

# 書寫臺灣結核病檢驗維新之關鍵人物

台灣微生物學會理事 周如文博士

叔本華是德國哲學家，是唯意志論創始人，他比喻人生的階段像一件刺繡，前半生是刺繡的正面，後半生則是反面。反面盤根錯節雖不如正面精緻漂亮，但若能梳理出繡線如何編織成為正面的脈絡，會更具深邃啟發性。臺灣結核病的檢驗自疾病管制局 / 署 ( 簡稱疾管局 / 署 ) 結核病中央參考實驗室設置後，其發揮承先啟後之功能任務，表面上已完成的變革成效若揭，然而若非背後眾志成城的一群有心人，則無法盡其功。謹以此文簡記背後參與實驗室各階段任務中關鍵的人物。

## 背景

結核病 (tuberculosis) 在人類藝術、文化與歷史上留有許多痕跡，此病是因為感染結核菌群 (Mycobacterium tuberculosis complex) 所造成。細菌學檢驗結果是確診的依據，協助醫師臨床診療及讓結核病整體防治有科學性的證據。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的「終止結核病夥伴 (Stop TB Partnership)」的全球實驗室倡議 (Global laboratory Initiative) 組織及國際抗癆聯盟等，持續推動及強化結核病檢驗架構及量能，驅動及啟發臺灣整體結核病檢驗的發展。為因應臺灣結核病及抗藥性結核病的負擔，

防治計畫及實施策略，必須包含完整的結核病檢驗網及嶄新技能，以提供具可近性、優質化及專業化服務，提升防疫效能。

## 參考實驗室擘劃期 —— 他山之石：考察與研習

作家 Thomas Carlyle 曾說「走到你能看到最遠之處，當你到達那裡，你將能看到更遠。(Go as far as you can see; when you get there you'll be able to see further.)」。為了有更開放的襟懷擘劃結核病檢驗事宜，決定先尋求他山之石。

2001年筆者參加美國生物安全會議，由 Jonathan Y. Richmond 博士等專家瞭解新興疾病、實驗室設計維持與使用、生物安全、危險風險評鑑、個人防護及相關法規結相互協定等議題，奠定相關生安知能基礎，運用至結核病實驗室軟硬體實務上。2002年7月始，爭取由衛生署推薦至世界公認為一流熱帶醫學與傳染病與公衛研究中心，進行分枝桿菌檢驗及品質監測與評估系統之研習與交流：比利時熱帶醫學研究所 (Prince Leopold Institute of Tropical Medicine, ITM) 分枝桿菌部門 (Mycobacteriology unit) 是 WHO 跨

國參考實驗室協調中心，是比利時國家參考實驗室，執行結核桿菌及非結核分枝桿菌之鑑定、藥物敏感性試驗及提供標準化品管測試服務；更是WHO 跨國標準參考實驗室，負責協調全球抗藥性結核桿菌監測任務，尤其是針對全球未開發及開發中國家提供結核病相關諮詢與指導。經 Françoise Portaels 教授、Armand Van Deun 教授、Leen Rigout 教授等人啟迪筆者如何擘劃結核病檢驗、治療及研究，在公衛防治、健康一體及全球健康的思維，亦奠定長期合作根基；另至荷蘭國立公共衛生暨環境保護研究院 (National Institute of Public Health and the Environmental Protection) 的 Dick van Soolingen 教授是結核病分子流行病學研究先驅，使筆者認知基因基因體分析在疾病追蹤及控制的關鍵，菌株收集完整性及資料庫建置是結核病防治根基。其與荷蘭皇家防癆基金會 (KNCV) 結核病基金會 (foundation) 有定期會議機制，跨單位互信互重密切合作；後續至英國健康保護署 (Health Protection Agency) WHO-HPA Mycobacterium Reference Unit 的 Francis D. Drobniewski 教授等人分享英國結核病檢驗、照護與外籍移民高風險族群防治策略及歐盟共同之結核病研究發展計畫等；此外，英國熱帶醫學研究所 (London School of Hygiene and Tropical Medicine) 由 Judith Glynn 博士等人介紹高盛行地區 (尤其是非洲地區) 結核病防治需求與作為，並討

論結核病研究規程及重點計畫；至於，法國巴斯德研究所 (Pasteur Institute) 在傳染病的研究上，執世界牛耳。其國家分枝桿菌實驗室除執行分子流行學運用於公共衛生監測外，亦負責全國實驗室品管任務。分枝桿菌國家參考中心 (Mycobacterium National Reference Center) 負責人 Veronique Vincent 博士十分和善的介紹實驗室之運作、第三等級生物安全實驗室管理、檢驗品管系統及基因分型等任務，令人羨慕的是結核病個案管理及臨床資料可由實驗室端即可取得供整合分析。亦特別感激韓國延世大學 Ray Cho 教授一路上提供的國際合作網路的鏈結。藉重要結核病機構專家深入淺出、鉅細靡遺的分享，汲取他們的作為及成就，臺灣結核病中央參考實驗室發展規劃，可更臻全球公共衛生視野與思維。

