

計畫編號： MOHW 104-CDC-C-114-123201

衛生福利部疾病管制署 104 年委託科技研究計畫

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

年度研究報告

執行機構：社團法人國家生技醫療產業策進會

計畫主持人：王振源醫師

協同主持人：黃伊文主任、黃偉彰醫師、樹金忠醫師

執行期間：104 年 01 月 01 日至 104 年 12 月 31 日

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應

事先徵求本署同意*

目 錄

壹、摘要	2
貳、英文摘要	5
參、前言	8
肆、材料與方法	12
伍、結果與討論	18
陸、結論與建議	24
柒、計畫重要研究成果及具體建議	26
捌、參考文獻	27

壹、摘要

背景：

截至目前為止，結核病仍是世界上最嚴重的感染症。成功控制結核病的關鍵，除了要能夠及時診斷活動性結核病個案並加以治療，更重要的是必須能夠找出受到感染但仍未發病的接觸者，也就是所謂的潛伏結核感染，並投予有效的預防性治療。目前針對潛伏結核感染的偵測，能夠使用的工具主要有兩類：結核菌素皮膚試驗，以及丙型干擾素釋放試驗。對於潛伏結核感染的預防性治療，最為推薦使用的是 9 個月的 isoniazid 以及 4 個月的 rifampicin，而近來更有每週服用一次的長效型 rifapentine，合併高劑量 isoniazid 每週服藥一次，共 12 個劑量，也就是為期三個月的治療，也有相同的預防效果，但完成率卻高於每日服用 isoniazid 共九個月。類似包含 rifapentine 的處方，可每週使用以縮短服藥的次數，相信是可提高治療的完成率。但類似的研究，並未在亞洲地區這個結核病盛行的地區進行。

臺灣地區這幾年在疾病管制署與全國醫護、公共衛生人員的努力下，結核病發生率已逐年降低。為了更進一步地降低發生率，預防潛伏結核感染的發病，重要性將與日俱增。然而，何種治療的處方，對於臺灣地區潛伏結核感染的達成率最高，目前仍然沒有足夠的臨床研究回答這個問題。因此，我們設計了這個多醫院的隨機分組臨床試驗，藉由篩檢 12 歲以上，家庭和人口密集機構的密切接觸者並給予預防性治療，探討九個月每天服用 isoniazid、和三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這兩種方式，何者在臺灣地區的潛伏結核感染治療上，有最高的完成率。

目的：

1. 了解在直接觀察性治療下，九個月每天服用 isoniazid、和三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這兩種方式，何者的完成率較高。

2. 了解在臺灣地區的預防性治療，未完成整個療程的原因。
3. 比較九個月每天服用 isoniazid、和三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這兩種方式，在臺灣地區副作用的發生有無差異。

方法：

在這個前瞻性、多機構的研究當中，我們將接受活動性結核病個案的 12 歲以上家庭或人口密集機構的密切接觸者，在結核菌素皮膚試驗陽性後，接受轉診進行丙型干擾素釋放試驗，並作胸部 X 光，必要時加上驗痰以排除活動性結核病。之後，將進一步隨機分成兩組，一組接受為期九個月每天服用 isoniazid、另一組接受為期三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這兩種方式。所有的實驗者將接受二年的追蹤觀察，觀察其治療完成率及副作用的發生率。對於未完成預防性治療的個案，我們將詢問並記錄原因。期間定期進行的胸部 X 光檢查，必要時驗痰，作活動性結核的偵測。

結果：

截至 2015/10/23 為止，本研究案總共納入 210 位接觸者進行隨機分組，其中包括來自臺大醫院的 89 人、臺大醫院新竹分院的 5 人、彰化醫院的 113 人、以及臺中榮總的 3 人。平均年齡為 31.7 ± 15.1 ，其中男性佔 55.2%。三個月治療組中，總共有 104 位個案納入此次分析，傳統治療組中，總共有 90 位個案納入此次分析。受試者男性比例較高（55.2% vs. 44.8%），指標個案為男性的受試者佔 66.0%。兩組在男女組成、年齡、body-mass index、抽菸習慣、結核菌素皮膚試驗大小、以及家庭接觸者的比例，均無差別。治療前的血液檢查結果，包括血紅素、白血球、嗜中性球比例、血小板、肝功能、腎功能、以及 QFT 陽性的比例等項目也同樣沒有差別。治療過程中

的追蹤抽血檢查顯示，傳統治療組 AST、ALT、與 total bilirubin 上升的情況，都比短程治療組還要明顯。雖然兩組顯著肝毒性發生率並沒有統計上的差別，但是，接受傳統治療的個案，發生率約為 4.3%；而接受短程治療的個案，發生率大約 1% ($p = 0.184$)。納入分析的 194 人當中，中斷治療的人總共有 29 個，其中 11 位在 3RH 組、18 位在 9H 組。雖然統計上還沒有顯著的意義，但是中斷率實際上差了兩倍 ($p = 0.066$)。但發生任何一種副作用的機率，3RH 組統計上明顯高於 9H 組 (46.2% vs. 28.9%, $p = 0.014$)。目前的個案中，臨床表現與發生副作用的情況，男女並沒有顯著差別。

