

校園結核病聚集事件風險因子分析

朱柏威*、鄭人豪、許建邦、李品慧、陳昶勳

摘要

本文章以病例对照研究(case-control study)設計，回溯性分析疾病管制署2011年至2013年間通報之疑似校園聚集事件，並依據結核病資料庫之疫情調查資料、個案通報時疾病情形等，評估疑似事件發展為確定事件之風險因子。

研究期間共通報95件校園事件，包括確定事件24件及非確定事件71件。病例对照研究發現，確定事件的風險因子包含指標個案為痰塗片陽性(OR 4.67, 95% CI 1.19–28.25)、或有延後就醫情形(出現疑似結核病症狀逾6個月)(OR 13.17, 95% CI 1.53–113.06)、事件第二案為指標個案接觸者發病(OR 11.153, 95% CI 2.58–48.28)；另外，指標個案性別為女性為確定事件的保護因子(OR 0.19, 95% CI 0.05–0.75)。單變項分析亦發現當機構內接觸者結核菌素測驗(tuberculin skin test, 簡稱TST)陽性率大於50%時，確定事件風險較高(OR 5.33, 95% CI 1.17–24.28)。

當校園事件出現指標個案為痰塗片陽性、或有延後就醫情形(出現疑似結核病症狀逾6個月)、或機構內TST陽性率大於50%、或事件第二案為指標個案接觸者發病等任一情形時，衛生人員於取得菌株比對結果以前，即可考慮儘早啟動防疫作為：例如強化接觸者調查、重新評估須進行潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)治療對象或調查該機構通風條件與建議改善措施。

關鍵字：結核病、聚集感染事件、校園、病例对照研究、風險評估

前言

結核病聚集事件的防治相較於一般的健康照護與防疫措施，需耗費較多人力與經費。且衛生人員通報疑似結核病聚集事件後，若要確定該聚集事件是否為同源，尚須等待實驗室以限制性片段長度多態性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)方式進行確認，部分縣市衛生單位因此延後啟動防疫工作。如能在聚集事件發生初期、病患人數不多時立即啟動接觸者調查，將能最有效且減少防治成本。因此，在結核病防治相關資源與經費逐年緊縮的情形下，如何強化結核病監測且利用監測資訊發展結核病聚集事件的預測工具十分重要。換言之，辨別未來極可能發展為結核病聚集事件者及早介入，是最具成本效益的做法[1]。

衛生福利部疾病管制署愛滋及結核病組

通訊作者：朱柏威*

E-mail: poweichu@cdc.gov.tw

投稿日期：2015年3月5日

接受日期：2015年9月2日

DOI: 10.6524/EB.20160322.32(6).002

先前相關研究指出幾項發展成為結核病聚集事件的高危險因子：例如，美國紐約的研究顯示，同一聚集事件裡的第一和第二位結核病個案都為痰抹片檢查陽性且胸部 X 光檢查有空洞者，疫情擴大的機率高於其他[2]。

我國目前對於結核病聚集事件的研究較少，一項針對 2006–2009 年 19 件校園疑似群聚事件的分析指出，在疑似群聚事件中的結核病個案，診斷出結核病時其胸部 X 光顯示有開洞病灶的比例接近 30%，同期 15–24 歲結核病個案開洞比例約為 23%、全年齡層約為 18%。故在年輕族群可能有延遲就醫及診斷的情形，進而增加在校園中的傳播風險[3]。校園個案在尚未發展成群聚事件時，應針對指標個案為高傳染性病人，評估接觸者為非活動性結核病後給予潛伏感染之診斷與治療[4]。

近幾年結核病聚集事件多集中於校園裡，且校園事件容易因病患延遲診斷或學生畢業離校、寒暑假等原因錯失介入時機而成為防疫漏洞，本文章期能彙整及釐清校園事件危險因子，作為公衛人員早期介入高風險事件之參考依據。

