第十章 潛伏結核感染(LTBI)

10.1 介紹

在 2015 年，世界衛生組織針對潛伏結核感染（latent tuberculosis infection，以下簡稱 LTBI)的診斷與治療，公布了最新的指引。過去雖然知道約有三分之一的全球人口有 LTBI，但是因為中低收入國家仍然有非常多結核病人未接受治療，世界衛生組織只建議對結核病患的未滿 5 歲接觸者以及愛滋感染者，進行 LTBI 治療。2015 的版本強調，此指引適用於結核病發生率每 10 萬人口 100 例以下的高收入及中高收入國家；為了達成 2050 年根除結核，針對有資源進行 LTBI 診斷與治療的國家，所進行的建議。

每個國家決定哪些族群應該進行 LTBI 的診斷與治療，要考慮三個重點：第一，哪些族群適合進行 LTBI 治療；第二，評估篩檢 LTBI 的診斷工具，其正確性及使用上的優缺點；第三，LTBI 治療的各種處方，預防發病的效力及可能造成的傷害。診斷的部分，世界衛生組織建議使用結核菌素皮膚試驗 （tuberculin skin test，以下簡稱 TST） 或血液丙型干擾素釋放試驗 (interferon-gamma release assay， 以下簡稱 IGRA) 來進行 LTBI 的診斷。最重要的是，在 LTBI 治療開始前，要先排除活動性結核病。推薦的 LTBI 治療藥物組合則包括六個月的 isoniazid (INH)、九個月的 INH (以下簡稱 9H)、三個月每週一次的 INH 加 rifapentine (RPT) (本處方以下簡稱 3HP，3 個月速克伏)、三到四個月的 rifampin (RMP) 以及三到四個月的 INH 加 RMP。

了解診斷與治療方式的限制之後，哪些族群是適合進行 LTBI 診斷與治療，才是關鍵。世界衛生組織為了蒐集相關的科學證據，一共完成三個系統性回顧分析(systematic review)。第一個是觀察不同族群間 LTBI 的比例，多數同時檢查 TST 和 IGRA 的研究中，發現 LTBI 的高危險族群包括: 監獄收容人、遊民、長者、從結核高負擔國家來的移民、成年及兒童之結核病接觸者以及非法藥物使用者。第二個系統性回顧主要是觀察 LTBI 之後進展成活動性結核病的風險。結果顯示，LTBI 之後進展成活動性結核病的高風險族群包括: 愛滋感染者、成年的結核病接觸者、洗腎的病人、體重過輕、X 光片有纖維化病灶、以及最近 TST 陽轉者。第三個系統性回顧是針對各種結核高危險族群與一般族群比較其發生活動性結核病的相對風險。活動性結核病的高危險群包括: 愛滋感染者、結核病接觸者、矽肺症病人、醫療工作者(包括學生)、從結核高負擔國家來的移民、癌症病人、糖尿病病人、嚴重酒癮、抽煙者以及體重過輕。

綜合以上的回顧分析，世界衛生組織建議「常規」進行 LTBI 的診斷與治療的第一類高危險群包括: 愛滋感染者、全年齡層的結核病接觸者、接受抗腫瘤壞死因子治療的病人、洗腎的病人、準備做器官或血液腫瘤移植的病人，以及矽肺症病人。第二類高危險群，支持其進行 LTBI 治療的證據比較微弱， 但是診斷及治療 LTBI 的益處可能大於傷害。在資源充足的狀況下，若已經推動第一類高危險群的 LTBI 診斷與治療，可以將資源投注在此類族群，這類高危險群包括：醫療從業人員、結核高負擔國家來的移民、收容人、遊民以及非法藥物使用者。

其中結核高負擔國家來的移民完成篩檢及治療，是最優先的。第三類族群，世界衛生組織不推薦系統性的 LTBI 診斷與治療。主要是缺乏證據支持 LTBI 治療的益處優於可能受到的傷害。這些人包括糖尿病人、嚴重酒癮者、吸煙者以及體重過輕者。在擬定各國 LTBI 診斷與治療的目標族群時，除了參考世界衛生組織的建議，也應考量各國的流行病學資料、各種高風險族群的 LTBI 診斷與治療的可行性與合理性。

台灣在 2006 年起開始十年減半計畫，將結核病人逐步納入都治計畫，兩年內復發率逐年下降。於 2007 年開始推動多重抗藥結核病照護團隊計畫，患者得以接受妥善的以病人為中心的治療，大幅降低失落率，增進成功治療率。2008 年開始，針對傳染性肺結核病患的 13 歲以下接觸者，以 TST 為診斷工具，進行 LTBI 的診斷與治療。由於實務執行狀況良好，在 2012 年進一步擴展到 1986 年及以後出生的接觸者。13 歲及以上的接觸者，其指標個案限定為痰塗片陽性。

依照結核病流行病學的數理模式推估，台灣若要從中發生率國家進入低發生率國家，只針對年輕接觸者，進行 LTBI 治療， 很難在 2035 年將結核病發生率降到每 10 萬人口 10 例以下。在 2008 年，先針對監獄收容人、愛滋感染者等高危險群，同時提供 TST 以及 IGRA，進行成人 LTBI 診斷與治療。之後陸續透過研究計畫，針對結核病高風險族群包括：慢性肺病、血液腫瘤疾病、慢性腎臟病、糖尿病、愛滋感染者、風濕免疫等病人，以及醫療從業人員、密集機構住民、進行結核病主動篩檢及 LTBI 治療計畫。在 2010-2012 年期間，推動十一個鄉鎮，全年齡層接觸者 LTBI 先驅計畫，精緻化接觸者檢查，並建立公共衛生與醫療系統共同推動中高年齡層 LTBI 治療的模式。同一時間，彰化縣及台中市率先推廣全年齡層接觸者的 LTBI 治療，提供成年人九個月 INH 治療 LTBI 的安全性及有效性數據。在這些基礎上，2015 年徵求全國六個縣市，推動 LTBI 全年齡層都治先驅計畫，辨識各單位需要協調溝通磨合的部分。於 2016 年，開始提供全國全年齡層接觸者 LTBI 診斷與治療；五歲以上接觸者，全面提供 IGRA，以減少卡介苗相關的偽陽性干擾；同年四月引進 3HP 處方搭配每週一次的都治計畫，與原本的 9H 處方並行，使民眾有另一種方便又安全的選擇。

在考慮 LTBI 的篩檢及治療對象時，必須考慮該族群在國內，執行面上是否具體可行且符合經濟效率，及盡量不造成傷害 (do no harm)。表 10-1 計算台灣不同高危險族群的效益評估參數供各位參考。未來台灣的 LTBI 診斷與治療將視資源逐步推展至非接觸者的結核病高風險族群，希望逐步達成發生率降到每 10 萬人口 10 例以下的 2035 國家結核防治計畫目標，讓台灣正式進入低結核發生率國家之列。

10.2 建議

10.2.1 優先建議的 LTBI 治療對象

1. **政策已推動：**全年齡層的結核病接觸者及接受抗腫瘤壞死因子治療的病人(健保署使用藥物前事前審查暨食藥署新藥上市後風險管理計畫)。
2. **曾進行及進行中之先驅計畫**：愛滋感染者、靜脈藥癮者、血癌淋巴癌患者、肺癌患者、洗腎的病人、準備做器官或血液腫瘤移植的病人，風濕免疫病人、收容人、糖尿病患者、醫

療從業人員。

3. **將進行先驅計畫**：結核高負擔國家來的外籍配偶、移工或移民及遊民。

10.2.2 臨床接觸者評估工作

開始治療 LTBI 之前，首要工作就是排除活動性結核病，若找出活動性結核病則給予標準結核病處方，而非 LTBI 治療。依照台灣 2005 年通報確診的結核病患之接觸者世代追蹤來看，接觸者第一年的發病率約為 1%，在接觸者檢查的三個月內發病者約佔第一年發病總數的 35%。若不進行 LTBI 治療，到第五年仍然有每 10 萬人 200 例的發生率，雖然比過去文獻的前兩年發生率 5%來得低，但與全國發生率每 10 萬人 45 例相較，接觸者的發生率還是較全國平均發生率高出 4-25 倍之多。若以年齡別來看，接觸者發病風險遠較同年齡層一般族群高，分別是 12 歲以下 206 倍， 12~24 歲 30 倍， 25-44 歲 22 倍， 45-64 歲 10 倍及 65 歲以上 8 倍。接觸者發病的風險，會受到下列因素影響: (1) 指標個案的傳染性，(2) 接觸者的易感受性，(3) 接觸者與病患密切接觸的時間長短和接觸空間結核分枝桿菌的密度。所以依照指標個案和接觸者的特性，訂定出不同的接觸者檢查期程及 LTBI 診斷與治療的方式 (表 10-2)，詳細內容說明在結核病工作手冊「第十章、第十一章」。

