

行政院衛生署科技研究發展計畫
研究報告書

年 度： 八十六

計畫名稱：台灣南部地區肺結核病的致病分枝桿菌
的種類及其抗藥性之研究

計畫編號：DOH 86-TD-030

計畫執行期間：自民國八十五年七月一日起
至民國八十六年六月三十日止

研究機構：高雄醫學院 醫學技術學系及醫學系*

主持人：彭健芳、黃吉志*

報告日期：八十六年八月一日

目 錄

	頁 次
一． 中文摘要	(1)
二． 英文摘要	(2)
三． 緒 言	(3)
四． 材料與方法	(9)
五． 結 果	(13)
六． 討 論	(20)
七． 結論與建議	(26)
八． 文 獻	(27)
九． 表 格	(30)
十． 附錄：研究調查肺結核病人記錄表	(44)

關鍵詞：肺結核病、致病分枝桿菌、其抗藥性

為了探討台灣南部地區肺結核病的致病分枝桿菌的種類及其抗藥性之特性，從高雄醫學院附設醫院，台南慢性病防治院，高雄慢性病防治中心，高雄市區等醫院，以及屏東慢性病防治中心(屏東)等醫院，進行病患的痰液或上呼吸道分泌物的採樣，處理，進行分枝桿菌的培養，分離以及鑑定工作，同時探討其抗藥性。從民國 85 年 7 月份起到民國 86 年 6 月份止，總共分離 852 株的分枝桿菌其中包括台南慢性病防治院分離的 435 株 [M. tuberculosis 363 株, Mycobacterium Other Than tuberculosis (MOTT) 72 株]，高雄醫學院附設醫院分離的 250 株 (M. tuberculosis 206 株, MOTT 44 株)，高雄慢性病防治中心分離的 109 株 (M. tuberculosis 103 株, MOTT 6 株)，以及高雄市區和屏東市區其他醫院所分離的 58 株 (M. tuberculosis 40 株, MOTT 18 株)。從結果顯示目前引起肺結核病的致病分枝桿菌，仍然以 M. tuberculosis 為主 (83.6%)，屬於 MOTT 菌株只有 16.4%。MOTT 菌株則以 M. intracellulare, M. bovis, M. kansasii 和 TB complex 為常見。從病患所分離的 852 株分枝桿菌，利用瓊脂比例濃度法 (agar proportion method) 來測定對抗結核病藥物的感受性。其結果 M. tuberculosis 對 Isoniazid, Ethambutol, Rifampin, Streptomycin, 和 Kanamycin 之抗藥性分別為 35.0%, 19.0%, 26.4%, 14.5% 和 23.3%。MOTT 菌株對 Isoniazid 具高度抗藥性 (56.4%)，其次依序為 Kanamycin (38.6%) Ethambutol (32.1%)，Streptomycin (26.4%)，和 Rifampin (24.3)。關於多種抗藥型式菌株的分析，以 Isoniazid (INH), Rifampin (RIF), Ethambutol (EMB) 和 Streptomycin (SM) 來討論之。在所分離的 712 株 M. tuberculosis 中，除了 304 (42.7%) 株對 Isoniazid, Rifampin, Ethambutol 和 Streptomycin 均呈現感受性外，408 (57.3%) 株表現出各種不同的抗藥型式，其中 301 (42.3%) 株表現二種以上藥物之抗藥型式。在這些多種抗藥性型式抗藥性的菌株中，以 INH-EMB-RIF-SM 的型式最多，其次為 INH-RIF 的抗藥性型式，再其次則為 INH-RIF-EMB 和 INH-EMB 這兩種抗藥性型式。對 MOTT 菌株而言，INH-EMB-RIF-SM 均表現感受性的菌株佔 45.7% (64 株)，只有 50 株 (35.7%) 表現二種以上藥物的抗藥性，其中以 INH-EMB, INH-EMB-SM, 和 INH-EMB-SM-RIF 的抗藥型式為多。M. tuberculosis 感染之病患從 10-14 歲年齡層一直到大於 75 歲年齡層之各種年齡層均可見到病患受感染，但值得注意的是隨著各個年齡層的增加其感染人數的比例是遞增的。一直到大於 75 歲的年齡層才減少。從性別而言，男性的病患受感染人數的特性也是典型的隨著年齡層的增加而增加。但是，這些受 MOTT 感染的病患年齡層，明顯地並沒有特殊的差異，從 35-44 歲的年齡層到 >75 歲的年齡層的病患人數幾乎相同。這種狀況，在女性的病患，也大致如此。從性別來分析，男性的病患 (68.0%) 比女性 (32.0%) 的病患的數目高二倍之多。在本研究，9 歲以下的病患，並沒有肺結核病例的出現。

英文摘要

Key words: pulmonary tuberculosis, Mycobacterium, drug resistance

In order to investigate the prevalence of Mycobacteria species and their drug resistance patterns among patients of pulmonary tuberculosis in Southern Taiwan. Specimens of sputum were collected for the isolation of Mycobacterium species and antimicrobial susceptibility tests from patients of pulmonary tuberculosis in Tainan Chronic Diseases Control Hospital, (TNCDC), Kaohsiung Medical College Hospital (KMCH), Kaohsiung Chronic Diseases Control Center (KHCDC), and other Kaohsiung-Pingtung area Clinic hospitals (Others). A total of 852 isolates of Mycobacteria were isolated at TNCDC [Mycobacterium tuberculosis (MT), 363 strains; Nontuberculous Mycobacteria (NTM), 72 strains], KMCH (MT: 250 strains, NTM: 44 strains), KHCDC (MT: 103 strains, NTM: 6 strains), and Others (MT: 40 strains, NTM: 18 strains) between July 1996 and June 1997. It was apparent that MT was the major cause (83.6%) in pulmonary tuberculosis, and the number of patients with NTM infection is rare (16.4%). The NTM that causes pulmonary tuberculosis most frequently belonged to *M. intracellulare*, *M. bovis*, *M. kansasii*, and TB complex. Testing of Mycobacterium species susceptibility to Isoniazid, Ethambutol, Rifampin, kanamycin and Streptomycin by using agar proportion methods. For all 712 isolates of *M. tuberculosis*, resistance to isoniazid was most common (35.0%) followed by rifampin (26.4%), kanamycin (23.3%), ethambutol (19.0%), and streptomycin (14.5%). However, the resistance of NTM were 56.4%, 38.6%, 32.1%, 26.4%, and 24.3% for isoniazid, kanamycin, ethambutol, streptomycin, and rifampin, respectively. Of the 370 resistant isolates of *M. tuberculosis*, 28.9% were resistant to one drug alone, 40.3% to two drugs, 17.0% to three drugs, and 13.8% to all four antituberculosis drugs tested, representing 15.0%, 20.9%, 8.8%, and 7.2%, respectively, of the total 34 isolates of *M. tuberculosis*. The most common resistance pattern to two drugs and three drugs were INH-RIF and INH-RIF-EMB, respectively. Of these 140 NTM isolates, 50 (35.7%) isolates were resistance to two or more drugs. The common resistance pattern of NTM isolates were INH-EMB, INH-EMB-SM, and INH-EMB-RIF-SM. Cases of pulmonary tuberculosis due to *M. tuberculosis* were detected from the age group 10-14 years through 75 years and over. It was observed that the number of cases of pulmonary tuberculosis due to *M. tuberculosis* was increased as the age-group increased between 10-14 years and 65-74 years. However, the incidence of pulmonary tuberculosis due to NTM isolates was nearly identical among those aged 35-44 years through 75 years and over. It was noteworthy that the prevalence rate of cases of pulmonary tuberculosis was two times higher among males than in females.

