

# 多重抗藥性結核病之現況

楊文達 黃丞正

衛生福利部台中醫院 結核病科、內科

## 摘要

多重抗藥性結核病 (Multi-Drug Resistant Tuberculosis; MDR-TB) 以往多因結核個案未遵照醫囑規則服藥或醫師用藥不當而產生，近年來社區內感染已成為病人來源的另一個隱憂。根據世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 統計，近年全球多重抗藥性結核病佔年度新發生結核個案的比率有下降趨勢，顯示全球在多重抗藥性結核病的防治努力已見初步成效，但世界衛生組織估計 2011 年仍有 22 萬至 40 萬 MDR-TB 新個案產生。由於 MDR-TB 的傳染期長，平均治療時間需 18-24 個月，治療花費及死亡率較高，多重抗藥性結核病仍然是全球重要的公共衛生與經濟議題。由於多重抗藥性結核病在診斷、治療與藥物副作用處理的複雜性，經驗不足的醫師容易因使用不適當的治療處方，製造抗菌譜更廣的泛抗藥性結核病 (Extreme-Drug Resistant Tuberculosis; XDR-TB)，世界衛生組織及國際抗癆暨肺病聯盟 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; IUATLD) 均建議將抗藥性結核個案轉介給對 MDR-TB 治療有經驗的專家或治療團隊做整體性的評估。MDR-TB 的治療除了強調健全的處方內容外，更強調要在直接觀察治療 (Directly Observed Therapy; DOT) 下按規服藥的重要性，如何透過醫療機構與公共衛生系統協調合作，提升 MDR-TB 診斷品質、治療及管理的效率，實為每個國家及全球結核病防治計劃的重點工作。

**關鍵詞：**多重抗藥性結核病 (Multi-Drug resistant Tuberculosis; MDR-TB)  
直接觀察治療 (Directly Observed Therapy; DOT)  
藥物敏感性試驗 (Drug Susceptibility Testing; DST)

## 前言

抗藥性結核病 (Drug-resistant tuberculosis; DR-TB) 產生的原因有兩個主要來源；如因接受抗結核藥物治療大於 30 天以上，導致體內原先對一線抗結核藥物全部敏感的菌株 (Susceptible strain) 轉變成抗藥性菌株，稱之為獲得性抗藥 (Acquired resistance)，這種情形包括治療到第

五個月痰液結核菌抹片或培養尚未陰轉的失敗 (treatment failure) 個案，或治療過程中曾中斷服藥超過兩個月以上的失落 (defaulted) 個案，及曾經完成 1 次以上療程 (傳染病追蹤管理系統已銷案)，再復發 (relapsed case) 的個案。獲得性抗藥可歸咎於醫療服務端 (不當處方)、藥物 (品質或供應) 端及病人 (遵醫性不佳或共病) 等人為因素。這些抗藥性結核病人，如經由飛沫傳染

給周遭的親密接觸者，潛伏感染者一旦發病即成為抗藥性結核病新病例(new case)，因過去從未使用過抗結核藥物，稱之為原發性抗藥性結核病(Primary drug-resistant tuberculosis)<sup>1</sup>。

抗藥性結核病人依據其體內結核菌株在藥物敏感性試驗(Drug Susceptibility Testing; DST)所呈現的抗藥菌譜，可區分為(1).單一抗藥結核病(Mono-resistant TB): 只對一種抗結核藥物產生抗藥(2).多抗藥性結核病(Poly-resistant TB): 對一種以上抗結核藥物產生抗藥，但排除同時對Isoniazid (INH)及Rifampin (RIF)兩種藥物產生抗藥的病例(3).多重抗藥性結核病(MDR-TB): 至少對INH及RIF兩種(含以上)抗結核藥物產生抗藥，(4).泛抗藥性結核病(XDR-TB)，除符合MDR-TB定義，加上同時對任一Fluoroquinolone (FQ)類藥物及任一第二線抗結核注射藥物(Kanamycin、Capreomycin、Amikacin)產生抗藥性<sup>1</sup>。

