

國立臺灣大學 公共衛生學院 公共衛生碩士學位學程

碩士論文-實務實習成果報告

Master of Public Health Degree Program

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis-Practicum Report

臺灣結核病照護政策之成效評估：

以2008-2011全國免費抗結核二線藥管理控制為例

Evaluated effectiveness of tuberculosis care policy in Taiwan :

Management and control free second-line anti-tuberculosis drug,

2008-2011.

郭玟婷

Wen-Ting Kuo

校內單位指導教師：陳端容 副教授

實習單位指導教師：簡順添 主任

Advisor: Duan-Rung Chen, Ph.D.

Preceptor: Shun-Tien Chien, M.D.

中華民國 102 年 2 月

February, 2013

謝辭

能夠完成學業對我而言是一份非常貴重的禮物，承蒙工作單位的協助以及退休主管的無條件全力支持，同學間彼此互相打氣加油，提醒自己還有許多人的陪伴，這一切對我而言都點滴在心頭。

家人的給予是最多最直接的，用巨大羽翼包容為了太多時刻而焦頭爛額的我，情緒化無理取鬧的我，謝謝家人的寬懷關愛，我希望能和他們愉快地分享這份成果。



摘要

研究目的

2006年衛生署疾病管制局委託衛生署胸腔病院執行「免費抗結核二線藥物管理及寄送計畫」，旨在以DOTS五大面向中「穩定供應有品質的藥品」進行結核防治策略介入。計畫已行之有年，政府耗費大量人力、物力及資金，卻未知計畫與國內結核病治療成效是否有關連性，因此以本研究進行驗證計畫執行成效。

方法

為求政策執行背景一致，收集2008年至2011年之計畫申請資料，將歷年案例分為MDR-TB組、一般抗藥非MDR-TB組及藥物副作用組，並登入結核病通報系統查詢治療結果。預期在全國免費抗結核二線藥物做為策略介入後，以描述性統計分析觀察四年內申請案例、性別及年齡等人口學變項比例，再以卡方檢定及羅吉斯回歸進行統計分析。

結果

經卡方檢定後得知年齡($P < 0.0001$)、性別($P = 0.0003$)及申請用藥原因($P = 0.0009$)等達到統計顯著；而申請用藥年度($P = 0.26$)及申請用藥區域($P = 0.32$)、有無跨縣市($P = 0.23$)等變項統計未達顯著。

再以羅吉斯回歸(logistic regression)分析後可知年齡、性別及用藥原因達統計顯著。年齡部分以65歲以上群組做為參考組，20歲以下完治率是5.27倍，21歲至34歲完治率是13.6倍，35歲至49歲完治率是3.78倍，50歲至64歲完治率是2.44倍，各分組整體完治率均優於65歲以上群組。

而性別部分以男性作為參考組時，女性完治率是1.48倍。申請用藥原因部分以藥物副作用組作為參考組，一般抗藥非MDR組的完治率是1.53倍，MDR完治率是0.96倍，一般抗藥非MDR組治療成效最佳。

結論

經由統計分析後得知，國內免費抗結二線藥的管理控制策略對於結核病防治是有所助益的。但仍然需注意的是，WHO多次呼籲DOTS策略應全面施行才容易達到成效，我國政府單位多年來投入大量人力物力與資金，本次研究中仍發現有部分案例只申請免費用藥而未加入DOTS，形同結核防治死角。因此如何徹底落實DOTS，讓DOTS全面覆蓋我國所有結核病人，才是未來防治的一大挑戰。

關鍵字：結核病、抗藥性結核、多重抗藥性結核、都治、抗結核二線藥



Abstract

Research purpose

In 2006, Taiwan Center for Disease Control commissioned Chest hospital, department of health to implement one of the TB control strategies: free second-line anti-tuberculosis drugs management and sending plan. The plan connects one of DOTS elements, uninterrupted supply of quality-assured drugs, which uses free drugs to be an intervention in Taiwan TB control policy. It has been executed in many years, the Government consumed lots of personnel, material and funds, but the relative between this plan and domestic TB treatment is still unknown. In this study, we will investigate the effectiveness of the plan.

Method

For the sake of consisting with the background of police implementation, data is collected from 2008 to 2011. In this study, cases are divided into three groups: MDR-TB, drug-resistant but not MDR-TB, and side-effects, and then logged in TB notification system to confirm all case information. When sending free second-line drugs as an anti-TB strategy intervention, descriptive statistical analysis and statistical software SAS 9.2 are used to observe demographic variables. In the last, chi-square test and logistic regression statistical analysis would be used to evaluate effectiveness.

Result

By the chi-square test, age ($P < 0.0001$), gender ($P = 0.0003$) and apply medication reasons ($P = 0.0009$) are statistical significance; application medication annual ($P = 0.26$) and the application of medication area ($P = 0.32$), and whether the city and the county ($P = 0.23$) are not statistically significant.

Then, logistic regression analysis revealed that age, sex and apply medication reasons of statistical significance when outcome is treatment complete. In age part, more than 65 years group as the reference, the odds ratio of below 20 years is 5.27(OR=5.27, 95%CI 0.69-40.43), 21years to 34years is 13.6(OR=13.6, 95%CI 4.26-43.36) ,35 years to 49 years is 3.78(OR=3.78, 95%CI 2.5-5.72), 50 years to 64years is 2.44(OR=2.44, 95%CI 1.88-3.18).The whole treatment complete is better than above 65 years group.

In sex part, male as the reference group, treatment complete rate of female is 1.48(OR=1.48, 95%CI 1.17-1.87). In apply medication reasons part, side-effects as the reference, the odds ratio of MDR-TB is 0.96(OR=0.96, 95%CI 0.56-1.64); drug-resistant but not MDR is 1.53 (OR=1.53, 95%CI 1.16-2.01). The drug-resistant but not MDR group is better than others.

Conclusions

According to statistical analysis, it shows that the free second-line anti-tuberculosis drugs strategy is effective for TB control. WHO repeatedly appeals the DOTS strategy

must be fully implemented to make achieve effectiveness. However, some cases only apply for free medication without adding DOTS in this study. Therefore, how to fully implement DOTS and DOTS comprehensive coverage of all TB patients in Taiwan, is a big challenge for future prevention.

Key words: tuberculosis, drug-resistance tuberculosis, multidrug-resistance tuberculosis, DOTS, second-line anti-tuberculosis drugs.



目錄

第一章 導論	12
第一節 文獻回顧	15
第二節 我國結核病政策推進	18
第三節 實習單位特色與簡介	20
第四節 實習內容	20
第五節 研究目的	21
第六節 研究假設	22
第二章 方法	23
第一節 計畫流程簡介	23
第二節 申請免費抗結核二線藥物條件	26
第三節 目前發放之免費抗結核二線藥物簡介	27
第四節 研究方法	29
第三章 結果	30
第一節 申請人數、區域及醫療院所分析	30
第二節 人口學資料及治療結果分析	35
第三節 申請用藥原因分析	39
第四節 統計檢定	44
第四章 討論	47
第一節 三組案例治療成效	47
第二節 藥物副作用組之預期成效落差	48
第三節 政策成效驗證	50
第四節 結核病性別比例	51
第五節 對於實務實習單位的回饋	52
第六節 改善建議	53

參考文獻 55

附錄 名詞定義 58



圖目錄

圖 一、抗結核一線藥	13
圖 二、抗結核二線藥	14
圖 三、各類結核病人治療處方建議	14
圖 四、目前最新版抗結核免費用藥申請單	24
圖 五、疾管局免費抗結核藥物申請流程	25
圖 六、2008 年-2011 年申請總人數與新案人數	30
圖 七、各區域申請用藥人數	31
圖 八、中區申請人數分析	32
圖 九、傳染病統計資料系統：2008 年至 2011 年結核病例數量地理分布圖	33
圖 十、歷年申請用藥案例年齡分析	35
圖 十一、歷年整體治療成果分析	36
圖 十二、男女性治療成效比例	37
圖 十三、結核病防治年報結核病新案治療結果	38
圖 十四、計畫案結核病新案治療結果	38
圖 十五、用藥原因人數及百分比	40
圖 十六、三組案例成效分析	48
圖 十七、藥物副作用組死亡人數之年齡百分比	48

表目錄

表 一、疾管局各分局所屬轄區	23
表 二、歷年醫療院所平均申請用藥人數	34
表 三、歷年申請用藥案例性別與年齡	35
表 四、藥物副作用分析	41
表 五、 MDR-TB、一般抗藥非MDR、藥物副作用之治療成效.....	43
表 六、卡方檢定	45
表 七、羅吉斯迴歸分析	46
表 八、計畫中免費抗結核二線藥用藥之性別比例	51



第一章 導論

結核病(tuberculosis, TB)是由於人體感染結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)所產生的疾病，傳染途徑為飛沫傳染，醫師可經由細菌學檢查報告確認診斷，依據感染部位不同略分為肺結核及肺外結核兩大類，兩者治療方法大致相同。

收治結核病人時，醫師會視病人病況依據結核病診治指引進行治療，同時針對病人體重給予藥量(圖一、二)，確保藥物血中濃度保持在有效治療區間，避免治療過程中因為投藥量太低促使結核菌株產生抗藥性，或是投藥量太高造成病人產生嚴重、不可逆的藥物副作用，最壞甚至導致病人死亡的危險[5,27]。

結核病治療計畫主要以抗結核一線藥治療6至18個月，目前常用的抗結核一線藥共有五種：isoniazid (INH)、rifampicin (RMP)、pyrazinamide (PZA)、ethambutol (EMB)及streptomycin (SM)，其中SM為針劑，其餘四種為口服藥物。INH、RMP、PZA及SM均為結核菌殺菌劑，EMB則是結核病治療最常使用的抑菌劑。抗結核一線藥對於治療結核病的成效相當優異，以INH和RMP為主的藥物組合處方，幾乎能治癒所有初次感染的結核病人[5]。由於結核病治療是以病人體重做為給藥基準，依據診治指引必須同時使用多種藥物進行治療，因此病人每餐必須吞服數十粒不等的藥物，再加上治療時間漫長，對病人而言的確是沉重的負擔。

在治療過程中，若是病人對於抗結核一線藥反應不佳、出現嚴重藥物副作用，或是結核菌株產生抗藥性轉成抗藥性結核(drug-resistant tuberculosis)時，醫師治療處置會開始選擇加入抗結核二線藥。抗結核二線藥多數僅有抑菌功能，藥物副作用卻較抗結核一線藥強烈，價格也較抗結核一線藥昂貴許多，因此結核病治療仍以抗結核一線藥為優先選擇。

抗藥性結核大致可分為單一抗藥(mono-resistant)、多種抗藥(poly-resistant)、

多重抗藥(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)及超級抗藥(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)等四大類。其中MDR-TB由世界衛生組織 (world health organization, WHO)定義為：病人痰液培養及藥物敏感試驗至少同時對兩種抗結核一線藥(INH及RMP)具有抗藥性；若是多重抗藥且同時對其他抗結核二線藥抗藥者，即為XDR-TB [3,4,6]。以細菌學角度而論，結核菌應該是經由自然突變後產生抗藥，但這類情形發生機率其實很低，更遑論要經由自然突變發生MDR-TB。因此多數研究認為抗藥性結核是人為因素造成，主要是病人不順從服藥，或是醫師對於結核病治療經驗不足導致錯誤處置，使得病人體內的結核菌在藥物篩檢環境下形成抗藥性，逐漸惡化為抗藥性結核[5,6,11]。

令人擔心的是，由於目前全世界結核病治療的藥物種類相當有限，一旦產生抗藥性結核，不僅醫師可使用藥物選擇減少，更相對降低結核病治癒率。尤其在治療結核病過程中，無論是病人體內的結核菌數量或結核菌對藥物的反應，都是處於變動的狀態，因此如何避免在治療過程中，人為因素導致抗藥性結核的產生，便成為相當重要的課題[5]。

圖 一、抗結核一線藥

藥物	毒性/副作用	給藥方式	每日建議劑量依體重 (mg/Kg) (容許範圍) Max (最大劑量)	一般用法劑量	
				50Kg 以下	50Kg 以上
單方藥物(縮寫)					
isoniazid (INH)	肝、神經、皮膚敏感	口服或 肌肉/靜脈注射	5 (4-6) Max: 300 mg	100 mg/tab 2-3 顆	100 mg/tab 3 顆
rifampin (RMP)	體液/尿液變橘、肝、血液、 胃腸不適、皮膚敏感	口服或靜脈注射	10 (8-12) Max: 600 mg	150 mg/tab 3 顆	300 mg/tab 2 顆
pyrazinamide (PZA)	肝、高尿酸血症	口服	25 (15-30) Max: 2000 mg	40-55 kg: 500 mg/tab 2 顆 56-75 kg: 500 mg/tab 3 顆 ≥76 kg: 500 mg/tab 4 顆	
ethambutol (EMB)	視神經炎	口服	15 (15-20) Max: 1600 mg	40-55 kg: 400 mg/tab 2 顆 56-75 kg: 400 mg/tab 3 顆 ≥76 kg: 400 mg/tab 4-6 顆	
streptomycin (SM)	耳毒性、腎毒性、 暈眩或聽力障礙	肌肉/靜脈注射	15 (15-20) Max: 1000 mg	500-750 mg	750 mg ~1000 mg 累積總劑量建議應小於 120 gm
複方藥物					
Rifinah150 (RMP 150 mg + INH 100 mg)	肝、血液、胃腸不適、 皮膚敏感	口服		50 Kg 以下	50 Kg 以上
Rifinah300 (RMP 300 mg + INH 150 mg)				【Rifinah150】3 錠	---
Rifater (RMP 120 mg + INH 80 mg +PZA 250 mg)	肝、血液、胃腸不適、 皮膚敏感、高尿酸	口服		1. 成人依體重每增加 10 kg，加服 1 錠，每日最多 5 錠。 2. 每日使用劑量超過五錠 RFT 的病人，不建議使用 RFT，需 單方開立並依體重調整劑量。	