結論：

三個月 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 的治療，接受度、完成率應該會高於為期九個月的傳統潛伏結核感染治療。雖然三個月 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 有一些類似感冒、倦怠的副作用，但絕大多數是可以忍受、暫時的副作用，同時對肝功能的影響較小，安全性值得信賴。

關鍵詞：丙型干擾素釋放試驗、isoniazid、潛伏結核感染、預防性治療、rifapentine、結核病、結核菌素皮膚試驗、性別

貳、英文摘要

Background:

Tuberculosis (TB) remains the most important infectious disease in the world. Keys to successful control of TB are rapid diagnosis, prompt treatment, as well as effective preventive therapy for contacts with latent TB infection (LTBI). Current methods for the diagnosis of LTBI are tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assay (IGRA). For preventive therapy, the recommended regimens include daily isoniazid for 9 months and daily rifampicin for 6 months. By incorporating long-acting rifapentine, a new regimen combining weekly rifapentine and high-dose isoniazid for a total of 12 doses has been proven of equal potency and toxicity. However, the treatment completion rate is much higher in weekly treatment for 3 months than daily treatment for 9 months. It is reasonable that using rifapentine-based preventive therapy can markedly increase the completion rate. However, study is lacking, especially in Asia, the high endemic area of TB.

With the effort of all health care workers and public health personnels, the incidence of TB in Taiwan has gradually declined in recent 10 years. In order to maintain the trend of decreasing in incidence, preventive therapy for LTBI becomes more and more important. However, which is the best preventive regimen for LTBI is still unknown. Therefore, we conduct the prospective randomized multicenter studies to compare the treatment completion rate of two regimens in Taiwan. The first regimen is daily isoniazid for 9 months. The second regimen is weekly rifapentine plus high-dose isoniazid for 3 months.

Specific Aims:

1. Understanding which of the 2 preventive regimens has the higher completion rate under supervision.
2. Understanding the reasons of interruption in preventive therapy.

3. Comparing the side effect profile of the 2 preventive regimens in Taiwan.

Methods:

In this prospective multicenter study, we will enroll close contacts aged ≥ 12 with positive TST. Chest radiography and sputum studies, if necessary, will be performed to exclude active pulmonary TB. After performing baseline IGRA, participants will be randomized into 2 groups with different preventive regimens. The first regimen is daily isoniazid for 9 months. The second is weekly rifapentine plus high-dose isoniazid for 3 months. The primary outcome is treatment completion rate of the two preventive regimens. The secondary outcome is toxicity. All participants will be followed for 2 years and screen for the development of active pulmonary TB by chest radiography and sputum studies if necessary. The reasons for treatment incompleteness will be recorded.

Results:

Up to Oct. 23, 2015, a total of 210 cases were enrolled, including 89 from National Taiwan University Hospital, 5 from National Taiwan University Hospital Hsin-Chu branch, 113 from Chang-Hua hospital, and 3 from Taichung Veterans General Hospital. The mean age was 31.7 ± 15.1 and 55.2% were male. A total of 104 and 90 cases in the 3RH and 9H groups, respectively, entered into this analysis. The gender distribution, age, body-mass index, smoking habit, induration size of tuberculin skin test, and proportion of household contact in the two groups were similar. The pre-treatment laboratory tests, including hemoglobin, leukocyte count, neutrophil count, platelet count, liver function, renal function, and results of QFT were also similar. However, follow-up liver function tests, including AST, ALT, and total bilirubin, showed that hepatotoxicity was more common in the 9H group than in the 3RH group. Though not significant, risk of significant hepatotoxicity was higher in the 9H group (4.3% vs. 1.0%, $p = 0.184$). Among the 194 cases, preventive therapy was

discontinued in 29, including 11 in the 3RH group ($p = 0.066$). The incidence rate of any adverse events is significantly higher in the 3RH group (46.2% vs. 28.9%, $p = 0.014$).

Discussion:

The adherence rate for 3-month rifapentine plus high-dose isoniazid is likely to be higher than that for 9-month isoniazid. Though the former regimen is more likely to have flu-like symptoms and malaise, they are usually well-tolerated, mild, and transient. In addition, risk of liver function impairment is lower for the former regimen.