緒 言

結核病是一種古老的傳染病，遠在史前時代就是一種威脅人類生命的疾病，尤其是社會結構迅速改變，人口集中於都市，因而人與人接觸頻繁，使結核病之傳染機會大增，往往造成流行，導致許多病患的死亡。依據台灣地區第八次肺結核盛行率調查(82年度)結果顯示開放性肺結核盛行率為0.11%(1)。雖然較以往略為下降，但每萬人口中，仍至少有6人感染。依據中華民國八十二年度衛生年鑑的報告(2)，結核病死亡率為每十萬人口8.09人，占總死因第十二位(3)。肺結核病被衛生單位列為防治重點的報告傳染病。幾年來的防治工作，雖然使肺結核之死亡率一直在不斷減少，但疾病率仍然偏高。所以，肺結核一直是公共衛生面對的重要問題，近年來更由於全球愛滋病所併發的肺結核病例數急遽增加，國人出國旅遊觀光越形頻繁和引進外籍勞工等因素，均影響著台灣地區肺結核的盛行率(4,5)。

台灣地區肺結核病防治落後的原因甚多。病人對疾病的認識不清楚，不與醫師配合作長期的治療。同時，防治單位的人力與經費不足，隔離病房的不足造成病原菌到處傳染的機會。另一方面，病人免疫系統發生缺陷致宿主抵抗力的降低，不僅容易受感染，而且對藥物治療的效果不好。然而受人注意的是對多種藥物發生抗藥性的菌株(Multidrug-

resistant mycobacterium) 的出現，嚴重影響治療的效果。使得治療的策略必須有所改變(6,7,8)。最近，肺結核病的致病菌種發生變遷的跡象。這些非典型的結核桿菌對傳統的抗結核病藥常有不同的抗藥性的變化。使得，我們對於肺結核病的治療的政策應有所調整。

結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 是肺結核病主要的致病菌。因它可藉著空氣中的氣泡，塵埃的吸入而感染。依據報告(7)自 1984 年以後，結核分枝桿菌的感染率，有逐年上升的趨勢，這個問題是來自 AIDS 病人，藥物濫用者以及酗酒者的增加。因為，這種疾病在這些病人是很難撲滅的。由他們的傳染到其他人們的途徑，因而變成一個很重要的公共衛生的問題。再加上，各種具抗藥性菌株的出現。因此，這些沒有充分徹底治療的病人，不僅引發抗藥性菌株的出現，而且變成一個重要的感染來源(8,9)。

然而，這些非結核性分枝桿菌 (*Nontuberculosis Mycobacterium*) 的菌種已陸續出現於人體的肺部感染(10)。而且，其數目明顯地增加，成為慢性肺部感染的原因。 *M. avium complex*, *M. xenopi* 和 *M. kansasii* 為常見的致病分枝桿菌。尤其是 *M. xenopi* 為 Ontario (Canada) 的重要致病菌，而且具有特異抗藥性。然而，依據 Cleveland Clinic Foundation (11) 於 1982~1985 年間的報告，發現 *M. avium-intracellulare* 的分離率比 *M. tuberculosis* 增加許多。

尤其是引起呼吸道的肺結核的病原菌。同時，出現新的分枝桿菌，亦為肺結核的致病菌等。所以，引起肺結核的致病菌依序常見者為 *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. terrae-triviale*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, 和 *M. simiae*。

因此，引起肺結核的致病分枝桿菌已多樣化。雖然 *M. tuberculosis* 仍佔大部份，但其比例已很明顯地減少。依據日本的報導(12)，從 1985~1991 年 7 年之間在日本全國的研究關於非結核性的分枝桿菌，在所有分枝桿菌的分離菌株中，屬於 *M. avium complex* 的感染佔 7.3 %，而 *M. kansasii* 的感染則為 1.1 %。但 *M. avium complex* 中，在日本北部 *M. avium* 佔絕大部份，但日本南部則 *M. intracellulare* 為多。在非結核性分枝桿菌中，引起肺部的感染，在日本的研究報告中(13)，其分離數目和分離率從 1985~1990 年之間，並沒有減少。反而從 4.18 %，增加到 6.90 %。其中的 *M. avium complex* 則從 2.46 % 增加到 4.53 %。

這些 *M. avium complex* 引起呼吸道的感染，在 AIDS 病人與非 AIDS 病人之差異，在美國 San Francisco

(14)，1981~1987 年之觀察發現，在 1981~1984 年，*M. avium complex* 的感染率在 AIDS 病人和非 AIDS 病人均在 0.5 % 左右。但在 1984 年，則分別成為 6.5 % 和 0.3 % 的差異，到 1987 年時則變成分別為 8.8 % 和 0.3 %。可見到 *M. avium complex* 的感染率有逐年增加的趨勢。尤其是在 AIDS 的病人。

M. kansasii(15、16、17) 引起肺部的疾病，則是常見於病人的肺部先前已有其他疾病存在者為多。這些先前感染尚未治療的病人分離所得的菌株所表現的抗藥性(primary drug resistance) 依據 Malaysia(18) 之研究報告發現引起肺結核的 856 株 *M. tuberculosis* 中，只有 14.2 % 顯示對一種藥物具抗藥性。只有 1.97 % 菌株表現出 2 種藥物的抗藥性。沒有菌株出現二種藥物以上的抗藥性，說明這些菌株的抗藥性偏低。然而，那些經過治療，續發性感染的結核分枝桿菌則表現出多重的抗藥性(19)，其抗藥性在 13 % 到 59 % 之間。而且這些多重抗藥性的結核分枝桿菌，容易在免疫缺陷病人之間造成爆發性流行之感染(20)。

肺結核分枝桿菌的抗藥性，其機轉，在原發性抗藥性(primary resistance) 為自發性。但在續發性抗藥性(secondary resistance) 則與臨床用藥所造成的選擇性壓力(selective pressure)有關(9)。抗藥性的表現初步的了解，

是與菌體中染色體的基因有官關，如 Kat G 基因，Inh A 基因，Inh B 基因，Rpo B 基因或 Gyr A 基因等 (21)。其他尚有各種不同的機轉，也是與抗藥性有關 (22、23)。但，肺結核桿菌的抗藥性與抗藥性質體的相關性，尚未有明確的結果 (20)。

肺結核桿菌 (*M. tuberculosis*) 在台灣地區仍然是肺結核病之主要病原菌 (24)。這些菌株對於臨床上常用之抗結核藥之感受性試驗受人注意 (24)。而且，在治療過程中，這些病原菌之抗藥性之變化，也受到分析比較 (25)。然而，整體性的研究，探討與肺結核病相關的致病菌的種類及其抗藥性之研究報告則很少。故，建立起本土性的基本資料，有待加強。因而，引發本研究計畫之擬定。

結核病防治一直是公共衛生工作重要課題之一。到目前結核病仍然是佔總死因第十二位。尤其是肺結核病盛行率和傳染性肺結核盛行率與衛生水準良好的國家比較，仍然偏高。雖然，衛生署持續地進行加強結核病之治療及管理工作。民國八十年成立行政院衛生署防癆委員會的成立，商討防癆政策的事宜，可見政府對結核病防治積極的關注。為了協助政府遏止此類疾病的流行，本土性的基本資料是必須的。本計畫預定利用三年的時間，來研究南台灣地區肺結核的致病菌種的類別及其抗藥性的分佈狀況，其一系列系統性的結果，提供上級擬定結核病防治計畫上治療的參考。

肺結核病治療的對策，因為結核菌多重抗藥性的出現，特別需要這些體外活性的藥物感受性試驗結果，作為四種藥物的初步療法 (Initial four-drug regimens) (24)，以及參考先前的療法資料。這種的療法有助於避免抗藥性結核病更多的病例發生，減少療法的失敗以及減少結核病的散播。一般應用於四種藥物的初步療法中的四種藥物是 Isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide (streptomycin)。然而，這種療法的實施，本土性的資料，如關於肺結核菌對各種抗結核藥物之原發性和續發性抗藥性之發生率，應該具備的基本資料的建立為本研究的重點。

材料與方法

任何病患、從臨床症狀診斷為可疑的肺結核病者，均為研究的對象。進行一系列的細菌學檢驗。其方法與步驟如下：

一．研究的群體(study population)

研究的群體以台灣南部地區為主，包括高雄縣市，台南縣市，屏東縣市之肺結核病病患。凡就診於高雄醫學院附設中和紀念醫院，高雄縣市慢性病醫院，台南市慢性病醫院，和屏東市慢性病醫院的病患，不論是初診或複診，均收集其痰液，進行分枝桿菌的分離培養，鑑定及其抗藥性等工作。同時，建立病患的就醫，診察和治療等病史資料(26)。如附表一。

二．檢體的處理與培養(Specimen processes and culture)