MDR-TB因同時對兩種最有效一線抗結核藥物產生抗藥性，不僅治療時間需延長到痰液結核菌培養轉陰後18個月以上，且第一階段加強期(intensive phase)需接受6個月，或持續到痰液培養陰轉後4個月的注射針劑治療。充分挑戰病人及治療團隊的合作與毅力。抗藥菌譜更廣的XDR-TB，連第二線抗結核補充治療主要救援藥物(FQ)及任一第二線針劑產生抗藥，治療成效更令人擔憂！XDR-TB曾在愛滋病盛行率較高的非洲地區造成死亡率極高的群聚感染<sup>2</sup>。相信如無法更積極有效管理後線抗結核藥物，XDR-TB絕不是結核病治療的最後殘局，恐怕有令群醫束手無策的全抗藥性(Pan-resistant)超級菌株被誘導出來。

## 全球MDR-TB流行概況

在2010年頒佈的2008年全球結核病監測報告中，新診斷MDR-TB個案約佔全球結核病新病例的3.6%，其中XDR-TB大約佔MDR-TB病人中的5.4%，部分東歐及中亞地區國家，XDR-TB比例竟然超過10%。<sup>3</sup>

2011年針對135個國家或地區所做的持續性MDR-TB監測(其中只有63個國家例行

性實施DST)顯示，全球預估約31萬新發生MDR-TB個案，約佔當年全球預估結核病新病例(約870萬)的3.56%，和2008年差不多。雖然MDR-TB個案總數隨著全球結核病新個案數減少也有減少的趨勢，但資料指出XDR-TB個案佔MDR-TB病人的9%，反而有攀升的趨勢<sup>4</sup>，反映出二線抗結核注射針劑及FQ類藥物在MDR-TB或其他感染症治療，因使用不當或過度使用已產生獲得性抗藥是不爭的事實。

以全球MDR-TB個案分佈概況來說，中國大陸及印度個案數合計超過全球半數以上。中國大陸每年至少有十萬名MDR-TB新病例，佔中國大陸新發病結核病個案總數的5.7%，過去曾接受抗結核藥物治療的復發個案其中MDR-TB佔25.6%，在俄羅斯聯邦西北地區這類個案約佔五成<sup>3</sup>，凸顯出這些國家與地區在初次結核病治療管理與預防社區感染(原發性抗藥病例數激增)均出現嚴重缺失。

反觀台灣在2010及2012年疾病管制局官方統計報告指出<sup>5-6</sup>，台灣結核新病例中僅約1%為MDR-TB，在再治療個案中僅6.3%及7%診斷為MDR-TB，與這幾年落實都治治療(DOTs)成效有一定關係。

## 全球MDR-TB防治概況

### 一、MDR-TB防治經費

2009年5月世界健康大會(World Health Assembly; WHA)極力呼籲會員國儘速制定MDR-TB及XDR-TB的診斷及治療計畫。雖然治療單一MDR-TB的藥費比無抗藥性TB高上50至200倍，整體的照護費也高出10倍以上(在美國治療一位MDR-TB約需花費9萬美元，最高可達20萬美元)<sup>7</sup>，但相對於減少傳染或恢復病人的生產力所帶來的整體利益仍是符合經濟效益的<sup>8</sup>。截至2009年10月，全球MDR-TB負擔最重的27個國家中有20個國家已將MDR-TB納入國家結核病防治計畫。

根據2006年至2015年全球結核病防治合作計畫(Stop TB Partnership's Global Plan to Stop TB)推估在2010年至2015年間27個MDR-TB負擔最重的國家預估約130萬個新案產生，治

療花費估需162億美元，但這些國家於2010年的MDR-TB防治資金水位卻不到5億美元<sup>3</sup>。體制外最大的資金來源-The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria在2002年和2009年間雖已資助28個國家接近3萬個MDR-TB病例超過4億美元。相較於全球挹注在愛滋病防治的經費實有如天壤之別！如要達到現階段和未來的MDR-TB防治需求，積極動員國家和國際資源是迫切需要的。

## 二、全球MDR-TB篩檢概況

如何提升MDR-TB診斷所需的DST總檢量與普及率，是所有國家面臨的首要挑戰。於2011年在36個TB及MDR-TB負擔最重的國家中僅有17個國家達到每五百萬人口設置一座能執行結核菌培養、鑑定、抗結核藥物DST實驗室的標準，同時全球僅約6萬例MDR-TB（只佔估計數的五分之一）被篩檢出來<sup>4</sup>！充分反映出這些國家因缺乏提升實驗室基礎建設的資金，使得結核菌實驗室執行容量受到極大的限制！

