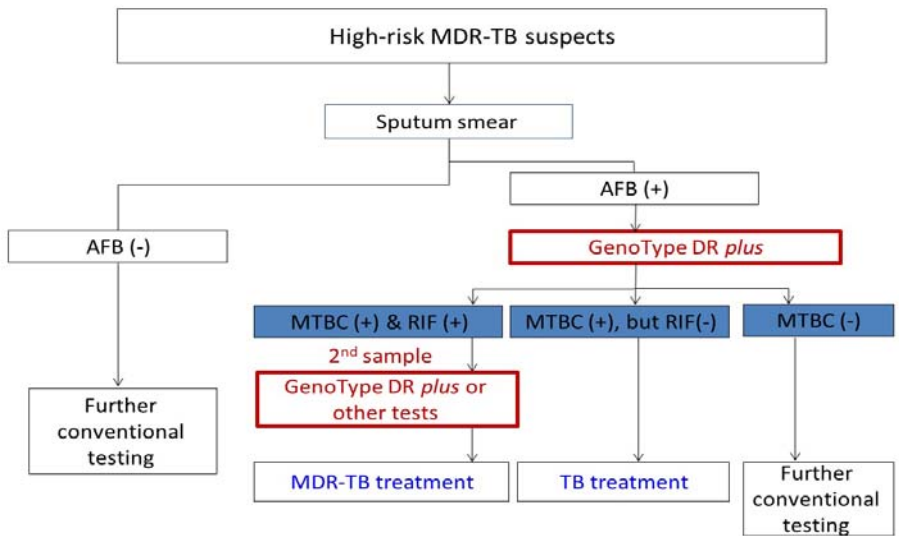
Diagnostic algorithm with Xpert for MDR-TB



3. GenoType MTBDRplus 試劑運用於 MDR 結核病診斷

對於多重抗藥性結核病高危險群(包括:再治療個案、多重抗藥接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者)，建議 GenoType MTBDRplus 可使用於高危險群，當 AFB smear 結果為(1) 陽性:則即刻使用 GenoType MTBDRplus 檢測，結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陽性，則建議取第二套檢體再以 GenoType MTBDRplus 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致，則以 MDR-TB 個案處置；若結果為 MTBC 陽性且 RIF 為陰性，則通報為 TB;若結果為 MTBC 陰性，則進行常規之結核病診斷流程。(2) 陰性：進行常規之結核病診斷流程。

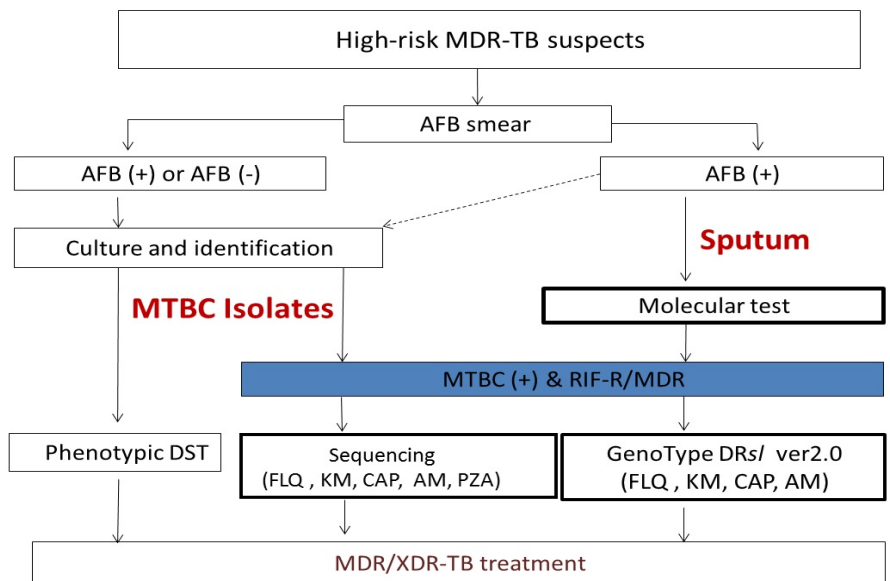
Diagnostic algorithm with GenoType for MDR-TB



4. GenoType 試劑運用於 XDR 結核病診斷

對 MDR-TB 高危險群，其痰檢體經過分子檢測或培養分離鑑定菌株確認為 MDR-TB 或 RIF 單一抗藥者，建議以 GenoType 二線藥物抗藥基因檢測試劑、定序(含 FIQ, KAM, AM, CAP 及 PZA)或藥物敏感性試驗加以檢測，並依檢測結果施以 MDR-TB 或 XDR-TB 之適當醫療處置。但是，菌株仍必須同時進行二線藥物測試。

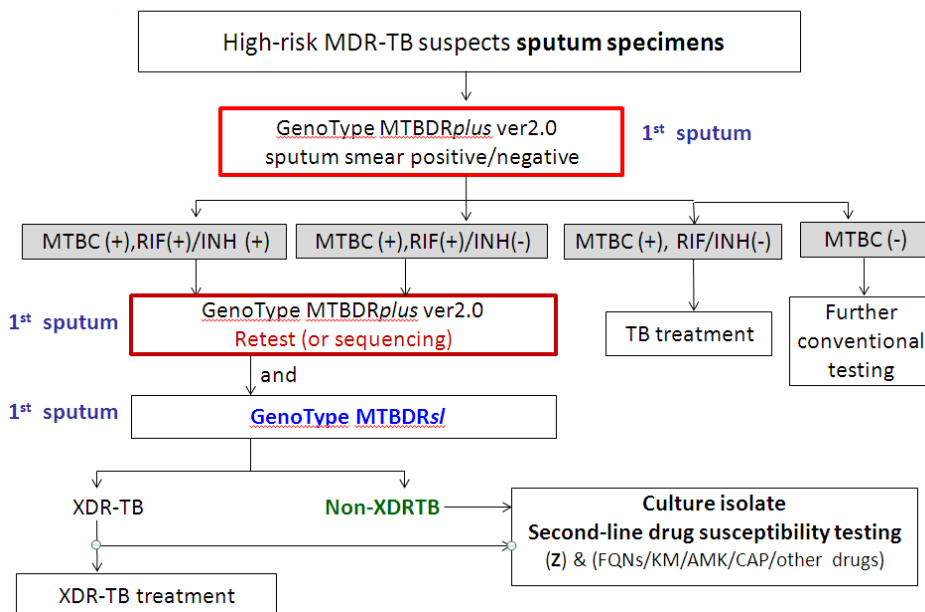
Diagnostic algorithm for XDR-TB



5. 第二代 GenoType –(MTBDRplus)及二線(MTBDRsI)藥物抗藥基因檢測試劑直接檢測 MDR-TB 高危險群之痰檢體

對於 MDR-TB 高危險群(包括:再治療個案、MDR-TB 接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者)之痰檢體，建議亦可使用敏感度較佳之第二代 GenoType MTBDRplus 檢測試劑進行檢測，結果為(1) MTBC 陽性且 RIF 陽性且不論 INH 陽性與否，則建議再以同套檢體重覆以 GenoType MTBDRplus 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致為 MDR-TB，則以 GenoType MTBDRsI 二線藥物抗藥基因檢測試劑檢測，若確認為 XDR-TB，則進一步培養並進行二線藥敏試驗與 XDR-TB 之醫療處置；若為非 XDR，則仍培養並進行二線藥敏試驗。(2) MTBC 陽性且 RIF 與 INH 皆陰性，則通報為 TB。(3) MTBC 陰性，則進行常規之傳統結核病檢驗流程。

Diagnostic algorithm with the High-risk MDR-TB suspects

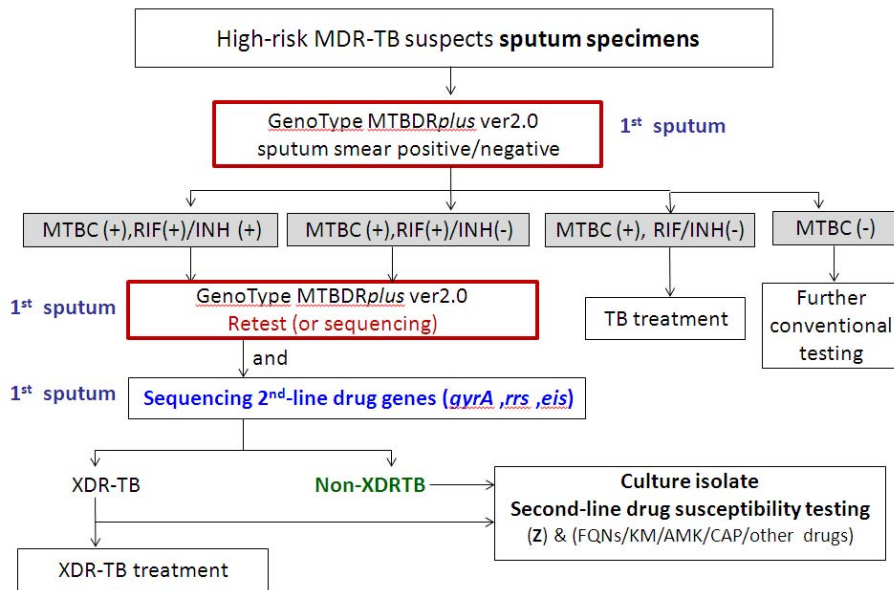


6. 第二代 GenoType MTBDRplus 檢測試劑直接運用於痰檢體，輔以二線藥物抗藥基因定序檢測之 MDR 結核病診斷

對於 MDR-TB 高危險群(包括:再治療個案、多重抗藥 TB 接觸者、山地鄉高危險群、WHO 公布之 TB 或 MDR-TB 高負擔國家居住經驗者)之痰檢體，建議亦可使用

第二代 GenoType MTBDRplus 檢測試劑進行檢測，結果為(1) MTBC 陽性且 RIF 陽性且不論 INH 陽性與否，則建議再以同套檢體重覆以 GenoType MTBDRplus 或其他分子檢驗法進行檢測，若結果一致，則以二線藥物抗藥基因(*gyrA*, *rrs*, *eis*)定序，若確認為 XDR-TB，並進一步培養進行二線藥物敏感性試驗與執行 XDR-TB 之醫療處置；若為非 XDR，則仍持續培養並進行二線藥敏試驗。(2) MTBC 陽性且 RIF 與 INH 皆陰性，則通報為 TB。(3) MTBC 陰性，則進行常規之傳統結核病檢驗流程。

Diagnostic algorithm with the High-risk MDR-TB suspects



(二) 台北區 MDR-TB 治療管理分析

Multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) 難以治療且治癒率低。本研究嘗試以回溯性 population-based 分析 2007-2009 在台北區治療之 151 MDR-TB 病人之特性。本研究以傳統細菌學、基因及分子分型之資料進行分析。使用之統計方法為 Mantel-Haenszel chi-squared method 或 Fisher's exact test。

- (1) 個案特徵分析:男女比為 2.4; 僅有 3.3% 為原住民。平均年齡為 49 歲(15-93 歲), 個案最多年齡層是 45-64 遂佔 39.1%, 其次為 25-44 遂佔 28.5%。個案中有 45.7% 為再治療個案, 16.6% 曾經使用過二線藥物治療。細菌學診斷發現, 54.3% 為抗酸菌塗片陽性。25.8% 個案有糖尿病及 16.6% 有高血壓之共病。依據抗藥性結

果(排除 1 立無 KM 結果)分類，76.7%為 simple MDR、14.6%為 pre-XDRo、14.6%為 pre-XDRs 而 1.3%為 XDR (表二)。

(2) 抗藥性分析：發現 MDR *Mycobacterium tuberculosis* 菌株對其他藥物之抗藥性比率高：rifabutin (89.3%)、ethambutol (49.0%)、streptomycin (38.9%)及 pyrazinamide (29.5%)。若排除一菌株無 kanamycin 抗藥性資料外，76.7%是 simple-MDR (只對 rifampicin 及 isoniazid 抗藥)、14.6%是 pre-XDRo (對 fluoroquinolone 抗藥)、7.3% (11/150)是 pre-XDRi (對任一 injectable 抗藥)及 1.3%是 extensively drug resistance (XDR)-TB (表三)。

(3) 基因分型分析：MDR-TB 個案有 49.7% 感染 Beijing family 基因型、17.2% Haarlem 基因型及 12.6% undefined 基因型。Beijing genotypes 與 EMB ($p=0.001$)及 STR ($p=0.003$)抗藥，具顯著相關性。依據 24-loci MIRU-VNTR 分子分型結果，發現 38.4% (58/151) *M. tuberculosis* 共形成 22 clusters 及 61.6% 菌株具 unique 基因型。其中，4 clusters 包含至少 4 個案之菌株：(a) 2 Beijing genotype clusters 各含 7 及 4 個案；(b) 2 distinct U-genotype clusters 各含 4 個案。整體而言，有 44.0% Beijing 型菌株為 clustered 及 32.9% non-Beijing 型菌株為 clustered ($p=0.16$)。若排除 22 指標個案(index cases; 1 case per cluster)，則有 23.8% 個案有可能為近期感染所致，但須有流行病學關聯性等調查才能確認(表四)。

(4) 抗藥基因分析：有 61.6% (93/151) MDR-TB cases 菌株在與 rifampicin 抗藥相關之 *rpoB* 基因發生 S531L 突變，56.7% (85/151) 在與 isoniazid 抗藥相關之 *katG* 基因發生 S315T 突變。再者，clustered 菌株與 S531L 突變無關。初步發現 MDR-TB 個案之感染菌株，若在 codon 531 發生突變，比其他突變有較佳之治療結果(表五)。