病患的痰液接種於培養基之前，必須先行液化與去汙處理。

採用 N-acetyl-L-cysteine(NALC)-鹼性去汙處理(27)。

1. 配製消化劑：

①．等量混合 4 % NaOH 和 2.94 % trisodium citrate 3H₂O。

②．臨用前，加 0.5 g NALC 於 100 ml 上述溶液中，混合溶解使用之。

2. 步驟：

①．加入等量於痰液的消化劑。

②．於 50 ml screw-cap 離心管中，強力混合 30 秒，靜置室溫 20 分鐘。

- ③. 加入 0.067 M phosphate buffer (pH6.8) 一直到 50 ml 刻度。
- ④. 離心 (2500 x g) 15 分鐘。
- ⑤. 去上清液。
- ⑥. 加入 1 ml 0.2 % bovine serum albumin, 將沉澱物混合均勻。
- ⑦. 分別取 0.5 ml 沉澱物接種於 Lowenstein-Jensen 斜面培養基和 BACTEC 12 B vial (內含 PANTA 試劑)。
- ⑧. 放置於 CO₂ 培養箱或使用 BACTEC 460 TB 菌偵測器內偵測其生長情形。

三. 分枝桿菌的分離培養 (Isolation of Mycobacteria)

1. 於 37 °C CO₂ 培養箱中, L-J 培養基至少培養 8 週, 若無分枝桿菌的生長才報告為陰性。
2. 每週至少觀察 2 次 L-J 培養基。
3. 挑取可疑的菌落, 作純化培養, 以便為分枝桿菌的鑑定之用。

四. 分枝桿菌的鑑定 (Identification of Mycobacteria)

分枝桿菌的鑑定流程, 利用分子生物學技術和傳統生化學的方法來判定 (27)。依據我們抗酸菌檢查室多年的臨床經驗, 分枝桿菌的分類, 首先利用其生長速率, 菌落形態以及對光線的反應與色素的產生與否作初步的分類, 再進行一系列的生化學試驗來判定。其中包括下列四大部份:

I . 生長特性 .

II . 菌落形態 .

III . 色素的產生與對光線的反應 .

IV . 生化學的特性 .

① . Niacin 的產生 .

② . 對 T2H 的感受性 .

③ . 硝酸鹽的還原作用 .

④ . Catalase 的半定量 .

⑤ . 68 °C 的 Catalase 的活性 .

⑥ . Tween 80 的水解作用 .

⑦ . Tellurite 的還原作用 .

⑧ . 對 5 % NaCl 的忍受性 .

⑨ . 對鐵質的攝取利用 .

⑩ . Arysulfatase 的活性 .

⑪ . 生長於 MacConkey 培養基的生長情形 .

⑫ . Urease 的活性 .

⑬ . Pyrazinamidase 的活性 .

五 . 抗結核藥物的感受性試驗

1. 試驗的藥物可分為第一線的用藥如 Isoniazid(INH)(0.2,1, 和 5 μ g/ml), Rifampin(RIF)(1 μ g/ml), Streptomycin (SM)(2 和 10 μ g/ml), Ethambutol(EMB)(5 μ g/ml), 以及第二線用藥如 Kanamycin(KM)(5 μ g/ml), 等(26,29)。

2. 以 Middlebrook 7H10 agar 製備成含上述藥物的培養基。
3. 利用間接法，以 Middlebrook 7H9 培養基製備試驗菌液濃度為 10^8 CFU/ml，再作 10^{-2} 和 10^{-4} 的兩個稀釋倍數。
4. 分別接種上述兩種濃度菌液各 3 滴於含藥物的培養基和對照的培養基上。
5. 於 37°C CO_2 培養箱，經過 2~3 週後判讀：
 - ①. 感受性：於含藥物的培養基上，沒有生長或生長量小於對照組。
 - ②. 抗藥性：以百分比表示之，若 $\geq 1\%$ 抗藥性，則判定為抗藥性。
 - ③. $\% \text{ 抗藥性} = \frac{\text{含藥物培養基上的菌落數}}{\text{對照組培養基上的菌落數}}$
 - ④. 以 *M. tuberculosis* H37RV (ATCC 27294) 當作感受性的品質管制菌株。

六. 結果的統計分析 (Analysis) (26,30)

1. 肺結核病患者具抗藥性的比例，可利用全部研究的病患總數，以及先前是否經過治療三大方面來計算分析。
2. 計算對某一特定藥物具敏感性的菌株的比例。
3. 計算有多少比例的菌株，對於第一線藥物至少有 2 種以上的藥物具敏感性。
4. 研究結果在相關性之表示，以 Odds Ratios (OR) 值，95% 的信賴區間 (95% Confidence intervals (CI)) 以及使用 Fisher's exact test 來統計分析。

結 果

為了探討台灣南部地區肺結核病的致病分枝桿菌的種類及其抗藥性之特性，從高雄醫學院附設醫院（高醫），台南慢性病防治院（台南），高雄慢性病防治中心（高雄），以及屏東慢性病防治中心（屏東）等醫院，進行病患的痰液或上呼吸道分泌物的採樣，處理，培養以及鑑定等工作。在高雄醫學院附設醫院來看，從民國 85 年 7 月份起到民國 86 年 6 月份止，總共採集了 6254 個懷疑肺結核病患的上呼吸道檢體，進行分枝桿菌的培養，分離以及鑑定工作，同時探討其抗藥性。在這 6254 個檢體中，培養成功，呈陽性分離率者佔 4%，共分離出 250 株的分枝桿菌。平均每個月的檢體數大約在 521 個，其陽性分離率則在 1.8%~5.5% 之間，如表 1 所示，每個月均可見肺結核病之病患。較高之陽性分離率是在三，六，七，八和十月份。在台南慢性病防治院的情況，所採集的樣本數也不少，共 17183 個檢體，分離陽性率平均是 2.5%，有 435 個分枝桿菌被分離。每個月的檢體數大約在 1432 個。每個月的分離陽性率大約在 1.8~3.5% 之間。比較這兩個醫院，明顯地，在台南慢性病防治院的檢體數要比高雄醫學院附設醫院來得高。從病患的特性，在台南慢性病的病患，均有明顯症狀，或轉診來

求醫的。而在高雄醫學院附設醫院的病患，大都屬於懷疑者或臨床症狀不明確，或者屬於原發性為惡性疾病之續發性分枝桿菌感染之感染。在這一年中(民國 85 年 7 月到民國 86 年 6 月)，除了台南慢性病防治院和高雄醫學院附設醫院外，尚有在高雄慢性病防治中心共分離出 109 株以及，高雄市區其他醫院所分離的 58 株總共 852 株的分枝桿菌(表 2)。從表 1 和表 2 的結果，顯示肺結核病的病患是處處可見的。

在 852 株分枝桿菌中，經過鑑定，最常見的是 *M. tuberculosis* (83.6%)(表 2)，屬於 *Mycobacterium other than tuberculosis*(MOTT) 菌株只有 16.4%，這種現象在四個研究的醫院中，都是如此。MOTT 菌株中，則可分類為 *M. bovis*，TB Complex，*M. chelonae*，*M. avium*，*M. intracellulare*，*M. kansasii*，*M. flavescens*，*M. szulgai*，*M. scrofulaceum*，*M. fortuitum*，和 *M. goodii* 等(表 3)。由此可見，*M. tuberculosis* 仍然為目前肺結核病之主要致病分枝桿菌。而且，*M. tuberculosis* 也是這四個地區醫院中分離率最高的肺結核病之致病分枝桿菌。除了 *M. tuberculosis* 外，則以 *M. intracellulare*，*M. bovis*，*M. kansasii* 和 TB complex 為常見。這些菌株的鑑定，除了傳統的生化學技術外，尚需配合最近發展出的分子生物技術的基因分析。但對於 TB complex(*M. africanum*，*M. microti*，BCG strain，和 *M. ulcerans*)的菌株，則需要進一步去分析。總之，從表 3 的結果，可以了解目前引起肺結核病的致病分枝桿菌，仍然以 *M. tuberculosis* 為主。

