

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-112117

MOHW108-CDC-C-315-122116

衛生福利部疾病管制署 107-108 年署內科技研究計畫

計畫名稱：抗藥性結核病監測及預後影響因子探討

全 程 研 究 報 告

執行單位：疾病管制署慢性組

計畫主持人：李品慧

研究人員：黃彥芳、詹珮君、周如文、羅秀雲、

彭彥婷、馮天怡、朱柏威、劉璟函

執行期間：107 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

目錄

中文摘要.....	1
英文摘要.....	4
壹、前言.....	7
貳、材料與方法.....	13
參、結果.....	19
肆、討論.....	57
伍、結論及建議.....	64
陸、重要研究成果及具體建議.....	66
柒、參考文獻.....	70

摘要

關鍵詞：抗藥性結核病、快速分子抗藥性檢驗、接觸者檢查、復發

台灣自 2007 年 5 月成立多重抗藥性結核病 (Multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB) 醫療照護體系 (Taiwan Multidrug-resistant TB consortium, TMTC)，為 MDR-TB 個案提供以患者為中心的照護。與建立 TMTC 之前的 51.2% 的治療成功率相比，TMTC 中 MDR-TB 個案的 36 個月治療結果顯著提高至 82%。2011 年起 TMTC 新增對立復黴素單一抗藥 (RR) 或對任三種抗結核藥物抗藥者為收案對象。我們的研究旨在 (1) 評估 RR-TB 個案之培養陰轉時間及治療結果，在加入與未加入 TMTC 族群中的差異；並探討與有效藥物治療 2 個月痰陰轉和 24 個月治療成功之相關因子；(2) 針對 RR/MDR-TB 的高風險族群，使用快速分子抗藥診斷工具之偵測及接觸者 X 光追蹤成效；(3) 針對 RR/MDR-TB 完成治療後再復發個案，進一步追蹤比對菌株以區分是再活化或再感染，並藉由回溯性嵌入型病例對照研究探討復發相關因素。

第一部分成果：2009/1~2016/9 期間，共有 559 名 RR-TB 結核病個案。排除最早抗藥檢體採檢日後三個月內死亡及轉出境外管理之個案後，共 484 人納入分析，其中 206 人 (42.6%) 加入 TMTC 團隊。與非 TMTC 組相比，TMTC 組有較高比例為男性 (74.3% vs 65.8%, $p=0.046$)、較低比例僅使用 Isoniazid, ethambutal, pyrazinamide (HEZ) 為全程處方 (20.9% vs 63.0%, $p<0.001$)、較低比例合併有免疫低下相關疾病 (16.0% vs 24.5%, $p=0.024$)。與有效藥物治療 2 個月痰培養達成陰轉的因素為非原住民 (aOR=0.42, 95% CI: 0.19~0.92)、

初痰抹片陰性 (aOR=2.64, 95% CI: 1.70~4.10)及加入 TMTC (aOR=3.88, 95% CI: 2.44~6.18)。與有效藥物治療 24 個月治療成功的相關因素為：女性 (aOR=1.89, 95% CI: 1.00~3.59)、年齡為 45-64 歲 (aOR= 2.48, 95% CI: 1.39~4.41)、處方內容低於三種藥物 (不含 RMP) (aOR=0.12, 95% CI: 0.02~0.62)、有接受非關糖尿病相關之洗腎 (aOR= 2.48, 95% CI: 1.39~4.41)、曾罹患任一免疫低下相關疾病 (aOR= 1.93, 95% CI: 1.10~3.40)及曾罹患癌症 (aOR= 2.61, 95% CI: 1.43~4.76)。

第二部分成果：2010/2/26 至 2018/12/31 期間通報之結核病個案中，各族群抹片陽性個案之整體分子快篩執行率分別為：復發 74.7%、重開非復發 82.7%、RR/MDR-TB 接觸者發病 85.7%、高風險地區 89.2%、高風險國家 65.9%、失敗再治 52.7%及失落再治 63.3%；隨著年度的推移，各族群執行率和即時送驗比例均有顯著上升 (p for trend <0.0001)；進步最多的是高風險國家，從 2013 年的 27.9%到 2018 年的 96.2%。各族群抹片陽性且有執行分子快篩之個案中，檢驗結果為 MDR-TB 比例最高為 MDR-TB 接觸者發病 (25.6%)。2009/2/4~2018/12/31 期間之 MDR-TB 個案接觸者共 23,341 人次，第一次 X 光檢查之執行率從 2009 年的 94.9%到 2016 年的 99.2%，已接近 100%；若是只看接觸後兩年內完成五次 X 光檢查的比例，從 2009 年的 2.9%到 2016 年的 18.9%，亦有大幅提升。若以 2016 年後通報且痰塗片陽性 MDR-TB 指標之接觸者為分析對象，發現以接觸者 IGRA 為陽性 (aHR=5.81, 95% CI: 1.77~19.11)、與指

標共同居住 (aHR=32.28, 95% CI: 5.63~184.99)及指標年齡 24 歲以下 (aHR=87.91, 95% CI: 7.76~996.62)之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。

第三部分成果：針對 2002/1~2018/12 期間通報，且後續已完成治療的 1,873 名 RR/MDR-TB 個案，追蹤時間的中位數為 66.5 人月，其復發發生率為每千人月 0.398 人。RR 和 MDR-TB 的復發發生率相似 (MDR: 每千人月 0.395 人、RR: 每千人月 0.409 人， $p=0.952$)。截至 2019/10，共 51 人於結束治療後符合 WHO 復發定義，其中有 26 人 (83.9%)兩次病程菌株基因型別相同、5 人 (16.1%)不同、20 人無成對菌株可供比對。已進行菌株比對的 31 名個案，在菌株相同及不同兩族群中，人口學變項及臨床特徵亦無顯著差異。以回溯性嵌入型病例對照研究抽樣之 44 位病例和 175 位對照個案，已完成健保資料勾稽相關共病，並以多變項調整各項因子後發現，年齡 <45 歲 (aHR=4.31, 95% CI: 1.12-16.60)、抗藥類別為 MDR (aHR=13.77, 95% CI: 2.32-81.81)、前次病程病人分類為曾經接受 TB 治療 (aHR=3.40, 95% CI: 1.38-8.35)、初痰抹片陽性 (aHR=5.41, 95% CI: 1.40-20.94)、沒有加入 TMTC (aHR=44.72, 95% CI: 7.03-284.53)及 H(R)EZ 處方合併使用任一針劑及任一 Fluoroquinolone (FQ)類藥物 (aHR=0.16, 95% CI: 0.03-0.92)相較於只使用 HEZ 藥物不足處方是影響復發的重要因子。

Abstract

keywords : Multidrug resistance tuberculosis, rapid molecular diagnostics, contact investigation, recurrence

Since May, 2007, the government-oriented hospital based MDR-TB care system “Taiwan Multidrug resistant TB consortium (TMTC)” has been established to deliver patient-centred care for MDR-TB patients. Compared to the treatment success of 51.2% before TMTC established, the 36-month treatment outcome of MDR-TB in TMTC has significantly increased to 82%.

Since 2011, rifampin-resistant tuberculosis (RR-TB) patients were also eligible for the enrollment of TMTC care system. Our study aims to (1) evaluate the time to culture conversion and to analyze the treatment outcomes of RR-TB patients in TMTC or not; (2) to investigate the completeness and timeliness of rapid molecular diagnostics using in at-risk populations for developing RR/MDR-TB and the completeness of chest X-ray follow-up in MDR-TB contacts after exposure; (3) to further differentiate reactivation from reinfection for recurrent episode of active TB disease among RR/MDR-TB patients after completion of treatment and to explore associated factors.

In the first part of our study, a total of 559 RR-TB TB patients were eligible to be enrolled from January 1, 2009 to September 30, 2016. Due to the competing risk of death before obtaining the drug susceptibility results, we obtained a total of 484 patients after excluding those who died within 3 months after sputum collection that was confirmed RR-TB diagnosis for the outcome analysis. There were a total of 206 (42.6 %) patients enrolled into TMTC care. There were more male (74.3% vs 65.8%, $p=0.046$), lower proportion of only using Isoniazid, ethambutal, pyrazinamide (HEZ) regimen

(20.9% vs 63.0%, $p < 0.001$), higher proportion of having immunocompromised status (84.0% vs 75.5%, $p = 0.024$) in the TMTC group compared to those in non-TMTC group. Factors associated with the time to culture conversion 2-month effective treatment were non-indigenous population (aOR=0.42, 95% CI: 0.19~0.92), initial sputum AFB smear negative (aOR=2.64, 95% CI: 1.70~4.10) and enrollment into TMTC care system (aOR=3.88, 95% CI: 2.44~6.18). The 24-month favorable outcomes were associated with female (aOR=1.89, 95% CI: 1.00~3.59), age group of 45 to 64 years (aOR= 2.48, 95% CI: 1.39~4.41), effective drugs less than 3 (aOR=0.12, 95% CI: 0.02~0.62), dialysis not associated with diabetes (aOR= 2.48, 95% CI: 1.39~4.41), immunocompromised status (aOR= 1.93, 95% CI: 1.10~3.40), and malignancy (aOR= 2.61, 95% CI: 1.43~4.76) after adjusting gender, age group and indigenous population or not.

In the second part of our analysis regarding rapid diagnostics applied in at-risk populations for developing RR/MDR-TB, we identified eligible notified patients in TB registry from February 26, 2010 to December 31, 2018. The overall completeness of rapid diagnostics (line probe assay, LPA and Xpert) among smear AFB positive relapsed, RR/MDR-TB contacts, patients from domestic high risk communities, patients with prolonged stay in high TB/MDR-TB burden countries, treatment after failed and treatment after loss-to-follow-up was 74.7%, 85.7%, 89.2%, 65.9%, 52.7%, and 63.3%, respectively. The most increase of completeness was patients from high TB/MDR-TB country, from 27.9% in 2013 to 96.2% in 2018. The increase of completeness and timeliness from 2010 to 2017 among all identified at-risk groups with smear AFB positive results was statistically significant (p for trend < 0.0001). We found the highest yield rate of LPA for MDR-TB was 25.6% in smear AFB positive MDR-TB contacts who

developed active TB disease. For those who had prolonged stay in high TB burden countries, the yield rate of RR/MDR-TB from rapid test was highest in AFB positive patients who had a history of prolonged stay in China, which was 7.5%.

In the third part of our analysis, we identified 1,873 RR/MDR-TB patients who had completed treatment from January 1, 2002 to December 31, 2018. The recurrent rate after treatment completion was 0.398 cases per 1000 person-month. The recurrent rate between RR-TB and MDR-TB patients were similar (MDR : 0.395 cases per 1000 person-month · RR : 0.409 cases per 1000 person-month, $p=0.952$ by log-rank test). A total of 51 patients had recurrent episode of active TB disease until the end of October 2019. Among 51 recurrent patients, twenty-six (83.9%) patients had the same genotyping paired mycobacterial isolates by using MIRU-VNTR, five (16.1%) patients had different genotyping of paired isolates, and 20 patients had no paired isolates for genotyping. There were no demographic differences between recurrent patients who had paired isolates for genotyping and those without paired isolates. We have 44 recurrent cases and 175 controls for retrospective nested case-control study. We conducted cross-linking to the claims data in the National Health Insurance to investigate the factors associated with recurrent TB among RR/MDR-TB patients who had completed treatment. We found that age less than 45 years (aHR=4.31, 95% CI: 1.12-16.60), MDR-TB (aHR=13.77, 95% CI: 2.32-81.81), patients classification of previously treated TB patient (aHR=3.40, 95% CI: 1.38-8.35), initial sputum AFB smear positive (aHR=5.41, 95% CI: 1.40-20.94), non-TMTC group (aHR=44.72, 95% CI: 7.03-284.53) and using regimen of HEZ+FQ+injectables (aHR=0.16, 95% CI: 0.03-0.92) compared to HEZ regimen were significantly associated with recurrence.

壹、前言

結核病雖已有有效的抗結核藥物治療，但仍是全球公共衛生的重大挑戰，依照世界衛生組織估計，每年約有 1040 萬新發生個案，造成 140 萬死亡[1]。而在台灣結核病每年有將近 11,000 名新發個案產生[2]。由於結核病治療期長，一般約需 6-9 個月及藥物副作用等因素，常造成病人不規則服藥，是產生續發抗藥性結核病的原因。世衛於 2007 年提出警告，指出「抗藥性肺結核蔓延」更是一個威脅全球的重大公衛問題[3]，建議世界各國推動進階都治 (Directly Observed Treatment, Short-course, plus, DOTS-plus) 以防治多重抗藥性結核病 (Multidrug-resistant TB, MDR-TB)。

以細菌學的角度來看抗藥性結核病產生的原因，是因細菌抗藥基因相關位點突變而引起，但在自然界發生的機率很低，約 1/106 可能因為突變而對 Isoniazid (INH) 產生抗藥；Rifampicin (RMP) 的機率更低，約 1/108。所以，要經由突變而產生同時對 INH 和 RMP 抗藥的機率是 1/ [4]。因此，一般認為多重抗藥性結核病是人為造成的疾病[5]，因為病人不規則服藥或醫師錯誤的處方，使病人體內具抗藥性的菌株被選擇出來，而造成抗藥菌株成為體內優勢菌株的情況產生。由於 RMP 抗藥或 INH 抗藥是導致多重抗藥性結核病出現的第一步，病人更需臨床及公衛仔細完善的照護[6]，也因此抗藥性結核的發生及癒後也是評估一個國家結核病防治成效的重要指標之一[7]。

結核病的治療進展在 1970 年代進入以含有 INH 和 RMP 的 9 個月短程治療的時代，更於 1980 年代進展到 6 個月短程化學治療方式 (INH+RMP+Pyrazimide 治療 2 個月，後 4 個月：INH+RMP) [8]，而獲得極大的進展。但是自 90 年代，全世界許多地區的結核病疫情卻都有回升的趨勢，因此，WHO 於 1993 年宣布結核病為全球緊急危機，積極推廣短程直接觀察治療法 (Directly Observed Treatment, Short-course, DOTS, 我國稱為都治) [9]。在 1997 年，WHO 與國際抗癆暨肺病聯盟 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) 提出自 1994 年以來在全球 35 個國家的抗藥性調查報告顯示：原發

性多重抗藥的比率是 1.4% (0-14.4%)，但續發性多重抗藥的比率是高達 13% (0-54.4%)，特別是前蘇聯地區[10]。可見以都治策略進行標準化的短程治療顯然不足以控制抗藥結核病的疫情。根據 2016 年世界衛生組織公布資料顯示，全球估計原發性多重抗藥的比率已增加至 3.9% (95% CI: 2.7–5.1%)，續發性多重抗藥的比率更增加為 21% (95% CI: 15–28%) [1]。2015 年，全球估計通報 58 萬個 RR/MDR-TB 個案，其中有約 45% 的病人在印度、中國或俄羅斯。整體來說，僅有三成左右的結核病人有進行藥物敏感性檢測，而僅二成的 RR/MDR-TB 確診病人納入治療。而多重抗藥性結核個案之治療成功率約五成，主要的影響因素為高死亡率及個案的失落[1]。

抗藥性檢測以傳統的方式是由培養出結核桿菌，繼而進行藥物敏感性測試，從檢體收集到結果報告約需 8 週。近年來發展出藉由分子診斷方法快速鑑別菌種及其抗藥狀況，從檢體收集到結果報告僅需一天，大大縮短了藥敏結果的報告時間，有助於提早給予個案正確且完整的用藥[11-13]。快速分子抗藥性檢驗對於抗藥結核病診斷相當有幫助的，但花費較高，先挑出高風險個案再進行快速分子抗藥性檢驗，可避免檢測前盛行率過低導致的陽性預測值下降才是經濟又有效。

我國於 2007 年將多重抗藥性結核病納入第二類法定傳染病強制通報，依「傳染病防治法」，醫療機構於發現疑似個案，應於 24 小時內進行通報。之後，進一步於 2008 年 5 月規範全國所有多重抗藥性結核病菌株均需送疾病管制署研究檢驗中心進行抗藥性確認。2009 年 2 月起，基於疾病的嚴重性而提高接觸者檢查的頻率，有別於一般非多重抗藥性病人，接觸者追蹤頻率提升到每半年一次，且持續追蹤至滿兩年，更在 2012 年 7 月開始要求必須持續追蹤至指標個案陰轉後滿兩年。中央傳染病追蹤管理系統也於 2009/4/10 正式開始要求註記多重抗藥性結核病，包含 2007 年以前個案。為了縮短等待確診的時間，自 2010/2/26 開始，針對失落、失敗、復發及多重抗藥性結核病之接觸者轉發病個案，痰檢體均需送中央指定實驗室執行快速分子抗藥性檢驗，約 3-7 天即可接獲報告。之後更根據新通報之多重抗藥

性結核病個案疫情狀況，調整快速分子抗藥性檢驗送驗對象：2010 年 8 月新增花蓮縣三個山地鄉、2012 年 2 月新增台中縣潭子鄉（於 2013 年 4 月終止）之結核病新發個案；2013 年 4 月新增一年內停留在 WHO 公布之結核病或多重抗藥性結核病高負擔國家，累積時間達一個月以上之結核病通報個案；2014 年 2 月新增雲林縣崙背鄉大有村（於 2016 年 12 月終止）、2015 年 11 月新增花蓮縣吉安鄉、雲林縣東勢鄉及南投縣仁愛鄉之結核病新發個案；2017 年 1 月新增重開非復發但曾使用抗結核藥物四週以上、立復黴素單一抗藥結核病之接觸者轉發病個案及宜蘭縣員山鄉、彰化縣大村鄉、雲林縣口湖鄉之結核病新發個案為篩檢對象。只要符合上述條件之對象且兩套快速分子檢驗（GenoType）結果均顯示為 INH 及 RMP 抗藥，即可確診為多重抗藥性結核病；2016 年 4 月，因應本署昆陽實驗室檢驗流程之調整，多重抗藥性結核病之確診定義修正為一套分子檢驗（GenoType）結果為 INH 及 RMP 抗藥，即可確診。

台灣的多重抗藥性結核病新發生個案從 2008 年的 161 位逐步下降至 2016 年的 117 位 [14]。隨著疫情的下降，從多重抗藥性結核病的病人分類我們發現：新病人（未曾接受抗結核藥物治療，一診斷即為多重抗藥性結核病）所佔比例從 2007 年的 34.2% 上升到 2014 年的 71.3%，同期每年確診個案數仍穩定下降。此外在 2015 年上半年，再治個案所佔比例也有明顯的上升。因此再治病人抗藥性即時監測，以及抗藥性結核病之接觸者落實追蹤，將會是及早發現病人的關鍵 [15]。

為了解全國抗藥性結核病狀況以規劃防治策略，疾病管制署於 2006 年 12 月，透過中央傳染病追蹤管理系統開始進行抗藥種類及抗結核二線藥使用監測，接受各醫療院所之資料，開啟全國性抗藥監測的第一步。根據監測所得資料統計，當時全國約有 440 位 MDR-TB 個案。考量到大部分的醫療院所治療照護多重抗藥性結核病病人的經驗較少，因此於 2007 年 5 月成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」（Taiwan Multidrug-resistant TB consortium, TMTC），由五個結核病專業醫療照護團隊組成，自疾病管制署提供資源，要求各個醫療照護

團隊應依 WHO 所訂診治指引收治多重抗藥性結核病個案[16]。每一個案收治後需持續積極治療兩年。除給予臨床治療外，另需聘請關懷員執行社區進階都治 (DOTS-plus) 工作，給予個案完整且持續之照護。此外，更進一步於 2011 年新增對立復黴素單一抗藥 (RR) 或對任三種抗結核藥物抗藥者為收案對象。一份針對多重抗藥性結核病個案的研究顯示，2000/1/1 至 2008/6/30 期間，非 TMTC 及 TMTC 收治個案的比較，診斷後 6 個月，TMTC 組痰培養陰轉率為非 TMTC 組的 7.0 倍 (95% CI: 4.7-10.4, $p < 0.001$)；開始二線藥治療後 36 個月，TMTC 組治療成功率為非 TMTC 組的 4.1 倍 (95% CI: 2.7-6.3, $p < 0.001$)，執行成效顯著[17]。也因此，全國現管多重抗藥性結核病個案數 (盛行個案)，也從 2009 年的超過 400 人，下降到 2014 年的 200 人以下，盛行率在五年內減半[15]。在結核病低發生率國家的一項研究顯示立復黴素單一抗藥結核病個案約 67% 可治癒，但可高達 13% 的個案的個案失落[18]。而在台灣，關於立復黴素單一抗藥結核病個案的治療結果需更多資料。另一呈現結核病照護品質的重要指標為復發。多重抗藥性結核病的復發，可能和前一次療程有相當的關係[19]；也有研究指出，糖尿病可能是影響著多重抗藥性結核病的復發之因子[20]。現階段台灣利用 TMTC 的資料可以看出，倘若多重抗藥性結核病個案的病人分類為復發或失落再治，或個案的菌株為 XDR-TB 或 pre-XDR-TB，或者胸部 X 光有空洞病灶，都增加多重抗藥性結核病的復發[21]。但若沒有將復發個案進行前一次與本次結核菌株的基因型比對，就不易釐清復發個案是再感染或是前次療程的菌株再活躍[22]。

依世界衛生組織之估算，每位多重抗藥性結核病所需醫療費用為一般結核病個案的百倍，所以計畫性的推動系列防治策略，可節省更多國家資源，並提供民眾更健康的生活環境。若可以提升抗藥性結核病之偵測率、提早獲知結核病個案之抗藥情形，並給予有效且完整的用藥，將減少抗藥性結核病的發生及抗藥性結核病演變成多重抗藥性結核病之機會；有助於縮短病人可傳染期，進一步減少多重抗藥性結核病的傳播。此外，世界衛生組織在 2016 年 5 月對於立復黴素單一抗藥結核病的治療視為與多重抗藥性結核病的治療原則相同，以及更新治