(5) 治療結果分析：151 位個案中，有 126 位在 MDR 團隊接受照護、2 位 transfer out、16 位死亡及 2 位治療失敗。因子關聯性分析發現，性別、族群、個案分類、糖尿病、抗酸菌塗片陽性及感染菌株基因型別等，與 unfavorable outcome

無關。然而，unfavorable outcome 個案中，有 15 位(83.3%)為大於 65 歲($p < 0.01$)，7 位(24.1%)的 BMI < 18.5 ($p = 0.01$) (表六)。

(6) 單變相分析顯示，MDR-TB 個案年紀小於 65 歲、BMI > 18.5 、M. tuberculosis strain 對 STR 敏感及菌株突變發生在 rpoB 基因的 codon 531 TCG/TTG，比較可能有 favorable treatment outcome。而多變項分析顯示，僅有年紀 > 65 years (aOR = 27.6; CI = 4.8-158.3, $p < 0.001$) 及 M. tuberculosis 菌株有非 rpoB codon 531 TCG/TTG (aOR = 6.7; CI = 1.1-41.6, $p < 0.05$) 之突變，則與 unfavorable treatment outcomes 相關(表七)。

(三) 多重抗藥性與非多重抗藥性菌株基因型別分析

依據去(103)年計畫執行成果顯示，自 29 個 MIRU 位點選擇最佳化共 10 個位點(包含 hypervariable 的 VNTR3820、QUB3232、VNTR4120、QUB18)的 MIRU(10)組合，並合併 spoligotype 分析，可獲得基因型鑑別力達 0.9984，與過去以 IS6110 RFLP 進行之基因型鑑別力 0.9987 相當，且針對 Beijing 株 MIRU(10)+spoligotype 鑑別力為 0.9987 (RFLP 為 0.9992)，non-Beijing 株則為 0.9960 (RFLP 為 0.9967)。自今年起以 MIRU(10)+spoligotype 執行基因型檢驗，大幅提高檢驗效能，縮短疑似群聚事件送驗檢驗時程，且除了群聚及 MDR 送驗菌株分析外，並加入自合約實驗室回送常規保存母群體菌株中進行 10 抽 1 之抽樣分析，藉以逐步了解台灣地區結核菌基因型分布及傳播情形，期能提供菌株基因型資訊以協助結核病群聚事件調查及防治作為。藉由本計畫研究，分析 MDR 菌株基因型是否有特定型別?與群聚菌株是否有所異同?母群體抽樣菌株分布與 MDR 及群聚送驗菌株是否有異同?以瞭解台灣結核菌株基因型分布差異與傳播。

以 2015 年往前追溯 2 年自 2013 年起至現今的菌株進行分析，菌株來源包括：(1) MDR 結核病新案與重開案菌株；(2) 疑似群聚事件送驗菌株(非 MDR)；(3) 合約實驗室回送保存常規抽樣菌株(每 10 株抽樣 1 株)。另為持續執行 MDR 基因型監測，並回溯至 2012 年 MDR 菌株；針對群聚事件送驗菌株比對需要，則有少數 2012 年之前的菌株亦執行基因型分析。基因型 cluster 定義為至少 2 株菌株具有相同基因型別。將所有

菌株之基因型進行比對分析，完成的菌株總數為 2417 筆，詳細數量如下：

完成菌株數	MDR	群聚	常規	總計
2015 年	95	280	183	558
2014 年	114	342	394	850
2013 年	133	315	281	729
2012 年	141	48	23	212
2011 年之前	13	55	0	68
總計	496	1040	881	2417

基因型分析結果並上傳至中央個案追蹤管理系統。上傳的邏輯是以送驗單 barcode 進行串聯，因此有 309(12.8%)株因無 barcode 無法進行基因型上傳，實際登錄於追管系統的菌株總數為 2108 筆，詳細數量如下：

追管系統登錄數	MDR	群聚	常規	總計
2015 年	95	258	155	508
2014 年	114	333	282	729
2013 年	133	315	169	617
2012 年	141	48	1	190
2011 年之前	13	51	0	64
總計	496	1005	607	2108

309 株無 barcode 資料無法上傳者，主要為合約實驗室回送常規保存菌株，包括萬芳 59 株、部桃 33 株、胸腔 46 株、高長 21 株、慈濟 26 株，佔各醫院回送菌株比例分別為 28.5%、31.4%、29.5%、53.8%、29.2%。另有抽樣基長、嘉長、嘉基各 26 (92.9%)、30 (100.0%)、29 (100.0%)株則皆無 barcode 資料，無法進行基因型資料上傳。

本研究共分 2 個部分進行分析：(1) 2012 年至 2015 年 11 月 10 日本署中央個案追蹤管理系統登記的 MDR 個案菌株共 450 人菌株；(2) 2012 至 2015 年完成基因型的所有類別(MDR、群聚、常規抽樣)菌株，並可上傳至追管系統共 2108 株菌株。

1. 2012 年至 2015 年 11 月 10 日 MDR 個案菌株分析(450 株)：

(1)個案確認及基本資料分析：

自本署結核病中央個案追蹤管理系統查詢 2012 年至 2015 年 11 月 10 日止 MDR

結核病新案及重開案個案清冊。2012、2013、2014、2015 年 MDR 個案分別為 132、126、110、90 人，總計為 458 人，有 MDR 確認菌株送驗至本實驗室可進行基因分型檢驗者分別為 131、126、109、84 株菌株，總計為 450 株 (98.2%)。以此 450 人為分析樣本，MDR 新案合計為 355 (78.9%) 人，重開案合計為 95 (21.1%) 人。詳細人口學資料包括性別、年齡層、地理區域分布列於如表一。

450 名 MDR 個案中，33 (7.3%) 人為非本國國民 (16 人為大陸人士，17 人為外籍人士)，包含新案 31 人、重開案 2 人，除 1 名新案之基因型為 C00108、1 名重開案之基因型為 C00044 外，其餘 31 人 MDR 菌株 (含 1 人為 XDR) 皆為單一型別，與 2013 至 2015 年群聚事件送驗及常規抽樣菌株的基因型別不相同。

分析的 450 人中，9 (2.0%) 人為 extensively drug-resistant (XDR) 結核病，2012、2013、2014、2015 年分別為 3、3、1、2 人。除 2 人 (2012 及 2015 年各 1 人) 為大陸人士且菌株為單一型別外，其餘 7 人中，有 2 人為家庭群聚 (C00113)，有 1 人為社區群聚 (C00015)，有 1 人為家庭 MDR 群聚 (C00002) 但配偶為非 XDR，有 1 人 (2015 年個案) 之菌株基因型為 C00130，其餘 2 人之菌株為單一型別。

(2) 基因型結果分析：

450 人 MDR 菌株，除 3 名 2015 年 MDR 新案外，其餘 447 人菌株皆已完成 MIRU(10) 及 spoligotype 基因型分析。由 spoligotyping 基因分型的結果得知，無論新案或重開案，仍以 Beijing 型所佔比例最高，其次為 Haarlem 型，spoligotype 基因型為 Unknown 者，乃國際 SITVIT 資料庫尚未定義的型別，而 undefined 者則為該 spoligotype pattern 未見於 SITVIT 資料庫中，詳見表二。278 (61.8%) 株為 clustered 的菌株，169 (37.6%) 株為 non-clustered 菌株。Clustered 菌株以台北區比例較高，其次為中區、南區、高屏區。Non-clustered 菌株則以台北區比例較高，中區次之。以 spoligotype 基因型分析在 clustered 與 non-clustered 菌株中之比例，則 clustered 菌株以 Beijing、Haarlem 為主，non-clustered 菌株則以 Beijing、Haarlem、T 為主，詳見表三。278 株 clustered 的菌株中，有 43 株為與 2012 至 2015 年群聚事件送驗或常規抽樣菌株或非 2012 至 2015 年

登記 MDR 菌株基因型相同，其餘 235 株則至少有 2 株 2012 至 2015 年 MDR 菌株基因型相同。235 株歸屬於 67 個 clusters (每個 cluster 含 2 至 20 株)，29 (43.3%) 個為 Beijing、15 (22.4%) 個為 Haarlem、6 (9.0%) 個為 EAI、4 (6.0%) 個為 Manu_ancestor、1 (1.5%) 個為 T、3 (4.5%) 個為 Unknown、9 (13.4%) 個為 undefined。其中最大的 cluster (C00041，20 人) 包含 12 人來自東區、4 人來自高屏區、3 人來自台北區、1 人來自北區。其次為 cluster C00113 含 13 人：7 人來自台北區、4 人來自南區、1 人來自中區、1 人來自高屏區。再其次 Cluster C00027 含 10 人：5 人來自台北區、2 人來自北區、2 人來自高屏區、1 人來自東區。C00009 亦包含 10 人：8 人來自東區、1 人來自北區、1 人來自北區。其餘 63 個 clusters 中，3 個 clusters 含 6 至 7 人、12 個 clusters 含 4 人、18 個 clusters 含 3 人、30 個 clusters 含 2 人，詳見表四。67 個 clusters 中，僅 10 個 clusters 為單一年份出現，且每個 cluster 只含 2 至 3 人，其餘 57 個 clusters 皆為跨年之 MDR cluster，詳見表五。

2. 2012 至 2015 年 MDR、群聚、常規抽樣菌株分析(2,108 株)：

總計完成 2417 株包含送驗 MDR、疑似群聚及常規抽樣菌株中，因 309 株無 barcode 無法進行基因型資料上傳，故依合約實驗室負責區域估計常規抽樣菌株基因型資料可上傳的比例，在台北區、北區、中區、南區、高屏區、東區分別為 73.9%、70.5%、100.0%、52.6%、70.8%。2108 株送驗類別在各縣市區域分布如下：

地理區域	MDR	群聚	常規	總計
台北區	125	188	167	480
金門縣	0	0	2	2
宜蘭縣	13	22	7	42
基隆市	18	8	11	37
台北市	31	40	16	87
新北市	63	118	131	312
北區	55	146	79	280
桃園市	35	88	48	171
新竹市	4	15	4	23
新竹縣	12	20	9	41
苗栗縣	4	23	18	45
中區	98	200	108	406

地理區域	MDR	群聚	常規	總計
台中市	51	66	60	177
彰化縣	26	98	15	139
南投縣	21	36	33	90
南區	77	155	51	283
雲林縣	22	19	7	48
嘉義市	10	36	6	52
嘉義縣	10	57	7	74
台南市	35	43	31	109
高屏區	94	137	139	370
高雄市	63	73	83	219
屏東縣	30	62	55	147
澎湖縣	1	2	1	4
東區	47	179	63	289
花蓮縣	37	146	24	207
台東縣	10	33	39	82
總計	496	1005	607	2108

2108 名個案中，2038 (96.7%) 名為本國人，70 (3.3%) 名為外籍人士。1538 (73.6%) 名為男性，570 (26.4%) 名為女性。年齡層分布 ≤24 歲、25-34 歲、35-44、45-54、55-64、≥65 歲分別為 223 (3.8%)、149 (5.6%)、183 (9.9%)、243 (14.0%)、296 (16.3%)、1014 (50.4%) 人。在 MDR 中 clustered 比例 (63.3%) 較群聚送驗 (38.2%) 或常規抽樣 (31.3%) clustered 比例為高。≤24 歲年齡層比例在群聚送驗且為 clustered (28.9%) 者比例較 MDR (3.5%) 或常規抽樣 (3.7%) 者為高。MDR 中為 clustered 者在台北區 (25.8%) 比例較高，群聚中為 clustered 則是在東區 (19.8%) 比例較高，常規抽樣中 clustered 者則是在高屏區 (28.9%) 比例較高。MDR 中 Beijing 型 (54.0%) 比例較群聚 (44.3%) 或常規 (38.2%) 抽樣者為高。群聚中為 clustered 且基因型為 T 型 (12.0%) 者較 MDR (1.9%) 或常規抽樣 (4.7%) 者為高，而常規抽樣中為 clustered 者有較高比例為 EAI 型 (32.6%)。菌株基因型與人口學資料分析結果詳見表六。

2108 人菌株完成基因型上傳者中，888 (42.1%) 人為 clustered 基因型，1220 (57.9%) 人菌株基因型為單一型別。888 株歸屬於 287 個 cluster，其中 48 株之基因型為與 2012

年之前菌株基因型別相同，其餘 239 個 cluster 為包含 2-26 個菌株。287 個 cluster 中，129 (44.9%) 個為 Beijing、58 (20.2%) 個為 Haarlem、37 (12.9%) 個為 EAI、25 (8.7%) 個為 T、8 (2.8%) 個為 Manu_ancestor、4 (1.4%) 個為 LAM、6 (2.1%) 個為 Unknown、20 (7.0%) 個為 undefined，詳如下表：

cluster size	Beijing	Haarlem	EAI	T	Manu_ancestor	LAM	Unknown	undefined	總計
26		1							1
22	1		2						3
21							1		1
19	1								1
13	1								1
12		1							1
11		1							1
10		1	1						2
9	1		1						2
8	3								3
7	2			1					3
6	2	1	3						6
5	7	2	1	1				1	12
4	5	5	1	1	2		2	4	20
3	19	13	4	3	1		1	8	49
2	59	28	16	17	4	2	1	6	133
1	28	5	8	2	1	2	1	1	48
總計	129	58	37	25	8	4	6	20	287

根據追蹤管理系統之個案管理單位，將歸屬於 239 個 cluster (包含 2-26 個菌株) 的 840 株基因型依個案所在地區進行分析。239 個 cluster 中，52 (21.8%) 個 cluster 僅包含 MDR 個案，77 (32.2%) 個 cluster 僅包含疑似群聚事件送驗個案(亦包含非屬同群聚事件但基因型相同者)，14 (5.9%) 個 cluster 僅包含常規抽樣送驗個案，其餘 96 (40.1%) 個 cluster 則包含 2 種以上送驗類別的個案，結果詳如表七。