圖二、抗結核二線藥

藥物(縮寫)	給藥方式	每日建議劑量(範圍)	每日 最大劑量	毒性/副作用
kanamycin (KM)	肌肉/靜脈注射	15 mg/kg (15-20)	1000 mg*	耳毒性、腎毒性、暈眩或聽力障礙、注射處疼痛
amikacin (AMK)	肌肉/靜脈注射	15 mg/kg (15-20)	1000 mg*	耳毒性、腎毒性、暈眩或聽力障礙、注射處疼痛
prothionamide (TBN)	口服	15 ~ 20 mg/kg	1000 mg	胃腸不適、肝毒性、低甲狀腺血症、神經/精神系統障礙
para-aminosalicylicacid (PAS)	口服	150 mg/kg	12 gm	胃腸不適、肝毒性、低甲狀腺血症、皮疹
cycloserine (CS)	口服	10 ~ 15 mg/kg	1000 mg	胃腸不適、神經/精神系統障礙、皮疹
levofloxacin (LFX)	口服	7.5~10 mg/kg (500 ~ 1000 mg)	1000 mg	胃腸不適、頭暈、頭痛、心律不整
moxifloxacin (MFX)	口服	400 mg	400 mg	胃腸不適、頭暈、頭痛、心律不整
rifabutin (RFB)	口服	5 mg/kg	300 mg	肝、白血球低下、皮膚敏感、眼葡萄膜炎(uveitis)

* 累積總劑量不超過 120 gm

圖三、各類結核病人治療處方建議

病人分類	建議處方
不曾接受治療 的病人	INH + RMP + PZA + EMB 2 個月 / INH + RMP + EMB 4 個月
再次發病的病人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無基因檢測結果時: INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥: INH + PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN 痰培養陰性滿 18 個月 3. 基因檢測 RMP 有效: INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月 4. 傳統藥敏已有報告: 請參考抗藥病人欄的建議修改處方
中斷治療(≥2 個月)的病人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無基因檢測結果時: INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥: INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS 到痰培養陰性滿 18 個月 3. 基因檢測 RMP 有效: INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 4. 傳統藥敏已有報告: 請參考抗藥病人欄的建議修改處方
對治療反應不 佳的病人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無基因檢測結果時: INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉後 4 個月 / INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS 到痰培養陰性滿 18 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥: INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS 到痰培養陰性滿 18 個月 3. 基因檢測 RMP 有效: INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 4. 傳統藥敏已有報告: 請參考抗藥病人欄的建議修改處方

第一節 文獻回顧

Directly observed therapy (DOT, 直接觀察治療)是WHO最早針對結核病治療所提出的策略，分有政府承諾、實驗室促進、直接觀察、藥物支持、通報系統等五大面向，其中的「直接觀察」是指政府派遣關懷員至結核病人家中，或當地的醫療院所，由關懷員親自看著病人吃下藥物，並給予關懷服務(如免費送餐、免費衣物、餽贈零用金等等)，促使結核病人增加接受關懷員訪視意願，藉以提升就醫服藥的順從率。由於直接觀察牽涉個人隱私問題，因此結核病人可自由選擇是否加入DOT。若是結核病人不同意進入DOT，則採用自行管理用藥(self-administered therapy, SAT)，由病人自行服藥、就醫，但關懷員仍須每月進行一次訪視，藉由確認剩餘藥物數目的正確性，來判斷結核病人是否持續就醫以及正確服藥。在當時DOT是全新的結核病防治策略，涉及層面又相當廣泛，許多國家礙於經費問題，初期只能小區域性短暫試施行DOT 1至2年，或是無法完全執行DOT，僅挑選部分策略執行，待觀察成效後再議。

依據DOT相關文獻回顧，發現各國推行DOT後結核病人的治療成效並不如預期，初步推測原因可能在於無法全面施行DOT五大方針、關懷員是否曾接受疾病相關訓練、或是選擇在病人家中或醫療院所進行關懷服務的差異性等等。但實際進行原因分析後發現，DOT成效未盡理想主要原因在於：關懷員與病人的關係成功建立與否，也就是說唯有關係建立成功之關懷員，才能有效執行監督病人用藥的職責，如此一來反而徒增DOT執行層面的困難度。同時經文獻探討後得知，結核病人要達到治療成功之目標應該是DOT全面進行，不應該只倚賴某部分策略，因此文獻建議WHO在DOT的防治面向上應該要具體擬定執行計畫，並且強化關懷員執行功能，讓才能讓防治策略產生效用[14]。

所以WHO在1994年進一步發表了：directly observed treatment short-course (DOTS)[29]，公開表示此為最有效的結核病控制方案，同時明確提出施行DOTS時應有的相關細則，分別為：

- (一) 政府承諾持續控制結核病的活動：增加並持續金融資助。
- (二) 良好品質的診斷：自我通報已有症狀的患者經痰液塗片報告確認後，提供健康服務。
- (三) 直接監督下之標準化短程治療：確認痰液塗片陽性的個案執行6至8個月的標準治療方案，至少在最初的兩個月應施行DOTS。
- (四) 充足且有品質的藥物供應：定期且不間斷地供應所有必要的抗結核藥物。
- (五) 標準化記錄和通報系統：追蹤每一個病人，評估處理結核病控制的整體結果。

同時，DOTS每基本單位通常覆蓋10-15萬人口，當中必須有工作人員和資源來進行疾病診斷、治療，記錄、報告病人療程和管理用品，全面整合有效性服務是結核病控制的關鍵。而完善的通報系統與標準化記錄更能確實追蹤治療品質是否良好，最終治療結果是否讓病人痊癒。

由於「充足且有品質的藥物供應」的執行成本相當高昂，使得許多開發中與未開發國家迫於經濟壓力無法有效執行DOTS，為此WHO集合並融資世界銀行成立藥物基金，在有限範圍內為無力購買藥物的國家供應抗結核藥品[30]，以實際行動支援世界各國推行DOTS防治策略。

關於DOTS的經濟效益上，經由文獻回顧後可以發現，每個接受DOTS而完治病人的花費是SAT一倍之多，而DOTS成本昂貴的最大原因就在於關懷員人力費用支付，雖然加入DOTS的結核病人完治率明顯高於SAT，接受DOTS的病人預後也較佳，但各國在執行層面上的最大考驗，卻是如何讓DOTS執行成本降低而仍能達到預期完治成效，這才是WHO推行DOTS策略普及全球的

首要考量[14,15]。

其中值得注意的是，MDR-TB治療選擇所使用的抗結核二線藥物費用遠高於一般TB，在各國財政資源有限的情況下，DOTS對於MDR-TB的治療成效並不如預期。日趨便利的全球交通網絡，可能促使MDR-TB快速擴散，同時人類免疫缺乏病毒(*Human Immunodeficiency Virus, HIV*)合併TB疫情升溫，形成DOTS策略推行的重大障礙。WHO因此在1999年發表了DOTS-plus(進階型都治計畫)的概念，DOTS-plus與DOTS的基本架構訴求相同，最大差異在於DOTS-plus為了使各國在執行時能夠穩定持續提供抗結核藥物，WHO與藥物廠商積極進行藥價協議，特別是降低抗結核二線藥費，讓MDR-TB病人能減輕經濟負擔，同時規範抗結核二線藥使用條件，避免藥物不當使用促使結核菌快速產生抗藥性[30]。

無論是DOT、DOTS或DOTS-plus，執行重點都在於如何有效治療結核病人，遏止病況惡化。尤其結核病為飛沫傳染，疾病傳播速率非常快，如果無法有效防治結核病傳播、抗藥性結核病例攀升，國家需付出的醫療及社會成本可能過度龐大而難以負荷，因此如何採取有效策略防堵全球結核病例攀升於是成為當務之急。

第二節 我國結核病政策推進

目前國內以行政院核定之「結核病十年減半全民動員計畫」，響應WHO的DOTS及DOTS-Plus防治策略，並編列公務預算支付結核病醫療費用，建立結核病通報系統網路通報平台，各縣市衛生單位配合結核病通報進且行直接監督。

在充足且有品質的藥物供應方面，2006年疾管局委託胸腔病院執行「免費抗結核二線藥物管理及寄送計畫」，免費抗結核病二線藥物申請層面遍及本島及離島各層級醫療院所，包含診所、慢性病防治所、衛生所與看守所，徹底將防疫觸角擴張至全國，採用寄送服務將免費抗結核病二線藥物傳遞至各地區。同時配合當地衛生機關之關懷員執行「送藥到手，服藥入口，吃完再走」的照護服務，確保結核病人的服藥順從性與治療意願，避免結核病人任意中斷服藥行為。

2007年成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」(簡稱MDR醫療團隊)，目前共有台北區萬芳醫院團隊、北區衛生署桃園醫院團隊、中區衛生署彰化醫院團隊、南區衛生署胸腔病院團隊及東區防癆協會團隊等共五大團隊，團隊主要任務為針對MDR-TB病人進行收治，除了同樣能申請免費抗結核病二線藥物寄送至各地區外，疾管局特別引進3種專案進口藥物僅限團隊醫院使用，集中管理治療MDR-TB病人，以利減少MDR-TB病人失聯或企圖規避管制而游移在各縣市之情況發生。由專責團隊培訓關懷員進入社區執行DOTS-Plus，使MDR-TB病人出院後，能夠於社區持續接受關懷照護，每週至少五天、每天至少兩次關懷，確保病人規律服藥。

WHO編撰結核病治療指引，提供各國做為結核病治療方針。在臺灣，疾管局召集多位國內結核臨床診治經驗豐富之醫師組成編撰診治指引委員團隊，以WHO結核病治療指引為藍圖，共同編訂臺灣結核病診治指引，不定期改版指引以符合實際臨床診斷與治療需求，目前疾管局網站公布之臺灣結核診治

指引為2011年增修第四版。臺灣結核病診治指引為我國醫師結核病診斷及治療依據，申請醫師可以遵照指引擬定治療計畫，審核醫師團隊亦使用此指引作為審核依據。至此，我國結核病防疫策略全貌於是成形。

目前結核病十年減半全民動員計畫第一期已實行結束，結核病新增個案數由2005年16,472案下降至2008年14,265案，計畫施行策略稍見成效，但是距離「結核病十年減半」目標仍顯不足。臺灣目前的結核病防治策略以DOTS為主軸，但限於人力物力等資源分配問題，使得結核防治執行層面出現不足之處，因此2010年再提出結核病十年減半全民動員計畫第二期延續計畫，以竟其功[3,4]。



第三節 實習單位特色與簡介

本次實習地點為行政院衛生署胸腔病院(以下簡稱胸腔病院)，胸腔病院是目前全國碩果僅存的胸腔專科醫院，分設有臺南市東區門診部以及臺南市仁德區住院部。

胸腔病院前身為日治時期的「清風莊肺病療養所」，由於當時結核病沒有積極可用的治療方法，因此清風莊僅僅提供結核病人作為療養用途，總計有200床。而臺灣光復後幾經改制，臺灣省政府分設臺北、臺中、嘉義等地之結核病防治院，清風莊肺病療養所正式更名為「臺南結核病防治院」，負責南部結核病防治工作，我國結核防治系統骨幹於是逐漸成形。

直至1967年，政府為整合各地結核病防治院而成立「臺灣省防癆局」，由防癆局派駐防癆保健員進入各鄉鎮市區衛生所，將結核防治策略推廣至地區，深耕區域性的防治業務，至此開始奠定臺灣結核病防治基礎。而後經過多次行政組織再造，政府整合分散各地的結核防治業務機關，2002年正式整併更名為行政院衛生署胸腔病院，組織架構延續至今[1]。

目前胸腔病院承辦全國免費抗結核二線藥物管理及寄送計畫，同時亦為MDR南區醫療團隊之首，院內設置符合國際級標準的結核分枝桿菌檢驗室，定期經疾管局認證為結核菌區域級參考實驗室，為雲嘉南地區結核菌代檢中心，是我國結核防治之重點醫院。

第四節 實習內容

實習單位為藥劑科，目前共有6名藥師、1名工友、1名專案計畫助理總計8人，該科負責臺灣及離島地區之免費抗結核二線藥物管理與寄送業務，同時協助各類相關連絡事宜，計畫執行經驗相當豐富。

實習單位指導老師為胸腔病科簡順添主任，簡主任為MDR南區團隊之計畫主持人，也是資深胸腔暨加護重症專科醫師及指導醫師，結核病治療經驗相當豐富，身兼疾管局結核病諮詢委員與疾管局第四分局所屬之審核醫師，