療的藥物組合進行，其目的是為了在二線藥物敏感性試驗尚無法有效提供的地區提供有效處方減少後續的抗藥性產生，並且引入 9-12 個月的短程處方治療立復黴素單一抗藥與多重抗藥性結核病[23]。過去在台灣，立復黴素單一抗藥結核病個案的治療常面臨需採取不同的藥物組合以處理其他一線藥物抗藥或副作用的問題，面對未來臨床也會採取 WHO 新的治療建議，在 TMTC 收治立復黴素單一抗藥結核病個案（目前收案比例已逐年上升至 78%），更需要過往立復黴素單一抗藥與多重抗藥性結核病的治療成效，尤其是針對復發病人進行更進一步的分析，以評估後續新的治療對於病人的癒後和結核病控制的成效提供重要的參考數據。

2010/2/26 至 2016/12/31 期間通報（含重開）之結核病個案，符合多重抗藥性結核病高風險族群塗片陽性個案之分子快篩執行率分別為：復發 70.3%、MDR-TB 接觸者發病 81.8%、高風險地區 86.3%、高風險國家 47.5%、失敗再治 46.9%及失落再治 56.1%。隨者年代演進即時執行率和完成率均有顯著進步。

接觸者 X 光檢查執行率分析共納入 2009/2/4 至 2016/12/31 期間 MDR-TB 指標個案 1,132 人次相關之接觸者 16,641 人次。接觸者 X 光即時檢查執行率依次為：第一次 X 光檢查為 70.2%、第二次為 49.1%、第三次為 42.9%、第四次為 34.6%、第五次為 19.9%。25 個月內完成五次接觸者檢查從從 2009 年的 2.9%增加到 2013 年的 22.3%。暴露 MDR-TB 指標次數越多（兩次：HR= 5.93, p-value= 0.0004；三次及以上：HR= 19.45, p-value< 0.0001）、與指標共同居住（HR= 4.19, p-value= 0.0001）、指標個案年紀較輕（HR= 5.64, p-value= 0.0209）及指標個案肺部 X 光有開洞（HR= 2.20, p-value= 0.0315）之接觸者，較易發病成為 MDR-TB。

曾經完成管理或其他完治、且於 2008/1/1~2017/6/30 期間重新開案之個案總計 4,958 人，其前次病程抗藥類別為 RR/MDR-TB 者總計 32 人，為本分析定義之 RR/MDR-TB 復發個案。其中 MDR-TB 復發共計 18 人，已完成基因型比對，其發生率為每千人月 0.37 人，15

人 (83.3%) 兩次病程之菌株基因型別相同、為再發作 (reactivation) 之復發。RR-TB 復發共計 7 人，僅一名個案可做兩次病程菌株比對，結果為型別不同 (再感染)。

2016-2017 年間，抗藥性結核病相關政策皆有做調整：2016 年新增塗片陰性個案、2017 年新增重開非復發曾使用 TB 藥物 4 周以上及 RR-TB 接觸者轉個案為多重抗藥性結核病高風險族群，並調整 RR-TB 個案之接觸者追蹤頻率，同 MDR-TB 指標辦法辦理，本研究將持續追蹤評估其執行成效。另外，抗藥性結核病之復發需要長時間監測，本研究將持續追蹤比對抗藥性結核病復發個案之相關資料，釐清抗藥性結核病復發之危險因子。

貳、 材料與方法

2.1 研究設計：

本研究為世代追蹤研究，分為三部分：

1. 立復黴素單一抗藥結核病 (RR-TB)個案預後分析

針對 RR-TB 個案，依是否加入團隊照護醫院分組，並以世代追蹤方式探討其治療二個月與六個月痰陰轉率及預後 (治療成功、失敗、失落、死亡)進行分析。

2. RR/MDR-TB 高風險族群的快速偵測

針對 RR/MDR-TB 的高風險族群，使用快速分子抗藥診斷工具之偵測及接觸者 X 光追蹤成效，包含即時追蹤比例及主動發現個案比例。

3. RR/MDR-TB 復發個案的可能危險因子：

針對非以排除銷案且對 RMP 抗藥之結核病個案，確認其是否發生復發，探討個案前次治療之人口學特性，潛在疾病與細菌學特性是否有復發相關之危險因子。

2.2 資料收集與分析方法

1. 立復黴素單一抗藥結核病 (RR-TB)個案預後分析：

- 針對通報日期於 2009/1 至 2016/9 期間之結核病確診個案，以疫情資料倉儲 BO 下載細菌學培養及藥物敏感性檢驗結果，篩選出 RR-TB 個案，並取得人口學資訊、痰塗片檢驗情形、胸部 X 光是否具空洞病灶、診斷 RR-TB 時之病人分類及是否合併 ethambutal (EMB)或 streptomycin (SM)抗藥。此外，取得歷次追蹤驗痰結果，以計算在有效藥物使用兩個月和六個月的痰培養陰轉情形，及追蹤 18 個月和 24 個月之治療結果。若治療結果為失敗個案，是否進行檢驗二線抗結核藥物敏感性試驗及是否新增二線藥物抗藥。
- 區分加入團隊和未加入團隊組，使用 chi square test 分析兩組之人口學和結核病診斷臨床表現之差異。
- 使用 logistic regression model 調整上述相關之 covariates，以分析探討兩組在治療二個月與六個月痰陰轉率，及 18 個月和 24 個月之預後 (治療成功、失敗、失落、死亡) 是否有所差異。
- 勾稽健保資料取得是否合併其他潛在性疾病，使用 logistic regression model 討其他因子對於癒後的影響是否有統計顯著意義。

2. RR/MDR-TB 高風險族群的快速偵測：

(1) 分子快篩執行率：

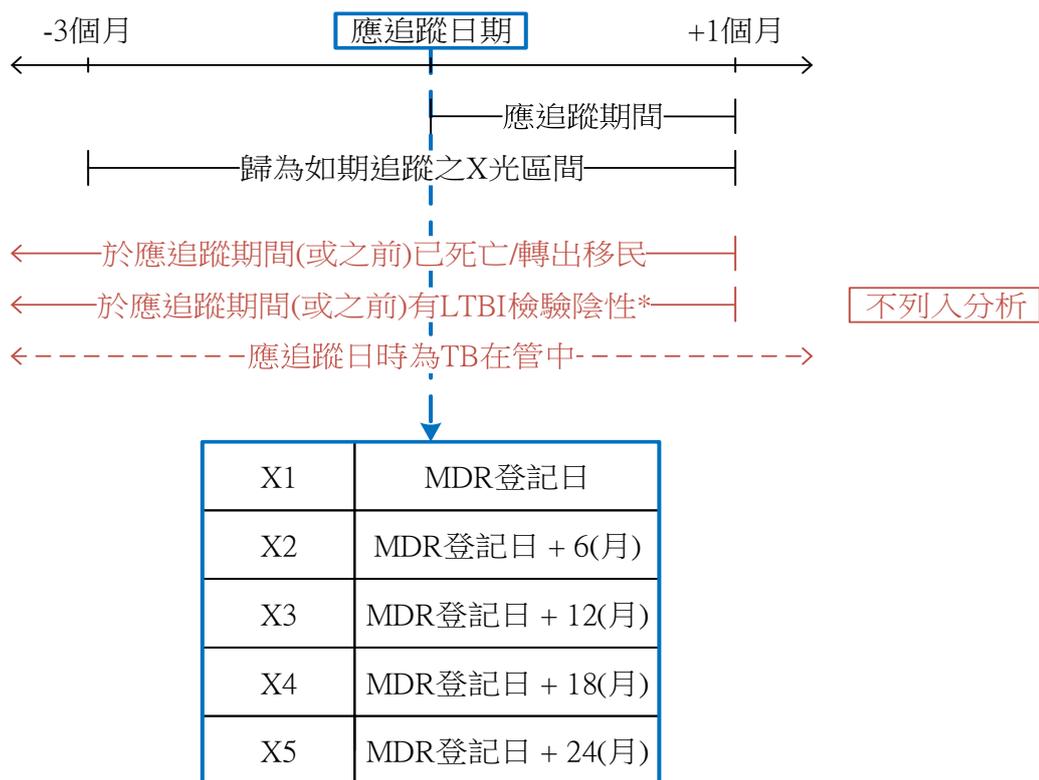
- 針對通報日期於 2010/2/26 至 2018/12/31 期間之結核病個案 (不論確診與否)，以疫情資料倉儲 BO 下載人口學資訊、銷案原因、痰檢驗資料及接觸者資料等。

- 針對符合高風險族群定義之結核病通報個案，進行快速分子抗藥性檢驗執行率及執行時程之敘述性統計，並分析 RR/MDR-TB 發生率及現有政策定義之高風險族群對於 RR/MDR-TB 的覆蓋率，並使用 chi square trend test 分析歷年覆蓋率之變化。

(2) 接觸者追蹤檢查及發病狀況：

- 針對 RR/MDR-TB 登記日於 2009/2/4 至 2018/12/31 期間，且非以排除銷案之個案，以疫情資料倉儲 BO 下載基本資料、接觸者基本資料、X 光檢查及潛伏結核感染檢驗相關資料，並下載歷年結核病通報清單，以比對接觸者之發病狀況。
- 計算接觸者檢查之執行率與即時執行率，並使用 chi square trend test 分析歷年執行率之變化，並進一步分析由此主動追蹤偵測而發現之個案主動發現率。
- RR/MDR-TB 個案之接觸者檢查執行辦法：
 - a. 自 RR/MDR-TB 登記日起 1 個月內，應再次確認其 DR-TB 可傳染期及符合接觸者檢查之對象，接觸者如無最近 3 個月內之胸部 X 光檢查結果，應立即進行檢查。
 - b. 每隔半年進行 1 次胸部 X 光檢查及結核病症狀評估，且持續追蹤至滿兩年 (2012 年 7 月開始要求須追蹤至 RR/MDR-TB 指標個案痰培養陰轉後兩年)或與 RR/MDR-TB 指標個案停止接觸後兩年。如 LTBI 檢驗陰性者，則無需再進行追蹤。
- 在 X 光檢查執行率的分析中，將給予每一次 X 光檢查定義「應追蹤日期」，並定義應追蹤日期起一個月內為「應追蹤期間」，而若三個月內曾照射胸部 X 光，可不必再做一次檢查，故應追蹤日期前 3 個月至應追蹤期間內所拍攝之胸部 X 光皆歸類為「如期追蹤」。第一次 X 光之應追蹤日期定義為指標 MDR 登記日，而第二次 X 光之應追蹤日期則定義為指標 MDR 登記日後第六個月，第三次 X 光之應追蹤日期則定義為指標 MDR 登記日後第十二個月，以此類推 (如下圖)。
- 在進行執行率分析時，將排除以下情形：a. (分析日當時)尚未達到接觸者之應追蹤期間。b. 接觸者於應追蹤期間 (或之前)已死亡或轉出移民、LTBI 檢驗陰性 (2016 年開始)、或於應追蹤日時為結核病在管中，則不列入該次 X 光檢查執行率之分析。c. 接觸者轉為結核病通報個案 (接觸者在指標 MDR 登記日後通報為結核病)，即不需再以接觸者身分進行後續 X 光追蹤，故亦不列入 X 光檢查執行率之分析，惟若應追蹤日期時已知該接觸者排除結核病診斷，則會重新列入 X 光檢查執行率之分析。
- 使用 Cox proportional hazard model，探究可能影響接觸者發病為 MDR-TB 個案的風險因子

圖、接觸者 X 光檢查執行時程定義



3. RR/MDR-TB 復發個案的可能危險因子：

- 針對 2002/1~2018/12 期間通報、且非以排除銷案之結核病個案，以疫情資料倉儲 BO 下載藥敏資料確認其藥物敏感性，針對 RMP 抗藥且復發 (重開非排除)之個案，若能取得前次與此次病程之抗藥性結核菌株，將由實驗室進行基因型比對，由於個案菌株超過兩年往往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。
- 針對 RR/MDR-TB 復發個案，以回溯性嵌入型病例對照研究法 (nested case-control study)抽取對照組，調閱其臨床常規治療或診斷之病歷，以取得個案該次病程治療之人口學特性、潛在疾病與細菌學特性。並使用 conditional logistic regression model 進行復發可能危險因子之分析。

4. 勾稽健保資料相關共病定義：

(1) 糖尿病：

- 門急診累積 3 次或住院 1 次有相關診斷((ICD9) 250, (ICD10) E08, E09, E10, E11, E13)
- 或 門急診/住院任 1 次有相關診斷且開立相關用藥 28 天以上
- 或 重大傷病檔之診斷代碼(DISE_CODE)符合重大傷病 07-2 (type1-DM 胰島素依賴型糖尿病)之定義。

- (2) 腎衰竭合併透析治療：
- 門診有相關診斷((ICD9) 585, 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.12, 404.92, 404.03, 404.13, 404.93, (ICD10) I12.0, I13.11, I13.2, N185, N186)且有洗腎透析處置 2 次以上，且 2 次間隔 90 天以上
 - 或 重大傷病檔之重大傷病類別(IIV_TYPE)=04 (慢性腎衰竭〔尿毒症〕，必須接受定期透析治療者)。
- (3) 免疫低下：包含類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker。
- (4) 類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用：
- 門急診/住院任 1 次有相關診斷((ICD9) 714.0, 714.3, (ICD10) M05, M06, M08) 且開立 TNF- α blocker 用藥 28 天以上
 - 或 重大傷病檔之診斷代碼(DISE_CODE)符合重大傷病 05-3 (類風濕關節炎)之定義，且相同時間區間曾開立 TNF- α blocker 用藥 28 天以上。
- (5) 器官/骨髓移植術後：
- 門急診累積 3 次或住院 1 次有相關診斷((ICD9) V42.0, V42.1, V42.6, V42.7, V42.81, V42.82, V42.83, V42.84, 996.81, 996.82, 996.83, 996.84, 996.85, 996.86, 996.87, (ICD10) Z94.0, Z94.1, Z94.2, Z94.4, Z94.81, Z94.82, Z94.83, Z94.84, T86.0, T86.1, T86.2, T86.3, T86.4, T86.81, T86.85, T86.89, D89.81)
 - 或 重大傷病檔之診斷代碼(DISE_CODE)符合重大傷病 10-2 (接受器官移植後之追蹤治療)之定義。
- (6) 自體免疫性疾病：
- 門急診累積 3 次或住院 1 次有相關診斷((ICD9) 136.1, 443.1, 446.0, 446.1, 446.2, 446.4, 446.5, 446.7, 555, 556, 694.4, 710.0, 710.1, 710.2, 710.3, 710.4, 714.0, 714.3, (ICD10) I73.1, K50.00, K50.011, K50.018, K50.019, K50.10, K50.111, K50.118, K50.119, K50.80, K50.811, K50.818, K50.819, K50.90, K50.911, K50.918, K50.919, K51, L10, M05, M06, M08, M30, M31.0, M31.3, M31.4, M31.5, M31.6, M31.7, M32.0, M32.10, M32.19, M32.8, M32.9, M33.00, M33.09, M33.10, M33.19, M33.20, M33.29, M33.90, M33.99, M34.0, M34.1, M34.2, M34.89, M34.9, M35.00, M35.01, M35.09, M35.2, M36.0)
 - 或 重大傷病檔之重大傷病類別(IIV_TYPE)=05 (需終身治療之全身性自體免疫症候群)。
- (7) 使用免疫抑制劑：使用成分包含 azathioprine, penicillamine, hydroxychloroquine sulfate, leflunomide, minocycline, methotrexate, sulfasalazine 之相關藥物累計滿 28 天。

- (8) 使用類固醇：使用成分包含 prednisolone, dexamethasone, methylprednisolone, betamethasone, triamcinolone acetate 之相關藥物，且當次即開立 28 天以上。
- (9) 使用 TNF- α blocker：使用成分包含 abatacept, adalimumab, baricitinib, brodalumab, certolizumab, etanercept, golimumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, opinercept, rituximab, secukinumab, tocilizumab, tofacitinib, vedolizumab 之相關藥物，且當次即開立 28 天以上。
- (10) 癌症：
- 門急診累積 3 次或住院 1 次有相關診斷((ICD9) 140-208, (ICD10) C00-D48, 排除 C7B, D3A, D49)
 - 或 重大傷病檔之重大傷病類別(IIV_TYPE)=01 (需積極或長期治療之癌症)。
- (11) 塵肺症：
- 門急診累積 3 次或住院 1 次有相關診斷((ICD9) 500, 501, 502, 503, 505, (ICD10) J60, J61, J62, J63, J64, J65)
 - 或 重大傷病檔之重大傷病類別(IIV_TYPE)=19 (職業病，包含塵肺症、石棉沉着症等)。
- (12) 慢性肝病：門急診累積 3 次或住院 1 次有相關診斷((ICD9) 571.2, 571.5, 571.6, (ICD10) K702, K703, K704, K710, K711, K712, K713)。
- (13) 曾進行腸胃手術：住院任 1 次有相關診療項目(ORDER_CODE)：72007B, 72009B, 72010B, 72021B, 72030B, 72031B, 72032B, 72034B, 72043B, 72044B, 72046B, 72047B, 72048B, 73028B, N26026, 72014B, 72016B, 72033B, 72043B, 72044B, 73022B, 73044B, N26025。
- (14) 先天性免疫不全症：重大傷病檔之重大傷病類別(IIV_TYPE)=17 (先天性免疫不全症)。
- (15) HIV：門急診/住院任 1 次有相關診斷((ICD-9) 042, (ICD-10) B20, Z21)，且案件分類代碼(CASE_TYPE)門診為 D1、住院為 C1。

5. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- (1) 結核個案的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料 (如姓名、病歷號碼等)也將予以刪除或轉換。
- (2) 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- (3) 若有必要前往醫院抄取病歷資料，則病歷應由專人至各醫院抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，皆發公文請醫院協助，紙本文件亦由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- (4) 所得之明細資料只存於一台個人電腦中，該電腦需輸入密碼才能使用。使用防毒軟體並時時更新防毒軟體與進行電腦掃毒。存放個案資料的檔案夾皆進行加密處理。

(5) 勾稽健保資料部分：

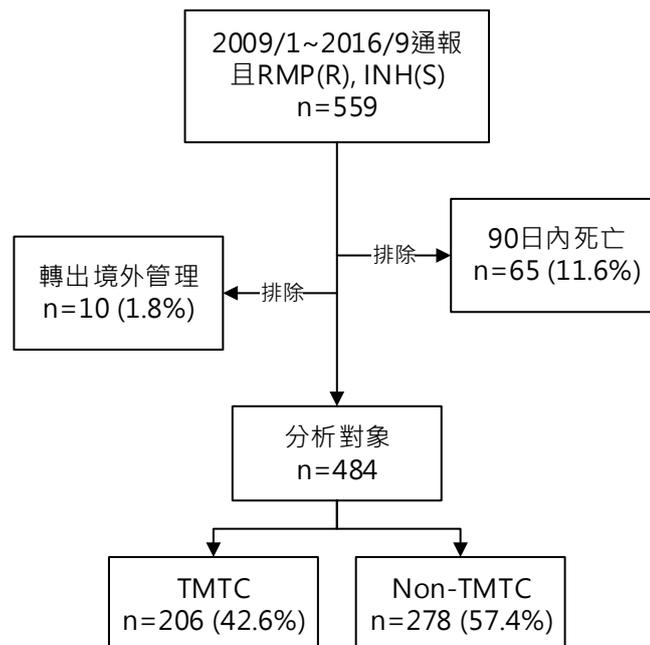
- 本研究為回溯性之世代追蹤分析，資料來源為 2002 年至 2017 年疾病管制署中央傳染病追蹤系統通報之抗藥結核病個案，包含人口學資訊、細菌學檢驗及藥敏資料、X 光檢驗資料及個案用藥資料等，估計有 2000 筆資料。
- 利用衛生福利部健康資料加值應用協作中心健保資料庫，疾管署研究人員親持加密之資料攜入後，勾稽 2000 至 2017 年全民健保處方及治療明細檔_門急診(Health-01)、全民健保處方及治療明細檔_住院(Health-02)、全民健保處方及治療醫令明細檔_門急診(Health-04)、全民健保處方及治療醫令明細檔_住院(Health-05)、全民健保承保檔(Health-07)、全民健保重大傷病檔(Health-08)、死因統計檔(Health-10)、醫療院所評鑑等級檔(Health-11)及癌症登記年報檔(Health-45)，以瞭解合併如：器官移植術後、慢性腎衰竭合併透析及糖尿病等結核病風險因子之抗藥結核個案預後與復發率。該中心之健保署資料也將以同一 Hash function 將身分證字號進行編碼，然後再將兩資料檔已編碼後之身分證字號進行連結，連結後將該編碼欄位及其他可識別之資料刪除或轉換。連結後的資料將只存於加值應用協作中心一台電腦。須由疾管署研究人員經身分核對及登記，且不得攜帶行動電話或任何儲存裝置始得進入該中心作業區進行分析。分析後不得攜出原始資料，僅以次級資料攜出，且不得攜出兩筆以下之資料。

參、 結果

目標一：RR-TB 個案治療預後分析與影響預後因子探討

2009/1~2016/9 期間通報且對 Rifampicin 單一抗藥 (rifampin resistant tuberculosis, RR-TB) 之個案，經過與歷史的傳統藥敏與分子檢測藥敏資料庫勾稽檢核，最後總計有 559 人。由於是否加入 TMTC 牽涉是否病人在得知抗藥報告前已經因結核病或其他共病而死亡，因此排除最早抗藥檢體採檢日後三個月內死亡的 65 名個案 (11.6%)；另外，若個案轉出境外管理，亦於本分析排除 (10 人，1.8%)，故共 484 人納入分析，其中 TMTC 組有 206 人 (42.6%)，非 TMTC 組有 278 人 (57.4%) (圖 1-1)。在 TMTC 組有較高比例為男性 (74.3% vs 65.8%, $p=0.046$)、較低比例僅使用 H(R)EZ 藥物為全程處方 (20.9% vs 63.0%, $p<0.001$)、較低比例合併有免疫低下相關疾病 (16.0% vs 24.5%, $p=0.024$)，但年齡層分佈、是否為原住民、是否曾接受 TB 治療、胸部 X 光開洞及耐酸抹片陽性比例在兩組並無統計上顯著差異 (表 1-1)。

