

多重抗藥性結核病

許翰琳¹ 白冠壬¹ 林賢君¹ 李俊年² 余明治¹

¹台北醫學大學萬芳醫院 內科部胸腔內科

²台北醫學大學雙和醫院 內科部胸腔內科

摘要

多重抗藥性結核病(multidrug-resistant tuberculosis)是指罹患至少對最重要的兩種抗結核藥物isoniazid及rifampicin抗藥的結核菌株之結核病。造成多重抗藥性結核病的原因很多，但最常見的原因多為病人服藥順從性不佳或醫師不適當之治療療程。藉由短程直接觀察療法「都治計畫」(directly observed therapy, short-course; DOTS)的介入，能減少多重抗藥性結核病的產生。而對於多重抗藥性結核病而言，預防永遠是最好的策略。另外藉由「進階都治計畫」(DOTS-Plus)的介入，以期增加多重抗藥性結核病的治癒率。經由建構有效率的結核病防治體系，是預防及治療多重抗藥性結核病的重要策略。

關鍵詞：多重抗藥性結核病 (Multidrug-resistant tuberculosis)
都治計畫(Directly observed therapy, short-course; DOTS)
進階都治計畫(DOTS-Plus)

前言

在台灣地區，結核病仍是人數最多的法定傳染性疾病¹。在面臨21世紀全球結核病之反撲²、合併罹患後天免疫不全症候群病患治療之考驗^{3,4}、移民人口國際化⁵、病患服藥順從性不良等^{6,7}，即使在已建構的結核病防治網下⁸，治療抗藥性結核病仍是嚴格的考驗。其中，多重抗藥性結核病(multidrug-resistant tuberculosis)更是嚴峻的公共衛生問題⁹。多重抗藥性結核病是指感染至少對最重要的兩種抗結核藥物isoniazid和rifampicin抗藥之結核菌株的結核病。造成多重

抗藥性結核病的原因很多，但根據2001年世界衛生組織(WHO; World Health Organization)及國際抗癆暨肺病聯盟(IUATLD; International Union Against Tuberculosis & Lung Disease)之藥物抗藥監視系統(drug resistance surveillance)統計結果顯示，不規則服用抗結核藥物仍是最主要的原因⁷。而多重抗藥性結核病患者的增加，通常也代表了一個國家或地區在結核病之公共衛生防護體系上，仍有需要加強或改進的地方¹⁰。所以，多重抗藥性結核病不僅僅是醫療問題，也是重要的公共衛生議題。

多重抗藥性結核病之流行病學

結核病是一種因感染結核菌所產生的傳染性疾病，其中多重抗藥性結核病的治療更是困難。儘管近年來在全球醫療相關機構的努力下，但是多重抗藥性結核病仍是開發中國家嚴峻的衛生議題。

根據2008年世界衛生組織年報統計，於2006年全世界結核病個案為11,400,000人，新增個案為9,200,000人，而於新增個案中有4,100,000個案為痰陽性患者及700,000名結核病患感染人類免疫缺乏病毒(HIV; human immunodeficiency virus)，多重抗藥性結核病個案為500,000人，1,700,000人死於結核病²。根據2008年世界衛生組織的全球抗藥性結核病第四次報告統計2002至2007年間，結核病個案對任何一種第一線藥物抗藥者為20.0%，對isoniazid抗藥者為13.3%，多重抗藥性者佔5.3%。其中又可分為未曾接受抗結核藥物治療之新病患(new case)及曾接受抗結核藥物病患(previously treated TB)；未曾接受抗結核藥物之新病患中，對任何一種第一線藥物抗藥者為17.0%，對isoniazid抗藥者為10.3%，多重抗藥性者為2.9%；在曾接受抗結核藥物病患中，對任何一種第一線藥物抗藥者為35.0%，對isoniazid抗藥者為27.7%，多重抗藥性者(MDR-TB)佔15.3%¹¹。