2002年筆者倡議於行政院衛生署疾病管制局/署成立結核病參考實驗室，以強化臨床醫療服務及發展公共衛生防疫所需。在多方質疑下，所幸獲蘇益仁教授支持並引薦陸坤泰教授，在陸教授無私及耐心的指導下，開啟結核病檢驗嶄新的歷程。後續，亦感謝余明治教授持續的協助，優化檢驗實務與研究的橋接。實驗室也設定主要功能任務為：制定標準化檢驗方法及流程，建置品質系統；執行公共衛生檢驗、監測、調查及進行防治相關研究開發等。以下分階段分述 (尊稱略)：

## 實驗室草創期

### ——中央實驗室硬體設施建置

由於是嶄新業務，資源窘迫，當時疾管局並未設置結核病負壓實驗室。因此，初期只能每週短時借用台北市立聯合醫院臨床結核病實驗室處理檢體，並另並且由當時疾管局寄生蟲實驗室鄧洪音博士大氣度的分享其實驗室及辦公室空間提供中央實驗室運作所需，否則真是無以為繼，另亦特別感謝甘明科長的悉心協助。

硬體方面，考量結核菌生物風險等級及大數量菌株操作生物安全要求，著手規劃臺灣自行建置的第一間第三等級生物安全實驗室，主要是由筆者、黃偉倫助理研究員及富特茂股份有限公司羅中燁建築師共同設計後由蕭富林團隊建造。可貴的是，所需複雜的行政及庶務則是由楊世仰組長及吳詠智科長（現為主任）的團隊費心的支援及解難。實驗室雖因2003年SARS事件而延宕的啟用，雖因2003年SARS相關實驗室人員感染的生物安全事件而延宕，在生物安全專家張振平博士等人協助下，2004年3月15日獲驗證通過後啟用，終於跨過第一道難關。

## 實驗室發展期——檢驗方法建立

### 一、傳統細菌學檢驗

#### 1. 檢驗方法建立及標準化

結核病一般常規傳統實驗室檢驗

至少包含：抗酸菌塗片顯微鏡檢查、細菌培養、菌種鑑定、抗藥性試驗。疾管局由防癆體系慢性病防治局及相關醫院延攬資深專家吳玫華及張素英（回歸任職胸腔病院）醫事檢驗師，偕同陳盟勳落實相關基本技術於中央參考實驗室。

先後安排吳玫華至比利時ITM及美國國家猶太醫學研究中心研習後，後續標準化WHO推薦方法（商業化產品有BACTEC™MGIT™ System），及參與美國Johnson & Johnson全球公共衛生（Global Public Health）Koné Kaniga博士跨國合作計畫，共同發展新液態抗藥性檢驗；例如：最小抑制濃度（minimum inhibition concentrations）檢測等，蕭學謙持續標準化新治療藥物檢測，詹馨嬋則發展及標準化pyrazinamide抗藥檢測。在標準化一及二線藥物檢測後，推廣至臨床實驗室，並建立系統性長期抗藥性監測。

### 2. 菌株庫建置

吳玫華、張素英及詹馨嬋等人備極辛勞，歷年費心力收集新結核病個案的菌株累計約11萬株，依生物安全及生物保全規範要求，嚴謹且系統化的建置及管理生物材料庫及個案基本資料庫。此作為讓國外來訪專家十分驚艷。所提供完整化時序性結核菌基因體資料的基礎，可構建臺灣結核病分子流行病學外，更可追溯傳播網絡。

## 二、分子生物學檢驗

兩度安排黃偉倫至美國研習分子生物學檢相關驗，尤其是受 Wayne Wang 教授及 Thomas M. Shinnick 教授等人指導，並在與陳煌耀評估及標準化臨床及公衛運用的快速分子生物核酸增幅試驗 (nucleic acid amplification test, NAAT)，至 2024 年分子檢驗認可實驗室擴展逾 60 家。另外，其運用研習所得技術開發新三色螢光分子檢測法可同步鑑別結核菌 / 卡介苗菌株 / 牛型結核菌株，並與陳煌耀以序列分析法直接檢測抗藥基因判定抗藥性，協助建立最適抗藥性檢測流程。近期，吳聖韓博士後研究員運用高階的全基因體序列分析 (whole genome sequencing) 方法，提高抗藥性檢測品項及準確度，他陸續開發目標次世代基因體序列分析 (targeted next-generation sequencing, tNGS)，運用 nanopore 新平台建立 tNGS 檢測，縮短傳統培養法藥物感受性試驗所需的冗長時間。