Keywords: Interferon-gamma release assay, isoniazid, latent tuberculosis infection, preventive therapy, rifapentine, tuberculosis, tuberculin skin test

參、前言

一、研究背景及重要性

結核病仍然是世界上最重要的感染症之一。而臺灣結核病的盛行率，已在政策逐年推行以及全民努力下，由高盛行區進入到中盛行發病率 [1]。在結核病發生率較低的地區或國家中，大部分新診斷的結核病個案，發病的原因都是來自於再活化 (reactivation)，也就是之前曾被結核菌感染過、之後結核菌蟄伏於體內 (latent tuberculosis infection, LTBI)、爾後才活化造成活動性結核病 [2, 3]。因此，如何於臨床上找出潛伏結核感染的接觸者，並進一步投予預防性治療 (preventive therapy)，是公共衛生政策上控制、甚至根除結核病很重要的一環 [4]。

一直以來，在診斷潛伏結核感染上，都是靠接觸調查 (contact investigation) 以及結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin testing)。雖然，結核菌素皮膚試驗會與卡介苗 (bacille *Calmette-Guérin* [BCG] vaccine) 有交互反應 (cross-reactivity) [5, 6]，導致偽陽性增加，但已證實在只有在剛出生施打一劑卡介苗的世代使用，影響是較低的 [7, 8]。近年來，新一代的檢驗試劑——丙型干擾素放試驗 (interferon-gamma release assay)，利用結核菌專一之抗原，偵測週邊血液淋巴球所產生之免疫反應，已被廣泛證實在 5 歲以上的受試者，在測量宿主對於結核菌之免疫反應時，具有高敏感度與特異度 [9, 10]。因此，目前的診治指引是建議兩者任一陽性且排除活動性結核，即可判定為潛伏結核感染 [11]。由於結核菌素皮膚試驗已經有超過 100 年的使用經驗，目前臺灣地區的公共衛生政策，仍是使用結核菌素皮膚試驗來做為潛伏結核感染的診斷依據。

在找出家庭或人口密集機構中密切接觸者且已有潛伏結核感染時，過去用來作為預防性治療處方，大致可分為幾種：(1) 九個月的 isoniazid；(2) 四

個月的 rifampicin；(3) 兩個月的 rifampicin 加上 pyrazinamide；以及 (4) 三個月 of isoniazid 加上 rifampicin [6]。然而，因為有多篇報導指出，接受第三種處方進行預防性治療的接觸者，產生肝毒性的風險明顯增高 [12-14]，甚至有致死案例發生 [15]。因此，目前第三種處方已不再建議使用。至於第四種處方，目前的研究顯示其副作用發生率、以及結核病發病率，與接受九個月 isoniazid 的接觸者並無明顯不同 [16]。9 個月的 isoniazid，仍舊是目前最廣為接受的預防性治療處方 [6, 17, 18]，它的毒性不高，同時與其他藥物（例如愛滋病用藥、心臟用藥、抗凝血劑等等）較少有交互作用，也是在所有抗結核藥物中，臨床上使用經驗最豐富的一種藥 [19]。然而，9 個月的療程，嚴重降低了這個處方的達成率 [20, 21]。而且在臺灣過去高病毒性肝炎的相較之下，rifampin 與 isoniazid 同樣具有毒性低的好處之外 [22, 23]，對肝臟副作用又更低 [21]，而且時程短接受度高 [16, 21]。在最近發表的文獻中，很多研究者利用統計模式、成本效益分析來比較預防性治療處方的公共衛生成效，結果大多不傾向使用 9 個月的 isoniazid [24, 25]。

目前 rifampicin 類的長效藥物 - rifapentine，已在隨機分組的研究被證實與高劑量的 isoniazid 合併每週服用一次共治療三個月（12 次的投藥），能有效預防結核感染發病的機會，與治療九個月的 Isoniazid 功效是一致的，且完成率卻是較高的（82% vs. 69%） [16]。但是後續的長效型 rifapentine 的文獻是很少的，尤其是在亞洲這個結核病盛行的地區，目前仍沒有相關的研究報告。

對於潛伏結核感染的預防性治療，在臺灣地區最適合的公共衛生處方，目前仍然沒有足夠的臨床研究回答這個問題。在過去疾管署指導的非隨機分組研究中，也發現使用丙型干擾素釋放試驗，能正確預測成年家庭密切接觸者日後發生活動性結核病的可能性，而接受 4 個月的 rifampin 預防性治

療，能夠有效預防發病，且副作用發生的機會不但低而且並不嚴重 [26]。但之前的研究中，人數過少也無探討 isoniazid 與 rifampicin 的比較，也不包括長效型 rifapentine 的比較。因此，我們設計了這個多醫院的隨機分組臨床試驗，北臺灣包括台大醫院，中臺灣包括彰化醫院和中榮醫院。藉由篩檢 12 歲以上，家庭和人口密集機構之密切接觸者，確認結核菌素皮膚試驗陽性之後，隨機分為兩組給予預防性治療，比較九個月每天服用 isoniazid、以及三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid，兩者的治療完成率以及副作用，研究何種處方最適合於臺灣地區作為潛伏結核感染預防性治療的執行處方。

二、研究目的

1. 了解在直接觀察性治療下，九個月每天服用 isoniazid、和三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這兩種方式，何者的完成率較高。
2. 了解在臺灣地區的預防性治療，未完成整個療程的原因。
3. 比較九個月每天服用 isoniazid、和三個月每週服用 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這兩種方式，在臺灣地區副作用的發生有無差異。