最大的 5 個 cluster C00046、C00042、C00111、C00041、C00036 分別包含 26、22、22、22，21 名個案，可發現：(1) C00046 包含 12 名個案在花蓮縣，亦包含屬於花蓮某

餐廳及某醫院之群聚事件個案；(2) C00042 包含 13 名個案在高屏區，並有 8 名個案為常規抽樣發現；(3) C00111 包含 4 名 MDR 個案、5 名分散北、中、南、高屏區群聚事件送驗個案、13 名常規抽樣發現個案；(4) C00041 主要為東部某 MDR 群聚事件的個案，該事件為起始於 2008 年之 MDR 群聚事件；(5) C00036 主要為桃園某大學（國中）群聚事件個案。

另發現(1) C00027 包含 13 個個案，12 名皆為 MDR 個案；(2) C00009 包含 11 個個案，9 名皆為 MDR 個案，且其中 8 名個案為某社區群聚事件，於今年仍有新個案出現；(3) C00214 則包含 10 名個案，皆為嘉義某精神機構群聚事件個案。

1220 菌株單一型別者，包含 574 (47.0%) 株為 Beijing、190 (15.6%) 株為 Haarlem、120 (9.8%) 株為 EAI、114 (9.3%) 株為 T、15 (1.2%) 株為 Manu_ancestor、18 (1.5%) 株為 LAM、4 (0.3%) 株為 CAS、1 (0.1%) 株為 S、1 (0.1%) 株為 X、27 (2.2%) 株為 Unknown、153 (12.5%) 株為 undefined、3 (0.2%) 株為陰性，菌株類別詳如下表：

Family	MDR	常規	群聚	總計
Beijing	99	174	301	574
Manu_ancestor	6	2	7	15
Haarlem	19	77	94	190
EAI	11	41	68	120
T	18	41	55	114
LAM	2	7	9	18
CAS		1	3	4
S		1		1
X			1	1
Unknown	5	12	10	27
undefined	22	58	73	153
negative		3		3
總計	182	417	621	1220

四、討論

(一) 子計畫一

WHO 於 2008 年建議使用 line-probe assay 檢驗抹片陽性、培養陽性檢體，及 2010 年 12 月建議使用新一代的核酸快速檢測試劑 Xpert MTB/RIF，該試劑不僅其對抹片陽性、培養陽性檢體有 98-100% 高敏感度，同時也對抹片陰性、培養陽性檢體具 72-75% 檢測成效。由於該 2 項試劑昂貴，依 103 年研究成果：相較於培養陽性並經鑑定為結核菌，Xpert MTB/RIF 之檢測平均提早 15 天。94.7% 個案均能在看診後 2 日內，開始接受抗結核藥物治療。本計畫針對高危險族群建議出最佳使用方式及流程。原則上，疑似結核病的門診患者，若具結核病相關病徵且有接觸史，搭配七分篩檢法，則可推測為結核病高度疑似個案；若能導入 Xpert MTB/RIF 或 GenoType 檢測，則可快速確診及治療。

至於在抗藥性檢測上，gene sequencing 及 GenoType MTBDRsl vs 已正式提供 MDR-TB 的 2 效藥物檢測服務，大幅縮短等待每一輪抗藥性試驗所需之約 30 天。目前將依建議流程，個案檢體若分子檢出 MDR(GenoTypeMTBDRplus 等)或 RIF(Xpert 等)單一抗藥，則直接進行二線藥物 gene sequencing 或使用 GenoTypeMTBDRsl v2, 可大幅縮短細菌學檢驗時效，方便醫師開立處方，使病人得到較適當治療。

(二) 子計畫二

本研究分析發現，無論是病人的分類或細菌學特性，經由個人化治療及公私部門合作等以病人為中心之直接觀察治療方式，MDR-TB 可以達到高治療完成率。造成 MDR-TB 管理上 unfavorable outcome 的可能因子，包含：老年個案、共病、治療副作用、不熟悉 MDR-TB 管理等。因此，需加強公衛及醫療人員間之合作。為解決此困境，以政府主導之指定 MDR-TB 照護體系，藉由有經驗之胸腔科專科醫師及勤奮的個案管理師提供完整且高品質之治療照護，再加上運用個人化治療及即時管理藥物副作用，必

能達成有利之治療結果。然而，本研究個案中仍有 16 位(12.9%)死亡，其中 2 位直接與 TB 相關，其他死於 septic shock、肺炎、癌症及心臟衰竭。此研究發現，TB 造成的死亡主要與高齡相關，而其他國外研究則認為與 HIV 感染、糖尿病及慢性腎病相關。雖然，糖尿病是本研究多數 MDR-TB 個案的共病，但是卻非 poor prognostic factor，乃是因為團隊執行 MDR-TB 與糖尿病控制之整合照護。

本研究中有仍 2 位治療失敗個案。雖然 WHO 第五類藥物，例如 linezolid、meropenem 及 clofazamine 可能有效，但是對複雜 MDR 及 XDR-TB 治療個案，仍不完全清楚真正療效。現有 2 種類新藥 delamanid 及 bedaquiline 可改善治療效果及降低死亡率。文獻回顧認為 WHO 第五類藥物如 linezolid 可用於治療 XDR-TB 或對 fluoroquinolone 抗藥的 MDR-TB。的確，為提升治療成功率，NTP 需有政策快速引用新及 repurposed 藥物來治療 MDR-TB。目前，臺灣已購置 bedaquiline 供臨床使用。

此外，已使用過二線藥物治療之 TB 個案，再次發病時若持續使用相同二線藥物，與產生抗藥性的強烈相關，並且增加變成 XDR-TB 的風險。所以，審慎開立二線藥物很重要。例如，在 1980 年代開始使用之 fluoroquinolone，證明對 MDR-TB 治療十分有效。在先前臺灣的抗藥性監測發現，有 28.9% MDR 結核菌株對 OFX 抗藥，有可能將來會發展為 XDR。例如在本研究中，就有 24.5% 個案為 pre-XDR 造成治療管理之挑戰。因此，臺灣健保署於 2007 年開始，限制欲使用 fluoroquinolone 之醫師，只能在疾管署指定的專家審核後，才能使用 fluoroquinolone 及其他非一線藥物。再者，這些藥物自 2013 年開始需要透過 DOTS 才能使用。

此外，發現 MDR-TB 中有 54.3% 為新個案，而且有 23.8% 可能是經由新近感染，並且快速發病。因此，應注意 MDR-TB 在社區傳播的問題，建議加強現有 TB 防治策略等，尤其是 MDR-TB 接觸者之追蹤檢查。此外，實驗室診斷，例如液態培養、immunochromatographic test (ICT) 及分子診斷，雖然已納入臨床實驗室；及分子抗藥性試驗於公衛實驗室的服務項目。然而，MDR-TB 個案發現僅先著重於先前治療之 TB 個案，建議仍要逐步擴大其他高風險族群及新 TB 個案的診斷。

細菌基因體特徵及抗藥性，與 TB 傳播及致病性有關。我們發現 *katGS* 315T 及 *rpoB*

S531L 是 2 個與 INH 及 RIF 相關最主要的突變。有些對於突變株相對於野生株之 fitness lose 研究，指出 *katG* 315 突變與先前治療已對 streptomycin、rifampicin 及 ethambutol 抗藥性，可預測 unfavorable outcome 及復發。Metcalf *et. al.* 報導 *M. tuberculosis* 如果發生 *katG* S315T 突變，則比野生株有較高之 MDR-TB 聚集(clustering)現象。本研究，初步發現 *rpoB* S531L 加上發生在 *rpoC* 的 compensatory 突變，再加上流行病學證據發現的確與傳播有關。本研究指出，*katG* S315T 及 *rpoB* S531L 是兩種主要突變，和北京型為主要基因型。因此，23.8% MDR-TB 個案有可能是因近期感染及快速發病。

資料顯示，納入團隊治療之 MDR-TB 個案預後較佳。本研究之限制是無法取得未在團隊治療之個案資料，所以無法瞭解危險因子。由高比例之 favorable outcome 表示 MDR-TB 團隊治療策略十分有效，並鼓勵個案接受專注且個人化治療。此外，我們利用 universal 基因分型以引導接觸者調查及瞭解可能之傳播鏈。本研究的觀察結果，引導國家 TB 防治計畫中，訂定新政策進行全部 MDR-TB 菌株基因分型，並引入地理資訊 (geographic information) 系統，進行空間關聯性分析。

結論，政府主導而以醫院為主體之 MDR-TB 治療團隊，如引用個人化藥物治療及以病人中心之管理，導致良好的治療成果，而且能不受共病之影響。然而，若個案年紀大於 65 歲及感染菌株在 *rpoB* 基因上發生除了 codon 531 之突變，則與 unfavorable outcome 有關；再者，新 MDR-TB 個案佔 54.3%，建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查。

(三) 子計畫三

本子計畫目的除持續性對 MDR 菌株進行基因型別追蹤分析，以瞭解台灣 MDR 菌株的傳播特性，另自今年起藉由執行 MIRU(10)+spoligotype 基因型檢驗，除了群聚及 MDR 送驗菌株分析外，並加入自合約實驗室回送常規保存母群體菌株中進行 10 抽 1 之抽樣分析，以逐步了解台灣地區結核菌基因型分布情形，期能提供菌株基因型資訊以協助結核病群聚事件調查及防治作為。根據去年研究結果，針對 2009 至 2014 年

MDR 菌株基因型分析並與 2008 至 2014 年群聚送驗菌株比對後，發現有 80.0% 為單純的 MDR clusters，顯示 MDR 傳播的基因型似乎有別於一般的結核病群聚事件。而在今年利用 MIRU(10)+spoligotype 基因型檢驗，針對 2013 至 2015 年 2108 株菌株進行基因型比對，結果也發現 21.8% 屬單純 MDR cluster、32.2% 屬單純群聚 cluster (非 MDR)，兩者仍有未重疊處，顯示兩者基因型的差異。此外也發現在 MDR 與非 MDR cluster 中，年齡層、地理區域、基因型分布也有差異處。

在 239 個 cluster 中，11 個 clusters 包含 10 個以上的菌株，除了 3 個為 Beijing 型、4 個為 Haarlem 型、3 個為 EAI 型外，其餘 1 個為 Unknown 型 (ST no 32)，乃為桃園地區學校群聚事件，該事件菌株基因型特別，也發現同屬該基因型的個案雖非屬同一個學校群聚事件，但回溯性調查發現源自於某國中群聚事件。

根據去年研究成果發現，隨著拉長研究期間及菌株數的增加，基因型的 cluster 數目也持續增加，顯示持續菌株基因型的分析確實有助於結核病傳播分析的探討。自 102 年起已將基因型比對結果上傳中央個案追蹤管理系統，今年並藉由執行 MIRU(10)+spoligotype 檢驗，大幅提升檢驗效能，除 MDR 基因型分析外，可同時執行常規抽樣檢驗，進行結核菌母群體基因型監測。目前區管中心或相關疫調人員也已藉由上傳的基因型資訊，進一步進行流行病學主動調查，以釐清可能的傳染源。

五、結論與建議

(一) 子計畫一

子計畫一，核酸增幅檢驗工具可替代或增強痰抹片鏡檢法，以使用臨床檢體不需前處理、簡易操作標準化、減少人為操作變異與汙染、可接受的價格為選用基準。以 WHO 建議之 GenoType 及 Xpert 快速診斷試劑，建議使用對象及方式，**臨床運用時仍建議需先考慮先使用於高危險族群或疑似結核病患之 X-光結果及臨床表徵。**

有愈來愈多臨床實驗室使用快速 Xpert MTB/RIF 檢測方法，該方法使用即時定量 PCR 系統，操作簡便。適合應用於第一線診斷處，Xpert 檢測方法對 X 光異常結核病個案或有臨床症狀個案的早期診斷，成效佳可考慮納入臨床檢驗流程，疑似結核病的門診患者，若具結核病相關病徵且有接觸史，則可推測為結核病高度疑似個案進行 Xpert MTB/RIF 檢測。

(二) 子計畫二

本研究分析發現，無論是病人的分類或細菌學特性，經由個人化治療及公私部門合作等以病人為中心之直接觀察治療方式，MDR-TB 可以達到高治療完成率。造成 MDR-TB 管理上 unfavorable outcome 的可能因子，包含：老年個案、共病、治療副作用、不熟悉 MDR-TB 管理等。因此，**建議需加強公衛及醫療人員間之夥伴合作關係。**為解決此困境，以政府主導之指定 MDR-TB 照護體系，藉由有經驗之胸腔科專科醫師及勤奮的個案管理師提供完整且高品質之治療照護，再加上運用個人化治療及即時管理藥物副作用，必能達成有利之治療結果。此研究發現，TB 造成的死亡主要與高齡相關。雖然，糖尿病是本研究多數 MDR-TB 個案的共病，但是卻非 poor prognostic factor，乃是因為團隊執行 **MDR-TB 與糖尿病控制之整合照護**。此外，發現 MDR-TB 中有 54.3% 為新個案，而且有 23.8% 可能是經由新近感染，並且快速發病。因此，應注意 MDR-TB 在社區傳播的問題。結論，政府主導而以醫院為主體之 MDR-TB 治療團隊，如引用個

人化藥物治療及以病人中心之管理，導致良好的治療成果，而且能不受共病之影響。然而，若個案年紀大於 65 歲及感染菌株在 *rpoB* 基因上發生除了 codon 531 之突變，則與 unfavorable outcome 有關；再者，新 MDR-TB 個案佔 54.3%，建議需要搭配更嚴謹的防治策略包含早期檢驗及加強接觸者檢查。