材料與方法

一、研究對象

本篇文章研究對象為 2011–2013 年期間全國被通報疑似校園聚集事件者，且應符合結核病防治工作手冊流行病學定義[5]：

- (一) 人：兩位（含）以上確診結核病人。指標個案應為痰塗片陽性或痰培養陽性之傳染性結核病人。經檢視通報日、細菌學與胸部 X 光等資料，通報時間相近且傳染力較高者，視為各聚集事件之指標個案。
- (二) 時：個案通報時間間隔以一年內（365 天）為原則。
- (三) 地：個案於生活場合、工作地點、或校園有密切接觸。或者經疫調後，雖查無明確接觸史，但無法排除流病關聯性者。

這段期間，共計通報 95 件校園結核病疑似聚集事件。菌株依據 RFLP 分型比對結果分類如下：

- (一) 病例組（確定聚集事件）：至少兩名個案菌株 RFLP 分型結果顯示相同。
- (二) 對照組（非確定聚集事件）：該事件菌株 RFLP 分型結果皆不同、或無菌株可供比對。

二、資料蒐集：來自疾病管制署（以下簡稱疾管署）獨立資料庫

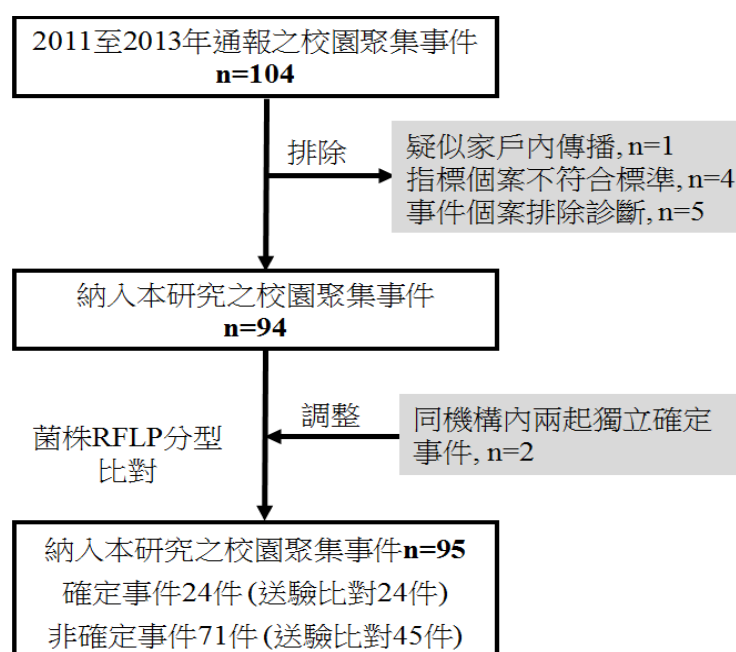
- (一) 「重要或群聚事件疫調報告平台」：疑似聚集事件通報資料，包含機構地點、個案之間流病關聯性、個案通報原因與本次通報時之症狀起始日等。
- (二) 「法定傳染病代檢網」：菌株比對資料，包含送驗日期、RFLP 分型判定結果等。
- (三) 「中央傳染病追蹤管理系統」：
 1. 人口學變項，包含性別、年齡等。
 2. 結核病個案管理資訊，包含通報建檔日、疾病確診情形、初痰檢驗結果與結核病接觸史等。

三、處理與統計方法

- (一) 資料處理：本研究將收集到之各項資料整理後，登錄於 Microsoft Excel，再利用統計軟體 SAS 進行分析。
- (二) 統計分析：利用描述性統計、卡方檢定、及邏輯斯回歸進行資料分析。

結果

本研究以 2011–2013 年通報至疾管署「重要或群聚事件疫調報告平台」疑似校園聚集事件共計 104 件，經排除不符合聚集事件定義者，共 95 項事件納入研究對象（圖一），其中確定事件（病例組）共計 24 件，非確定事件（對照組）71 件。菌株送驗情形部分，24 件確定事件皆曾送驗 RFLP 比對；71 件非確定事件，經疫調排除流病關聯性後，僅其中 45 件(63.4%)送驗比對。



