

計畫編號：DOH97-DC-1502

行政院衛生署疾病管制局 97~99 年度科技研究發展計畫

結核病診斷治療及都治計畫效益評估整合型計畫

總結報告

執行機構：台大醫院

計畫主持人：黃立民

研究人員：古世基、廖學聰、李世偉、林倬睿、詹珮君、王貴鳳、張鑾英、薛博仁、王永衛、楊靖慧、呂寶雲、劉芳如、郭淑婷、林淑玫、蘇敬婷

執行期間：97 年 1 月 1 日至 99 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目錄

封面	1
目錄	2
子計畫 1	
中文摘要	4
英文摘要	6
壹、前言	8
貳、材料與方法	15
參、結果	29
肆、討論	66
伍、結論與建議	71
陸、計畫重要研究成果及具體建議	73
柒、參考文獻	75
捌、附件	80
子計畫 2	
中文摘要	84
英文摘要	87
壹、前言	89
貳、材料與方法	92
參、結果	95
肆、討論	105
伍、結論與建議	108
陸、計畫重要研究成果及具體建議	109

柒、參考文獻	111
子計畫 3	
中文摘要	113
英文摘要	116
壹、前言	119
貳、材料與方法	124
參、結果	135
肆、討論	153
伍、結論與建議	156
陸、計畫重要研究成果及具體建議	157
柒、參考文獻	159
子計畫 4	
中文摘要	163
英文摘要	165
壹、前言	167
貳、材料與方法	172
參、結果	175
肆、討論	200
伍、結論與建議	204
陸、計畫重要研究成果及具體建議	205
柒、參考文獻	207
報告內容修改之回覆與對照表	210

中文摘要

目的

結核病高危險群的潛伏性結核感染主動篩檢暨治療工作，將是台灣結核病控制未來執行的重點。為了了解台灣潛伏性結核感染的狀況，以及潛伏性結核感染治療期間，會造成永遠停藥的副作用，本研究執行以四個月 RMP 及六個月 INH 為處方之潛伏性結核感染治療隨機分組臨床試驗。

方法

本計劃於台灣北部的一所監獄，提供 HIV 陰性的潛伏性感染收容人，四個月 RMP 及六個月 INH 為處方之潛伏性結核感染治療隨機分組臨床試驗。參加者必須沒有活動性結核，若皮膚結核菌素測試及 QFT-IT 篩檢兩者皆陽性，則為治療潛伏性感染的目標族群。如果參加者在治療前肝功能超過 120U/L，或膽紅素超過 ≥ 2.4 U/L，或血小板低於 150 k/mm^3 ，則將排除於接受隨機分組之外。目標是比較造成永遠停藥的副作用比率。此外，民國 97 年至 99 年間，將追蹤皮膚結核菌素測試、QFT-IT 若單一陽性，三年中結核發病率如何。對於同為兩者皆陽性個案，有無接受治療，可進行至少兩年的世代追蹤，進行完成治療與否之成效評估。

結果

在本計劃中，2384 位非 HIV 受試者，有 23% 經篩檢判定為陽性。盛行率從 20 幾歲收容人的 10%，隨著年齡上升到 60 歲以上的 50%。若以 10mm 作為序列篩檢之第一步，可節省 18% QFT-IT 之預算，且僅 6% 的 QFT-IT 陽性被

漏掉。373 位收容人經 B、C 肝帶原分層，隨機分派到兩組治療(4R [n=190] or 6H [n=183])。

分派到 RMP 組的受試者，較不會因為遇到肝炎導致不能治療完成(0% vs. 8%, $p<0.001$)，且比 INH 組較容易完成治療(86% vs. 78%, $p=0.041$)。肝炎帶原者(C 肝帶原者，或 B C 肝共同帶原者)若合併治療前基礎 GPT 異常，與非帶原者且治療前基礎 GPT 正常者比較，相對危險性都達到統計上有意義的差異(risk ratio 18.2 [95%CI 5.2–63.1] and 10.2 [95%CI 3.2–32.4])。在雙陽性或單陽性的未治療者和治療者，目前尚未有人發病。

結論

監獄若已有入監 TB 篩檢流程建立，且感染控治落實的基本面，則可考慮在監獄利用 TST 與 QFT-IT 來執行潛伏性結核感染篩檢。對於治療有關的安全性及完成率，不論是 INH 組或 RMP 組安全性都不是問題，但最終完成治療率 RMP 明顯的較 INH 組來得好，是因為在 INH 組有較高比例在治療中產生肝炎，RMP 組則否。

中文關鍵詞(至少三個)：收容人，潛伏性結核感染篩檢，潛伏性結核感染治療

Abstract

Objectives

Latent TB infection treatment in high risk populations is one of the strategies for TB control currently in Taiwan. To understand the prevalence of latent TB infection and adverse events that resulted in discontinuation of LTBI therapy, an open-label randomised trial was conducted to compare hepatotoxicity risk and treatment completion rate of four months of rifampin (4R) with six months of isoniazid (6H) for LTBI.

Methods

This was an open-label randomised trial to compare hepatotoxicity risk and treatment completion rate of four months of rifampin (4R) with six months of isoniazid (6H) for LTBI among HIV-negative male inmates at a prison in northern Taiwan. Inmates without active tuberculosis but tested positive for both tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-tube were eligible, but those with baseline glutamic pyruvic transaminase (GPT) levels ≥ 120 U/L, bilirubin levels ≥ 2.4 U/L, or a platelet count <150 k/mm³ were excluded. The primary endpoint was adverse events that resulted in discontinuation of LTBI therapy. Three year TB incidence was followed for those with single positive result of TST and QFT-IT during year 2008-2010. Two year TB incidence was followed for those with double positive result of TST and QFT-IT, and to compare the efficacy of LTBI treatment.

Results

The positivity rate of LTBI was 23% for 2384 non-HIV inmates. The prevalence increased from 10% for inmates at their twenties to 50% for inmates elder than 60 year-old. With the use of 10mm as the cutoff point as the first step of

screening, 18% of the population did not have to receive QFT-IT. The budget could be saved and only 5% of positive QFT-IT will be mis-diagnosed as negative. 373 adult LTBI patients were randomly assigned, stratified by HBV and HCV status, to 4R (n=190) or 6H (n=183). Subjects receiving 4R were less likely to have hepatotoxicity resulting in treatment discontinuation (0% vs. 8%, $p<0.001$) and more likely to complete LTBI treatment (86% vs. 78%, $p=0.041$) than subjects receiving 6H. In the 6H group, HBV-HCV-coinfected or HCV-infected patients with elevated baseline GPT were at significantly increased risk for such hepatotoxicity (risk ratio 18.2 [95%CI 5.2–63.1] and 10.2 [95%CI 3.2–32.4], respectively) compared with subjects without hepatitis. There was zero case reported to be newly developed TB case in either treatment or non treatment groups for double positive or single positive results until the end of the study.

Conclusion

With integrated entry chest radiography screen and fully implemented infection control procedure in prison , LTBI diagnosis and treatment using TST & QFT-IT is practicable. As for safety and completion rate of LTBI treatment, safety was not an issue in either INH or RMP treatment arm, but completion rate was significantly better in RMP arm than INH. This was mainly due to higher proportion of patients received INH developed hepatitis than those received RMP.

Keywords : inmate, screening for latent tuberculosis infection, treatment of latent tuberculosis infection

壹、前言

目前國內的結核病防治以十年減半為目標，積極推動都治策略及結核病實驗室品管及多重抗藥性病患專案照顧。對於潛伏性感染主動篩檢暨治療，礙於傳統診斷工具，如皮膚結核菌素測試特異性有待加強，新發展的診斷工具，如 interferon release assay 敏感性仍待確認，缺乏不同年齡層治療的風險評估以及長期服藥之配套都治計劃，目前並沒有積極的政策介入。在十年減半的目標下，結核病高危險群的潛伏性感染主動篩檢暨治療工作，將成為未來計劃執行的重點，以期減少發病病人的母數，降低發病率，使目標十年減半更可能達成。

本計劃之一的高危險群為矯正機關收容人。2001-2005 年矯正機關結核病新增病患統計資料如表一所示 (1)，其中 2005 年矯正機關收容人結核病發生率為 244/ 10 萬人，完治率為 83.67%。雖然由於矯正機關的特殊性，完治率不比一般族群低，但發生率約為一般族群的結核病發生率三倍以上，而這樣高的發生率，並不能僅用主動篩檢來解釋。可以想像在結核病患發病到被診斷接受治療期間新增加的於潛伏性感染人數。

國內法務部所屬之矯正機關，共計四十七所，依性質區分如下：監獄（含外役監）有二十五所、少年輔育所有二所、技能訓練所有三所、看守所有十二所、少年觀護所有三所 (2)。台灣的監獄普遍存在過度擁擠、收容人營養不良、醫療服務不足的情形 (3)，由於監院所收容人大多群居生活，空間狹窄，又加上開放煙禁，若有潛伏病例，則容易造成群體感染現象。矯正機關依規定會對每一位新收之收容人作胸部 X 光透視檢查，並每年再作全面複檢。自 90 年度起疾病管制局已編列預算，支付新收收容人胸部 X 光檢查及在監收容人全面複檢所須經費，但因疾管局之 X 光巡迴車服務範圍大，平均每一至三

個月方能到各監所一次，因此對於收容人數較多的監所，會有無法即時監控的狀況。至於每年再作全面複檢，落實度值得擔憂。本研究在 97 年就如何進行未完成入監胸部 X 光檢查之收容人的分流、及時完成入監新收收容人胸部 X 光檢查、以及落實在監收容人全面複檢這三個項目，進行了解；在進行個案對照研究前，會請疾管局幫忙，完成介入及改善。

過去結核病防治在矯正機關的作為，與一般社區沒有不同，以早期發現早期治療為主軸。自 1981 年開始，台中監獄與臺灣省台中慢性病防治院合作，由該院每年按時派遣 X 光巡迴車來監，為收容人及員工免費作胸部 X 光檢查，發現個案病例時先予治療，再報請法務部核准移禁臺灣基隆監獄執行與治療。鑑於肺結核罹病率的驟升，自 1996 年 1 月起，每月定時派遣 X 光巡迴車來監，為新收收容人作胸部 X 光檢查及複查。除因罹患開放性肺結核症須隔離治療，而報請移禁臺灣基隆監獄執行與治療外，對其他罹患輕、中度肺結核收容人，並由台中慢性病防治院每週派遣醫師來監診治，同時依相關規定建立防疫通報，此不僅疏解基隆監獄的床位不足，對罹病收容人亦能獲得即時治療。2002 年 4 月設置法務部中區醫療專區—培德醫院，接辦門診業務，並於 2003 年 1 月起辦理監內住院業務。培德醫院自 2003 年以來至 2005 年底共收治結核病患 204 人。其中於 2004 年收治 69 位結核病患者，44 人於培德醫院中完治，而該年未完治出監共有 24 人；而 2005 年收治 78 位結核病者，34 人於培德醫院中完治，該年未完治出監共有 29 人(4)。這些未完治的病患雖有經疾病管制局通報系統作通報追蹤治療作業，但犯罪出監收容人，尤其其中下階層民眾更是居無定所，亦造成防疫漏洞，再次發現個案大都出現在其它監獄，病情更加嚴重、或開放性或具抗藥性，成為公共衛生的不定時炸彈(5)。若能在收容人還在矯正機關時，就進行潛伏性感染主動篩檢暨治療，可避免收容人在回到社區時的發病及進一步傳播。