而根據台灣疾病管制局實驗室之統計顯示，於民國93年結核菌菌株中，對任何一種第一線藥物抗藥者為20.4%，對isoniazid抗藥者為11.3%，對rifampicin抗藥者為7.5%，對ethambutol抗藥者為4.3%，對streptomycin抗藥者為10.6%，多重抗藥性者為5.3%；於民國94年結核菌菌株中，對任何一種第一線藥物抗藥者為18.1%，對isoniazid抗藥者為10.1%，對rifampicin抗藥者為6.2%，對ethambutol抗藥者為2.1%，對streptomycin抗藥者為9.8%，多重抗藥性結核者為4.0%¹²。目前國內疾病管制局列管之多重抗藥性結核病個案約為400多位¹³。

台灣法定傳染病通報之規定，結核病為第三類法定傳染病，需於1週內通報；而由於多重抗藥性結核病的威脅，目前多重抗藥性結核病

為第二類法定傳染病，則需於24小時內通報¹⁴。

多重抗藥性結核病之發生原因及危險族群

1944年由Waksman發現鏈黴素(streptomycin)後，開啓了使用化學藥物治療結核病的新紀元。但是由於結核菌在分裂過程中，菌株易產生隨機突變(random mutation)而造成對某一種抗結核藥物之抗藥性。以isoniazid為例，產生突變的機率為 10^{-6} ，rifampicin為 10^{-8} ，ethambutol為 10^{-5} ，streptomycin為 10^{-6} ^{15,16}。當結核病人肺部有空洞時，內含至少有 1×10^7 至 1×10^9 結核菌。若因病人服用藥物之順從性不佳而造成單獨使用一種抗結核藥物時，則極易產生抗藥性結核菌，一旦產生抗藥性結核菌株後，這些抗藥性結核菌株再經過繼續分裂繁殖的結果，最後病人體內皆是抗藥性結核菌，繼而造成日後治療上的困難。

1970到1980年間，British Medical Research Council進行之大型研究結果顯示，使用isoniazid、ethambutol、rifampicin、pyrazinamide (HERZ)2個月，再合併HER 4個月的六個月短程治療療程(2HERZ/4HER)，可有效治療、減少復發，並防止抗藥性發生之結核病治療療程¹⁷⁻²⁰。

雖然結核病的化學治療已有長足進步，但因醫療照護機構不適當之藥物治療療程，抗結核藥物供給不足及品質不良，或結核病患者不當服用藥物之習慣等因素(表一)²¹⁻²³，而導致抗藥性結核病的產生，亦突顯建構有效率的結核病防治體系的重要性。

世界衛生組織及國際抗癆暨肺病聯盟於2001年根據藥物抗藥監視系統於11個國家所進行之大型研究，其中包括醫療資源相對充足或相對較缺乏的國家，結果顯示曾治療過之結核病患者(previously treated cases)，因病患之藥物順從性不良(poor patient adherence)，而造成不規則服用藥物(irregular prior TB treatment)為產生多重抗藥性的主因⁷。在台灣地區，結核病治療史(previous history of anti-TB treatment)、再發(relapse)、失落再治(treatment after default)、失敗再治(treatment after failure)為產生多重抗藥性

表一：抗結核藥物不適當治療之原因²³

醫療照護提供者	藥物	病人
不適當的藥物療程	供應不良 /品質不良	不良服用藥物 習慣
不適當的標準藥物 治療療程	品質不良	藥物服從性低
不遵守標準藥物 治療療程	供應不足或 運輸不良	都治計劃服從 性低
無標準藥物療程	存放地點不良	資訊缺乏
人員訓練不足		貧窮
無治療監測系統		副作用停藥
組織不健全或經費不足		社會問題
		藥物吸收不良
		藥癮依賴者

表二：可能為抗藥性結核病患者之危險族群²³

再治療失敗併慢性結核病患者*
曾有多重抗藥性結核患者接觸史
初次治療失敗患者 ^s
在私人機構使用抗結核藥物治療失敗者
在短程結核藥物治療療程2-3月後痰液耐酸性染色檢查仍呈陽性者
失落後再復發者
曾有曝露於多重抗藥性結核病群聚感染之機構的接觸史
多重抗藥性結核病高盛行區之居民
曾接受品質不良之抗結核藥物治療史
曾接受非都治之抗結核藥物治療療程者
併有其他影響抗結核藥物吸收之合併症者
人類免疫缺乏病毒感染