圖一、收案流程圖

分析 2011–2013 年校園聚集事件規模，可發現每起確定聚集事件感染個案數有逐年下降的趨勢（表一）。再依事件所在區域分析，全臺各區域通報事件數約 19–24 件，僅高屏區(n=9)與東區(n=1)較少（表二）；倘以中區為比較基準，各區域確定事件風險相近，但高屏區有較高的風險勝算比(OR 7.08, 95% CI 1.17–42.79)，且達統計意義顯著。

另依機構別分析，大專院校以上(n=51)與高中職(n=33)通報事件數居多，國中(n=8)與國小以下(n=3)較少；但國中通報事件相較大專院校有較高風險勝算比(OR 7.78, 95% CI 1.57–38.61) 成為確定事件，且達統計意義顯著。

表一、2011–2013 年校園聚集事件規模統計（以指標個案及該事件同年度通報個案為計算對象）

	確定事件(n=24) 中位數（平均數）	非確定事件(n=71) 中位數（平均數）	總計(n=95) 中位數（平均數）
2011 年	4 (6)	3 (3)	3 (4)
2012 年	4 (5)	3 (3)	3 (4)
2013 年	2 (4)	2 (3)	2 (3)

表二、聚集事件通報區域、機構類別分析(n=95)

	確定事件 (n=24) n (%)	非確定事件 (n=71) n (%)	總計(n=95) OR (95% CI)	p-value *
區域				
臺北區	9 (37.5)	13 (18.3)	2.94 (0.74–11.71)	0.1258
北區	5 (20.8)	14 (19.7)	1.52 (0.34–6.76)	0.5838
中區	4 (16.7)	18 (23.9)	Ref	-
南區	1 (4.2)	23 (32.4)	0.185 (0.02–1.81)	0.1465
高屏區	6 (20.8)	3 (4.2)	7.08 (1.17–42.79)	0.0329
東區	0 (0.0)	1 (1.4)	<0.001 (<0.001–999.9)	0.9890
機構分類				
大專院校以上	9 (37.5)	42 (59.2)	Ref	-
高中職	10 (41.7)	23 (32.4)	2.03 (0.72–5.71)	0.180
國中	5 (20.8)	3 (4.2)	7.78 (1.57–38.61)	0.0121
國小以下	0 (0.0)	3 (4.2)	<0.001 (<0.001–999.99)	0.9811

*統計方法：logistic regression

本研究首先探討指標個案疾病情形對於聚集事件風險之影響（表三）。人口學部分，指標個案的性別與年齡無統計意義顯著之影響性。指標個案疾病嚴重度部分，首先依疫調所記載通報疾病前之症狀起始日進行分類，包含前次就醫史、前次就醫胸部 X 光片檢查檢果或自述之臨床症狀。分析顯示疑似結核症狀起始日早於通報日 6 個月以上者，有較高之確定事件風險(OR 11.50, 95% CI 2.14–61.84)。另一方面，指標個案初痰塗片為陽性者或胸部 X 光檢查開洞者，均有較高之確定事件風險勝算比（塗片陽性 OR 5.76, 95% CI 1.79–18.56；X 光開洞 OR 3.33, 95% CI 1.28–8.69）。

表三、指標個案疾病情形分析(n=95)

	確定事件 (n=24) n (%)	非確定事件 (n=71) n (%)	OR (95% CI)	p-value *
性別				
男	16 (66.7)	37 (52.1)	Ref	-
女	8 (33.3)	34 (47.9)	0.54 (0.21–1.43)	0.2146
年齡				
18.3 (±2.6)		21.3 (±7.9)	0.85 (0.71–7.01)	0.0609
症狀起始日至通報日距				
≤6 個月	18 (75.0)	69 (97.2)	Ref	-
>6 個月	6 (25.0)	2 (2.8)	11.50 (2.14–61.84)	0.0007
痰塗片				
陰性	4 (16.7)	38 (53.5)	Ref	-
陽性	20 (83.3)	33 (46.5)	5.76 (1.79–18.56)	0.0017
胸部 X 光開洞				
否	10 (41.7)	50 (70.4)	Ref	-
是	14 (58.3)	21 (29.6)	3.33 (1.28–8.69)	0.0116
家戶接觸史				
否	14 (58.3)	54 (76.1)	Ref	-
是	10 (41.7)	17 (23.9)	2.27 (0.85–6.03)	0.0961