根據國外的研究顯示，監獄中結核病的盛行率較一般地區來得高(6)，且其發生率為一般地區的 5-10 倍(7)。由於監獄內空間擁擠，一個牢房可能關多位收容人，加上收容人可能多次調換監獄，若遲緩發現肺結核潛伏個案，將會導致結核病集體的傳染(8)。根據研究，監獄收容人因為住在封閉的住處、通風不良、過度擁擠、有較多藥物濫用情形、HIV 感染者較多且社會階層較低，因此有較高的機率罹患結核病 (9,10)。而當監獄受刑人當過遊民、有酒精濫用、監禁時間較長罹患結核病的機率顯著較高 (11)。由於監獄的受刑人比起一般人有較高的機率感染結核病，且監獄受刑人感染結核病後雖然有較高的比例使用 DOTS 方法，然而其完治率卻仍低於一般民眾(12)。研究報告顯示，約有 5.9%至 32%肺結核病犯產生抗藥性，主要原因包括：缺乏充分的治療、病犯轉調監獄追蹤治療中斷、潛伏病患的傳染導致復發...等。相對地若能即時發現肺結核病犯給予治療，並在病犯轉調監獄或出獄後落實追蹤管理，將對於社會大眾健康有所貢獻(13)。在美國，更進一步在監獄中進行積極地潛伏性感染主動篩檢暨治療，以 INH 單一用藥六到九個月為主要治療方式，安全性和有效性都已經被證實。而美國疾管局也在 2005 年底持續建議，對於感染控制多所著墨，維持監獄潛伏性感染主動篩檢暨治療外，甚至考慮在短期拘留機構，進行積極地介入，並與社區都治有更好的銜接(14)。

Table 1

矯正機關					
年度	2001	2002	2003	2004	2005
年底總人數*	39,253	39,825	41,245	45,955	48,779
TB 新增確診人數	61	140	104	118	119
TB 病患人數	61	197	221	213	219
發生率(%) ^c	0.155 [†]	0.352	0.252	0.257	0.244

盛行率(%) ^d	0.155 [†]	0.495	0.536	0.463	0.449
完治率(%) ^e	59.016	58.571	71.154	82.203	83.673 [‡]

台灣早年結核病盛行率高，1951年時，20歲以上成人的結核菌素測驗有80%陽性率（潛伏性結核感染）(15)，故同年在世衛協助下，開始在小學一年級到六年級的學童進行皮膚結核菌素測試，若陰性即進行卡介苗接種。自1965年開始實行新生兒卡介苗之施打，一年級或六年級學童皮膚結核菌素測試陰性即追加的政策，直到1997年中才全面停止(16)。換言之，1939~1985年出生的世代除了自然感染外，皆有可能在小學六年級接種或追加卡介苗。而在幼童以外的年齡接種或追加卡介苗，可能會對結核菌素測驗之判讀造成偽陽性的影響(17)。而在基隆社區大規模的結核菌素測驗篩檢則顯示，即使在六年級接種卡介苗的世代，超過30歲後，其結核菌素測驗結果若使用15mm當作陽性，卡介苗對結核菌素測驗的影響就不顯著(18)。在本研究收案的監獄收容人或HIV感染者，應為現今20歲以上的族群偏多，若單用結核菌素測驗陽性來分辨病人是否曾受到結核菌感染，恐怕並不能真正找到值得治療的病人。

目前我們也可依據人體針對結核菌主動產生免疫的原理，利用結核菌特有的抗原刺激釋放細胞激素，尤其是丙型干擾素(γ -interferon)，來診斷潛伏感染。而其中ESAT-6與CFP-10抗原是目前最廣為大家使用來診斷是否有潛伏結核分支桿菌的主要抗原。美國食品藥物管理局於2004年通過QuantiFERON試劑(QFT, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)可用於診斷潛伏性結核病患，QFT試劑目前已發展到第三代(Quantiferon gold in tube, QFT-IT)，而QFT試劑第二代產品(QFT-gold)開始，即因使用與BCG不交互影響的ESAT-6與CFP-10抗原，因而不受卡介苗的影響(19)。從2000年開始在歐洲使用的TSPOT.TB(Oxford Immunotec, Oxford, UK)則同樣以ESAT-6與CFP-10抗原來

刺激分離的單核球，再以 ELISPOT 的方式測量丙型干擾素的量的方式，作為診斷潛伏性結核病患的工具 (20)。這兩年的研究顯示在免疫力低下的族群也許 ELISPOT 的敏感度要比 QFT 要好一些，但發表的文獻還很有限 (21)。兩種可得的診斷工具在價格上，TSOPT.TB 約為 QFT-IT 的兩倍，故本研究中，監獄大歸模篩檢使用 QFT-IT，而 HIV 感染者因其免疫力偏低，故以 TSOPT.TB 為之。兩種檢查工具的結果，都有”不能判定”的時候，所以同時進行傳統的皮膚結核菌素測試，並以兩種不同篩檢方式同時陽性為收案治療的優先對象。

台灣在潛伏性感染主動篩檢暨治療的經驗較少，在高危險族群中，以曝露於成人結核病之幼童接觸者接受篩檢暨治療的臨床經驗較多，且不易有肝炎神經炎等副作用，亦無需維他命 B6 等補給，目前未有文章發表。在成人方面的篩檢暨治療的臨床經驗就更少。治療過程中，不常遇到但嚴重的副作用為肝毒性(22)。INH 相關的肝毒性約為每一千人 1~3 人(23)，這個比例隨年齡增加，小於 35 歲為 0%，一般超過 50 歲則可能達到 2.3%。但一個七年追蹤的研究報告顯示，這個比例其實是更低的 (24)。國外的文獻顯示，每日使用 INH 300mg 六至九個月已經是治療潛伏性感染的標準處方 (25,26)，約可減低 25-92% 的病患進展成活動性結核病，若服從性夠好，甚至可達 90% (27)。非 HIV 感染者若使用 rifampin 與 pyrazinamide 共同使用兩個月的處方，在治療潛伏性感染雖然有較佳的服從性(因為時間只要兩個月)，但發現有過高的肝毒性甚至造成死亡，故美國 CDC 已經不建議使用(28)；在香港的研究顯示三個月的單獨 rifampin 治療塵肺症非 HIV 感染者之潛伏性感染，對於治療療效顯著較使用安慰劑組別來得好，且並沒有病人在治療及追蹤期間有肝毒性的產生，與 INH 比較起來也沒有差異(29)。rifampin 引起肝毒性的資料有限，但比例與 INH 相當，(30,31)。美國疾病管制局因此建議，在藥物的選擇上，每天 rifampin 600 mg 四個月治療視為 INH 的替代方案(27)。

台灣在未全面施打 B 型肝炎疫苗的世代，即目前超過 20 歲的成年人，其 B

型肝炎代原率約可達17%的比率；C型肝炎盛行率雖然沒有B型肝炎高，亦有4%，但與世代有極大的相關，1930年代以前出生，比例可高達8% (32)。矯正機關收容人因靜脈毒癮比例高，經血液傳播之病毒帶原較一般族群來得高 (33,34) 在台灣的戒治所中，收容人若使用的毒品為一級毒品（海洛因、古柯鹼、嗎啡）等，其HCV 盛行率為71.6%，而HIV盛行率為17%，HBsAg (+)為17.3% (35)，故預估HCV盛行率將會是一般族群的15倍，而HBV可能因為變成帶原者的比例只有1/5，故最終帶原率類似於一般族群。國外在病毒性肝炎病患使用潛伏性感染的治療藥物治療，並沒有證據顯示會增加因INH引起的肝毒性。在一般活動性結核的持續治療期，給予高劑量INH (900mg)，一週兩次的間歇性方式，讓病人的肝臟能完全代謝每一次的INH，結果相當好；因此，美國CDC確實也推薦潛伏性感染以INH間歇性給藥治療，但因為缺乏長期追蹤的結果，使用這項建議者遠比一般一天一次的來得少(27)。

皮膚結核菌素測試、TSPOT.TB 或 QFT-IT 若單一陽性，追蹤四年中結核發病率如何，是需要回答的問題，將來公衛在決定是否可使用單一篩檢工具時，就會有證據可供參考；任兩者皆陽性者，進行前瞻性個案對照研究，治療組分成兩大組，同時進行 INH 與 rifampin 兩種藥物之隨機臨床試驗，來證實治療潛伏性感染的低毒性、高安全性及可能完成性，並對兩種藥物之上述項目進行比較。其中，是否有肝炎，接受兩種藥物治療的療效及副作用評估，本計劃將提供醫療機構執行時安全性及有效性的證據。對於有無接受治療，進行至少三年以上的個案對照之追蹤，以完成治療與否之成效評估。本計劃因為臨床試驗，計劃中為保護受試者安全，會進行多次肝功能檢查；雖然美國 CDC 已建議，潛伏性感染治療前應完成肝功能篩檢合格，即可進行潛伏性感染治療。過程依臨床症狀決定是否要再進行肝功能檢查即可，不建議常規監測。肝功能篩檢頻率將可提供潛伏性感染治療期間，最低篩檢次數的證據，供臨床參考，以及減少公務預算之浪費。

貳、材料與方法

2.1 研究設計

本計劃為比較兩大類 LTBI 檢驗（皮膚結核菌素測試及 QFT-IT 或 TSPOT.TB）診斷 LTBI 之長期追蹤，以及使用 isoniazid (INH)及 rifampin(RMP)兩種藥物進行 open label, randomized 臨床試驗(phase 3)。本計劃的 primary endpoints 為藥物毒性、受試者順從性。本計劃的 secondary endpoints 為兩大類 LTBI 檢驗若結果不同時，受試者在追蹤期間活動性結核病之發生率；以及兩大類 LTBI 檢驗若結果相同病患接受藥物治療，在追蹤期間成本效益分析。