圖 1-1、RR-TB 個案於 TMTC 收案情形



期末已完成健保資料勾稽相關共病 (糖尿病、洗腎、類風溼併用 TNF- α blocker、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker、癌症、塵肺症、慢性肝病、曾進行腸胃切除手術、先天免疫不全及 HIV)，並以其進一步調整分析影響預後的相關因子。

影響開始有效藥物治療 2 個月痰培養達成陰轉的因素經多變項分析調整性別及年齡層後發現：非原住民 (aOR=0.42, 95% CI: 0.19~0.92)、初痰抹片陰性 (aOR=2.64, 95% CI: 1.70~4.10)及加入 TMTC (aOR=3.88, 95% CI: 2.44~6.18)是重要的因子，健保資料勾稽之相關共病並無統計顯著差異 (表 1-2(a))。另對有效藥物治療 24 個月是否治療成功，經多變項分析調整性別、年齡層及是否為原住民後發現：性別為女性 (aOR=1.89, 95% CI: 1.00~3.59)、年齡為 45-64 歲 (aOR= 2.48, 95% CI: 1.39~4.41)、處方內容低於三種藥物(不含 RMP) (aOR=0.12, 95% CI: 0.02~0.62)、有接受非關糖尿病相關之洗腎 (aOR= 2.48, 95% CI: 1.39~4.41)、曾罹患任一免疫低下相關疾病 (aOR= 1.93, 95% CI: 1.10~3.40)及曾罹患癌症 (aOR= 2.61, 95% CI: 1.43~4.76)是重要的因子 (表 1-2(b))。由於我們觀察到治療 18 個月時仍在治療中的個案比例偏高 (TMTC 組 74.8%、非 TMTC 組 58.6%)，故不針對治療 18 個月治療成果相關因子進行分析。

表 1-1、RR-TB 個案之人口學特性及療程相關風險因子

	TMTC		Non-TMTC		全部		p value
	n	%	n	%	n	%	
全部	206	42.6	278	57.4	484	100.0	
Gender							
female	53	25.7	95	34.2	148	30.6	0.046
male	153	74.3	183	65.8	336	69.4	
Age group (years)							
<25	15	7.3	18	6.5	33	6.8	0.608
25-44	32	15.5	54	19.4	86	17.8	
45-64	98	47.6	119	42.8	217	44.8	
≥65	61	29.6	87	31.3	148	30.6	
Ethnicity							
non-aboriginal	178	86.4	254	91.4	432	89.3	0.608
aboriginal	28	13.6	24	8.6	52	10.7	
Case classification							
new	148	71.8	190	68.4	338	69.8	0.407
previously treated	58	28.2	88	31.7	146	30.2	
Cavitation at baseline							
no	161	78.2	210	75.5	371	76.7	0.501
yes	45	21.8	68	24.5	113	23.4	
Smear at baseline							
negative	86	41.8	139	50.0	225	46.5	0.072
positive	120	58.3	139	50.0	259	53.5	
使用處方 (全程)							
H(R)EZ	43	20.9	175	63.0	218	45.0	<0.001
H(R)EZ+Inj/FQ	51	24.8	57	20.5	108	22.3	
H(R)EZ+FQ+Inj	84	40.8	26	9.4	110	22.7	
任三種藥物(不含 RMP)	26	12.6	14	5.0	40	8.3	
處方內容低於三種藥物(不含 RMP)	2	1.0	6	2.2	8	1.7	
糖尿病							
no	136	66.0	190	68.4	326	67.4	0.590
yes	70	34.0	88	31.7	158	32.6	
非 DM 之洗腎							
no			NA		478	98.8	0.247*
yes					6	1.2	
免疫低下							
no	173	84.0	210	75.5	383	79.1	0.024
yes	33	16.0	68	24.5	101	20.9	
類風溼併用 TNF							
no			NA		479	99.0	1.000*
yes					5	1.0	

器官移植							
no			NA			NA	-
yes							
自體免疫疾病 (排除類風溼併用 TNF)							
no	200	97.1	271	97.5	471	97.3	0.785
yes	6	2.9	7	2.5	13	2.7	
使用其他免疫抑制劑或免疫調節藥物							
no	200	97.1	270	97.1	470	97.1	0.982
yes	6	2.9	8	2.9	14	2.9	
使用類固醇							
no	179	86.9	213	76.6	392	81.0	0.005
yes	27	13.1	65	23.4	92	19.0	
使用 TNF-α blocker							
no	203	98.5	275	98.9	478	98.8	0.703*
yes	3	1.5	3	1.1	6	1.2	
癌症							
no	173	84.0	237	85.3	410	84.7	0.701
yes	33	16.0	41	14.8	74	15.3	
塵肺症							
no	202	98.1	274	98.6	476	98.4	0.728*
yes	4	1.9	4	1.4	8	1.7	
慢性肝病							
no	197	95.6	262	94.2	459	94.8	0.496
yes	9	4.4	16	5.8	25	5.2	
曾進行腸胃手術							
no					479	99.0	0.400*
yes			NA		5	1.0	
HIV							
no					479	99.0	1.000*
yes			NA		5	1.0	

註1. * by fisher analysis

註2. Not available, NA: 因健保資料攜出規定，細格數小於 3 之資料無法攜出，可回推出小於 3 之相關資料亦無法攜出。

註3. 免疫低下：包含類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker。

註4. 資料出處：衛生福利資料科學中心。

表 1-2、(a)RR-TB 個案開始有效藥治療 2 個月是否痰培養陰轉，及(b)24 個月是否治療成功之影響因子分析

(a) RR-TB 個案開始有效藥治療 2 個月是否痰培養陰轉

	total	Culture conversion n=340		Non-conversion n=144		univariate		multivariate (Model 1: stepwise)		Multivariate (Model 2)	
		n	%	n	%	OR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value
Gender											
female	148	101	68.24	47	31.76	1				1	
male	336	239	71.13	97	28.87	1.15 (0.75-1.74)	0.522			1.14 (0.72~1.81)	0.571
Age group (years)											
<25	33	27	81.82	6	18.18	1.56 (0.60-4.05)	0.367			1.58 (0.56~4.45)	0.382
25-44	86	55	63.95	31	36.05	0.61 (0.35-1.09)	0.095			0.58 (0.31~1.09)	0.088
45-64	217	148	68.2	69	31.8	0.74 (0.47-1.18)	0.208			0.71 (0.43~1.18)	0.185
≥65	148	110	74.32	38	25.68	1				1	
Ethnicity											
non- aboriginal	432	298	68.98	134	31.02	0.53 (0.26-1.09)	0.083			0.42 (0.19~0.92)	0.031
aboriginal	52	42	80.77	10	19.23	1				1	
Case classification											
new	338	240	71.01	98	28.99	1.13 (0.74-1.72)	0.579				
previously treated	146	100	68.49	46	31.51	1					
Cavitation at baseline											
no	371	270	72.78	101	27.22	1.64 (1.05-2.56)	0.028				
yes	113	70	61.95	43	38.05	1					
Smear at baseline											
negative	225	176	78.22	49	21.78	2.08 (1.39-3.12)	<0.001	2.46 (1.61~3.77)	<0.001	2.64 (1.70~4.10)	<0.001
positive	259	164	63.32	95	36.68	1		1		1	
TMTC											
non-TMTC	278	167	60.07	111	39.93	1		1		1	
TMTC	206	173	83.98	33	16.02	3.48 (2.24-5.43)	<0.001	3.93 (2.49~6.19)	<0.001	3.88 (2.44~6.18)	<0.001

糖尿病							
no	326	234	71.78	92	28.22	1.25 (0.83-1.88)	0.290
yes	158	106	67.09	52	32.91	1	
非關糖尿病之洗腎							
no	478					0.47 (0.05-4.05)	0.491
yes	6		NA			1	
免疫低下							
no	383	267	69.71	116	30.29	0.88 (0.54-1.44)	0.616
yes	101	73	72.28	28	27.72	1	

註1. Not available, NA: 因健保資料攜出規定，細格數小於 3 之資料無法攜出，可回推出小於 3 之相關資料亦無法攜出。

註2. 免疫低下：包含類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker。

註3. 資料出處：衛生福利資料科學中心。

(b) RR-TB 個案開始有效藥治療 24 個月是否治療成功之影響因子分析

	total	success n=402		Non-success n=82		univariate		multivariate(stepwise)		multivariate	
		n	%	n	%	OR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value	aOR (95% CI)	p value
Gender											
female	148	131	88.51	17	11.49	1.85 (1.04~3.28)	0.036			1.89 (1.00~3.59)	0.050
male	336	271	80.65	65	19.35	1				1	
Age group (years)											
<25	33	31	93.94	2	6.06	6.14 (1.41~26.82)	0.016	5.22 (1.10~24.73)	0.037	4.54 (0.90~22.97)	0.067
25-44	86	75	87.21	11	12.79	2.70 (1.31~5.59)	0.007	1.93 (0.91~4.09)	0.088	1.49 (0.68~3.28)	0.317
45-64	217	190	87.56	27	12.44	2.79 (1.63~4.78)	<0.001	2.61 (1.49~4.57)	<0.001	2.48 (1.39~4.41)	0.002
≥65	148	106	71.62	42	28.38	1		1		1	
Ethnicity											
non- aboriginal	432	353	81.71	79	18.29	0.27 (0.08~0.90)	0.033			0.28 (0.07~1.08)	0.064
aboriginal	52	49	94.23	3	5.77	1				1	
Case classification											
new	338	283	83.73	55	16.27	1.17 (0.70~1.94)	0.550				
previously treated	146	119	81.51	27	18.49	1					
Cavitation at baseline											
no	371	306	82.48	65	17.52	0.83 (0.47~1.49)	0.540				
yes	113	96	84.96	17	15.04	1					
Smear at baseline											
negative	225	187	83.11	38	16.89	1.01 (0.63~1.62)	0.977				
positive	259	215	83.01	44	16.99	1					
TMTC											
non-TMTC	278	225	80.94	53	19.06	1					
TMTC	206	177	85.92	29	14.08	1.44 (0.88~2.36)	0.150				

使用處方 (全程)

H(R)EZ	218	182	83.49	36	16.51	1				1		
H(R)EZ+Inj/FQ	108	87	80.56	21	19.44	0.82 (0.45~1.49)	0.512			0.90 (0.47~1.71)	0.736	
H(R)EZ+FQ+Inj	110	97	88.18	13	11.82	1.48 (0.75~2.91)	0.262			1.35 (0.65~2.81)	0.421	
任三種藥物(不含 RMP)	40	31	77.5	9	22.5	0.68 (0.30~1.55)	0.361			0.75 (0.30~1.83)	0.521	
處方內容低於三種藥物(不含 RMP)	8	5	62.5	3	37.5	0.33 (0.08~1.44)	0.140			0.12 (0.02~0.62)	0.011	
糖尿病												
no	326	270	82.82	56	17.18	0.95 (0.57~1.58)	0.843					
yes	158	132	83.54	26	16.46	1						
非關糖尿病之洗腎												
no	478					10.26 (1.85~56.96)	0.008	8.47 (1.37~52.20)	0.021	14.55 (2.07~102.10)	0.007	
yes	6		NA			1		1		1		
免疫低下												
no	383	330	86.16	53	13.84	2.51 (1.49~4.22)	<0.001	1.87 (1.08~3.24)	0.025	1.93 (1.10~3.40)	0.022	
yes	101	72	71.29	29	28.71	1		1		1		
癌症												
no	410	353	86.1	57	13.9	3.16 (1.81~5.52)	<0.001	2.68 (1.49~4.84)	0.001	2.61 (1.43~4.76)	0.002	
yes	74	49	66.22	25	33.78	1		1		1		

註1. Not available, NA: 因健保資料攜出規定，細格數小於 3 之資料無法攜出，可回推出小於 3 之相關資料亦無法攜出。

註2. 免疫低下：包含類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker。

註3. 資料出處：衛生福利資料科學中心。

目標二-Part1：RR/MDR-TB 高風險族群快速分子藥敏篩檢成效

多重抗藥性結核病高風險族群之定義 (符合其中任一條件)及執行時間如表 2-1。

表 2-1、多重抗藥性結核病高風險族群執行時間

對象	執行時間
再治個案 (復發、失落、治療失敗)	2010/02/26~迄今
MDR-TB 接觸者轉發病之個案	2010/02/26~迄今
花蓮萬榮鄉之新發生個案	2010/08/26~迄今
花蓮卓溪鄉之新發生個案	2010/08/26~2016/12/31
花蓮秀林鄉之新發生個案	2010/08/26~2017/12/31
台中潭子區之新發生個案	2012/02/24~2013/04/01
一年內停留在 WHO 公布之結核病或 多重抗藥性結核病高負擔國家， 累積時間達一個月以上之個案	2013/04/01~迄今
雲林崙背鄉大有村之新發生個案	2014/02/10~2016/12/31
南投仁愛鄉之新發生個案	2015/11/10~2017/12/31
花蓮吉安鄉、雲林東勢鄉之新發生個案	2015/11/10~迄今
新增各高風險族群 smear (-)個案	2016/01/01~迄今
重開非復發但曾使用 TB 藥物 4 周以上	2017/01/01~迄今
RR-TB 接觸者轉發病之個案	2017/01/01~迄今
宜蘭員山鄉、彰化大村鄉、雲林口湖鄉之新發生個案	2017/01/01~2018/12/31
基隆市仁愛區、苗栗縣苑裡鎮、台中市和平區、新社區、 臺南市佳里區、屏東縣瑪家鄉之新發生個案	2018/01/01~迄今

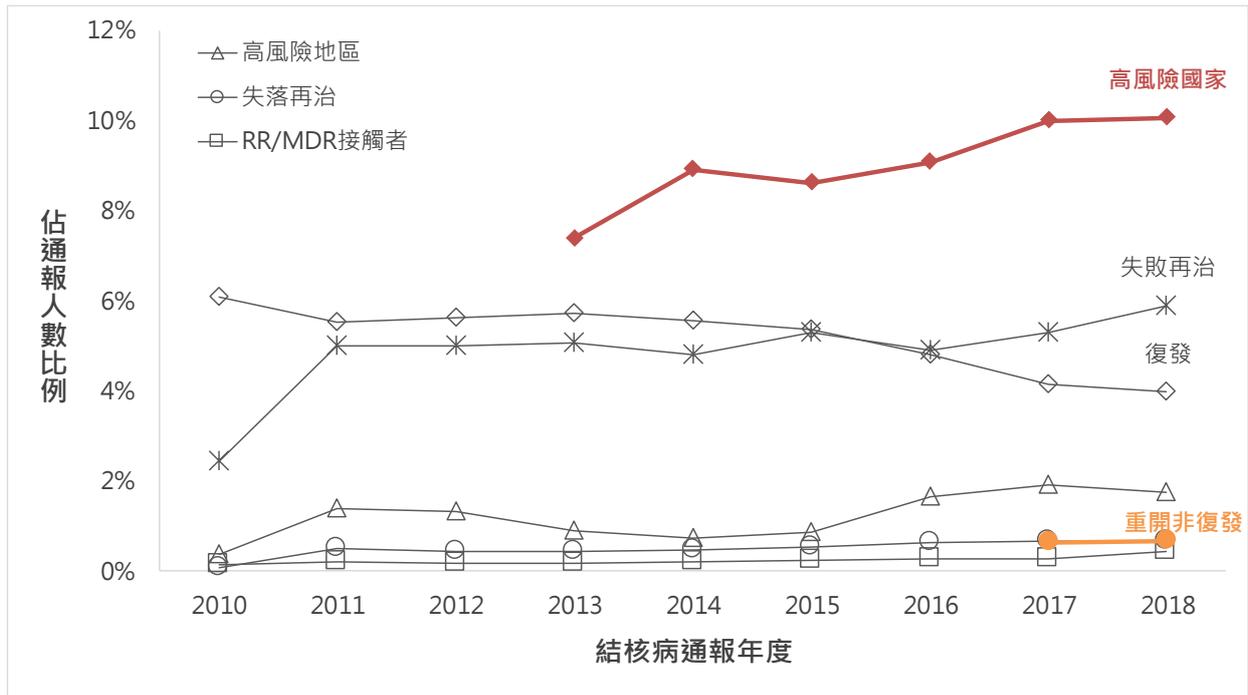
2010/2/26 至 2018/12/31 期間通報之結核病個案總計 140,953 人，復發共 7,420 人 (5.3%)、重開非復發共 170 人 (0.7%)、RR/MDR -TB 接觸者發病共 313 人 (0.2%)、高風險地區共 1,620 人 (1.2%)、高風險國家共 7,791 人 (2013 年 4 月開始執行，佔 2013-2018 年度約 9.0%)及失敗再治共 6,820 人 (失敗再治個案以再治發生年度看分布，不一定是該年度通報之個案，佔 2010-2018 年度約 4.8%)、失落再治共 671 人 (失落再治個案以再治發生年度看分布，不一定是該年度通報之個案，佔 2010-2018 年度約 0.48%) (如圖 2-1)。

各族群抹片陽性個案之整體分子快篩執行率分別為：復發 74.7%、重開非復發 82.7%、

RR/MDR -TB 接觸者發病 85.7%、高風險地區 89.2%、高風險國家 65.9%、失敗再治 52.7%及失落再治 63.3% (如圖 2-2)。若看 7 日內之即時分子快篩執行率，復發 59.9%、重開非復發 66.7%、MDR-TB 接觸者發病 79.6%、高風險地區 83.4%、高風險國家 55.4%、治療失敗 34.8%及失落再治 45.6% (考量檢驗耗費時間，失落/失敗看 14 日內之快篩資料)。圖 2-3 呈現了各族群送驗時效情形，實線為未篩選時間差之執行率，虛線為應送驗日期 7 日內 (失落/失敗再治為 14 日內)之執行率。

若以通報時即應快篩的五個族群 (復發、重開非復發、RR/MDR-TB 接觸者發病、高風險地區及高風險國家)綜觀看其分子快篩執行率，隨著年度的推移，執行率有顯著上升 (p-value: <0.001, chi-square trend test)；而治療中發生需即時得知是否產生 RR 或 MDR 的兩個族群 (失敗再治及失落再治)綜觀之執行率，亦有顯著上升 (p-value: <0.001, chi-square trend test)。此外七日內應送驗的即時執行率在各族群，亦有顯著上升。高風險族群快篩整體執行率(2010-2018 年)為 62.0%，若只看 2016-2018 年的整體執行率則已達到 80.9%。