(三) 子計畫三

針對 2009 至 2014 年 MDR 結核菌株進行時序性的基因型別分析結果顯示，MDR-TB 的傳播可能具有空間上與時間上的傳播特性。

自今年起已開始執行菌株母群體基因型監測，並即時上傳以利疫調人員即時啟動相關調查，確實掌握病人，有效執行結核病防治。期能藉由持續執行基因型監測，並擴大抽樣檢驗數，以有效搭配流病資料，即時介入阻斷結核病傳播。同時並分析病人及菌株特性，以進一步了解菌株基因型與抗藥性、傳播力等關聯性，並藉以了解不同的基因型是否在不同的族群或地域上有優劣性，進而影響結核病的傳播。未來期能搭配 GIS 以監測 cluster 的變化，協助確認未察覺的群聚事件。

六、計畫重要研究成果及具體建議

(一) 成果

子計畫一

1. 完成台灣臨床實驗室使用分子方法於 TB 檢測之運用與量能普查，可供下階段 NTP 制定相關政策參考。
2. 分子診斷已普遍運用於 TB 檢測及 MDR 個案之二線藥物檢測，大幅縮短檢驗至治療之時間落差。

子計畫二

1. 感染北京株結核菌的 MDR-TB 病人，與 EMB 及 STR 抗藥性有顯著相關性。再依據分子分型之分析結果，發現有 23.8% 的 MDR-TB 病人為近期感染所致。然而，菌株之 lineage 特性與最終治療結果不相關。
2. 對 rifampin 的抗藥性 rpoB 基因，如果是發生於 codon 531 ($p=0.049$)，則有較好之治療結果。

子計畫三

1. 利用 MIRU(10)+spoligotype 基因型檢驗，大幅提高檢驗效能，除了群聚及 MDR 送驗菌株分析外，並加入自合約實驗室回送常規保存母群體菌株中進行 10 抽 1 之抽樣分析，藉以逐步了解台灣地區結核菌基因型分布及傳播情形。
2. 藉由基因型的分析比對，可主動回饋疫調單位菌株基因型資訊，協助疫調方向。

(二) 具體建議

子計畫一

1. 分子檢測方法對有結核病接觸史及 X 光異常的疑似結核病個案的早期診斷，成

效佳應納入臨床檢驗流程。

2.除分子快速結核病診斷方法外，抗藥性檢測亦宜考慮推廣。

子計畫二

3. MDR-/XDR-TB 個案治療挑戰性高，建議納入治療團隊，並注意共病(如糖尿病等)之整合照護。

4. 細菌學之資料，可能當做預後及聚集性之預測因子，可加強 MDR-TB 照護及傳播鏈調查參考。

子計畫三

1. MDR 與非 MDR 菌株基因型有相異之處，基因型與抗藥性或傳播力等關聯性亦須進一步分析以協助疫情的調查與防治。

2. 持續將結果納入中央個案追蹤管理系統，搭配 GIS 以監測 cluster 的變化及確認未察覺的群聚事件。

3. 針對 MDR 菌株基因型有必要進行持續性時間及空間的監測，並將監測結果轉知權責組與疫調單位，以積極防止 MDR 的可能傳播。持續將結果納入結核病管理系統，搭配 GIS 以監測 cluster 的變化及確認未察覺的群聚事件。

七、參考文獻

依一般科學論文之參考文獻撰寫方式，列出所引用之參考文獻，並於計畫內容引用處標註之。

1. **World Health Organization.** Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1, 2013.
2. **World Health Organization.** 2013 global tuberculosis report. http://whqlibdoc.who.int/publications/2013_eng.pdf, 2013.
3. 疾病管制署. 「2013 年全球結核病年報」, <http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201407/6c45a11a-90d1-469d-a823-d90ed642e300.pdf>.
4. **World Health Organization.** Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf, 2010.
5. **Vareldzis, B.P., Grosser, J., de Kantor I., et. al.** Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tubercle. Lung. Dis.*, 1994, 75: 1-7.
6. **Hillemann, D., M. Weizenegger, T. Kubica, E. Richter, and S. Niemann.** 2005. Use of the GenoType MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.* **43**:3699–3703.
7. **Somoskovi, A., J. Dormandy, D. Mitsani, J. Rivenburg, and M. Salfinger.** 2006. Use of smear-positive samples to assess the PCR-based GenoType MTBDR assay for rapid, direct detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex as well as its resistance to isoniazid and rifampin. *J. Clin. Microbiol.* **44**:4459–4463.
8. **Huang WL, Hsu ZJ, Chang TC, Jou R.** Rapid and accurate detection of rifampin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* using an oligonucleotide array. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Dec 23. doi: 10.1111/1469-0691.12517. [Epub ahead of print]

9. **Bang, D., A. B. Andersen, and V. O. Thomsen.** 2006. Rapid genotypic detection of rifampin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* directly in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* **44**:2605–2608.
10. **Mañkinen, J., H. J. Marttila, M. Marjamaki, M. K. Viljanen, and H. Soini.** 2006. Comparison of two commercially available DNA line probe assays for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* **44**:350–352.
11. **Miotto, P., F. Piana, V. Penati, F. Canducci, G. B. Migliori, and D. M. Cirillo.** 2006. Use of GenoType MTBDR assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains isolated in Italy. *J. Clin. Microbiol.* **44**:2485–2491.
12. **Traore, H., A. van Deun, I. C. Shamputa, L. Rigouts, and F. Portaels.** 2006. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA and rifampin resistance in clinical specimens from tuberculosis patients by line probe assay. *J. Clin. Microbiol.* **44**:4384–4388.
13. **Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, Gler MT, Blakemore R, Worodria W, Gray C, Huang L, Caceres T, Mehdiyev R, Raymond L, Whitelaw A, Sagadevan K, Alexander H, Albert H, Cobelens F, Cox H, Alland D, Perkins MD.** 2011. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* **30**:1495-505.
14. **Durovni B, Saraceni V, Cordiro-Santos., et. al.** Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil. *Bulletin of the World Health Organization.* **92**:613-617, 2014.
15. **Cegielski JP, Dalton T, Yagui M, Wattanaamornkiet W, Volchenkov GV, Via LE, Van Der Walt M, Tupasi T, Smith SE, Odendaal R, Leimane V, Kvasnovsky C, Kuznetsova T, Kurbatova E, Kummik T, Kuksa L, Kliiman K, Kiryanova EV, Kim H, Kim CK, Kazenny BY,**

Jou R, Huang WL, Ershova J, Erokhin VV, Diem L, Contreras C, Cho SN, Chernousova LN, Chen MP, Caoili JC, Bayona J, Akksilp S; the Global PETTS Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 23. pii: ciu572. [Epub ahead of print].

16. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, Bayona J, Bonilla C, Yagui M, Jave O, Cegielski JP. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis.* 2013 Jun;17(6):e404-12.

17. Ming-Chih Yu, Huang-Yao Chen, Shen-Hsuan Chien, Ruwen Jou, An integrated management program for MDR-TB results in favourable outcomes in northern Taiwan, *European Respiratory Journal*, in press, 2014.

表一 核酸增幅檢驗工具在結核病診斷之角色

方法與分類	適用範圍	檢測效率	用途	操作複雜度	硬體價格	試驗單價	商用分子快速檢驗工具
半自動或自動化整合型診斷平台	參考實驗室	高/中	MTB 診斷 藥物敏感性檢測	高	高	低	<ol style="list-style-type: none"> 1. COBAS TaqMan MTB Test kit and the COBAS TaqMan real time PCR machine (Roche) 2. Abbott Molecular platforms 3. BD MAX™ platform (Becton Dickinson)
Autonomous 核酸增幅檢驗	參考實驗室、臨床檢驗實驗室	高/中	MTB/NTM 診斷	高	高	中	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dual Primed Oligonucleotide (DPO™) primer design (Seegene) 2. MeltProR Drug-Resistant TB Testing Kits (Xiamen Zeesan Biotech)
直線探針分析法(LPA)	參考實驗室、臨床檢驗實驗室	中	MTB/NTM 診斷 藥物敏感性檢測	中	中	中	<ol style="list-style-type: none"> 1. GenoTypeRMTBDRplus v1.0 GenoTypeRMTBDRplus v2.0 assay(Hain Life-Science) 2. INNO-LipARif.TB(FujiRebio Europe) 3. NTM+MDRTB Detection Kit 2 (NIPRO)
模組化核酸增幅檢驗法 (Modular design)	參考實驗室、臨床檢驗實驗室	中	MTB 診斷 藥物敏感性檢測	低	高	中	<ol style="list-style-type: none"> 1. GeneXpert MTB/RIF assay (Cepheid Inc.) GeneXpert Omni (a supplemental rechargeable battery) 2. Mini laboratory (ML) platforms (the

							Enigma Diagnostics) 3. DiagCORE (the Stat-Diagnostica)
簡易型核酸 增幅檢驗法	臨床檢驗 實驗室、 基礎實驗 室	中	MTB 診斷 藥物敏感性檢測	低	低	低	1. Loopamp™ MTBC assay (Eiken) 2. EasyNAT™ TB assay (Ustar Biotechnologies) 3. Genedrive Mycobacterium iDassay (Epistem) 4. Molbio Diagnostics technology

Table 2 Characteristics of 151 confirmed multidrug-resistant tuberculosis cases in northern Taiwan, 2007-2009

Characteristics		Case number (%)
Demographic data	Sex	
	Male	106 (70.2)
	(Mean Age= 50.4; SD= 17.6)	
	Female	45 (29.8)
	(Mean Age=45.4; SD= 19.9)	
	Age, years (Mean= 49.0; SD= 18.4; Range: 15-93)	
	<65	118(78.1)
	≥65	33(21.9)
	BMI ^a (Mean= 21.3; SD= 3.9; Range: 13-33)	
	<18.5	29(24.6)
	≥18.5	89(75.4)
Clinical data	Ethnicity	
	Aboriginal	5 (3.3)
	Non-aboriginal	146 (96.7)
	Type of case	
	New	82 (54.3)
	Retreatment	69 (45.7)
	Pulmonary/extrapulmonary TB	
Pulmonary	135 (89.4)	
Extrapulmonary	3 (2)	
Both	13 (8.6)	

	Enrolled in treatment consortium	
	Yes	126(83.4)
	No	25(16.6)
	History of using second-line drugs	
	Yes	25 (16.6)
	No	126 (83.4)
	Comorbidity	
	Yes	60 (39.7)
	No	91 (60.3)
	Diabetes Mellitus	
	Yes	39 (25.8)
	No	112 (74.2)
	Hypertension	
	Yes	25 (16.6)
	No	126 (83.4)
	Sputum smear	
	Positive	81 (53.6)
	Negative	69 (45.7)
	Unknown	1 (0.7)
	Cavitary lesion on CXR	
	Yes	42 (27.8)
	No	108 (71.5)
	Unknown	1 (0.7)
Laboratory data	Genotype	
	Beijing	75 (49.7)

Non-Beijing	76 (50.3)
Drug-resistance	
Simple MDR	115 (76.2)
Pre-XDR with flouoroquinone resistance	22 (14.6)
Pre-XDR with injectable-drug resistance	11 (7.3)
XDR	2 (1.3)
MDR with missing DST of injectable drugs	1 (0.7)

^a BMI of 33 cases were unknown.

Table 3 Clusters and unique *M. tuberculosis* strains determined by spoligotyping and MIRU-VNTR 24 loci methods of 151 isolates

No. of isolates	Lineage	ST No	Spoligotype	MIRU-VNTR																							
			Octal_value	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
7	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	3	6	4	4	3	4	3	4	12
4	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	2	5	3	3	5	6	3	5	3	4	3	3	8
3	Beijing	1	00000000003771	4	2	5	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8
3	Beijing	941	00000000003751	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	2	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	3	3	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	4	4	2	2	6	5	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	3	6	4	4	3	4	3	4	11
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	1	4	6	4	4	3	4	3	3	4
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	1	4	6	4	4	3	4	3	4	4
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	6	5	5	3	4	3	3	8
2	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	2	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	9	4	5	3	2	2	3	7
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	4	2	4	4	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	3	4	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	4	4	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	3	2	5	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	10
1	Beijing	1	00000000003771	4	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	5	3	3	5	4	3	5	3	4	3	4	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	0	3	3	2	5	1	7	3	4	3	3	5	5	3	3	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	0	3	4	2	5	1	6	3	4	3	3	5	5	3	3	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	1	3	2	5	1	7	4	5	3	3	3	5	5	5	3	4	3	3	7

1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	1	3	2	8	1	7	3	5	3	4	4	7	5	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	2	3	2	5	1	7	3	5	4	3	5	1	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	2	2	5	1	7	3	4	3	2	5	5	4	4	3	4	3	3	9
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	2	2	5	1	7	3	5	3	2	5	5	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	5	3	5	3	3	5	6	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	4	4	2	2	2	5	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	5	3	3	4	3	4	5	3	2	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	6	3	5	3	3	4	6	3	5	3	4	2	4	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	2	5	3	3	3	6	4	4	3	4	3	4	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	3	6	4	4	3	4	3	4	5
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	2	3	2	5	6	3	5	3	4	3	3	11
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	4	3	4	4	4	4	4	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	1	4	2	2	4	3	4	3	4	4
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	2	3	4	3	4	4	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	1	5	5	3	5	3	4	3	1	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	2	4	6	5	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	2	5	3	6	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	5	5	6	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	6	3	5	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	4	7	5	5	1	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	3	3	3	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	6	3	4	3	3	8
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	6	3	4	3	3	9
1	Beijing	1	00000000003771	4	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	6	3	5	3	4	3	3	9