2.2 研究地點

台北監獄位於龜山鄉，收容員額為 2705 人，是一長期收容男子監獄，收容對象重刑及普通累、再犯監，收容十年以上有期徒刑受刑人為原則，並兼收外籍受刑人及受戒治人以及其他各類受刑人。目前收容人為 3500 人左右，每個月，約有 200 人不等之收容人新入監。非 HIV 收容人約為 3300 位。本監獄設有門診（週一至週日，一天兩到三節時段皆有醫師駐診），其中防疫業務以龜山鄉衛生所之醫師駐診為主，協助疑似病人診斷、通報、以及痰抹片陰性病患之治療。

2.3 現行的入監篩檢及結核病治療

台北監獄進行兩項入監篩檢，一為 HIV 抽血檢驗，一為胸部 X 光片篩檢肺結核；以上兩項檢查會在新入監一個月內完成，篩檢後才將收容人分派至監獄中。民國 94 與 95 年，入監篩檢各確診 5 位結核病人，目前有 3 位在管，其中 1 名為他獄確診轉入，2 名為新入監篩檢，目前 1 位仍為疑似狀態。在台北監獄痰抹片陽性之肺結核病人經醫師診療後，直接移監至台中培德醫院。若為痰抹片陰性，則在獄中進行 DOTS 治療，與一般民

眾無異。與結核病相關的配套防治措施如症狀篩檢或一年一次密集機構篩檢，在台北監獄的執行方式為凡有咳嗽症狀就安排收容人就診，就診容易且收容人願意就醫。台北監獄分別於 2003 及 2005 年爭取執行全監 X 光片篩檢，2005 與 2006 年皆未由已入監者中發現確診個案。LTBI 篩檢目前非入監必要檢查，故尚未執行。

2.4 強化活動性肺結核防治及感染控制

在研究尚未開始收案前，評估台北監獄的結核防治作業，效果佳且防治人員觀念正確，確實可避免接受 LTBI 治療個案的再次結核感染暴露，故對中長期居留之收容人來說，LTBI 治療確實是有利的，且再感染機會偏低。對於有機會出獄的收容人，在監獄中接受到治療，將是唯一穩定持續的健康照顧的機會，將來出獄後，不會因為剛出獄一時的壓力增大，或者營養狀況變差，導致潛伏感染發病，在社區中散佈，減少社會成本，也維持個人健康。

但早期發現病人，及治癒病人是強化活動性肺結核防治的主軸。按照 WHO2000 年對監獄 TB 控制的建議，我們對於台北監獄早期發現病人，仍可能改善的部份提出建議包括：

- 1) 新收容人入監一律利用問卷進行標準化的症狀篩檢 (附件 1, TB01), 目前已將篩檢項目內化至入監健康量表中。若達到收集痰液標準，則進入疑似病人的程序，由衛生科安排就診，由醫師判斷是否進行驗痰；若未達到收集痰液標準，可等待原 X 光排程 (約 2 週一次)。若 X 光報告異常，則同樣進入疑似病人的程序。
- 2) 凡有呼吸道症狀者應提供手術口罩，並提供個人衛生相關衛教。疑似結核病之收容人除提供手術口罩，待完成驗痰三套及 X 光片篩檢確定兩者皆陰性才不需配帶口罩。
- 3) 在原收容人中，發現病人(考慮驗痰開始)即應提供手術口罩使用，若有

痰抹片陽性報告回覆，應儘可能在 24 小時內開始給予治療藥物(等待轉送到培德醫院)，避免進一步的傳播；若為痰抹片陰性但醫師判斷應開始治療，服藥前兩週帶手術口罩，不需隔離。

2.5 教育

本計劃將提供衛生科之健康照護者以及監獄工作者與呼吸道感染相關之教育訓練以及對 4.4 工作標準化之座談至少兩場，以減少醫療提供者及管理者對疾病因不了解而害怕恐懼的問題，也減少標籤化及歧視問題。教育訓練將邀請實際在監獄中衛生科提供健康照護的醫師們一起參加，提供臨床上治療收容人困難與改善方式，以改進 4.4 執行面困難。此外也提供員工結核病相關篩檢及醫療諮詢，增進健康；原則上應比照醫療機構，進行每年一次的胸部 X 光篩檢。

2.6 研究對象

兩大類 LTBI 檢驗 (皮膚結核菌素測試及 QFT-IT 或 TSPOT.TB) 診斷

(2.7.3 流程)

不論年齡，凡本人有能力簽署知情同意書者。

使用 INH 及 RMP 兩種藥物進行 open label, randomized 臨床試驗 (2.7.5 流程)

凡有皮膚結核菌素測試 (0.1 ml RT23 2TU PPD) 呈陽性 (陽性定義依照第二版診治指引所規定, HIV(+) 者以 5mm 判為陽性, 而 HIV(-) 者以 10mm 判為陽性) 合併 QFT-IT 或 TSPOT.TB 陽性之收容人, 且本人有能力簽署知情同意書。

2.7.1 受試者收案、面談及知情同意書

將製作影片解釋本計劃執行內容及實施的情形, 並透過獄方衛生科健康照護者向全監獄播放後, 調查收容人是否有意願參加本計劃, 獄方協助確認收容人沒有符合收案排除條件(附件 3, TB03), 包括: (1) 過去使用 INH 或 RMP

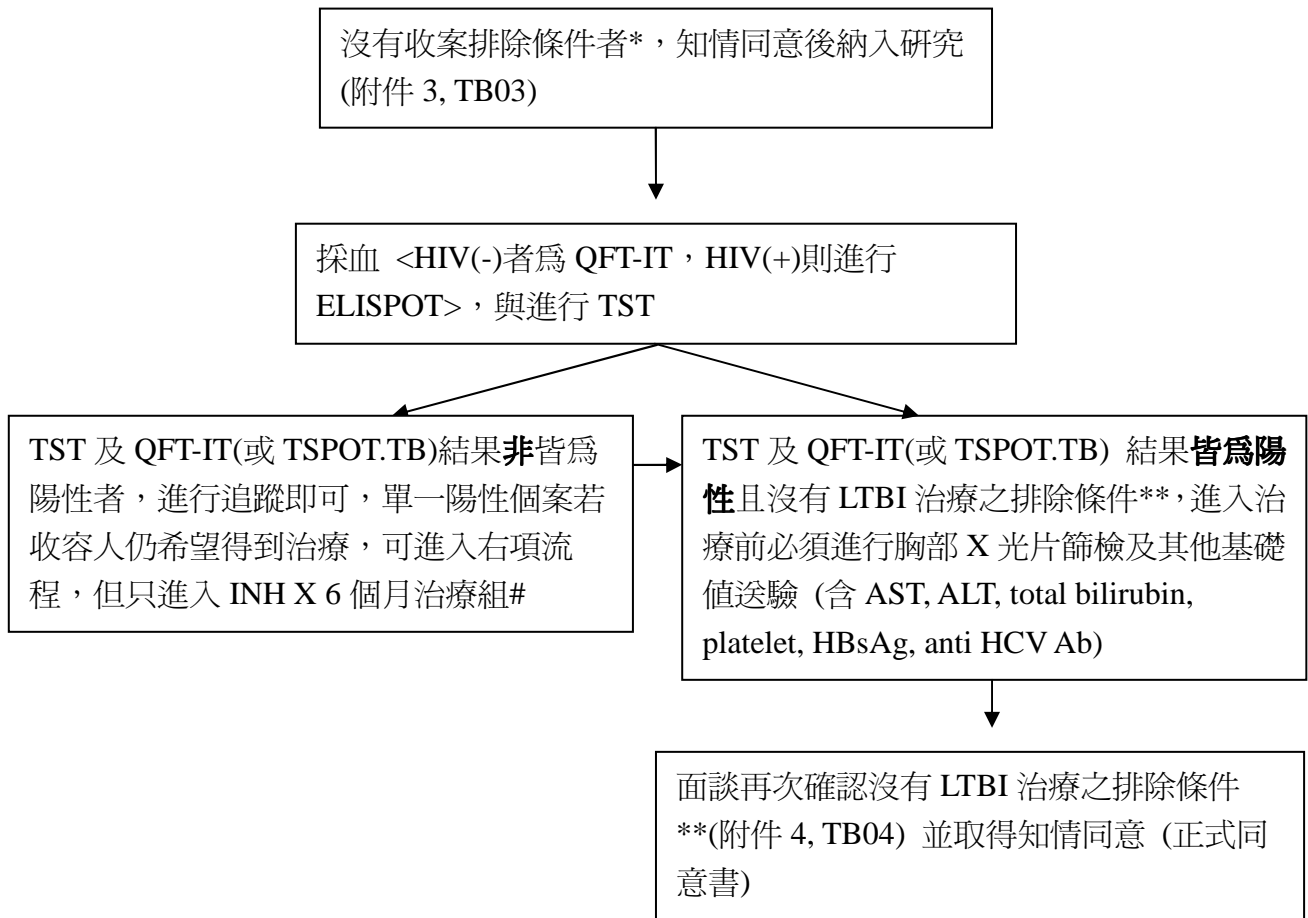
有不良反應，(2)過去或目前有結核病並接受治療，(3)無法溝通，(4)任何情形，無法或不願簽署知情同意書 (5)獄方安全考量 (6)一年內有出獄計畫。如果願意受試則簽署知情同意書 (附件 3, TB03)。當收容人檢查結果皆為陽性且沒有 LTBI 治療之排除條件(附件 4, TB04)，包括：活動性結核；AST, ALT > 正常值上限之 3 倍；bilirubin > 正常值上限之 2 倍；platelets < 150 k/mm³；使用抗癲癇藥物，安眠藥，抗凝血劑(Warfarin)；其他任何原因，經由研究者判斷考慮對受試者不利，故排除治療。若無上述排除條件，且收容人有意願加入使用 INH 及 RMP 兩種藥物進行 open label, randomized 臨床試驗 (2.7.5 流程)，研究護士將會對受試者說明治療計畫內容，並且在面談結束前問問題以確定收容人了解加入研究的利弊(例如藥物副作用及治療潛伏性結核感染的成功率)、如果收容人答應加入研究陸續會發生的事情(如次抽血監測肝功能)，以及如果不想繼續待在研究計畫中，該如何退出。研究護士判斷收容人是否的確知情同意，且有能力決定加入，並在此時完成簽署台大倫委會通過核可之臨床試驗受試者說明及同意書 (2.7.3 流程中之正式同意書)。若有疑慮可與計畫主持人討論。本計畫不對研究受試者提供金錢，僅提供相關檢查及治療，以及處理治療產生之副作用。該同意書將編列流水號保留至整個計畫結束。