## 三、基因體學檢驗

勤沛儒 (在美國取得博士學位後在 US FDA 任職) 學有專精，將筆者規劃之基因分型業務，以不同基因標幟建立的基因分型方法，包含限制酵素片段多形性分型法 (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)、間隔寡核酸分型法 (Spacer Oligonucleotide Typing, spoligotyping) 及結核菌散置重複單元 - 可變重複序列分子分型法 (mycobacterial

interspersed repetitive units-variable number of tandem repeat, MIRU-VNTR)，分析結核菌群的基因型別，可追蹤疾病流行趨勢與傳播型態、聚集事件及實驗室檢驗異常調查。由他所建立的基因相關生物資訊資料庫，可瞭解結核病分子流行病學實況，提供國內抗藥、傳播監測及國際間比對參考。初始時，劉璇 (在美國取得博士學位後在 US NIH 任職) 運用筆者由比利時 ITM 引進之 RFLP 分型技術進行聚集事件調查，成功證實 2003 年臺灣第一起院內感染事件，奠定參考實驗室重要任務。勤沛儒使用 spoligotyping 及 MIRU-VNTR 執行結核菌母群體基因型監測。2021 年至 2023 年間，詹岱華執行約 2 萬 9 千筆結核菌 MIRU-VNTR 基因型分析比對及監測，並與慢性組朱柏威完成開發基因型別自動比對系統，強化結核病傳播即時監測之效能。特別感謝邱乾順博士團隊願意協作由中央實驗室標準化的全基因體定序部分實驗後，由李威廷博士後研究員初步建立分析流程，以便例行運用於個人化治療及精準防疫。中央實驗室並參與英國牛津大學 Derrick W. Crook 教授主導的全球結核菌基因體計畫，以強化人員新技術知能外，並貢獻臺灣相關新發現，並納入 WHO 發行的文件。

## 實驗室強化期 —— 檢驗系統建置

### 一、檢驗品管系統建置

參考某醫院檢驗科的品質政策「沒有最好，只有更好。」，為使臺灣結核



病檢驗課為標竿。中央實驗室是疾管局第一間導入 ISO 15189 認證的實驗室。2005 年開始依國際標準，由吳玫華及張素英實施痰塗片鏡檢的外部品管作業，藉以標準化方法並改善塗片的製作及判讀品質。吳玫華自 2007 年疾管局 / 署依 WHO 跨國參考實驗室的藥物感受性試驗品質計畫，實施國內能力試驗外部品管，抗藥性的檢測準確性得以改善。2023 年更通過 TAF ISO17043 認證，林宛璇等人定期提供藥物敏感性試驗能力試驗服務，以維持認可實驗室檢驗品質。此外，疾管局 / 署規劃建置結核菌檢驗人員標準化訓練模組及考核基準，進行醫事檢驗專業人員的訓練與能力認證。因為，限於資源遂委託台灣醫事檢驗學會，先後獲吳竹蘭及李名世理事長支持，與中央實驗室人員共同執行結核病檢驗品質提升及人才培育計畫，持續優化全臨床結核病檢驗服務。

## 二、檢驗網 —— 代檢及認可實驗室管理

自 2001 年起，疾管局委請合約實驗室試辦結核病代檢計畫，提供小型醫療院所臨床代檢及衛生局所公衛需求檢驗的完整及 / 或快速服務；2009 年 1 月起推動結核病認可檢驗。中央實驗室人員透過品質文件審查、實地訪視及實驗室外部品管能力測試等。參考 WHO、GLI 及美國臨床實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute) 的指標制定理念，藉由每月

監控及管理認可實驗室 9 項品質指標，並就未達閾值項目分析原因並持續改善，以穩定檢驗品質，奠定由檢驗結果通報的立基。而此檢驗系統係先由鄧華真博士團隊負責管理，後轉由中央實驗室人員負責。

## 三、檢驗報告 —— 資料自動上傳

由楊祥麟簡任技正、羅秀雲博士、朱伯威及鄧華真博士團隊，自 2016 年將認可實驗室的檢測報告，統一化格式並完成線上實驗室資訊管理系統 (LIMS) 報告自動上傳，可供結核病個案實驗室即時通報、品管稽核與及時監測等。在中央實驗室推動多重抗藥結核病 (MDR-TB) 檢驗認可後，自 2023 年 10 月起將 MDR-TB 通報方式改由醫療院所 / 實驗室依結核菌株抗藥性結果自動通報。檢驗報告由傳真至線上自動上傳，個案至管理照護及效率及效益大幅改善。

## 後記

似水年華，有說不完的故事。2025 年初筆者在離開中央實驗室，終止了「旅程」。對於看似平淡的日常，有深沉的領悟。為感謝國內外資深專家讓筆者認知結核病的風貌，並未免於中央實驗室汲汲不求功名的相關人員沉寂，謹以淺言深切感恩一路上曾與我同行者，不因筆路藍縷，戮力同心的為臺灣結核病檢驗開創新紀元。