若是為表 10-2 歸類為要完成 LTBI 評估的接觸者，指標個案確診一個月內，接觸者由公共衛生轉介至醫療院所，此時醫師先進行臨床症狀詢問、身體評估及胸部 X 光片的檢查 (未滿 5 歲則同時還要進行 TST 來決定，是否緊急開始 LTBI 治療或選擇預防性投藥)，主要目的是在接觸者找出活動性結核病病人(圖 10-1)。做完第一次檢查的八週後，再進行 LTBI 評估。若轉介至醫療院所前，公共衛生已經做完 LTBI 檢驗且為陽性，來到醫療院所後，臨床在進行症狀詢問及身體評估後，依照圖 10-1 的流程進行胸部 X 光篩檢，排除活動性肺結核和肺外結核後，依照不同年齡不同風險，提供諮詢與治療。如果轉介到醫療院所之前，接觸者還沒做 LTBI 檢驗，則同時進行 LTBI 診斷 (主要為 IGRA，僅未滿 5 歲年齡之接觸者若前次 TST 檢查為陰性則進行第二次 TST)，待結果出來之後，再依 LTBI 結果考慮提供治療。

10.2.3 LTBI 診斷工具及其限制

目前的兩種診斷工具，為 TST 與 IGRA，敏感度與特異度皆非 100%，用於 LTBI 盛行率低的族群，陽性預測值可能會偏低。目前的兩種檢驗，陰性預測值都不錯，但陽性者發病的預測值偏低 (positive predictive value of active TB)，故應選擇結核病高危險族群來進行檢驗。

台灣過去廣泛採用的結核菌素，為丹麥製 PPD RT23 with Tween 80，劑量 2 tuberculin unit (TU)/0.1 mL，以 Mantoux test 之方法，於 48~72 小時判讀反應硬結。結核菌素測驗受結核菌素製劑 (菌株)、測驗與判讀技術、使用劑量、宿主因素、卡介苗接種、環境中的非結核分枝桿菌等因素影響。在 1954 到 1986 年之間出生的世代，幾乎都有接種過一劑卡介苗，且超過六成接種過兩劑的卡介苗，且多半不是在新生兒時期接種，故結核菌素皮膚測驗的結果，常會有偽陽性的疑慮，以及是否需使用較大的臨界值判讀的問題。由於 TST 是依賴

健全的 T 細胞免疫功能之體內(in vivo)測試，年長或者 T 細胞免疫功能低下時，往往又有偽陰性的問題。所以，若用在感染率相當高的族群，例如近期接觸者，由於感染率可達 10~40%不等，陽性預測值可達八成以上。以台灣<13 歲的兒童接觸者為例，若是不採取 LTBI 治療，接觸者檢查時 TST 的大小，與三年內發病的機會，是所有風險因子中最相關最可靠的預測因子。從 2016 年起，TST 僅用在未滿 5 歲的接觸者或極少數無法完成 IGRA 檢驗的民眾，其判讀標準維持在 10 mm (接種過卡介苗者)。未接種過卡介苗者、愛滋病毒感染者(HIV/AIDS)、接受 anti-lymphokines 或其他免疫抑制治療者，改以 5 mm 為臨界值。

IGRA 則是利用結核分枝桿菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素(*M. tuberculosis* specific Interferone-γ)，加以定量來判定是否有 LTBI，可減少卡介苗及環境中非結核分枝桿菌所帶來的偽陽性。此外，只要抽血檢驗，不必像 TST 回診判讀。此檢驗對活動性結核病的預測不佳，與 TST 有類似的缺點。此外，採檢時必須用力搖勻，採檢後必須在數小時內上機，且價格昂貴，是過去沒有被普遍使用的主要原因。從 2016 年起，凡是五歲以上的接觸者，都優先使用 IGRA，以減少因大量接種卡介苗引起的偽陽性和不必要的 LTBI 治療。

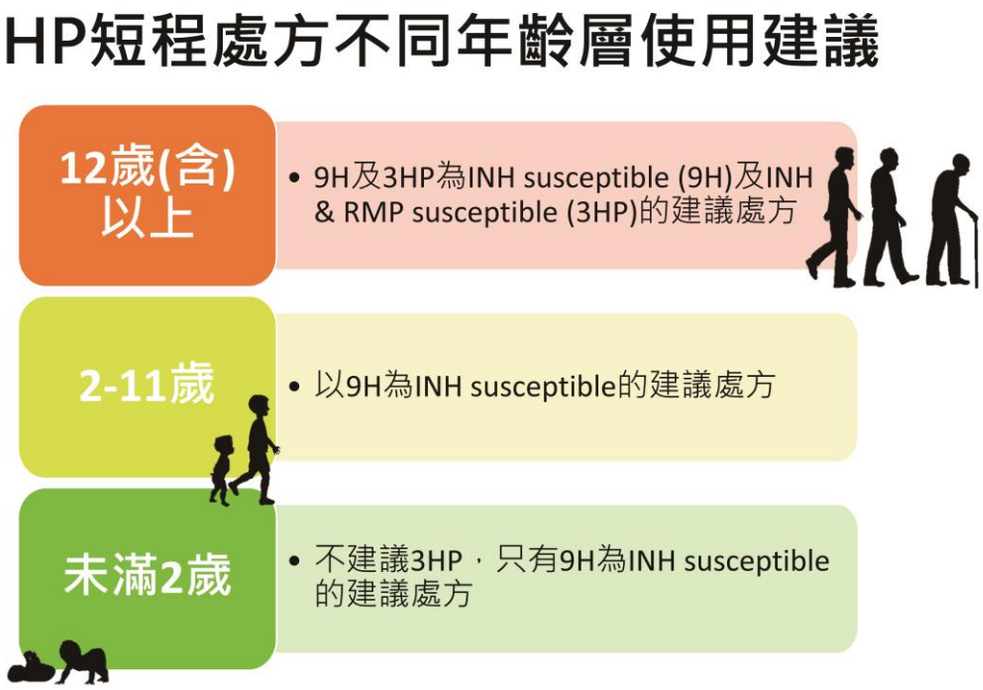
由於仍然有為數不少的細菌學確診結核病個案，IGRA 血液測驗結果是陰性，故許多指引都指出，當病人出現疑似結核病的症狀，就算 IGRA 血液測驗結果是陰性，也不能排除病人有結核病，應積極採檢進一步確定診斷，故臨床上在使用此類檢查時，需注意其限制性。

10.2.4 治療 LTBI 的建議處方

目前我國建議的 LTBI 治療處方有兩種，分別是 9H 與 3HP。依國外的文獻及國內約 200 人的臨床試驗初步數據，3HP 的有效性不輸給傳統的 9H。由於治療期程較傳統處方短，一週只服藥一次，方便都治關懷落實服藥的完整性，使得治療完成率顯著上升。在跨國的 PREVENT TB 臨床試驗， 3HP 與 9H 治療完成率分別為 84% vs. 69%，3HP 治療完成率明顯較高。

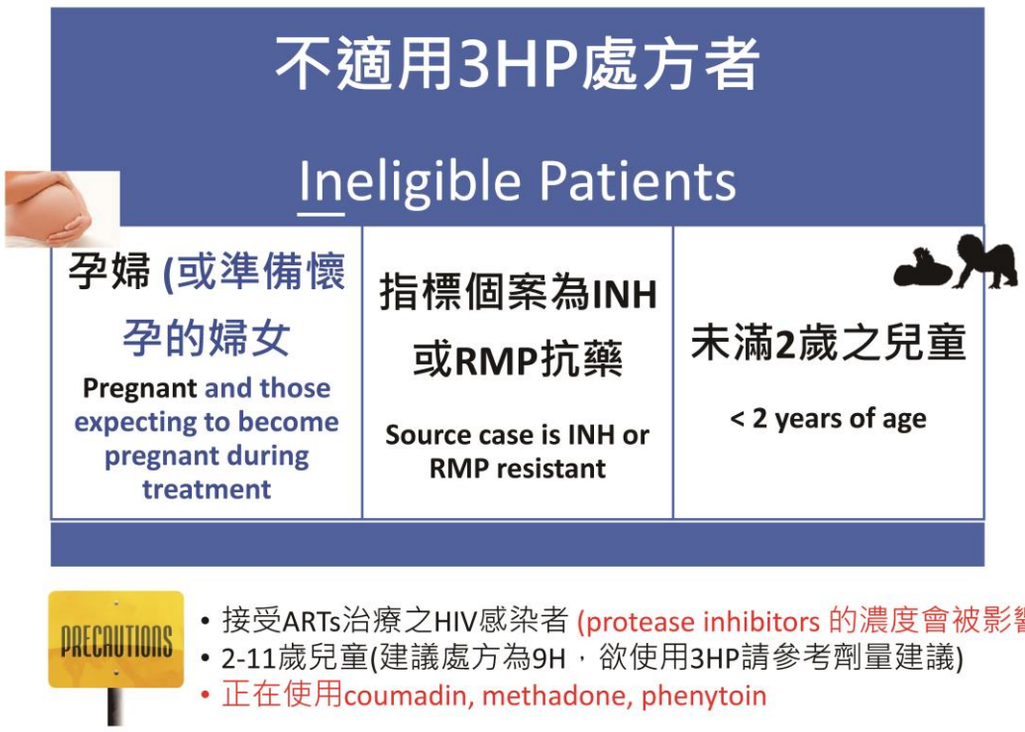
3HP 建議使用年齡為 12 歲(含)以上；國外研究顯示對於 2-11 歲的兒童，除治療完成率顯著提升外，治療中遇到的不良反應並沒有比傳統的 9H 來得少，因此仍以 9H 為建議處方。倘家屬認為完成 9H 治療有困難，醫師可與家屬討論，評估使用 3HP 之優劣，始進行 3HP 處方開立。未滿 2 歲之兒童，因缺乏臨床試驗數據，不予建議。