這些肺結核病病患，經過細菌培養呈陽性者，回溯性地觀察並統計這病患，在 x-ray 診斷片上的結果之分類，依據“本省防癆計劃應用的診斷代號”的準則 0 號：肺部正常；1 號：輕度；2 號：中度無空洞；3 號：中度有空洞；4 號：重度無空洞；5 號：重度有空洞；6 號：胸腔積水；7 號：已痊癒的病灶鈣化，纖維化，胸腔肥厚；8 號：胸部外科手術後的肺結核及氣胸。9 號：非結核性胸腔疾病。其結果整理於表 4，表 5 和表 6。於表 4 所示，係台南慢性病院之完整病歷資料之統計結果。由此可見，病患大都屬於 2 號，3 號和 5 號的病變，而以 3 號的病變佔大部份。以致病性分枝桿菌的種類來探討，可分為 *M. tuberculosis* 和 MOTT 兩大類來分析，而且又將 *M. tuberculosis* 依其抗藥性之特性再分為屬於感受性菌株和抗藥性菌株兩大類來研究，其結果均可見到仍然以 2 號，3 號和 5 號病患佔大部份，其中以 3 號病患佔最多。可見到具敏感性的 *M. tuberculosis* 和抗藥性的 *M. tuberculosis*，分別對人體的致病程度沒有區別。屬於 MOTT 菌株感染的肺結核病患則以 3 號病變佔大部份。總之，不管分枝桿菌的種類為何，對人體的致病的病變均以 3 號的病變較多。表 5 的結果是高雄醫學院附設醫院的情況。其結果與台南慢性病防治院的結果，顯然有些差異。這些分枝桿菌對人體所造成的病變則以 1 號，2 號，3 號和 7 號的程度為主要，其中以 1 號的病變佔大部份。尤其是 MOTT 菌株主要對人體引起 1 號和 2 號的病變為主。

同樣地，屬於敏感性的 *M. tuberculosis* 和抗藥性的 *M. tuberculosis* 的致病性大約相同沒有統計學之意義。比較表 4 和表 5 的結果差異，只有分離自台南的菌株，其抗藥性的 *M. tuberculosis* 的比例較多，而分離自高雄醫學院附設醫院的 *M. tuberculosis* 菌株，則以敏感性的菌株佔大部份。另外，在高雄醫學院附設醫院的病患感染 MOTT 菌株的比例 (17.6%) 和台南慢性病防治院病患感染的比例 (16.6%) 大致相同。綜觀這些肺結核病病患之病變程度與致病分枝桿菌之相關性 (表 6)，以 3 號的病變佔大部份，其次則為 2 號，1 號和 5 號的患者。

這些肺結核病患不管何種致病分枝桿菌之感染，若依其接受檢查時，病患本身發病之樣式分為初次發病者 (primary tuberculosis) 以及年久續發性發病者 (secondary tuberculosis)。病患的感染情形明確者，其結果整理於表 7，於高雄醫學院附設醫院之病患大都屬於初次發病者 (76.0%)，病患本身往往因為先有惡性體質病變如肺癌，腫瘤，糖尿病之後而感染肺結核病 (病歷記錄之統計資料)。屬於單純性肺結核病的病患則較少。反之，在台南慢性病防治院的病患，大部份 (75.2%) 屬於長年持續性的肺結核病的老病患，不過初次發病的肺結核病患也不少 (24.8%)。

從病患所分離的 852 株分枝桿菌，利用 agar proportion method(瓊脂比例濃度法)來測定對抗結核病藥物的感受性。其結果整理於表 8，表 9 和表 10 表 11，表 12，和表 13。表 8，表 9 表 10 和表 11 的結果是針對 *M. tuberculosis* 之藥物感受性，而表 12 和表 13 則是屬於 MOTT 的結果。於表 8 中，可見到對 Isoniazid 具 45.4% 的抗藥性，其次為 Rifampin 具 38.0% 的抗藥性。而表 9 中之資料係高雄醫學院附設醫院之病患，其抗藥性之程度比台南慢性病防治院的病患來得低些(表 8)，對 Isoniazid，Ethambutol 和 Rifampin 之抗藥性分別為 19.0%，11.1% 和 8.7%。而，高雄慢性病防治中心所分離的菌株(表 10)之抗藥性程度是介於台南慢性病防治院和高雄醫學院的菌株之間。另外，MOTT 菌株之抗藥性整理於表 12，MOTT 菌株對 Isoniazid 具高度抗藥性(56.4%)，其次依序為 Kanamycin (38.6%) Ethambutol(32.1%)和 Streptomycin(26.4%)。至於針對 *M. kansasii* 和 *M. intracellulare* 之抗藥性來分析，從表 13 得知，Isoniazid 和 Kanamycin 對 *M. Kansasii* 表現高度的抗藥性(80.0%)，而 Rifampin 則對這兩種菌株均表現高度 (85.0~100.0%) 的感受性。

關於多種抗藥型式(Multiple-drug-resistant) 菌株的分析，以 Isoniazid(INH)，Rifampin(RIF)，Ethambutol(EMB) 和 Streptomycin(SM) 來討論之。在台南

慢性病防治院所分離的 363 株肺結核分枝桿菌中，除了 160 (44.1%) 株對 Isoniazid, Rifampin, Ethambutol 和 Streptomycin 均呈現感受性外，203 (55.9%) 株表現出各種不同的抗藥型式 (表 14) 其中 144 (39.7%) 株表現二種以上藥物之抗藥型式。在這些多種抗藥性型式抗藥性的菌株中，以 INH-EMB-RIF-SM 的型式最多，其次為 INH-RIF 的抗藥性型式，再其次則為 INH-RIF-EMB 和 INH-EMB 這兩種抗藥性型式。但分離自高雄醫學院附設醫院的肺結核分枝桿菌呈現 INH-EMB-RIF-SM 的抗藥性型式的菌株很少，較常見的抗藥性型式是 INH-RIF, RIF-SM 和 INH-SM。而且，有 101 株 (49.0%) 的菌株呈現對這四種藥物均感受性。對 MOTT 菌株而言 (表 15)，INH-EMB-RIF-SM 均表現感受性的菌株佔 45.7% (64 株)，只有 50 株 (35.7%) 表現二種以上藥物的抗藥性，其中以 INH-EMB, INH-EMB-SM, 和 INH-EMB-SM-RIF 的抗藥型式為多。

從年齡以及性別來分析這些肺結核病病患之特性。其結果整理於表 16, 表 17 和表 18。表 16 所示，係受 *M. tuberculosis* 感染之病患。從 10-14 歲一直到大於 75 歲之各種年齡層均可見到病患受感染，但值得注意的是隨著各個年齡層的增加其感染的人數是遞增的。一直到大於 75 歲的年齡層才減少。從性別而言，男性的病患受感染人數的特性也是典型的隨著年齡層的增加而增加。到了大於 75 歲的年齡層才

會下降。這種狀況，在女性的病患，也大致如此。但是，這些受 MOTT 感染的病患年齡層(表 17)，明顯地並沒有特殊的差異，從 35-44 歲的年齡層到 >75 歲的年齡層的病患人數幾乎相同。雖然於 25-34 歲年齡層的人數較少，而且 15-24 歲年齡層以下的病患，並沒有出現。反之，受 *M. tuberculosis* 感染的病患，於 10-14 歲和 15-24 歲的年齡層，仍然可見到受感染的病患。在本研究，9 歲以下的病患，並沒有肺結核病例的出現。

總之，不管是受 *M. tuberculosis* 或者是 MOTT 的感染，肺結核病患的年齡層(表 18)，從 10-14 歲的年齡層到 >75 歲的年齡層均有病例出現，值得注意的是，隨著年齡層的增加，其感染人數也隨著增加，但在 >75 歲的年齡層時則下降。在男性的病患，表現出這種典型的特性，而女性的病患則大致相同的型態。但是，從性別來分析，男性的病患(68.0%) 比女性(32.0%) 的病患的數目高二倍之多。

關於原發性抗藥性(primary resistance)和續發性抗藥性(secondary resistance)的結果整理於表 19 和表 20。針對各個藥物而言，續發性抗藥性的比例並沒有表現出比原發性抗藥性來得高。這種現象，同時發生於 *M. tuberculosis* 菌株(表 19)和 MOTT 菌株(表 20)。屬於原發性抗藥性者所感染的 *M. tuberculosis* 對 isoniazid, ethambutal, Rifampin 和 Streptomycin 分別為 17.6%, 10.4%, 12.9% 和 8.8%。然而，續發性抗藥性的比例，依序分別為：15.6%, 7.6%, 10.8% 和 4.8%。