三、年度工作項目：

1、民國 103 年度

- (1) 接受 12 歲以上之結核個案的家庭或人口密集機構的密切接觸者，在結核菌素皮膚試驗陽性後的轉診：民國 103 年 1 月 1 日 ~ 民國 103 年 12 月 31 日。
- (2) 隨機分組給予九個月的 isoniazid、或三個月的 rifapentine 合併高劑量

isoniazid 進行預防性治療：民國 103 年 1 月 1 日 ~ 民國 103 年 12 月 31 日。

目標：預計於民國 103 年內納入 74 位預防性治療，並持續追蹤。

2、民國 104 年度

(1)接受 12 歲以上之結核個案的家庭或人口密集機構的密切接觸者，在結核菌素皮膚試驗陽性後的轉診：民國 104 年 1 月 1 日 ~ 民國 104 年 12 月 31 日。

(2)隨機分組給予九個月的 isoniazid、或三個月的 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 進行預防性治療：民國 104 年 1 月 1 日 ~ 民國 104 年 12 月 31 日。

目標：預計於民國 104 年內執行 140 位預防性治療，並持續追蹤。

3、民國 105 年度

(1)接受 12 歲以上之結核個案的家庭或人口密集機構的密切接觸者，在結核菌素皮膚試驗陽性後的轉診：民國 105 年 1 月 1 日 ~ 民國 105 年 12 月 31 日。

(2)隨機分組給予九個月的 isoniazid、或三個月的 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 進行預防性治療：民國 104 年 1 月 1 日 ~ 民國 104 年 12 月 31 日。

目標：預計於民國 105 年內執行 108 位預防性治療，並持續追蹤。

肆、材料與方法

- (1) 研究設計：多醫院隨機分組之前瞻性研究。
- (2) 參與醫院：臺大醫院、臺大醫院新竹分院、臺中榮民總醫院、彰化醫院
- (3) 執行期間：民國 103 年到 105 年，共三年。
- (4) 受試條件如下：
 - 年紀大於 12 歲的家庭、校園、或人口密集機構接觸者
 - 指標個案為痰抹片陽之結核病個案
 - 須與指標個案在可傳染期內接觸時間單日大於8小時或累積暴露量大於40小時
 - 最近一個月內結核菌素皮膚試驗注射處腫塊橫徑 ≥ 10 mm
 - 除彰化醫院、臺大醫院新竹分院為受試者年齡無上限外，其餘醫院受試者為西元1986年之後出生的接觸者
- (5) 排除條件如下：
 - 臨床及影像學檢查有活動性結核病的證據
 - 指標個案痰培養陰性
 - 指標個案證實為對isoniazid或rifampin具有抗藥性之結核病
 - 目前必須使用的藥物中與isoniazid、rifampin、或rifapentine有明顯的交互作用（附表一、二、三）
 - 有isoniazid、rifampin、和rifapentine的過敏反應
 - B型肝炎、C型肝炎、或肝硬化病人
 - 人類免疫不全病毒感染
 - 使用免疫抑制劑
 - 使用淋巴細胞激素治療
 - 血紅素 < 8 g/dL

- 嗜中性白血球 $< 0.75 \times 10^9/L$
- 膽紅素 $> 2.5 \text{ mg/dL}$
- Aspartic transaminase (AST) 和alanine transaminase (ALT) 大於正常臨界值的兩倍
- 懷孕或授乳
- 預期存活不超過三年

(6) 研究組別:

一共有兩組。第一組每天服用 isoniazid 300 mg，持續九個月；第二組每週服用一次 isoniazid 900 mg + rifapentine 900 mg，持續三個月。兩組皆須接受 DOPT (directly observed preventive therapy)。

(7) 研究目標：

(1) 主要目標：以intent-to-treat的原則（所有符合納入條件且不具有排除條件之受試者），證實三個月短程治療的潛伏結核感染治療完成率優於九個月標準治療。

- i. 接受傳統每天使用Isoniazid之受試者，在12個月當中服用滿270天定義為完成治療。
- ii. 接受每周使用Isoniazid及Rifapentine之受試者，在3個月中服用滿12次劑量定義為完成治療。

(2) 次要目標：

- i. 分析各組中所有接受過治療之受試者嚴重副作用的發生率
- ii. 分析各組中所有符合納入條件且不具有排除條件之受試者，治療停止後兩年內活動性結核病的發生率
- iii. 對於未完成預防性治療的個案，我們將詢問並記錄原因。

(8) 收案人數：

1. 根據以下兩個文獻的數據來作人數的推估

a). Menzies D, et al. Ann Intern Med 2008;149:689-97 [21]

- i. 九個月 isoniazid 組完成率為 $255/427 = 59.7\%$ 、第三級以上肝毒性（AST 或 ALT 超過正常值的五倍以上）的機率為 $16/422 = 3.79\%$

b). Sterling TR, et al. New Engl J Med 2011;365:2155-66 [16]

- i. 九個月 Isoniazid 組完成率為 $2585/3745 = 69.0\%$ 、肝毒性的機率為 $103/3759 = 2.7\%$
- ii. 每週 Isoniazid 及 Rifapentine 共三個月組完成率為 $3273/3986 = 82.1\%$ 、肝毒性的機率為 $18/4040 = 0.4\%$