1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 3 10 6 3 3 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 4 5 5 3 5 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 4 5 6 3 5 3 4 3 3 3
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 9 3 5 3 3 8 6 3 5 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 2 4 2 3 3 3 2 5 1 7 3 5 3 3 5 6 3 5 3 4 3 3 8
1	Beijing	1	000000000003771	4 3 3 2 2 2 3 2 5 1 7 3 4 3 2 5 1 3 5 3 4 3 3 7
1	Beijing	1	000000000003771	5 2 4 2 2 2 3 2 5 1 7 3 4 3 3 5 6 3 5 1 4 3 3 8
2	Beijing-like	250	00000000000371	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 4 3 5 3 3 4 3 5 5 3 4 3 3 8
1	Beijing-like	250	00000000000371	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 4 3 5 3 3 4 3 5 5 3 4 3 4 7
1	Beijing-like	269	00000000000771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 3 3 5 5 3 5 3 4 3 3 8
3	H3	742	777777770020771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 2 2 3 3 3 3 3 2 3 2 8
2	H3	50	77777777720771	3 1 3 1 2 2 3 2 2 1 5 3 3 2 3 3 3 3 3 2 3 1 8
2	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 4 3 3 2 2 3 3 3 3 2 3 3 7
2	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 2 3 3 3 3 2 3 3 7
2	H3	742	777777770020771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 1 3 2 2 3 3 2 3 3 7
1	H3	390	77777777620771	3 2 4 2 2 5 1 2 5 1 1 3 3 2 2 3 1 4 4 3 4 2 3 7
1	H3	467	00000000020771	3 1 4 2 2 2 3 2 4 1 5 2 2 2 2 3 3 3 3 2 3 3 8
1	H3	49	77777777720731	3 1 4 2 2 2 2 2 5 1 5 3 3 2 3 3 3 3 3 2 3 3 8
1	H3	50	77777777720771	2 1 2 2 2 2 2 2 5 1 5 3 3 2 3 3 2 3 3 2 3 3 8
1	H3	50	77777777720771	3 1 3 1 2 2 3 2 2 1 5 3 3 2 3 3 3 2 3 2 2 3 3 8
1	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 2 2 4 1 5 2 2 2 2 3 3 3 3 2 3 3 7
1	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 2 3 2 3 3 3 2 3 3 7
1	H3	50	77777777720771	3 1 4 2 2 2 3 2 5 1 5 3 3 2 3 3 3 3 3 2 3 3 7
1	H3	50	77777777720771	4 2 4 2 2 3 3 2 5 1 7 3 5 2 1 4 6 4 4 3 4 3 4 4

1	H3	742	777777770020771	3	1	2	2	2	2	3	2	5	1	6	2	3	2	2	2	3	3	3	3	2	2	3	8
1	H3	946	777777740020771	3	1	3	2	2	2	3	2	5	1	5	2	3	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	8
1	H3	946	777777740020771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	2	3	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	8
2	Haarlem-like	TW007	757777770020771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	8
1	Haarlem-like	TW006	747777770020771	3	1	4	2	2	2	2	2	5	1	4	3	3	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	8
1	EAI2_Manilla	19	677777477413771	4	6	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	3	2	2	2	5	2	.b	b.	2	3	2	5
1	EAI2_Manilla	483	677777477413701	4	6	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	2	10	7	2	2	2	2	3	2	7
1	EAI3_IND	11	47777777413071	1	1	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	4	8	3	2	3	2	1	3	4	6
1	EAI3_IND	11	47777777413071	6	1	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	4	8	3	2	3	2	1	3	4	6
4	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	8	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	8
4	U	523	777777777777771	5	2	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	3	4	1	2	5	3	2	3	1	6
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	2	2	2	4	1	5	3	3	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	6
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	3	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	8
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	7	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	7	2	5	3	2	3	1	8
1	U	1487	000000007777731	5	3	3	2	2	8	2	2	5	1	6	3	4	2	3	4	3	2	5	3	2	3	1	8
1	U	523	777777777777771	3	2	5	2	2	3	3	2	5	1	7	3	4	3	3	5	4	3	5	3	4	3	3	7
1	U	523	777777777777771	4	2	4	2	2	7	2	2	5	1	8	3	4	3	3	4	7	2	5	3	2	3	1	5
1	U	523	777777777777771	5	3	4	2	2	8	2	.b	5	1	3	3	4	3	3	4	8	2	5	3	2	3	1	8
1	U	955	000000007777771	5	3	4	2	2	7	2	2	5	1	3	3	4	3	3	4	8	2	5	3	2	3	1	8
1	U	956	77777777760011	3	2	4	3	2	2	3	2	6	1	5	3	3	1	1	2	2	3	3	3	2	3	5	5
1	T1	117	77776777760731	4	2	4	2	4	2	3	2	5	1	4	2	3	2	2	1	5	3	5	3	2	3	1	8
1	T1	334	57777777760771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	1	4
1	T1	53	77777777760771	3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	4	3	3	2	5	3	2	2	3	3	2	3	3	8
1	T1	86	777777737760771	3	2	4	2	2	4	1	2	4	1	1	3	3	2	2	3	1	4	4	3	4	3	3	7

1	T1	913	777743777760771	. ^b	2	4	2	3	2	2	2	5	1	3	2	3	2	2	1	8	3	5	3	2	3	1	11		
1	T2	52	777777777760731		3	2	4	2	2	3	3	2	6	1	2	3	3	1	1	2	2	3	3	2	3	5	5		
1	T2	52	777777777760731		4	2	4	2	4	2	2	2	5	1	6	2	3	2	2	1	4	3	5	3	2	3	1	7	
1	T3	37	777737777760771		3	2	4	2	3	5	1	2	5	1	1	3	3	2	2	3	1	4	4	3	4	3	5	8	
1	CAS1_DELHI	26	703777740003771		4	2	2	2	2	5	4	2	5	1	7	3	5	3	3	4	2	5	6	3	2	3	3	8	
1	MANU2	1634	777777777723771		3	1	3	1	2	2	3	2	2	1	5	3	3	2	2	3	3	2	3	3	2	3	3	7	
2	undefined		000000000003131		3	2	4	2	2	3	3	2	5	1	7	3	5	3	3	5	5	3	5	3	4	3	3	8	
2	undefined		777777761720771		3	1	4	2	2	2	3	1	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	4	
1	undefined		000000077777731		5	2	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	1	4	6	2	5	3	2	3	1	8	
1	undefined		17737777777771		5	3	4	2	2	6	2	2	5	1	7	3	4	3	3	3	10	2	5	3	2	3	1	4	
1	undefined		377777770020771		3	1	4	2	2	2	2	2	5	1	4	3	3	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	8	
1	undefined		500377770020740		3	1	4	2	2	2	2	2	5	1	5	2	3	1	4	3	3	3	3	3	1	3	3	8	
1	undefined		577777603720771		3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	2	2	3	3	2	2	3	3	8	
1	undefined		677777437413771		4	5	4	2	5	4	3	2	6	2	2	3	4	3	2	11	1	2	2	2	2	3	2	2	
1	undefined		777617017777771		5	2	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	2	3	4	8	2	5	3	2	3	1	6	
1	undefined		777677761720771		3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	3	4	3
1	undefined		777737777777731		5	3	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	3	4	2	2	5	3	2	3	1	8	
1	undefined		777737777777731		5	3	4	2	2	8	2	2	5	1	7	3	4	3	3	4	8	2	4	3	2	3	1	8	
1	undefined		777760000020771		3	1	4	3	2	2	2	1	5	1	5	3	3	2	1	3	3	3	3	2	2	3	3	2	
1	undefined		777773777720771		3	1	4	2	2	2	3	2	5	1	5	3	3	2	2	3	3	3	2	3	2	3	3	3	
1	undefined		777777761720771		3	1	4	2	2	2	3	1	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	4	4
1	undefined		777777761720771		3	1	4	2	2	2	3	1	5	1	5	3	3	2	3	3	3	3	3	4	3	2	3	3	4
1	undefined		77777770000331		5	3	4	2	2	8	2	2	5	1	3	3	2	3	3	4	7	2	6	3	2	3	1	8	

Table 4 Correlation of characteristics and treatment outcomes of MDR-TB cases enrolled in treatment consortium in northern Taiwan, 2007-2009

Characteristics	Total (N=124) ^a	Treatment outcome ^b		p value
		Favorable (N=106, 85.5%)	Unfavorable (N=18, 14.5%)	
Sex				
Male	89	75 (84.3)	14 (15.7)	0.54
Female	35	31 (88.6)	4 (11.4)	
Age, group (y/r)				
<65	96	93 (96.9)	3 (3.1)	<0.01
≥65	28	13(46.4)	15(53.6)	
BMI, group ^c				
<18.5	29	22(75.9)	7(24.1)	0.01
>18.5	86	80(93.0)	6(7.0)	
Ethnicity				
Aboriginal	5	5 (100)	0 (0)	1.00
Non-aboriginal	119	101 (84.9)	18 (15.1)	
Category of case				
New	64	56 (87.5)	8 (12.5)	0.51
Retreated	60	50 (83.3)	10(16.7)	
Comorbidity				
Yes	59	47 (79.7)	12 (20.3)	0.07
No	65	59 (90.8)	6 (9.2)	
Diabetes Mellitus				

	Yes	37	31 (83.8)	6 (16.2)	0.72
	No	87	75 (86.2)	12 (13.8)	
Hypertension					
	Yes	25	20 (80.0)	5 (20.0)	0.38
	No	99	86 (86.9)	13 (13.1)	
Sputum smear					
	Positive	70	59 (84.3)	11(15.7)	0.66
	Negative	54	47 (87.0)	7 (13.0)	
Cavitary lesion on CXR*					
	Yes	49	46 (93.9)	3 (6.1)	0.03
	No	75	60 (80.0)	15 (20)	
Genotype					
	Beijing family	59	52 (88.1)	7 (11.9)	0.42
	Non-Beijing family	65	54 (83.1)	11 (16.9)	

^c BMI of 9 cases were unknown.

Table 5 Association of drug-resistance with spoligotype and treatment outcomes of 124 multidrug-resistant tuberculosis patients enrolled in the treatment consortium in northern Taiwan

Drug resistance	Total (N=124) ^b	Spoligotype			Treatment outcome ^a			
		Beijing n (%)	Non-Beijing n (%)	p value	Favorable (N=106, 85.5%)	Unfavorable (N=18, 14.5%)	p value	
simple MDR ^c	101(81.5)	46(45.5)	55(54.5)	0.34	85(84.2)	16(15.8)	0.38	
pre-XDR ^c and XDR ^c	23(18.5)	13(56.5)	10(43.5)		21(91.3)	2(8.7)		
Number of drugs				0.04			0.76	
Resistant to ≤ 3 drugs	98(79.0)	42(42.9)	56(57.1)		83(84.7)	15(15.3)		
Resistant to > 3 drugs	26(21.0)	17(65.4)	9(34.6)		23(88.5)	3(11.5)		
EMB ^d								
	R	61(49.2)	38(64.4)	23(35.4)	<0.01	54(88.5)	7(11.5)	0.34
	S	63(50.8)	21(35.6)	42(64.6)		52(82.5)	11(17.5)	
STR ^d								
	R	47(37.9)	30(50.8)	17(26.2)	<0.01	36(76.6)	11(23.4)	0.02
	S	77(62.1)	29(49.2)	48(73.8)		70(90.9)	7(9.1)	
KAN ^d								
	R	11(8.9)	7(11.9)	4(6.2)	0.26	9(81.8)	2(18.2)	0.71
	S	113(91.1)	53(88.1)	61(93.8)		97(85.8)	16(14.2)	
PAS ^d								
	R	6(4.8)	3(5.1)	3(4.6)	1.00	6(100)	0(0)	0.59
	S	118(94.4)	56(94.9)	62(95.4)		100(84.7)	18(15.3)	
OFX ^d								
	R	13(10.5)	6(10.2)	7(10.8)	0.91	13(100)	0(0)	0.21
	S	111(89.5)	53(89.8)	58(89.2)		93(83.8)	18(16.2)	

ETH ^d	R	24(19.4)	9(15.3)	15(23.1)	0.27	22(91.7)	2(8.3)	0.52
	S	100(80.6)	50(84.7)	50(76.9)		84(84.0)	16(16.0)	
CAP ^d	R	4(3.2)	3(5.1)	1(1.5)	0.26	3(75.0)	1(25.0)	0.47
	S	120(96.8)	56(94.9)	64(98.5)		103(85.8)	17(14.2)	
AMK ^{d,e}	R	9(7.3)	7(11.9)	2(3.1)	0.13	8(88.9)	1(11.1)	0.60
	S	110(88.7)	49(83.1)	61(93.8)		93(84.5)	17(15.5)	
PZA ^d	R	40(32.3)	22(37.3)	18(27.7)	0.25	37(92.5)	3(7.5)	0.12
	S	84(67.7)	37(62.7)	47(72.3)		69(82.1)	15(17.6)	
RFB ^d	R	110(88.7)	55(93.2)	55(84.6)	0.13	96(87.3)	14(12.7)	0.12
	S	14(11.2)	4(6.8)	10(15.4)		10(71.4)	4(28.6)	

Table 6 Association of mutations in genes conferring isoniazid and rifampicin drug-resistant with clustering rate and treatment outcomes

Mutations ^d		Total (N=151)	Clustered or not ^a			Total (N=124) ^c	Treatment outcome ^b		
			Clustered cases (N ₀ =58, 38.4%)	Unique cases (N ₁ =93, 61.6%)	p value		Favorable (N ₀ =106, 85.5%)	Unfavorable (N ₁ =18, 14.5%)	p value
<i>rpoB</i>	Wt	7	4 (57.1)	3 (42.9)	0.46	6	6 (100)	0	0.03
	Mut1	93	33 (35.5)	60 (64.5)		77	70 (90.9)	7 (9.1)	
	Mut2	51	21 (41.2)	30 (58.8)		41	30 (73.2)	11 (26.8)	
<i>katG</i>	Wt	65	22 (33.8)	43 (66.2)	0.42	52	47 (90.4)	5 (9.6)	0.19
	Mut	85	36 (42.4)	49 (57.6)		72	59 (81.9)	13 (18.1)	