對於國內結核防治政策推行不遺餘力。

實習時間為2012年7月2日至8月3日，每周一至周五實習8小時，共計25天200小時。實務實習內容主要為協助計畫執行，承辦相關業務。

第五節 研究目的

根據疾管局統計，臺灣每年增加約13,000名結核病感染案例，唯民眾對於結核病警覺性普遍偏低，近幾年結核病群聚性感染如補習班、學校師生、甚至家族成員的相關報導層出不窮，在再提醒國人必須正視結核病傳染與防治問題。

政府投入大量公務預算同時執行免費抗結核二線藥物管理及寄送計畫與MDR醫療體系兩大政策，經由免費抗結核二線藥物的管理控制策略，呼應在WHO發表的DOTS五大要素中提到「充足且有品質的藥物供應」。最終目的是期望藉由提供全面性免費抗結核二線藥物，讓病人減輕經濟負擔，提升服藥就醫意願。

本次研究期望能進行國內免費抗結核二線藥管理控制成效驗證，但由於MDR醫療體系資料取得不易，因此僅以抗結核二線藥管理及寄送計畫做為研究資料。該計畫現已執行至第7年，經年累月下留存相當可觀的申請用藥資料，預計藉由本次實習針對申請用藥病人之人口學、申請用藥原因、治療結果等資料進行描述性分析。同時進行文獻回顧，藉由呈現計畫案執行成果，驗證本計畫持續執行之效果，並經由實地實習過程針對本計畫提出改善建議。

第六節 研究假設

本研究以「抗結核二線藥物管理及寄送計畫」為主軸，以結核病人申請用藥原因進行分組：MDR-TB、一般抗藥非MDR-TB、藥物副作用共三大類，以「免費提供抗結核二線藥」作為研究介入要素，分析三類病人的治療成效。治療結果以結核病通報系統登載為主。

MDR-TB組的定義與WHO相同，意即同時對兩種最有效的抗結核一線藥(INH及RMP)產生抗藥性，依照結核病診治指引經常需使用抗結核二線藥；一般抗藥非MDR-TB組則是指單一抗藥或多種抗藥的病人，但非同時對INH及RMP抗藥，依照結核病診治指引經常需使用抗結核二線藥；藥物副作用組則是對於抗結核一線藥產生副作用，或是因為過去病史無法使用一線藥者，通常依據臨床醫師的治療經驗判斷是否改用二線藥。

以疾病診斷與藥物處置的角度而言，預期治療困難度應是MDR-TB最高，其次是一般抗藥非MDR-TB，困難度最低的是因藥物副作用而使用二線藥的病人，因此在治療成效上是藥物副作用的病人較佳，MDR-TB較差[24,25,26]。故研究假設為：經由免費而持續供應抗結核二線藥進行介入後，能提升MDR-TB、一般抗藥非MDR-TB病人的治療成效，縮短與藥物副作用的病人成效差距。同時觀察申請免費二線藥之結核病人治療成效與人口學分佈是否有所差異，並以該計畫驗證政策執行成效。

第二章 方法

第一節 計畫流程簡介

以疾管局第一、二、三、四、五、六分局做為區域據點，接收臺灣本島及離島或偏遠地區之抗結核二線藥物申請。

為求謹慎使用抗結核二線藥物，申請醫師必須完整填寫「抗結核免費用藥申請單」，同時檢附病歷摘要、用藥紀錄、結核菌株鑑定報告、胸部X光片及其他相關資料傳真至轄區分局，由分局審核醫師團隊進行審核，只有審核同意之申請單才能取得免費藥物。

經審核醫師團隊審核同意之申請單，交由分局業務人員傳真至胸腔病院藥劑科，進行調劑給藥作業流程：胸腔病院專責藥師確認申請單醫囑內容後，以單一病人為單位進行調劑，以郵局掛號方式寄送藥物，確保抗免費結核二線藥物在胸腔病院接收疾管局傳真後二個工作天內寄達。

胸腔病院藥劑科同時協助全國免費抗結核二線藥物之庫存管理，監測管控藥庫溫溼度恆常於藥物保存最適區間，並且每月製作庫存消耗報表回覆疾管局，每半年由第四分局進行藥品管理視察。

表 一、疾管局各分局所屬轄區

分局名稱	管轄縣市
疾管局第一分局	台北市、新北市、基隆市、宜蘭縣、金門縣、連江縣
疾管局第二分局	桃園縣、新竹市、新竹縣、苗栗縣
疾管局第三分局	台中市、彰化縣、南投縣
疾管局第四分局	雲林縣、嘉義市、嘉義縣、台南市
疾管局第五分局	高雄市、屏東縣、澎湖縣
疾管局第六分局	花蓮縣、台東縣

圖 四、目前最新版抗結核免費用藥申請單

行政院衛生署疾病管制局抗結核免費用藥申請單 101 年 9 月

申請醫院： 申請醫師簽章： 醫院聯絡人：
 聯絡電話： 傳真： 醫院地址：
 申請日期： 開始使用免費藥日期： (加入 DOTS 有 無)
 個案姓名： 出生年月日 身分證：
 體重： _____ kg (健保 有 無) 個案管理單位：

藥品名稱	單位	次劑量	用法	天數	總量
Prothionamide(TBN) 250mg	錠				
P-aminosalicylic acid PAS 500mg (即日起停止申請)	錠				
P-aminosalicylic acid Granule 5g	包				
Levofloxacin 500mg/100mg(請圈選)	錠				
Moxifloxacin(Avelox) 400mg	錠				
Cycloserine 250mg	膠囊				
Kanamycin 1gm (KM)	瓶				
Streptomycin 1gm (SM)	瓶				
Amikacin 250mg	瓶				
Rifabutin (Mycobutin) 150mg	膠囊				

申請免費藥理由：
 多重抗藥性 (Isoniazid+Rifampin) 非多重抗藥性但有其他抗藥
 藥物副作用 / 1 皮膚過敏 2 肝功能不佳 3 其他 _____
 HIV(+)病人合併 TB 且使用抗蛋白酶抑制劑或非核苷反錄酶抑制劑需使用 Rifabutin
 其他 _____

初次申請免費藥 (以 30 天為上限)
 再次申請免費藥 (第 _____ 次申請)
 1. 情況已穩定，欲申請藥量共 _____ 天 (以 60 天為上限)，請至少每個月為病人看診一次。
 2. 經審查醫師建議後再次提出申請 是 否

自主檢核是否依照申請方式檢附所需申請文件(請確實勾選並核對)：
 初次申請： 詳附醫院病歷摘要(內容須註明 個案用藥史 驗痰結果 藥物感受性試驗結果 (註明檢查醫院) 有無其他病史 生化檢驗 CXR)。
 再次申請(由同一醫師審核)： 詳述個案服藥情形 生化檢驗 治療後驗痰結果 每月檢附治療卡。
 Rifabutin 申請原因若為 1. Rifampin 抗藥： 檢附 Rifabutin 有效之藥物感受性試驗結果。
 2. Rifampin 造成之嚴重副作用： 檢附副作用情況及 rechallenge 情形之病歷。經過藥物漸進式給藥試驗(rechallenge)仍無效才能選用 Rifabutin，(rechallenge 流程請參考診治指引 p63-p64)
 如為副作用且無抗藥性結核病人需使用 Quinolone 類藥品，必須申請 Levofloxacin。

審核建議：
 同意，依原申請資料給藥。
 同意申請，但建議修改藥物種類、劑量或治療時間如下：
 不同意給藥，詳細說明：

_____ 區分局傳真： 聯絡電話：

第二節 申請免費抗結核二線藥物條件

疾管局限定必須是確認為結核分枝桿菌感染病人才能進行申請，若為非結核分枝桿菌(*Nontuberculous Mycobacterium*, NTM)感染者則不能申請用藥；如果是在等待菌株鑑定報告過程中，申請醫師可視情況優先提出用藥申請，避免耽誤治療黃金時機。

由於審查團隊醫師非實際臨床照護者，因此每次申請用藥時務必提供病人最新臨床檢驗報告或用藥情形，申請醫師初次提出病人用藥申請時，藥量僅能開立一個月，爾後再次申請時，至多申請兩個月藥量。

為了避免條件符合卻未申請免費抗結核二線藥，或是申請遭到審核團隊拒絕後，逕自以健保開立計畫內提供之抗結核二線藥者，政府規範若出現診斷為結核病須用藥卻未申請免費藥物者，將由健保局核刪藥費，使病人只能選擇自費或申請免費用藥；並且為了避免資源重複，每次用藥僅能擇一計畫進行申請。

以上條件並非限制醫師與結核病人的用藥權利，而是為了確保結核病人能在雙重把關的情形下順利完成治療，以免費抗結核二線藥申請程序保護目前有限的藥物可用選擇，避免臨床醫師太快放棄治療效果較佳的抗結核一線藥，或是對於結核病治療經驗不足，種種人為因素誘發結核菌株在治療過程中快速產生抗藥性，可能促使國內抗藥性結核案例攀升。

第三節 目前發放之免費抗結核二線藥物簡介

疾管局目前在計畫內免費供應9種抗結核藥物，包含6種口服藥物及3種針劑，粉狀針劑同時配送注射用水。

(一) Prothionamide 250mg/Tab (TBN)

結核菌抑菌劑，常見副作用為胃腸道不良反應，約有20%-30%的病人可能出現肝功能障礙，因此用藥期間應定期檢查肝功能，與PAS合用時可能併發甲狀腺腫或甲狀腺功能低下症。

(二) Para-aminosalicylate granule 5gm/Pkg (PAS)

結核菌抑菌劑，PAS對胃腸道反應較大，可加服少量制酸劑減輕胃腸道不適；與TBN合用時，可能併發甲狀腺腫或甲狀腺功能低下症，有時會出現粘液性水腫。偶有過敏性皮膚炎、藥物熱、關節痛等副作用。

本計畫中提供之PAS為顆粒劑型，每包5gm，申請醫師開立時須注意劑量劑型問題。

(三) Levofloxacin 100mg /500mg Tab (LFX)、Moxifloxacin 400mg/Tab (MFX)

結核菌殺菌劑，不當使用易造成病人體內結核菌快速產生抗藥性。兩者最大不同處在於LFX經由腎臟代謝，MFX則經由肝臟代謝，醫師可依據病人臨床病況調整用藥。

針對本類藥物，疾管局規定若是病人因藥物副作用而需使用，LFX必須為開立首選。

本計畫中LFX 提供有100mg/Tab及500mg/Tab兩種劑量，100mg常用在兒童結核病治療，500mg常用在成人結核病治療，因此申請LFX時須明確圈選用藥需求為何種劑量。

通常病人服用此類藥物後容易有腸胃不適、頭痛、皮膚炎、皮膚搔癢、光照敏感、心律不整等副作用。

(四) Cycloserine 250mg/Cap (CS)

結核菌抑菌劑，特別要注意的是，此類藥物副作用為中樞神經毒性，如頭昏、嗜睡、記憶力減退、誘發性癲癇、意識模糊、精神失常等等，臨床報告甚至有病人用藥後產生自殺行為。因此過去病史有精神疾病之患者，臨床醫師須謹慎使用本項藥物。

(五) Kanamycin 1gm/Vial (KM)、Streptomycin 1gm/Vial (SM)、
Amikacin 250mg/Vial (AMK)

結核菌抑菌劑，KM/SM為粉狀針劑、AMK為水狀針劑，同為aminoglycoside類藥物，也是本計畫中僅有的三種針劑型藥物。雖然SM為抗結核一線藥，但是為了增加針劑藥物申請選擇，因此疾管局仍將SM列入申請單中。

常見副作用為注射部位容易有吸收不全或有結節、疼痛的反應。用藥時要注意病人有無頭暈、耳鳴及聽力下降等症狀。有這些症狀出現時應立即停藥，否則可能引起持久性頭暈而影響正常活動，甚至聽力下降而變成不可逆性耳聾。

(六) Rifabutin 150mg/Cap (RBT)

結核菌抑菌劑，RBT在肝臟內代謝，常見副作用有皮疹、搔癢、腸胃不適、關節痛、肝毒性。此藥常用在HIV合併結核病感染之患者，因此計畫明定若為HIV合併結核病感染者，亦可經由本計畫申請RBT用藥。

(七) Water for injection 10ml/Vial

本品項不列入申請單中，但只要使用粉狀針劑時即隨申請數量寄送注射用水，避免徒有藥品而無注射用水，陷入迫使病人需自費購買注射用水的窘境。

第四節 研究方法

為求政策執行背景一致，僅擷取2008-2011之全國寄發免費用藥申請單進行研究分析，資料整理時刪除因HIV合併TB感染之用藥紀錄，以及其他登載不完全的資料，同時登入結核病通報系統逐筆查詢用藥案例治療結果。

首先以描述性統計分析四年內全國計畫執行成果，觀察申請案件的成長趨勢及人口學分佈情形，並使用統計軟體SAS 9.2版執行卡方檢定(chi-square test)，探討哪些原因對於治療成效有所差異，再以羅吉斯回歸(logistic regression)分析各變項影響治療成效的不同。