圖 2-1、RR/MDR-TB 高風險族群佔通報人數 2010 - 2018 年逐年分布情形

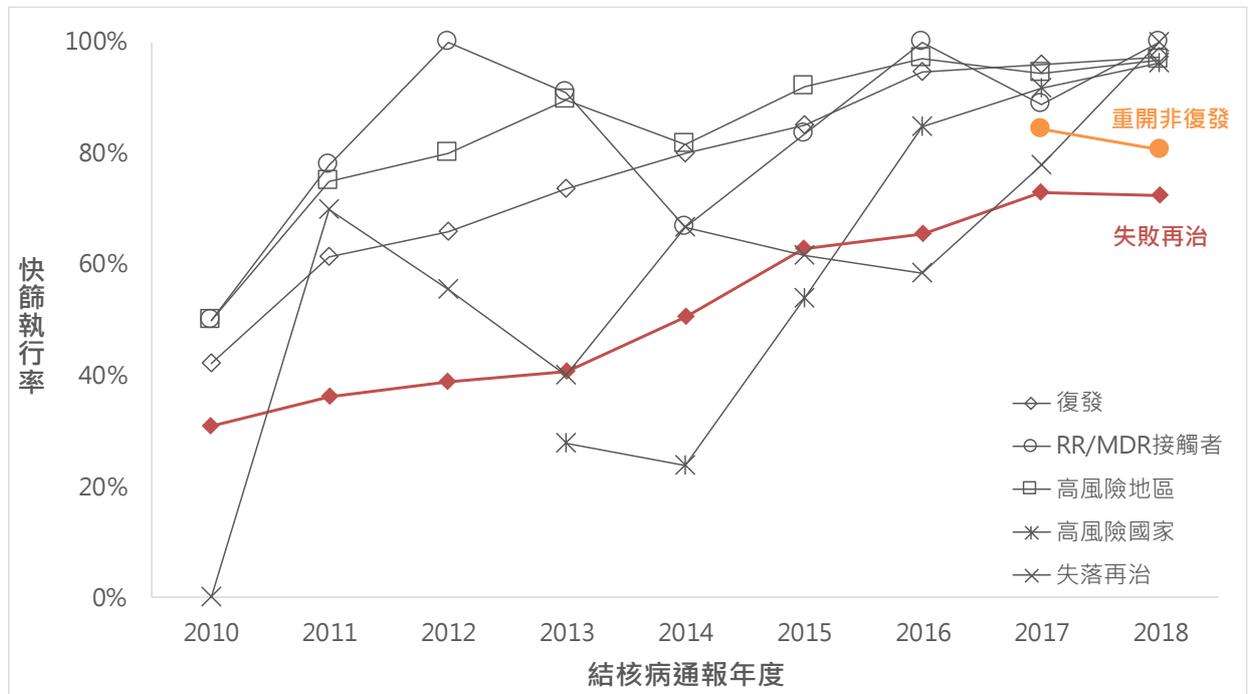


註1. 高風險地區於 2010/8/26、高風險國家於 2013/4/1、重開非復發於 2017/1/1 開始執行分子快篩。

註2. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

註3. 因失敗再治及失落再治僅納入 2010/2/26 之後通報的個案，故發生在 2010 年的失敗再治及失落再治比例會較少。

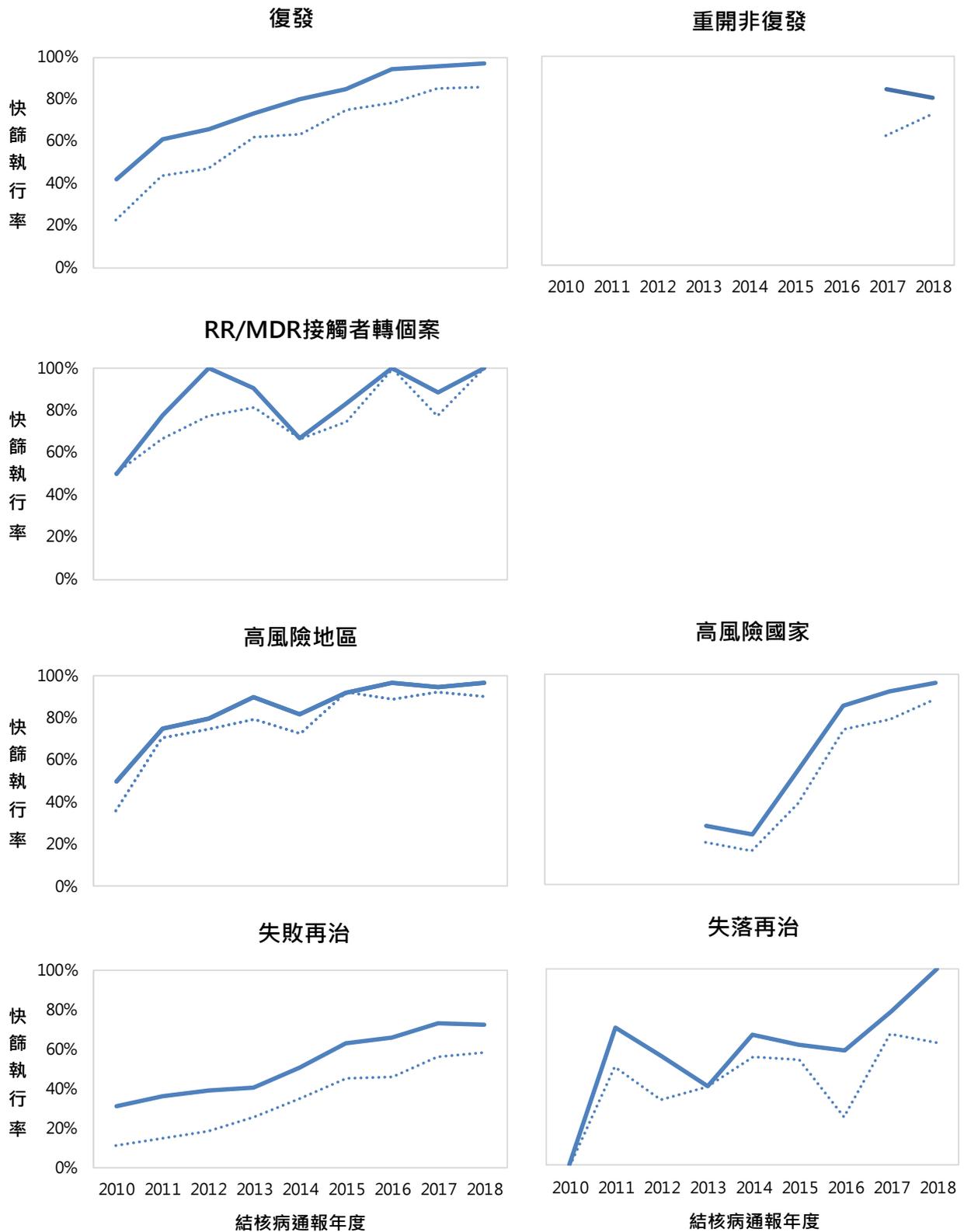
圖 2-2、高風險族群抹片陽性個案之分子快篩執行率



註 1. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

註 2. 失落再治之抹片陽性個案數較少，故執行率起伏較大 (2010 年 2 人、2013 年 5 人)。

圖 2-3、高風險族群抹片陽性個案之分子快篩執行時效比較

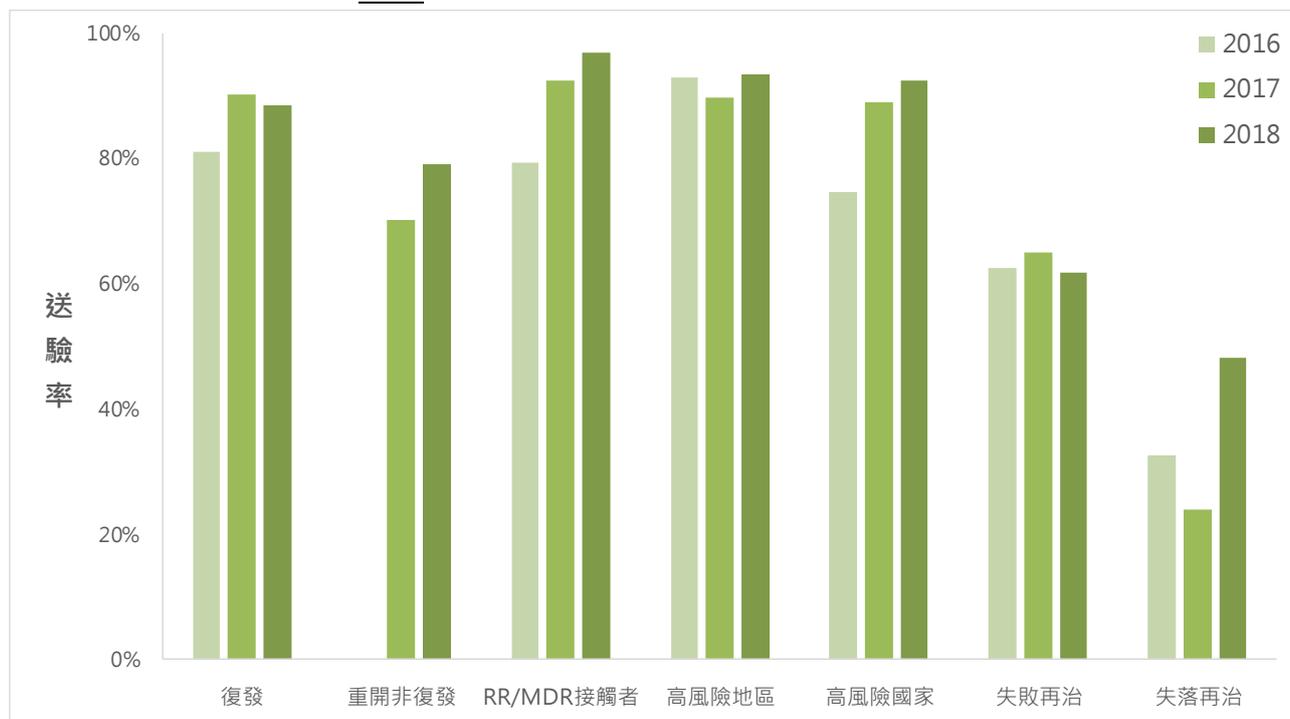


註1. 失敗再治及失落再治為再治發生年度。

註2. 實線為未篩選時間差之執行率，虛線為應送驗日期 14 日內之執行率。

自 2016 年開始也針對塗片陰性但符合高風險族群進行快篩，執行率分別為：復發 85.8%、重開非復發 75.3%、RR/MDR-TB 接觸者發病 90.0%、高風險地區 92.1%、高風險國家 85.1%、失敗再治 63.2%及失落再治 35.2%，圖 2-4 可以看出，多數族群送驗率皆有提升。

圖 2-4、高風險族群抹片陰性個案之分子快篩執行時效比較



由於 RR-TB 接觸者發病個案於本分析僅有 9 人，且為避免造成數據與往年比較之偏差，故以下關於抗藥檢出情形之分析，皆不納入 RR-TB 接觸者發病個案。

各族群抹片陽性且有執行分子快篩之個案中，檢驗結果為 MDR-TB 之比例如下：復發 2.6%、重開非復發 1.5%、MDR-TB 接觸者發病 25.6%、高風險地區 3.8%、高風險國家 3.5%、失敗再治 0.9%及失落再治 2.0%。而檢驗結果為 RR-TB 之比例則為：復發 2.7%、重開非復發 3.0%、MDR-TB 接觸者發病 4.9%、高風險地區 1.8%、高風險國家 1.4%、失敗再治 1.3%及失落再治 4.0% (如圖 2-5)。抹片陰性個案之抗藥性檢出率相較陽性個案低的許多，檢驗結果為 MDR-TB 之比例如下 (僅看 2016 年政策開始執行後之資料)：復發 1.2%、重開非復發 0.0%、MDR-TB 接觸者發病 6.7%、高風險地區 0.3%、高風險國家 0.1%、失敗再治 0.0%及失落再治 1.8%。而檢驗結果為 RR-TB 之比例則為：復發 0.9%、重開非復發 0.0%、MDR-TB 接觸者發病 1.3%、高風險地區 0.0%、高風險國家 0.3%、失敗再治 2.8%及失落再治 0.0% (如圖 2-6)。

圖 2-5(a)、抹片陽性個案分子快篩檢出之抗藥情形

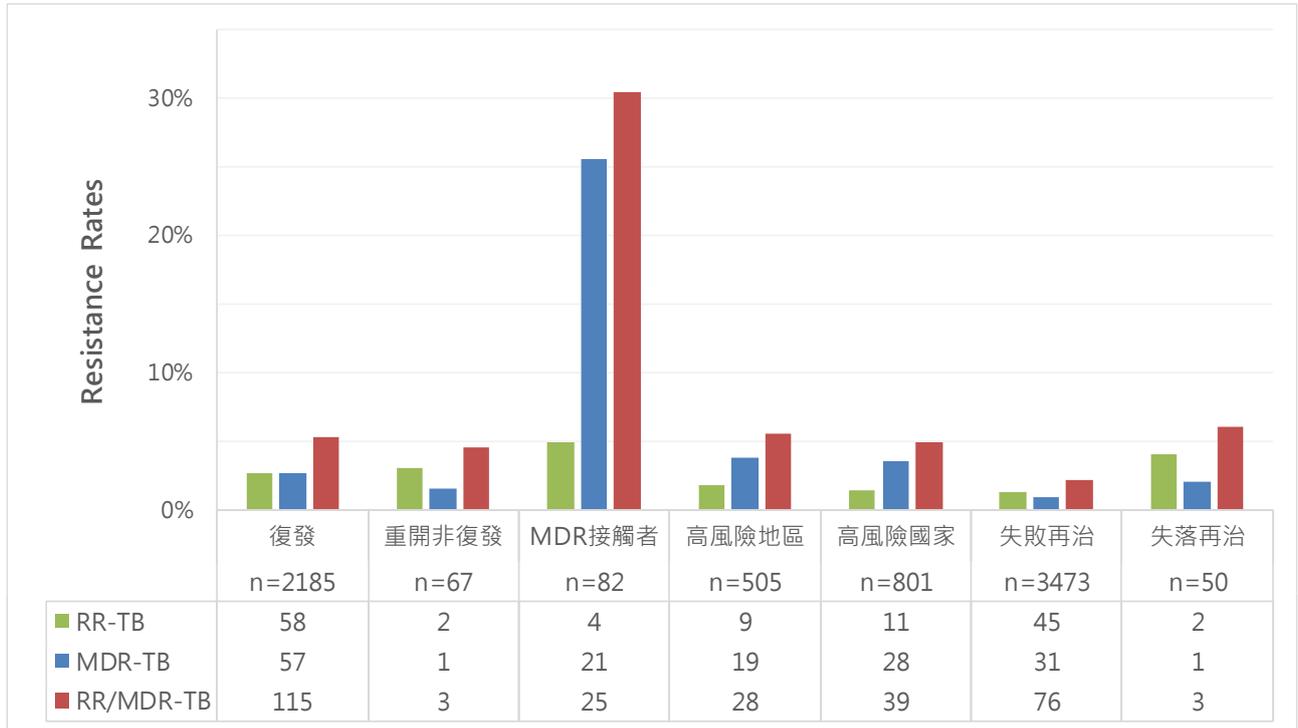


圖 2-5(b)、抹片陽性個案分子快篩檢出 RR/MDR-TB 歷年比例

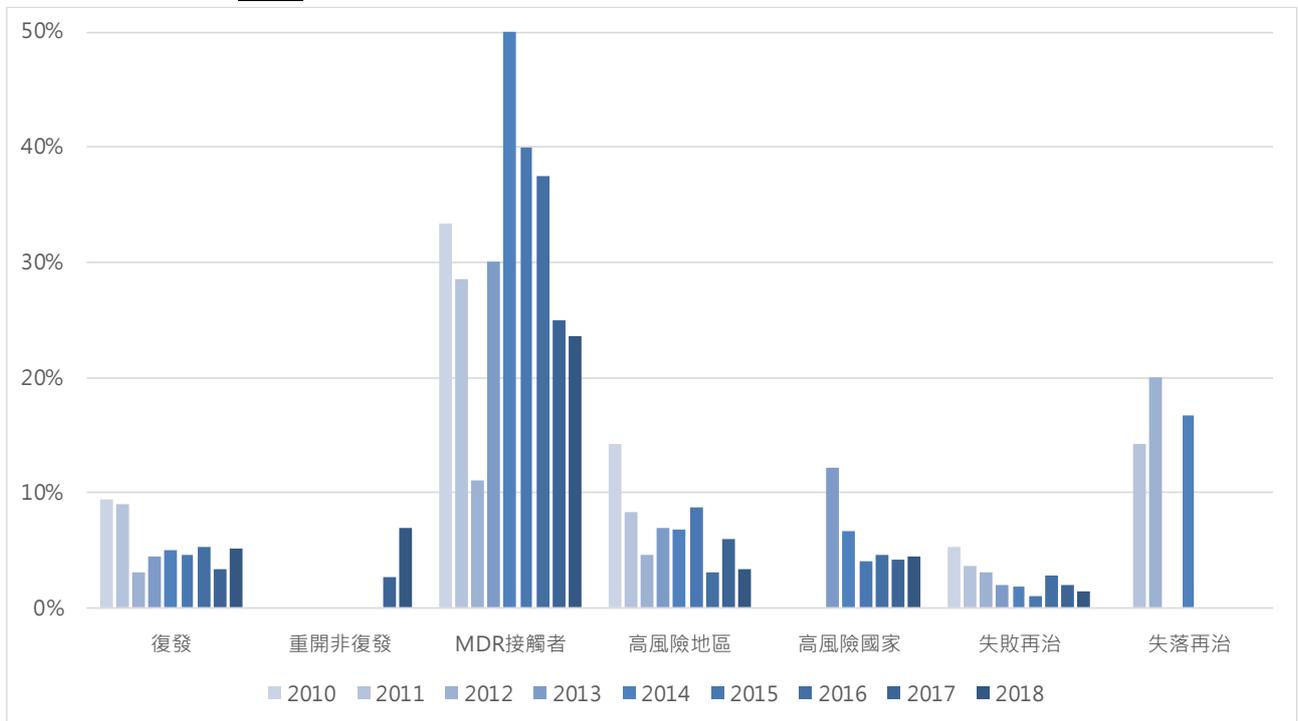
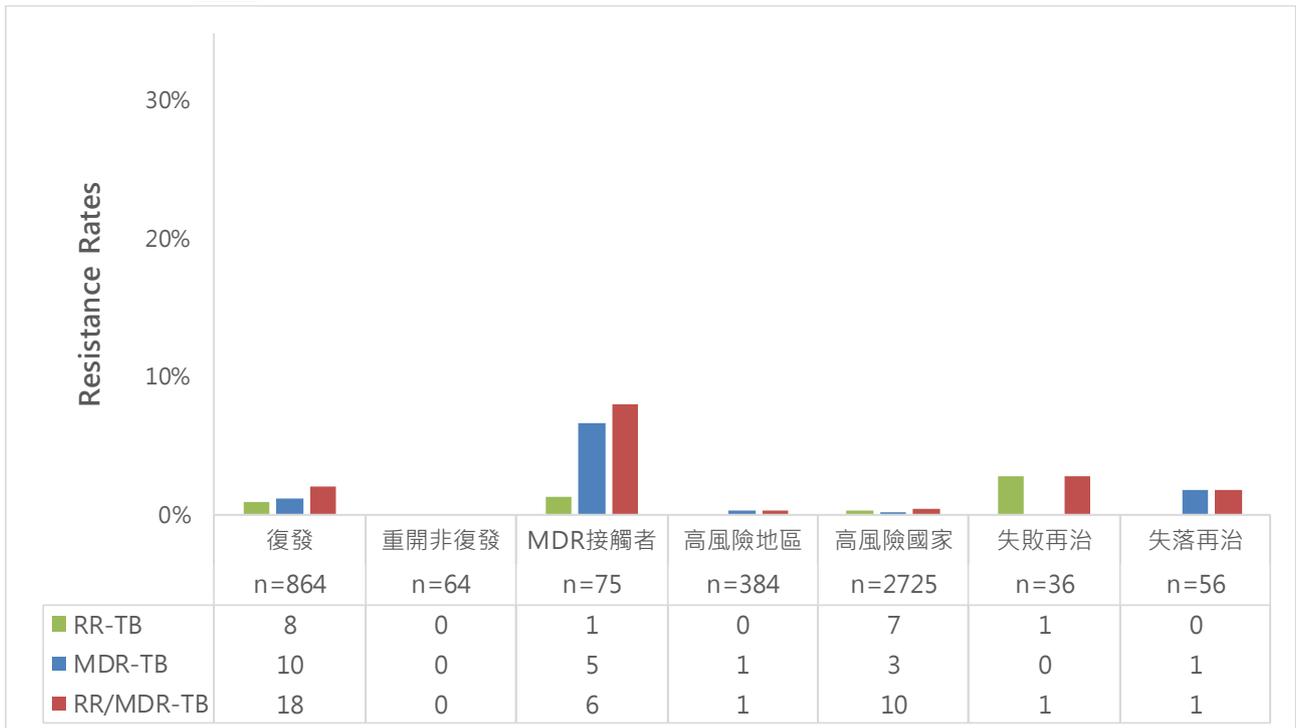


圖 2-6、抹片陰性個案分子快篩檢出之抗藥情形 (僅看 2016 年以後發生之高風險個案)



自 2016 年開始，本署對於 MDR-TB 高風險族群快速分子檢驗作業執行流程，由原 2 次 GenoType，修改為以 1 次 GeneXpert 方式檢驗為 RIF 抗藥者，續以 GenoType 進行檢驗 (如圖 2-7)。對於 GeneXpert 檢驗為 RIF 敏感者，後續並不會針對 INH 藥敏進行快速分子檢驗，我們很好奇會造成多少分子檢驗 RIF 敏感但 INH 抗藥個案須等待傳統一線藥敏被延遲檢出。圖 2-8 呈現歷年分子檢驗 RIF 敏感個案中，無 INH 分子藥敏結果之比例，可以看出在 2016 年檢驗流程改變後有明顯的上升，達 71.4% - 100.0%。針對分子檢驗 RIF 敏感且無 INH 分子藥敏結果之個案，我們去勾稽了應快篩日期 3 個月內的菌株培養情形及傳統藥敏檢驗結果，在有培養陽性且菌株鑑定為 MTBC 之個案中，INH 傳統藥敏抗藥比例達 6%-33% (圖 2-9)。