^a

Table 7 Multivariate analyses of risk factors associated with treatment outcomes of 124 MDR-TB cases in northern Taiwan, 2007-2009

Factors	Treatment outcome		Crude OR	95% CI	P- value	Adjusted OR ^a	95% CI	P-value
	Favorable (%)	Unfavorable (%)						
Age, years								
<65	93(96.9)	3(3.1)	1			1		
>65	13(46.4)	15(53.6)	35.77	9.10-140.6	<0.001	26.33	4.53-152.98	<0.001
BMI								
<18.5	22(75.9)	7(24.1)	1			1		
>18.5	80(93.0)	6(7.0)	0.24	0.07-0.78	0.018	0.23	0.04-1.23	0.086
Cavitary lesion on CXR								
Yes	46(93.9)	3(6.1)	1			1		
No	60(80.0)	15(20.0)	3.83	1.05-14.03	0.042	2.74	0.37-20.41	0.325
Streptomycin								
Susceptible	70(90.9)	7(9.1)	1			1		
Resistant	36(76.6)	11(23.4)	3.06	1.09-8.55	0.033	3.23	0.58-18.18	0.183
codon531								
TCG/TTG (<i>rpoB</i>)								
mut1	70(90.9)	7(9.1)	1			1		
wt/mut2	36(76.6)	11(23.4)	3.06	1.09-8.55	0.033	6.47	1.04-40.43	0.046
Genotype								
Beijing	54(83.1)	11(16.9)	1			1		
non-Beijing	52(88.1)	7(11.9)	1.51	0.54-4.20	0.427	1.38	0.22-8.44	0.730

^a Variables with 5% significance level in univariate analysis were included in the multivariate a

Table 8 Characteristics of 450 MDR isolates including new and retreated cases, 2012-2015

年份	2012	2013	2014	2015	總計
個案數	131	126	109	84	450
新案	101 (77.1%)	97 (77.0%)	89 (81.7%)	68 (81.0%)	355 (78.9%)
重開	30 (22.9%)	29 (23.0%)	20 (18.3%)	16 (19.0%)	95 (21.1%)
MDR	128 (97.7%)	123 (97.6%)	108 (99.1%)	82 (97.6%)	441 (98.0%)
XDR	3 (2.3%)	3 (2.4%)	1 (0.9%)	2 (2.4%)	9 (2.0%)
身分別					
本國	118 (90.1%)	121 (96.0%)	102 (93.6%)	76 (90.5%)	417 (92.7%)
大陸人士	9 (6.9%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)	3 (3.6%)	16 (3.6%)
外籍人士	4 (3.1%)	4 (3.2%)	4 (3.7%)	5 (6.0%)	17 (3.8%)
性別					
新案	101	97	89	68	355
男	70 (69.3%)	74 (76.3%)	64 (71.9%)	57 (83.8%)	265 (74.6%)
女	31 (30.7%)	23 (23.7%)	25 (28.1%)	11 (16.2%)	90 (25.4%)
重開	30	29	20	16	95
男	26 (86.7%)	19 (65.5%)	15 (75.0%)	10 (62.5%)	70 (73.7%)
女	4 (13.3%)	10 (34.5%)	5 (25.0%)	6 (37.5%)	25 (26.3%)
年齡層					
新案	101	97	89	68	355
<=24	5 (5.0%)	4 (4.1%)	4 (4.5%)	5 (7.4%)	18 (5.1%)
25-34	13 (12.9%)	15 (15.5%)	5 (5.6%)	7 (10.3%)	40 (11.3%)
35-44	13 (12.9%)	9 (9.3%)	5 (5.6%)	13 (19.1%)	40 (11.3%)
45-54	21 (20.8%)	21 (21.6%)	14 (15.7%)	13 (19.1%)	69 (19.4%)
55-64	16 (15.8%)	23 (23.7%)	26 (29.2%)	11 (16.2%)	76 (21.4%)
>=65	33 (32.7%)	25 (25.8%)	35 (39.3%)	19 (27.9%)	112 (31.5%)
重開	30	29	20	16	95
<=24	0 (0.0%)	1 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
25-34	5 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	7 (7.4%)
35-44	3 (10.0%)	5 (17.2%)	2 (10.0%)	2 (12.5%)	12 (12.6%)
45-54	5 (16.7%)	7 (24.1%)	4 (20.0%)	1 (6.3%)	17 (17.9%)
55-64	6 (20.0%)	9 (31.0%)	3 (15.0%)	5 (31.3%)	23 (24.2%)
>=65	11 (36.7%)	7 (24.1%)	9 (45.0%)	8 (50.0%)	35 (36.8%)
地理區域					
新案	101	97	89	68	355
台北區	29 (28.7%)	26 (26.8%)	28 (31.5%)	13 (19.1%)	96 (27.0%)
北區	10 (9.9%)	12 (12.4%)	11 (12.4%)	8 (11.8%)	41 (11.5%)
中區	21 (20.8%)	14 (14.4%)	21 (23.6%)	18 (26.5%)	74 (20.8%)
南區	12 (11.9%)	20 (20.6%)	14 (15.7%)	7 (10.3%)	53 (14.9%)
高屏區	18 (17.8%)	17 (17.5%)	12 (13.5%)	15 (22.1%)	62 (17.5%)
東區	11 (10.9%)	8 (8.2%)	3 (3.4%)	7 (10.3%)	29 (8.2%)
重開	30	29	20	16	95
台北區	8 (26.7%)	11 (37.9%)	3 (15.0%)	2 (12.5%)	24 (25.3%)
北區	3 (10.0%)	5 (17.2%)	4 (20.0%)	1 (6.3%)	13 (13.7%)
中區	3 (10.0%)	1 (3.4%)	4 (20.0%)	5 (31.3%)	13 (13.7%)
南區	5 (16.7%)	4 (13.8%)	3 (15.0%)	5 (31.3%)	17 (17.9%)
高屏區	7 (23.3%)	4 (13.8%)	4 (20.0%)	1 (6.3%)	16 (16.8%)
東區	4 (13.3%)	4 (13.8%)	2 (10.0%)	2 (12.5%)	12 (12.6%)

Table 9 Genotypes of 450 MDR isolates including new and relapse cases, 2012-2015

年份	2012	2013	2014	2015	總計
個案數	131	126	109	84	450
新案	101 (77.1%)	97 (77.0%)	89 (81.7%)	68 (81.0%)	355 (78.9%)
重開	30 (22.9%)	29 (23.0%)	20 (18.3%)	16 (19.0%)	95 (21.1%)
Spoligotype					
新案	101	97	89	68	355
Beijing	60 (59.4%)	52 (53.6%)	44 (49.4%)	34 (50.0%)	190 (53.5%)
Manu_ancestor	2 (2.0%)	2 (2.1%)	5 (5.6%)	5 (7.4%)	14 (3.9%)
Haarlem	16 (15.8%)	14 (14.4%)	20 (22.5%)	10 (14.7%)	60 (16.9%)
EAI	6 (5.9%)	6 (6.2%)	6 (6.7%)	4 (5.9%)	22 (6.2%)
T	4 (4.0%)	10 (10.3%)	2 (2.2%)	4 (5.9%)	20 (5.6%)
LAM	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Unknown	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.9%)	7 (2.0%)
undefined	11 (10.9%)	10 (10.3%)	10 (11.2%)	5 (7.4%)	36 (10.1%)
NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.4%)	3 (0.8%)
重開	30	29	20	16	95
Beijing	16 (53.3%)	14 (48.3%)	11 (55.0%)	6 (37.5%)	47 (49.5%)
Manu_ancestor	1 (3.3%)	2 (6.9%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	4 (4.2%)
Haarlem	5 (16.7%)	5 (17.2%)	4 (20.0%)	2 (12.5%)	16 (16.8%)
EAI	1 (3.3%)	4 (13.8%)	2 (10.0%)	1 (6.3%)	8 (8.4%)
T	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	1 (6.3%)	3 (3.2%)
Bovis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.1%)
Unknown	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	4 (4.2%)
undefined	5 (16.7%)	4 (13.8%)	1 (5.0%)	2 (12.5%)	12 (12.6%)
Clustering					
新案	101	97	89	68	355
clustered	64 (63.4%)	62 (63.9%)	60 (67.4%)	34 (50.0%)	220 (62.0%)
non-clustered	37 (36.6%)	35 (36.1%)	29 (32.6%)	31 (45.6%)	132 (37.2%)
NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.4%)	3 (0.8%)
重開	30	29	20	16	95
clustered	24 (80.0%)	16 (55.2%)	9 (45.0%)	9 (56.3%)	58 (61.1%)
non-clustered	6 (20.0%)	13 (44.8%)	11 (55.0%)	7 (43.8%)	37 (38.9%)

Table 10 Characteristics of clustered and non-clustered MDR isolates among 450 MDR isolates

年份	2012	2013	2014	2015	總計
個案數	131	126	109	84	450
clustered	88 (67.2%)	78 (61.9%)	69 (63.3%)	43 (51.2%)	278 (61.8%)
non-clustered	43 (32.8%)	48 (38.1%)	40 (36.7%)	38 (45.2%)	169 (37.6%)
NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	3 (0.7%)
地理區域					
clustered	88	78	69	43	278
台北區	23 (26.1%)	25 (32.1%)	20 (29.0%)	5 (11.6%)	73 (26.3%)
北區	10 (11.4%)	12 (15.4%)	8 (11.6%)	5 (11.6%)	35 (12.6%)
中區	15 (17.0%)	10 (12.8%)	12 (17.4%)	11 (25.6%)	48 (17.3%)
南區	9 (10.2%)	13 (16.7%)	14 (20.3%)	9 (20.9%)	45 (16.2%)
高屏區	19 (21.6%)	11 (14.1%)	10 (14.5%)	5 (11.6%)	45 (16.2%)
東區	12 (13.6%)	7 (9.0%)	5 (7.2%)	8 (18.6%)	32 (11.5%)
non-clustered	43	48	40	38	169
台北區	14 (32.6%)	12 (25.0%)	11 (27.5%)	9 (23.7%)	46 (27.2%)
北區	3 (7.0%)	5 (10.4%)	7 (17.5%)	3 (7.9%)	18 (10.7%)
中區	9 (20.9%)	5 (10.4%)	13 (32.5%)	11 (28.9%)	38 (22.5%)
南區	8 (18.6%)	11 (22.9%)	3 (7.5%)	3 (7.9%)	25 (14.8%)
高屏區	6 (14.0%)	10 (20.8%)	6 (15.0%)	11 (28.9%)	33 (19.5%)
東區	3 (7.0%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	9 (5.3%)
NA	0	0	0	3	3
Spoligotype					
clustered	88	78	69	43	278
Beijing	49 (55.7%)	45 (57.7%)	35 (50.7%)	19 (44.2%)	148 (53.2%)
Manu_ancestor	3 (3.4%)	3 (3.8%)	2 (2.9%)	5 (11.6%)	13 (4.7%)
Haarlem	18 (20.5%)	12 (15.4%)	19 (27.5%)	7 (16.3%)	56 (20.1%)
EAI	5 (5.7%)	6 (7.7%)	7 (10.1%)	3 (7.0%)	21 (7.6%)
T	2 (2.3%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)	5 (1.8%)
LAM	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Unknown	3 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	3 (7.0%)	8 (2.9%)
undefined	7 (8.0%)	11 (14.1%)	4 (5.8%)	4 (9.3%)	26 (9.4%)
non-clustered	43	48	40	38	169
Beijing	27 (62.8%)	21 (43.8%)	20 (50.0%)	21 (55.3%)	89 (52.7%)
Manu_ancestor	0 (0.0%)	1 (2.1%)	3 (7.5%)	1 (2.6%)	5 (3.0%)
Haarlem	3 (7.0%)	7 (14.6%)	5 (12.5%)	5 (13.2%)	20 (11.8%)
EAI	2 (4.7%)	4 (8.3%)	1 (2.5%)	2 (5.3%)	9 (5.3%)
T	2 (4.7%)	9 (18.8%)	4 (10.0%)	3 (7.9%)	18 (10.7%)
LAM	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	2 (1.2%)
Bovis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (0.6%)
Unknown	0 (0.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	3 (1.8%)
undefined	9 (20.9%)	3 (6.3%)	7 (17.5%)	3 (7.9%)	22 (13.0%)
NA	0	0	0	3	3