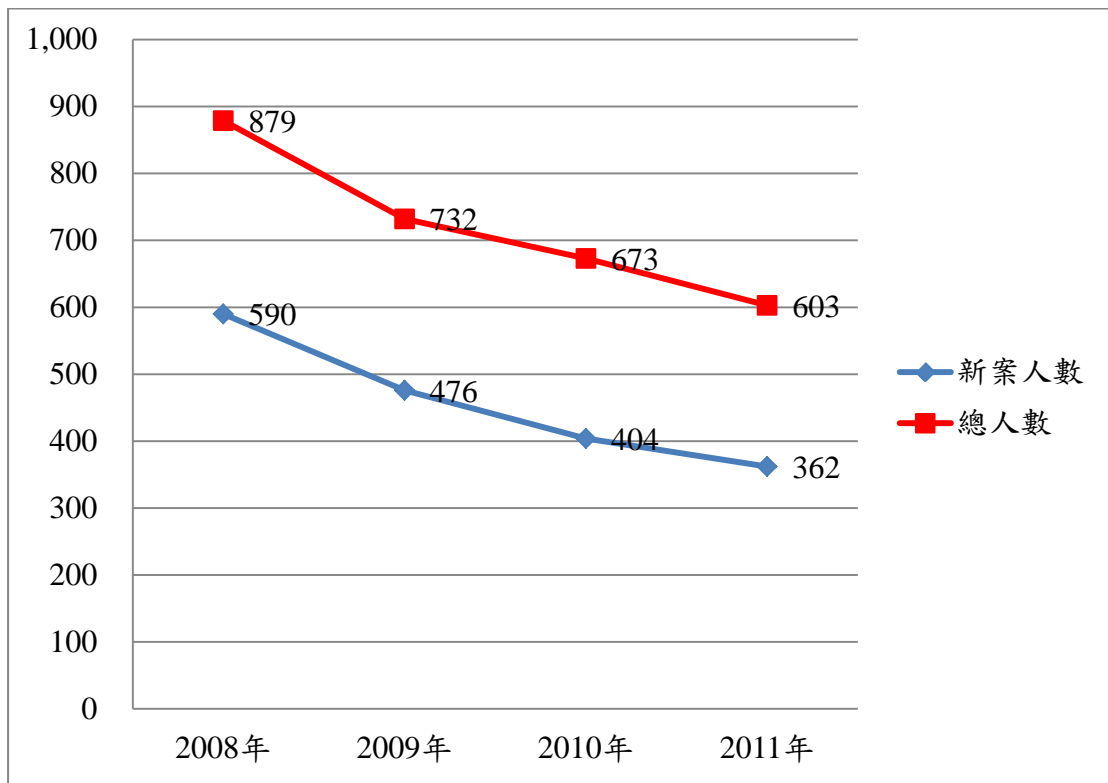


第三章 結果

第一節 申請人數、區域及醫療院所分析

本節新案指的是首次進入本計畫之用藥病人。不論是歷年用藥申請總人數或是新案人數，都有下降的趨勢。2008年申請總人數879人，新案人數有590人，至2011年申請人數共603人，新案人數362人。

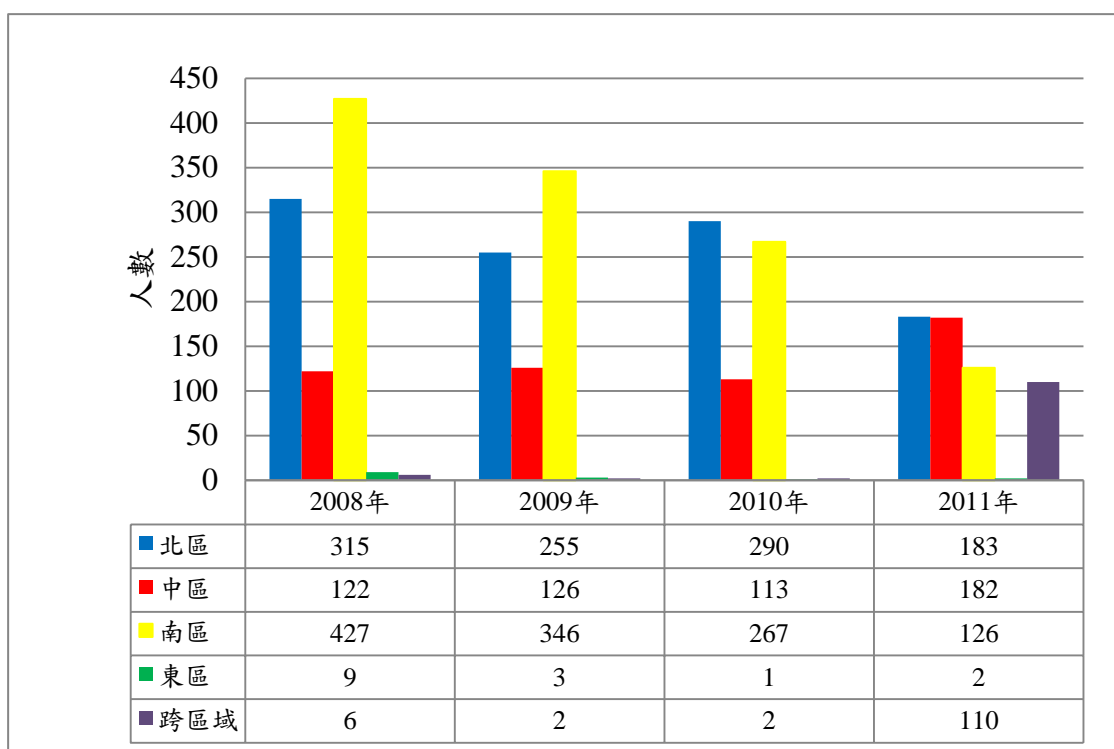
圖 六、2008 年-2011 年申請總人數與新案人數



縣市申請人數分析以行政區域劃分，北區為臺北市、基隆市、新北市、桃園縣、新竹縣及宜蘭縣；中區為臺中市、苗栗縣、南投縣、彰化縣及雲林縣；南區為高雄市、臺南市、嘉義縣、屏東縣及澎湖縣；東區為臺東縣及花蓮縣；如有跨區域申請用藥者則歸類在「跨區域」部分。

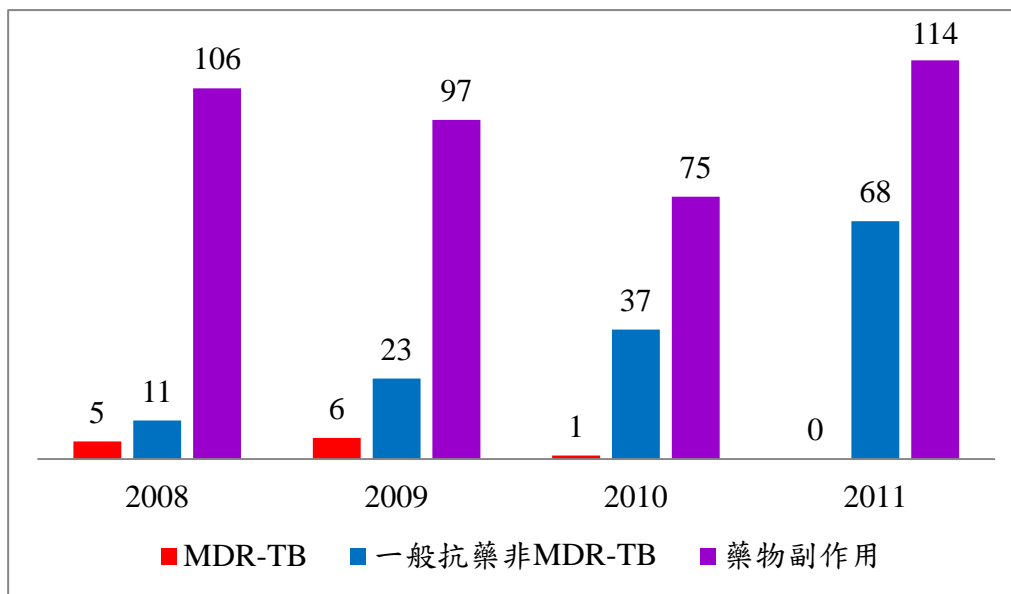
由於結核病治療時間較長，可能有同一病例跨年度後仍未結案，因此歷年各區域申請用藥人數將重複計入。整體而言，仍以北、中、南等醫療充足的都會區申請人數較多。

圖 七、各區域申請用藥人數



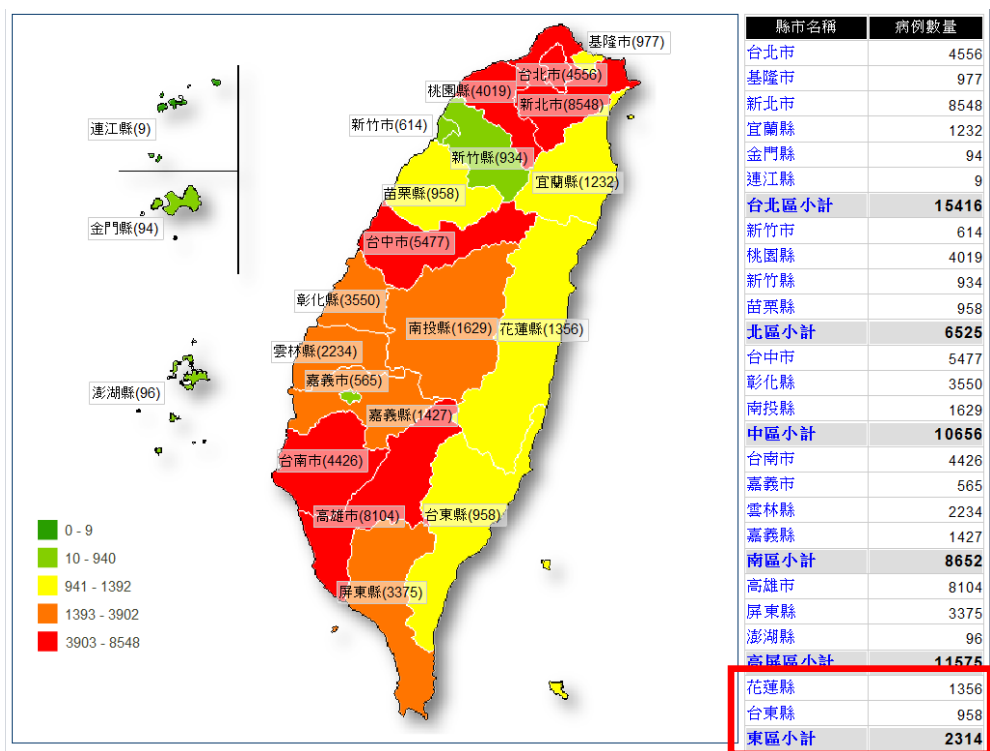
而值得注意的是中區2008年申請人數原為122人，至2011年已成長為182人，以申請藥用原因分析後發現中區歷年申請用藥人數以藥物副作用最多，MDR-TB人數至2011年下降為0案，一般抗藥非MDR-TB組申請人數則是逐年增加。藥物副作用組雖然申請人數較多，但使用二線藥時間短暫，中區用藥人數突增的原因不明，同時經查詢後2011年中區並無結核病群聚感染等新聞媒體報導，推測與當地衛生局宣導衛教有關。

圖 八、中區申請人數分析



東區部分申請人數則是明顯較其他區域少，經查詢疾管局傳染病統計資料系統後發現，2008年至2011年東部地區的結核病例卻累計達2,314人。推測原因在於目前國內東部的醫療資源明顯仍較西部不足，有能力收治結核病之醫療院所多數被納入MDR東區團隊，因此影響到全國計畫的東區申請人數。

圖 九、傳染病統計資料系統：2008 年至 2011 年結核病例數量地理分布圖



在申請藥物之醫療機構部分，經由健保局網站查詢申請醫院之健保特約類別後進行分析。同一病人曾轉院進行藥物申請時，該醫療機構申請人數可以重複計算。

四年內平均申請人數仍以醫學中心最多，其次為第一胸腔病防治所，再者為區域醫院與各縣市慢性病防治所與衛生所。醫院免費藥物申請人數與醫療院所屬性、醫師專科別、是否具備結核病收治能力、病人本身疾病治療困難度及複雜度有關，並非一般診所能收治照護。

第一胸腔病防治所成立於1958年，為國內胸腔專科診所，同時也是疾管局結核防政策施行的重點醫院，雖然健保特約類別為診所，但藥物申請人數明顯高於其它如衛生所或慢性病防治所。各縣市當地衛生所及慢性病防治所常常擔任DOTS直接監督角色，因此申請用藥人數也較其他層級醫院多。

表 二、歷年醫療院所平均申請用藥人數

年度 健保特約類別	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
醫學中心	33	30	29	23
診所(第一胸腔病防治所)	30	14	71	23
區域醫院	8	8	14	8
診所(慢性病防治所)	5	4	2	1
診所(衛生所)	2	2	4	1
地區醫院	2	2	5	2
診所(一般診所)	0	0	1	0
至 101 年結束經營*	1	1	0	1