討 論

肺結核病雖然是一種古老的疾病，仍然為現代文明疾病之一種，而且隨著文明疾病特性之變遷如 AIDS，惡性腫瘤，糖尿病，內分泌系統疾病之激增，導致人類再度回臨肺結核分枝桿菌的侵襲，成為併發性疾病的死亡原因之一。而且，從早期的 *M. tuberculosis* 單純的感染，現在則有多種致病分枝桿菌的產生。由於分枝桿菌係一種高度傳染性的疾病，尤其在現在人口密集的都會區，往往在不知不覺中，造成潛在性的傳染，再加上結核病的治療，往往需要一年或者多年以上持續性療法，若病患的堅持性不足，半途而廢，這是肺結核病防治上的最大困擾。另一方面，從細菌學上的觀點，除了早期的認知，如 *M. tuberculosis*，*M. avium*，*M. bovis*，為人類之絕對致病菌外，其他的分枝桿菌的致病性，尚為存疑。但是，從一些免疫力缺陷，惡性體質的病患所發現的分枝桿菌，必需使細菌學家重新認定各種分枝桿菌的致病力。也就是說，以往認為是同機性的分枝桿菌，如 *M. intracellulare*，*M. kansasii* 等，現在的觀點，應該是這些特種疾病的致病菌。

從本研究的結果得知，肺結核病的感染是沒有季節性的變化，一年四季，每個月份，均可見其蹤跡。因此，肺結核病的發生是與季節無關，雖然在 10 月份和 6 月份似乎出現一個的小的高峰期。這種現象均出現於台南慢性病防治院，

和高雄醫學院附設醫院之病患。由於肺結核病的無形與有形的傳染，使得肺結核桿菌，散播在人們的生活環境中，尤其在人口密集的公共場所，就成為人們感染肺結核的重要來源。然而在一些惡性體質的病患，所感染的分枝桿菌，大多來自環境中早已存在的菌株。所以，肺結核病患的發生，在一年之中的各個月份，都出現的病例，是可以預測的事情。

引起這些肺結核病的致病分枝桿菌，從這次的研究中發現在台灣南部地區的肺結核病患中，肺結核桿菌 (*M. tuberculosis*) 仍然為重要的致病菌佔 83.6%。至於佔 16.4% 的其他分枝桿菌較常見到的 *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. bovis*, *M. kansasii* 和 *M. chelonae* 與其他的文獻報告相似 (11, 12)。然而，這些 MOTT 菌株雖然感染人體的肺部引起疑似肺結核的症狀。但是這些病患似乎大部份並非原發性的肺結核，而是病患本身的惡性體質之後如肺癌，肺膿瘍，嚴重糖尿病或其他前置因子的病變而來的續發性感染。反之，肺結核分枝桿菌大都是引起原發性的肺結核病的主要病原菌。肺結核分枝桿菌的致病力可以對人體引起肺結核的病，但是，其他的分枝桿菌的致病力則屬於具潛力的伺機性致病菌。

這些肺結核病患經過 x -光底片的診斷，依其診斷的代號將病患分為十個等級，同時致病菌大分 *M. tuberculosis* 和 MOTT 菌株兩大類，而且 *M. tuberculosis* 依其抗藥性又

分為抗藥性菌株和感受性菌株。從結果的分析，大約得知這三種的分枝桿菌在人體的發病的情況大約相同，可以說與 *M. tuberculosis* 之抗藥性無關。但 *M. tuberculosis* 在人體中引起重度的病變的或然率比 MOTT 菌株來得多。可見得 *M. tuberculosis* 比較有機會引發重度的病變，而 MOTT 菌株引發病人重度變化的傾向機率較少。當然這種判定，是與當時的細菌培養時病人的情況來統計的結果，在人體中之整個發病過程以及經過治療後之變化是在短時間內不可能去追蹤的。另一較特殊的現象是在不同的兩個醫院的病患的發病情況不盡相同。在台南慢性病院的病人似乎有較多的重度病人。而在高雄醫學院附設醫院的病人，趨向於較輕度的病變。這似乎是醫院的性質不同，其病人的發病情況，也不盡相同。雖然如此，病患是以中等度而引起空洞的病況最多，中等無空洞或輕度以及重度的病患則為其次。

病患的性質在這兩大醫院中的肺結核病患，似乎是不盡相同。但在整體來說，屬於 primary infection 和 secondary infection 的病患之間，仍然以屬於 secondary infection 為多。但在高醫的病患明顯是屬於 primary infection 的病況佔大部份。但在台南慢性病院則屬於 secondary infection 的病情為多。這與醫院的性質有相當大的關係。在台南慢性病院，主要以肺結核病的治療為主，

故其病患大都為已知的肺結核病的追蹤治療，雖然仍然不少。但在高醫的病患，大都為其他的病情，病的治療或診斷過程，再發現有肺結核病的併發症或者為懷疑的病人，經確認為肺結核病，新的肺結少，持續性治療的病患也較少。

從病患所分離的致病分枝桿菌，經過藥物的試驗，從其整體結果中，可見到抗藥性的菌株並沒有多。大都屬於感受性的菌株。以各種的單一藥物來分析且較高抗藥性的藥物只有 isoniazid 為 35.0%，對 Ethambutol, Rifampin, Streptomycin 和 Kanamycin 抗藥性的菌株在 14.5%~26.4% 之間。呈高度感受性者為 Ethambutol (73.3%)，Kanamycin (72.1%) 和 Rifampin (6%) 應該為被選擇的臨床用藥。其實，*M. tuberculosis* streptomycin 具高度感受性為 74.2%，若能為治療應該有相當的療效。雖然，在本研究所分離的菌株的抗藥性非相當大。但肺結核病菌，並不容易撲滅。其因果關係涉及病患服藥的態度有需要追蹤觀察，以及病患服藥之副作用之改善，均需要檢討的。

從不同的醫院來分析各醫院所分離的菌株抗性，可見到其 *M. tuberculosis* 之抗藥性不盡相同。其間差異雖

不具臨床統計之意義，但一般而言，分離自台南慢性病院和高雄慢性病防治中心的菌株明顯地有較高的抗藥性，這似乎與該病院的病患，長期服用藥物有關。在本研究中所分離的140株 MOTT 菌株，對 isoniazid 與 56.4% 的抗藥性具感受性的菌株只佔 25.8%。故不適合於治療之用。但對 ethambutol, rifampin, streptomycin, kanamycin 均表現的中等程度的抗藥性，勉強地，用於治療之用。或者應該選擇其他適當的藥物來作治療之用。

對於這些所分離的 *M. Tuberculosis* 的藥物感受性試驗，依其對 isoniazid (INH), Ethambutol (EMB), Rifampin (RIF) 和 streptomycin (SM) 而言所表現的抗藥性或者感受性來分析其抗藥性型態，對具一種或一種以上藥物具抗藥性的菌株，其抗藥性的種類型態，整體而言，表現兩種藥物以上的抗藥型式以 INH-RIF 和 INH-EMB-RIF-SM 為主，其次為 INH-EMB 和 INH-EMB-RIF 這種抗藥型式似乎臨床上的習慣用藥方式，概略地相同，因此，臨床用藥的方式，與造成抗藥型式的種類，似乎有相關性。在 MOTT 菌株方面，其抗藥性菌株的型式則以 INH-EMB, INH-EMB-SM 和 INH-EMB-RIF-SM 為主。從藥物感受性的分析，對於肺結核病病患的治療，應該要區別診斷其病原菌為 *M. tuberculosis* 或者 MOTT。

從年齡與男女性別之相關性來分析肺結核病病患之特性。從各種年齡層的感染比例來分析，其間的相關性，從最小的年齡層開始一直到 65-74 歲的年齡層隨著年齡的上升，其感染的比例亦隨著上升，此為值得探討的現象。顯示在此研究中的肺結核病病患，在 65-74 歲的年代是南台灣地區感染的高峰，而在 75 歲以後仍然有相當高的感染比例。這種現象，是否意味著，隨著人們的生活活動的接觸機會愈多，有愈多的機會感染到肺結核病菌而發病，由於病情的控制不良，又隨著生命的老死而消失。