Table 11 Geographic distribution of 235 clustered MDR isolates

菌株基因型管理	Lineage	ST NO	台北區	北區	中區	南區	高屏區	東區	總計
C00041	Beijing	1	1	3			4	12	20
C00113	Beijing	1	7		1	4	1		13
C00027	Beijing	1	5	2			2	1	10
C00009	H3	316	1	1				8	10
C00017	Beijing	1					7		7
C00040	Beijing	1	6			1			7
C00042	EAI2-Manila	19			1	2	2	1	6
C00057	Beijing	1	3			1			4
C00105	H3	50	1	1		1		1	4
C00014	Beijing	1	1	1				2	4
C00007	undefined	undefined		1	3				4
C00025	Beijing	1				1	3		4
C00001	undefined	undefined			2	1	1		4
C00015	Beijing	1		1		2	1		4
C00035	undefined	undefined	1		1		2		4
C00130	Beijing	941	1		2		1		4
C00056	Beijing	1			4				4
C00033	Beijing	1	3					1	4
C00037	Manu_ancestor	523	4						4
C00005	H3	50			1	2			3
C00011	H3	50	1			1	1		3
C00039	Manu_ancestor	523	1				1	1	3
C00112	EAI2-Manila	19				2	1		3
C00008	Beijing	1	2		1				3
C00028	Beijing	1			3				3
C00034	undefined	undefined				3			3
C00111	EAI2-Manila	19			1		2		3
C00013	Beijing	250					3		3
C00110	EAI2-Manila	19	1				2		3
C00075	H3	50	2		1				3
C00021	Beijing	1	3						3
C00063	Beijing	1				3			3
C00019	undefined	undefined	2	1					3
C00002	H3	2090	2		1				3
C00106	H3	511			3				3
C00121	Unknown	1487	2	1					3
C00072	Unknown	955				3			3
C00127	Beijing	1		2					2
C00120	Beijing	1			1	1			2
C00023	Beijing	1		2					2
C00109	Beijing	1	1	1					2
C00006	undefined	undefined					2		2
C00108	Beijing	1			1	1			2
C00026	Beijing	1			2				2
C00107	H3	2090	2						2
C00123	Manu_ancestor	523	1	1					2
C00104	Unknown	2587	1				1		2
C00116	H	946		2					2
C00103	Beijing	1			2				2
C00003	H3	2090	1	1					2
C00102	Beijing	1				2			2
C00126	Manu_ancestor	523	1			1			2
C00101	Beijing	1			2				2
C00125	EAI2-Manila	19			1		1		2
C00085	undefined	undefined		2					2
C00124	EAI2-Manila	19	1				1		2
C00083	Ambiguous:T2 T:943				2				2
C00122	Beijing	1		1				1	2
C00059	Beijing	1					2		2
C00012	undefined	undefined				2			2
C00049	H3	50			2				2
C00115	H3	2094		2					2
C00045	H	742		1	1				2
C00114	H3	2090		1				1	2
C00038	undefined	undefined	1		1				2
C00032	Beijing	1		1	1				2
C00044	H3	50	2						2
			61	29	41	34	41	29	235

Table 12 Cluster analysis of 235 clustered MDR isolates

菌株基因型管理	Lineage	ST NO	2012	2013	2014	2015	總計
C00041	Beijing	1	8	6	3	3	20
C00113	Beijing	1	4	5	3	1	13
C00009	H3	316	3	1	3	3	10
C00027	Beijing	1	2	3	4	1	10
C00017	Beijing	1	3	2	1	1	7
C00040	Beijing	1	3	3		1	7
C00042	EAI2-Manila	19	2	3	1		6
C00001	undefined	undefined	1	2		1	4
C00007	undefined	undefined	2	1		1	4
C00014	Beijing	1	1	2	1		4
C00015	Beijing	1		2	1	1	4
C00025	Beijing	1	1	2		1	4
C00033	Beijing	1	1	3			4
C00035	undefined	undefined	1	2	1		4
C00037	Manu_ancestor	523		2	1	1	4
C00056	Beijing	1		1	3		4
C00057	Beijing	1	1	2	1		4
C00105	H3	50		1	3		4
C00130	Beijing	941	1	1	1	1	4
C00002	H3	2090	1	1	1		3
C00005	H3	50	1	2			3
C00008	Beijing	1	1	1	1		3
C00011	H3	50	2	1			3
C00013	Beijing	250	2		1		3
C00019	undefined	undefined		2	1		3
C00021	Beijing	1	2	1			3
C00028	Beijing	1	1			2	3
C00034	undefined	undefined		1	1	1	3
C00039	Manu_ancestor	523	2			1	3
C00063	Beijing	1			3		3
C00072	Unknown	955	2			1	3
C00075	H3	50			2	1	3
C00106	H3	511			1	2	3
C00110	EAI2-Manila	19		2	1		3
C00111	EAI2-Manila	19			2	1	3
C00112	EAI2-Manila	19		1	1	1	3
C00121	Unknown	1487	1			2	3
C00003	H3	2090	1	1			2
C00006	undefined	undefined	1	1			2
C00012	undefined	undefined		2			2
C00023	Beijing	1		1	1		2
C00026	Beijing	1	1	1			2
C00032	Beijing	1	2				2
C00038	undefined	undefined	2				2
C00044	H3	50			1		2
C00045	H	742	1	1			2
C00049	H3	50	1		1		2
C00059	Beijing	1	1	1			2
C00083	Ambiguous:T2 T5943		1			1	2
C00085	undefined	undefined			1	1	2
C00101	Beijing	1			1	1	2
C00102	Beijing	1			2		2
C00103	Beijing	1		1	1		2
C00104	Unknown	2587			2		2
C00107	H3	2090			2		2
C00108	Beijing	1			2		2
C00109	Beijing	1		2			2
C00114	H3	2090	1		1		2
C00115	H3	2094		1		1	2
C00116	H	946	1		1		2
C00120	Beijing	1				2	2
C00122	Beijing	1	1			1	2
C00123	Manu_ancestor	523	1		1		2
C00124	EAI2-Manila	19	1		1		2
C00125	EAI2-Manila	19	1			1	2
C00126	Manu_ancestor	523				2	2
C00127	Beijing	1		1		1	2
			67	69	60	39	235

Table 13 Characteristics of 2108 *M. tuberculosis* isolates, 2012-2015

	MDR		MDR 合計	群聚		群聚 合計	常規		常規 合計	總計
	clustered	non-clustered		clustered	non-clustered		clustered	non-clustered		
菌株數	314 (63.3%)	182 (36.7%)	496	384 (38.2%)	621 (61.8%)	1005	190 (31.3%)	417 (68.7%)	607	2108
送驗年份										
2015	52 (16.6%)	43 (23.6%)	95	99 (25.8%)	159 (25.6%)	258	48 (25.3%)	107 (25.7%)	155	508
2014	74 (23.6%)	40 (22.0%)	114	145 (37.8%)	188 (30.3%)	333	95 (50.0%)	187 (44.8%)	282	729
2013	83 (26.4%)	50 (27.5%)	133	98 (25.5%)	217 (34.9%)	315	47 (24.7%)	122 (29.3%)	169	617
2012	93 (29.6%)	48 (26.4%)	141	18 (4.7%)	30 (4.8%)	48	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1	190
2011之前	12 (3.8%)	1 (0.5%)	13	24 (6.3%)	27 (4.3%)	51	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	64
身分別										
本國	313 (99.7%)	152 (83.5%)	465	380 (99.0%)	599 (96.5%)	979	190 (100.0%)	404 (96.9%)	594	2038
非本國	1 (0.3%)	30 (16.5%)	31	4 (1.0%)	22 (3.5%)	26	0 (0.0%)	13 (3.1%)	13	70
性別										
M	236 (75.2%)	136 (74.7%)	372	268 (69.8%)	451 (72.6%)	719	138 (72.6%)	309 (74.1%)	447	1538
F	78 (24.8%)	46 (25.3%)	124	116 (30.2%)	170 (27.4%)	286	52 (27.4%)	108 (25.9%)	160	570
年齡層										
<=24	11 (3.5%)	11 (6.0%)	22	111 (28.9%)	67 (10.8%)	178	7 (3.7%)	16 (3.8%)	23	223
25-34	30 (9.6%)	21 (11.5%)	51	32 (8.3%)	32 (5.2%)	64	14 (7.4%)	20 (4.8%)	34	149
35-44	40 (12.7%)	22 (12.1%)	62	37 (9.6%)	24 (3.9%)	61	23 (12.1%)	37 (8.9%)	60	183
45-54	69 (22.0%)	27 (14.8%)	96	32 (8.3%)	30 (4.8%)	62	38 (20.0%)	47 (11.3%)	85	243
55-64	78 (24.8%)	29 (15.9%)	107	45 (11.7%)	45 (7.2%)	90	30 (15.8%)	69 (16.5%)	99	296
>=65	86 (27.4%)	72 (39.6%)	158	127 (33.1%)	423 (68.1%)	550	78 (41.1%)	228 (54.7%)	306	1014
地理區域										
台北區	81 (25.8%)	44 (24.2%)	125	70 (18.2%)	118 (19.0%)	188	39 (20.5%)	128 (30.7%)	167	480
金門縣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2	2
宜蘭縣	10 (12.3%)	3 (6.8%)	13	10 (14.3%)	12 (10.2%)	22	2 (5.1%)	5 (3.9%)	7	42
基隆市	14 (17.3%)	4 (9.1%)	18	2 (2.9%)	6 (5.1%)	8	3 (7.7%)	8 (6.3%)	11	37
台北市	18 (22.2%)	13 (29.5%)	31	11 (15.7%)	29 (24.6%)	40	5 (12.8%)	11 (8.6%)	16	87
新北市	39 (48.1%)	24 (54.5%)	63	47 (67.1%)	71 (60.2%)	118	29 (74.4%)	102 (79.7%)	131	312
北區	36 (11.5%)	19 (10.4%)	55	65 (16.9%)	81 (13.0%)	146	25 (13.2%)	54 (12.9%)	79	280
桃園市	26 (72.2%)	9 (47.4%)	35	39 (60.0%)	49 (60.5%)	88	15 (60.0%)	33 (61.1%)	48	171
新竹市	2 (5.6%)	2 (10.5%)	4	7 (10.8%)	8 (9.9%)	15	2 (8.0%)	2 (3.7%)	4	23
新竹縣	5 (13.9%)	7 (36.8%)	12	10 (15.4%)	10 (12.3%)	20	3 (12.0%)	6 (11.1%)	9	41
苗栗縣	3 (8.3%)	1 (5.3%)	4	9 (13.8%)	14 (17.3%)	23	5 (20.0%)	13 (24.1%)	18	45
中區	54 (17.2%)	44 (24.2%)	98	50 (13.0%)	150 (24.2%)	200	32 (16.8%)	76 (18.2%)	108	406
台中市	28 (51.9%)	23 (52.3%)	51	21 (42.0%)	45 (30.0%)	66	20 (62.5%)	40 (52.6%)	60	177
彰化縣	15 (27.8%)	11 (25.0%)	26	21 (42.0%)	77 (51.3%)	98	3 (9.4%)	12 (15.8%)	15	139
南投縣	11 (20.4%)	10 (22.7%)	21	8 (16.0%)	28 (18.7%)	36	9 (28.1%)	24 (31.6%)	33	90

	MDR		MDR 合計	群聚		群聚 合計	常規		常規 合計	總計
	clustered	non-clustered		clustered	non-clustered		clustered	non-clustered		
南區	49 (15.6%)	28 (15.4%)	77	54 (14.1%)	101 (16.3%)	155	15 (7.9%)	36 (8.6%)	51	283
雲林縣	15 (30.6%)	7 (25.0%)	22	8 (14.8%)	11 (10.9%)	19	0 (0.0%)	7 (19.4%)	7	48
嘉義市	6 (12.2%)	4 (14.3%)	10	20 (37.0%)	16 (15.8%)	36	4 (26.7%)	2 (5.6%)	6	52
嘉義縣	5 (10.2%)	5 (17.9%)	10	10 (18.5%)	47 (46.5%)	57	3 (20.0%)	4 (11.1%)	7	74
台南市	23 (46.9%)	12 (42.9%)	35	16 (29.6%)	27 (26.7%)	43	8 (53.3%)	23 (63.9%)	31	109
高屏區	57 (18.2%)	37 (20.3%)	94	69 (18.0%)	68 (11.0%)	137	55 (28.9%)	84 (20.1%)	139	370
高雄市	37 (64.9%)	26 (70.3%)	63	37 (53.6%)	36 (52.9%)	73	35 (63.6%)	48 (57.1%)	83	219
屏東縣	19 (33.3%)	11 (29.7%)	30	30 (43.5%)	32 (47.1%)	62	19 (34.5%)	36 (42.9%)	55	147
澎湖縣	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1	2 (2.9%)	(0.0%)	2	1 (1.8%)	(0.0%)	1	4
東區	37 (11.8%)	10 (5.5%)	47	76 (19.8%)	103 (16.6%)	179	24 (12.6%)	39 (9.4%)	63	289
花蓮縣	29 (78.4%)	8 (80.0%)	37	66 (86.8%)	80 (77.7%)	146	12 (50.0%)	12 (30.8%)	24	207
台東縣	8 (21.6%)	2 (20.0%)	10	10 (13.2%)	23 (22.3%)	33	12 (50.0%)	27 (69.2%)	39	82
Spoligotype										
Beijing	169 (53.8%)	99 (54.4%)	268	144 (37.5%)	301 (48.5%)	445	58 (30.5%)	174 (41.7%)	232	945
Manu_ancestor	13 (4.1%)	6 (3.3%)	19	4 (1.0%)	7 (1.1%)	11	3 (1.6%)	2 (0.5%)	5	35
Haarlem	63 (20.1%)	19 (10.4%)	82	84 (21.9%)	94 (15.1%)	178	48 (25.3%)	77 (18.5%)	125	385
EAI	25 (8.0%)	11 (6.0%)	36	55 (14.3%)	68 (11.0%)	123	62 (32.6%)	41 (9.8%)	103	262
T	6 (1.9%)	18 (9.9%)	24	46 (12.0%)	55 (8.9%)	101	9 (4.7%)	41 (9.8%)	50	175
LAM	1 (0.3%)	2 (1.1%)	3	4 (1.0%)	9 (1.4%)	13	1 (0.5%)	7 (1.7%)	8	24
others	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	4 (0.6%)	4	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2	6
Unknown	9 (2.9%)	5 (2.7%)	14	22 (5.7%)	10 (1.6%)	32	4 (2.1%)	12 (2.9%)	16	62
undefined	28 (8.9%)	22 (12.1%)	50	25 (6.5%)	73 (11.8%)	98	5 (2.6%)	58 (13.9%)	63	211
negative	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	3 (0.7%)	3	3