*101 年結束經營者為中央健保局高雄聯合門診中心。

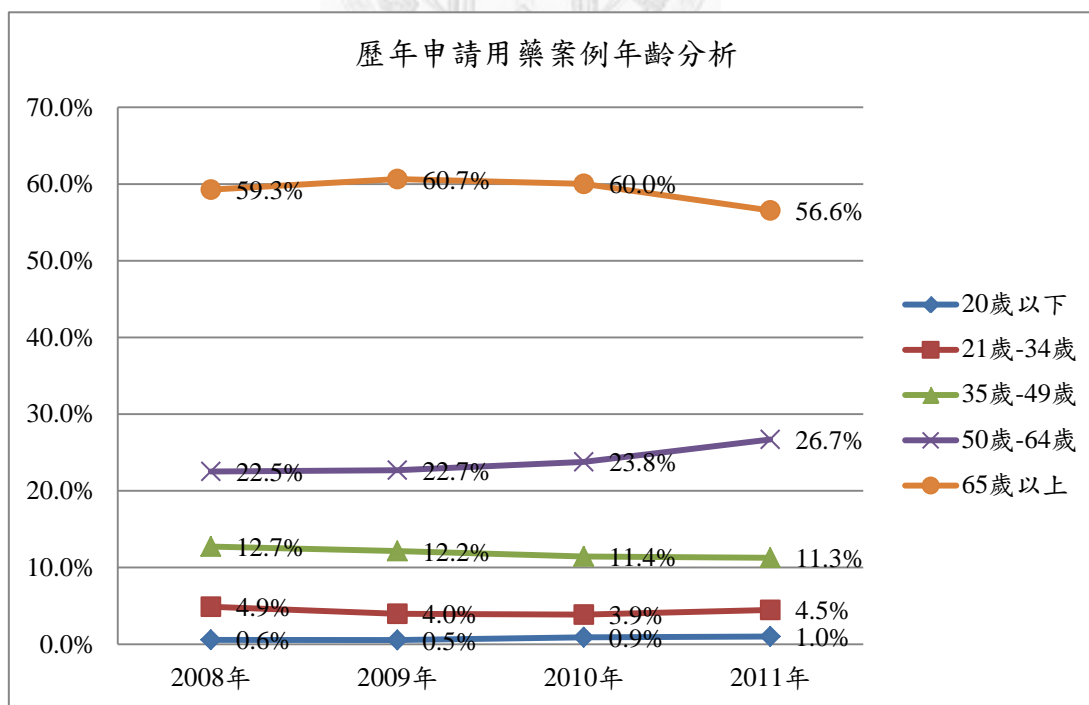
第二節 人口學資料及治療結果分析

2008-2011年申請案例以男性居多，年齡分布則以65歲以上為最多，占各年度申請總人數半數，顯示整體用藥案例傾向高齡化。65歲以上的用藥案例2008年的59.3%至2010年一度攀升為60%，但在2011年跌落56.6%；50歲-64歲群組則有微幅上升趨勢，20歲以下、21歲-34歲以及35歲-49歲群組的用藥人數比例四年中則無明顯改變。

表 三、歷年申請用藥案例性別與年齡

		2008年		2009年		2010年		2011年	
		n=879	%	n=732	%	n=673	%	n=604	%
性別	男	599	68.1%	502	68.6%	466	69.2%	429	71.1%
	女	280	31.9%	230	31.4%	207	30.8%	174	28.9%
年齡	20歲以下	5	0.6%	4	0.5%	6	0.9%	6	1.0%
	21歲-34歲	43	4.9%	29	4.0%	26	3.9%	27	4.5%
	35歲-49歲	112	12.7%	89	12.2%	77	11.4%	68	11.3%
	50歲-64歲	198	22.5%	166	22.7%	160	23.8%	161	26.7%
	65歲以上	521	59.3%	444	60.7%	404	60.0%	341	56.6%

圖 十、歷年申請用藥案例年齡分析

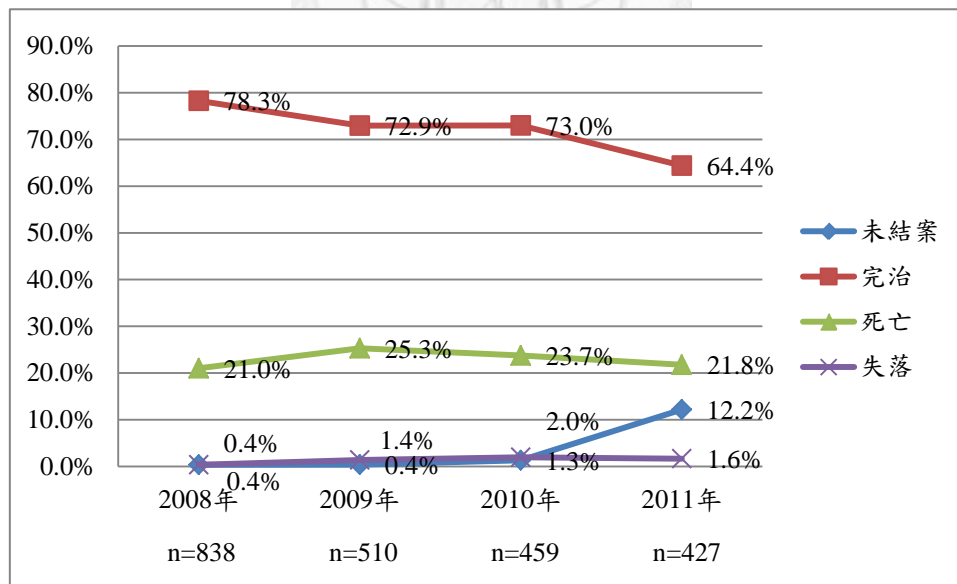


治療成效定義以病人進入本計畫的年度時間做為基準點，經結核病通報系統查詢當年度收治病人的最終治療成果。舉例來說，當2008年病人進入本計畫，由於結核病治療時程可能需要6至18個月，雖然經查詢系統後登錄2009年完治，但仍以2008年計入治療成果為完治，資料查詢至本次實習結束。

結核病通報系統中共登載有完治、死亡、排除、失落、轉出(名詞定義詳見附錄)等五大類治療成果，仍持續治療中之案例為未結案，但由於申請免費用藥條件限制，因此治療成效分析中不列入排除與轉出。

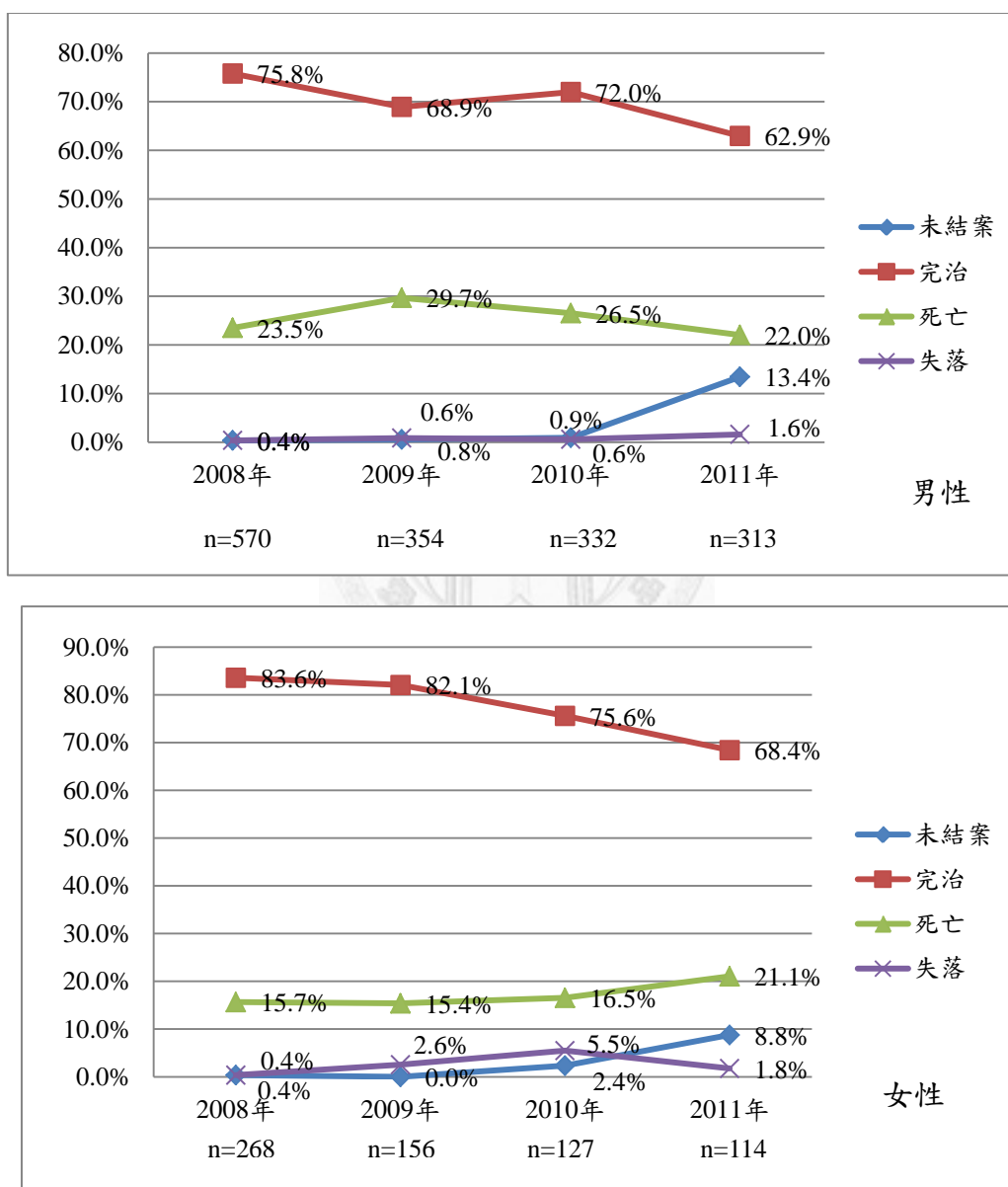
以曲線圖來看，完治率呈現逐年下降之趨勢：2008年完治率為78.3%，至2011年完治率僅64.4%，但是2011年的未結案率偏高(12.2%)，因此2011年的完治率、死亡率及失落率可能仍有較大的變異存在。若僅觀察2008-2010年治療成果，完治率略有起伏，由2008年78.3%下降至2009年72.9%，2010年小幅上升至73%；死亡率則是逐年下降，失落率的差異不明顯。

圖 十一、歷年整體治療成果分析



進一步將治療成效分成男性與女性群組進行分析，可見兩組的完治率皆逐年下降：男性2008年的完治率75.8%至2011年下降為62.9%，女性2008年的完治率83.6%至2011年下降為68.4%。失落率男性呈現逐年攀升，女性組則是略有起伏。值得注意的是兩組死亡率部分，女性組反而逐年上升：由2008年的15.7%至2011年攀升為21.1%。

圖 十二、男女性治療成效比例



疾管局每年出版臺灣結核病防治年報，統整國內結核病各類年度監測資料。以全國結核病新案治療結果與本案進行成效比較。此部分的新案定義為：不曾因結核病被治療或之前服用抗結核病藥物未超過1個月者。

本計畫的歷年平均新案完治率(74.0%)高於全國(70.7%)，死亡率部分則是計畫(23.8%)高於全國(19.5%)，但在失落、轉出及未結案率較全國性資料低。整體而言二線藥管政策中新案治療成效優於全國結核病新案。

關於治療結果為失敗的部分，由於計畫中的用藥案例是源自結核病通報系統登載紀錄，但系統中並無治療失敗的標記，所以該項成效無從比較。

圖 十三、結核病防治年報結核病新案治療結果

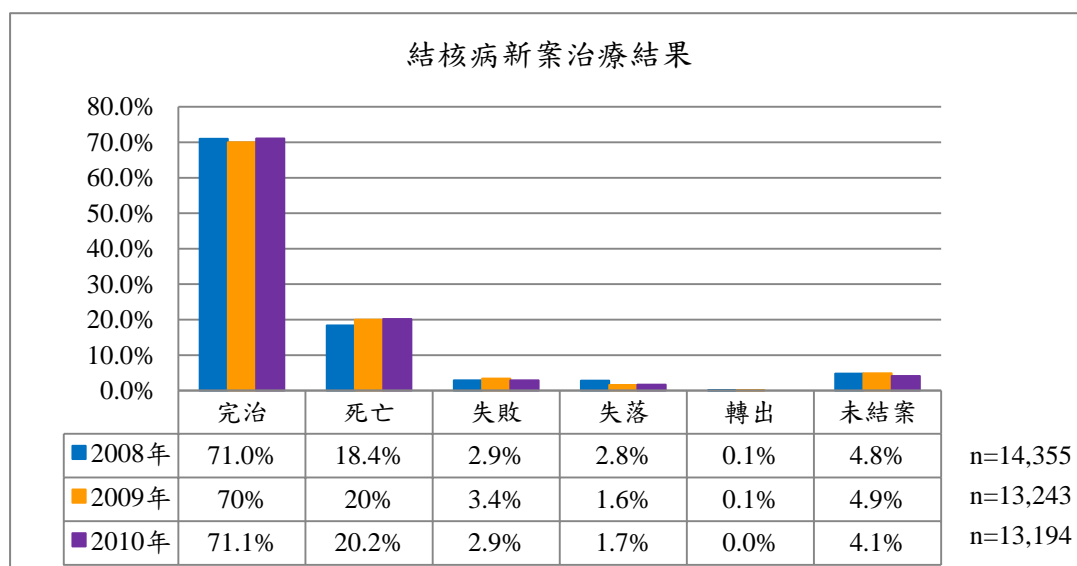
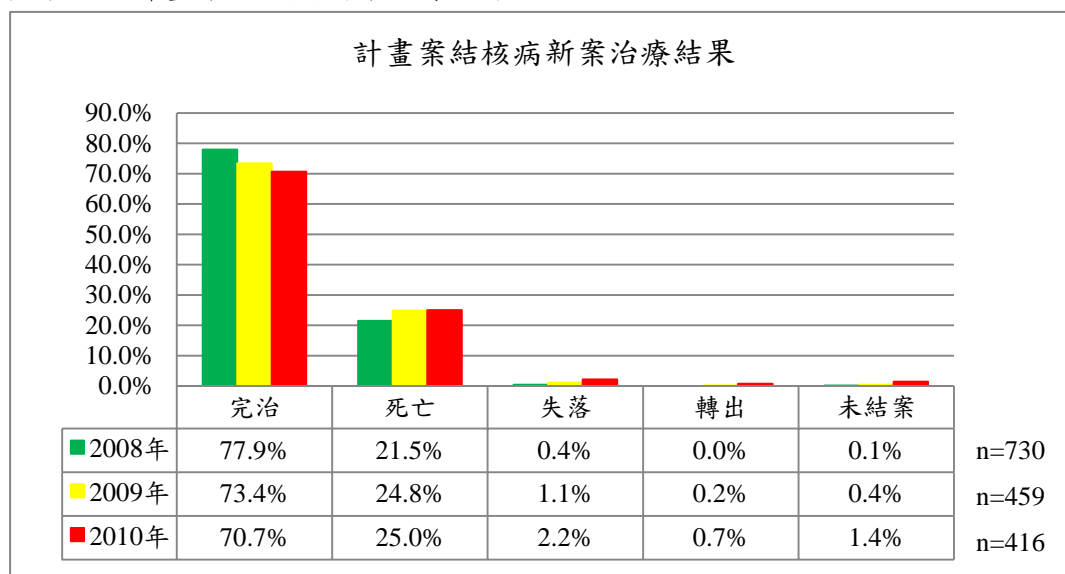