圖 2-7、MDR-TB 高風險族群快速分子檢驗作業執行流程

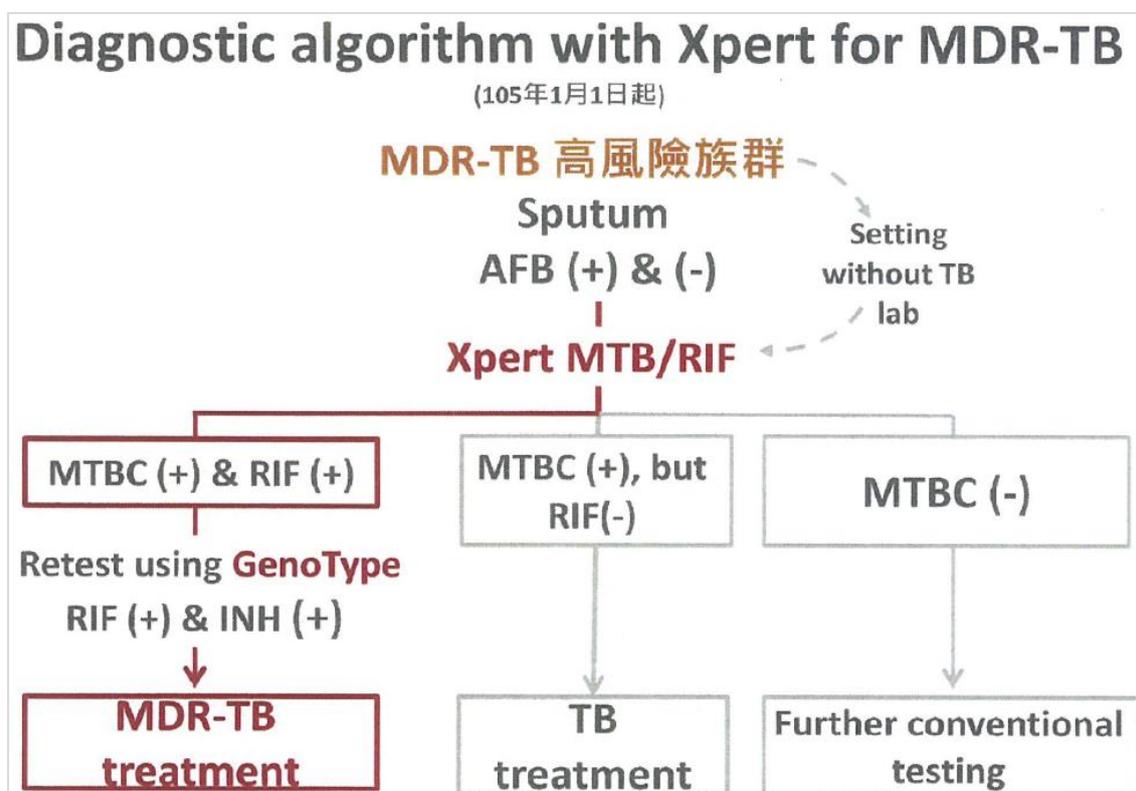


圖 2-8、快速分子檢驗 RIF 敏感個案無 INH 分子藥敏結果比例

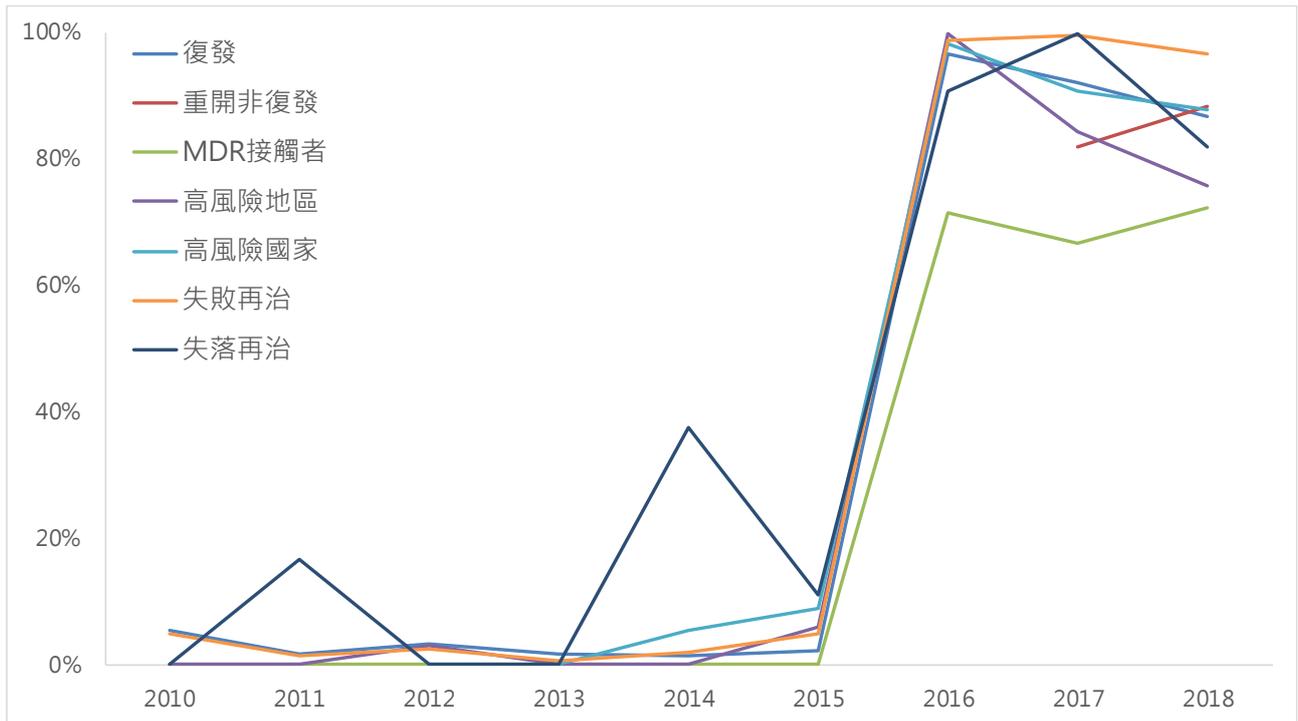
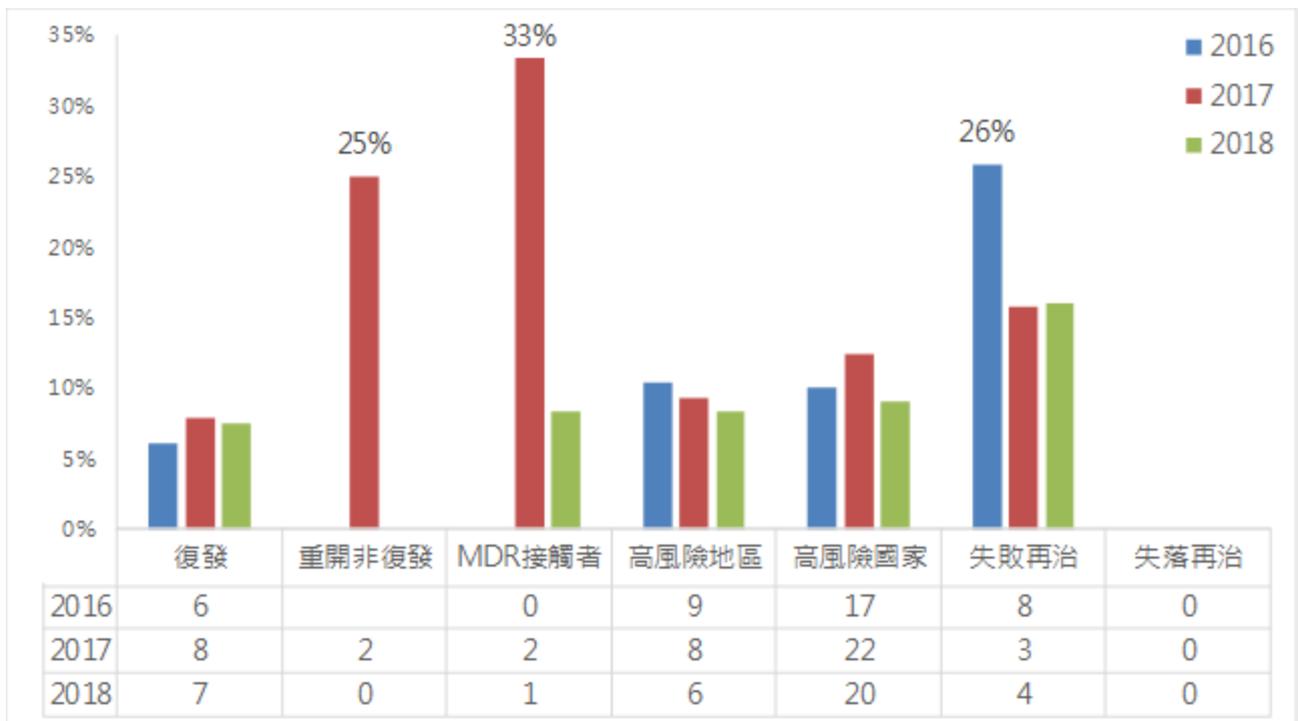


圖 2-9、快速分子檢驗 RIF 敏感無 INH 分子藥敏個案中，傳統藥敏檢出 INH 抗藥比例



為了解各族群最後實際抗藥情形，我們將傳統藥敏結果與分子藥敏結果合併，進行綜合藥敏分析。各高風險族群中，不分抹片結果，MDR-TB 接觸者發病個案有最高的 MDR-TB 比率(17.4%)，而復發(2.8%)、重開非復發(2.4%)及高風險地區(2.2%)次之，檢出率也和最後中央 MDR-TB 註記情形是相仿的 (如圖 2-10、表 2-2(a))。而全國確診為 MDR-TB 個案是由高風險族群經由分子即時藥敏檢驗的比例整體來看已達 29.7%，且 2017-2018 年的比例已達四成以上。

圖 2-10、各高風險族群綜合分子及傳統一線藥敏及中央 MDR-TB 註記情形

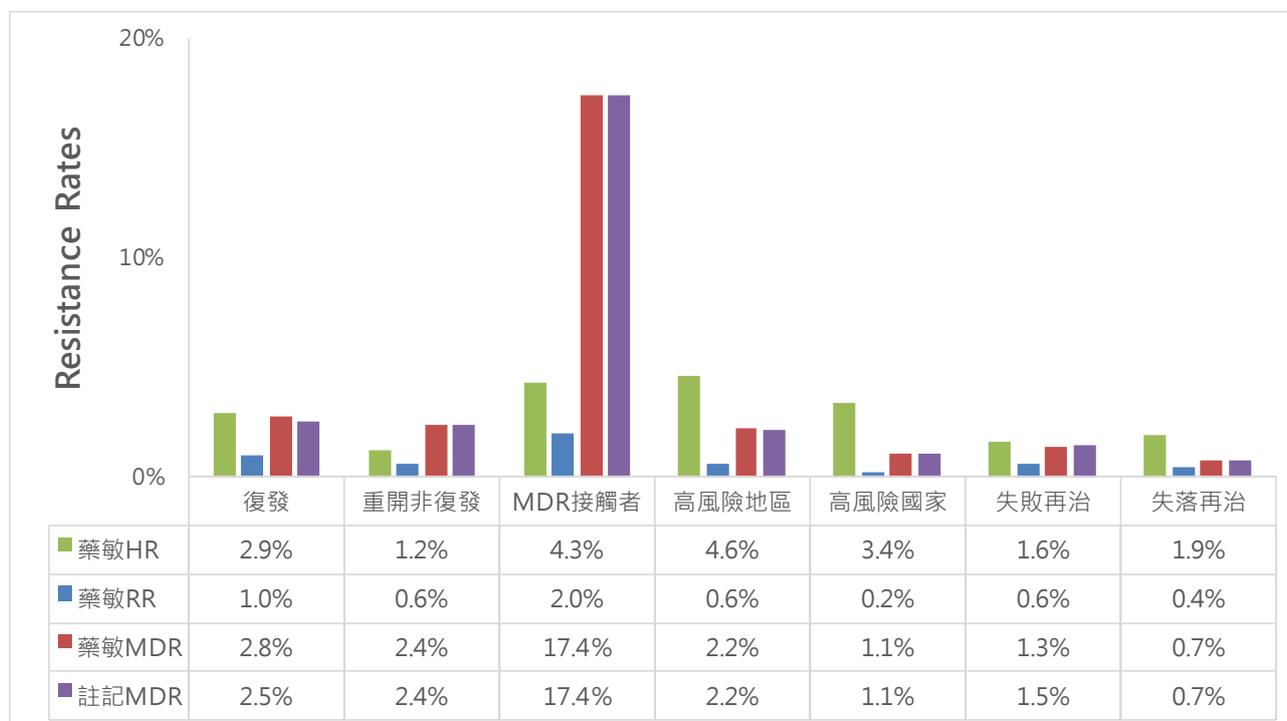


表 2-2(a)、高風險族群經由分子藥敏檢驗且確診為 MDR-TB 個案比例

高風險族群	中央註記為 MDR	即時送驗				未即時送驗				無分子藥敏結果*	
		分子藥敏=MDR		分子藥敏=非 MDR		分子藥敏=MDR		分子藥敏=非 MDR			
		n	n/MDR 註記	n	n/MDR 註記	n	n/MDR 註記	n	n/MDR 註記	n	n/MDR 註記
復發	187	50	26.7%	21	11.2%	18	9.6%	7	3.7%	91	48.7%
重開非復發	4	1	25.0%	1	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	50.0%
MDR 接觸者	53	28	52.8%	3	5.7%	1	1.9%	1	1.9%	20	37.7%
高風險地區	35	19	54.3%	1	2.9%	1	2.9%	0	0.0%	14	40.0%
高風險國家	84	25	29.8%	4	4.8%	5	6.0%	3	3.6%	47	56.0%
失敗再治	100	15	15.0%	5	5.0%	14	14.0%	8	8.0%	58	58.0%
失落再治	5	1	20.0%	0	0.0%	2	40.0%	0	0.0%	2	40.0%
總計	468	139	29.7%			41	8.8%				

表 2-2(b)、高風險族群中央註記 MDR 個案數及其中有即時分子藥敏檢出 MDR 之比例歷年趨勢，2010 – 2018

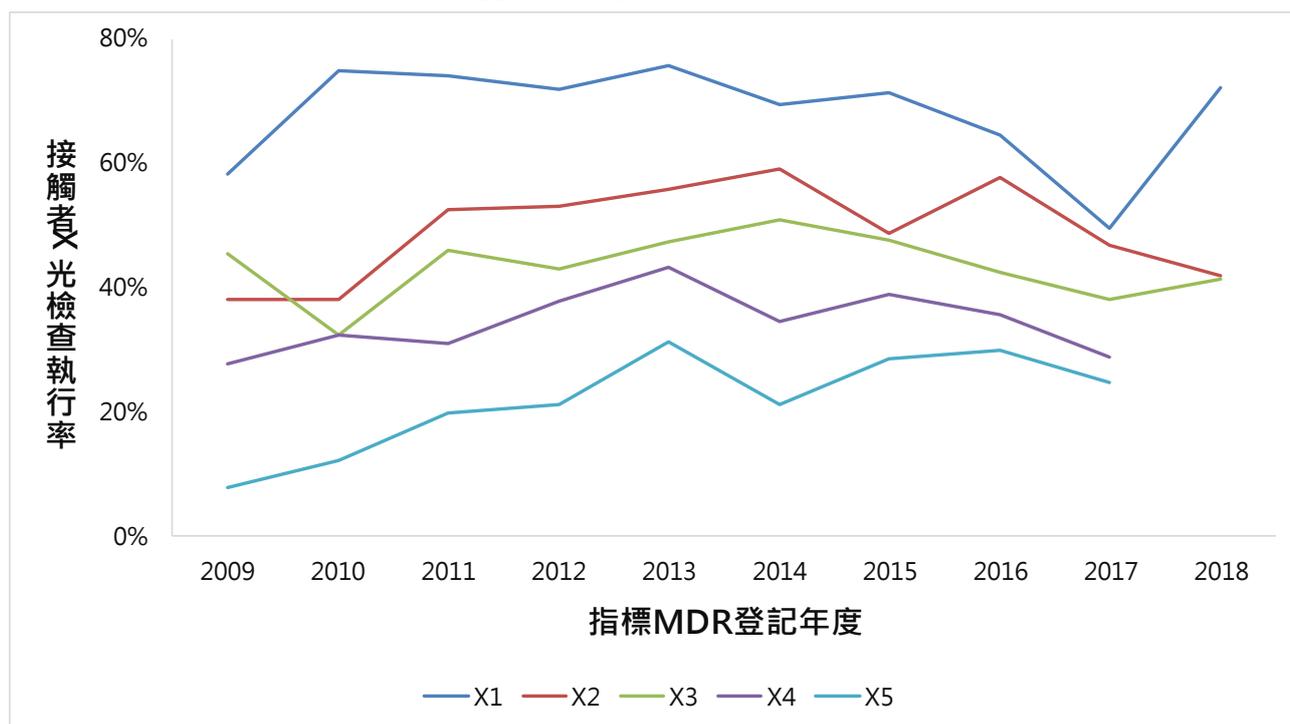
通報年度	復發	重開非復發	MDR 接觸者	高風險地區	高風險國家	失敗再治	失落再治	total								
2010	33	24.2%	2	50.0%	1	100.0%	11	0.0%	0	0.0%	47	21.3%				
2011	36	16.7%	5	40.0%	4	50.0%	13	7.7%	1	100.0%	59	20.3%				
2012	20	20.0%	3	33.3%	9	22.2%	14	7.1%	2	0.0%	48	16.7%				
2013	21	28.6%	5	40.0%	3	66.7%	12	16.7%	10	20.0%	1	0.0%	52	26.9%		
2014	18	22.2%	7	42.9%	2	100.0%	9	11.1%	10	20.0%	0	0.0%	46	26.1%		
2015	16	50.0%	8	62.5%	3	33.3%	20	15.0%	12	16.7%	0	0.0%	59	32.2%		
2016	17	29.4%	6	50.0%	3	66.7%	10	40.0%	11	27.3%	1	0.0%	48	35.4%		
2017	11	36.4%	3	33.3%	8	62.5%	7	71.4%	14	35.7%	8	12.5%	0	0.0%	51	41.2%
2018	15	33.3%	1	0.0%	9	66.7%	3	66.7%	19	52.6%	11	27.3%	0	0.0%	58	44.8%
總計	187	26.7%	4	25.0%	53	52.8%	35	54.3%	84	29.8%	100	15.0%	5	20.0%	468	29.7%

目標二-Part2：MDR-TB 接觸者追蹤成效

2009/2/4~2018/12/31 期間，於中央註記為 MDR-TB 之個案總計 1,370 人次 (一人可能多次重開結核病且註記 MDR-TB)，33 人次 (2.4%)在該次病程並無相關接觸者資料，最後進入分析之 MDR-TB 指標個案共 1,337 人次、相關之接觸者共 23,341 人次。

MDR-TB 之接觸者，依工作手冊應於指標 MDR 登記日起一個月內完成胸部 X 光檢查，並每隔半年進行一次追蹤檢查至滿兩年，按規即時 X 光檢查執行率依次如下：第一次 X 光檢查為 67.0%、第二次為 49.6%、第三次為 43.6%、第四次為 34.4%、第五次為 21.9% (如圖 2-11)。

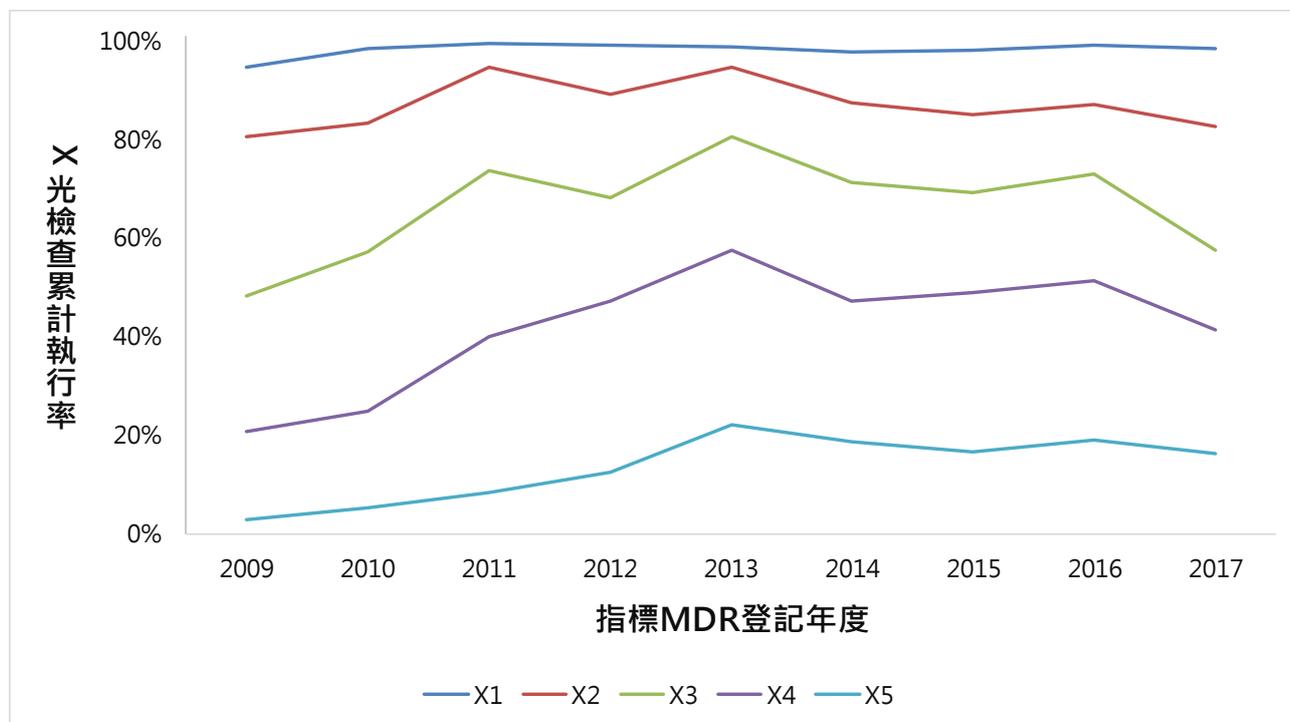
圖 2-11、歷年 MDR-TB 接觸者之按規 X 光即時追蹤檢查執行率



另外，若去除時間篩選，單純看指標 MDR 登記日後 25 個月內，接觸者 X 光檢查累計次數。分析定義如下：指標 MDR 登記日已滿 25 個月之接觸者，去除期間已通報 TB 或死亡者，在指標 MDR 登記日前 3 個月至指標 MDR 登記日後 25 個月之間的 X 光檢查累計次數 (若同一日期有兩筆 X 光檢查資料，僅會計算為一次)。未篩選 X 光執行時程之執行率，第一次 X 光

檢查之執行率提升為 98.4%、第二次為 87.5%、第三次為 67.6%、第四次為 42.8%、第五次為 13.7%，圖 2-12 呈現了依指標 MDR 登記年度區分之接觸者 X 光檢查累計執行情形。