* 慢性結核病患者，指再治療程結束後，痰液耐酸性染色檢查仍為陽性者

^s 初次治療失敗者，指治療過程中痰液耐酸性染色檢查於第5個月仍為陽性者

結核病之危險因子²⁴⁻²⁶。而在台灣地區，糖尿病、原住民等特殊族群也發現有較高的多重抗藥性結核病¹³。

多重抗藥性結核病之可能危險族群列於表二²³，一旦結核病患者屬於可能罹患抗藥性結核病之危險族群時，須謹慎評估及積極進行正確之即時診斷。

多重抗藥性結核病之診斷

多重抗藥性結核菌實驗室的細菌學診斷是十分重要的。藥物敏感性試驗以由菌株培養後，再做藥物敏感性檢驗的間接方法較為準確²³。

在第一線抗結核藥物中，其敏感性試驗的

準確度和被檢測的藥物有關。isoniazid、rifampicin的藥物敏感性較ethambutol、streptomycin可信^{27,28}。而在第二線抗結核藥物的敏感性試驗中，則因臨界藥物濃度(critical drug concentration；指抗藥時之藥物濃度)和最小抑菌濃度(minimal inhibitory concentration)相當接近，而增加藥物敏感性試驗的判讀困難^{28,29}。且第二線抗結核藥物的體外藥物敏感性試驗和在體內的臨床表現不一致²³，也增加了在治療多重抗藥性結核病時選擇藥物的困難。

儘早確立多重抗藥性結核病病患的抗藥型態，對建立治療療程是十分重要的。由於結核菌於固態培養基培養時，須時4-8週，若能使用液態培養基，則可減少所須培養時間至10-14天左右³⁰。

對isoniazid或rifampicin產生抗藥性之結核菌株，常有某些基因的突變。如isoniazid的 *kat G*、*inh A*、*ndh*、*ahp C* 等基因突變，rifampicin的 *rpo B*基因突變會造成抗藥性的產生，而藉由偵測這些基因是否有突變，縮短偵測時間至1-2天，即可得知是否有抗藥性菌株的存在³¹。

不論是縮短結核菌培養時間，或是縮短結核菌株抗藥型態鑑定的時間，都是希望藉由各種方法縮短診斷時間，以期及早發現和治療多重抗藥性結核病患。

多重抗藥性結核病之治療

即使在短程直接觀察療法(DOTS; directly observed therapy, short-course)，簡稱「都治計劃」的介入下(送藥到手、服藥入口、吃完再走)，以第一線抗結核藥物治療多重抗藥性結核病，其治癒率(cure rate)仍低於60%^{32,33}，且有很高的復發率(recurrent rate) (15-28%)^{33,34}。而在台灣地區，於民國81-85年間統計299位多重抗藥性結核病患者，其中61位只接受第一線抗結核藥物治療的病患，其治癒率為57.4%，復發率為14.3%³⁵。

由於多重抗藥性結核病即使在第二線抗結核藥物治療時仍為低治癒率及高治療失敗³⁶，並且可能產生嚴重的公衛問題，所以針對多重抗藥性結核病之治療策略，世界衛生組織於1999年提出了DOTS-Plus，簡稱為「進階都治計劃」³⁷，

以「都治計畫」為基礎，建構以多重抗藥性結核病為主的防治系統³⁸，希望藉由全面置入「進階都治計畫」，以期經由「持續提供足夠資源的政治承諾」、「品質良好之培養結果及藥物敏感性試驗所提供之正確及時診斷」、「在嚴格監測下適當使用第二線抗結核病用藥」、「無間斷供應品質良好的抗結核病藥物」、「通報紀錄系統之標準化」的各種方式，來達到控制多重抗藥性結核病³⁸。即使在醫療資源相對缺乏之地區，多重抗藥性結核病的治愈率仍能經由DOTS-Plus的置入，達到約70%以上，在新病人之治愈率為77%，在曾治療過之病人治愈率為69%^{39,40}。