*統計方法: logistic regression

再以指標個案所在機構之接觸者結核菌素測驗 (tuberculin skin test, 以下簡稱 TST) 陽性率進行傳播風險評估。研究期間共有 51 件聚集事件曾針對校園內接觸者執行 TST, 除了確定事件專家會議決議而施測 TST 者(n=3), 其餘 48 件於通報聚集事件前或尚屬疑似事件時, 即已完成校內接觸者 TST 檢驗。就該 48 件疑似群聚事件進行分析 (表四), 可發現以 TST 陽性率大於 30%、40% 或 50% 為基準值, 相較於 TST 陽性率較低者, 皆有較高之確定事件風險 (陽性率 30% OR 5.29, $p = 0.0495$; 陽性率 40% OR 3.65, $p = 0.0718$; 陽性率 50% OR 5.33, $p = 0.0304$)。但由於確定事件與非確定事件各約有 13 件(41.7%)與 36 件(47.9%)機構接觸者未曾進行 TST 檢測, 故 TST 陽性率將不納入後續多變項分析。

表四、機構內 TST 陽性率情形分析(n=48)

	確定事件 (n=11) n (%)	非確定事件 (n=37) n (%)	OR (95% CI)	p-value*
陽性率大於 30%				
否	2 (18.2)	20 (54.1)	Ref	-
是	9 (81.8)	17 (45.9)	5.29 (1.00–27.93)	0.0495
陽性率大於 40%				
否	4 (36.4)	25 (67.6)	Ref	-
是	7 (63.3)	12 (32.4)	3.65 (0.89–14.91)	0.0718
陽性率大於 50%				
否	6 (54.6)	32 (86.5)	Ref	-
是	5 (45.5)	5 (13.5)	5.33 (1.17–24.28)	0.0304

*統計方法: logistic regression

對於衛生單位而言, 機構內通報確診達兩名結核病個案為成立疑似聚集事件的重要時點, 故本研究進一步分析各事件的第二名個案 (以下簡稱為案二) 有何特質可能與聚集事件風險相關 (表五)。人口學部分, 案二的性別與年齡對於聚集事件風險均未達統計意義顯著。為釐清各事件案二與同機構裡指標個之流病關聯性對聚集事件風險的影響, 本研究利用結核病資料庫分析案二於通報結核病前, 是否即已被匡列為指標個案之接觸者。分析顯示, 案二曾被列入指標個案接觸者而後再發病者 (通報原因可能為因症就診、接觸者檢查或任何體檢), 相較於未曾被列入接觸者之事件, 有較高風險勝算比成為確定事件, 且達統計意義顯著(OR 10.75, 95% CI 2.93–39.44)。

表五、案二疾病情形分析(n=95)

	確定事件 (n=24) n (%)	非確定事件 (n=71) n (%)	OR (95% CI)	p-value*
性別				
男	16 (66.7)	39 (54.9)	Ref	-
女	8 (33.3)	32 (45.1)	0.61 (0.23–1.61)	0.3140
年齡	19.6 (± 7.9)	21.2 (± 8.7)	0.968 (0.90–1.05)	0.4104
為指標個案接觸者發病†				
否	3 (12.5)	43 (60.6)	Ref	-
是	21 (87.5)	28 (39.4)	10.75 (2.93–39.44)	<.0001
因執行指標個案接檢通報				
否	12 (50.0)	47 (66.2)	Ref	-
是	12 (50.0)	24 (33.8)	1.59 (0.76–5.01)	0.1607

*統計方法: logistic regression

†案二通報前已被匡列為接觸者

另分析案二通報原因為接觸者檢查，是否同樣為影響聚集事件風險的因素。分析顯示，倘案二係因接觸者檢查而通報者，相較於因其他原因而通報者，確實有較高風險勝算比，但未達統計意義顯著(OR 1.59, 95% CI 0.76–5.01)。

