

國內外新知

醫師對於結核病接觸者決定不執行潛伏結核感染治療之影響因素

根據國內外有關文獻中指出，目前針對結核病之預防，治療潛伏結核感染對於減少潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 者病程進展至活動性結核病是有效的措施。一般來說，接觸者有 30% 的可能成為潛伏感染者，潛伏感染後終其一生有 5~10% 的發病機會，50% 的發病多集中在曝露之後的前兩年內。如果年紀很小就受到感染，累積下來的一生發病風險可大於 10%。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，接觸者發病的風險高或低，會受到下列因素影響：指標個案的傳染性；接觸者的易感受性；接觸者與病患親密接觸的時間和所在空間結核菌的密度。國內指標個案其接觸者平均數由 2006 年 2.6 位至 2012 年已達 9.1 位，另外結核接觸者發病為一般民眾發病的 8~240 倍，顯示指標個案早期診斷早期發現的重要性，才能及時介入接觸者檢查與潛伏性結核感染治療，降低發病的風險。

LTBI 治療是控制結核病的重要策略之一，尤其在結核非流行區。在開發中國家建議針對高危險群進行篩

檢和 LTBI 治療，如：肺結核病患接觸者，HIV 陽性與接受 TNF-alpha blocker therapy 的人。對潛伏性結核感染給予預防性治療的決定是複雜的，需考慮：治療藥物毒性風險，進展成為活動性結核病的可能性，或因前述二原因而致死的風險。痰塗片陽性的結核病患者最具傳染性，最危險的接觸通常是家庭中和指標個案在同一封閉的環境下，長時間緊密接觸。

此文探討影響醫師決定執行 LTBI 治療的因素主要是發展為結核病之風險及 LTBI 治療可能造成不良反應之風險。最常見的嚴重不良反應是藥物引起的肝毒性，其風險隨著年齡增長而增加。

這項研究是在澳大利亞雪梨 (Sydney)，一個市立三級醫院的結核病門診進行，該醫院管理全澳大利亞約 10% 的通報結核病患者，在澳洲雪梨 14,371 結核病患接觸者中，無論其接觸程度或是否為家庭中接觸，LTBI 僅有 9.5% 的人 (409/4,351) 接受治療。決定是否治療 LTBI 分兩個階段：第一階段醫生依據病歷之病人人口學基本資料與臨床資料，審視 TST

(tuberculin skin test) 和胸部 X 光的結果。第二階段以此基礎為某些接觸者預約門診與醫師會談，此約診將最後決定是否治療 LTBI。

TST 陽轉定義為初始 TST ≤ 10 毫米，於追蹤期間的 TST 範圍增加 ≥ 6 毫米且皮膚硬結的直徑大小 ≥ 10 毫米。TST 的毫米大小定義為皮膚測試 48~72 小時後，皮膚硬結的直徑（用毫米尺測量）。醫療工作人員包含醫師、護理師、專職醫療人員、臨床實習學生、實驗室工作人員和在工作場所可能與肺結核患者接觸的支援人員。胸部 X 光異常定義為由審查醫師判定的任何肺或肋膜的異常。

採用病例對照研究，研究對象為 2000 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日於此門診接受肺結核病患接觸者篩檢且 TST 結果 ≥ 10 毫米的病人。病例組是給予接受 LTBI 治療者，對照組則由醫生審查後未給予 LTBI 治療者中，隨機選出。病例組及對照組分別有 195 及 279 位，以多變數邏輯迴歸分析後之勝算比 (odds ratio, OR) 結果，LTBI 治療呈顯著（正面或負面）相關的因素包括：女性 (OR 2.9, 95% 信賴區間 1.6~5.5)，TST 陽轉 (OR 3.9; 2.0~7.9)，TST > 20 毫米 (TST 介於 21~30 毫米：OR 4.1; 1.8~9.1，TST > 30 毫米：OR 7.9; 2.6~23.8)，指標個案痰塗片陽性 (OR 12.7; 4.5~36.1)，國外出生且移民超過 2 年以上 (OR 0.1; 0.06~0.3)，醫療工作人員 (OR 0.2; 0.1~0.6)，與結核病指標個案非家庭中

接觸 (OR 0.3; 0.2~0.6)，年齡 > 35 歲 (35 至 54.9 歲者 OR 0.2; 0.1~0.5， ≥ 55 歲者 OR 0.04; 0.01~0.2)。曾經接種卡介苗以及胸部 X 光的結果，對於醫生決定是否給予 LTBI 治療，並無顯著影響。