2.7.2 文件記錄及基本檢驗值取得

若收容人沒有收案排除條件，且願意加入研究並取得知情同意書後，編列流水號，此文件由衛生科健康照護者收納至衛生科管理卡。若符合收案條件則進入 2.7.3 的流程，進行 LTBI 診斷(TST 及 QFT-IT，若為 HIV 陽性則為 TST 及 TSPOT.TB)，診斷結果取得後，TST 及 QFT-IT(或 TSPOT.TB) 結果皆為陽性者，則進一步進行胸部 X 光片篩檢。X 光片無異常者，抽血基礎值送驗，包括：肝功能 (含 AST, ALT, total bilirubin, HBsAg, anti HCV Ab)，及 platelet。若 X 光片有疑似活動性結核病灶，則進入疑似病人流程

(請參考 2.4)。上述基本檢驗值結果均收納至衛生科管理卡。若至此沒有 LTBI 治療排除條件，則研究護士或主持人依面談確認是否未有 LTBI 治療之排除條件，若皆符合則成為 INH 及 RMP 兩種藥物之 open label, randomized 臨床試驗受試者。

2.7.3 監獄以 TST 及 QFT gold 做潛伏性結核感染的血液採檢流程圖



- *參加診斷檢查的排除條件: (1)過去使用 INH 或 RMP 有不良反應，(2)過去或目前有結核病並接受治療，(3)無法溝通，(4)任何情形，無法或不願簽署知情同意書 (5)獄方安全考量 (6)一年內有出獄計畫

**參加治療的排除條件:

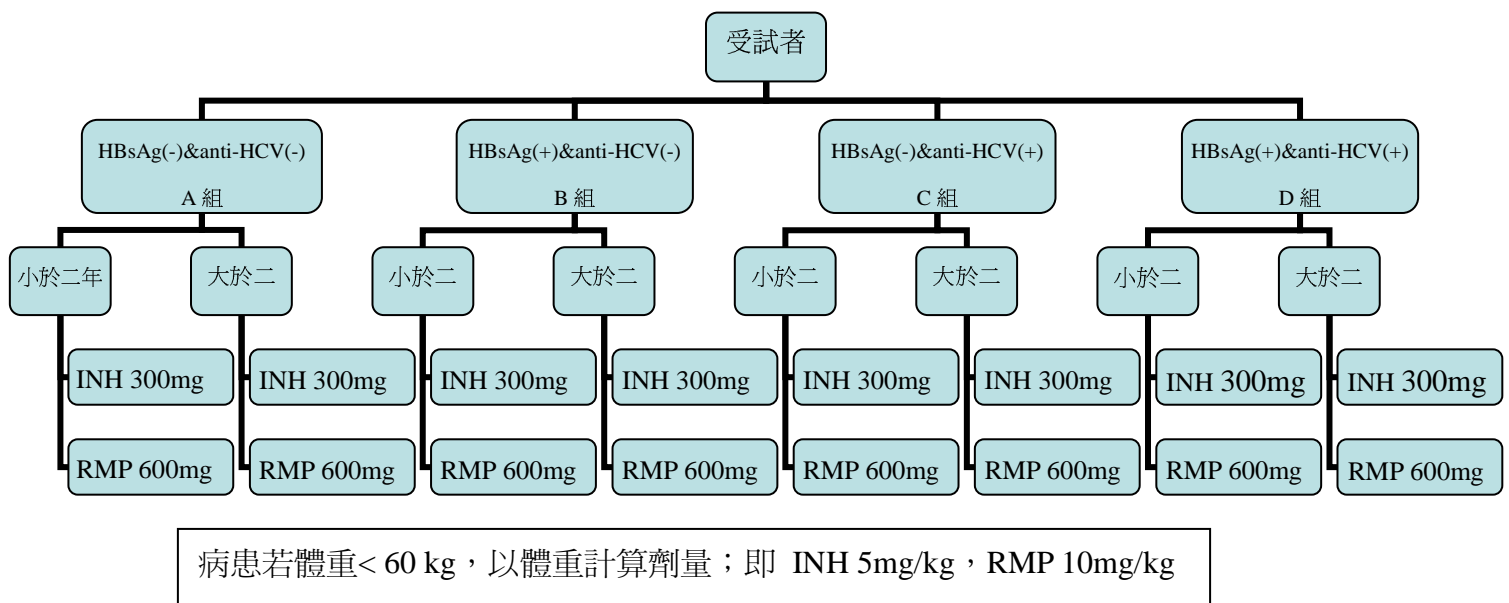
- 活動性結核
- AST, ALT > 正常值上限之 3 倍; bilirubin > 正常值上限之 2 倍
- platelets < 150 k/mm³
- 由於抗癲癇藥物，安眠藥，抗凝血劑(Warfarin),因已知會因 INH 而增加毒性或與 RMP 有交互作用而需增加該藥物劑量，故排除; 其餘與 RMP 有交互作用需臨床評估則不在此限，請參考附件 2 (TB02).
- 其他任何原因，經由研究者判斷考慮對受試者不利，故排除治療

2.7.4 分組受試以及隨機分組過程

受試者依 HBsAg 及 anti-HCV antibody 結果共分成 16 組 (參考 2.7.5 之流程圖): 首先依 HBsAg(-)及 anti-HCV(-)、HBsAg(+)及 anti-HCV(-)、HBsAg(-)

及 anti-HCV(+)、HBsAg(+)及 anti-HCV(+)分為四組，再依未來應服刑超過兩年(2)或小於兩年(1)，分為 8 組，再進行投藥隨機分組。按簡單隨機分組，分組號碼 A1R、A1I、A2R、A2I、B1R、B1I、B2R、B2I、C1R、C1I、C2R、C2I、D1R、D1I、D2R、D2I 共 16 組 與衛生科健康照護者即將使用之治療卡放置於信封中，信封外有順序，編碼儲存於盒子中，研究護士或衛生科健康照護者依順序取出，病人即為分組號碼所示組別。若受試者此時退出研究，則該信封將歸回盒子中，給下一位受試者使用。若為 HIV 陽性收容人則進入另一子計劃進行分組。

2.7.5 監獄非雙盲之四個月 rifampin 及六個月 isoniazid 處方之臨床試驗



2.7.6 受試者在治療過程中監測副作用頻率

組別	A1I~D1I&A2I~D2I	A1R~D1R&A2R~D2R
個案如果基本實驗值 (LFTs 的項目)超過正常	✓	✓

值，剛服藥之 15 天一律要追蹤 LFTs		
15 天		✓
1 個月	✓	✓
2 個月	✓	

2.7.7 完成 LTBI 治療之時限

每日 INH 300mg X 180 劑 (A1I~D1I&A2I~D2I)---在 9 個月內完成 180 劑，即算完成；若有小於兩週未服藥，繼續完成即可；若有大於兩週未服藥，則重新計算 180 劑。本研究可接受重新治療到三次。

每日 RMP 600mg X 120 劑 (A1R~D1R&A2R~D2R)--- 在 6 個月內完成 120 劑，即算完成；若有小於兩週未服藥，繼續完成即可；若有大於兩週未服藥，則重新計算 120 劑。本研究可接受重新治療到三次。

2.8. 不良反應定義

2.8.1 不良反應之記錄

所謂不良反應即指任何與此研究治療可能有關的事件或副作用。故不論是否與研究確定有關，皆應記錄於收容人健康管理卡中。是否因此需要住院或治療，或造成的後果皆將記錄。研究過程中監測副作用之實驗值 (2.7.7)，也將詳細收納於收容人健康管理卡中。

2.8.2 實驗值之分級

實驗值	與基本實驗值或前次比較	分級
AST, ALT		
正常值以內	沒有變化	0
正常值以內	1.25~3 倍正常值上限	1
正常值以上到 3 倍以內	沒有變化	1
正常值以上到 3 倍以內	3~5 倍正常值上限	2

	5~10 倍正常值上限	3
	>10 倍正常值上限	4
Bilirubin		
正常值以內	沒有變化	0
正常值以內	1~2 倍正常值上限	1
正常值以上到 2 倍以內	沒有變化	1
正常值以上到 2 倍以內	2-2.5 倍正常值上限	2
	2.5-5 倍正常值上限	3
	>5 倍正常值上限	4

2.8.3 不同分級之介入措施

分級	介入措施
0 級: 正常	完全不需要。
1 級: 輕微	暫時性反應，可觀察不需要介入或醫療。
2 級: 中度	對活動可能有輕微到中度影響，不需要或儘需要極少的醫療照顧
3 級: 嚴重	活動受到限制，可能需要住院，需要醫療介入
4 級: 有生命危險	活動極度限制，且需要住院及大量醫療介入

2.8.4 對不同分級治療藥物的給予

0~1 級	不停藥
2 級	治療藥物將停止兩週， A. 如果兩週內評估仍然為 2 級，此時將為 endpoint，此受試者將不再給藥 B. 若兩週評估為小於 2 級，研究護士會繼續給藥；兩週後再評估若又為 2 級，此

	時將為 endpoint，此受試者將不再給藥。
3~4 級	此時將為 endpoint，此受試者將不再給藥

2.8.5 報告不良反應

研究護士會就不正常實驗值依 2.8.2 表記錄，並按 2.8.4 做出停藥動作並向黃立民醫師報告，若有 2.8.6 表中所列之不良反應將由衛生科通知詹珮君醫師、林卓睿醫師或李世偉醫師，由他們判斷，是否需要其他檢驗或就醫。若為 HIV(+)之受刑人，則可通知楊靖慧醫師。研究護士必須依 2.8.3 及 2.8.6 表記錄，且有權力因為突發狀況而停藥。任何人停藥後要在重新給藥，需經過黃立民醫師同意。若需要住院等安排，黃立民醫師將聯絡監獄，依衛生科原合約送往敏盛醫院就醫，若為敏盛醫院無法協助科別，則聯絡李世偉醫師或林卓睿醫師，轉院至署桃胸腔部，進行進一步照顧。但住院應告知研究護士，再由護士轉知黃立民醫師。若經判斷為本計劃所引起之醫療，其費用由疾管局醫療經費中之無健保給付經費支應。

2.8.6 其餘依臨床問診得之不良反應

	1 級	2 級	3 級	4 級
呼吸道				
咳嗽	一過性不須治療	持續咳嗽；治療有效	強烈陣咳；難以藥物控制	
喘	運動會喘	一般活動就會喘	休息會喘	須氧氣
腸胃道				
噁心	一過性或輕微；可進食維持營養	不舒服已導致進食大量下降，並造成活動限制	沒辦法進食，需要點滴治療	需要住院
嘔吐	24 小時內有 1 次	24 小時內有 2~5 次	24 小時內大於 6 次，需要點滴治	需要住院