兩個研究結果一同考慮的話，九個月 Isoniazid 組完成率為 $2840/4172 = 68.1\%$ ；肝毒性為 $119/4181 = 2.8\%$ 。

2. 以治療完成率來做為主要研究目標，計算受試者人數的話，如果希望能夠達到 0.8 的 power，雙尾檢定的 p 值小於 0.05 的話，每組需要 148 人。以過去彰化縣衛生局的資料，所有接受預防性治療的接觸者當中，有 10.9% 的人，會因為指標個案培養陰性而終止治療，此外，再估計指標個案 isoniazid、rifampin 抗藥的機率分別為 9% 與 2%，推算每組須要收案人數為

$$\frac{148}{\frac{1}{3} \times 0.891 \times (1 - 0.09 - 0.02) + \frac{2}{3}} = 160.9 \approx 161$$

(9) 試驗流程：

1. 針對符合上述納入條件的接觸者，經過詳細說明並填妥同意書後收案。

2. 每位受試者在一開始接受胸部X光檢查，若有呼吸道症狀，則另外採檢兩套痰進行耐酸性染色和分枝桿菌培養。
3. 採取週邊血液進行HBsAg、anti-HCV、anti-HIV、血球計數、肝腎功能、以及克肺癆（QuantiFERON-TB Gold In-Tube）檢驗。若在最近一個月已經有以上檢測，並可取得定量的結果，可不需重覆測驗。
4. 除了指標個案的培養結果以及藥物敏感試驗之外，確認無其它排除條件後，於各研究醫院進行隨機分組（見下點），接受潛伏結核感染之治療。若進行治療中，指標個案痰培養及藥物敏感試驗結果發現符合排除條件，則終止治療（late exclusion）。
5. 受試者隨機分組將依醫院不同，利用 permuted block with varying block size。隨機分組的內容為密封的。
6. **直接觀察性預防性治療(Directly Observed Preventive Therapy, DOPT)的執行：**
 - 第一組受試者，每天服用Isoniazid 300 mg，持續九個月。按照現行公衛政策進行直接觀察性預防性治療（Directly observed preventive therapy，簡稱DOPT）。
 - 第二組每週服用一次Isoniazid 900 mg + Rifapentine 900 mg，持續三個月。兩組受試者皆由研究助理進行DOPT（web版DOPT日誌登錄所需資料〔附表四〕，之後須交給各縣市衛生局公衛護士或DOPT相關行政人員）；若實際執行上有困難時，將由公衛端執行DOPT。此時，請研究助理跟衛生局窗口確認負責的關懷員後，與關懷員聯絡、衛教，在關懷員送藥前（前一天下午和當天早上），研究助理與關懷員確認行程。可以儘量讓此類個案同一天服藥。

7. 治療開始後前兩個月每個月抽血一次，之後每兩個月抽血一次，檢驗 hemoglobin、leukocyte count、platelet count、AST、ALT、total bilirubin、和 creatinine。治療後一年及兩年時，追蹤胸部 X 光及克肺癆。
8. 用藥期間每月返診，追蹤監控。
9. 受試者於服藥期間，研究團隊每週定期面訪或電話追蹤，並詢問有無藥物副作用產生。
10. 若有中途退出治療者，將進一步訪談記錄原因（附表五）。
11. 治療中若有呼吸道症狀，且有活動性結核病的懷疑，則進一步依照臨床情況安排各項檢查，直到追蹤滿二年。

(10) 資料收集處理及統計分析：

- 收集受試者臨床特徵，包括年齡、性別、身高、體重、系統性疾病、用藥史，試驗期間胸部 X 光、血液及病毒學檢查結果，以及其它醫療資料，包含病歷紀錄、實驗室檢查、影像學檢查、病理學檢查、以及治療方式和療效。
- 將不同用藥處方的兩組作比較統計，組間的連續變項以 independent *t*-test 作比較，而分類變項以 *chi*-square 方法比較。多變項分析是用 logistic regression 來分析發生用藥副作用的危險因子，雙尾檢定之 *p* 值 < 0.05 會被認為有統計意義。
- 每年期中分析一次，若藥物直接造成的副作用有顯著差別，則終止研究；若有研究藥物造成致死或瀕致死的嚴重副作用，應由主持人召集會議討論是否提前終止研究。
- 診斷為活動性結核病的條件包括以下任一：
 1. 臨床檢體培養分離出結核菌

2. 病理檢查顯示為granulomatous inflammation，且經抗結核藥物治療後其臨床情況改善
3. 胸部影像學檢查顯示為典型結核病灶，且經抗結核藥物治療後改善。