圖 十四、計畫案結核病新案治療結果



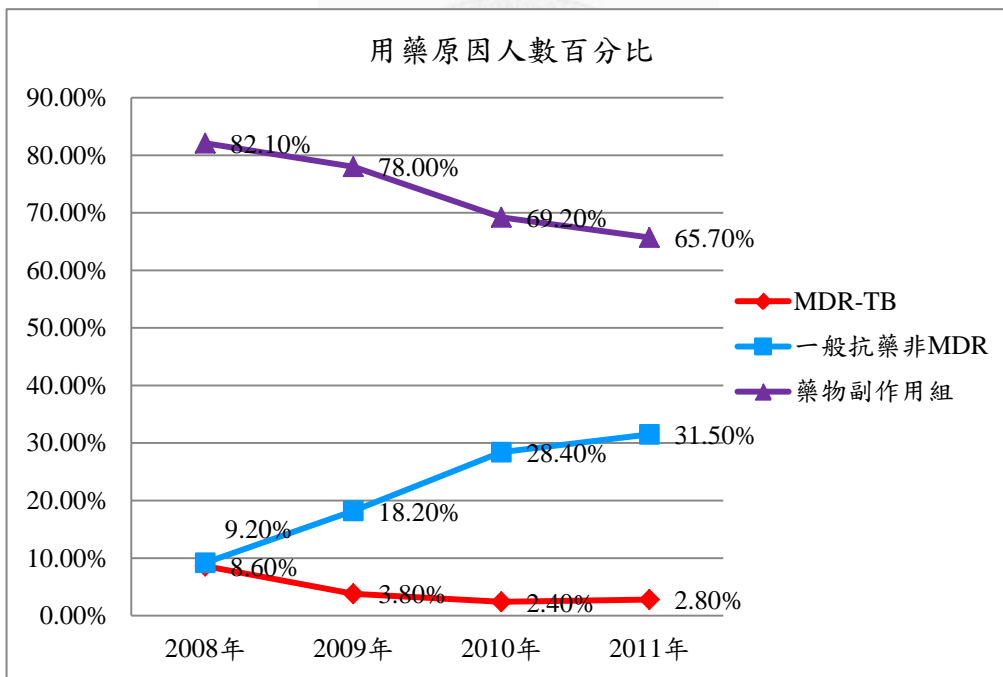
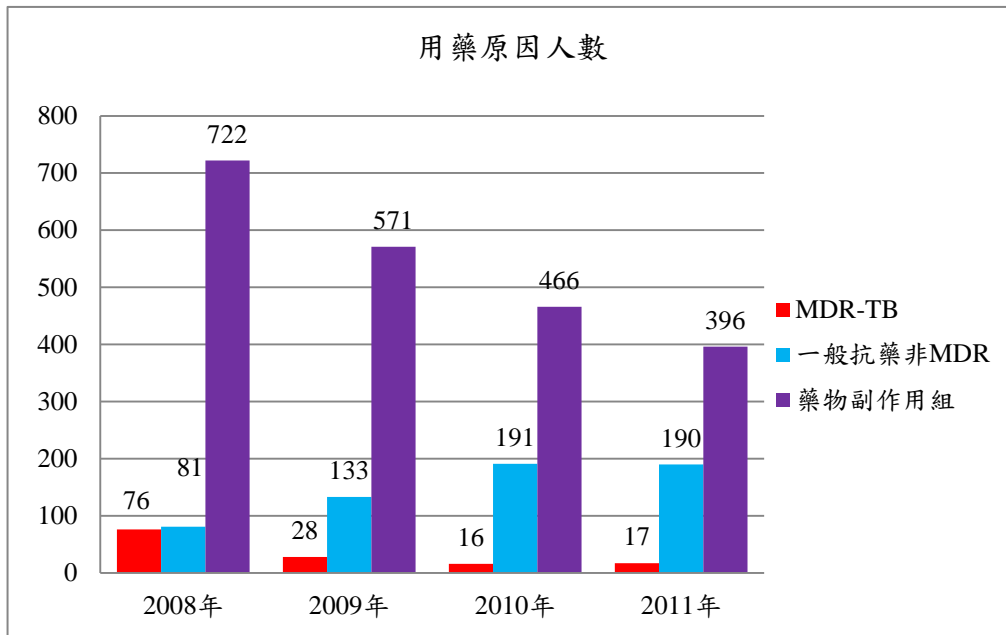
第三節 申請用藥原因分析

以MDR-TB組而言，2008年有76案，至2011年僅剩17案，原因在於國內結核防治政策中，MDR團隊主要負責收治MDR-TB案例，除非有MDR-TB案例未入團隊者才會進入本計畫申請藥物。時至今日在多方宣導與政策推行下，基層醫院發現MDR-TB時會開始選擇將病人轉入團隊治療，因此影響本計畫申請用藥的MDR-TB組人數。

而一般抗藥非MDR-TB組之案例卻有往上攀升的趨勢，從2008年81案增加至2011年的190案，案例數增長一倍以上。初步探討是由於一般抗藥非MDR-TB組在治療選擇上經常使用到抗結核二線藥，加上健保局配合國內結核防治政策核刪藥費，可能因此促使一般抗藥非MDR-TB組的申請用藥人數攀升。在研究過程中無法取得全國一般抗藥非MDR-TB相關疫情資料，無法判定是否由於國內疫情影響造成該組申請用藥人數攀升。

藥物副作用組則是2008年的722案減少至2011年的396案，原因在於藥物副作用組通常是病人對抗結核一線藥出現副作用，醫師於是選擇改用抗結核二線藥，只要等待副作用解除且病人用藥耐受度可承受，便可再度使用抗結核一線藥。因此藥物副作用組往往是療程的過渡時期用藥，和MDR-TB組及一般抗藥非MDR組須使用抗結核二線藥組合進行治療之原因不同，計畫中藥物副作用組案例逐年減少實可預期。

圖 十五、用藥原因人數及百分比



關於藥物副作用組的資料分析部分，由於結核病通報系統沒有建立相關欄位，因此以申請單填寫狀態為主。

經四年申請資料統整後發現，藥物副作用組以肝功能不佳、皮膚過敏居多，其餘為視力模糊、噁心嘔吐、腎功能不佳、高尿酸、腸胃功能不佳、聽力不佳等也是較常見的用藥申請原因。值得注意的是，肝功能不佳是歷年最常見的副作用，一旦造成肝臟損傷便容易轉成致死率高的藥物性肝炎。其餘副作用同樣需要臨床醫師提高警覺，治療期間監測病人的生理指數。

其他原因的部分則是申請醫師在用藥申請單記載病人過去病史為主，成果分析後B肝/C肝/肝硬化及痛風為最多。過去病史與藥物副作用兩者最大不同在於當病人的治療計畫過程中產生藥物副作用，臨床醫師可以選擇先以二線藥治療，待病人生理指數回復後再挑戰一線藥治療，或是使用其他藥物進行症狀治療，緩解病人不適，仍然持續進行治療計畫。

表 四、藥物副作用分析

申請用藥原因		2008年 %		2009年 %		2010年 %		2011年 %	
藥物副作用 (可重複計算)	肝功能不佳	477	35.8%	405	37.2%	357	32.5%	292	28.7%
	皮膚過敏	193	14.5%	158	14.5%	148	13.5%	132	13.0%
	視力模糊	62	4.7%	62	5.7%	77	7.0%	73	7.2%
	噁心嘔吐	51	3.8%	33	3.0%	25	2.3%	19	1.9%
	腎功能不佳	46	3.5%	12	1.1%	11	1.0%	14	1.4%
	高尿酸	31	2.3%	28	2.6%	34	3.1%	33	3.2%
	腸胃功能不佳	21	1.6%	7	0.6%	8	0.7%	14	1.4%
	血小板低下	21	1.6%	10	0.9%	8	0.7%	10	1.0%
	嗜睡/倦怠/暈眩	19	1.4%	2	0.2%	4	0.4%	6	0.6%
	藥物熱	13	1.0%	14	1.3%	16	1.5%	18	1.8%
	未說明	12	0.9%	20	1.8%	14	1.3%	18	1.8%
	聽力不佳	10	0.8%	3	0.3%	3	0.3%	2	0.2%
	憂鬱	7	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%
	精神症狀	7	0.5%	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%
	骨髓抑制	5	0.4%	3	0.3%	0	0.0%	0	0.0%
	腹瀉	5	0.4%	2	0.2%	1	0.1%	0	0.0%
	食慾不佳	4	0.3%	2	0.2%	6	0.5%	3	0.3%

其它原因	關節痛/水腫	2	0.2%	7	0.6%	13	1.2%	11	1.1%
	胃食道逆流	2	0.2%	3	0.3%	0	0.0%	0	0.0%
	全身不適	1	0.1%	3	0.3%	6	0.5%	3	0.3%
	出血	1	0.1%	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%
	全血球減少	1	0.1%	0	0.0%	2	0.2%	4	0.4%
	中性球減少	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	呼吸困難	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	牙齦腫大	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	血球細胞缺乏症	0	0.0%	0	0.0%	4	0.4%	5	0.5%
	嗜中性白血球缺乏症	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%
	肌肉震顫/抽筋	0	0.0%	3	0.3%	4	0.4%	1	0.1%
	紅血球低下	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%
	藥物交互作用	0	0.0%	2	0.2%	3	0.3%	4	0.4%
	中性球減少	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%
	口腔潰瘍	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%	1	0.1%
	周邊神經炎	0	0.0%	0	0.0%	5	0.5%	6	0.6%
	白血球低下	0	0.0%	7	0.6%	10	0.9%	9	0.9%
	B 肝/C 肝/肝硬化	29	2.2%	30	2.8%	9	0.8%	8	0.8%
	痛風	22	1.7%	13	1.2%	16	1.5%	17	1.7%
	腎移植	5	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	痛風性關節炎	3	0.2%	2	0.2%	12	1.1%	5	0.5%
	紅斑性狼瘡	1	0.1%	0	0.0%	3	0.3%	0	0.0%
	肝癌	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	肝移植	1	0.1%	3	0.3%	4	0.4%	11	1.1%
	乳癌	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%
	腎衰竭/洗腎	0	0.0%	7	0.6%	6	0.5%	1	0.1%
	急性骨髓性白血病	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%
	重症肌無力	0	0.0%	1	0.1%	1	0.1%	0	0.0%
	心移植	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%

三組在治療成效方面，整體而言MDR-TB、一般抗藥非MDR-TB的治療成效優於藥物副作用組，而且MDR-TB及一般抗藥非MDR-TB的完治率達80%以上，死亡率約17%，失落率部分則是MDR-TB組較高(2%)，一般抗藥非MDR-TB失落率則為0.9%。

在免費二線藥管控計畫中，仍有部分案例拒絕關懷員訪視採取自行管理用藥(non-DOTS)。其中完治率以一般抗藥非MDR-TB組最高(86.7%)，死亡率以藥物副作用組最高(20.6%)，失落率則是以MDR-TB組最高(7.7%)。

表 五、 MDR-TB、一般抗藥非 MDR、藥物副作用之治療成效

	完治	%	死亡	%	失落	%
MDR-TB n=98	79	80.6%	17	17.3%	2	2.0%
DOTS n=85	69	81.2%	15	17.6%	1	1.2%
non-DOTS n=13	10	76.9%	2	15.4%	1	7.7%
一般抗藥非 MDR n=436	356	81.7%	76	17.4%	4	0.9%
DOTS n=391	317	81.1%	70	17.9%	4	1.0%
non-DOTS n=45	39	86.7%	6	13.3%	0	0.0%
藥物副作用 n=1,637	1,203	73.5%	414	25.3%	20	1.2%
DOTS n=1,287	928	72.1%	342	26.6%	17	1.3%
non-DOTS n=350	275	78.6%	72	20.6%	3	0.9%