			療	
神經肌肉皮膚系				
麻木感(針刺或燒灼感等)	輕微不須治療	不舒服；需要非麻醉劑之一般止痛藥	非常不舒服；需要麻醉類止痛藥	極度不舒服連麻醉類止痛藥亦無效
關節痛	輕微，不影響功能	中度疼痛，需一般止痛且影響功能；但不影響一般生活	嚴重疼痛，或需要止痛劑，影響到一般生活	導致不良於行之疼痛
表皮	癢；紅	散在性的疹子，乾屑	水泡或濕的脫屑或潰爛	含黏膜及全身之藥物過敏(疑似Stevens-Johnson)或需要手術治療之狀況

2.8.7 收容人未得知檢查結果即離開監獄之告知

部份收容人因監獄例行之移監、假釋出獄而提早離開本監獄，雙陽性應提供治療者，將寄掛號信給收容人，使其了解後續自我症狀監測的重要性，以及諮詢醫師的需要。

2.8.8 收容人已開始治療後因故中斷

若收容人因副作用無法忍受或因意願低落而不願意完成治療，將與收容人面談，再度解釋治療的利弊後，中止治療並記錄在收容人健康管理卡中。若因為監獄例行之移監，則本計劃將該月份的藥物讓收容人攜出至移往的監獄，並提供對方衛生科相關醫療資訊以及後續藥物，以利完成治療。若治療中途假釋出獄，則本計劃將該月份的藥物讓收容人攜出至移往的監獄，並安排其前往台北醫學大學附設醫院進行後續追蹤治療，以利完成。

2.9 樣本數估計及資料分析

2.9.1 計劃納入計算感染盛行率之樣本數

就收容人感染的盛行率來看，LTBI 的比例按文獻推估最保守為 10%，而很有可能高到 30%，HCV(+) 則可能在 5~20%不等，HBsAg(+)則 10~20%不等。若以 3300 名收容人來估計，以二項式分布來估計，5%者需要 905 位受試者加入，10%則需要 487 位加入，20%則僅需要 232 位。由於不可能進行簡單抽樣，故進行以收容人意願為主之立意抽樣，預估應至少 905 位收容人參加抽血診斷，可足夠同時推估 HCV、HBV 及 LTBI 之盛行率；若僅以 LTBI 為目標則僅需 500 人即可。

2.9.2 計劃納入藥物服從性評估之樣本數

完成 LTBI 治療的比率較難估計，因為台灣目前並沒有受刑人治療的模式，但一般來說監獄中的醫療完成比例反而比一般民眾來得高；然因為本計劃為臨床試驗，我們將兩組的完成治療率做比較寬廣的估算。若以 INH 組約有 70%完成而 RMP 有 50%完成來計算 (反之亦然)，各組 124 位加入，則於 $\alpha=0.05$ 之 two-side test，可達 80%的 power 來區辨 20%的差異。若 INH 組約有 60%完成而 RMP 有 40%完成，則各組若有 150 位加入，則 power 仍有 77%。

2.9.3 樣本數估計

以最保守估計，INH (A1I~D1I&A2I~D2I)與 RMP(A1R~D1R&A2R~D2R) 各應收案 150 人，共 300 人，才能分辨處方的完成差異。由於 LTBI 比例為 10~30%不等，要產生 300 位陽性，則納入抽血篩檢的人數應達 3000~人。本監收容人約 3300 位，故將鼓勵所有收容人(只要沒有收案排除條件者)加入研究；若陽性個案數不足或移監等因素，可以多次收案篩檢來達到足夠治療樣本數的目的。

2.9.4 個人資料記錄及系統資料整理

Case report form (受試者資料)會收納於衛生科管理卡,開藥及給藥記錄亦然。研究護士將個案資料匯整成電子檔案後,包含本計劃之花費(實驗室、人事、藥費、處理副作用額外的花費)等資料將一併保密保存。

2.9.5 資料分析

目標一、基本資料處理

納入研究受試者的特性,將依各因子整理它的次數、分布、平均值、眾數等、做敘述性整理。感染盛行率會分別以百分比呈現。我們將會針對不同研究組之間,是否有達到隨機分組的假說來驗證,包括實驗基礎值、年齡等。使用的方法依變項特性,決定使用 Student's t 或 Chi Square test。Alpha 設在 0.05。如果組別間確實有臨床上具意義的差異,則在 outcome 比較時會將此變項透過 multiple regression analysis 來處理 confounding 的問題。在使用 multiple regression analysis 時, $\alpha=0.1$ 將會決定該變項是否值得納入回歸分析。

目標二、比較 INH 與 RMP 的藥物毒性

我們會計算在整個治療過程中,各組治療導致病人停藥的藥物毒性發生率。假設 RMP 與 INH 造成的藥物毒性發生率是沒有差異,去檢驗相對危險比例及 95%信賴區間。

目標三、比較 INH 與 RMP 的服藥順從性

假設 RMP 與 INH 造成的服藥順從性是沒有差異,我們會用 Chi Square test 去比較兩組間完成治療的比例的差異(所謂完成治療已於 4.7.8 說明)。若組別間確實有臨床上具意義的差異並且是會影響服藥順從性,如其他的醫療疾病、對疾病認知的程度、物質濫用情況等,則會將此變項透過 multiple

regression analysis 來處理 confounding 的問題。

目標四、比較 LTBI 治療與否在兩者皆陽性的收容人有造成兩年中發病率差異；由於 LTBI 變成活動性結核病是一個慢性病的過程，觀察足夠的時間才能看出差異。本計劃原本預計以滿四年的追蹤，故此計算在本計劃終止前將暫提出部份報告。

目標五、比較沒有接受治療的收容人中，TST 與 QFT 兩者結果不同及兩者皆陰性者與兩者皆陽性的三組，是否有造成三年中發病率差異；由於 LTBI 變成活動性結核病是一個慢性病的過程，觀察足夠的時間才能看出差異。本計劃原本預計以滿五年的追蹤，故此計算在本計劃終止前將暫提出部份報告。

目標六、評估 LTBI 治療與否的成本效益，包含平均每一位個案完成治療的總成本，以及避免每位活動性結核病所需成本。為了要確認在追蹤期間發病的個數，凡是研究中出獄者將就結核病通報系統勾稽來確認個案發病。由於 LTBI 變成活動性結核病是一個慢性病的過程，觀察足夠的時間才能看出差異。本計劃原本預計以滿四年的追蹤，故此計算在本計劃終止前將暫提出部份報告。

目標七、比較 INH 與 RMP 治療的成本效益，包含平均每一位個案在兩組各別完成治療的總成本，以及避免每位活動性結核病所需成本。由於 LTBI 變成活動性結核病是一個慢性病的過程，觀察足夠的時間才能看出差異。本計劃原本預計以滿四年的追蹤，故此計算在本計劃終止前將暫提出部份報告。

參、結果

強化活動性肺結核防治及感染控制及教育

1)為了降低新收容人入監後，在 X 光篩檢前，於隔離之舍房(約 5-10 人同住)，發病造成群聚感染，故按計劃建議衛生科一律利用問卷進行標準化的症狀篩檢 (附件 1, TB01), 若達到收集痰液標準，則進入疑似病人的程序。溝通結果顯示，新收容人入監已有既定自我健康格式需填寫 (含體重及身高)，經衛生科同意，將五項症狀篩檢納入該格式中，原問卷中之 BMI 則可依體重及身高來計算，並於 97 年五月開始進行格式之試用。此五項症狀篩檢表格，已經與法務部矯正司溝通，自 97 年十一月起併入全台各監獄知例行性入監篩檢，但矯正司本身應尚未有評估其成效之報告，本計劃在此監獄監測此一介入執行狀況及其成效直到計劃結束。對於已經通報但又入監服刑的結核病人，改進管理的方案是疾管局已從 97 年底每日將法務部提供給疾管局之新入監名單進行自動化結核病管理中名單之勾稽，若為系統內管理中個案，則即時通知地方衛生局，以利與監獄銜接個案之照護。

從 97 年 4 月 1 日到 99 年 8 月 30 日共 8701 位新入監之收容人 (可以重覆入監)，本計劃於 99/9/30 進行勾稽時，總共有 199 位(歸人)曾被通報，其中在計劃開始後，且在入獄後才通報者共計 43 位，其中 14 位排除診斷，故 29 位確診 (13 位尚未銷案，診斷或許會再變動)。其中 15 位有細菌學證據，6 位塗片和培養皆陽性, 9 位塗片陰培養陽性，故與 MTB 相關具傳染性的約佔確診個案的 52%，因為有主動篩檢，故細菌學診斷比例明顯較社區來得低 (全國通報約 79%)。就診斷時間分布來看，共 18 位 (佔所有確診之 62%) 在入監三個月內被通報 (4 位塗片和培養皆陽性，6 位塗片陰培養陽性, 8 位無細菌學證據)，3 位在入監三到六個月內被通報 (1 位塗片和培養皆陽性，2 位

無細菌學證據), 8 位在入監超過半年以上被通報 (1 位塗片和培養皆陽性, 3 位塗片陰培養陽性, 4 位無細菌學證據)。整體而言, 入監三個月後才被通報成 TB 者共 11 位, 2 位塗片和培養皆陽性, 3 位塗片陰培養陽性, 45% 為具傳染性的肺結核個案。

在這 8701 份入監篩檢問卷中(可以重覆入監), 只有 2008 入監的 2 位, 篩檢症狀 5 分以上, 兩人皆非 TB 個案; 共 26 位承認自己是 TB 個案, 其中有 8 人是在監獄中完成管理, 4 位尚在管理中未銷案者 (3 位已是陳年老案), 餘 9 名未在中央傳染病系統內(可能更早以前是個案或者隨便說的, 這些人後續的比對並沒有變成病人), 5 名是系統中通報過已經完管。實際上, 入監前被通報, 在入監時正在 TB 管理的個案有 14 人, 9 人(60%)在問卷中承認自己是個案, 沒承認的 5 人, 1 位已經治療完成準備結案, 2 位在入監不久後決定排除診斷; 另 1 位已經管理超過一年, 可能在外面已經失落, 進監後補治療後完管, 1 位治療約半年, 但後續治療到目前仍在管理中, 。可見, 收容人對於治療結核病是還蠻當一回事的。為防止監獄中的群聚, 除了問卷, 透過每日定期比對新入監與中央傳染病系統的自動勾稽比對, 對於個案管理的延續性是比較準確的。

在這 8701 份入監篩檢問卷中(可以重覆入監), 總共有 8361 人(96%)有體重和身高可以計算 BMI, 入監問卷上 BMI<20 (WHO TB 入監問卷表建議)的有 968 位(12%), 其中有 8 位在入監三個月內診斷 (826/100000), 迄今則有 11 位診斷 (1136/100000), 與剩下的 7393 位 BMI \geq 20 的收容人中, 有 10 位在入監三個月內診斷 (135/100000), 迄今則有 16 位診斷 (216/100000)。則入監時, BMI<20 的收容人比起 \geq 20 的收容人, 三個月內發病確診 TB 之相對危險性達 6.1 倍 (2.4-15.4), $P<0.001$ (Fisher's Exact), 整體的發病確診之相對危險性達 5.3 倍 (2.4-11.3), $P<0.001$ (Fisher's Exact)。若以 WHO 定義為