伍、結果與討論

第一節、研究許可申請及藥物進口

2013/11/15 取得臺大醫院臨床試驗研究同意函

2014/3/18 取得變更同意

2014/2/19 向 TFDA 正式提出申請

2014/3/21 接獲 TFDA 審查意見

2014/5/14 再次提交 TFDA

2014/6/17 接獲 TFDA 同意函

2014/7/25 取得臺大醫院臨床試驗變更同意

2014/8/20 部立彰化醫院納入第一位個案隨機分組

2014/8/29 臺大醫院納入第一位個案隨機分組

2014/11/7 取得臺中榮民總醫院倫委會同意

2015/3/2 取得臺大醫院新竹分院臨床試驗研究同意函

2015/3/5 取得 TFDA 同意新增臺大新竹分院及臺中榮民總醫院為試驗醫院

2015/5/7 臺大醫院新竹分院納入第一位個案

2015/6/5 臺中榮民總醫院納入第一位個案

第二節、總收案人數

截至 2015/10/23 為止，臺大醫院共納入 89 人；臺大醫院新竹分院共納入 5 人；彰化醫院共納入 113 人；臺中榮總共納入 3 人。總共為 210 人。目前有 1 人尚未隨機分組，其餘的人隨機分組至三個月短程治療組

(3RH) 為 113 人，傳統治療組 (9H) 為 97 人。3RH 組中共有 9 人排除，原因如下：指標個案排除結核病 (n=6)、指標個案 isoniazid 抗藥 (n=2)、個案後續檢測出 B 型肝炎帶原 (n=1)。9H 組中共有 7 人排除，原因如下：指標個案排除結核病 (n=5)、指標個案 isoniazid 抗藥 (n=1)、個案後續檢測出 B 型肝炎帶原 (n=1)。剩下的 194 個受試者資料納入此次分析。

第三節、個案特性

組別	3RH (n=104)	9H (n=90)	p-value
Age (year)	31.7 ± 14.4	31.6 ± 16.0	0.964
Male	60 (57.7%)	47 (52.2%)	0.445
BMI	23.3 ± 4.0	22.8 ± 4.1	0.407
Current smoker	13 (12.5%)	11 (12.2%)	0.953
TST (mm)	14.6 ± 3.7	14.6 ± 3.6	0.964
Household	44 (42.3%)	26 (28.9%)	0.052

納入分析的 201 人當中，兩組在男女組成、年齡、body-mass index、抽菸習慣、結核菌素皮膚試驗大小、以及家庭接觸者的比例，均無差別。

組別	3RH (n=104)	9H (n=90)	p-value
Hemoglobin	14.0 ± 1.6	14.0 ± 1.6	0.787
Leukocyte (/uL)	6982 ± 1868	7130 ± 1592	0.552
Segment (%)	57.6 ± 7.4	58.3 ± 7.7	0.501
Platelet (K/uL)	256 ± 53	251 ± 52	0.536
AST (U/L)	21 ± 8	20 ± 7	0.404
ALT (U/L)	20 ± 13	18 ± 12	0.238
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.125
Creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.755
QFT-positive	25.0%	20.7%	0.481

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; QFT, QuantiFERON TB Gold-in-tube;

納入分析的 201 人當中，兩組在治療前的血液檢查結果，包括血紅素、白血球、嗜中性球比例、血小板、肝功能、腎功能、以及 QFT 陽性的比例等項目均無差別。

結核菌素皮膚試驗結果 (mm)	臺大醫院 個案數	QFT 陽性	QFT 陰性
10 – 14	55	4 (7.2%)	51 (92.8%)
15 – 19	30	6 (20.0%)	24 (80.0%)
20 – 24	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)
25 – 29	0		
30 – 34	1	1 (100%)	0 (0%)

第四節、指標個案的臨床特性

組別	3RH (n=104)	9H (n=90)	p-value
Age	50.4 ± 27.5	46.3 ± 27.6	0.311
Male	69 (66.3%)	59 (65.6%)	0.908
Cavitation on CxR	10 (9.6%)	8 (8.9%)	0.862

納入分析的 194 人，兩組的指標個案在年齡、性別組成、以及胸部 X 光是否有開洞病灶等項目並無統計上的差別。胸部 X 光有開洞病灶的比例大約 10%。

第五節、副作用 – 肝毒性

組別	3RH	9H	p-value
治療前	N=108	N=93	
AST (U/L)	21 ± 8	20 ± 7	0.399
ALT (U/L)	20 ± 12	18 ± 12	0.260
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.136

一個月後	N=94	N=76	
AST (U/L)	23 ± 8	22 ± 8	0.645
ALT (U/L)	21 ± 16	21 ± 13	0.855
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.013
兩個月後	N=83	N=71	
AST (U/L)	24 ± 17	32 ± 30	0.064
ALT (U/L)	24 ± 29	39 ± 59	0.049
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.3	<0.001
最後	N=71	N=59	
AST (U/L)	23 ± 11	35 ± 41	0.028
ALT (U/L)	21 ± 21	36 ± 31	0.003
Total bilirubin (mg/dL)	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.4	<0.001

治療過程中的追蹤抽血檢查顯示，傳統治療組 AST、ALT、與 total bilirubin 上升的情況，都比短程治療組還要明顯。

兩組的治療過程中發生顯著肝毒性（AST 或 ALT 上升大於正常值的五倍、或是 total bilirubin 大於 3.0 mg/dL）的機率如下表：

組別	3RH (n=108)	9H (n=93)	p-value
Overall	1 (0.9%)	4 (4.3%)	0.184
AST or ALT >10 ULN	0	1	
AST or ALT 5~10 ULN	1	3	
Total bilirubin >3 mg/dL	0	0	