多變項部分，係利用SAS軟體stepwise功能，選取出「指標個案症狀起始日」、「指標個案痰塗片結果」與「案二是否為接觸者發病」變項，再額外納入「指標個案性別」與「指標個案年齡」進行多變項分析(表六)。多變項分析結果顯示，指標個案症狀起始日早於通報日6個月以上、指標個案初痰塗片陽性、案二為指標個案接觸者發病為確定事件風險因子，且達統計上顯著意義。另指標個案為女性者則風險較低，亦達統計上顯著意義。

表六、聚集事件之多變項分析 (n=95)

	確定事件 (n=24) n (%)	非確定事件 (n=71) n (%)	單變項 OR (95% CI)	p-value*	多變項 OR (95% CI)	p-value*
指標個案性別						
男	16 (66.7)	37 (52.1)	Ref	-	Ref	-
女	8 (33.3)	34 (47.9)	0.54 (0.21–1.43)	0.2146	0.19 (0.05–0.75)	0.0134
指標個案年齡	18.3 (±2.6)	21.3 (±7.9)	0.85 (0.71–7.01)	0.0609	0.92 (0.77–1.11)	0.3859
指標個案症狀起始日至通報日距						
≤6 個月	18 (75.0)	69 (97.2)	Ref	-	Ref	-
>6 個月	6 (25.0)	2 (2.8)	11.50 (2.14–61.84)	0.0007	13.17 (1.53–113.06)	0.0188
指標個案痰塗片						
陰性	4 (16.7)	38 (53.5)	Ref	-	Ref	-
陽性	20 (83.3)	33 (46.5)	5.76 (1.79–18.56)	0.0017	4.67 (1.19–28.25)	0.0267
案二為接觸者發病						
否	3 (12.5)	43(60.6)	Ref	-	Ref	-
是	21 (87.5)	28 (39.4)	10.75 (2.93–39.44)	<.0001	11.153 (2.58–48.28)	0.0013

*統計方法: logistic regression

表七、不同校園層級結核病個案延遲診斷情形分析 (n=95)

	指標個案 症狀起始日至 通報日距>6 個月 (n=8) n (%)	指標個案 症狀起始日至 通報日距≤6 個月 (n=87) n (%)	總計 (n=95) OR (95% CI)	p-value*
機構分類				
大專院校以上	2 (25.0)	49 (56.3)	Ref	-
高中職	2 (25.0)	31 (35.6)	1.58 (0.21–11.81)	0.6554
國中	4 (50.0)	4 (4.6)	24.5 (3.38–177.42)	0.0015
國小以下	0 (0.0)	3 (3.5)	<0.001 (<0.001–999.99)	0.9817

*統計方法: logistic regression

討論

我國自 2012 年 4 月推動校園高傳染力結核病患之接觸者潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)治療計畫，本研究初步發現 2011–2013 年校園聚集事件傳染個案數呈現下降趨勢。聚集事件傳播規模與防疫措施介入時點或 LTBI 治療落實度之關聯性，將是未來可進一步探討主題。

倘將 2011–2013 年校園聚集事件各區域通報數與教育部公告之各縣市各級學校學生數進行比較，可發現高屏地區雖有不少學生人口，但通報事件數相對低於其他都會區域，且確定事件風險顯著偏高(OR 7.08, $p = 0.0329$)。故有關該區域之疑似聚集事件背景值尚待後續研究加以釐清。

校園疑似事件雖集中通報於大專院校以上或高中職機構，但分析顯示高中職與國中相較於大專院校有較高之確定事件風險(國中 OR 7.78, $p = 0.0121$ ；高中職 OR 2.03, $p = 0.180$)。該現象可能與國、高中學生每天須共同修課至少 8 小時，或加上課後留校輔導等長期密切接觸有關。另一方面，必較不同層級學校病患之症狀起始日，本研究之國中結核病病童(含確定與非確定事件)有較高延遲診斷比例(表七)，此結果與先前全國病患通報資料分析結果一致(如前言段說明)。顯見對於國高中機構，以衛教等方式提高學生或家長對於結核病之警覺心確為一項重要工作。