第四節 統計檢定

(一)卡方檢定(chi-square test)

將治療成效「完治」歸為一組，死亡與失落則歸入「非完治組」，以「是否完治」作為依變項，使用SAS 9.2版以卡方檢定分析各類人口學變項是否達統計顯著。

卡方檢定以P值小於0.05為統計顯著，經檢定後得知年齡($P < 0.0001$)、性別($P = 0.0003$)及申請用藥原因($P = 0.0009$)達到統計顯著，顯示此類變項對於是否完治有差異；而申請用藥年度($P = 0.26$)及申請用藥區域($P = 0.32$)、有無跨縣市($P = 0.23$)等變項統計未達顯著，顯示此類變項對於是否完治沒有差異。

原本在描述性統計部分，2011年有12%的用藥案例仍未結案，可能有影響2011年整體治療成效的疑慮，但卡方檢定後申請年度未達統計顯著($P = 0.26$)，表示用藥年度與是否完治沒有影響。

原本預期醫療資源相對豐富的西部地區，治療成效將優於東區或曾跨區域用藥的病人，但是經卡方檢定後未達統計顯著，表示在計畫內無論是北、中、南、東區或跨區域申請用藥，結核病治療成效上並無差異；因此更進一步探討是否曾跨縣市申請用藥，推測可能是醫院資源有限而需要將結核病人跨縣市轉院治療，無法判斷病人是否為就醫順從性不佳而跨縣市流竄，同樣經檢定後未達統計顯著，得知有無跨縣市申請用藥在本計畫中對於治療成效而言沒有差異，因此在計畫執行中，以管理寄送的執行流程對偏遠地區及醫療資源分布不均之困境是有所助益的。

表 六、卡方檢定

變項	完治(n=1,638)	非完治(n=533)	P value
年齡			<.0001***
20 歲以下	14(0.85%)	1(0.19%)	
21 歲-34 歲	93(5.68%)	3(0.56%)	
35 歲-49 歲	229(13.98%)	28(5.25%)	
50 歲-64 歲	426(26.01%)	84(15.76%)	
65 歲以上	876(53.48%)	417(78.24%)	
性別			0.0003****
男	1,112(67.89%)	408(76.55%)	
女	526(32.11%)	125(23.45%)	
申請用藥年度			0.26
2008 年	503(30.71%)	179(33.58%)	
2009 年	364(22.22%)	136(25.52%)	
2010 年	365(22.28%)	118(22.14%)	
2011 年	406(24.79%)	100(18.76%)	
申請用藥區域			0.32
北區	558(34.07%)	196(36.77%)	
中區	329(20.09%)	112(21.01%)	
南區	650(39.68%)	203(38.09%)	
東區	11(0.67%)	2(0.38%)	
跨區域	90(5.49%)	20(3.75%)	
有無跨縣市			0.23
有	114(6.96%)	29(5.44%)	
無	1524(93.04%)	504(94.56%)	
申請用藥原因			0.0009**
MDR	79(4.82%)	19(3.56%)	
一般抗藥非 MDR	356(21.73%)	80(15.01%)	
藥物副作用	1,203(73.44%)	434(81.43%)	

P<0.05*, P<0.001**, P<0.0001***

(二) 羅吉斯回歸(logistic regression)

將卡方檢定達統計顯著的變項再以羅吉斯回歸進行分析：當年齡、性別、申請用藥原因為自變項時，對於是否完治有何影響。

回歸分析後可知年齡、性別達統計顯著。年齡部分將65歲以上群組作為參考組，除了20歲以下未達統計顯著外，其他組別皆達統計顯著。21歲至34歲完治率是13.6倍，35歲至49歲完治率是3.78倍，50歲至64歲完治率是2.44倍，整體完治率均較65歲以上佳，整體而言年輕組別的完治率較高。

性別部分以男性作為參考組時，女性的完治成效優於男性，完治率是1.48倍。申請用藥原因部分以藥物副作用組作為參考組，MDR組雖然未達統計顯著，但MDR組完治率是0.96非常接近1，未達統計顯著可能與樣本數太少有關(98人)；而一般抗藥非MDR-TB組的完治率是1.53倍且達統計顯著，三組中以一般抗藥非MDR組的完治成效最佳。

表 七、羅吉斯迴歸分析

		完治
		OR(95%CI)
年齡	20歲以下 vs 65歲以上	5.27(0.69-40.43)
	21歲-34歲 vs 65歲以上	13.60(4.26-43.36)***
	35歲-49歲 vs 65歲以上	3.78(2.50-5.72)***
	50歲-64歲 vs 65歲以上	2.44(1.88-3.18)***
性別	女 vs 男	1.48(1.17-1.87)*
申請用藥原因	MDR vs 藥物副作用	0.96(0.56-1.64)
	一般抗藥非MDR-TB vs 藥物副作用	1.53(1.16-2.01)*

P<0.05*,P<0.001**,P<0.0001***

第四章 討論

第一節 三組案例治療成效

本研究以國內結核防治政策進行成效評估，將免費用藥案例分為MDR-TB、一般抗藥非MDR-TB以及藥物副作用三組，依照疾病嚴重度與治療困難度而言，預期MDR-TB最困難治療且成效最差，一般抗藥非MDR-TB治療困難度及成效居中，藥物副作用治療困難度最小且成效最好，因此研究假設為透過免費抗結核二線藥物策略介入後，提升MDR-TB及一般抗藥非MDR-TB的成效，使三組的治療成效差距縮小。

經卡方檢定後申請用藥原因對於完治成效達統計顯著，顯示本計畫中用藥原因確實影響是否完治。進一步使用羅吉斯回歸分析後，以藥物副作用組為參考組，MDR-TB組未達顯著，但是完治率為0.96相當接近於1；一般抗藥非MDR-TB組達統計顯著，完治率為1.53為三組中最佳。由此可知，原本預期困難治療且成效較差的MDR-TB組及一般抗藥非MDR-TB組，經政策介入後完治率接近或優於藥物副作用組，顯示二線藥管控策略對於結核病照護的確有所助益。

第二節 藥物副作用組之預期成效落差

原本預期治療困難度最低且成效較佳的藥物副作用組，經由統計分析後卻發現治療成效不如其他兩組。在一開始的描述性統計分析中，藥物副作用組的失落率與其他組沒有太大差距，但是死亡率(26.6%)明顯高於其他兩組，影響到全組的完治成效表現。因此以年齡分布進行分析後得知，65歲以上占藥物副作用組的死亡人數達81.5%，因此主要是高齡病例造成死亡率偏高的影響。

圖 十六、三組案例成效分析

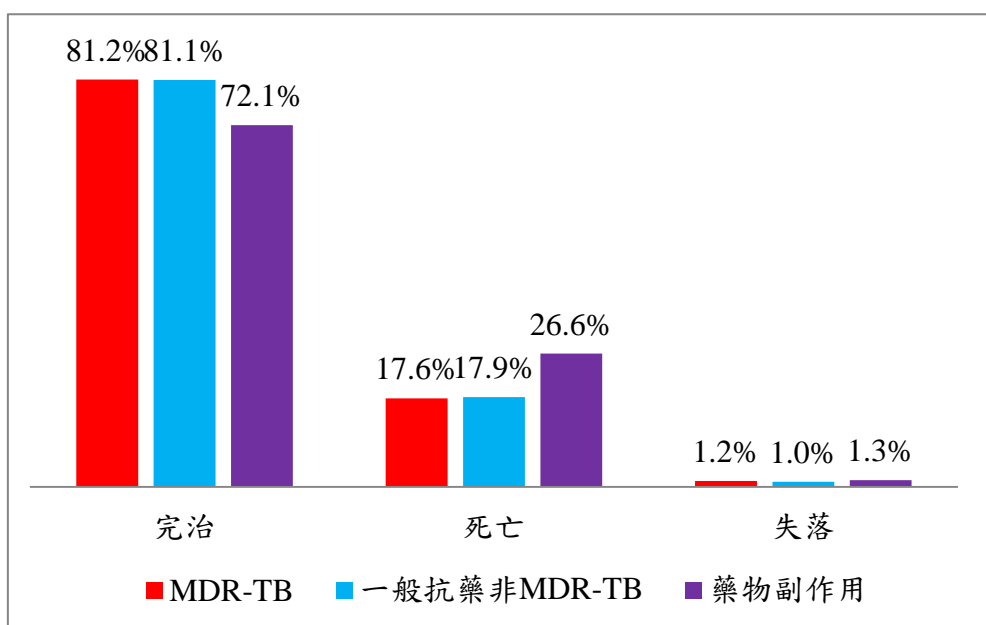
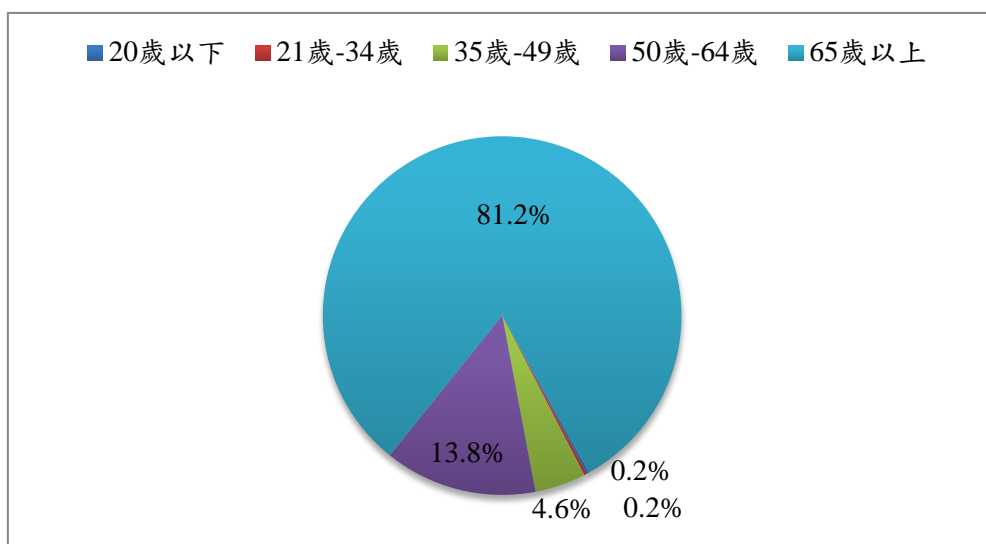


圖 十七、藥物副作用組死亡人數之年齡百分比



另外，藥物副作用組是否使用抗結核二線藥多數是依據臨床醫師的治療經驗，也就是說同樣對抗結核一線藥產生副作用的情形下，有的醫師選擇給予病人症狀緩解劑，但是繼續使用一線藥；有的醫師則是直接停用一線藥轉而使用二線藥。

而須特別注意的是，在治療結核病過程中，無論是病人體內的結核菌數量或結核菌對藥物的反應，都是處於變動的狀態，所以當病人在不同的時間點發生治療問題、中斷吃藥，便會面臨完全不同的治療結果。因此結核病診治指引建議醫師治療結核病人要從世代(cohort)的角度來評估，醫師應在治療過程中，定期安排追蹤檢查評估病人的臨床反應，早期發現並及時處理病人反應的藥物副作用[5]。因此臨床醫療人員的警覺性與判斷能力是否足夠，也成為影響藥物副作用組治療成效的原因之一，人為疏失造成醫療失敗的可能性無法完全避免。



第三節 政策成效驗證

以計畫中結核病新案治療成效與全國結核新案進行對照，免費抗結核二線藥管控的新案治療成效(74%)優於全國新案(71%)。統計檢定分析後得知用藥區域不影響免費用藥的結核病人完治成效，不論跨縣市用藥、都會區與偏遠區的城鄉醫療差距，在全國免費二線藥管控政策下，對於偏遠及離島地區用藥資源不易取得之困境是有所幫助的。

經過文獻回顧後發現，由於DOTS五大策略的推行成本相當高昂，因此各國通常僅針對治療困難的MDR-TB執行DOTS，同時礙於經費考量僅能短時間且區域性執行，或者是僅部分執行DOTS。反觀臺灣目前以全國動員計畫實施DOTS策略，全面覆蓋國內通報結核病例，因此無法進行國內外DOTS執行成效比較。

在整個政策執行過程中，仍需考慮無法避免三組案例惡化的可能性：藥物副作用組可能因人為經驗疏失而轉成抗藥性結核，抗藥性結核亦可能持續惡化為MDR-TB。尤其在本次研究中仍發現只申請免費用藥而拒絕關懷員直接監督的病人，形成防治死角。因此如何真正徹底落實DOTS，才是未來政策施行的一大挑戰。相關基層衛生單位應加強國內結核病例管理控制問題，追蹤病人治療流程將人為疏失因素減到最低，並找出在治療過程中可能誘發病情惡化的關係因素，將其鍊結切斷才能有效防治結核。