雖然兩組顯著肝毒性發生率並沒有統計上的差別，但是，接受傳統治療的個案，發生率約為 4.3%；而接受短程治療的個案，發生率大約 1%。

短程治療組中發生顯著肝毒性的那個個案，是一個 31.7 歲的女性，治療兩個月後發生顯著肝毒性（AST: 180, ALT 217, total bilirubin: 0.42）。

傳統治療組中，有一個個案發生嚴重肝毒性（AST 或 ALT 超過正常上限的 10 倍）。這是一個 31.7 歲女性，治療後約第十週肝功能上升至 AST 193 U/L、ALT 435 U/L，無黃疸。另有兩個個案均是治療三個月後發生肝毒性，其中一位為 55.5 歲女性（AST: 232, ALT: 297, total bilirubin 0.73），另一位為 50.2 歲女性（AST 312, ALT 26, total bilirubin 0.37）。最後，有一位 14.3 歲男性，在治療快滿六個月時肝功能上升是 AST 130 U/L、ALT 326 U/L，無黃疸。

第六節、中斷治療

組別	3RH (n=104)	9H (n=90)	p-value
Discontinuation	11 (9.6%)	18 (20.0%)	0.066
Not supervised	0	11	
Due to AE	9	4	
Tx not necessary	2	2	
Family against	0	1	

納入分析的 194 人當中，中斷治療的人總共有 29 個，其中 11 位在 3RH 組、18 位在 9H 組。雖然統計上還沒有顯著的意義，但是中斷率實際上差了兩倍。但 3RH 組似乎有較高比例的副作用（但統計上沒有意義）。

導致治療中斷的副作用如下表：

組別	副作用	嚴重度	與試驗藥物是否有關
3RH	嘔吐	第二級	是
3RH	嘔吐、發燒、全身痠痛	第二級	是
3RH	發燒、嘔吐	第二級	是
3RH	發燒	第一級	是
3RH	發燒	第二級	是
3RH	發燒	第二級	是
3RH	發燒、全身痠痛	第二級	是

3RH	發燒、全身痠痛	第二級	是
3RH	肝毒性	第三級	是
9H	肝毒性	第四級	是
9H	肝毒性	第三級	是
9H	肝毒性	第三級	是
9H	肝毒性	第三級	否

不論在哪一組，在停藥之後，這些副作用都迅速自然消失，沒有留下任何後遺症。

組別	3RH (n=104)		9H (n=90)	
	Case No.	Onset (wk)	Case No.	Onset (wk)
Any AE	52 (50.0%)*	2.0 ± 2.3 (0-8)	27 (30.0%)	4.6 ± 7.3 (0-31)
Malaise	22 (21.2%)	1.4 ± 2.4 (0-8)	14 (13.5%)	1.3 ± 2.6 (0-7)
Fever / Flush	20 (19.2%)*	1.8 ± 2.0 (0-6)	4 (3.8%)	2.8 ± 1.5 (1-4)
Flu-Like	18 (17.3%)	1.9 ± 1.7 (0-5)	15 (14.4%)	6.8 ± 9.7 (0-31)
GI upset	14 (13.5%)	2.7 ± 3.1 (0-8)	9 (8.7%)	8.3 ± 8.4 (0-24)
Skin rash	8 (7.7%)	2.6 ± 2.4 (0-8)	3 (2.9%)	0.7 ± 0.6 (0-1)
Blur vision	1 (1%)	4	1 (1%)	2
Irregular menstruation	1 (1%)	0	(0%)	

* 兩組發生副作用之人數顯著差異 ($p < 0.05$)

發生任何一種副作用的機率，3RH 組統計上明顯高於 9H 組，而且大部分的副作用，都在治療的前三個劑量發生，而且繼續服藥後自然改善。沒有留下任何後遺症。在 3RH 組中，也沒有任何人在治療的第三個月時發生副作用。但傳統治療組中，發生副作用的時間就比較不確定，甚至可以到第八個月，還有個案發生副作用。

陸、結論與建議

截至目前為止，本研究有幾個重要的發現：

第一、由受試者普遍希望能夠被隨機分配至短程治療組的心態看來，三個月 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 的治療，接受度、完成率應該會高於為期九個月的傳統潛伏結核感染治療。

第二、雖然三個月 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 有一些類似感冒、倦怠的副作用，但絕大多數是可以忍受、暫時的副作用，同時對肝功能的影響較小，安全性值得信賴。

一般而言，一個人發生活動性結核病時，大約會有三分之一的家人或密切接觸者會被結核菌潛伏感染，而這些人未來五年內進展為活動性結核病的危險性，是一般民眾的十倍以上。因此，在公共衛生政策上，找出這些潛伏結核感染的個案，主要的目的，就是希望能夠在疾病將發而未發之際，藉由藥物治療及時阻斷發病的過程，防範於未然。雖然很多潛伏結核感染者可能會覺得自己很健康，為什麼要吃好幾個月的藥，不過也正是因為還沒有真正發生結核病，這些潛伏結核感染的個案臨床上完全沒有症狀，肺部也沒有被破壞，也完全不會傳染結核菌給周圍的人。及時用藥根除體內潛伏的少量結核菌之後，不但對自己的健康有保障，對周遭的親朋好友，同樣也是保護他們免於被傳染。