依所感染的菌種不同來分析，顯示病患的年齡層的分佈不盡相同，受 MOTT 感染的年齡層在 35-44 歲之年齡層到 >75 歲年齡層之間各種年齡層的感染比例均大致相同，但受 *M. tuberculosis* 感染的比例，則會隨著年齡層的增加，其感染比例亦隨著增加，一直到 >75 歲的年齡層才下降，這種現象，是否說明人體是受 *M. tuberculosis* 的傳染而感染，再形成一個傳染源而傳染給他人。至於人們受 MOTT 感染的情況，似乎這些菌種存在環境中，當人體的免疫力降低時，使得 MOTT 菌株在人體內造成病變。因此，MOTT 菌株的感染與年齡層相關性不大。從性別來觀察，不管是受 *M. tuberculosis* 或者 MOTT 的感染，男性的比例比女性的患者多二倍左右。其理由尚需進一步去了解。

七、 結 論 與 建 議

本研究的結果顯示肺結核桿菌在南台灣地區仍然相當普遍，肺結核病病患處處可見。引起肺結核病之致病分枝桿菌以 *M. tuberculosis* (83.6%) 佔絕大部份，屬於 MOTT 的菌株 (16.4%) 雖然少數，但其菌種呈多樣化，以 *M. intracellulare*，*M. bovis*，*M. kansasii* 以及歸屬為 TB complex 的菌種為主。這些病患在肺部的病變以 3 號的中度有空洞的病況為最多，其次為中度無空洞或輕度為主，但是重度有空洞者也不少。*M. tuberculosis* 對 isoniazid，ethambutol，rifampin 和 streptomycin 所表現之抗藥性，分別為 35.0%，19.0%，26.4% 和 14.5%。雖然有大約 57.3% 的菌株會表現各種不同型式的抗藥性。而且，有近 7.2% 的 *M. tuberculosis* 表現出對全部藥物均呈抗藥性。不過也有 42.7% 的 *M. tuberculosis* 菌株，對試驗藥物均呈現感受性。體外活性試驗的結果顯示，這些試驗藥物還有相當的治療效果。但從臨床治療的觀點上，肺結核病的控制，除了藥物的使用外，尚須病患忍受性的配合。肺結核病病患的性別，從本研究的結果分析顯示男性比女性多二倍，這是值得探討的結果。

Hua 氏 (31) 曾經報告台灣北部地區所分離的 *M. tuberculosis* 對 isoniazid，rifampin，ethambutol 和 streptomycin 分別表現 84.1%，17.6%，23.3% 和 11.9% 的抗藥性。尤其是對 isoniazid 的抗藥性比例 (84.1%)，比本研究的結果 (35.0%) 要高。要防治台灣地區的結核病，合併治療方式的考量是很重要，但更重要的是建立高水準的結核菌檢查室。將結核菌作正確的鑑別診斷，另一不可忽視的問題是菌株抗藥性的判定，除了目前較常用的 proportional method 外，最好能以抗藥基因作輔助診斷。選擇適當的藥物來治療，不是任何病人千遍一律使用統一的合併療法。本研究工作僅有一年時間，其結果較難說明台灣南部地區的流行病學。尚待繼續追蹤研究。

文 獻

1. 行政院衛生署・臺灣地區第八次肺結核盛行率調查・疫情報導・10:10-11, 1994.
2. 行政院衛生署・中華民國衛生年鑑(八十二年度)・行政院衛生署・中華民國八十三年六月出版・
3. 行政院衛生署・中華民國八十二年衛生統計・二、生命統計・行政院衛生署・中華民國八十三年九月出版・
4. 行政院衛生署・全球結核病疫情分析・疫情報導・10:122-124, 1994.
5. CDC. Estimates of future global tuberculosis morbidity and mortality. MMWR. 42:961-964, 1994.
6. CDC. Multidrug-resistant tuberculosis in a hospital-Jersey city, New Jersey, 1990-1992. MMWR. 43:417-419, 1994.
7. CDC. Expanded tuberculosis surveillance and tuberculosis morbidity-United States, 1993. MMWR. 43:361-365, 1994.
8. Pradip K. C., Philip J. K., Stephan L. K., Abraham H. P., and A. E. Heurich. Drug-resistant tuberculosis in an urban population including patients at risk for human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 146:280-284, 1992.
9. Jacobs R. F. Multiple-Drug-Resistant tuberculosis. Clinical Infectious Diseases. 19:1-10, 1994.
10. Contreras M.A., Cheung O.T., Sanders D.E., and Goldstein R.S. Pulmonary infection with nontuberculous Mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 137:149-152, 1988.
11. Woods G.L., and Washington II J. A. Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis: Review of microbiologic and clinical aspects. Rev Infect Dis. 9:275-294, 1987.
12. Sakatani M. Nontuberculosis mycobacteriosis in Japan--epidemiologic and clinical study. Kekkaku. 69:119-124, 1994.

13. Sakatani M. The epidemiology of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex in Japan. *Kekkaku*. 68:43-46, 1993.
14. Patricia S. N., David M. Y., Cynthia A. S., and W. K. Hadley. Prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens from AIDS and Non-AIDS patients in a San Francisco hospital. *Am Rev Respir Dis*. 143:66-68, 1991.
15. Mark L., Silvia O., Patricia C., and R. L. Harris. Pulmonary and Disseminated infection due to *Mycobacterium kansasii*: A decade of experience. *Rev Infect Dis*. 12:760-767, 1990.
16. Witzig R. S., and S. G. Franzblau. Susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to Ofloxacin, sparfloxacin, clarithromycin, azithromycin, and fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 37:1997-1999, 1994.
17. Tortoli E., Simonetti M. T., Lacchini C., Penati V., and P. Urbano. Tentative evidence of AIDS-associated biotype of *Mycobacterium kansasii*. *J Clin Microb*. 32:1779-1782, 1994.
18. Jalleh R. D., Kuppusamy I., Soshila R., Aziah A. M., and M. Y. Faridza. A study of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in west Malaysia 1984-1987. *Med J Malaysia*. 48:113-116, 1993.
19. Aziz A., Siddigi S.H., Aziz K., and M. Ishaq. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from treated patients in Pakistan. *Tubercle*. 70:45-51, 1989.
20. Burns D. N., Wallace, JR. R. J., Schultz M. E., et al. Nosocomial outbreak of respiratory tract colonization with *Mycobacterium fortuitum*: Demonstration of the usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in an epidemiologic investigation. *Am Rev Respir Dis*. 144:1153-1159, 1991.
21. Zhang Y. and D. Toung. Molecular genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 34:313-319, 1994.

2. Meier A., Kirschner P., Bange F.-C., et al. Genetic alterations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: mapping of mutations conferring resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 38:228-233, 1994.
23. Heym B., Alzari P. M., Honore N., and S. T. Cole. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, *katG*, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology.* 15:235-245, 1995.
24. Chen C.-H., Shih J.-F. Lindholm-Levy P. J. and L. B. Heifets. Minimal inhibitory concentrations of rifabutin, ciprofloxacin, and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* isolated before treatment of patients in Taiwan. *Am Rev Respir Dis.* 140:987-989, 1989.
25. CDC. Initial therapy for tuberculosis in the era of multi-drug resistance--Recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. *MMWR* 42:1-8, 1993.
26. Granses G., Lopez-De-Munain J., Diaz T., and J. V. Rullan. Drug-resistant tuberculosis in Puerto Rico, 1987-1990. *Am Rev Respir Dis.* 148:6-9, 1993.
27. Roberts G. D., Koneman E. W., and Y. K. Kim. *Mycobacterium*. In Balows A(ed): *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed, chapter 34. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991.
28. Roberts G.D., Goodman N. L., Heifets L, et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol.* 18:689-696, 1983.
29. Roberts G. D., Koneman E. W., and Y. K. Kim. Antibacterial susceptibility tests: *Mycobacteria*. In Balows A(ed): *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed, chapter 114. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991.
30. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in *Mycobacteriology*. *Am Rev Respir Dis.* 137:1217-1222, 1988.
31. Hua C.-C., Chang L.-C., Yu T.-J., Lee N., and W.-B. Shieh. Antituberculosis drug resistance in Keelung area- 1993 to 1994. *Chang Gung Med J* 19:107-114, 1996.