在指標個案具抗藥性的情況下，可依照以下原則決定是否進行 LTBI 治療: 若指標為 INH 抗藥，可考慮選擇四個月的 RMP (4R)；RMP 抗藥則可考慮選擇 9H；以上指標具抗藥性之接觸者 LTBI 治療，處方均建議搭配都治計畫來服用。



US CDC Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers
http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi

以下有三類族群不適用「3HP」要特別提醒臨床醫師注意：孕婦（或準備懷孕的婦女）、INH 或 Rifampin (RMP)抗藥指標個案的接觸者、及未滿 2 歲之兒童。此外，若潛伏結核感染者同時服用其他易與 RPT 產生藥物交互作用之藥物 （如：protease inhibitors，coumadin， methadone， phenytoin…）(附件一)，亦須評估是否適用 3HP 處方。RPT 因為透過 CYP450 酵素的活化，影響其他藥物的體內濃度 (通常導致偏低)，若病人併用的藥物療效不足可能危及生命，要格外謹慎。



就藥物使用的劑量來說，9H 是按照體重來計算，在兒童的劑量是成人的兩倍為 10mg/kg，成人則為 5mg/kg，每日最大劑量 INH 300mg。3HP 的 INH 也一樣，按照年齡，在低年齡層因為藥物動力學資料，每公斤所需劑量較大，而 RPT 則是依照體重，來進行劑量的調正。3HP 適用的年齡，以及不同年齡層的 INH 劑量，及不同體重的 RPT 劑量，如下表：

速克伏3HP短程處方建議劑量

Drug	Dose (≥12 year-old)	Frequency	Duration
isoniazid (INH) **100mg/300mg**	**15 mg/kg rounded up to the nearest 50 or 100 mg**; 900 mg maximum (25 mg/kg for those 2-11 years)	Once weekly	3 months
rifapentine (RPT) **150mg**	**10.0–14.0 kg 300 mg** 14.1–25.0 kg 450 mg 25.1–32.0 kg 600 mg 32.1–49.9 kg 750 mg **≥50.0 kg 900 mg** maximum	Once weekly	3 months

US CDC Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers
http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/

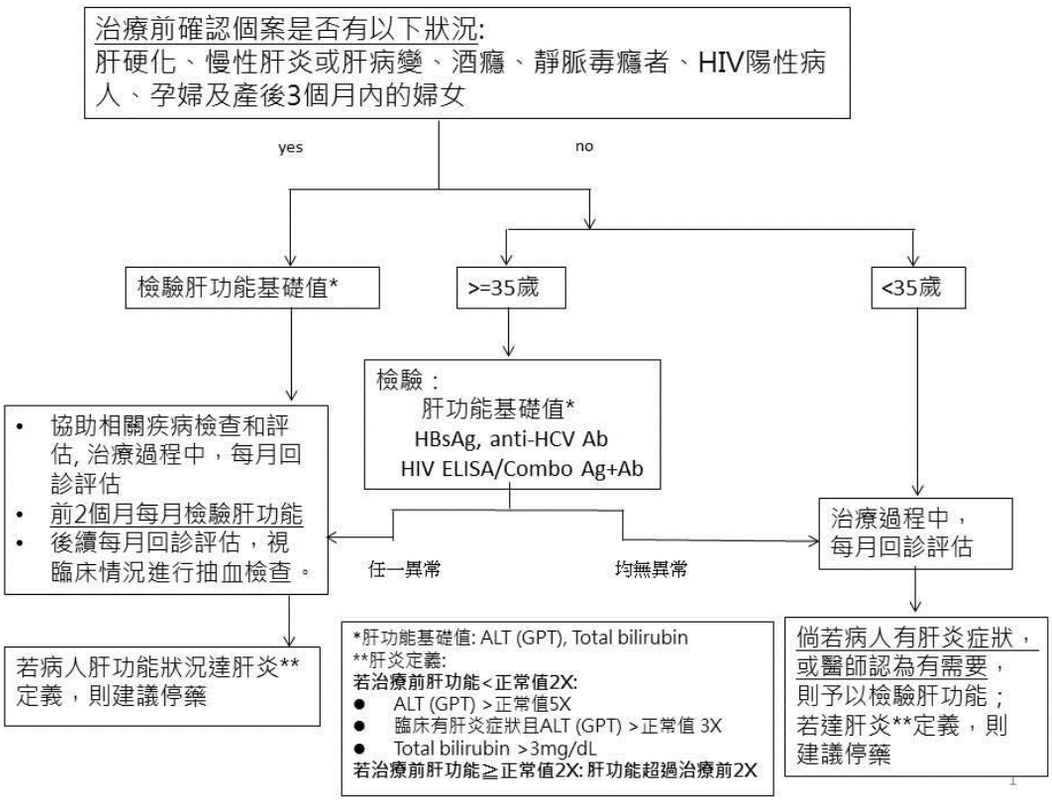
10.2.5 不良反應的發生

使用 9H 處方，發生不良反應的風險隨年齡增加，表 10-3 為造成永久停藥的不良反應整理，此為自 2008/4/1 起到 2014/9/30，由中央傳染病通報系統中，下載在這段時間登記並開始接受 LTBI 治療的 28,353 位個案。約有 2%的 LTBI 治療因為不良反應而永久中斷，其中 40-69 歲的中高齡族群，有超過 6%的發生率。肝炎 (ALT [GPT] >正常值 5X 或臨床有肝炎症狀且 ALT [GPT] >正常值 3X) 造成永久停藥為 1%，20 歲以下發生率非常低，小於 0.3%；超過 30 歲發生比例超過 2%，60-69 歲年齡層的發生率最高達 4.4%。因肝炎導致住院的比例為 0.56‰ (16/28,353)，沒有觀察到死亡個案。不良反應的種類，也依年齡有所不同，若依<13 歲、13-29 歲及 30 歲以上分層來看，導致永遠停藥的不良反應，13 歲以上兩個年齡層最常見都是肝炎及嚴重肝炎(分別為 56%、68%)，其次是皮膚癢或疹子 (分別為 13%、9%)；而<13 歲則以皮膚相關癢疹為最多 (53%)，肝炎及嚴重肝炎佔 20%。

美國 CDC 的臨床試驗 TBTC 26 以及台灣約 200 人的臨床試驗結果顯示，3HP 與藥物相關的肝炎發生比例，明顯地較 9H 來得低（0.4% 及 2.7%），而造成永久停藥的比例分別為 0.3-0.9 %和 2-4.3 %。非肝炎之導致永久停藥的不良反應中，3HP 約有 3.8 %的病人有全身性藥物反應，在這些全身性藥物反應的病人中，最常遇到的不良反應 (21%) 為類似流感之症狀（flu-like syndrome），例如：頭暈、頭痛、噁心或嘔吐、肌肉痠痛、無力、疲倦、發燒、盜汗、呼吸急促、臉紅及寒顫等症狀；這種情況在 9H 處方的發生率則相當低 （僅 0.4% 有全身性藥物反應，其中 13 %為類似流感之症狀），上述的不舒服若經過症狀治療與再確認，造成 3HP 和 9H 永久停藥分別為 3.5 %和 0.4 %。此類全身性藥物反應不良反應，多在短時間內可緩解，不影響服藥，較嚴重的全身性反應絕大多數發生在第三到第四個劑量。在 PREVENT TB 臨床試驗(將近 4,000 人)，紐約市(300 多人)，以及美國 CDC 主導的上市後監測(約 3,500 人)，並沒有因為 3HP 死亡或因嚴重不良反應導致殘疾的狀況發生。

10.2.6 如何監測及處置不良反應

治療期間需要每月回診，依臨床問診及身體健康檢查，來決定是否懷疑肝炎及是否需要進行肝指數的檢驗。依照 9H 所設計的 LTBI 治療之肝功能監測流程如下，若病人追蹤期間肝功能狀況達符合肝炎，則建議停藥。由於 3HP 在治療 LTBI 時，肝炎的不良反應發生率更低，故此流程應已足夠。