第四節 結核病性別比例

本次實習成果顯示，2008年至2011年整體申請用藥案例性別比例中，男性比女性約2.2:1，但是在計畫中34歲以下的申請案例反而是女性多於男性，生育期女性病例有較男性多的情形發生。

表 八、計畫中免費抗結核二線藥用藥之性別比例

	2008年			2009年			2010年			2011年		
	男	女	男:女	男	女	男:女	男	女	男:女	男	女	男:女
性別	599	280	2.1:1	502	230	2.2:1	466	207	2.3:1	429	174	2.5:1
年齡												
20歲以下	0	5	--	1	3	0.3:1	4	2	0.2:1	1	5	0.2:1
21歲-34歲	16	27	0.6:1	13	16	0.8:1	10	16	0.6:1	15	12	1.3:1
35歲-49歲	70	39	1.8:1	55	34	1.6:1	53	24	2.2:1	46	22	2.1:1
50歲-64歲	149	49	3.0:1	121	45	2.7:1	115	45	2.6:1	122	39	3.1:1
65歲以上	364	157	2.3:1	312	132	2.4:1	284	120	2.4:1	245	96	2.6:1

經過文獻回顧後得知，全球結核病通報病例數男性比女性比約為2:1，而不同地區、年齡及種族，男女性別比會有很大的差異，例如美國白人男女比值為4.8，美國黑人3.1，香港的報告是2.15，普遍看來皆是男性高於女性。較低的女性通報病例數並不表示女性比男性較不易得結核病。

在社會與文化方面，結核病的男女比例差異可能因為男性結核病患者較容易接觸到醫療資源，進而被發現通報，女性患者相較下不易取得外界醫療資源失去診斷機會，而且也可能因疾病汙名化而隱匿病情。在生物因素方面使女性結核病患者低於男性的原因可能在於免疫功能，男女性在細胞免疫和免疫接種後抗體反應有些許差異，尤其是接種後女性增加的CD4+淋巴細胞高於男性，或者是性荷爾蒙分泌的影響都可能降低女性結核病發病率。但是這方面的研究仍缺乏其他實證資料[20]。但在某些文獻則是說明生育期的女性結核病患者反而會高於男性，進行動物實驗後推測是由於懷孕誘發細胞活性造成女性結核病罹患率增加[21]。

第五節 對於實務實習單位的回饋

感謝胸腔病院胸腔病科簡順添主任與藥劑科藥師團隊的指導，使我不僅對於臺灣結核防治的政策推行歷程有深入了解，透過實際執行經驗更充分了解政策目的以及流程處理。也因為有實地操作經驗，在以歷年用藥申請單建立成果資料庫時，抽取分析資料方面也順利許多。

全國免費抗結核二線藥物的管理控制是龐大複雜的工程，胸腔病院以多年執行經驗確保每個環節正確執行，才能使藥物寄發程序通暢無阻。藥師團隊執行調劑並支援全國申請醫院相關藥物諮詢，計畫專員擔任聯繫窗口，與各個分局確認每日寄發申請案件藥物，收發人員協助將郵包傳送至郵局以掛號寄發，並取回寄發收據憑證以利查詢郵件投遞情況。在眾人通力合作下才有接收審核同意申請單後，二個工作天內便能使申請醫院收到藥物的寄送效率。

除此之外，胸腔病院為了使政策推行更順利，提升免費二線藥申請的全國涵蓋性，進行許多寄發與管理的改善方案，如為了確保將藥物破損機率減至最低，添購防震氣泡袋包裝藥品；藥師調劑藥品時黏貼簡易藥品辨識標籤，協助申請醫院再次核對藥品，保障病人用藥安全；當疾管局更換免費抗結核二線藥廠牌時，胸腔病院隨藥物一同寄發廠牌更換通知單與藥品仿單，提醒申請醫院免費藥品相關更換資訊，以病人安全為中心出發點，善盡告知義務。

我覺得能夠做到這些事情是相當不容易的，尤其胸腔病院以有限的人物力面對全國眾多藥物申請單位，單是處理每日紛沓而來的申請單與業務諮詢電話，就必須花費相當程度的心神，而胸腔病院又身兼南區MDR醫療團隊之首，傾力貢獻臺灣結核防治策略，投入的用心程度相當令人感佩。

第六節 改善建議

經由本次200小時實習，實際接觸本計畫執行流程後，謹提出以下幾點建議：

(一)統計藥物申請審核未通過率

全國免費抗結核二線藥申請限制是：只有通過審核醫師團隊之案件才能取得免費二線藥。如果未通過審核之案件則須修改醫囑同時不予寄發藥物，若申請醫師堅持原醫囑則必需自費使用藥物不得以健保申請，期望以上述的審核機制達到保護有限藥物選擇。

因此建議疾管局可年度統計申請案件數之未通過率，且針對未通過審核之病人後續治療情形進行追蹤，具體呈現設定之藥物使用防護機制是否有效。

(二)HIV合併TB感染註記

HIV合併TB疫情在國際上逐年告急，國內免費抗結核二線藥同時也接受HIV合併感染TB之病人用藥申請。申請單資料容易有勾選落差，登入結核病通報系統查詢卻沒有備註合併感染之欄位，造成HIV合併TB感染之病人用藥資料零散不完整，建議疾管局應在通報系統中建立HIV合併TB感染標記。

(三)加強DOTS覆蓋程度

本計畫中仍有未接受DOTS關懷員訪視，屬於自行管理用藥的病人。但多數文獻仍證明確實執行DOTS五大面項策略有其必要性，因此可考慮加強DOTS關懷服務的覆蓋性，確實掌握結核病人治療情形。

(四)呼籲申請醫院應配合事項

胸腔病院僅提供寄送藥物與協助庫存管理之職，但為維護病人用藥安全，由藥師進行藥品調劑時製作有簡易藥品辨識標籤，標籤

載明病人姓名、藥物品項、使用劑量/頻次、申請天數、申請藥物總量、藥品批號/效期。

黏貼簡易藥品辨識標籤目的在於使申請醫院收到藥物時能夠快速核對，確認無誤後將藥品歸入庫存管理。在以病人安全為中心的考量下，當病人回診時由醫師開立處方，申請醫院應遵守優良藥品調劑作業規範，由藥師進行調劑作業，並且以符合衛生署13項規定之自家醫院藥袋包裝後交付病人，並提供適當藥物諮詢。如申請醫院在建立免費抗結核二線藥資料有困難，均可向胸腔病院請求提供藥物仿單。

申請醫院不應逕行將胸腔病院寄送之藥物直接轉交病人，儘管胸腔病院已黏貼簡易藥品辨識標籤，但藥品資訊並不完整，此舉將嚴重影響病人用藥權利與安全。



參考文獻

1. 行政院衛生署胸腔病院。關於本院-醫院介紹-本院沿革。網址：<http://www.ccd.doh.gov.tw/?aid=101&iid=3>。引用時間：2012/09/30。
2. 台灣行政院衛生署疾病管制局網站，網址：<http://www.cdc.gov.tw/> 引用於2012/5/14。
3. 行政院95年7月7日院臺衛字第0950031290號函核定：結核病十年減半全民動員第一期計畫。
4. 行政院99年11月8日院臺衛字第0990062307號函核定，行政院 101年8月29日院臺衛字第1010053142號修訂：結核病十年減半全民動員第二期計畫。
5. 陸坤泰等：結核病診治指引。第四版。行政院衛生署疾病管制局 2011年1月。
6. 黃淑華、王貴鳳、詹珮君、楊靖慧、陳昶勳：我國多重抗藥性結核病防治策略演進。疫情報導 2012；28：296-302。
7. 許建邦、羅秀雲、李政益、楊祥麟、王貴鳳、楊世仰：台灣都治（DOTS）執行經驗及成效初探。疫情報導 2008；24：188-203。
8. 吳麗均、索任、莊人祥、馮琦芳、李政益、楊祥麟、羅秀雲：世界衛生組織推估結核病負擔之指標介紹。疫情報導 2010；26：34-41。
9. 王培東：北臺灣結核病發生率性別差異之研究。北市醫學雜誌 2007；4(4):286-293。
10. 許翰琳、白冠壬、林賢君、李俊年、余明：多重抗藥性結核病。內科學誌 2009；20：524-531。
11. Salmaan Keshavjee, M.D., Ph.D., and Paul E. Farmer, M.D., Ph.D. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. N Engl J Med 2012; 367:931-936.
12. Giovanni Di Perri, Stefano Bonora. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis? Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004; 54:593-602.

13. Stephen C. Resch¹, Joshua A. Salomon, Megan Murray, Milton C. Weinstein. Cost-Effectiveness of Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS Med* 3(7): e241. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030241.
14. C. I. Mohan, D. Bishai, S. Cavalcante, R. E. Chaisson. The cost-effectiveness of DOTS in urban Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 11(1):27-32.
15. Ricardo Steffen et al. Patients' Costs and Cost-Effectiveness of Tuberculosis Treatment in DOTS and Non-DOTS Facilities in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE* 5(11): e14014. doi:10.1371/journal.pone.0014014.
16. Jimmy Volmink, Patrice Matchaba, Paul Garner. Directly observed therapy and treatment adherence. *The Lancet* 2000; 355:1345-1450.
17. Sharath Burugina Nagaraja et al. How Do Patients Who Fail First-Line TB Treatment but Who Are Not Placed on an MDR-TB Regimen Fare in South India? *PLoS ONE* 6(10): e25698. doi:10.1371/journal.pone.0025698.
18. Edward D. Chan, et al. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1103-1109.
19. Cohen T, Colijn C, Wright A, et al. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1302-6.
20. Abhijit Mukherjee, Indranil Saha, Anirban Sarkar, Ranadip Chowdhury. Gender differences in notification rates, clinical forms and treatment outcome of tuberculosis patients under the RNTCP. *Lung India.* 2012 Apr-Jun;29(2): 120–122.
21. Diwan VK, Thorson A: Sex, gender, and tuberculosis. *Lancet.* 1999; 353:1000-01.
22. Y-F. Yen et al. DOT associated with reduced all-cause mortality among tuberculosis patients in Taipei, Taiwan, 2006-2008. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(2):178-184.
23. E. Bloss, P-C. Chan, N-W. Cheng, K-F. Wang, S-L. Yang, P. Cegielski. Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 16(4):462-67.

24. WHO. Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring. 2nd ed. (WHO/HTM/TB/2004.334) .
25. WHO. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, WHO, 1996(WHO/TB/96.210(Rev.1)).
26. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 4th ed. World Health Organization Document.
27. WHO. Treatment of Tuberculosis Guidelines 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420.)
28. Dick Menzies, Anne Fanning, Lilian Yuan, Mark Fitzgerald. Tuberculosis among health care workers. N Engl J Med 1995; 332:92-8.
29. Dermot Maher , Mandy Mikulencak .What is DOTS? A Guide to Understanding the WHO-recommended TB Control Strategy Known as DOTS. World Health Organization, 1999;8 ◦
30. WHO. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. 2002 ◦
WHO. The global plan to stop TB 2011-2015.
31. WHO. Stop TB Working Group on DOTS-Plus for MDR-TB Strategic Plan 2006-2015.
32. Lara M. Jacobson , et al. Changes in the geographical distribution of tuberculosis patients in Veracruz, Mexico, after reinforcement of a tuberculosis control programme. Tropical Medicine and International Health 2005; 10(4):305-311.

附錄 名詞定義

依據臺灣結核病診治指引[5]列出本文可見的相關名詞定義，文中不再贅述。

(一) 肺結核、肺外結核：

1. 肺結核為肺部之結核。
2. 肺外結核為非肺部之結核，包括泌尿及生殖系統結核、消化道結核、淋巴結核、結核性腦膜炎、皮膚及眼結核、粟粒狀結核、骨及關節結核、其他器官結核等等。
3. 同時罹患肺結核與肺外結核之病人應歸類為肺結核個案。

(二) 藥物敏感試驗結果

1. 單一抗藥(mono-resistance)：對一種抗結核藥有抗藥性。
2. 多種抗藥(poly-resistance)：對兩種或兩種以上抗結核藥有抗藥性，但非同時對INH及RMP 抗藥。
3. 多重抗藥(multidrug-resistance, MDR)：同時對二種抗結核一線藥INH及RMP抗藥。
4. 超級多重抗藥 (extensive drug-resistance, XDR)：對INH及RMP抗藥，且對任一種fluoroquinolone類藥物，及任一二線針劑(kanamycin, amikacin, capreomycin)抗藥。

(三) 結核個案通報之類別：

1. 新病人(new case)：不曾接受抗結核藥治療或曾接受少於四週抗結核藥治療之病人。
2. 再治病人(retreatment case)
 - (1) 復發 (relapse)：曾接受一個完整療程之抗結核藥治療並經醫師宣告治癒而再次痰塗片或培養陽性之病人。

- (2) 多重抗藥病人 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) : 病人之痰或其他臨床檢體分離菌之藥敏試驗顯示至少對isoniazid 及rifampin 抗藥。

(四) 治療結果

- (1) 完治(sputum examination not done, treatment completed) : 病人已完成治療但其痰檢驗無法歸類為治癒或治療失敗。
- (2) 失落(defaulted) : 連續中斷治療兩個月以上、或在評估治療結果時仍在治療中。
- (3) 死亡(died) : 病人於治療過程中因任何死因死亡。
- (4) 轉出(transferred) : 病人轉到其他單位治療且其治療結果不詳。