## 三、全球MDR-TB治療執行概況

在MDR-TB治療方面，高所得國家可提供MDR-TB患者較高品質的照護，低所得的國家資源相對不足。所幸，低所得的國家仍可透過Green Light Committee以協商採購提供低成本但符合國際標準的治療藥物。自2000年起已在70個國家和區域協助超過63,000個MDR-TB個案接受治療，但在2008年，仍僅約1% MDR-TB個案納入該委員會的治療計畫<sup>3</sup>。

台灣疾管局鑑於2007年全國400多位MDR-TB病人分散於各醫療院所（大都未具備治療此類病人能力與意願），自2007年5月1日起，提供資源於全國6區，共有5個專門的、集中的治療團隊，組成台灣「多重抗藥性結核病醫療照護體系」（Taiwan MDR-TB Consortium; TMTC）。為掌握時效，同年7月修正「傳染病防治法」，將MDR-TB納入第二類法定傳染病。醫院結核檢驗室依DST結果發現MDR-TB或XDR-TB，將DST登錄到「中央傳染病追蹤管理系統」，經縣市衛生局協助由醫院將菌株送

到疾管局研檢中心（昆陽實驗室），經Genotype分子快篩複驗確認對INH及RIF同時抗藥，即轉知疾管局各分局於24小時內到中央傳染病追蹤管理系統完成身分註記並通知地方衛生局及TMTC，再由衛生局協助醫院轉介個案到TMTC專責醫院。TMTC除申請由疾管局免費提供的第二線及第三線抗結核藥物，免費門診及住院醫療照護及必要時提供營養與交通費補助外，更重要的自聘關懷員或與衛生局關懷員合作，執行收案個案每週五日，每日兩次的進階都治（DOTS-plus）治療<sup>9</sup>。截至2012年底，約1000例MDR-TB個案進入照護體系，涵蓋率大於90%，成效斐然！

## 四、全球MDR-TB治療成果概況

在治療成果方面，2009年，來自117個國家超過2萬5千名個案治療成功率約44%至58%，（平均48%），死亡率約12%~18%。<sup>3</sup>反觀國內自2007年5月起至2011年第1季為止，收案滿24個月個案總計428位，治療成功率達78%。（台灣疾病管制局未發佈資料）。有關XDR-TB的治療結果，來自非洲、歐洲及韓國的報告顯示約只有33%治療成功率，如有機會配合外科手術治療成功率可達五成<sup>10</sup>。

## 產生MDR-TB的危險因子

除廣泛空洞性肺結核蘊含非常大量的結核菌，否則因自然突變產生抗藥性的機會非常少見！因過去不適當的抗結核藥物治療篩檢出抗藥性菌株是過去MDR-TB產生的主因<sup>11</sup>。近年來，許多國家（包括台灣）發現在社區或醫院被MDR-TB病人感染後發病的原發性MDR-TB新個案已成為MDR-TB主要來源。

過去曾經接受大於一個月抗結核藥物治療是被公認與抗藥性產生最相關的危險因子<sup>4,12-16</sup>。在2012年，世界衛生組織統計復發個案族群中，診斷為MDR-TB的機率是20%，為結核病新案（未治療過）發現MDR-TB比率的5.5倍<sup>4</sup>。孟加拉的經驗，失落再治療個案中3%為MDR-TB，經一次治療失敗再治個案有58%，經兩次以上治療失敗再治個案高達91%為MDR-TB<sup>3</sup>。秘魯



的報告顯示治療失敗個案產生MDR-TB的機率高達88%-94%<sup>17-18</sup>。台灣過去慢性病防治局的經驗顯示，復發、失落、治療失敗個案中，成為MDR-TB的機率分別為13%、19%及67%<sup>19</sup>。以上充分說明MDR-TB的產生和曾經接受過抗結核藥物有相當密切的關連。

除了上述源自過去醫療所產生的抗藥性風險外，曾旅行或居住在MDR-TB高風險地區的結核病患者<sup>20-22</sup>、家中曾有抗藥性結核病患者、從事結核病照護相關醫護人員、遊民及酗酒者也是抗藥性結核病的高風險族群<sup>23-25</sup>。