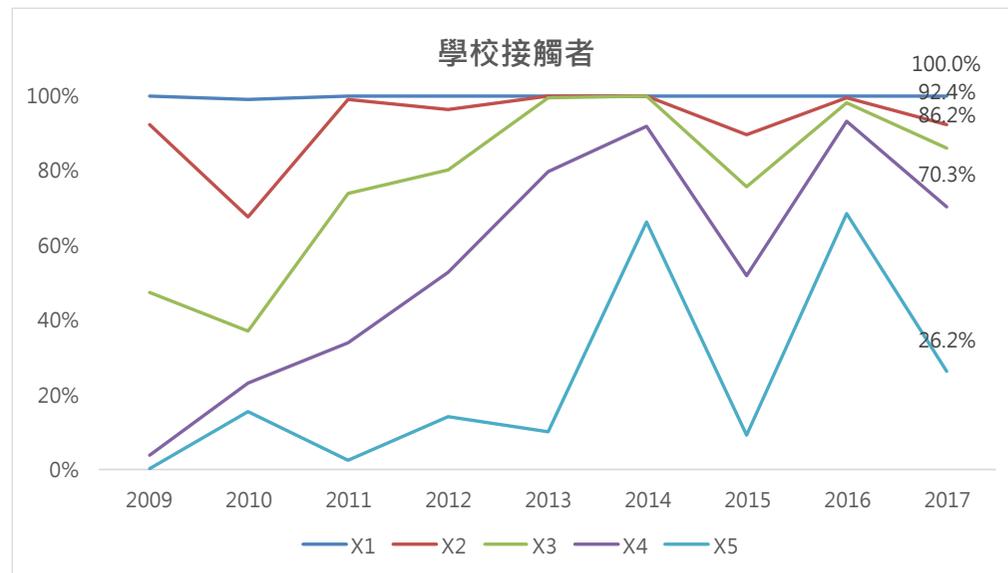
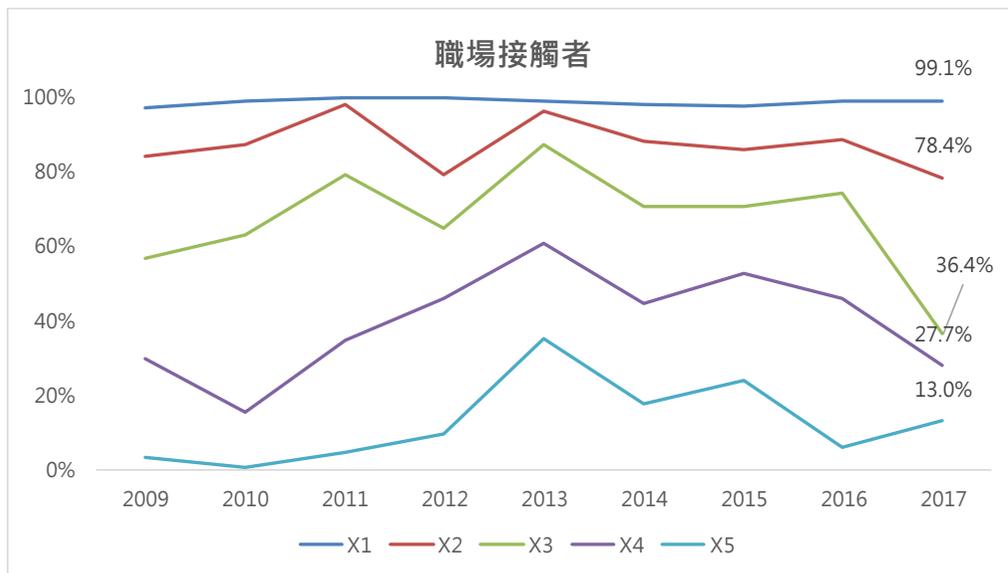
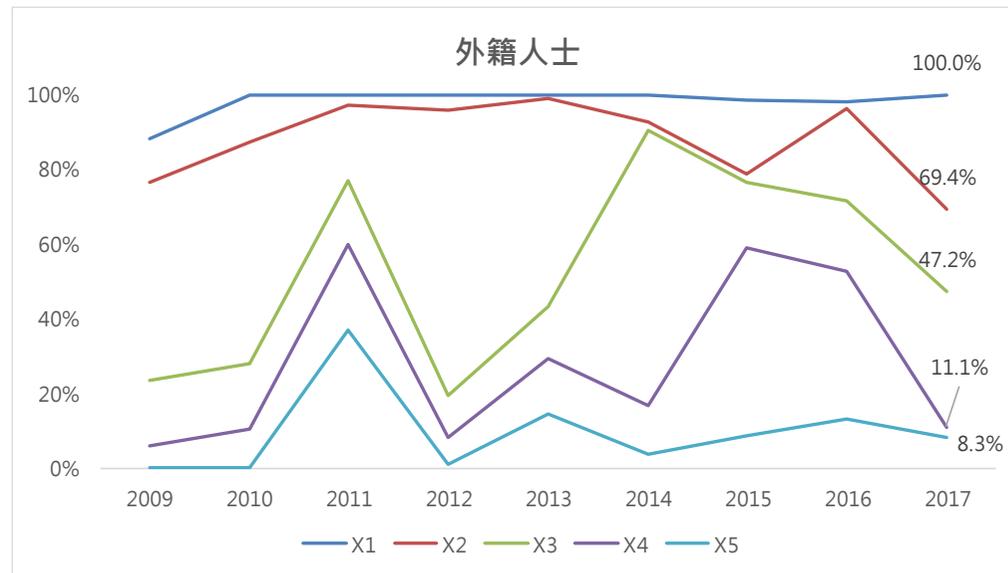
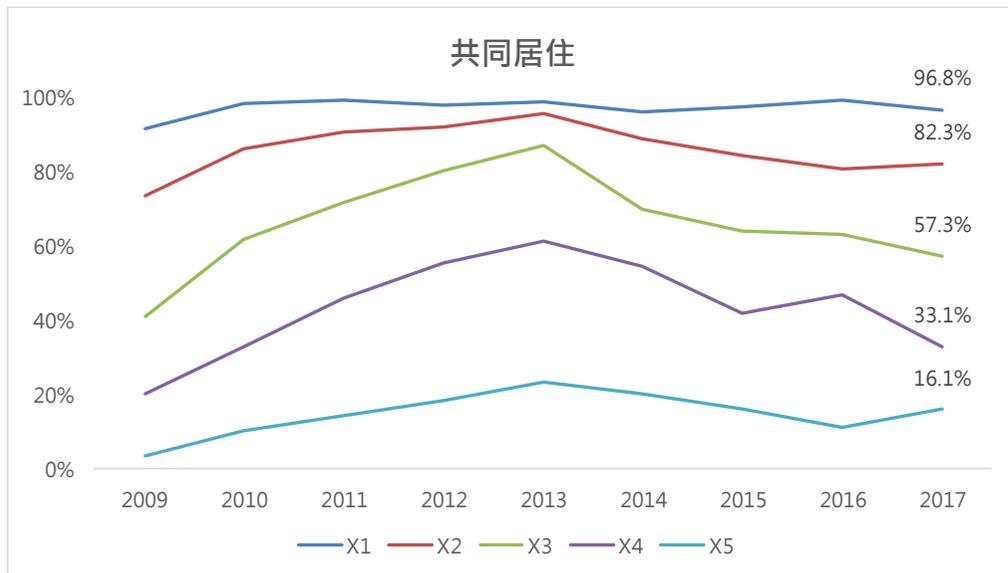
圖 2-12、歷年 MDR-TB 接觸者之累計 X 光追蹤檢查執行率



備註：X1 執行率包含了 X 光累計執行次數在 1 次及以上之接觸者，X2 執行率包含了 X 光累計執行次數在 2 次及以上之接觸者，以此類推。

若我們以接觸者與指標個案關係別與指標者國籍別去做分組，依序區分 1.接觸者與指標共同居住 (含非親屬)、2.接觸者為外籍人士 (不含新住民)及 3.接觸者為職場接觸者、4.校園接觸者，分別來看 X 光執行率，從下圖可以看出，職場接觸者的第三次 X 光追蹤執行率較差。

圖 2-12R、分族群歷年 MDR-TB 接觸者之累計 X 光追蹤檢查執行率



在 23,341 人次的接觸者中，241 人次 (1.03%) 發病、59 人次 (0.25%) 發病且為 MDR-TB。若將接觸者歸人計算，22,282 名接觸者中，224 人 (1.01%) 發病、51 人 (0.23%) 發病且為 MDR-TB。若我們以接受接觸者 X 光檢查日之後三個月內被通報視為主動發現個案，則歷次的完成接觸者 X 光的主動發現約為 49.8 - 124.6/10 萬人 (發現率最高落在第三次 X 光追蹤)。

2017 年開始，RR-TB 指標個案之接觸者檢查同 MDR-TB 指標辦法辦理，於是我們今年新增 RR-TB 指標個案為分析對象。2017/1~2018/12 期間，於中央註記為 RR-TB 之個案總計 120 人次 (一人可能多次重開結核病且註記 RR-TB)，7 人次 (5.8%) 在該次病程並無相關接觸者資料，最後進入分析之 RR-TB 指標個案共 113 人次、相關之接觸者共 1,750 人次。按規 X 光檢查執行率依次如下：第一次 X 光檢查為 73.1%、第二次為 23.0%、第三次為 25.0%、第四次為 15.2%、第五次為 2.1%。若看指標 RR 登記日後 25 個月內，未篩選接觸者 X 光執行時程之 X 光檢查累計執行率如下：第一次為 77.1%、第二次為 28.8%、第三次為 17.8%、第四次為 11.0%、第五次為 1.7%。不論是否篩選時間條件，執行率均較 MDR-TB 接觸者為低。

關於接觸者發病情形，由於 RR-TB 指標個案接觸者觀察時間較短，故本分析僅針對 MDR-TB 指標個案之接觸者檢視其發病情形。在 22,282 名接觸者中，224 人 (1.01%) 發病、51 人 (0.23%) 發病且為 MDR-TB。利用 Cox proportional hazard model 針對危險因子執行相關性檢定及多變項分析觀察其影響程度 (如表 2-3)。單變項分析發現，以接觸者年齡為 45-64 歲、暴露次數越多、與指標共同居住、指標個案為男性、指標個案年紀較輕、指標個案痰抹片陽性及指標個案肺部 X 光有開洞之接觸者，較易發病成為 MDR-TB；若將可能的危險因子放入回歸模式校正，仍可發現以接觸者年齡為 45-64 歲 (aHR=4.60, 95% CI: 1.95~10.85)、暴露次數越多 (兩次: aHR=3.77, 95% CI: 1.58~9.00; 三次及以上: aHR=10.75, 95%

CI: 3.59~32.19)、與指標共同居住 (aHR=5.00, 95% CI: 2.72~9.21)、指標個案為男性 (aHR=2.62, 95% CI: 1.16~5.94)、指標個案年紀較輕 (0-24: aHR=9.71, 95% CI: 2.70~34.95; 25-44: aHR=6.15, 95% CI: 2.02~18.68; 45-64: aHR=3.75, 95% CI: 1.26~11.20) 及指標個案肺部 X 光有開洞 (aHR=3.04, 95% CI: 1.72~5.39)之接觸者, 較易發病成為 MDR-TB。

在上述族群中, 本分析另外拉出 2016 年 (潛伏感染檢驗全面使用丙型干擾素釋放試驗 IGRA)後通報且痰塗片陽性 MDR-TB 指標之接觸者為對象, 進行接觸者發病危險因子分析 (如表 2-4)。單變項分析發現, 接觸者 IGRA 為陽性、與指標共同居住、指標年齡 24 歲以下及指標個案肺部 X 光有開洞之接觸者, 較易發病成為 MDR-TB; 若將可能的危險因子放入回歸模式校正, 仍可發現以接觸者 IGRA 為陽性 (aHR=5.81, 95% CI: 1.77~19.11)、與指標共同居住 (aHR=32.28, 95% CI: 5.63~184.99)及指標年齡 24 歲以下 (aHR=87.91, 95% CI: 7.76~996.62)之接觸者, 較易發病成為 MDR-TB。

表 2-3、MDR-TB 接觸者發病相關危險因子分析 (Cox proportion hazard model)

	total	發病為 MDR		MDR 發病率		p value	Multivariate (Model 1: stepwise)		Multivariate (Model 2)			
	n=22282	n	%	總觀察人年	(/十萬人年)		aHR (95% CI)	p value	aHR (95% CI)	p value		
接觸者性別												
女性	11878	21	0.18	56796.7	37.0				1			
男性	10098	30	0.30	50639.3	59.2	0.086			1.48	(0.84~2.60)	0.176	
無資料	306	0	0.00	-		-			-			
接觸者年齡												
0-24	6083	8	0.13	31942.3	25.0		1		1			
25-44	8633	14	0.16	43973.0	31.8	0.613	1.87	(0.74~4.69)	0.186	1.90	(0.75~4.78)	0.173
45-64	5067	24	0.47	24921.6	96.3	0.001	4.49	(1.91~10.56)	<0.001	4.60	(1.95~10.85)	<0.001
65 歲以上	2499	5	0.20	7758.6	64.4	0.161	3.10	(0.94~10.29)	0.064	3.09	(0.93~10.27)	0.065
暴露次數												
一次	21522	41	0.19	103988.1	39.4		1		1			
兩次	622	6	0.96	3363.3	178.4	<0.001	3.71	(1.55~8.85)	0.003	3.77	(1.58~9.00)	0.003
三次及以上	138	4	2.90	1244.1	321.5	<0.001	10.64	(3.58~31.61)	<0.001	10.75	(3.59~32.19)	<0.001
接觸者與指標個案關係												
非共同居住者	15874	20	0.13	76555.0	26.1		1		1			
共同居住者	6408	31	0.48	32040.5	96.8	<0.001	4.80	(2.62~8.78)	<0.001	5.00	(2.72~9.21)	<0.001
指標個案性別												
女性	7458	7	0.09	35252.7	19.9		1		1			
男性	14824	44	0.30	73342.8	60.0	0.006	2.70	(1.19~6.11)	0.017	2.62	(1.16~5.94)	0.021
指標個案診斷時年齡												
0-24	3600	9	0.25	20047.4	44.9	0.048	9.96	(2.78~35.64)	<0.001	9.71	(2.70~34.95)	<0.001
25-44	6064	18	0.30	31180.9	57.7	0.010	6.07	(1.99~18.47)	0.002	6.15	(2.02~18.68)	0.001
45-64	6237	20	0.32	30412.2	65.8	0.005	3.74	(1.25~11.16)	0.018	3.75	(1.26~11.20)	0.018
65 歲以上	6381	4	0.06	26955.1	14.8		1		1			

表 2-4、2016 年後通報且痰塗片陽性 MDR-TB 指標之接觸者發病相關危險因子分析 (Cox proportion hazard model)

	total	發病為 MDR		MDR 發病率		p value	Multivariate (Model 1: stepwise)		Multivariate (Model 2)			
	n=3016	n	%	總觀察人年	(/十萬人年)		aHR (95% CI)	p value	aHR (95% CI)	p value		
接觸者性別												
女性	1651	4	0.24	3544.2	112.9	0.109						
男性	1308	8	0.61	2566.0	311.8							
無資料	57	0	0.00	-	-							
接觸者年齡												
0-24	747	4	0.54	1501.2	266.5	0.174						
25-44	1171	2	0.17	2608.8	76.7							
45-64	753	5	0.66	1563.6	319.8							
65 歲以上	345	1	0.29	588.7	169.9							
接觸者 IGRA												
陽性	411	7	1.70	895.4	781.8	<0.001	5.93	(1.76~20.03)	0.004	5.81	(1.77~19.11)	0.004
陰性/無資料	2605	5	0.19	5366.8	93.2		1			1		
暴露次數												
一次	2963	12	0.40	6174.2	194.4	0.993						
兩次	52	0	0.00	84.8	0.0							
三次及以上	1	0	0.00	3.2	0.0							
接觸者與指標個案關係												
非共同居住者	2229	3	0.13	4651.8	64.5		1			1		
共同居住者	787	9	1.14	1610.4	558.9	0.001	30.87	(5.31~179.33)	<0.001	32.28	(5.63~184.99)	<0.001
指標個案性別												
女性	884	0	0.00	2004.5	0.0	0.988						
男性	2132	12	0.56	4257.7	281.8							

指標個案診斷時年齡

0-24	459	4	0.87	986.5	405.5	0.052	100.96	(8.93~1,141.45)	<0.001	87.91	(7.76~996.62)	<0.001
25-44	626	3	0.48	1321.6	227.0	0.145	5.63	(0.58~54.69)	0.137	5.36	(0.55~52.06)	0.147
45-64	844	4	0.47	1525.6	262.2	0.119	6.02	(0.67~54.17)	0.109	6.04	(0.67~54.26)	0.109
65 歲以上	1087	1	0.09	2428.5	41.2		1			1		

指標個案抗藥情形

MDR-TB	2983	12	0.40	6219.7	192.9							
XDR-TB	33	0	0.00	42.5	0.0	0.992						

指標個案傳染性(依 X 光分類)

沒有開洞	2162	4	0.19	4578.1	87.4							
有開洞	854	8	0.94	1684.1	475.0	0.007						

224 名發病的 MDR-TB 接觸者中，若以指標最早抗藥證據之採痰日期起算，至接觸者發病之 TB 通報日期計算發病時程，發病時程中位數為 16.1 個月 (Q1=4.8, Q3=44.6)，134 人 (59.8%) 在暴露後兩年內發病；而只看發病且為 MDR-TB 之接觸者，發病時程中位數為 20.2 個月 (Q1=6.7, Q3=44.3)，30 人 (58.8%) 在暴露後兩年內發病 (如圖 2-13)。接觸者累積發病率如圖 2-14 所示，暴露後的兩年內發病的速率較快。

圖 2-13、指標為 MDR-TB 之接觸者，結核病發病時程分析

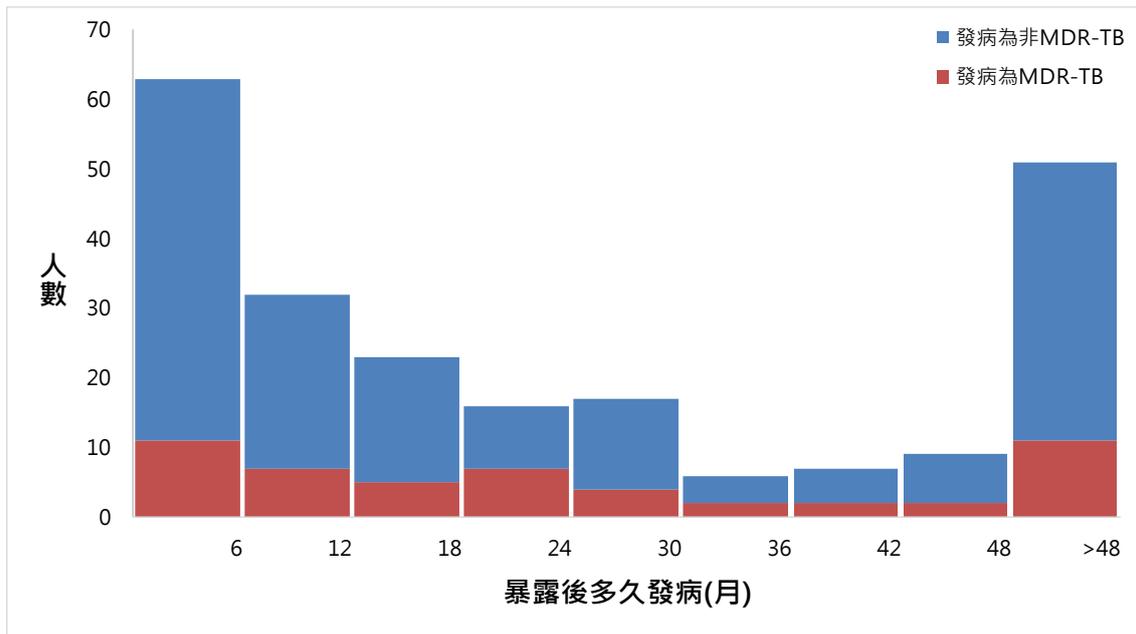
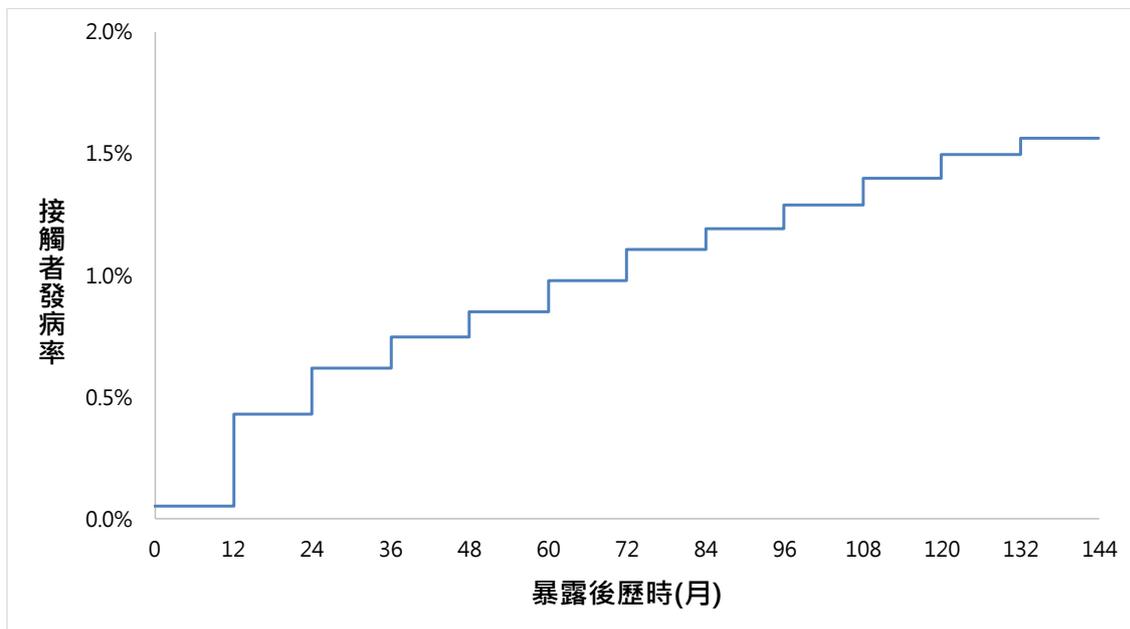


圖 2-14、指標為 MDR-TB 之接觸者暴露後每年之接觸者累積結核病發病率 (觀察人月)