台灣的結核病診治指引建議治療多重抗藥性結核病人應在適當之醫療團隊治療⁴¹。因此，疾病管制局自民國96年5月1日起建構多重抗藥性結核照護體系，針對多重抗藥性結核病患執行「進階都治計畫」。目前收案對象為一般或疾病管制局之代檢合約實驗室藥物敏感性試驗結果為多重抗藥性結核菌株，並經疾病管制局昆陽實驗室確認之多重抗藥性結核病患。透過「多重抗藥性結核病醫療照護體系」的成立，包括「台北市立萬芳醫院團隊」、「行政院衛生署桃園醫院團隊」、「行政院衛生署台中/彰化醫院團隊」、「行政院衛生署胸腔病院團隊」、「中華民國防癆協會團隊」，分區照護全台的多重抗藥性結核病患。當醫師發現多重抗藥性結核病患時，應儘速將結核菌株送至疾病管制局昆陽實驗室確認，並直接或透過衛生單位將病患轉至各區之多重抗藥性結核病醫療團隊進行照護。由團隊聘請關懷員積極來為結核病患服務並執行計畫，克服多重抗藥性結核病患出院後，於社區接受醫療照護的困難。由於這些病人也同時面臨隔離及污名化的壓力^{23,42}，因此，各團隊除藥物治療外，也必須建立以病人為中心的照護。提昇病人就醫之動機(incentives)，如適當之金錢補償及提供三餐等，並提供幫助病人能完成治療的服務(enablers)，如提供就醫之交通或金錢補助、幫忙照顧小孩及醫院之掛號、就醫、及領藥等。並適時給予精神的支持，使多重抗藥性結核病患能得到良

好之協助，以期能達到預防控制並治療多重抗藥性結核病之目標。

藥物治療

抗結核藥物可分為五類(表三)²³。針對多重抗藥性結核病患者，在選擇抗結核藥物時，應考慮的因素，包括病人本身的狀況、先前用藥史及接觸史、藥物敏感性試驗、抗藥性型態流行病學等，故在擬定多重抗藥性結核病的治療計劃時，應遵行下列基本原則²³：

- 一、治療療程應考慮病患先前之病史及用藥史。
- 二、治療療程應考慮第一線及第二線抗結核藥物抗藥之盛行率。
- 三、絕對不可單獨加入一種抗結核藥物於原先已治療失敗的治療療程中。
- 四、治療時應加入至少四種確定有效之抗結核藥物。
- 五、若服用pyrazinamide、ethambutol、fluoroquinolone時應每日單次投藥。
- 六、藥物劑量應依病患體重調整。
- 七、應及時且適當處理因藥物所產生之副作用，以避免因藥物副作用所造成之併發症和治療中斷。
- 八、抗結核藥物針劑(aminoglycoside or capreomycin)應維持至少六個月且痰液陰轉後至少4個月的治療療程。
- 九、治療療程應持續到痰液陰轉後至少18月。
- 十、治療時應積極介入「進階都治計畫」。
- 十一、若pyrazinamide為有效藥物且無副作用下，應全程使用pyrazinamide。
- 十二、若實驗室藥物敏感性試驗品質良好，應根據藥物敏感性試驗選擇藥物。
- 十三、及早診斷及治療是治療成功的重要因素。

在選擇治療多重抗藥性結核病的抗結核藥物時，可以由第一類至第五類抗結核藥物依序選擇加入有效藥物，以確保治療療程中至少四種確定有效之抗結核藥物²³：

- 一、選擇所有任何可能有效的第一類抗結核藥物。
- 二、選擇一種可能有效的第二類針劑抗結核藥

表三：抗結核藥物種類²³

第一類 第一線口服抗結核藥物	isoniazid (H); rifampicin (R); ethambutol (E); pyrazinamide (Z); rifabutin (Rfb)
第二類 抗結核藥物針劑	amikacin (Am); kanamycin (Km); capreomycin (Cm); streptomycin (S)
第三類 Fluoroquinolones	moxifloxacin (Mfx); levofloxacin (Lfx); ofloxacin (Ofx)
第四類 口服抑菌第二線抗結核藥物	ethionamide (Eto); prothionamide (Pto); cycloserine (Cs); terizidone (Trd); p-aminosalicylic acid (PAS);
第五類 療效未確定之抗結核藥物 (世界衛生組織不建議常規使用於多重抗藥性結核病患者)	clofazimine (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv); thioacetazone (Th); imipenem/cilastatin (Ipm/Chn); high-dose isoniazid (high-dose H); clarithromycin (Clr)