營養不良之 18.5 以下的 BMI 來看，入監問卷上 BMI<18.5 的有 335 位 (4%)，其中 6 位被診斷 TB，5 位在入監三個月內診斷 (1493/100000)，與剩下的 8026 位 BMI≥18.5 的收容人中，有 13 位在入監三個月內診斷 (162/100000)，迄今則有 21 位診斷 (262/100000)。則入監時，BMI<18.5 的收容人比起 ≥18.5 的收容人，三個月內發病確診之相對危險性為 9.2 倍(3.3-25.7)，P<0.001 (Fisher's Exact)，整體的發病確診之相對危險性達 6.8 倍 (2.8-16.8)，P<0.001 (Fisher's Exact)。

18 名在入監三個月內確診病人，有 10 位是細菌學確診，4 位還是痰塗片陽性培養陽性的病人，病人可能不會完全沒有症狀，可是問卷中，沒有一個人回答有症狀。其中 8 人 (44%) 有 BMI<20 的情況，5 位(28%) 有 BMI<18.5。執行面可能的原因有以下幾點：1)問卷篩檢沒有問出來的原因是由於入監篩檢時，集體作答，由管理人員 (通常是雜役負責這個篩檢工作) 來進行勾選，而非衛生科人員進行個別詢問 (亦非個人自行作答)，如此篩檢問卷的詢問方式可能影響篩檢的結果與品質。2)收容人知道如果自己承認，可能會被發放隔離或者戴口罩不能抽煙。總結，統計分析結果發現在入監三個月內，BMI<20 較 ≥20 者，有超過 6 倍的風險被診斷為結核病人，若以 BMI<18.5 來操作隔離，其相對危險性為 9 倍。其中具傳染力者不在少數，有機會傳播給當時較親密的收容人或監獄管理人員。

2) 已向衛生科及戒護科進行感染控制相關衛教，衛教凡有呼吸道症狀者應提供手術口罩，並提供個人衛生相關衛教。疑似結核病之收容人除提供手術口罩，待完成驗痰三套及 X 光片篩檢確定兩者皆陰性才不需配帶口罩。監獄曾在 98 年 5 月 H1N1 疫情之初，反應口罩漲價導致供貨吃緊，希望由衛生單位來提供口罩。建議是否審視口罩之合約，以確保監獄體系能配備足夠口罩進行防疫。監獄從 98 年 7 月開始，為 H1N1 疫情，提供每一位新收入監收

容人口罩，直到新收容人 X 光片篩檢確定無結核病相關不正常需進一步作為為止。

3) 已向衛生科及戒護科進行感染控制相關衛教，在原收容人中，發現病人(考慮驗痰開始)即應提供手術口罩使用，若有痰抹片陽性報告回覆，應儘可能在 24 小時內開始給予治療藥物(等待轉送到培德醫院)，避免進一步的傳播；若為痰抹片陰性但醫師判斷應開始治療，服藥前兩週帶手術口罩，不需隔離。

非新入監之原來收容人 TB 管理

此期間，共有 32 名原收容人被懷疑結核病，其中 7 位未通報。25 位曾被通報過的個案中，97 年 6 月以後才通報的有 8 位。確診的為 3 人，排除 5 人。確診的 3 人中，1 位痰塗片陰性但培養陽性之病人，1 位痰塗片陽培養陽性，1 位無細菌學證據。痰檢驗報告照醫療或公衛的執行面而言，皆應有送出檢體及得到報告的日期，以及陽性報告後作為的登載，及整個治療期程完整的管理，研究之初，監獄在管理驗痰報告之簽收，以及登載，還有病程管理的過程，似乎並未全數與外界之醫療公衛接軌。此外若衛生科人員對傳染病之專業知識較封閉不足，非常依賴當地衛生所的管理，會影響獄政人員的判斷和執行。計劃執行到中期之後，驗痰紀錄的維持趨於完整。

監獄之主動篩檢 (TST 及 QFT-IT) 計劃

本計劃從 97 年 3 月底起分別在台北監獄之各舍房及工廠進行電視或廣播的媒體播放，現場研究人員解說計劃目的、內容及實施方式，權利及義務。並同步填寫 TB03 問卷了解參加意願及收集收容人背景資料。

影響篩檢意願的因子

在 97 年 3 月 26 日到 5 月 26 日，及 97 年 10 月 6 日到 10 月 21 日，該監獄共計 4143 位 HIV 陰性收容人填寫問卷，其中，3316 位收容人 (80%) 願意參加此計劃。願意參加及沒有意願參加在不同變項的差異列於 Table 1 中，雖然部份變項有 $p < 0.05$ 的差異，但實際的差異都非常小 (如年齡、體重等)。由於本計劃不提供刑期小於六個月的收容人進行篩檢 (相關細節及考慮請見計劃書)，願意參加組的收容人，預期自己的刑期會超過三個月的比例較無意願參加組明顯來得高 (94% vs. 90%)。在實際執行篩檢期間，我們統計不論是願意參加及沒有意願參加組，因為移監或者假釋等原因已經離開監獄的比例是沒有差別的 (10.6% vs. 9.3%)。做檢查時，有 5 位 HIV 篩檢結果證實為 HIV 陽性故不納入，857 位已經假釋、移監，7 位正在接受結核病治療或已經完成治療，8 位當天借提人不在，3 位有嚴重皮膚疹評估不宜施打皮膚結核菌素測試，這些人因不符合計劃之篩檢原則及人不在而無法接受檢查。故應受檢者一共為 2436 位，19 位原本有意願但當場表示拒絕，3 位血量不足，19 位判讀時已移監，故有 2390 人實際同時接受兩種檢查，完成檢查率為 98%。

同時完成 TST 與 QFT-IT 的收容人變項的分布

在同時完成 TST 與 QFT-IT 兩種檢查的 2390 人中，QFT-IT 結果非無法判定的共 2384 位收容人 (2390 位同時接受兩種檢查其結果 QFT 有 6 位結果為無法判定, 0.25%)，其年齡中位數為 35.9 year-old (18.9-77.8) 歲，分布非常態，而是較年輕的分布為主。2384 位有兩個結果可供分析的受試的收容人的年齡分布如 Figure 1，可見主要集中在 20-49 歲，約佔 87.8%。就卡介苗疤痕的分布來看，有 212 人無疤 (8.9%)，1052 人一個疤 (44.1%)，1098 人 (46.1%) 兩個疤，有 22 人有三個疤 (0.9%)。超過九成的人都至少有一個疤。疤痕數與年齡的分布如 figure 2，可以看見，隨著卡介苗政策的推動，20-29 歲只有

5%無疤，越年輕無疤的人越少。在每一個年齡層，超過一個疤以上約佔38.7~95% (年齡越大比例就越低)。兩個疤以上的更明顯集中在30~49歲的族群(52%, 54%)，60歲以上只有10%有兩個疤。表示在30-49歲左右的人，他們在小學六年級時，TST陰性再次接種的比例約為一半。

利用次群體估計母群體酒癮及靜脈毒癮注射及結核病接觸，以及B、C肝帶原的比例

我們透過面訪，在第二批接受檢查的收容人428位(佔全數的18%)，額外進行酒癮及靜脈毒癮注射及結核病接觸的詢問。共有364人(85%)在面訪進行間，還在該監獄中。回答有喝酒習慣，每週都會找朋友或自己飲酒的有135位(37%)，而回答每天起床不喝酒不能做別的事的有25人(7%)，曾經使用過靜脈毒癮注射者有87人(24%)，在其中，有35人有與他人共用針，針筒或注射液的狀況(40%)。懷疑自己在過去兩年內曾與結核病人親密接觸過的有14人(4%)，而過去家人有結核病者為15人(4%)。

本計劃因為經費限制的關係，只有對接受檢查後TST \geq 10mm且QFT-IT陽性者(雙陽性)且沒有治療的其他排除條件者，進行B、C肝帶原的血清檢驗，在此條件下進行檢查的502人中，C肝帶原的比例為124(24.7%)，而B肝帶原的比例為81(16.1%)，兩者同時帶原者為29人(5.8%)，兩者皆無帶原為326人(64.9%)。顯然由於本計畫對刑期短於六個月，沒有提供機會接受篩檢，故靜脈毒癮注射(推估約24%)或C肝帶原的比例(25%)比一般在HIV的收容人的篩檢的結果，要來得低。

同時完成TST與QFT-IT的收容人TST與QFT-IT結果

2384位有兩個結果可供分析的受試的收容人中，若以TST \geq 10mm來判

定潛伏性結核感染的有無，則有 1954 人為陽性(82.0%)；若以 TST \geq 15mm 來判定潛伏性結核感染的有無，則有 1078 人為陽性(45.2%)；若以 TST \geq 18mm 來判定潛伏性結核感染的有無，則有 405 人為陽性(17.0%)；若以 QFT-IT 陽性來判定潛伏性結核感染的有無，則有 585 人為陽性(24.5%)；此四種判定標準，其與不同年齡層的分布如 figure 3，由圖中可清楚看見，年齡若在 60 歲以下，不論哪一種判定標準，潛伏性結核感染都隨著年齡增加而增加，且 p 值皆有意義。但其中，以 QFT-IT 與年齡之間相關性最強，即使在 60 歲以上的那組，潛伏性結核感染都隨著年齡增加而增加，高達 56%；使用 TST \geq 10mm，TST \geq 15mm 及 TST \geq 18mm 來判定時，可明顯看到超過 49 歲以後，皆有陽性率下降的情況。若以 TST \geq 10mm 且 QFT-IT 陽性來判定潛伏性結核感染的有無，則共有 550 人為潛伏性結核感染，約佔 23.1%。若以 TST \geq 15mm 且 QFT-IT 陽性來判定潛伏性結核感染的有無，潛伏性結核感染的陽性率會下降到 15.9%，若以 TST \geq 18mm 且 QFT-IT 陽性來判定潛伏性結核感染的有無，潛伏性結核感染的陽性率會下降到 7.9%。