發生肝炎，「不」建議進行 re-challenge。建議停藥衛教病人，給予支持療法，通常兩週後肝指數會下降 1/2，若臨床上沒有不舒服或危險因子，可以兩週甚至一個月後再追蹤，直到回到正常值上限的 2X 之內即可。在不良反應上，全身性不適仍然是需要重視的。其餘非過敏反應的不良反應，則視臨床需要給予支持療法，停藥與否視個別病人是否能接受及臨床嚴重度而決定。

由於 3HP 是由 INH 與 RPT 組成，當病人有肝病或其他醫療考慮如貧血或血小板相關問題，建議在用藥前檢驗 CBC/DC 基礎值，再決定治療中的追蹤方式及頻率。使用 3HP 最常遇到的不良反應是非肝炎之其他不良反應，例如：疲倦、噁心、頭痛、無力等，故搭配都治關懷，協助支持個案，是相當重要的。如果發生過敏反應，則建議停藥並視臨床需要給予支持療法。若遇到發燒等類流感症狀，最可能的還是 3HP 的不良反應，經驗上可先確認病人是否在服藥後幾小時發生，一天內即緩解，那表示藥物相關的機會最大。預先讓病人知道可能的類流感症狀，開立解熱鎮痛劑(例如普拿疼)，讓病人碰到發燒先觀察反應，而不是跑急診。部分病人噁心嘔吐厲害，可使用服藥前止吐劑，來緩解服藥當下的不適。更多有關 3HP 的臨床處置細節，請參考 [速克伏處方使用臨床建議]，[速克伏短程治療處方用藥須知]單張，則可方便用於衛教 (http://www.cdc.gov.tw 首頁 > 傳染病介紹 > 第三類法定傳染病 > 結核病 > 治療照護 > 潛伏結核全都治 > 潛伏結核全都治_相關附件)。

10.3 執行上要注意的事項

10.3.1 衛教接觸者之目的和保護隱私的重要性

醫師進行接觸者檢查，第一要務是排除活動性結核病的可能，第二是衛教。一般病人在適當的衛教後，能了解結核病傳播的方式、目前自己有可能被感染、以及萬一發病，應該向誰求助確定診斷及獲得完善的治療。在進行接觸者追蹤，保護指標個案的隱私相當重要，唯有在指標個案的信賴且不受傷害的基礎上，才有可能取得實際有感染風險的接觸者名單，並成功轉介以進行追蹤。故由衛生單位轉介的接觸者個案，會保護指標個案的隱私，不揭露指標個案的身份。衛生單位僅提供指標個案傳染的嚴重性(痰及胸部 X 光的資料)，以及是否開始藥物治療等訊息 (附件 10-2)。醫師亦應小心保護指標病人隱私。有時個案已經確認指標就是家人，但還是會有隱私考慮，比如說老人家和年輕人之間互不諒解，或者公婆，親家和媳婦女婿，妯娌聯襟等。除非有特殊狀況 (群聚或者特殊抗藥性個案)，衛生單位可能會另外與診治醫師聯繫。

10.3.2 衛教的重點 (附件 10-3 及 10-4)

1. 每個結核病人都是被他人傳染而得病的(所以他們也是被害者)， 指標個案只要經過正確的治療，傳染性大幅下降，適當的保護措施，確實可以避免傳染他人；若為家庭內或長時間密切接觸的狀況下，大部份的傳染都發生在診斷治療之前。已經開始治療的指標個案，請給予同理心和心理支持，減少病人內疚感，協助完成治療。
2. 告訴接觸者結核病發病的一般症狀，尤其發病可能是在肺內也可能是肺外，往往是在免疫差的時候發病，所以好好控制慢性病，有健康的生活方式，也是減少發病機會的好方法。
3. 接觸者都擔心將來發病的機會， 因為沒有進行 LTBI 診斷，不知是否被感染，可利用本指引的資訊與病人討論發病的風險。密切接觸者未來的發病機會總括起來約 5-10%，早期診斷治療可以降低發病風險以及傳播給家人的機會，所以衛教時請建議，若拒絕接受 LTBI 治療，一旦發現有疑似症狀，就醫時記得提醒醫師自己是結核病接觸者，需要考慮排除結核病的可能性，以免延誤診斷。

10.3.3 轉介單與給付原則

接觸者若持疾病管制署製作之轉介單 (附件 10-2)就醫，可免去部分負擔的花費，以減少就醫障礙。醫院端完成轉介單的填寫，經由 TB 個案管理師回覆給轉介之衛生單位，轉介單內容將登錄於中央傳染病追蹤管理系統。另有關接觸者進行 IGRA 檢驗及治療相關的給付補助措施，請參考[衛生福利部法定傳染病醫療服務費用支付作業規範](http://www.cdc.gov.tw 首頁 > 傳染病介紹 > 第三類法定傳染病 > 結核病 > 治療照護 > 潛伏結核全都治 > 潛伏結核全都治_相關附件)

10.3.4 嚴重不良反應的通報

不論哪一種處方若發生嚴重不良反應，都鼓勵臨床醫師向全國不良反應通報中心(https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx) 通報，以完整全國相關之嚴重不良反應

通報。比較特別的是，因 RPT 為專案進口藥物，故使用 3HP 前須簽署同意書，範本 [速克伏處方藥品使用同意書] (http://www.cdc.gov.tw 首頁 > 傳染病介紹 > 第三類法定傳染病 > 結核病 > 治療照護 > 潛伏結核全都治 > 潛伏結核全都治_相關附件)，讓病人了解，因為 3HP 是專案進口藥物，故發生藥害時無法申請藥害救濟。在 RPT 尚未取得藥證之前，倘服用 3HP 至少一劑後，產生嚴重不良反應（住院或者死亡），亦請透過 1922 進線通報嚴重不良反應，疾病管制署將派員儘速至醫院陪同診治醫師了解嚴重不良反應，是否與藥物安全性有關。

10.3.5 接受抗腫瘤壞死因子治療的病人

免疫風濕病患者因為疾病本身造成正常免疫力失調，加上類固醇或免疫抑制劑治療，導致 TB 發生及死亡風險較一般民眾高出許多。雖然生物製劑可有效緩解免疫風濕疾病患者症狀及改善生活品質，近年來發現接受生物製劑治療的免疫風濕病患者，發生 TB 的比率較其他治療有顯著增加。因生物製劑具明顯療效，目前健保署核給使用的疾病相當多，其中，與結核病關係最深的就是腫瘤壞死因子-α (TNF-α)的阻抗劑類型的生物製劑。健保署核給使用的疾病包括: 類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、乾癬、乾癬性脊椎病變、克隆氏症、潰瘍性結腸炎，及 6 歲至 17 歲有幼年型慢性關節炎之兒童患者等，健保署事前審查有規定，未經完整治療之結核病的病患（包括 LTBI 治療未達四週者，申請時應檢附 LTBI 篩檢紀錄及治療紀錄供審查）為排除使用該類藥物的其中一個條件。換言之，凡要申請此類藥物的病人，必須先進行 LTBI 檢驗及活動性結核病的排除，若為 LTBI 個案則應開始 LTBI 治療達四週後，始能開立此類生物製劑。此外，2014 年 9 月 1 日健保給付規範規定，使用 golimumab （如 Simponi）; abatacept（如 Orencia）; tocilizumab（如 Actemra）等生物製劑及小分子抑制劑 tofacitinib（如 Xeljanz）等藥品之醫師與醫事機構，應注意監測病患用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件(如肺結核及病毒性肝炎)。

此類病人在接受 LTBI 篩檢及治療，與公共衛生啟動的接觸者 LTBI 診斷與治療是類似的，醫師請參考 10.2-10.3 相關章節的。因為不是接觸者，故執行面上的差別是，沒有公共衛生護士的個案管理、部分負擔的補助，亦無公費 3HP 及都治關懷的提供。目前僅部分醫療院所之免疫風濕科加入 3HP 先驅計畫，取得公費提供的 3HP 及關懷員都治送藥服務給免疫風濕病同時合併有 LTBI 的病人使用。

10.4 附註

1. 接觸之結核分枝桿菌**具抗藥性時，考慮依照抗藥性選擇有效且安全的** LTBI 治療處方。
2. LTBI 治療因故中斷時，以完成療程為原則 (例如: 9H 要吃滿 270 天)，不計中斷治療的時間，3HP 亦然。
3. 前次接觸因為 LTBI 已完成治療又再暴露，原則上不建議再次檢驗或治療；如果接觸者免疫力低下易發病、或兩次暴露的菌株抗藥性不同，可依臨床情況及病人意願做最佳選擇。