Table 1. Positive Culture Rates of Mycobacterium Species from Sputum of Patients Suspected with Pulmonary Tuberculosis

Month	KMCH		TNCDC	
	No. of sputum specimen	No. of positive culture (%)	No. of sputum specimen	No. of positive culture (%)
1996				
July	493	23(4.7)	1250	38(2.5)
August	596	27(4.5)	1299	31(2.4)
September	477	18(3.8)	1133	28(3.4)
October	547	30(5.5)	1177	41(3.5)
November	508	16(3.1)	1413	35(2.5)
December	483	18(3.7)	1629	29(1.8)
1997				
January	496	17(3.4)	1464	48(3.3)
February	409	16(3.9)	1193	23(1.9)
March	652	29(4.4)	1692	37(2.2)
April	504	9(1.8)	1517	40(2.6)
May	533	18(3.4)	1618	45(2.8)
June	558	29(5.2)	1428	40(3.3)
Total	6254	250(4.0)	17183	435(2.5)

KMCH:Kaohsiung Medical College Hospital

TNCDC:Tainan Chronic Diseases Control Hospital

Table 2. Number of Mycobacterium Isolates from Patients with Pulmonary Tuberculosis from July 1996 to June 1997 in Southern Taiwan

Hospital	No. (%) of Mycobacterium isolates		
	MT	MOTT	Total
TNCDCH	363 (83.4)	72 (16.6)	435
KMCH	206 (82.4)	44 (17.6)	250
KHCDCC	103 (94.5)	6 (5.5)	109
Others	40 (69.0)	18 (31.0)	58
Total	712 (83.6)	140 (16.4)	852

MT: Mycobacterium tuberculosis

MOTT: Mycobacterium Other Than Tuberculosis

KMCH: Kaohsiung Medical College Hospital

TNCDCH: Tainan Chronic Diseases Control Hospital

KHCDCC: Kaohsiung Chronic Diseases Control Center

Others: Other Clinic Hospital in Kaohsiung city

Table 3. Isolation and Identification of Mycobacteria species from patients with pulmonary tuberculosis in Southern Taiwan from July 1996 through June 1997

Mycobacterium	TNCDCH	KMCH	KHCDCC	Others	Total
<i>M. tuberculosis</i>	363	206	103	40	712
*					
TB complex	21	14	2	4	41
<i>M. intracellulare</i>	13	3		2	18
<i>M. bovis</i>	10	3		1	14
<i>M. avium</i>	5				5
<i>M. kansasii</i>	6	9	2	3	20
<i>M. triviale</i>	5	1			6
<i>M. chelonae</i>					
ss. <i>chelonae</i>	2			1	3
ss. <i>abscessus</i>	3			1	4
<i>M. fortuitum</i>		1		3	4
<i>M. scrofulaceum</i>	2	1			3
<i>M. simiae</i>		2			2
<i>M. flavescens</i>	2	1			3
<i>M. gordonae</i>	3	7		2	12
<i>M. szulgai</i>		1	1	1	3
<i>M. xenopi</i>		1			1
<i>M. vaccae</i>			1		1
Total	435	250	109	58	852

TB complex: including *M. africanum*, *M. microti*, BCG strain, and *M. ulcerans*.

KMCH: Kaohsiung Medical College Hospital

TNCDCH: Tainan Chronic Diseases Control Hospital

KHCDCC: Kaohsiung Chronic Diseases Control Center

PTCDCC: Pingtung Chronic Diseases Control Center

Others: Other Clinic Hospital in Kaohsiung City

Table 4. Distribution of patients with pulmonary tuberculosis classified by chest X-ray roentgenographic grade at Tainan chronic disease control hospital

X-ray screen grade	No. of cases with pulmonary tuberculosis infected with:			
	M. tuberculosis		MOTT	Total
	----- sensitive	resistant		
0		1	1	2
1	3	4	6	13
2	19	29	16	64
3	72	115	37	224
4	2	4	4	10
5	43	28	5	76
6	3	2	2	7
7	7	15		22
8	1	2	1	4
9	10	3		13
Total	160	203	72	435

MOTT: Mycobacterium Other Than Tuberculosis

Table 5. Distribution of patients with pulmonary tuberculosis classified by chest X-ray roentgenographic grade at Kaohsiung Medical College Hospital

X-ray grade	No. of cases with pulmonary tuberculosis infected with:			
	M. tuberculosis		MOTT	Total
	----- sensitive	resistant		
0	5		2	7
1	31	27	15	73
2	15	25	9	49
3	14	19	1	34
4	2	10	3	15
5	7	13	2	22
6	6	2	3	11
7	15	5	4	24
8	1	1		2
9	5	3	5	13
Total	101	105	44	250

MOTT: Mycobacterium Other Than Tuberculosis

Table 6. Distribution of patients with pulmonary tuberculosis classified by chest X-ray roentgenographic grade in Southern Taiwan

X-ray grade	No. of cases with pulmonary tuberculosis infected with:			
	M. tuberculosis		MOTT	Total
	sensitive	resistant		
0	5	1	3	8
1	34	31	21	63
2	34	54	25	66
3	86	134	38	145
4	4	14	7	12
5	50	41	7	58
6	9	4	5	17
7	22	20	4	37
8	2	3	1	2
9	15	6	5	20
Total	261	308	116	685

MOTT: Mycobacterium Other Than Tuberculosis

Table 7. Character of patient with pulmonary tuberculosis

Hospital	No. of patient with pulmonary tuberculosis of:		total
	primary lesion	secondary lesion	
	No. (%)	No. (%)	
KMCH	190 (76.0)	60 (24.0)	250
TNCDCH	85 (24.8)	258 (75.2)	343
Total	275 (46.4)	339 (53.6)	593

KMCH: Kaohsiung Medical College Hospital
 TNCDCH: Tainan Chronic Diseases Control Hospital

Table 8. In vitro susceptibility of 363 isolates of *M. tuberculosis* by the agar proportion method at Tainan Chronic Diseases Control Hospital

Distribution of in vitro susceptibility:			
Antibiotic	resistance No. (%)	Intemediate No. (%)	sensitive No. (%)
Isoniazid	165 (45.5%)	76 (20.9%)	122 (33.6%)
Ethambutol	94 (25.9%)	31 (8.5%)	238 (65.6%)
Rifampin	138 (38.0%)	15 (4.1%)	210 (57.9%)
Streptomycin	60 (16.6%)	43 (11.8%)	260 (71.6%)
Kanamycin	99 (27.3%)	17 (4.7%)	247 (68.0%)

Table 9. In vitro susceptibility of 206 clinical isolates of *M. tuberculosis* by the agar proportion method at Kaohsiung Medical College Hospital

Distribution of in vitro susceptibility:			
Antibiotic	resistance No. (%)	Intemediate No. (%)	sensitive No. (%)
Isoniazid	39 (19.0)	46 (22.3)	121 (58.7)
Ethambutol	23 (11.1)	13 (6.3)	170 (82.6)
Rifampin	18 (8.7)	4 (1.9)	184 (89.3)
Streptomycin	23 (11.1)	21 (10.2)	162 (78.6)
Kanamycin	32 (15.5)	12 (5.8)	162 (78.6)

Table 10. In vitro susceptibility of 103 clinical isolates of *M. tuberculosis* by the agar proportion method at Kaohsiung Chronic Disease Control Center

Antibiotic	Distribution of in vitro susceptibility:		
	resistance No. (%)	IntemEDIATE No. (%)	sensitive No. (%)
Isoniazid	36 (35.0)	17 (16.5)	50 (48.5)
Ethambutol	15 (14.6)	8 (7.8)	80 (77.7)
Rifampin	27 (26.2)	2 (1.9)	74 (71.8)
Streptomycin	16 (15.5)	12 (11.7)	75 (72.8)
Kanamycin	26 (25.2)	2 (1.9)	75 (72.8)

Table 11. In vitro susceptibility of 712 clinical isolates of *M. tuberculosis* by the agar proportion method