影響醫師決定治療 LTBI，最主要考量是否會形成活動性結核病或造成不良反應的風險。然而，對於國外出生、男性、醫療工作人員較傾向不提供 LTBI 治療，此顯然不是基於任何有關風險的證據，因此，應努力確保這些群體有獲得 LTBI 治療的途徑。在澳大利亞新南威爾士州進行潛伏性結核感染治療的研究期間，其政策指引中指出，潛伏性結核感染的治療應考慮的情況：最近的 TST 陽轉 (兩年內)，與塗片陽性病患的密切接觸者且 TST 強陽性及 < 35 歲不論以前是否注射卡介苗，不論 TST 狀況的 < 5 歲且與塗片陽性病患密切接觸者，和即使沒有已知接觸塗片陽性病例的 < 16 歲具 TST 強陽性者。正如預期的那樣，研究證實醫師提供潛伏性結核感染治療和已知會增加結核病風險的因素之間的相關性，例如家庭內接觸，TST 陽轉，TST 強陽性，接觸的指標個案是痰塗片陽性和年輕的。

文中提到接種卡介苗已顯示可降低開發中國家結核病的風險，然而，從接種卡介苗來的保護效力有可能隨接種時間遞減，並且沒有明確的證據顯示接種卡介苗後可提供十年以上保

護力。此外，在嬰兒期接種卡介苗對於以後結核菌素敏感性無顯著的影響(TST 的大小)。因此，TST 反應大小的結果對開發中國家結核病的風險，已被證明不會受到卡介苗結痂存在的影響。研究發現來自結核病流行國家已接種卡介苗的小孩其 TST 呈陽性，可能代表是真正的LTBI。由美國胸科學會 (American Thoracic Society, ATS) 疾病控制中心的指引和預防建議，成年人之 TST 結果，臨床醫生解釋時應該忽略接種卡介苗病史。

【譯者評】結核病防治首要重點在及時診斷和治療傳染性結核病人，台灣目前為結核病中度盛行地區，病人發現和治療結果仍未達理想，我國為了響應世界衛生組織結核病十年減半的計畫，推動了 2006~2015 年結核病從每十萬人口 67 人降至每十萬人口 34 人的計畫。積極的主動發現個案和 LTBI 治療，是進一步降低結核病發生率的重要方向，選擇性的 LTBI 治療可做為輔助策略。本國目前 LTBI 治療的政策是依高危險目標族群及低治療風險族群為目標，自 2008 年 4 月開始推動以 13 歲以下接觸者為 LTBI 治療的對象，另從 2012 年 4 月起，13 歲(含)以上至 1986 年 1 月 1 日以後出生之接觸者，其指標個案為痰塗片陽性且培養鑑定為結核菌，且與指標個案同住或學校或人口密集機構之密切接觸者，開始納入篩檢 LTBI 的對象。Isoniazid 是目前治療潛伏結核感

染的主要用藥，目前臺灣治療原則採用 Isoniazid 10 mg/kg (最高劑量 300 mg)，每日服用一次，持續九個月。

近來研發不具侵入性，結果具有可靠性、高敏感性及專一性的新方法：丙型干擾素血液測驗 (Interferon- γ release assay, IGRA)，目前市面上有 QuantiFERON 和 T-SPOT 兩種，是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，可應用在結核病低盛行率的地區，並減少偽陽性的發生。

由於 LTBI 治療的對象大多為兒童及青少年，目前公衛和醫療所面對的困境包含有：不安及恐慌的父母或長輩的介入；學校師長過度關切；青少年自主性高；因上課或在職無法配合回診；九個月的治療可能面臨拒絕都治、放棄治療、藥物副作用等問題。將來是否考慮使用治療期較短且有效的 LTBI 治療處方，及配合結核防治策略有限資源下，除了結核菌素皮膚試驗 (TST) 診斷工具外，增加其他的篩檢方法如 IGRA，協助篩檢應該要治療的對象，應是未來規劃防治政策時需要考慮及思考的方向。【高雄榮民總醫院 盧惠華 摘評】

【編者評】接觸者已被診斷出潛伏結核感染，卻沒有開始治療，不只是診治醫師開藥與否，病人接受與否也是關鍵。在臺灣，接觸者診斷為潛伏結核感染後，接受治療的比例都超

過六成，在兒童甚至大於八成。一個接觸者及相關的潛伏結核感染政策配套，必須考慮公共衛生、民眾及醫療的合作機制，以達到防疫的目的。
【疾病管制署慢性病組 評】

參考文獻

1. Claudia CD, Queenie L, Guy BM: What patient

factors predict physicians' decision not to treat latent tuberculosis infection in tuberculosis contacts? PLoS One 2013;8:e76552

2. Fujikawa A, Fujii T, Mimura S, et al: Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography. PLoS One 2014;9:e85612
3. 黃伊文：潛伏結核感染之診斷與治療。臺灣內科醫學會 101 年會員大會暨學術演講會。
4. 楊慶輝，盧進德：診斷潛伏性結核的最新進展。內科學誌 2008;19:115-120。