4. LTBI 治療對象若於診斷未確定前，已經接受含 RMP+pyrazinamide (PZA) 處方 2 個月以上或 INH+RMP 3 個月以上治療，即等同於已完成了 LTBI 治療，於排除結核病之後，不需再重複 LTBI 治療。

10.5 摘要

10.5.1LTBI 篩檢對象：

1. 塗片陽性培養陽性肺結核病人的全年齡層的結核病接觸者，及塗片陰性培養陽性肺結核病人的<13 歲兒童接觸者。
2. 對於非接觸者，建議參考個案的結核病風險高低以及免疫力是否持續被壓抑，決定是否提供 LTBI 診斷及治療；風險沒有高到需要或願意開始治療，就不建議常規檢驗。

10.5.2LTBI 的診斷：

1. 五歲（含）以上建議抽血檢驗 IGRA，尤其免疫功能低下患者
2. 未滿五歲者，建議使用 TST 檢驗

10.5.3治療處方

1. 9H (每日一次 INH，共 270 次)
   1-1. 使用對象: 適用於所有年齡層接觸者，包括孕婦及未滿兩歲的幼童。對於有慢性肝炎者，使用要相對謹慎
   1-2. 劑量頻率: 在兒童的劑量為 10mg/kg，成人則為 5mg/kg，每日一次，每日最大劑量 INH 300mg
   1-3. 都治策略: 鼓勵病人接受都治，以提高治療成功率及完成率
2. 3HP (每週一次 INH + RPT，共 12 次)
   2-1. 使用對象: 推薦使用於 12 歲(含)以上之接觸者 (較 9H 低的肝毒性)，2-11 歲可視情況(如短程處方較願意開始治療等)作為 alternative，但目前不建議孕婦及未滿兩歲的幼童使用。有服用會交互作用藥物者，使用要相對謹慎。
   2-2. 劑量頻率:
      (1)INH (100mg 及 300mg 兩種劑型):
         每週一次，最大劑量 INH 900mg，給藥時，計算至最靠近的 50mg (100mg 半顆)的劑量；
         依照年齡分成兩種每公斤劑量來計算:
         A. 12 歲(含) 以上，INH 劑量為 15mg/kg;
         B. 2-11 歲的兒童，INH 劑量為 25mg/kg
      (2)RPT (150mg 劑型):
         依照體重來算劑量，每週一次，最大劑量 900mg
         A. 10.0–14.0 kg 300 mg
         B. 14.1–25.0 kg 450 mg

C. 25.1–32.0 kg 600 mg

D. 32.1–49.9 kg 750 mg

E. ≥50.0 kg 900 mg

2-3.都治: 病人必須接受直接觀察預防治療，來確保治療成功率

3. 接觸之結核分枝桿菌具抗藥性時，可考慮依照抗藥性選擇有效且安全的 LTBI 治療處方，並搭配都治服用。

10.5.4特別注意事項

1. 治療前建議至少以身體檢查與胸部 X 光來排除活動性結核病
2. 治療前了解病人是否有慢性肝炎或愛滋病的可能性
3. 對於較易於治療中有肝炎的高風險族群，提供治療前的肝功能檢驗及治療中的追蹤
4. 若有 LTBI 治療相關的嚴重不良反應產生，請依建議通報

參考文獻

1. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015. WHO/HTM/TB/2015.01. http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/ online version accessed on 2017-01-09.
2. Chan PC, Yang CH, Chang LY, et al. Lower prevalence of tuberculosis infection in Bacillus Calmette-Guérin vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates. Thorax 2013; 68(3): 263-8.
3. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病診斷治療及都治計畫效益評估整合型計畫, 2008-2010.
4. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病接觸者潛伏感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估, 2013-2015.
5. Chen DY, Shen GH, Chen YM, et al. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNFα inhibitors: the utility of IFNγ assay. Ann Rheum Dis 2012; 71: 231–7
6. 食品藥品管理署. 腫瘤壞死因子阻斷劑類(TNF-Alpha Blockers)藥品之上市後風險管理計畫書. 2012/4/3 公告. http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=8588&chk=e77f64db-d352-47ce-99db-5cffe0aa3d78#.WHJrwlN950w, online version accessed on 2017-01-09.
7. 疾病管制署科技計畫報告. Institute for Biotechnology and Medicine Industry (IBMI) 生策會. 結核病防治整合型研究計畫, 2011-2015.
8. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫, 2010-2012.
9. Yang CH, Chan PC, Liao ST, et al. Strategy to Better Select HIV-Infected Individuals for Latent TB Treatment in BCG-Vaccinated Population. PLoS ONE. 2013: 8(8); e73069. doi:10.1371/journal.pone.0073069.
10. 疾病管制署. CXR screening at MMT clinics for Harm Reduction Program (not published).
11. Lee SSJ, Lin HH, Tsai HC, et al. A Clinical Algorithm to Identify HIV Patients at High Risk for Incident Active Tuberculosis: A Prospective 5-Year Cohort Study. PLoS ONE. 2015; 10(8): e0135801. doi:10.1371/journal.pone.0135801
12. Sun HY, Hsueh PR, Liu WC, et al. Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot.TB Test. PLoS ONE. 2015; 10(5): e0125260. doi:10.1371/journal.pone.0125260
13. US CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat Latent mycobacterium tuberculosis infection. MMWR 2011; 60(48); 1650-1653.

14. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. NEJM 2011; 365: 2155-2166. supplementary material accessed on: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1104875/suppl_file/nejmoa1104875_protocol.pdf, online version accessed on 2017-01-09.
15. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. Clin Infect Dis 2015; 61(4): 527-35
16. 疾病管制署科技計畫報告. 研究何種潛伏結核感染的治療較為安全且可達成--台灣的多中心隨機分派研究, 2014-2016.
17. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, et al. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. Medicine (Baltimore) 2016; 95(34): e4126. doi: 10.1097/MD.0000000000004126.
18. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr. 2015; 169(3):247-55.
19. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, et al. Treatment for tuberculosis infection with 3 Months of isoniazid and rifapentine in New York City health department clinics. Clin Infect Dis 2016; 62 (1): 53-9.
20. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. J Pediatric Infect Dis Soc 2014; 3(2): 132-45.
21. Ho C. Implementing shorter LTBI treatment regimens in low-incidence settings: lessons learned from 3HP post-marketing surveillance. IJTLD 2015; 19 (12) supplement 2. S53. Accessed: http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf, online version accessed on 2017-01-09.
22. Peloquin CA, Durbin D, Childs J, et al. Stability of antituberculosis drugs mixed in food. Clin Infect Dis. 2007; 45(4): 521.
23. Ling DL, Liaw YP, Lee CY, et al. Contact investigations of tuberculosis in Taiwan. Thoracic Med 2009; 24(Suppl): FB05.
24. Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Manual for Tuberculosis Control. goo.gl/Uq2OnZ, online version accessed on 2017-01-09.

25. CDC, USPHS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49:RR-6.
26. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 1175–1201.
27. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007; 146: 340-54.
28. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008; 149: 177-84
29. Chan PC, Peng SS, Chiou MY, et al. Risk for tuberculosis in child contacts: development and validation of a predictive score. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189(2): 203-13.
30. Chan PC, Yang CH, Chang LY, et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16(5): 633-8.

附件 10-1：可能與 rifapentine 產生交互作用之藥物

藥物分類	Examples of Drugs Within Class
Antiarrhythmics	Disopyramide, mexiletine, quinidine, tocainide
Antibiotics	Chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline; Fluoroquinolones (such as ciprofloxacin)
Oral Anticoagulants	Warfarin
Anticonvulsants	Phenytoin
Antimalarials	Quinine
Azole Antifungals	Fluconazole, itraconazole, ketoconazole
Antipsychotics	Haloperidol
Barbiturates	Phenobarbital
Benzodiazepines	Diazepam
Beta-Blockers	Propanolol
Calcium Channel Blockers	Diltiazem, nifedipine, verapamil
Cardiac Glycoside Preparations	Digoxin
Corticosteroids	Prednisone
Fibrates	Clofibrate
JAK3 inhibitors	Tofacitinib
Oral Hypoglycemics	Sulfonylureas (e.g., glyburide, glipizide)
Hormonal Contraceptives/ Progestins	Ethinyl estradiol, levonorgestrel
Immunosuppressants	Cyclosporine, tacrolimus
Methylxanthines	Theophylline
Narcotic analgesics	Methadone
Phophodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors	Sildenafil
Thyroid preparations	Levothyroxine
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, nortriptyline

附件 10-2

TB 接觸者就醫轉介單

請協助事項：□接觸者檢查[1](ICD10：Z20.1)：○胸部 X 光檢查　○IGRA　○TST
□潛伏結核感染治療評估(ICD10：R76.1)