TST 與 QFT-IT 之間的一致與不一致性

若利用 2384 位同時完成 TST 與 QFT-IT 的收容人，依照 TST 與 QFT-IT 的結果，以 2x2 table 列出各種檢驗結果的配對 (Table 2),其中括弧內的數字為該項人數佔總人數的百分比。在 TST 以 10mm 判定為陽性的收容人中，僅 28.1% QFT-IT 亦為陽性 (即以 QFT-IT 為黃金標準，TST 之陽性預測值)；故 TST 陽性結果，有超過七成與 QFT-IT 兩者不一致。倘若 QFT-IT 為黃金標準，TST 顯然不是一個好的檢查，但目前 QFT-IT 結果與未來是否發病的長期追蹤還沒有結論，故兩者皆非對方的黃金標準。若以 QFT-IT 作標準，則 TST 以 10mm 判定為陽性的陰性預測值為 92%，算是相當不錯。此時若考慮以

15mm 當作臨界值來進行第一道篩檢 (見 Table 3)，減少全數 55% 的人接受 QFT-IT 篩檢。TST 相對於 QFT-IT 之陽性預測值雖較使用 10mm 作臨界值時提高 (28% → 35%)，需要做 QFT-IT 篩檢者變少，但卻得犧牲原來 10mm 時還不錯的陰性預測值 (92% → 84%)，意謂著會有 35% QFT 陽性個案會在做完 TST 後，被當作陰性，因此沒有進一步做 QFT-IT，而失去接受治療的機會。如果使用 18mm 則結果更極端 (見 Table 4)，雖然需要做 QFT-IT 篩檢者只剩全數的 17%，但 67.9% 實際上 QFT 陽性個案會因為只做 TST，而失去接受治療的機會。故疾管局想採用續列檢定，來節省篩檢的預算，那麼先使用 TST 以 10mm 作臨界值做第一道篩檢，由於其陰性預測值達 92%，僅有 6% 實際 QFT 陽性者沒機會做 QFT，但能減少全數 18% 的人接受 QFT-IT 篩檢，可望減少 1/5 的成本。

若就疤痕之個數與 $TST \geq 10\text{mm}$ ， $TST \geq 15\text{mm}$ 或 $TST \geq 18\text{mm}$ 與 QFT-IT 結果分別進行一致性及 kappa 值的計算 (Table 5)，除了無疤的一致性均超過 6 成以外，凡有疤則一致性不佳。我們也注意到 $TST \geq 15\text{mm}$ 及 $TST \geq 18\text{mm}$ 與 QFT-IT 似乎有不錯的一致性 (與 $TST \geq 10\text{mm}$ 來比較)，但為何 kappa 值不佳？請參考 Table 2 及 3 可知，一致性提升源自於 $TST \geq 15\text{mm}$ 及 $TST \geq 18\text{mm}$ 與 QFT-IT 的雙陰性一致性遠比 $TST \geq 10\text{mm}$ 與 QFT-IT 的一致性高，但在兩者的雙陽性， $TST \geq 15\text{mm}$ 及 $TST \geq 18\text{mm}$ 都表現不佳，故 kappa 值上不來。可知 TST 與 QFT-IT 之間在卡介苗施打率很高且施打年齡有半數為國小六年級的狀況，兩者確有相關，可惜不論是一致性及 kappa 值都不好，故難以單用 TST 來診斷潛伏性結核感染。

Receiver operating characteristic curve (ROC curve) for TST and QFT

若我們相信 QFT 為 LTBI 診斷之黃金標準，以最傳統的方式 ROC curve

的 area under curve 來做 (Figure 4), 使用 2384 位同時有 TST 及 QFT 結果者, 去檢視當 QFT=1 為 LTBI 的假設, 進行 ROC curve 的比較, 結果顯示 TST 的值越小, 對偵測 QFT 結果為 1 的敏感度越好, 在 10.5mm 以下, 敏感度都 >90%; 但反過來說, 特異度確是越大越好, 在 21.5mm 以上, 特異度才會 >90%。Area under curve 為 0.695, $p < 0.001$, 但沒有一個既能兼顧敏感度又能兼顧特異度的臨界值。若使用 15mm, 則敏感度約為 60%, 而特異度界於 61~72% 之間。使用 10mm, 則敏感度界於 92~94%, 可是特異度僅 30% 不到。TST 必須要大於 20mm 以上, 特異度才有 80%, 22.5mm, 則特異度超過 95%。

在潛伏性感染的收容人中, 進入治療的考量

本計劃以 $TST \geq 10\text{mm}$ 且 QFT-IT 陽性(雙陽性)來判定潛伏性結核感染, 且進一步提供收容人潛伏性結核感染的治療 (LTBI treatment)。共有 550 人為潛伏性結核感染, 約佔 23.1%。394 人(71.6%)有意願並開始服藥, 其餘 156 人因 Figure 5 的原因無法納入治療: 無意願的 43 人最多, 佔 27%, 再來是來不及接受諮商就移監或出獄 33 位, 佔 21%, 第三名則是 25 人要出獄無法配合治療 (16%) 及 25 人因肝功能不正常等於或超過正常值之三倍以上 (16%)。至於有意願但治療前移監者, 多半都陸續通知其他監獄並依其意願完成治療, 故僅 3 人因此原因未接受治療。共計有 15 人(10%) 因為其他的用藥或者病情, 考慮到藥物交互作用, 而無法隨機分組治療。此外, 在開始治療的 394 人中, 有 21 人相當有意願服藥, 但因為用藥前有血小板低下的問題 (不能使用 RMP), 無法進行隨機分組, 故以 INH 治療。完成全程 6 個月治療共 15 人 (71%), 其中 2 位出監後表示不願意繼續, 1 位因肝炎以外原因停藥, 3 位因肝炎而停藥且無法復藥。

在隨機分組接受潛伏性感染的 373 位收容人中，B、C 肝帶原之盛行狀況以及用藥前肝功能的狀況

實際上進入治療隨機分組時，184 位 INH 組，C 肝帶原者為 39(21.2%)，而 B 肝帶原者為 24 (13.0%)，兩者同時帶原者為 6 人 (3.3%)，非兩者的帶原者則為 127 人(69.0%)。190 位 RMP 組中，C 肝帶原者為 42(22.1%)，而 B 肝帶原者為 28 (14.7%)，兩者同時帶原者為 8 人 (4.2%)，非兩者的帶原者則為 128 人(67.4%)。B、C 肝帶原之盛行狀況在兩組間，並無統計上的差異(Table 6)。其餘年齡、教育程度、治療前肝功能異常的狀況以及其他疾病的盛行率或用藥率，都整理於 Table 6，沒有統計上的差異。

治療結果的分析

整個研究完成治療的比例為 81.5%，我們若將接受兩組治療的病人的治療結果，依完成治療、非依計劃之中斷、及依計劃之中斷分成三大區塊來討論 (Table 7)，183 位分配到 INH 六個月組，完成率 77.6% (142)；190 位分配到 RMP 四個月組，而 86.3% 完成 (164)。兩組的完成率有統計上的差異， $p=0.041$ 。在 INH 組中，有高比例的收容人(15 人，8.2%)因為肝炎而停藥且無法復藥成功 (其中超過 5 倍以上的有 10 位，佔因為肝炎而停藥的 66.7%)，相較於 RMP 則為 0 位，統計相當顯著($P=0.0000177$, Fisher's Exact test)。可見除了 3 級以上肝功能異常在兩組達到統計上的差異外，其他的原因在兩組間沒有統計上的差異。而這樣的結果導致治療完成的比例在兩組間有差異。

移監和出監是否影響完成率

就兩組導致無法完成治療的原因來分析，非依計劃之中斷原因中，移監和出監也是兩組中斷治療一個很重要的原因。我們進一步去分析到底是移監還是出監有影響，在服藥期間，共有 47 人出獄及移監，其中移監 32 人，出

監 15 人，完成率各為 75% (24 人), 40% (6 人)，與一直在北監的 81.5% 比較起來，移監者無統計上差異 ($P=0.2$)，出監者則明顯的差異， $RR=0.49$ (0.26-0.91), $P=0.00061$ (Fisher's exact test)。若再分成兩個不同治療組來看出監者，INH 治療 10 人，完成 4 人 (INH 未完成中有 2 人是因為 LFT)，RMP 5 人，完成 2 人，人數太少，無法估算差異。顯示出監的完成率比起一直在監獄中，有顯著的差異，但移監則否。

肝炎以外導致永遠停藥的副作用

除了肝炎外，可能的藥物副作用而導致永遠停藥者 (Table 8)，在 INH 組有 9 人 (4.9%)，在 RMP 組則有 8 人 (4.2%)。其中 INH 組有 4 人 (2.2%)，因為 2 位全身癢疹，1 位膿皰疹，1 位一開始就添加維他命 B6 但仍然抱怨四肢麻木，雖經診治及藥品處理副作用但仍無法忍受為臨床上較嚴重且較確定為藥物相關之副作用。而 RMP 組則多為 RMP 與其他藥物之交互作用，1 位為慢性肺病患者，內科醫師調整其支氣管擴張劑仍無法讓症狀回到基準狀況，1 位是冠心病，內科醫師調整其心臟病藥物仍抱怨胸悶不適但心電圖並非急性發作，1 位是胃食道逆流，開始服藥後必須增加劑量控制，1 位是口腔癌，開始服藥後口腔多處潰瘍較以往嚴重，1 位原本有憂鬱症之患者，則因為皮膚癢，雖未有皮膚疹，但即使癢在藥物輔助下緩解，心中一直因為擔心他人眼光而焦慮，導致失眠症狀加巨。其他在治療其間通報出來未造成永久的不適 (有些造成暫時中斷，有些則無)，在兩組發生的比例詳列如 Table 8 所示，皮膚癢或起疹子在兩組並列第一名，約各有 12~15% 不等。由於本計劃中，治療中發現之所有肝炎病人，都是規律抽血找出來的，皆無症狀，故皆未列於此表；反而是這些有腸胃不適或疲倦者，抽血肝功能無異常。可見兩組可歸因於服藥或可能不能歸因於服藥之不適，症狀產生機會是相當的。