至於愛滋病是否也是MDR-TB的危險因子？相關資料不多，部份報告認為MDR-TB和愛滋病並無顯著關係<sup>14,24,26</sup>，但來自東歐國家及撒哈拉沙漠以南非洲國家的資料，仍都支持兩者之間有顯著的關聯<sup>13,27-28</sup>，因此目前二者之間的關係仍無法驟下結論。

## 多重抗藥性結核病的診斷與治療

### 一、抗藥性的診斷

藥物敏感性試驗為傳統診斷抗藥性菌株的方法。其中較常被運用的方法有三種：(1). 絕對濃度法(Absolute concentration method；決定MIC)，(2). 抗藥比率法(Resistance ratio method)，(3). 比例法(Proportion Method)，後者使用最為廣泛<sup>29</sup>。上述三種傳統使用固態培養基的藥物敏感試驗，需花費3到4個星期甚至更久的觀察期<sup>29-30</sup>，易造成診斷及治療上的延誤。最近幾年較新且快速的分子檢驗技術包括DNA定序(sequencing)、DNA固相雜交技術(Solid-phase hybridization techniques)<sup>31-32</sup>、DNA微陣列(Microarrays)<sup>33</sup>、即時聚合酶鏈鎖反應(real-time PCR)<sup>34</sup>。分子檢驗法所需耗費的時間僅需2至3天，其原理是利用DNA核酸放大檢驗技術偵測結核菌產生抗藥相關基因片段<sup>35-38</sup>。其他快速檢驗抗藥性的方法還有顯微鏡下直接觀察藥物敏感性測驗(MODS)<sup>39</sup>、基嗜菌體比色法(Colorimetric phage-based assay)<sup>40</sup>、硝酸鹽還原酶分析(Nitrate reductase assay)<sup>41</sup>。目前最被廣泛使用的方法是real time PCR。

由於不同檢驗單位在人員素質、技術、環

境、材料上的些微差異，都有可能造成檢驗結果的不同，因此，藥物敏感性試驗報告仍需配合病人過去治療病史、用藥記錄及是否與抗藥性個案接觸史等進行綜合評估，才不會影響病人接適當處方的權益。

### 二、多重抗藥性結核病的治療

#### (一) 藥物處方的建立

治療時使用足夠種類有效抗結核藥物，避免製造新的抗藥菌株被視為最高指導原則。依目前治療準則建議，最好同時合併4種到6種確認有效或以前從未接觸過的抗結核藥物<sup>29</sup>。

建構處方的第一步是參考DST報告，保留第一線抗結核藥物中仍具敏感性的藥物(如Pyrazinamide; PZA、Ethambutol; EMB)，同時納入FQ和第二線抗結核注射藥物(Kanamycin、Capreomycin、Amikacin)，過去研究報告指出FQ能顯著提高治療成功率<sup>42</sup>，或縮短治療的時間至12個月<sup>43-44</sup>，堪稱是MDR-TB治療最被推崇的藥物。如無法湊齊4種以上有效藥物，第二步考慮加上1-3種第二線口服抗結核藥物(Cycloserine、Ethionamide或Prothionamide或Para-aminosalicylic acid; PAS)，如因抗藥性或無法忍受的副作用無法達到4種以上有效藥物，第三步會考慮療效尚未明確的第三線的抗結核藥物(Clofazimine、Linezolid、Imipenem、Macrolides、Amoxicillin/clavulanate、High-dose INH)，這些藥物在體外試驗對結核菌生長有抑制效果，但在臨床使用報告仍少。在病灶範圍分佈較廣或合併有空洞重度肺結核病人，建議能將確認有效藥物加到6種。

#### (二) 服藥治療時間

依目前MDR-TB診治指引建議，治療期程至少需持續到痰液結核菌培養轉為陰性後18個月<sup>29</sup>，對於胸部X光有重度浸潤併空洞患者<sup>43</sup>、合併糖尿病<sup>45</sup>、合併HIV<sup>46</sup>等情況，建議將治療時間延長至痰液結核菌培養轉陰後24個月或更久。在XDR-TB的治療因所使用的治療藥物殺菌效能較差，治療期程建議延長<sup>47</sup>。