一、 接觸者資料

基本資料

姓名：_____　管理單位：_____縣/市_____鄉鎮市區
性別：□男□女　身分證字號：_____　出生：____年____月____日
卡介苗疤痕：□無 □有　免疫不全狀況：□無 □有　**肝毒性風險族群[2]：□否 □是：_____**
結核病症狀：○無 ○咳嗽 ○咳血 ○咳痰 ○發燒 ○胸痛 ○食慾差 ○體重減輕
接觸者風險評估得分：_____分 (未滿 5 歲接觸者適用，衛教內容請參考手機 APP 內容)

接觸者檢查結果

1. 胸部 X 光檢查檢查結果：檢查日期____年____月____日
   □正常[3]
   □異常無關結核，註：_____
   □疑似肺結核(請依傳染病防治法第 39 條進行通報)：□異常，無空洞　□異常，有空洞
   □異常，肺浸潤(請繼續追蹤至排除結核病)
2. IGRA 日期____年____月____日，結果：□陽性　□陰性　□不確定　□不確定(mitogen< 0.5)
   試劑：□QFT　□T-SPOT
3. TST 第 1 次：____年____月____日，結果：_____mm (免疫不全時，TST 判讀標準為 5mm)
   第 2 次：____年____月____日，結果：_____mm

5 歲(含)以上接觸者，請進行 IGRA；未滿 5 歲接觸者，請進行 TST。
第 1 次 TST 請於接檢起始日起 1 個月內完成；IGRA 或第 2 次 TST 請於終止有效暴露 8 週後完成。

臨床建議

1. 接觸者檢查結果建議：□繼續追蹤 □TB 治療 □其他建議：_____
2. 潛伏結核感染治療評估建議：
   □需進行潛伏結核感染治療(Treatment of LTBI)：□ 3HP　□ 9H
   □需進行預防性投藥(prophylaxis)，並於 8 週後完成 TST
   □家屬（本人）拒絕
   □暫不需進行治療：_____
   □其他建議：_____

(請確認接觸者最近 1 個月內胸部 X 光已排除活動性結核病)

醫院名稱：_____　回復醫師簽章：_____　連絡電話：_____

二、 指標個案資料（提供接觸者風險評估參考）

TB 總編號：_____　性別：□男 □女　來自 TB 高盛行區：□是 □否

採檢日期	痰塗片（**NAA 檢驗**）	痰培養（鑑定）
第一套____年____月____日	□陰性□陽性(_____)□已驗未出	□陰性□陽性(_____)□已驗未出
第二套____年____月____日	□陰性□陽性(_____)□已驗未出	□陰性□陽性(_____)□已驗未出
第三套____年____月____日	□陰性□陽性(_____)□已驗未出	□陰性□陽性(_____)□已驗未出

胸部 X 光檢查結果：____年____月____日　□有空洞□無空洞；　單純肺外：□是□否
抗結核藥物 □已用：____年____月____日　□未用　抗藥性：□無□INH□RMP□未知

開立單位：_____縣（市）_____衛生所　日期：____年____月____日
連絡人：_____　連絡電話：_____

備註：
1. 接觸者檢查(胸部 X 光檢查、IGRA 抽血檢查、TST 施針)及後續回診看報告(胸部 X 光報告、IGRA 檢查報告、TST 判讀結果)，均可使用本轉介單以減免部分負擔，故本轉介單最多可使用 2 次。
2. **35 歲以上成人、肝硬化、慢性肝炎或肝病變、酒癮、注射藥癮者、HIV 感染者、孕婦及產後 3 個月婦女即為肝毒性風險族群，須於治療前先檢查肝功能。**
3. 檢查結果正常者，倘日後出現異常呼吸道症狀或咳嗽超過 2 週，應儘速就醫檢查，並告知醫師接觸史。

第一聯：醫療院所轉介單檢查結果黏貼於個案病歷上 ※倘您於接檢過程中遭遇任何問題或有不公平待遇，**請聯絡衛生所或撥打免付費電話：1922。**

附件 10-3

結核病接觸者衛教單張

敬啟者：

您好！依據疫情調查結果顯示，您(或貴子弟)曾暴露結核菌，為了您的健康並依「傳染病防治法」第四十八條規定，對於曾與傳染病病人接觸或疑似被傳染者，應配合衛生單位進行相關追蹤檢查。

壹、檢查方式：

一、 所有接觸者均進行胸部 X 光檢查。

二、 倘為需接受潛伏結核感染治療評估之接觸者，需再加作潛伏結核感染檢驗。

貳、結核病及相關檢查介紹：

一、 結核病：

結核病是藉由空氣傳染(air-borne infection)的疾病，早期症狀並不明顯，常見咳嗽(特別是 2 週以上)、發燒、食慾不振、體重減輕、倦怠、夜間盜汗、胸痛等症狀。有些個案是因為接受體檢才被發現，也有很多個案在初期被當作一般感冒治療。最常見的感染者是與傳染性個案同住一屋或較為親近的密切接觸者。

一般人受到感染後，終其一生約有 10%的發病機會，距離受感染的時間愈近，發病機會愈大；倘年紀很小就受到感染，累積下來的一生發病風險就會大於 10%，而且終生有發病的可能性。我們建議，倘您咳嗽超過 2 週，即可向專科醫師求診，並告知醫師自己曾是結核病人的接觸者，以提供醫師完整的診療訊息。

無症狀的結核感染(又稱潛伏結核感染)與結核病並不相同，潛伏結核感染者對於周遭的人是沒有傳染力的，故對於篩檢出無症狀的感染者無須害怕，只要配合檢查及適當治療，即可以避免成為發病的結核病患。目前一項國內的統計顯示，完整的 INH 9 個月治療加上每日服藥的「都治」服務，可以提供兒童及青少年高達 97%的保護力，成人亦可達 70%以上。

二、 相關檢查介紹：

(一) 胸部X光檢查：主要了解是否罹患結核病，您(或貴子弟)可持衛生單位開立的「TB接觸者就醫轉介單」至中央健康保險署特約醫療院所/專科醫師門診就醫/檢查；倘為團體單位，衛生單位將協調日程派 X 光巡檢車至定點，提供檢查服務。

(二) 潛伏結核感染檢驗：包含**結核菌素測驗**及**丙型干擾素釋放試驗(IGRA)**，主要了解是否感染結核菌。

甲、 結核菌素測驗：您(或貴子弟)會由護理人員協助於左前手臂內側進行結核菌素測驗，注射點針孔極小，無需敷藥或覆蓋紗布，注射後即可正常活動，其後必須於48至72小時內由專業的人員記錄測驗的反應；結核菌素測驗會促發受測者過敏性休克的可能性微乎其微，少數人在注射部位會產生輕微紅腫或潰瘍的情形，這

是免疫反應的現象，類此輕微反應通常毋須治療，只要保持清潔乾燥即可；極少數的人在注射後產生皮疹、搔癢、紅腫或起水泡情形。

乙、 IGRA檢查：5歲(含)以上接觸者進行IGRA檢查可以更準確地評估您(或貴子弟)是否受結核菌感染，以提供醫師綜合性判斷的參考依據，提供您(或貴子弟)後續治療的效益。本檢查會由醫事人員以無菌技術為您(或貴子弟)抽血，體積約為3cc。

三、 後續追蹤及注意事項：

(一) 一般接觸者追蹤：胸部X光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排細菌學檢查並提供追蹤治療服務。

(二) 潛伏結核感染治療評估：

1. 衛生所個案管理人員會先確認您(或貴子弟)是否為符合納入潛伏結核感染治療之接觸者，倘符合條件，則會將您(或貴子弟)轉介至潛伏結核感染之治療合作醫師，評估是否接受為期9個月的潛伏結核感染治療。
2. 醫師會提供您(或貴子弟)身體健康檢查後，根據您(或貴子弟)的年齡、接觸的風險、潛伏結核感染檢驗結果與胸部X光檢查，綜合評估您(或貴子弟)是否需要進行潛伏結核感染治療。
3. 經醫師評估需治療者，地方衛生單位會配合您(或貴子弟)的作息，由「關懷員」協助提供每日親自送藥關懷的服務，以達到每日服藥不忘記，安全地完成治療，以發揮潛伏結核感染治療最大效益。
4. 胸部X光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排細菌學檢查並提供追蹤治療服務。

四、 其他注意事項：

(一) 在未來**一年**內，建議依衛生單位安排的時間，進行必要的**胸部X光檢查**，並請持續進行『**自我健康監測**』：如果咳嗽超過2週或有前述症狀，應主動配戴口罩且立即就醫，向專科醫師求診時，請『**主動**』提醒醫師:「我曾經是傳染性結核病人的接觸者」。

(二) 養成健康的生活習慣，維持較佳的免疫力，降低結核菌活化造成發病的可能。

(三) 胸部X光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排細菌學檢查並提供追蹤治療服務。

(四) 在校（學）之學生請於畢業時提供**正確聯絡資訊**給校方，以便就近的衛生單位為您服務、安排檢查。

(五) 本份衛教單張已由_____衛生所（局）的承辦人_____為您說明，若您對於接觸者檢查等事項仍有疑問，請撥打連絡電話：_____與衛生所聯繫，工作人員將儘速為您說明處理。此外，倘您於接檢過程中遭遇任何問題或有不公平待遇，請聯絡衛生所或撥打免付費電話：1922。