物。

- 三、選擇一種第三類fluoroquinolone抗結核藥物。
- 四、選擇可能有效之第四類口服抑菌第二線抗結核藥物，以確保治療療程至少有四種有效藥物。
- 五、若治療藥物仍少於四種有效藥物時，則可再選擇可能有效之第五類藥物以確保治療療程至少有四種有效藥物。
- 六、使用藥物之總數量視有效藥物之確定性決定，可包含五至七種藥物。

Fluoroquinolone在治療多重抗藥性結核病的角色

隨著1980年代fluoroquinolone的問世，並首次使用ofloxacin 於多重抗藥性結核病治療後，使得多重抗藥性結核病因有fluoroquinolone的介入，而能達到較好的治療效果^{43,44}。在有fluoroquinolone (ofloxacin、levofloxacin)加入多重抗藥性結核病治療藥物後，其痰陰轉率可達80%以上，而治療成功率可提昇至70%以上⁴⁵⁻⁴⁸。故在治療多重抗藥性結核病時，fluoroquinolone為十分重要的抗結核藥物。

但由於fluoroquinolone亦為廣效性之抗生素，常廣泛使用作為治療各種感染症的第一線藥物，也因而造成增加結核病患者因單獨使用fluoroquinolone治療而產生對fluoroquinolone抗藥性的問題⁴⁹⁻⁵¹。故在治療多重抗藥性結核病患時，若有對fluoroquinolone抗藥的結核菌株，會造成治療上的困難。根據疾病管制局實驗室民國96年

的統計，在215株多重抗藥性結核菌株中，約有42.8%對fluoroquinolone類藥物抗藥¹²。一旦結核菌株對fluoroquinolone產生抗藥，交叉抗藥性(cross-resistance)的現象在第二代fluoroquinolone的ofloxacin、ciprofloxacin十分常見²³。但即使在體外的敏感性試驗對第二代fluoroquinolone的ofloxacin、ciprofloxacin抗藥，但第三代fluoroquinolones的moxifloxacin、levofloxacin在體外的敏感性試驗仍有可能為敏感性藥物^{23,52-55}，但第三代fluoroquinolones若使用於臨床治療上是否仍為有效治療藥物，則未有定論^{23,52}。故疾病管制局已對fluoroquinolone的使用提出規範⁴¹。自民國96年起，台灣地區醫師若使用第二線抗結核藥物(包括fluoroquinolone)治療結核病患者時，都必須向疾病管制局提出申請。

手術治療

對於多重抗藥性結核病，外科手術可視為藥物治療外之輔助治療(adjunctive therapy)。在考慮施行外科手術做為多重抗藥性結核病治療方式之前，有三個前提必須考慮³⁶：

- 一、藥物敏感性試驗顯示嚴重廣泛的抗藥型態：若僅僅使用抗結核藥物治療，治療失敗率或復發率高。
- 二、結核病病灶局部為可切除病灶，且預期術後的心肺功能佳者。
- 三、術後可使用之抗結核藥物足以減少結核菌菌量，可促進術後支氣管殘餘部份(bronchial stump)癒合。

一般而言，在接受外科手術前必須接受抗結核藥物治療至少3個月^{23,57,58}。若情況允許，最好等到痰陰轉後再施行外科手術。不過，有些患者只有在接受外科手術後，再加上抗結核藥物治療，才會呈現痰液陰轉的情形。另外，除非為嚴重廣泛性病灶，否則兩側肺葉的浸潤，並非外科手術之禁忌，像這種狀況則可考慮分段(staged)兩側肺部手術⁵⁹。對於能接受外科手術的多重抗藥性肺結核，於醫療資源完善的地區，在接受外科手術後，並在術後給予有效抗結核藥物的持續治療下，其治癒率大於90%；若在醫療資源較缺乏的地區，也有63-75%的治癒率；

死亡率為0-5%，術後併發症為5-26%⁵⁶。其中，在術後藥物治療中，若包含fluoroquinolone，則預後較好^{60,61}。術後併發症包括呼吸衰竭、支氣管肋膜瘻管(bronchopleural fistula)、感染、膿胸、傷口出血及返喉神經麻痺(recurrent laryngeal nerve palsy)等。