#### (三) 藥物副作用監測

MDR-TB的治療除一線藥物PZA及EMB

可能的副作用以外，第二線及第三線抗結核藥物產生的副作用更為常見，簡要歸納如下：PZA 可能造成肝炎、高尿酸血症、皮膚過敏、腸胃功能障礙(如噁心、嘔吐、腹瀉)。EMB 除可能造成皮膚過敏外，球後視神經炎導致視力減退是最令人擔心，使用一個月 EMB 發生率約為 0.07%<sup>48</sup>。FQ 可引起頭暈、頭痛、腸胃道功能障礙，少數個案可能產生心臟傳導障礙(QT 段延長)、關節疼痛或肌腱損傷(總發生率約 9.9%)<sup>49-50</sup>。注射針劑會引起腎功能損傷(使用 8-24 週總發生率約為 15%)、第 8 對腦神經病變(發生率約為 37%)及前庭病變(發生率約為 9%)<sup>51</sup>。Cycloserine 則容易引起中樞神經病變及憂鬱<sup>52</sup>。PAS 容易引起腸胃道副作用(發生率約 46.3%)及甲狀腺功能低下(發生率約 17.2%，與 Ethionamide 併用時發生率更高，國外報告達 40%)。Ethionamide 除曾發生甲狀腺功能低下的案例<sup>53</sup>，亦可引起中樞及周邊神經的損害<sup>54-55</sup>。使用 Clofazimine 會讓皮膚變古銅色或變黑、腸胃功能障礙、光敏感症<sup>56</sup>，使用 Linezolid 易引起周邊神經病變及貧血<sup>57-58</sup>，Imipenem 和 Amoxicillin/Clavulanate 引起腸胃功能障礙及皮膚過敏<sup>29,59</sup>。MDR-TB 治療產生之腸胃副作用常令病人無法忍受，一般而言，在 MDR-TB 治療過程中約有 30% 的個案會因為嚴重藥物副作用而改變用藥內容<sup>60</sup>，因此持續監測並及時處理藥物副作用，可減少治療中斷或失敗的風險。

#### (四) 外科手術輔助治療

某研究指出藥物配合手術輔助治療，治療成功率可提升至 90%<sup>61</sup>。外科手術介入能提高痰液結核菌培養陰轉率<sup>62-64</sup>及縮短陰轉時間<sup>29</sup>。通常外科手術建議使用在抗藥種類太多，預期單獨藥物治療有高失敗風險時<sup>62,65</sup>，藥物治療 4 至 6 個月後，痰液結核菌培養仍為陽性時<sup>29</sup>，且最好肺部空洞性病灶侷限在少數肺葉(可做 lobectomy)或單側的肺部(可做 pneumonectomy)的病人，基於手術風險考量，必要時可分次手術。術前胸部電腦斷層評估切除範圍及風險(如大血管沾黏)，及必要時加上肺功能檢查有助於術後呼吸衰竭風險評估，術前建議先使用三個月藥物治療以降低肺部空洞細菌量<sup>65</sup>，且要確認

術後尚有足夠的有效藥物可供術後剩餘病灶的治療。一般而言手術治療後，仍須接受藥物治療至痰液培養轉陰後 18 個月，不能因手術治療而縮短療程。

### 三、個案管理

由於 MDR-TB 的治療時間漫長、後線抗結核藥物較易產生副作用，容易降低病人服藥的意願與順從性，甚至引起病人逃避，造成治療中斷<sup>66</sup>。MDR-TB 個案若因治療中斷或失敗，將轉變為更難應付的 XDR-TB<sup>67</sup>，甚至製造出無藥可醫的慢性病人(Chronic case)，若在加強治療期中斷治療，可造成死亡率上升<sup>68</sup>，凸顯出個案管理在 MDR-TB 的治療扮演何等重要的角色。

目前認定最好的管理方法仍為直接觀察治療(Directly observed therapy; DOT)<sup>69</sup>；簡稱“都治”，由關懷員配合抗結核藥物服藥頻率(通常每日兩次，每週五天)，親自至個案指定地點，遵循「送藥到手、服藥入口、吃完再走」3 步驟，確保病人規則服下每一顆藥及針劑注射。透過每日關懷並觀察是否有藥物副作用產生，必要時及早回診處理病人不適感，可改善病患配合治療意願。由於結核病具傳染性，加上社會普遍對於結核病的認知不足，結核個案易受社會、朋友或家庭排擠，透過治療團隊介入可提供情緒、社交、營養等方面的支持，不僅協助病人本身，也提供家庭成員正確結核病防治概念，以夥伴關係協助病患完成漫長治療。雖然都治有較好的治療成效<sup>70-71</sup>，但需耗費大量的人力及資源，台灣 TMTC 落實都治治療，甚至以車隊提供到府注射服務，或不得已時短暫使用 3G 手機執行間接觀察治療，獲得傲視國際的低失落率(2%)與高成功率(82%)<sup>72</sup>良好成效。