基因型	類別	台北區					北區					北區中區			中區			南區			高屏區			東區		總計			
		金門縣	宜蘭縣	基隆市	台北市	新北市	合計	桃園市	新竹市	新竹縣	苗栗縣	合計	台中市	彰化縣	南投縣	合計	雲林縣	嘉義市	嘉義縣	台南市	合計	高雄市	屏東縣	澎湖縣	合計		花蓮縣	台東縣	合計
C00288	常規					1	1			1	1											1							3
	MDR											1																	1
	群聚																									3			3
	常規					1	1																						1
C00128	MDR				1		1																						1
	群聚		1			1	2																						2
	常規				1	1	2																						2
C00035	MDR					1	1					1											2	1		3			5
C00098	群聚								5			5																	5
C00044	MDR					2	2																						2
	群聚				1		1																						1
	常規											1		1	2														2
C00127	MDR											2	1		1														3
	常規					2	2																						2
C00056	MDR											5			5														5
C00028	MDR				1		1						3		3														4
	群聚												1		1														1
C00057	MDR				3		3																						4
	群聚					1	1										1												1
C00096	群聚											1			1						4	4							5
C00202	群聚					1	1																4						5
C00025	MDR																			1	1	2	1			4			4
C00007	MDR											4			4														4
C00033	MDR			2			1	3																					4
C00072	MDR																										1	1	4
	常規																				2	3							3
C00219	群聚								4			4									1	1							1
C00090	群聚																										4		4
C00268	群聚											1					1												4
	常規			1	1			2																					2
C00091	群聚																										4		4
C00011	MDR					1	1																						3
	群聚											1			1							1	1						1
C00037	MDR		1				3	4																					4
C00001	MDR												2		2														4
C00039	MDR				1			1															1			1	1		3
	群聚					1	1																						1
C00221	群聚																						2						2
	常規											1										1							2
C00013	MDR																					1	3						4
C00234	群聚																				4	4							4
C00106	MDR												2	1	3						1	1							4
C00282	群聚																										1		1
	常規																												3
C00121	MDR				1		2	3	1			1										1	1						4
C00002	MDR						2	2					2		2														4
C00212	群聚													4	4														4
C00271	MDR					1		1																					1
	群聚																												2
C00006	MDR																												3
C00312	群聚																						3						3
	常規																												1
C00008	MDR					1	1	2							1	1											1	1	2
C00252	群聚					1	1	1	2						2														3
C00126	MDR			1				1																					3
C00286	群聚																										1		3
C00063	MDR																										3		3
C00346	群聚																												3
	常規													1	1												1	1	1
																											1		2

基因型	類別	台北區		基隆市	台北市		新北區		桃園市	新竹市	新竹縣	苗栗縣	北區		中區		南區		南區		高屏區		澎湖縣	高屏區		東區		總計		
		金門縣	宜蘭縣		新北市	合計	桃園市	合計					台中市	彰化縣	南投縣	合計	雲林縣	嘉義市	嘉義縣	台南市	合計	高雄市		屏東縣	合計	花蓮縣	台東縣		合計	
C00099	MDR														1													1		
	群聚														2													2		
C00245	群聚														1													3		
C00019	MDR				1	1		2	1					1										2		2		3		
C00266	群聚															1	1										2	3		
C00357	群聚																						1			1		1		
	常規																						2			1		2		
C00275	群聚					1		1	1					1														2		
	常規								1					1														1		
C00360	常規												1							2		2						3		
C00115	MDR											2	2															2		
	群聚																					1						1		
C00207	群聚								3				3															3		
C00320	群聚																										1	1	1	
	常規								1				1														1	1	2	
C00208	群聚					1		1															2				2		3	
C00354	群聚										1		1															1		
	常規					2		2																					2	
C00209	群聚																						2	1			3		3	
C00034	MDR																												3	
C00211	群聚					3		3																					3	
C00251	群聚																						3				3		3	
C00102	MDR																					2	2						2	
	常規																					1	1						1	
C00259	群聚					3		3																					3	
C00021	MDR					2		1	3																				3	
C00003	MDR			1				1	1				1																2	
	常規							1	1																				1	
C00215	群聚																						3				3		3	
C00272	群聚			1				1	2	1				1															3	
C00104	MDR							1	1														1			1			2	
	常規													1				1											1	
C00005	MDR															1	1												3	
C00075	MDR					2		2									1					2	2						3	
C00287	群聚					1		1																			2		3	
C00085	MDR													2									2						3	
	群聚								1					1															2	
C00305	常規																												1	
C00228	群聚																						1				1		3	
C00314	常規																												3	
C00229	群聚					1			1																		3		3	
C00325	群聚																						1						3	
	常規																												1	
C00107	MDR					3			3																				2	
C00349	群聚																												3	
	常規																												1	
C00109	MDR							1	1	1				1									1		1				2	
	群聚																												2	
C00097	群聚																												1	
C00236	群聚					1			1																				3	
	常規																												1	
C00363	群聚					1			1																				2	
	常規																												1	
C00206	群聚																												3	
C00223	群聚													2	2														2	
	常規													1															1	
C00366	常規									1				1															2	
C00135	MDR																												1	
	常規					1			1																					1

基因型	類別	台北區		基隆市	台北市	新北市	台北區		桃園市	新竹市	新竹縣	苗栗縣	北區		中區	彰化縣	南投縣	中區		雲林縣	嘉義市	嘉義縣	台南市	南區		屏東縣	澎湖縣	高屏區		花蓮縣	台東縣	東區	總計		
		金門縣	宜蘭縣				合計	桃園市					合計	台中市				合計	合計					合計	高雄市			合計	合計						
C00049	MDR														1	1			2														2		
C00149	MDR				1			1															1	1									2		
C00343	群聚											1	1																					1	
	常規																										1			1				1	
C00150	MDR																																	2	
C00059	MDR																									1	1							2	
C00201	群聚															2										2								2	
C00299	群聚																										1							1	
	常規																										1							1	
C00100	群聚															2											1							2	
C00334	群聚															1																		1	
	常規														1																			1	
C00203	群聚					1	1	1							1																			2	
C00141	MDR															1																		1	
	常規																										1							1	
C00205	群聚																																	2	
C00267	群聚					1	1																											2	
	常規																																		1
C00101	MDR																2								1	1								2	
C00069	MDR				1		1			1					1																			2	
C00051	MDR			2			2																											2	
C00292	群聚															1																		1	
	常規																																	1	
C00103	MDR															1	1																	2	
C00309	常規																											1						1	
C00083	MDR															1		1																2	
C00137	MDR																																	1	
	常規																																	1	
C00210	群聚																											1						1	
C00339	群聚					1	1																											2	
	常規																																	1	
C00038	MDR					1	1										1	1																2	
C00348	群聚																																	1	
	常規									1																									1
C00087	群聚																																	2	
C00144	MDR																																	2	
	常規																																		1
C00213	群聚															1																		1	
C00147	MDR																2																	2	
	常規																																	1	
C00089	群聚																																	1	
C00269	群聚																																	2	
C00108	MDR																																	1	
C00273	群聚																																	1	
	常規																																	1	
C00216	群聚																																	2	
C00129	MDR																																	1	
	群聚																																	1	
C00217	群聚					1	1																											2	
C00132	MDR				1		1	2																										2	
C00045	MDR																																	2	
C00296	常規						1	1									1																	2	
C00058	MDR																																	2	
C00304	常規						1	1																										2	
C00023	MDR																																	2	
C00134	MDR																																	1	
	常規																																	1	
C00004	MDR																																	1	
C00322	常規				1		1	2																										2	

基因型	類別	台北區		基隆市	台北市	新北市	台北區		桃園市	新竹市	新竹縣	苗栗縣	北區	中區			南區	嘉義市	嘉義縣	台南市	南區	高屏區	屏東縣	澎湖縣	高屏區	東區	台東縣	東區	總計
		金門縣	宜蘭縣				合計	合計						台中市	彰化縣	南投縣													
C00222	群聚					1	1	1					1																2
C00331	常規																			1	1		1						2
C00371	群聚														2														2
C00336	群聚								1				1																1
	常規								1				1																1
C00151	MDR								1				1																1
	群聚																						1			1			1
C00341	常規					2	2																						2
C00225	群聚											1	1								1								2
C00138	MDR																												1
	常規					1	1															1							1
C00226	群聚																					2							2
C00350	常規													2															2
C00227	群聚				1			1	1				1																2
C00358	群聚																						1			1			1
	常規					1	1																						1
C00092	群聚															2	2												2
C00362	群聚													1			1												1
	常規																										1		1
C00114	MDR								1				1														1		2
C00368	群聚				1			1																					1
	常規																										1		1
C00230	群聚																										1		2
C00095	群聚																	2				2							2
C00032	MDR								1				1	1															2
C00125	MDR													1									1			1			2
C00232	群聚																						2			2			2
C00270	群聚																						2			2			2
C00093	群聚																												2
C00012	MDR																				2	2							2
C00116	MDR								2				2																2
C00274	群聚										1		1																2
C00026	MDR												1	1															2
C00276	群聚				1			1																1			1		2
C00117	MDR																												2
C00285	群聚																	1	1										2
C00237	群聚										1		1	1															2
C00131	MDR																												1
	群聚					1		1																					1
C00238	群聚																												1
C00289	MDR					1		1																1					2
	群聚																												1
C00239	群聚													1															1
C00295	群聚													1										1		1			1
	常規																												1
C00240	群聚																												2
C00298	群聚					1		1																					1
	常規					1		1																					1
C00241	群聚					1		1																					2
C00301	常規																												1
C00242	群聚										1		1	1									2			2			2
C00133	MDR																												1
	常規					1		1																					1
C00118	MDR																					1	1	1					2
C00310	群聚																												1
	常規																												1
C00119	MDR													1														1	2
C00313	群聚																										1		1
	常規																												1

基因型	類別	台北區		基隆市	台北市	新北市	台北區		新竹縣	苗栗縣	北區		中區	彰化縣	南投縣	中區		嘉義市	嘉義縣	台南市	南區		高屏區	屏東縣	澎湖縣	高屏區		台東縣	東區		總計	
		金門縣	宜蘭縣				合計	桃園市			合計	台中市				合計	雲林縣				合計	高雄市				合計	花蓮縣		合計			
C00120	MDR														1		1			1		1									2	
C00136	MDR																	1				1										1
	常規					1		1																								1
C00246	群聚																							1	1			2				2
C00323	群聚																												1			1
	常規					1		1																								1
C00247	群聚																			2			2									2
C00330	群聚																													1		1
	常規																													1		1
C00249	群聚																							1			1		1			2
C00333	群聚												1				1															1
	常規																													1		1
C00030	MDR			2				2																								2
C00335	群聚																													1		1
	常規																							1			1					1
C00094	群聚													2			2															2
C00338	群聚																								1							1
	常規																															1
C00122	MDR									1		1																		1		2
C00340	常規																															2
C00253	群聚										1		1											1			1					2
C00342	群聚																													1		1
	常規												1				1															1
C00254	群聚																												2			2
C00344	群聚																							1			1					1
	常規					1		1																								1
C00255	群聚											1																		1		2
C00347	群聚												1				1															1
	常規																							1			1					1
C00256	群聚																															2
C00139	MDR																															2
	常規																															1
C00257	群聚																															2
C00352	群聚																															1
	常規																															1
C00258	群聚					1		1																								2
C00142	MDR																															2
	常規																															1
C00123	MDR																															2
C00359	群聚																															1
	常規																															1
C00260	群聚					1		1																								2
C00361	群聚																															1
	常規																															1
C00261	群聚																															2
C00146	MDR																															1
	常規																															1
C00262	群聚																															2
C00367	常規																															2
C00263	群聚																															2
C00369	群聚																															1
	常規																															1
C00264	群聚																															2
C00265	群聚																															2
C00224	群聚																															2
C00231	群聚																															2
C00308	常規																															1
C00321	群聚																															1
C00365	常規																															1

基因型	類別	台北區					北區					中區					南區					高屏區					東區		總計
		金門縣	宜蘭縣	基隆市	台北市	新北市	合計	桃園市	新竹市	新竹縣	苗栗縣	合計	台中市	彰化縣	南投縣	合計	雲林縣	嘉義市	嘉義縣	台南市	合計	高雄市	屏東縣	澎湖縣	合計	花蓮縣	台東縣	合計	
C00055	MDR					1	1																						1
C00306	常規											1				1													1
C00324	群聚							1			1																		1
C00052	MDR							1			1																		1
C00077	MDR								1		1																		1
C00319	群聚							1			1																		1
C00326	群聚																									1		1	1
C00016	MDR																	1			1								1
C00327	群聚																					1				1			1
C00307	常規												1			1							1						1
C00328	群聚																			1	1								1
C00204	群聚					1	1																						1
C00329	群聚																						1			1			1
C00278	群聚					1	1																						1
C00143	MDR		1				1																						1
C00317	群聚					1	1																						1
C00081	MDR												1		1														1
C00280	常規																												1
C00145	MDR												1		1														1
C00066	MDR																										1		1
C00290	常規									1	1																		1
C00351	常規																					1							1
C00291	群聚																		1		1								1
C00353	常規									1	1																		1
C00061	MDR											1				1													1
C00356	常規											1				1													1
C00293	常規					1	1																						1
C00067	MDR																												1
C00294	群聚																						1				1		1
C00311	群聚																					1				1			1
C00029	MDR																			1	1								1
C00053	MDR					1	1																						1
C00048	MDR												1			1													1
C00364	常規																												1
C00297	群聚			1				1																					1
C00315	常規																										1	1	1
C00148	MDR					1	1																						1
C00318	群聚											1																	1
C00086	群聚					1	1																						1
C00370	群聚																												1
C00300	群聚					1	1																						1
C00031	MDR																					1							1
C00065	MDR																												1
C00140	MDR																			1	1								1
C00302	常規																												1
總計		2	42	37	87	312	480	171	23	41	45	280	177	139	90	406	48	52	74	109	283	219	147	4	370	207	82	289	2108