預防

對於多重抗藥性結核病而言，預防永遠是最好的策略。

對於醫療機構而言，所有疑似結核病患者都應儘速確認，並訂定適當的治療策略，投與適當的治療藥物，定期檢視病患，整合醫療團隊(醫師、護理人員、社工人員、個管師或關懷員)提供病患必要協助，以期增加結核病患抗結核藥物之順從性，並使結核病患完成治療，實為醫療機構責無旁貸的任務⁶²。

為提昇結核病的治癒及完治率，同時也為了扼止抗藥性結核病的產生，1994年世界衛生組織提出短程直接觀察療法，簡稱「都治計劃」的治療策略，以期確保結核病患的規則服藥，進而提高治癒，減少抗藥菌種的產生⁶³。

台灣自民國95年4月起在結核病十年減半的目標及長程計畫下，全面落實推動「都治計劃」。民國96年12月之資料顯示管理中之痰塗片陽性病人納入都治計劃之執行達92.6%。除了量的提升外，在執行品質的部份亦透過落實督導考核來加強成效⁶⁴。所以都治的具體呈現，是由病人的發現原則、診斷方式、治療用藥、病案管理模式到定期評估的每一個環節都必須配合，則施行都治計劃以減少多重抗藥性結核病的策略才可能成功。

結論

多重抗藥性結核病的威脅與日俱增，然而其產生抗藥性結核病的絕大多數原因卻是人為所造成的。因此，針對多重抗藥性結核病而言，預防抗藥性結核病的產生是最好的策略。對於所有的結核病患者，正確的使用第一線抗結核藥物治療，「都治計劃」的介入及適當的管理，是預防多重抗藥性結核病產生的最佳方

法。醫師針對具有危險因子之結核病患者，更應注意是否有多重抗藥性結核病的可能。針對多重抗藥性結核病，則應更進一步實施「進階都治計畫」，以期能達到良好的治療效果。在面臨二十一世紀全球性結核病的反撲、愛滋病的盛行、世界移民之無國界、多重抗藥性結核菌株逐漸增多的嚴峻環境下，結核病之防治仍需各級政府、民意機關、衛生單位、醫界、學界及社會團體合作參與，以建構有效率的結核病防治體系。

參考文獻

- 1.Center for Disease Control. Statistics of communicable diseases and surveillance report in Taiwan area, 2007. Taipei, Taiwan: Center for Disease Control, 2008.
2. World Health Organization. WHO report 2008: global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva: WHO, 2008.
3. Fang CT, Hung CC, Chang SC, et al. Pulmonary infection in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan. J Formos Med Assoc 2000; 99: 123-7.
4. World Health Organization. Tuberculosis care with TB-HIV co-management: Intergrated management of adolescent and adult illness.WHO/HTM/TB/2007.380. WHO/HTM/HIV/2007.01. Geneva: WHO, 2007.
5. Bai KJ, Chiang CY, Lee CN, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in Taiwan, 2002-2005. J Formos Med Assoc 2008; 107: 389-95.
6. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 10-5.
7. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 887-93.
8. Suo J. The status of anti-tuberculosis efforts in Taiwan. Taiwan Epidemiology Bulletin 2008; 24: 169-76.
9. 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.
10. World Health Organization. The stop TB strategy. WHO/HTM/TB/2006.368. Geneva: WHO, 2006.
11. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Four global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002-2007. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva: WHO, 2008.
12. Yu MC, Wu MH, Jou R. Extensively drug-resistant tuberculosis, Taiwan. Emerg Infect Dis 2008; 14: 849-50.
13. Lei YC, Yu MC, Chan PC, et al. The current status of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12(Suppl 2): 172.
- 14.Center for Disease Control. Notifiable communicable disease