### 四、多重抗藥結核病治療新藥展望

由於 MDR 及 XDR-TB 的出現，凸顯出有效治療藥物的不足，驅使研發新藥的動能。截至 2011 年止進入一期臨床測試的藥物包含 PNU100480 (Linezolid 衍生物)、AZD5847 等蛋白質合成抑制劑及 SQ109 (EMB 衍生物)細胞壁合成抑制劑，在二期試驗的包含 OPC67683、

PA824等細胞壁合成抑制劑、TMC207三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate; ATP)合成抑制劑及Sudoterp(目前未知作用機轉)等,進入三期試驗的包含Moxifloxacin及Gatifloxacin等DNA旋轉酶抑制劑<sup>73</sup>,其中Moxifloxacin已被證實其抗菌效果並廣泛應用於臨床上,而目前最受期待的新興藥物為TMC207及PA-824。

研究指出TMC207殺菌效果的作用時間雖不如INH及RMP來得快速<sup>74</sup>,但在MDR-TB標準治療處方中加入TMC207能縮短痰液培養陰轉時間<sup>75</sup>,在老鼠動物實驗中每週服用一次TMC207-Rifapentine-PZA組合療法比每週服用五次標準結核病處方(INH-RMP-PZA)更具抗結核活性,證明TMC207對結核菌的抗菌能力<sup>76</sup>。國內目前已有MDR-TB困難個案經報備以專案申請TMC207治療中。而PA-824在老鼠動物實驗中也被證實能提高RMP和PZA的抗菌活性<sup>77</sup>,較傳統處方更快治癒結核病<sup>78</sup>,另PA-824也是抗結核藥物中首被證實能有效殺死處於非複製繁殖狀態下之結核菌<sup>79</sup>,顯示此二種藥物有潛力發展出縮短療程治療處方。

在縮短治療期程研究上,於治療期間全程使用Gatifloxacin、Clofazimine、EMB、PZA並於治療加強期加上Prothionamide、Kanamycin、high-dose INH等藥物能有效縮短MDR-TB療程至9-12個月,並達到80~90%的高治療成功率<sup>80</sup>,後續復發機率仍須持續追蹤研究。

## 結語

綜觀MDR-TB的治療牽涉到有效處方的建置、藥物交互作用及副作用的監測,在治療過程中,定期觀察胸部X光的變化(治療加強期建議每月一次X光檢查,其餘時間建議3-6個月一次),定期執行痰液結核菌染色及培養檢查及必要時外科手術介入等複雜處置。國內外有關抗藥性結核病診治指引,都建議將MDR-TB及抗藥性結核個案轉介至有經驗的結核病專家或專責治療機構(在台灣指TMTC)。