目前治療潛伏結核感染的藥物處方，大多採用持續九個月每天給予單一種抗結核藥物，治療的時間較長，是最大的不方便，但卻能避免掉百分之八十五左右的活動性結核病發生。國外已有每週服用一次、總共服用 12 次的處方，相較之下方便了許多，但目前這樣的處方，在臺灣還沒有相關的臨床研究證實其安全性。本研究初步的結果顯示，國人對於這個短程每週治

療處方的安全性和接受度，似乎都較傳統治療高。

不過因為接受潛伏結核感染治療的對象，都是沒有病的健康人，因此治療之前必須謹慎評估發生副作用的風險；而治療當中，必須格外注意有無副作用的發生。這個研究的初步結果與過去醫學文獻報告類似，九個月的治療平均發生肝炎的機會大約是 2-4%，年紀越大越容易發生。不過如果能夠跟醫師、公共衛生人員配合，早期發現、早期停藥，幾乎所有發生肝炎或其他副作用的個案，都能夠迅速恢復而且沒有任何的後遺症。治療過程中，保持正常、健康的作息，不喝酒、不熬夜，也都能夠把副作用發生的機會，降到最低最低。當然，如果有更安全的處方，就像本研究中所使用的短程治療處方，對於接觸者應該是有更高的保障。如果能夠在下一年度的計畫中進一步確認三個月 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 的安全性，相信能夠讓潛伏結核感染者服藥更安心、國家政策推動更順利。

藉由潛伏結核的診斷、治療，結核病已經是可以預防的疾病了。等到發病才使用多種藥物合併治療，不如當機立斷，在疾病將發而未發之際，接受簡單的藥物治療，保障自己的健康，守護家人、朋友的安全。無「核」世界，我們能做到。

柒、計畫重要研究成果及具體建議

1.計畫之新發現或新發明

三個月 rifapentine 合併高劑量 isoniazid 這樣的治療，造成臨床上明顯的肝功能異常之危險性較低，但安全性上值得信賴。相較於傳統九個月的每天治療，潛伏結核感染者普遍對於這樣的處方也都能夠欣然接受。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

希望藉由本研究的結果，可以讓民眾了解，潛伏結核感染的治療，可以本原本輕鬆、安全、又不會花很多時間。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

希望藉由本研究的結果，可以讓這樣的安全、便宜、接受度高的治療，趕快使用在臺灣結核病的控制上。

捌、參考文獻

1. F.Y. Chang WYS, J.H. Chou, Y.H. Chen, J.H. Chuang, S.L. Yang, H.Y. Lo. Taiwan Tuberculosis Control Report 2012. Taiwan: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2012.
2. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res.* 1980;**20**:1-63.
3. Chiang CY, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2005;**5**:629-36.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 1995;**44**:1-16.
5. Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993;**17**:968-75.
6. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, *et al.* Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2010;**59**:1-25.
7. Chan PC, Chang LY, Wu YC, *et al.* Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;**12**:1401-6.
8. Farhat M, Greenaway C, Pai M, *et al.* False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;**10**:1192-204.
9. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;**4**:761-76.
10. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of internal medicine.* 2007;**146**:340-54.
11. Luh K-T, editor. Taiwan guidelines for TB diagnosis and treatment. 4th ed. Taipei: Center for Disease Control, Executive Yuan, Taiwan (R.O.C.) 2011.

12. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection--New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;**50**:289-91.
13. Ijaz K, Jereb JA, Lambert LA, *et al.* Severe or fatal liver injury in 50 patients in the United States taking rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis.* 2006;**42**:346-55.
14. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, *et al.* National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis.* 2005;**41**:1125-33.
15. Medinger A. Death associated with rifampin and pyrazinamide 2-month treatment of latent mycobacterium tuberculosis. *Chest.* 2002;**121**:1710-2.
16. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, *et al.* Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;**365**:2155-66.
17. Leung CC, Rieder HL, Lange C, *et al.* Treatment of latent infection with m. tuberculosis: update 2010. *The European respiratory journal.* 2010.
18. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;**161**:S221-47.
19. Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, *et al.* The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;**173**:927-31.
20. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, *et al.* Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;**12**:1235-54.
21. Menzies D, Long R, Trajman A, *et al.* Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Annals of internal medicine.* 2008;**149**:689-97.
22. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Hong Kong Chest*

- Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1992;**145**:36-41.
23. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, *et al*. 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.
 24. Aspler A, Long R, Trajman A, *et al*. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax*. 2010;**65**:582-7.
 25. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, *et al*. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;**179**:1055-60.
 26. Wang JY, Shu CC, Lee CH, *et al*. Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *The Journal of infection*. 2012;**64**:291-8.