2008. Taipei, Taiwan: Center for Disease Control, 2008.
15. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970; 20: 810-4.
 16. Shimao T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle* 1987; 68: 5-18.
 17. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Lancet* 1973; 1: 1331-8.
 18. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1976; 2: 1102-4.
 19. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. British Thoracic Association. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 460-2.
 20. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1339-42.
 21. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993; 270: 65-8.
 22. Lambregts-van Weezenbeek CS, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 455-9.
 23. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: WHO, 2008.
 24. Chiang CY, Hsu CJ, Huang RM, Lin TP, Luh KT. Antituberculosis drug resistance among retreatment tuberculosis patients in a referral center in Taipei. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 411-5.
 25. Liu CE, Chen CH, Hsiao JH, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 295-300.
 26. Su WJ, Lee PY, Yu KW, Perng RP. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients at a medical center in Taiwan. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 60: 21-7.
 27. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 748-56.
 28. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564-9.
 29. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility test (DST) of second-line antituberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.392. Geneva: WHO, 2008.
 30. Parsons LM, Somoskovi A, Urbanczik R, Salfinger M. Laboratory diagnostic aspects of drug resistant tuberculosis. *Front Biosci* 2004; 9: 2086-105.
 31. Garcia de Viedma D. Rapid detection of resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review discussing molecular approaches. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 349-59.
 32. Becerra MC, Freeman J, Bayona J, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 108-14.
 33. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-45.
 34. Migliori GB, Espinal M, Danilova ID, et al. Frequency of recurrence among MDR-TB cases 'successfully' treated with standardised short-course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 858-64.
 35. Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 980-5.
 36. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-32.
 37. World Health Organization. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2000.279. Geneva: WHO, 2000.
 38. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva: WHO, 2006.
 39. World Health Organization. The feasibility and efficiency of controlling MDR-TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation. 2005. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2005.357_3_eng.pdf.
 40. Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, Rich ML, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389-97.
 41. Center for Disease Control. Taiwan guidelines on TB diagnosis and treatment. 3rd ed. Taipei, Taiwan: Center for Disease Control, 2008.
 42. Su WJ. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) raises challenges in TB control in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 827-9.
 43. Yew WW, Kwan SY, Ma WK, Khin MA, Chau PY. In-vitro activity of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and its clinical efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 227-36.
 44. Tsukamura M. In vitro antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 348-51.
 45. Suo J, Yu MC, Lee CN, Chiang CY, Lin TP. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. *Chemotherapy* 1996; 42 Suppl 3: 20-3; discussion 30-3.
 46. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000; 117: 744-51.
 47. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345: 170-4.
 48. Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003; 124: 1476-81.

49. Sullivan EA, Kreiswirth BN, Palumbo L, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995; 345: 1148-50.
50. Ginsburg AS, Woolwine SC, Hooper N, et al. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *N Engl J Med* 2003; 349: 1977-8.
51. Sterling TR. The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1396-400.
52. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility test (DST) of second-line antituberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.342. Geneva: WHO, 2008.
53. Dong Y, Xu C, Zhao X, Domagala J, Drlica K. Fluoroquinolone action against mycobacteria: effects of C-8 substituents on growth, survival, and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2978-84.
54. Lounis N, Ji B, Truffot-Pernot C, Grosset J. Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice? *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 607-10.
55. Zhao BY, Pine R, Domagala J, Drlica K. Fluoroquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 661-6.
56. Yew WW, Leung CC. Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007. *Respirology* 2008; 13: 21-46.
57. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 623-5.
58. Pomerantz M, Brown JM. Surgery in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 123-30.
59. Laloo UG, Naidoo R, Ambaram A. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 179-85.
60. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 576-80.
61. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-9.
62. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
63. World Health Organization. WHO tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179. Geneva: WHO, 1994.
64. Hsu BC, Lo HY, Lee CY, et al. Preliminary evaluation of Taiwan's tuberculosis DOTS strategy. *Taiwan Epidemiology Bulletin* 2008; 24: 184-203.

Multidrug-Resistant Tuberculosis

Han-Lin Hsu¹, Kuan-Jen Bai¹, Shian-Jiun Lin¹, Chun-Nin Lee², and Ming-Chih Yu¹

¹*Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital;*

²*Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital*

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is defined by bacillary resistant to at least isoniazid and rifampicin in vitro. Although a great diversity of reasons accounting for MDR-TB, poor treatment adherence of patient or inappropriate prescription of physicians are still the major causes. Implementation of DOTS (directly observed therapy, short-course) could decrease incidence of MDR-TB. For MDR-TB, prevention is best strategy. Besides, implantation of DOTS-plus also could increase cure rate. To build efficacious framework system for managing tuberculosis is an important issue to prevent and treat MDR-TB. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 524-531)