MDR-TB對全球結核病防治是一大挑戰。目前全球幾個高發病國家在抗藥性結核病的快速診斷、治療及管理上皆有其難以突破的障

礙。如何推廣更快速準確的檢驗技術、提高結核檢驗室DST容量、研發更有效的藥物、規劃更有效率的管理模式,實為當前全球多重抗藥性結核病防治的重要議題。

## 參考文獻

1. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-Emergency update 2008. World Health Organization 2008; 19-25.
2. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-80.
3. World Health Organization. Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB):2010 Global Reports on Surveillance and Response. World Health Organization 2010; 1-3.
4. World Health Organization. Global TB Report 2012. World Health Organization 2012; 41-2.
5. Centers for Disease Control Department of Health, R.O.C. (Taiwan). Taiwan Tuberculosis Control Report 2010. In: Chang FY, eds. Taipei: Government publish store. 2010; I-II.
6. Centers for Disease Control Department of Health, R.O.C. (Taiwan). Taiwan Tuberculosis Control Report 2012. In: Chang FY, eds. Taipei: Government publish store. 2012; I-III.
7. Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN. Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1012-6.
8. Harper C. Tuberculosis, a neglected opportunity?. *Nat Med* 2007; 13: 309-312.
9. 行政院衛生署疾病管制局。結核病防治工作手冊。二版。台北:行政院衛生署疾病管制局, 2009; 257-73。
10. Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Resp Crit Care* 2008; 178: 1075-82.
11. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970; 20: 810-4.
12. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10-15.
13. Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in republic of georgia: A population based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 68-73.
14. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158-63.
15. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194: 479-85.
16. Trebucq A, Anagonou S, Gninafon M, Lambregts K, Boulahbal F. Prevalence of primary and acquired resistance of *mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drug in Benin after 12 years of short-course chemotherapy. *Int J*



- Tuberc Lung Dis 1999; 3: 466-70.
17. Casal M, Vaquero M, Rinder H, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist* 2005; 11: 62-7.
  18. Saravia JC, Appleton SC, Rich ML, Sarria TM Bayona J, Becerra MC. Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 421-9.
  19. Becerra MC, Freeman J, Bayona J, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify persons with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 108-14.
  20. 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.
  21. Law WS, Yew WW, Chiu Leung C, et al. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1065-70.
  22. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax* 2010; 65: 310-4.
  23. Clark CM, Li J, Driver CR, Munsiff SS. Risk factor for drug-resistant tuberculosis among non-US-born person in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 964-9.
  24. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Pérez JL. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 325-30.
  25. Ruddy M, Balababanova Y, Graham C, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison prisoners with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005; 60: 130-5.
  26. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov ES, Danilova ID, Kourbatova EV. Risk factor associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 46-53.
  27. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS ONE* 2009; 4: e5561.
  28. Reid A, Scano F, Getahun H, et al. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care, and support: the role of TB/HIV collaboration. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 483-95.
  29. Francis J Curry National Tuberculosis Center. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. In: Loeffler AM, eds. 2nd ed. San Francisco: California Department of Public Health and the University of California 2008; 25-27, 31-39, 60-72, 49.
  30. Yagui M, Perales MT, Asencios L, et al. Timely diagnosis of MDR-TB under program conditions: is rapid drug susceptibility testing sufficient?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 838-43.
  31. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 787-92.
  32. Evans J, Stead MC, Nicol MP, Segal H. Rapid genotype assays to identify drug-resistant mycobacterium tuberculosis in South Africa. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 11-6.
  33. Gryadunov D, Mikhailovich V, Lapa S, et al. Evaluation of hybridization on oligonucleotide microarrays for analysis of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 531-9.
  34. Lin SYG, Probert W, Lo M, Desmond E. Rapid detection of isoniazid and rifampin resistance mutation in mycobacterium tuberculosis complex from cultures or smear-positive sputa by use of molecular beacons. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4204-8.
  35. Wada T, Maeda S, Tamaru A, Lmai S, Hase A, Kobayashi K. Dual-probe assay for rapid detection of drug-resistant mycobacterium tuberculosis by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004; 45: 5277-85.
  36. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. *Lancet* 1993; 341: 647-51.
  37. Mikhailovich V, Lapa S, Gryadunov D, et al. Identification of rifampin-resistant mycobacterium tuberculosis strains by hybridization, PCR, and ligase detection reaction on oligonucleotide microchips. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2531-40.
  38. Herrera-León L, Molina T, Saíz P, Saez-Nieto JA, Jimenez MS. New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 144-7.
  39. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006; 355: 1539-50.
  40. McNERNEY R, Mallard K, Urassa HMR, et al. Colorimetric phage-based assay for detection of rifampicin resistant mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1330-2.
  41. Martin A, Cuvillos-Ruiz A, Von Groll A, Del-Portillo P, Portaels F, Palomoni JC. Nitrate reductase assay for the rapid detection of pyrazinamide resistance in mycobacterium tuberculosis using nicotinamide. *J Antimicrob Chemother* 2008; 6: 123-7.
  42. Maranetra KN. Quinolones and Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Chemotherapy* 1999; 45: 12-8.
  43. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimen. *Chest* 2000; 117: 744-51.
  44. Perez-Guzman C, Vargaz MH, Martinez-Rossier LA, Torres-Cruz A, Villarreal-Velardw H. Results of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1102-9.
  45. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 737-46.
  46. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Resp Crit Care* 2007; 175: 1199-206.
  47. Migliori GB, Lange C, Girardi R, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis cases.