目標三：RR/MDR-TB 復發之可能危險因子探討

截至 2019/10 為止，於 2002/1~2018/12 期間通報、且對 RMP 抗藥 (RR/MDR)之個案總計 3,025 人，其中銷案原因為完成管理或其他完治之個案總計 2,111 人，若療程小於 18 個月且未使用 Rifabutin 或 9 個月 WHO 建議之 RR/MDR-TB 短程處方則視為處方不足，於此分析排除 (238 人)。最終納入分析之 DR-TB 族群共計 1,873 人，51 人於結束治療後符合 WHO 復發定義，持續進行菌株送驗分型比對後，26 人 (83.9%)兩次病程菌株基因型別相同、5 人 (16.1%)不同、20 人無成對菌株可供比對 (圖 3-1)。51 名復發個案，在是否有成對菌株可供比對兩族群中，人口學變項及疾病臨床症狀並無顯著差異；而已進行菌株比對的 31 名個案，在菌株相同及不同兩族群中，人口學變項及疾病臨床症狀亦無顯著差異 (表 3-1)。在兩次病程菌株基因型別相同的 26 人中，有 3 位個案是前次病程為 MDR-TB，但復發為 Isoniazid 和 Rifampin 均敏感，其中有 2 位來自 TB 高發生率的山地鄉；而在菌株型別不同的 5 人中，其中 1 人在暴露 DR-TB 指標後到發病的期間，曾再暴露於 1 名一般 TB 指標個案，另 2 人為原住民/居住於 DR-TB 高風險地區。

另外，若以追蹤至今年初、申請勾稽健保資料庫名單中的 28 名已進行菌株比對之復發個案來看共病發生情形，在菌株比對結果相同的 23 人中，約有 43.5%有糖尿病、26.1%有免疫低下 (immunocompromised)相關疾病 (含自體免疫疾病、使用免疫抑制劑、長時間使用類固醇)、13.0%有癌症及 4.3%有慢性肝病，在菌株相同及不同兩族群中，僅免疫低下相關疾病有差異 (26.1% vs 80.0%, $p=0.041$, by fisher exact test)，其他共病兩組並無顯著差異。

圖 3-1、DR-TB 復發個案名單處理流程

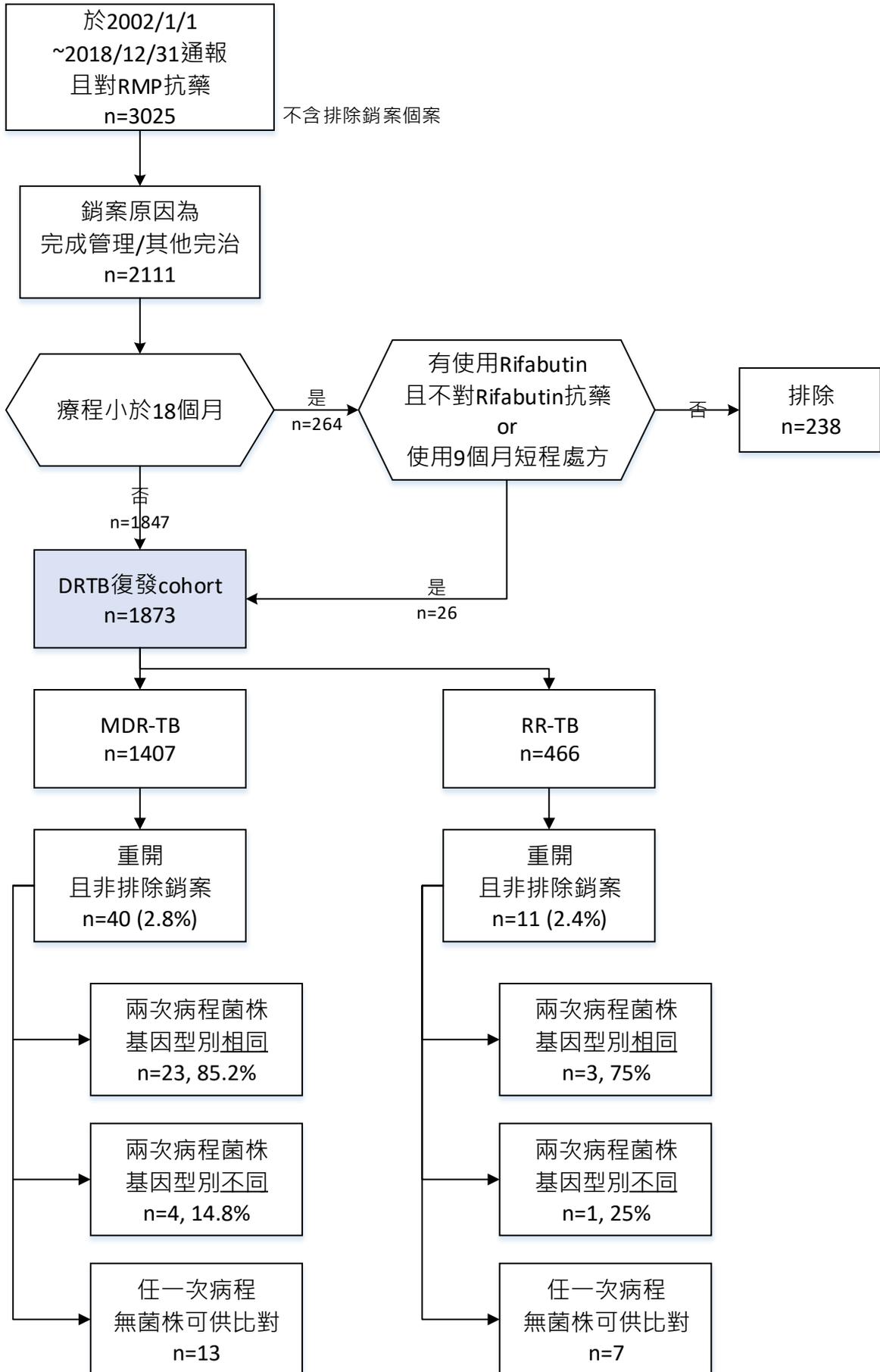
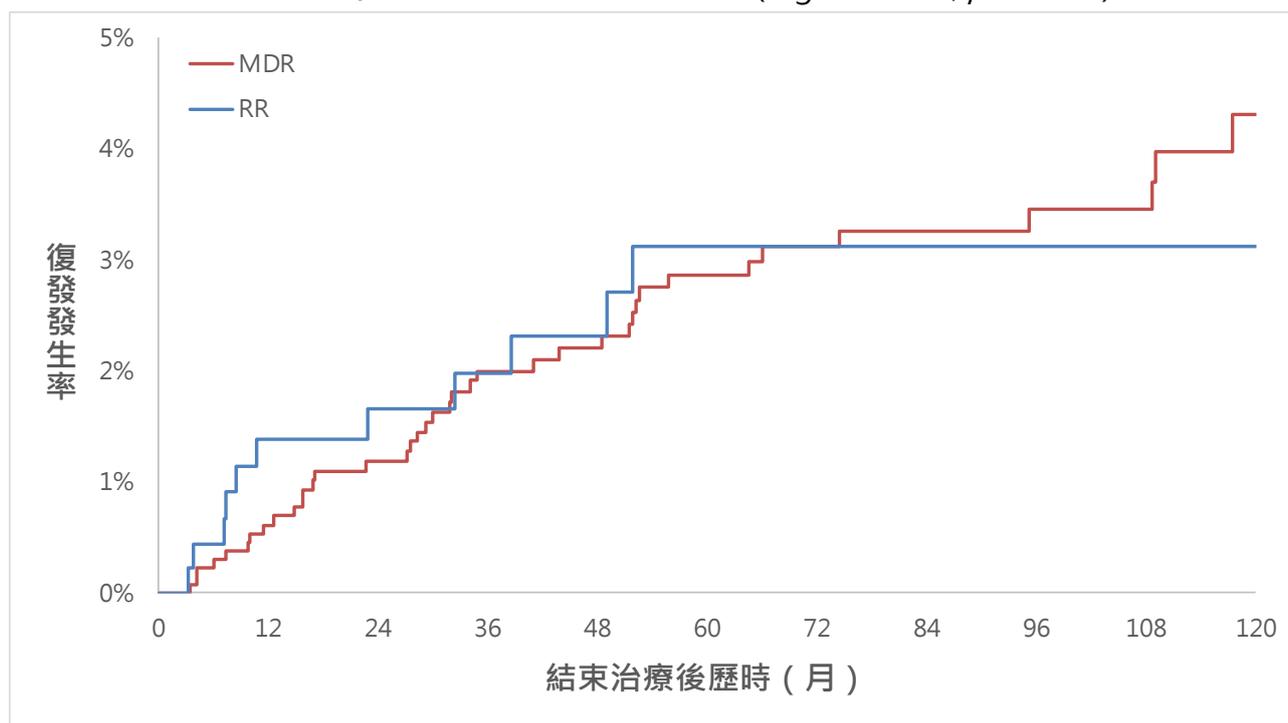


表 3-1、復發個案菌株比對情形及人口學與臨床特徵

	菌株比對情形				菌株比對結果			
	未比對		已比對		菌株不同		菌株相同	
	n	%	n	%			n	%
全部 (n=51)	20	39.2	31	60.8	5	16.1	26	83.9
性別								
女 (n=13)	7	35.0	6	19.4	1	20.0	5	19.2
男 (n=38)	13	65.0	25	80.6	4	80.0	21	80.8
年齡								
<45 (n=25)	11	55.0	14	45.2	2	40.0	12	46.2
45-54 (n=11)	3	15.0	8	25.8	1	20.0	7	26.9
55-64 (n=7)	4	20.0	3	9.7	1	20.0	2	7.7
≥65 (n=8)	2	10.0	6	19.4	1	20.0	5	19.2
原住民								
否 (n=41)	14	70.0	27	87.1	4	80.0	23	88.5
是 (n=10)	6	30.0	4	12.9	1	20.0	3	11.5
山地鄉或抗藥結核高風險地區								
否 (n=44)	17	85.0	27	87.1	4	80.0	23	88.5
是 (n=7)	3	15.0	4	12.9	1	20.0	3	11.5
抗藥類別								
RR (n=11)	7	35.0	4	12.9	1	20.0	3	11.5
MDR (n=40)	13	65.0	27	87.1	4	80.0	23	88.5
病人分類								
新病人 (n=22)	11	55.0	11	35.5	1	20.0	10	38.5
再治病人 (n=29)	9	45.0	20	64.5	4	80.0	16	61.5
初查塗片								
陰性 (n=17)	5	25.0	12	38.7	2	40.0	10	38.5
陽性 (n=34)	15	75.0	19	61.3	3	60.0	16	61.5
初查 X 光是否開洞								
否 (n=33)	15	75.0	18	58.1	3	60.0	15	57.7
是 (n=18)	5	25.0	13	41.9	2	40.0	11	42.3
加入 TMTC								
否 (n=28)	14	70.0	14	45.2	3	60.0	11	42.3
是 (n=23)	6	30.0	17	54.8	2	40.0	15	57.7
是否有 DOTS 並完成療程								
否 (n=29)	11	55.0	18	58.1	3	60.0	15	57.7
是 (n=22)	9	45.0	13	41.9	2	40.0	11	42.3
使用處方								
H(R)EZ (n=14)	7	35.0	7	22.6	0	0.0	7	26.9
H(R)EZ+Inj/FQ (n=8)	2	10.0	6	19.4	0	0.0	6	23.1
H(R)EZ+FQ+Inj (n=22)	7	35.0	15	48.4	4	80.0	11	42.3
任三種藥物(不含 RMP) (n=7)	4	20.0	3	9.7	1	20.0	2	7.7

針對上述完成治療的 1,873 名 DR-TB 個案，以 Kaplan–Meier curve 呈現陸續復發發生率距離第一次 DR-TB 結束治療的時間，其復發發生率為每千人月 0.398 人 (MDR：每千人月 0.395 人、RR：每千人月 0.409 人)；我們發現在完成治療後的前兩年發生復發的速率較快，特別是 RR-TB 病人 (圖 3-2)。

圖 3-2、完成治療之 RR-/MDR-TB 個案復發發生率 (log rank test, $p=0.952$)



本分析於 107 年期末針對 2002/1/1~2017/12/31 期間，RR-/MDR-TB 處方足夠且完成治療的 1,747 人，以回溯性嵌入型病例對照研究法 (nested case-control study) 抽樣，一共有 44 位病例和 175 位對照個案，於今年初申請健保資料庫進行合併共病相關性分析，並已完成健保資料勾稽相關共病 (糖尿病、洗腎、類風溼併用 TNF- α blocker、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker、癌症、塵肺症、慢性肝病、曾進行腸胃手術、先天免疫不全及 HIV)，將放入與人口學分佈以及結核病治療相關的臨床因子使用 conditional logistic regression 進行相關性分析，結果如表 3-2：單變項分析發現，個案在此次抗藥性結核病治療時，年齡 <45 歲、曾經接受 TB 治療、沒有加

入 TMTC、未接受都治管理及僅使用 HEZ 藥物為全程處方，較易在完成治療後發生復發。經多變項分析調整性別、年齡後發現：年齡 <45 歲 (aHR=4.31, 95% CI: 1.12-16.60)、抗藥類別為 MDR (aHR=13.77, 95% CI: 2.32-81.81)、前次病程病人分類為曾經接受 TB 治療 (aHR=3.40, 95% CI: 1.38-8.35)、初痰抹片陽性 (aHR=5.41, 95% CI: 1.40-20.94)、沒有加入 TMTC (aHR=44.72, 95% CI: 7.03-284.53) 及 H(R)EZ 處方合併使用任一針劑及任一 Fluoroquinolone (FQ) 類藥物 (aHR=0.16, 95% CI: 0.03-0.92) 相較於只使用 HEZ 藥物不足處方是影響復發的重要因子。

表 3-2、DR-TB 個案復發相關危險因子分析

	total n=219	復發 n=44		未復發 n=175		univariate		Multivariate			
		n	%	n	%	HR (95% CI)	p value	(Model 1-stepwise)		(Model 2)	
								aHR (95% CI)	p value	aHR (95% CI)	p value
性別											
女	64	11	25.0	53	30.3	1				1	
男	155	33	75.0	122	69.7	1.32 (0.61-2.85)	0.478			1.13 (0.37-3.46)	0.830
年齡											
<45	68	21	47.7	47	26.9	3.05 (1.19-7.84)	0.021			4.31 (1.12-16.60)	0.034
45-54	50	9	20.5	41	23.4	1.58 (0.55-4.56)	0.397			1.55 (0.32-7.57)	0.586
55-64	45	7	15.9	38	21.7	1.34 (0.43-4.19)	0.618			1.97 (0.40-9.65)	0.405
≥65	56	7	15.9	49	28.0	1				1	
原住民											
否	188	38	86.4	150	85.7	1					
是	31	6	13.6	25	14.3	0.95 (0.37-2.49)	0.923				
山地鄉或抗藥結核高風險地區											
否	189	39	88.6	150	85.7	1					
是	30	5	11.4	25	14.3	0.79 (0.29-2.12)	0.637				
TB 分類											
肺內結核	191	41	93.2	150	85.7	1.95 (0.24-15.94)	0.534				
肺內外合併結核	20	2	4.6	18	10.3	0.81 (0.07-9.79)	0.867				
肺外結核	8	1	2.3	7	4.0	1					
抗藥類別											
RR	64	11	25.0	53	30.3	1		1		1	
MDR	155	33	75.0	122	69.7	1.29 (0.62-2.69)	0.504	8.13 (1.81-36.50)	0.006	13.77 (2.32-81.81)	0.004
病人分類											
新病人	138	18	40.9	120	68.6	1		1		1	
再治個案	81	26	59.1	55	31.4	2.97 (1.53-5.76)	0.001	2.84 (1.27-6.34)	0.011	3.40 (1.38-8.35)	0.008

初查塗片											
陰性	92	15	34.1	77	44.0	1		1		1	
陽性	127	29	65.9	98	56.0	1.58 (0.77-3.25)	0.215	4.92 (1.54-15.68)	0.007	5.41 (1.40-20.94)	0.015
初查 X 光是否開洞											
否	116	19	43.2	97	55.4	1					
是	103	25	56.8	78	44.6	1.56 (0.83-2.94)	0.165				
加入 TMTC											
否	58	26	59.1	32	18.3	8.09 (3.43-19.11)	<0.001	49.23 (9.71-249.60)	<0.001	44.72 (7.03-284.53)	<0.001
是	161	18	40.9	143	81.7	1		1		1	
是否有 DOTS 並完成療程											
否	40	26	59.1	14	8.0	20.78 (7.18-60.10)	<0.001				
是	179	18	40.9	161	92.0	1					
使用處方 (全程)											
H(R)EZ	31	13	29.6	18	10.3	1				1	
H(R)EZ+Inj/FQ	27	6	13.6	21	12.0	0.40 (0.13-1.26)	0.119			0.48 (0.08-2.77)	0.413
H(R)EZ+FQ+Inj	123	19	43.2	104	59.4	0.25 (0.10-0.61)	0.002			0.16 (0.03-0.92)	0.040
其他包含任三種藥物(不含 RMP)	38	6	13.6	32	18.3	0.27 (0.09-0.84)	0.023			0.13 (0.02-0.85)	0.034
手術											
否	207	43	97.7	164	93.7	2.84 (0.36-22.43)	0.323				
是	12	1	2.3	11	6.3	1					
物質濫用_靜脈注射											
N	217	44	100.0	173	98.9	1					
Y	2	0	0.0	2	1.1	0.98 (0.04-22.18)	0.991				
物質濫用_酒精											
N	138	26	59.1	112	64.0	1					
Y	81	18	40.9	63	36.0	1.24 (0.63-2.47)	0.533				
物質濫用_抽菸											
N	102	21	47.7	81	46.3	1					
Y	117	23	52.3	94	53.7	0.95 (0.49-1.85)	0.878				

糖尿病合併洗腎、血糖控制

無糖尿病	126	23	52.3	103	58.9	1	
有 DM 但無洗腎或血糖控制佳或 無資料	36	4	9.1	32	18.3	0.56 (0.18-1.74)	0.317
有 DM 且洗腎或血糖控制不佳	57	17	38.6	40	22.9	1.79 (0.90-3.58)	0.098

非關糖尿病之洗腎

no			NA			-	-
yes							

免疫低下

no	153	28	63.6	125	71.4	1	
yes	66	16	36.4	50	28.6	1.46 (0.72-2.95)	0.299

癌症

no	180	38	86.4	142	81.1	1	
yes	39	6	13.6	33	18.9	0.65 (0.24-1.76)	0.402

塵肺症

no			NA			-	-
yes							

慢性肝病

no	178	38	86.4	140	80.0	1	
yes	41	6	13.6	35	20.0	0.65 (0.26-1.63)	0.356

曾進行腸胃手術

no	216					1	
yes	3		NA			2.00 (0.18-22.06)	0.571

HIV

no	215	44	100.0	171	97.7	1	
yes	4	0	0.0	4	2.3	0.49 (0.03-9.36)	0.625

註1. Not available, NA: 因健保資料攜出規定，細格數小於 3 之資料無法攜出，可回推出小於 3 之相關資料亦無法攜出。

註2. 免疫低下：包含類風溼性關節炎及其他自體免疫性疾病、器官/骨髓移植術後、使用免疫抑制劑或免疫調節劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker。

註3. 資料出處：衛生福利資料科學中心。

肆、 討論

目標一：RR-TB 個案治療預後分析與影響預後因子探討

世界衛生組織在 2016 年 5 月提出，將立復黴素單一抗藥結核病 (RR-TB)的治療視為與多重抗藥性結核病 (MDR-TB)的治療原則相同；台灣亦於 2011 年新增對立復黴素單一抗藥或對任三種抗結核藥物抗藥者為 TMTC 收案對象。在 2009/1 到 2016/9 期間 559 位 RR-TB 個案，排除最早抗藥檢體採檢日後三個月內死亡的 65 名個案 (11.6%)及轉出境外管理之 10 名個案 (1.8%)後，有 206 人 (42.6%)進入 TMTC 治療。107 年的研究成果已經可以看到，TMTC 和非 TMTC 組的病人在開始有效藥物 2 個月後痰培養陰轉的比例為 84.5%和 68.1% ($p<0.001$)，開始有效藥物 24 個月的治療成功的比例則為 86.0%和 78.1% ($p=0.027$)。

本年度依委員建議將轉出個案排除，並且申請勾稽健保資料庫，以調整人口學與共病因子對 RR-TB 治療預後的影響。結果顯示，在 TMTC 組有較高比例合併有免疫低下相關疾病 (84.0% vs 75.5%, $p=0.024$)，其他共病並無統計上顯著差異。影響開始有效藥物 2 個月痰培養達成陰轉的因素經多變項分析調整性別及年齡層後發現：非原住民 (aOR=0.42, 95% CI: 0.19~0.92)、初痰抹片陰性 (aOR=2.64, 95% CI: 1.70~4.10)及加入 TMTC (aOR=3.88, 95% CI: 2.44~6.18)是重要的因子，健保資料勾稽之相關共病並無統計顯著差異，是否加入 TMTC 治療仍是對於病人是否能早期陰轉減少社區的抗藥結核傳播的重要因子。但在 RR-TB 病人 24 個月的治療成功率來看，雖然加入 TMTC 組仍有 85%的治療成功率遠比其他國家 RR/MDR-TB 56%治療成功率高[24]，但與非 TMTC 組的治療成功率 (80%)比較並無統計上顯著差異。在 TMTC 成立後，病人失落的比例已經降至 2%，因此影響治療成功最大的原因是病人治療期間是否死亡。我們在多變項分析後顯示共病 (包含非關糖尿病的洗腎、免疫低下和癌症)均顯著影響治療成功率，所以對於抗藥結核病人的共病處理和照護可能是能否進一步增加治療成功率的重要環節。在低結核病負擔的荷蘭對於抗藥性結核病人預後的分析顯示，無法治療成功主因為病人失落 (4.6%)，所以遊民以及物質濫用是無法達到治療成功的重要因子。由於