參、法規規範：

依據「傳染病防治法」第四十八條第一項規定，主管機關對於曾與傳染病病人接觸或疑似被傳染者，得予以留驗；必要時，並得令遷入指定之處所檢查、施行預防接種、投藥、指定特定區域實施管制或隔離等必要之處置。違反者除逕行強制處分外，並得處新台幣六萬元以上三十萬元以下之罰鍰。為維護您自身的健康，請配合當地衛生主管機關進行接觸者檢查事宜。

敬祝　　身體健康 闔家平安

如有任何相關問題　歡迎洽詢地方衛生局所

衛生福利部疾病管制署關心您的健康

附件 10-4

潛伏結核感染治療衛教單張

您好：

台端（貴子弟）因曾暴露結核菌，依法進行潛伏結核感染檢驗及胸部 X 光檢查，及醫師臨床身體檢查評估。結果顯示，雖已遭受結核菌感染，但目前處於被感染未發病的狀況，即潛伏結核感染。您(貴子弟)不需擔心及驚慌會傳染給任何人，因為此時潛伏在身體內之結核菌，被體內免疫力抑制住，對於周遭的親友是沒有傳染力的，然而潛藏在體內結核菌會伴隨您(貴子弟)一生，終其一生約有 5-10%機會發病，通常以感染後，一年內的發病機率最高。發病與否，會因個人的健康狀況、免疫狀態等因素而不同。為了有效減少日後發病的可能性－**接受潛伏結核感染治療**，是讓潛藏在體內結核菌不擾亂您(貴弟子)未來生涯規劃的不二法門。

經過完整的潛伏結核感染治療，有高達超過 90%以上的人可避免日後發病。不但避免未來發病時傳染給同住者與親友，也解決萬一發病需面對長期合併服用多種抗結核藥物及所產生不適的副作用。

接受治療應注意事項如下：

一、治療的方式：接受由「關懷員」親自送藥關懷，每日服用敵癆剋星片（INH），完成 9 個月的藥物治療或每週服用速克伏（INH+rifapentine）1 次，完成 12 次劑量，計 3 個月期間的藥物治療，並藉由正確有效的服藥，可達到最佳保護力，減少日後發病。

二、治療過程中，由於服用的不是食品是藥物，仍有相當低的機會有可能產生副作用。雖然發生機會很低，但如果您有任何不舒服的情況，如發燒、噁心、食慾不振、右上腹部疼痛、手腳麻木、眼白及皮膚變黃、皮膚癢疹、急性過敏反應等，請告訴關懷員或衛生所護理師，並請儘速返回診治醫師處，進行判斷是否繼續服藥。

三、治療過程中，請按月依醫師預約時程親自到診間進行追蹤。

四、如果本單張未能解答您所有問題，或者您讀後仍有任何疑慮，請隨時向您的關懷員、醫生或護理師查詢。

若您(或貴子弟)對於潛伏結核感染治療等事項仍有疑問，請撥打

_____（ _____衛生所（局）的承辦人_____），

我們將儘速為您說明。

衛生福利部疾病管制署關心您的健康

表 10-1.我國各種結核病高風險族群成年人之潛伏結核感染率暨未進行治療之結核病發病率及相關指標

Risk Population	Sample Size	Age，mean (year)	IGRA (+) 人數 (%)	IGRA 結果 Indeterminate 人數（%)	Active TB in IGRA positive 人數（%)	Active TB in IGRA positive (每100 人年)	Number needed to treat ***	Number needed to screen****
Adult Contact [3]	2203	45	414 (18.8%*)		10 (2.4%)		42	222.2
Leukemia and Hemaoncology[2]	49	55.5	7 (14.3%)	12 (24.5%)	2 (28.6%)	25.6 (2/7.8 人年)	3.5	24.4
Lung Cancer[2]	244	68.6	63 (25.8%)	22 (9.0%)	1 (1.6%)	0.7 (1/150 人年)	62.5	250.0
HIV[4(Heterosexual)]	97	39.8	10 (10.3%*)	(1.9%)	1 (10.0%)		10	97.1
HIV[6 (mainly IVDU)]	772	36.8	90 (11.7%)	31 (4%)	6 (6.7%)		14.9	125
HIV [4(IVDU)]	362	36.4	42 (11.6%*)	(3.9%)	1 (2.4%)		41.7	357.1
IVDU[5(HIV+)]	4298				13**			333.3
HIV[4 (MSM)]	450	35.5	29 (6.4%*)	(4.7%)	3 (10.3%)		9.7	149.3
HIV[7 (mainly MSM)]	608		64 (10.5%)	10 (1.6%)	1 (1.6%)		62.5	500
IVDU[5(HIV-)]	32430				33**			1000
Type 2 DM[2]	1316	56.6	313 (23.8%)	7 (0.5%)	2 (0.6%)	0.2 (2/817 人年)	166.7	666.7
CKD[2]	63	61.8	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (-)			

For Kidney transplantation Evaluation[2]	109	47.5	9 (8.3%)	10 (9.21%)	0 (-)			
Dialysis[2]	940	59.3	193 (20.5%)	34 (3.6%)	3 (1.6%) 2	0.48	64.3	313
RA with TNF α Blocker[1]	242	54.7	45 (18.6%)	9 (3.7%)	3 (6.7%)		14.9	80.6
RA and other autoimmune diseases (RA: 55%， 22% on TNF α Blocker)[2]	229	50.1	26 (9.3%)	24 (8.6%)	0 (-)			
RA with TNF α Blocker[2]	136		19 (14%)	10 (7.7%)	2(1.5%)		9.5	68
RA without TNF α Blocker[2]	173		24 (14%)	11 (6.4 %)	0 (-)			

* Tuberculin skin test + Quantiferone in tube double positive **Active TB in whole population
*** Number Needed to Treat , “需治療數” ，也就是從該族群治療多少位 LTBI 可以預防一位活動性結核病人
****Number Needed to Screen, “需篩檢數” 從該族群篩需要篩檢多少人，才能找出一位活動性結核病人
縮寫: IGRA, interferon-gamma release assay; HIV: human immunodeficiency virus; IVDU, intravenous drug user; MSM: men who have sex with men; DM: diabetics malleolus; CKD: chronic kidney disease; RA: rheumatic arthritis;

1. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNFα inhibitors: the utility of IFNγ assay. Ann Rheum Dis 2012;71:231–237
2. 疾病管制署科技計畫報告. Institute for Biotechnology and Medicine Industry (IBMI) 生策會. 結核病防治整合型研究計畫, 2011-2015.
3. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫, 2010-2012.
4. Yang CH, Chan PC, Liao ST, et al. Strategy to Better Select HIV-Infected Individuals for Latent TB Treatment in BCG-Vaccinated Population. PLoS ONE. 2013: 8(8); e73069. doi:10.1371/journal.pone.0073069.
5. 疾病管制署. CXR screening at MMT clinics for Harm Reduction Program (not published).
6. Lee SSJ, Lin HH, Tsai HC, et al. A Clinical Algorithm to Identify HIV Patients at High Risk for Incident Active Tuberculosis: A Prospective 5-Year Cohort Study. PLoS ONE. 2015; 10(8): e0135801. doi:10.1371/journal.pone.0135801. IDU (67%)、MSM (24.2%)、Heterosexual (8%)
7. Sun HY, Hsueh PR, Liu WC, et al. Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot.TB Test. PLoS ONE. 2015; 10(5): e0125260. doi:10.1371/journal.pone.0125260. MSM (81%)、Heterosexual (15.7%)、IDU (1.5%)

表 10-2

結核病接觸者檢查時間及方式

2016.8.5 修訂

※於指標個案**確診**後，完成結核病接觸者之基本資料調查及檢查

指標個案傳染性分類		痰培養陽性且鑑定為結核分枝桿菌之肺結核（<5 歲之確診個案除外）			痰培養陰性之肺結核（<5 歲之確診個案除外）	單純肺外或<5 歲之確診個案
		痰塗片陽性 [2]	痰塗片陰性			
接觸者檢查時間/項目		全年齡層	<13 歲	≥13 歲		*1.檢查目的為尋找感染源。* *2.單純肺外個案以 ≥5 歲同住之接觸者為對象。* *3. <5 歲確診個案以 ≥5 歲之接觸者為主。*
第 1 個月內	胸部 X 光 [1]	○	○	○	○	○
第 3 個月(終止有效暴露 8 週後)	LTBI 檢驗 [3]	○[4]	○[4]	×	×	×
第 12 個月	胸部 X 光 (LTBI 檢驗陰性/持續或完成 LTBI 治療者)	×	×	×	×	×
	胸部 X 光 (應加入但未加入或中斷 LTBI 治療者)	○	○	×[5]		