- Eur Respir J 2008; 31: 1155-9.
48. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-7.
  49. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1314-20.
  50. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 352-64.
  51. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1538-44.
  52. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 648-55.
  53. Drucker D, Eggo MC, Salit IE, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 100: 837-9.
  54. Lansdown FS, Beran M, Litwak T. Psychotoxic reaction during ethionamide therapy. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 1053-5.
  55. Poole GW, Schneeweiss, J. Peripheral neuropathy due to ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 890-2.
  56. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: A review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 241-7.
  57. Von-der-lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *J Infect* 2006; 52: 92-6.
  58. Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, Jacqueline G, Harkin T, Rom WN. Case series report of a Linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis. *Chest* 2008; 134: 187-92.
  59. Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 916-29.
  60. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382-4.
  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. Chiang CY, Yu MC, Bai KJ, Suo J, Lin TP, Lee YC. Pulmonary resection in the treatment of patients with Pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 272-7.
  63. Somocurico JC, Sotomayor A, Shin S, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007; 62: 416-21.
  64. Dravinec G, Gain KP, Holtz TH, Riekstina V, Leimane V, Zaleskis R. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 180-3.
  65. 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: 623-25.
  66. Matteelli A, Migliori GB, Cirillo D, Centis R, Girard E, Raviglioni M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis: epidemiology and control. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 857-71.
  67. Jeon CY, Hwang SH, Min JH, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in south korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 42-9.
  68. Nahid P, Jarlsberg LG, Rudoy I, et al. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 1-7.
  69. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003343
  70. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 153-61.
  71. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 561-6.
  72. Chan PC, Huang SH, Yu MC, et al. Effectiveness of a Government-Organized and Hospital-Initiated Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients-A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE* 2013; 8: e57719
  73. Koul A, Arnoult E, Lounis N, et al. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. *Nature* 2011; 469: 483-90.
  74. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2831-5.
  75. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2397-405.
  76. Veziris N, Ibrahim M, Lounis N, et al. A once-weekly R207910-containing regimen exceed activity of the standard daily regimen in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 75-9.
  77. Tasneen R, Tyagi S, Williams K, Grosset J, Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3664-8.
  78. Nuermberger E, Tyagi S, Tasneen R, et al. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1522-4.
  79. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, et al. PA-824 kills nonreplicating mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science* 2008; 179: 75-9.
  80. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684-92.



# Multi-Drug Resistant Tuberculosis: the Current View

Wen-Ta Yang, and Chen-Cheng Huang

*Taichung Hospital Department of Health, Taichung, Executive Yuan, Taiwan*

The majority of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) cases are arising from mismanagement in a previous treatment episode. However, increasing proportion of new cases from transmission of drug-resistant strains among previously untreated patients had provided equal contribution to MDR-TB occurrence recently. According to WHO reports in 2011, the proportion of MDR-TB among new TB cases appears to be declining in recent years. It indicated that MDR-TB prevention programs implemented worldwide are gaining positive response. Nonetheless, there were still an estimated 220,000–400,000 new MDR-TB cases reported worldwide in 2011. Due to the facts of longer treatment course (at least 18 months after sputum culture conversion), longer communicable duration, high mortality rate in resource limited countries and high expense of treatment cost, MDR-TB remains a significant public health and economic issue globally. In general, the complexity of diagnosis and treatment in MDR-TB patients are highly dependent on the physicians' experience. The amateur physicians are prone to delay early detection of MDR-TB and initiate improper management, inadequate regimen may further broaden the resistance scope to produce XDR-TB. Therefore, earlier transference of suspicious drug-resistant patient to experienced physician or consortium is highly recommended by global TB guidelines. Moreover, successful treatment of MDR-TB are highly depend not only on a sound regimen but also on the delivery of medication consistent with workable DOT (Directly Observed Therapy). Therefore, Scaling up the quality and efficiency of MDR-TB diagnosis, treatment and case management are of paramount priority at the country level for prevention and control of MDR-TB. (*J Intern Med* Taiwan 2013; 24: 357-365)