Antibiotic	Distribution of in vitro susceptibility:		
	resistance No. (%)	IntemEDIATE No. (%)	sensitive No. (%)
Isoniazid	249 (35.0)	147 (20.6)	316 (44.4)
Ethambutol	135 (19.0)	55 (7.7)	522 (73.3)
Rifampin	188 (26.4)	22 (3.1)	503 (70.6)
Streptomycin	103 (14.5)	81 (11.4)	528 (74.2)
Kanamycin	347 (48.7)	33 (4.6)	332 (46.6)

Table 12. In vitro susceptibility of 140 clinical isolates of Mycobacterium other than tuberculosis by the agar proportion method

Antibiotic	Distribution of in vitro susceptibility:		
	resistance No. (%)	intemediate No. (%)	sensitive No. (%)
Isoniazid	79 (56.4)	25 (17.9)	36 (25.8)
Ethambutol	45 (32.1)	11 (7.9)	84 (60.0)
Rifampin	34 (24.3)	10 (7.1)	96 (68.6)
Streptomycin	37 (26.4)	11 (7.9)	92 (65.7)
Kanamycin	54 (38.6)	2 (1.4)	84 (60.0)

Table 13. In vitro susceptibility of Mycobacterium kansasii (20 isolates) and Mycobacterium intracellulare (18 isolates) by the agar proportion method

Antibiotic	Mycobacterium species	Distribution of susceptibility:		
		resistance No. (%)	intemediate No. (%)	sensitive No. (%)
Isoniazid	M. intracellulare	10 (55.5)		8 (44.5)
	M. kansasii	16 (80.0)	1 (9.0)	3 (11.0)
Ethambutol	M. intracellulare	4 (22.2)		14 (77.8)
	M. kansasii	12 (60.0)		8 (40.0)
Rifampin	M. intracellulare			18 (100.)
	M. kansasii		3 (15.0)	17 (85.0)
Strepto- mycin	M. intracellulare			18 (100)
	M. kansasii	4 (20.0)	4 (20.0)	12 (60.0)
Kanamycin	M. intracellulare	4 (22.2)		14 (77.8)
	M. kansasii	16 (80.0)		4 (20.0)

Table 14. Multiple-Drug-Resistant *M. tuberculosis* in Southern Taiwan

Resistance pattern	No. (%) of Multiple-drug-resistant <i>M. tuberculosis</i> at:				
	TNCDCH	KMCH	KHCDCC	Others	Total
INH-RIF	38	12	8	2	60
INH-EMB	17	9	5	1	32
RIF-EMB	3	6		1	10
RIF-SM	5	12	1		18
INH-SM	6	14	3	1	24
EMB-SM	1	4			5
INH-RIF-SM	5	9	4		18
INH-RIF-EMB	19	5	4		28
INH-EMB-SM	6	5	1		12
EMB-RIF-SM	1	3	1		5
INH-EMB-RIF-SM	43	3	3	2	51
INH(EMB, RIF, SM)	59	23	21	4	107
ALL-SENSITIVE	160	101	52	29	342
Total	363	206	103	40	712

Isoniazid(INH), Ethambutol(EMB), Rifampin(RIF), Streptomycin(SM)

KMCH:Kaohsiung Medical Collège Hospital

TNCDCH:Tainan Chronic Diseases Control Hospital

KHCDCC:Kaohsiung Chronic Diseases Control Center

Others:Other Clinic Hopsitals in Kaohsiung City

Table 15. Multiple-Drug-Resistant Mycobacterium other than tuberculosis in Southern Taiwan

Resistance pattern	No. (%) of Multiple-drug-resistant Mycobacterium other than tuberculosis at:				
	TNCDCH	KMCH	KHCDCC	Others	Total
INH-RIF	4			2	6
INH-EMB	6	5		1	12
RIF-EMB	1				1
RIF-SM	1	3			4
INH-SM		5			5
EMB-SM		2			2
INH-RIF-SM	2				2
INH-RIF-EMB	1				1
INH-EMB-SM	3	4	1	1	9
EMB-RIF-SM					
INH-EMB-RIF-SM	7			1	8
INH (RMB, RIF, SM)	13	7	3	3	26
ALL-SENSITIVE	34	18	2	10	64
Total	72	44	6	18	140

Isoniazid (INH), Ethambutol (EMB), Rifampin (RIF), Streptomycin (SM)
 KMCH: Kaohsiung Medical College Hospital
 TNCDCH: Tainan Chronic Diseases Control Hospital
 KHCDCC: Kaohsiung Chronic Diseases Control Center
 Others: Other Clinic Hospitals in Kaohsiung City

Table 16. Sex and age of patients with pulmonary tuberculosis due to *M. tuberculosis*

Age group	Male No. (%)	Female No. (%)	Total
<9			
10-14		1	1
15-24	3	5	8
25-34	18	14	32
35-44	30	23	53
45-54	41	16	57
55-64	42	18	60
65-74	49	23	72
>75	30	11	41
Total	213 (65.7)	111 (34.3)	324

Table 17. Sex and age of patients with pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium* other than tuberculosis

Age group	Male No. (%)	Female No. (%)	Total
<9			
10-14			
15-24			
25-34		2	2
35-44	13		13
45-54	14	1	15
55-64	10	3	13
65-74	11	2	13
>75	7	7	14
Total	55 (78.6)	15 (21.4)	70

Table 18. Sex and age of patients with pulmonary tuberculosis

Age group	Male No. (%)	Female No. (%)	Total
<9			0
10-14		1	1
15-24	3	5	8
25-34	18	16	34
35-44	43	23	66
45-54	55	17	72
55-64	52	31	73
65-74	60	25	85
>75	37	18	55
Total	268 (68.0)	126 (32.0)	394

Table 19. Primary and Secondary Resistance to Individual Drugs for M. tuberculosis(712 isolates)

Drug	Patient with Resistance		Primary Resistance		Secondary Resistance		Treatment History Unavailable
	No.	% *	No.	% *	No.	%*	
INH	249	35.3	125	17.6	111	15.6	13
EMB	135	19.0	74	10.4	54	7.6	7
RIF	188	26.4	92	12.9	77	10.8	6
SM	103	14.5	63	8.8	34	4.8	6

Isoniazid(INH), Ethambutol(EMB), Rifampin(RIF), Streptomycin(SM)
 *Percentage reflect number of isolates per total isolates
 (No. = 712).

Table 20. Primary and Secondary Resistance to Individual Drugs for MOTT (140 isolates)

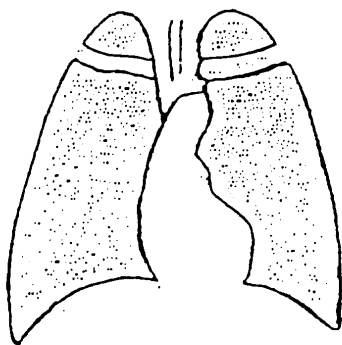
Drug	Patient with Resistance		Primary Resistance		Secondary Resistance		Treatment History Unavailable
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	
INH	79	56.4	47	33.6	28	20.0	4
EMB	45	32.1	26	18.6	16	11.4	3
RIF	34	24.3	18	12.9	13	9.3	3
SM	37	26.4	24	17.1	11	7.9	2

Isoniazid(INH), Ethambutol(EMB), Rifampin(RIF), Streptomycin(SM)
 *Percentage reflect number of isolates per total isolates
 (No. = 140).

肺結核病人記錄卡

病歷號碼： _____ 檢體採取日期： _____ 編號： _____
 姓名： _____ 性別： _____ 年齡： _____
 地址： _____
 醫療院所： _____

胸部 X 光診斷與分類



胸部 X 光片分類

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 6 |
| <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 7 |
| <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 9 |

治療用藥史

P-A

Drugs	劑量	日期
Isoniazid (INH)		
Rifampin (RMP)		
Rifabutin (RBT)		
Ethionamide (ETA)		
Ethambutol (EMB)		
Pyrazinamide (PZA)		
Para-amino salicylic acid (PAS)		
Rifater (INH+RMP+PZA)		
Streptomycin (Sm)		
Kanamycin (KM)		
Tarivid		

檢驗結果：

分離菌株名稱： _____

藥物感受性試驗：

INH	EMB	PZA	CS	KM	RMP	SM	CIP	CIR	AZM	
0.2	10	10	1.0	10	6	10				