該國 DR-TB 的病人有 94% 為小於六十五歲的年齡族群，因此在合併共病的分析中並未看到糖尿病、癌症、洗腎及器官移植對於治療成功有顯著的影響[25]。

一項研究顯示，使用 FQs 類藥物達六個月可能對 RR-TB 治療成果有有利的影響[13]，在本次分析中可以觀察到，調整性別、年齡及其他影響因子後，相較於僅使用 H(R)EZ 為全程處方，使用 H(R)EZ 加上針劑和 FQs 使用 (aOR=1.35, 95% CI: 0.65~2.81) 較容易達成 24 個月治療成功但未達統計顯著意義。我們另分析在完成治療的 RR-TB 追蹤兩年是否復發，有觀察到僅使用 H(R)EZ 的個案有七位 (4%) 發生復發，而其他處方則並未有個案復發。另外，有研究指出糖尿病可能影響 DR-TB 之預後情形[20]，經由勾稽健保資料庫後發現，沒有糖尿病對於開始有效藥治療 2 個月是否痰培養陰轉 (OR=1.25, 95% CI: 0.83-1.88) 及開始有效藥治療 24 個月是否治療成功 (OR=0.95, 95% CI: 0.57~1.58)，並無統計顯著差異。

目標二-Part1：RR/MDR-TB 高風險族群快速分子藥敏篩檢成效

對於 DR-TB 高風險族群的分子藥敏快速篩檢執行率追蹤結果顯示，隨著年代進展，痰抹片陽性個案分子快速檢驗送驗比例和即時送驗時效皆有顯著進步 ($p < 0.001$, chi-square trend test)，相較去年的八成送驗率，今年各族群送驗率已提升至九成以上，僅重開非復發 80.6% (2017 年甫開始執行)及失敗再治 72.3%較低；而即時送驗率在通報即應快篩的族群中，除剛開始執行的重開非復發族群以外，相較去年的七成即時送驗率，其餘亦已提升至八成以上；痰抹片陰性的高風險族群分子快篩送驗為 2016 年新政策，目前除了失敗和失落再治，其他族群的送驗率都在八成以上，且 DR-TB 接觸者發病、高風險地區及高風險國家個案送驗率皆已超過九成；顯示 2017 年結核病中央管理系統更新後，系統自動化將高風險應執行分子快篩個案提示地段公共衛生護士，顯著提升快篩送驗執行率，也應證了不是公共衛生和醫療不努力，只要有好的系統其實可以兼顧時效性及資源利用有效性。

使用分子快篩在各高風險族群的 MDR-TB 陽性率最高的仍是使用在抹片陽性的 MDR-TB 接觸者發病、復發、高風險地區、高風險國家及失敗/失落再治的陽性率均高於國內新病人僅 1%為 MDR-TB，因此我們所選擇的高風險族群來使用分子快篩都符合目標。抹片陰性的高風險族群 RR/MDR-TB 陽性率相較於抹片陽性的病人來得低，當然分子檢驗本身需要的菌量若過低在使用時仍有限制，但就綜合分子和傳統藥敏在各風險組群的 RR/MDR-TB 比例來看，在我們選定的各風險族群仍可適合使用分子快篩，且 MDR-TB 確診個案歷年整體有 29.7%來自於即時分子快篩篩檢，且 2017-208 年已經達到 43.1%的 MDR-TB 確診個案來自分子即時快篩。倘若當我們面臨試劑可能缺貨的情況下，則可優先使用在 MDR-TB 接觸者、失敗/失落再治及復發的抹片陰性個案。

自 2016 年開始，本署對於 MDR-TB 高風險族群快速分子檢驗作業執行流程，由原 2 次 GenoType，修改為以 1 次 GeneXpert 方式檢驗為 RIF 抗藥者，續以 GenoType 進行檢驗。本分析發現，在分子檢驗 RIF 敏感中無 INH 分子藥敏結果在 2016 年有明顯的上升，達 71.4%-

100.0%，而其中有 6%-33%在後續傳統藥敏檢驗結果檢驗出對 INH 抗藥，顯示對於經由 GeneXpert 方式檢驗為 MTBC 陽性 RIF 敏感者，仍建議考慮進一步以 GenoType 進行 INH 分子藥敏檢驗，主要的考量是高風險群族發病後，若指標是 INH 抗藥接觸者仍可選擇 RMP 作為潛伏感染治療的處方選擇，延遲診斷出 INH 抗藥會使得潛伏感染治療轉換到有效處方的時間也可能跟著延遲。而對於 INH 抗藥的活動性結核病治療，世界衛生組織目前建議以 H(R)EZ+levofloxacin 的處方治療[26]，若國內跟進此一處方建議，那儘早得到 INH 是否抗藥的結果就顯得重要。

目標二-Part2：MDR-TB 接觸者追蹤成效

MDR-TB 接觸者之接觸者 X 光檢查隨著政策的推動，接檢比例逐年進步，第一次 X 光檢查之執行率從 2009 年的 94.9%到 2016 年的 99.2%，已接近 100%；若是只看接觸後兩年內完成五次 X 光檢查的比例，從 2009 年的 2.9%到 2016 年的 18.9%，亦有大幅提升，然而在越後面的幾次追蹤，越不夠完整，卻是不得不面對的問題；由於國際間給予多重抗藥結核病接觸者潛伏感染治療並未有建議，因此採取對這類接觸者追蹤至少達 2 年[27]。若我們以接受接觸者 X 光檢查日之後三個月內被通報視為主動發現個案，則歷次的完成接觸者 X 光的主動發現約為 49.8 - 124.6/10 萬人，發現率最高為落在第三次 X 光追蹤，顯示後續的 X 光追蹤接觸者是否發病仍是相當重要的。而在對於第三次的追蹤執行率僅 57%，我們進一步分析發現職場接觸者的追蹤仍待加強。

目前除系統提示功能以外，系統已完成介接健保資料庫的 X 光檢測項目，希望可以因此提升公衛個案管理端的追蹤執行率；亦或應考慮適當的選擇潛伏結核感染的接觸者，開始進行潛伏結核感染治療，則有機會可以減少追蹤頻率。本分析以 2016 年後通報且痰塗片陽性 MDR-TB 指標之接觸者為對象，發現以接觸者 IGRA 為陽性 (aHR=5.81, 95% CI: 1.77~19.11)、與指標共同居住 (aHR=32.28, 95% CI: 5.63~184.99)及指標年齡 24 歲以下 (aHR=87.91, 95% CI: 7.76~996.62)之接觸者，較易發病成為 MDR-TB，此類個案值得我們重點延長追蹤 X 光檢查年限及檢視進行潛伏結核感染治療之可能。

目標三：RR/MDR-TB 復發之可能危險因子探討

在追蹤完成治療之 RR-/MDR-TB 個案復發發生率的部分，RR 和 MDR-TB 的復發發生率並沒有統計上的顯著差異，換算為每十萬人年 477.9 人我們發現和 2014 年台灣的 DSTB 的復發發生率(488 per 100,000 person-year)相近[28]。若我們進一步分析 2007 年以前的病人世代，其復發的發生率為每十萬人年 897.6 人，顯示在 TMTC 成立後的復發率降至為每十萬人年 313.2 人。

在 DR-TB 復發是否為再感染或再活化的分析中，DR-TB 復發總計有 51 人，可以比對兩次病程菌株的 31 人中有 26 人 (83.9%)應為同一菌株之再發作 (reactivation)、菌株型別不同有 5 人 (16.1%)應為再感染個案。在菌株相同及不同兩族群中，僅免疫低下相關疾病有差異 ($p=0.041$, by fisher analysis)，其他人口學變項及共病並無顯著差異。

本分析於 107 年期末以回溯性嵌入型病例對照研究法 (nested case-control study)抽樣之病例對照組以探討復發相關的危險因子，一共有 44 位病例和 175 位對照個案，於今年初申請健保資料庫進行合併共病相關性分析，並已完成健保資料勾稽相關共病。經多變項分析調整性別、年齡後發現：年齡 <45 歲 ($aHR=4.31$, 95% CI: 1.12-16.60)、抗藥類別為 MDR ($aHR=13.77$, 95% CI: 2.32-81.81)、曾經接受 TB 治療 ($aHR=3.40$, 95% CI: 1.38-8.35)、初痰抹片陽性 ($aHR=5.41$, 95% CI: 1.40-20.94)、沒有加入 TMTC ($aHR=44.72$, 95% CI: 7.03-284.53)及 H(R)EZ 處方合併使用任一針劑及任一 Fluoroquinolone (FQ)類藥物 ($aHR=0.16$, 95% CI: 0.03-0.92)相較於只使用 HEZ 藥物不足處方是影響復發的重要因子。在單變項分析發現是否接受都治管理與復發有統計顯著相關，但在 2006 年以前尚未有都治，而未接受都治管理的 40 名個案中，有 57.5%為 2006 年以前通報之個案，所以我們最後以加入 TMTC 進入多變項分析模型。另外在過去的研究發現 FQ 抗藥與使用短程處方治療 MDR-TB 發生治療失敗和復發有顯著相關[29]，在我們的研究中因為早期的 RR/MDR-TB 的二線藥物敏感性試驗的結果不齊全，因此在 FQ 藥敏結果有 24.2%的病人為遺漏值，因此我們先以不同的處

方種類來進一步觀察是否與復發相關；若取 2006 年以後通報 RR/MDR-TB，並去除無 FQ 藥敏結果的個案進行分析，發現對 FQ 是否抗藥並不顯著影響是否發生復發。另外，越南的研究發現 TB 的復發和抗藥為 MDR-TB 和曾經接受過抗結核藥物治療為復發的風險因子，與本研究觀察 MDR 較 RR 個案有較高的復發風險相近[30]。

在兩次病程菌株基因型別相同的 26 人中，有 3 位個案是前次病程為 MDR-TB，但復發為 Isoniazid 和 Rifampin 均敏感，其中有 2 位來自 TB 高發生率的山地鄉，可能是因為再感染；而在菌株型別不同的 5 人中，其中 1 人在暴露 DR-TB 指標後到發病的期間，曾再暴露於 1 名一般 TB 指標個案，另 2 人為原住民/居住於 DR-TB 高風險地區。若調整菌株比對相同但抗藥情形不同的 3 名個案，再活化和再感染的比例變動為 74.2%及 25.8%，但整體而言再感染的比例很低，表示台灣的社區傳播很少。

伍、結論及建議

- RR-TB 病人若加入 TMTC 的治療成效良好，是在開始有效藥物治療 2 個月痰培養陰轉之顯著的影響因子。雖然對於治療 24 個月的世代分析結果，TMTC 組的治療成功率仍高於未加入 TMTC 的病人，但未達統計顯著意義。我們觀察到共病（包含非關糖尿病的洗腎、免疫低下和癌症）是影響 24 個月治療是成功的重要因素，因此加強共病照護可能有助於提升治療成功率。
- MDR-TB 高風險族群的分子抗藥快篩隨著年代，送驗比例和時效皆有進步，特別是高風險國家；且 TB 系統加入自動化警示有助於進一步提升送驗比例。在 MDR-TB 接觸者發病族群的快篩 MDR-TB 陽性率最高，另外目前的檢驗流程可能會延遲 6% - 33% 的 INH 抗藥病人偵測，對於接觸者能否給予有效潛伏感染治療藥物以及對於活動性個案的 INH 抗藥適當處方之影響值得後續關注。
- RR/MDR-TB 接觸者未發病前的接觸者檢查執行，隨著政策推動，能順利完成兩年內五次接檢的比例亦有進步，從 2009 年的 2.9% 到 2016 年的 18.9%，但進步有限。未來除了將介接健保資料署的 X 光檢查項目，希望可以輔助公衛端的追蹤執行以外，對於 MDR-TB 接觸者若為接觸者 IGRA 為陽性、與指標共同居住及指標年齡 24 歲以下之接觸者，建議將追蹤期延長超過兩年；或隨著 MDR-TB 潛伏感染治療引入處方建議時可優先選擇這樣的接觸者接受治療。

- RR/MDR-TB 治療結果良好，復發率與一般結核病復發率相近，且環境中再暴露感染率低，此外 RR-TB 復發個案數少且可比對菌株有限，仍需持續監測。影響復發的可能因子包含年齡<45 歲、抗藥類別為 MDR、曾經接受 TB 治療、初痰抹片陽性、沒有加入 TMTC 及僅使用 H(R)EZ 藥物不足處方，針對這些個案完治後臨床仍應持續追蹤。

陸、重要研究成果及具體建議

(一)、計畫之新發現或新發明

- RR-TB 於 TMTc 的治療成效良好，加入 TMTc 治療、是否為原住民以及初痰抹片是否為陽性對於病人是否能早期陰轉減少社區傳播相當重要。而 RR-TB 合併有非關糖尿病的洗腎、免疫低下和癌症將可能影響治療成功率，對於共病的處理和照護可能是進一步增加治療成功率的重要環節。
- 對於 MDR-TB 高風險族群的分子抗藥快篩，目前的檢驗流程可能會延遲 6% - 33% 的 INH 抗藥病人偵測，將可能影響接觸者能否給予有效潛伏感染治療藥物以及活動性個案的 INH 處方選擇，值得後續關注。
- 若 MDR-TB 接觸者 IGRA 為陽性、與指標共同居住及指標年齡 24 歲以下，建議將追蹤期延長超過兩年；或隨著 MDR-TB 潛伏感染治療引入處方建議時，可優先選擇這樣的接觸者接受治療。
- DR-TB 治療結果良好復發率低且環境中再暴露感染率低。影響復發的可能因子包含年齡 < 45 歲、抗藥類別為 MDR、曾經接受 TB 治療、初痰抹片陽性、沒有加入 TMTc 及僅使用 H(R)EZ 藥物不足處方，針對這些個案完治後，臨床仍應持續追蹤。
- Publication:
 1. Lee PH, Chan PC, Peng YT, et al. Impact of universal drug susceptibility testing and effective management of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. PLoS One. 2019 Apr 2;14(4):

e0214792. doi: 10.1371/journal.pone.0214792. eCollection 2019.

2. Pin-Hui Lee, Ching-Han Liu, Pei-Chun Chan, et al. Impact of Surgical Intervention on Time to Culture Conversion among MDR-TB Patients in Taiwan. (Oral Presentation at 50th The Union World Conference on Lung Health, Hyderabad, India, 2019)
3. Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Ming-Chih Yu, et al. Performance and epidemiological impact of programmatic management of drug-resistant tuberculosis in Taiwan. (Oral Presentation at 49th The Union World Conference on Lung Health, Hague, Netherlands, 2018)
4. Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Ching-Han Liu, et al. Detecting drug-resistant tuberculosis in patients with history of prolonged stay in high burden countries in Taiwan. (Oral Presentation at 49th The Union World Conference on Lung Health, Hague, Netherlands, 2018)
5. Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Ching-Han Liu, et al. Timeliness and Completeness of Molecular Screening among Populations with High Risk of Multidrug Resistant Tuberculosis in 2010-2015, Taiwan. (Oral Presentation at International Congress of Chemotherapy and Infection, ICC, Taipei, Taiwan, 2017).

6. PC Chan. Taiwan Multidrug-resistant TB Consortium (TMTC) Care System. (Invited speaker for 「Session 2: Strategies for Ending TB by 2035」 at 2017 Global Health Forum in Taiwan, 2017).
7. Pei-Chun Chan, Ching-Han Liu, Yu-Hsun Huang, et al. The Timeline of Developing MDR-TB among Contacts of MDR-TB Patients – 2009-2012, Taiwan. 46th Union World Conference on Lung Health, 2015.

(二)、計畫對民眾宣導之成果

- 抗藥結核病雖然在台灣不盛行，但不論是接觸者或者是高風險國家移入的民眾，仍會透過發病延遲診斷而於台灣傳播，應對此有正確的理解。
- 若為感染抗藥結核的高風險族群，依照相關的接觸者檢查或一旦發病配合分子快篩送驗，可早期發現早期治療。
- 對於抗藥性結核病個案，加入 TMTC 團隊治療之預後情形良好，且長期追蹤復發的比例，台灣的復發率幾乎是世界最低的幾個國家中的一個，表示只要好好配合專業團隊的治療，療效很好且不易復發。

(三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- 對於合併有非關糖尿病的洗腎、免疫低下或癌症的抗藥結核病人，建議臨床追蹤相關共病的處理和照護，可望增加治療成功率。
- 目前對於 RR/MDR-TB 高風險族群的分子抗藥快篩檢驗流程，可能延遲 6% - 33% 的 INH 抗藥病人偵測，將可能影響接觸者能否給予有效潛伏感染治療藥物以及活動性個案的 INH 處方選擇，值得後續關注。
- 若 MDR-TB 接觸者 IGRA 為陽性、與指標共同居住及指標年齡 24 歲以下，建議將追蹤期延長超過兩年；或隨著 MDR-TB 潛伏感染治療引入處方建議時可優先選擇這樣的接觸者接受治療。

柒、 參考文獻

1. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2016 [cited 2017 Aug est 25]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. 台灣結核病防治年報 2015 2017 [cited 2017 August 25]. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/infectionreportinfo.aspx?treeid=075874DC882A5BFD&nowtreeid=A8812A8B4F053E17&tid=803486390A4B52C7>.
3. WHO: Towards ending tuberculosis: what gets measured gets done 2007 [cit ed 2017 August 25]. Available from: <http://www.who.int/publications/10-year-review/tb/en/index1.html>.
4. T. Frieden. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: q uestions and answers (2nd edition) 2004. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/toman/en/>.
5. WHO: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. 1996.
6. Porco TC, Oh P, Flood JM. Antituberculosis drug resistance acquired during t reatment: an analysis of cases reported in California, 1994-2006. *Clinical infe ctious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(6):761-9. Epub 2012/12/12. doi: 10.1093/cid/cis989. PubMe d PMID: 23223590; PubMed Central PMCID: PMC3657489.
7. WHO: Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, u pdated December 2014 2014. Available from: <http://www.who.int/tb/publicati ons/definitions/en/>.
8. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/

- Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(4):603-62. Epub 2003/02/18. doi: 10.1164/rccm.167.4.603. PubMed PMID: 12588714.
9. U.N. Agency Says Rise in TB Is Global Crisis 1993. Available from: <http://www.nytimes.com/1993/04/24/world/un-agency-says-rise-in-tb-is-global-crisis.html?mcubz=3>.
 10. WHO. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD. 1997. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64090/WHO_TB_97.229.pdf;jsessionid=42F60B39956470B2EBD830A634E7CD4C?sequence=1
 11. Akpaka PE, Baboolal S, Clarke D, Francis L, Rastogi N. Evaluation of methods for rapid detection of resistance to isoniazid and rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected in the Caribbean. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(10):3426-8. Epub 2008/08/15. doi: 10.1128/jcm.01455-08. PubMed PMID: 18701663; PubMed Central PMCID: PMCPMC2566078.
 12. Van Kampen SC, Tursynbayeva A, Koptleuova A, Murzakhmetova Z, Bigaliev L, Aubakirova M, et al. Effect of Introducing Xpert MTB/RIF to Test and Treat Individuals at Risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Kazakhstan: A Prospective Cohort Study. *PloS one*. 2015;10(7):e0132514. Epub 2015/07/17. doi: 10.1371/journal.pone.0132514. PubMed PMID: 26181578; PubMed Central PMCID: PMCPMC4504513.
 13. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2009;9:67. Epub 2009/05/22. doi: 10.1186/1471-2334-9-67. PubMed PMID: 19457

256; PubMed Central PMCID: PMCPMC2696456.

14. 台灣多重抗藥結核病流行趨勢統計. Available from: monitor.cdc.gov.tw.
15. 疾病管制署 : 104 年度第 2 季「多重抗藥性結核病醫療照護體系」檢討暨困難治療個案討論會議.
16. 疾病管制局疫情報導:我國多重抗藥性結核病醫療照護體系介紹 2008. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=56ca56252a0fa705&nowtreeid=64e13f674490cc83&tid=D53BD0A244593768>.
17. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients--a retrospective cohort study. *PloS one*. 2013; 8(2):e57719. Epub 2013/03/02. doi: 10.1371/journal.pone.0057719. PubMed PMID: 23451263; PubMed Central PMCID: PMCPMC3581541.
18. Meyssonier V, Bui TV, Veziris N, Jarlier V, Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. *BMC infectious diseases*. 2014;14:18. Epub 2014/01/15. doi: 10.1186/1471-2334-14-18. PubMed PMID: 24410906; PubMed Central PMCID: PMCPMC3898244.
19. Blondal K, Viiklepp P, Guethmundsson LJ, Altraja A. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(9):1228-33. Epub 2012/07/04. doi: 10.5588/ijtld.12.0037. PubMed PMID: 22748131.
20. Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clinical infectious diseases : an of*

ficial publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(6):770-6. Epub 2012/12/12. doi: 10.1093/cid/cis1008. PubMed PMID: 23223591; PubMed Central PMCID: PMC3582355.

21. Chen MY, Lo YC, Chen WC, Wang KF, Chan PC. Recurrence after Successful Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. *PloS one*. 2017;12(1): e0170980. Epub 2017/01/27. doi: 10.1371/journal.pone.0170980. PubMed PMID: 28125692; PubMed Central PMCID: PMC5270331.
22. Yim JJ, Koh WJ. MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(4):371. Epub 2015/04/11. doi: 10.5588/ijtld.15.0117. PubMed PMID: 25859987.
23. WHO: treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.
24. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2019.
25. Pradipta IS, Van't Boveneind-Vrubleuskaya N, Akkerman OW, et al. Treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2005-2015. *Anti-microb Resist Infect Control*. 2019 Jul 12;8:115. doi: 10.1186/s13756-019-0561-z. eCollection 2019.
26. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/
27. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public

Health. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition, chapter 10. 2016. Available from: http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/mdr_10managecon.pdf.

28. Lee PH, Lin HC, Huang AS, et al. Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. *PLoS One*. 2014 Mar 24;9(3):e92623. doi: 10.1371/journal.pone.0092623. eCollection 2014.
29. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J*. 2017 Jul 27;50(1). pii: 1700061. doi: 10.1183/13993003.00061-2017. Print 2017 Jul.
30. Bestrashniy JRBM, Nguyen VN, Nguyen TL, et al. Recurrence of tuberculosis among patients following treatment completion in eight provinces of Vietnam: A nested case-control study. *Int J Infect Dis*. 2018 Sep;74:31-37. doi: 10.1016/j.ijid.2018.06.013. Epub 2018 Jun 23. PubMed PMID: 29944930.