＊指標個案為抗藥性肺結核（RR/MDRTB）個案：自系統登記為 RR/MDRTB 起 1 個月內，應再次確認其 RR/MDRTB 可傳染期及符合接觸者檢查之對象，接觸者倘無最近 3 個月內之胸部 X 光檢查結果，應立即進行檢查。日後每隔半年進行 1 次追蹤檢查，持續追蹤至 RR/MDRTB 指標個案痰培養陰轉後 2 年，或與 RR/MDRTB 指標個案停止接觸後 2 年。

＊指標個案為慢性傳染性肺結核個案：接觸者應每年進行追蹤胸部 X 光檢查。

＊接觸者如為孕婦，若有活動性結核病相關症狀，應查痰、安排胸部 X 光檢查；LTBI 陽性且無症狀者，若不願意在孕期治療，建議產後應儘快開始 LTBI 治療。

＊針對無痰培養陽性證據，僅因鼻部、咽喉、氣管至肺之病理組織切片培養陽性而確診個案，如醫師高度懷疑，其檢驗結果視同痰檢體。

備註：

1. 所有接觸者均進行胸部 X 光檢查，惟 3 個月內曾照胸部 X 光，並能提出正常證明者，可不必再做第一次檢查，但如出現疑似異常症狀，仍需隨時進行檢查。
2. 指標個案痰塗片陽性且 NAA 檢驗陰性者，毋須立即進行接觸者檢查，須待痰培養及鑑定結果再決定執行方式。
3. 經醫師評估需進行 LTBI 治療者，應於接受治療前確認最近一個月內胸部 X 光結果已排除活動性肺結核。
4. <5 歲接觸者以 TST 為主要 LTBI 檢驗工具，應於指標個案確診日起 1 個月內執行，檢查陰性者須於第 3 個月執行第 2 次 TST；≥5 歲接觸者以 IGRA 為主要 LTBI 檢驗工具。接觸者如為醫院工作者，得依其個人接受 LTBI 治療之意願，選擇是否進行 LTBI 檢驗。
5. 指標個案為 S-且 C(MTB)之 13 歲以上接觸者可免做第 12 個月 CXR 檢查，但其中 65 歲以上接觸者之發病風險與一般 65 歲以上民眾相當，建議納入常規高風險族群篩檢計畫對象。

表 10-3. 本國潛伏結核感染治療(9H)期間因不良反應而永久停藥比率

	LTBI Treatment		Adverse Effect			HEPATITIS(defined by ATS$^{\beta}$)					
								Admission			
	N	%	System Enroll(n)	A.E(n)	%	n	%	n	%	person day$^{\alpha}$	incidence (per 1000)
Age-specific/Total	28353	100.00	584	565	1.99	187	0.66	16	8.56	6131510	0.031
<10	11809	41.65	107	102	0.86	13	0.11	3	23.08	2391394	0.005
10-19	9486	33.46	127	125	1.32	25	0.26	3	12.00	2164185	0.012
20-29	2874	10.14	107	100	3.48	42	1.46	0	0.00	685180	0.061
30-39	1073	3.78	54	54	5.03	27	2.52	3	11.11	225730	0.120
40-49	1169	4.12	75	72	6.16	29	2.48	3	10.34	248739	0.117
50-59	1015	3.58	67	66	6.50	28	2.76	2	7.14	218232	0.128
60-69	462	1.63	33	32	6.93	20	4.33	2	10.00	99363	0.201
70-79	253	0.89	12	11	4.35	3	1.19	0	0.00	53213	0.056
>=80	212	0.75	2	3	1.42	0	0.00	0	0.00	45474	0.000
					<0.001*						<0.001*

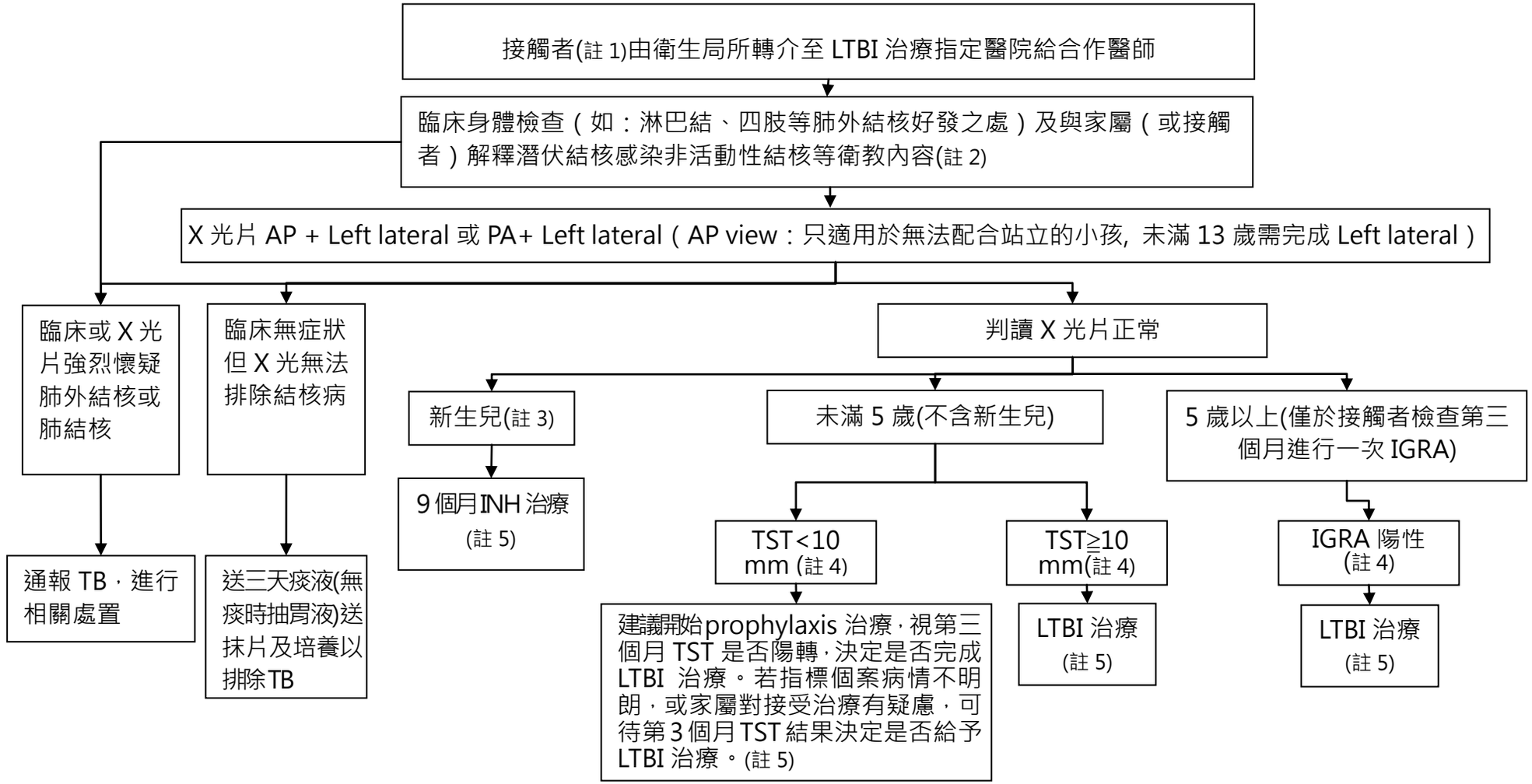
A.E System Enroll(n): A.E(Adverse Effect)，系統註記為(疑似)副作用停藥人數; A.E(n): 完成病歷審查後確定為不良反應; LTBI:潛伏結核感染；

α:person day: (停藥日-開始服藥日)人日加總；

β:ATS:美國胸腔暨重症醫學會(The American Thoracic Society): 病人有肝炎症狀且肝功能為正常值上限的三倍以上，或者病人沒有肝炎症狀且肝功能為正常值的五倍以上；

*:Trend test。

圖 10-1. 潛伏結核感染之治療（Treatment of LTBI）流程 （診療醫師使用）



1. 接觸者：由公共衛生端判定，指標個案須為已確診之肺結核病個案。
2. 衛教單張 （如附件 10-3, 10-4）
3. 新生兒：請參考表 8-1. 嬰幼兒接觸者之處置建議。
4. 接種過卡介苗者判讀標準為 10 mm；未接種過卡介苗者、愛滋病毒感染者 (HIV/AIDS)、接受 anti-lymphokines 或其他免疫抑制治療者，改以 5 mm 為臨界值，倘 IGRA 結果為無法判定(mitogen-nil<0.5)，亦請轉介至合作醫師處進行治療評估。
5. 治療評估時應有最近一個月內胸部 X 光檢查結果，以排除活動性結核可能，正常者才予以 LTBI 治療，異常者請依規定通報驗痰。