分析顯示各事件案二倘為指標個案接觸者發病，後續成為確定事件風險顯著較高(OR 10.75, $p < .0001$)。仔細檢視三件不符合接觸者發病之確定事件，一件經詳細疫調後仍查無流病關聯性；第二件為高中導師與學生之同班傳播，惟在指標個案發病年度，由於接觸者匡列政策以家戶同住者為優先對象，故未將彼此列入接觸者；而最後一件，指標個案與案二為共同修課之同系同學，兩案於可傳染期內接觸時數達 36 小時，幾已符合接觸者條件之 40 小時、且該機構通風條件極度不佳。該事件發生後，已多次作為校園結核防治重要案例以提醒公衛人員防疫警覺。

但再依據案二疾病通報原因分類，接觸者檢查對於確定事件風險之影響並未達顯著(OR 1.71, $p = 0.2559$)。可能原因為接觸者檢查所通報個案多屬於疾病初期診斷之細菌學陰性個案，故無法藉由菌株比對判定為確定事件。

當指標個案同機構接觸者 TST 陽性率大於 50%時，該機構有較高風險成為確定事件；本研究期間另有 3 個校園事件，當菌株比對為確定事件後再依專家委員建議對校園內接觸者施測 TST，該機構陽性率分別高達 68%–100%。

關於指標個案性別對於聚集事件風險影響部分，單變項結果雖無統計意義顯著，惟多變項分析指出倘事件指標個案為女性，該事件後續成為確定事件風險較低(OR 0.19, $p = 0.0134$)。依據疾管署出版之結核病防治年報，國人男性發生率約為女性 2.3 倍。目前國際間尚無性別對於結核菌感染力差異的研究發表，但已知的結核病風險因子，包含吸菸、飲酒的化學危害等，在我國鈞以男性居多。針對本現象建議可於未來蒐集更多個案資訊(如：生活環境特性、社經地位、生活習慣、就醫史等)，以釐清可能原因。

本研究多變項分析指出事件指標個案為痰塗片陽性係確定事件之重要風險因子，惟觀察今(2014)年所通報之校園確定事件，仍可見部分痰塗片陰性個案於機構內造成結核病傳播，推估可能與該機構通風條件極度不佳有關，故建議可於未來蒐集相關資訊（例如：教室使用人數密度、空調類型、CO₂濃度等）以後，進行更完善之校園確定事件風險評估。

結論與建議

綜合而言，校園事件指標個案為痰塗片陽性、或有延後就醫情形（出現疑似結核病症狀逾6個月）、或機構內TST陽性率大於50%、或事件第二案為指標個案接觸者發病，上述因子與校園結核病聚集事件風險相關。衛生人員針對符合高風險條件之校園疑似事件，毋須等待菌株RFLP比對結果，應儘早考量啟動防疫作為，例如強化接觸者調查、重新評估須進行潛伏結核感染治療對象或調查該機構通風條件與建議改善措施。

教育主管機關（尤其國高中機構）除應以衛教方式提醒校內教職員工生對於疑似結核病症狀之警覺心、針對學生定期體檢胸部X光異常情形，亦應落實追蹤評估，避免因延後就醫而造成校園內傳播風險。

參考文獻

1. Anger HA, Proops D, Harris TG, et al. Active Case Finding and Prevention of Tuberculosis Among a Cohort of Contacts Exposed to Infectious Tuberculosis Cases in New York City. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1287–95.
2. Driver CR, Macaraig M, McElroy PD, et al. Which Patients' Factors Predict the Rate of Growth of Mycobacterium tuberculosis Clusters in an Urban Community? *Am J Epidemiol*. 2006; 164(1): 21–31.
3. Feng CF, Chan PC, Yang CH, et al. Tuberculosis outbreaks among students in school settings in Taiwan, 2006-2009. IUATLD 2009 poster display.
4. 李品慧、王貴鳳、詹珮君等：2007-2011年台灣結核病群聚事件分析。《疫情報導》2012; 28(17): 279–84。
5. 疾病管制署：結核病防治工作手冊：疑似結核病聚集感染事件處理。臺北：疾病管制署，2012。