終止治療在治療期程上的分布，以及分配到 INH 或 RMP 是否影響完成治療

由於 RMP 組治療僅四個月，而 INH 組則是六個月，可歸因於服藥或可能不能歸因於服藥，但造成永久停藥的情況中，服藥時間的長短是否為重要的因子？按完成幾個月來看治療的完成率（見 Figure 7），在 183 位 INH 組 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、六個月的完成率分別為 175, 169, 152, 145, 142, 142 位，在 190 位 RMP 組 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月的完成率分別為 173, 170, 168, 164 位。由上述資料標示出隨著治療月份過去每個月的完成治療比例，可見兩組的完成率在第二個月最相近，但 RMP 在前兩個月下降比例較 INH 大許多，細究其原因，兩組在第一個月治療時，RMP 組就有 17 位因為各種原因停藥，其中無意願停藥的比例高達 8 位，佔 47%，另外 8 位則是因為各種抱怨而停藥，非常可能跟小便的顏色改變，但部分收容人對於醫療上的解釋無法接受（他們特別在意腎臟功能，即使我們解釋此一現象與腎功能無關，更不會是性功能障礙的一種表現，仍然無用）。第二個月 INH 組開始因為肝功能問題和出監無法完治，而 RMP 組則是出監。很顯然，即使只要四個月的治療，多數出監者，仍不願意將藥品攜出且不願意回診治療。一直到第三個月，INH 累計因肝功能問題已造成 50% 的停藥，其完成比例自然大幅下降而導致落後。到此時，累計因為出監而中斷在 INH 有 6 名，在 RMP 有 5 名，RMP 組 41% 的中斷原因是無意願。沒有完成第四個月的原因，INH 組意願問題有 3 位，出監問題有 4 位，RMP 組全都是出監，共 4 位。這也意謂此次的隨機分組真的相當隨機，但即便已經只剩不到四週即可完成治療，RMP 組仍然不將藥物攜出完成，故收容人是否真的會因為提供較短的四個月 RMP 治療，就比較會完成，本計劃無法得到此一結論。在 INH 的第五個月只有兩人各因為無意願和出監而未完成，而最後一個月則無

失落。

INH 組治療引起之肝毒性與 B、C 肝帶原的關係

肝炎只在 INH 組觀察到，由於台灣是 B 肝盛行區，而收容人又是 C 肝盛行的族群，我們恰好可以觀察治療期間的肝炎是否與 B、C 肝帶原帶有交互作用，整體來說，有 25 個可能由 INH 引起肝炎的收容人無法重新用藥並完成治療，如果依 B、C 肝帶原帶原來分類，C 肝帶原者有 25.5% (12/47) 無法完成治療，相較於非 B 非 C 肝帶原者的 8.3% (11/133)，在統計達顯著差異 (3.09, 1.46-6.52, $P=0.0023$)。B 肝有 14.3% (4/28) 無法完成治療，雖然仍較非 B 非 C 肝帶原者來得高，但未達顯著差異 ($p=0.299$)。換言之，C 肝帶原對於引起中度至重度的肝炎以及治療永久中斷無法完成，是有顯著的風險的，但 B 肝帶原者未達統計意義。如果再考慮是否合併治療前基礎 GPT 異常，以既無 B 也無 C 肝帶原者前治療前基礎 GPT 為正常者當作 reference group，依次依 B、C 肝帶原狀況及是否合併治療前基礎 GPT 異常來分類，來比較不同分類病人因肝炎導致永遠停藥的比例 (Table 9)。C 肝帶原者併治療前基礎 GPT 異常，因肝炎導致永遠停藥的相對危險性為 10.2 倍 (3.2–32.4)。在併治療前基礎 GPT 異常之 B、C 肝共同帶原者，觀察到強度更強的因肝炎導致永遠停藥的風險 (RR=18.2 [5.2–63.1])。但 B 肝則沒有這種情況 ($P=0.78$)，不過值得注意的是，由於 B 肝併治療前基礎 GPT 異常的分類只有 2 位，是否因為樣本數不夠，以致於無法比較出差異，是需要考慮的。

為了安全考量，我們在治療結束時，提供所有 INH 組完成治療者，再次檢驗肝功能的服務。我們發現在 130 位有追蹤完成治療時的肝功能收容人中，有 4 位 (3%) 超過正常值 3 倍以上，一位是 B 肝帶原，GOT/GPT/bil 為 202/213/1.5，無症狀，但完成治療的兩個月後追蹤則回到完全正常；一位 C

肝陽性，GOT/GPT/bil 為 66/151/0.4，臨床無症狀，未再追蹤；一位非慢性肝炎帶原者，亦無酒癮，GOT/GPT/bil 為 84/181/0.5，臨床無症狀，一個月後再追蹤為 23/30/0.5。另外一位則是追蹤數次都異常，維持在正常值 3 倍到 5 倍之間，個案沒有臨床症狀外，體重近 100 公斤，脂肪肝造成的肝功能異常很難排除。嚴格說起來，治療六個月 INH 結束時，並沒有中度或嚴重肝炎產生。而 RMP 組則在第二批完成治療時，檢驗血小板及肝功能，在 30 位受檢驗者中，有兩位血小板小於 150K，但臨床上沒有相關症狀，所有第二批 RMP 服藥結束的個案，肝功能皆在正常值範圍。

追蹤期間的發病

對於發病的存活分析，截至 2010 年 9 月 30 日為止，在衛生署死亡登記部份，有 27 人死亡，原因如 Table 10。將所有接受 PPD 與 QFT 兩種檢查的收容人，分成雙陽性、單陽性、或雙陰性等四組，雙陽組還要同時觀察治療或未治療者之發病差異(Table 11)。截至 2010 年 9 月 30 日為止，尚未在任何一組有結核病通報確診，原計劃擬追蹤五年發病率，將在計劃結束後，持續對於潛伏性結核感染治療有效性，進行資料收集及勾稽比對。目前雖無法將不同組進行比對，但如果將整個 2384 位研究對象與 2005 年矯正機關收治 48779 人，TB 通報確診 119 位來比較，因為雙陽性 7 成接受治療，提供族群的保護力是明顯有統計上的差異的 ($P=0.00699$, Fisher's exact test).

應該開始治療但沒治療或應該完成治療但無法完成治療者之主動追蹤

98 年度，追蹤時未完成 LTBI 治療，仍在台北監獄的 38 人，及移監的 6 人，除一名保外就醫，餘 43 人皆完成，無疑似肺結核病人。未治療仍在台北監獄的 61 人，及移監的 45 人，全數追蹤完成，除北監本來在研究之初就已經懷疑過肺結核，而因此未開始治療的 6 位，其餘皆無疑似肺結核病人。

99 年度，移監者完成 40 人 (89%)，剩下的個案與北監相同待 99 年 11~12 月會進行常規 X 光篩檢。針對出監的部份，已分別在 98 年 7 月與 99 年 3~5 月間，寄出提醒信件，希望對方能主動與本團隊聯絡，提供相關協助以完成胸部 X 光片的追蹤。為提高回覆率，凡在出獄前有留下手機或電話以供聯絡者，也在 98/12/16~28 之間聯繫，但號碼多半已停話。努力多時，在未完成和未治療各有兩位，共 4 位完成追蹤，皆正常。有此可知，由於收容人的居無定所，以及對健康較不重視，一旦因假釋或刑期滿而出獄，即使積極地聯繫，能夠完成追蹤者有限，這更突顯了在收容期間完成治療的重要性。

提供 LTBI 診斷及治療的花費

我們利用此次將直接用於 2500 名病人 LTBI 篩檢，胸部 X 光片的篩檢及判讀，衛教及知情同意的文件，550 位 LTBI (雙陽性約 22%) 治療前的基礎值檢查及 400 位 LTBI (願意進行治療且能夠接受治療的比例為 73%) 治療過程中，藥物(INH, RMP 及副作用藥物)及檢驗及不正常值的追蹤，進行推估。推估若是在 2500 名受篩檢而篩出 550 雙陽性，願意納入治療者約 400 位，分別就重要項目整理如 Table 12。若僅進行本計劃的篩檢，只計算篩檢工具 (QFT+ CXR+TST)價錢，使用目前 TST 與 QFT 一起做，平均篩檢一人需 1387 元，若以平均篩出一位 LTBI，則需花費 6304 元。若是採用兩階段篩檢，全部進行 CXR 及 TST 篩出活動性 TB 及 TST \geq 10mm 後，再用 QFT 做篩檢決定誰要吃藥，則平均篩檢一人需 1186 元，若以平均篩出一位 LTBI，則需花費 5390 元。治療的部份，若使用 INH 則藥費約 100 元，但使用 RMP 則藥費為 480 元。故若以平行檢驗，使用 INH 六個月治療一位收容人，花費為 13734 元，若使用 RMP 四個月，花費為 14116 元。若以兩階段篩檢，再搭配使用

INH 六個月治療一位收容人，花費為 12477 元。

Table 1. The Differences between participants and non-participants.

Variables	participants	Non participants	P value
	(3316)	(827)	
Age	37.2 y	40.1 y	<0.001
Body weight	70.4 Kg	68.8 Kg	0.0031
Prison term more than 3 months	94.0%	90.8%	0.0009
Prison term more than 6 months	88.4%	86.1%	0.0699
Prison term more than 9 months	80.7%	78.8%	0.2285
Prison term more than 12 months	73.6%	68.6%	0.004
Prison term more than 2 years	64.0%	54.9%	0.0013
Adverse events of anti-TB drugs	0.45%	0.36%	0.726
Diagnosis of TB	1.12%	0.73%	0.3218

Move to another prison or release on parole	10.6%	9.3%	0.28
--	-------	------	------

Table 2. Cross table of results of TST ≥ 10 mm and QFT-IT

TST 以 10mm 當作臨界 值	QFT-IT 陰性	QFT-IT 陽性
陰性	395(16.6)	35(1.5)
陽性	1404(58.9)	550 (23.1)

Table 3. Cross table of results of TST ≥ 15 mm and QFT-IT

TST 以 15mm 當作臨界 值	QFT-IT 陰性	QFT-IT 陽性
陰性	1100(46.1)	206(8.7)
陽性	699(29.3)	379 (15.9)

Table 4. Cross table of results of TST ≥ 18 mm and QFT-IT

TST 以 18mm 當作臨界值	QFT-IT 陰性	QFT-IT 陽性
陰性	1582(66.4)	397(16.7)
陽性	217(9.1)	188 (7.9)

Table 5. Concordance between TST & QFT-IT, Stratified by BCG Scar Numbers

	PPD10 vs. QFT	PPD15 vs. QFT	PPD18 vs. QFT
Scar No	Kappa, agreement	Kappa, agreement	Kappa, agreement
0 + 1	0.1246, 45.4%	0.2475, 63.8%	0.2388, 72.2%
≥ 2	0.061, 33.1%	0.1477, 60.1%	0.1979, 79.6%
0	0.2607, 61.8%	0.3845, 69.3%	0.3331, 67.9%
1	0.1075, 42.1%	0.2165, 62.6%	0.2055, 73%
2	0.0604, 33.1%	0.1401, 59.7%	0.203, 76.7%
3	0.0888, 36.4%	0.5217, 77.3%	-0.082, 72.7%

Table 6. Baseline characteristics of 373 participants

Characteristics	Total (n=373) n (%)	6H group (n=183) n (%)	4R group (n=190) n (%)	P value *
Age				0.362
18-24 year	14 (4)	10 (5)	4 (2)	
25-34 year	89 (24)	47 (26)	42 (22)	
35-44 year	132 (35)	59 (32)	73 (38)	
45-65 year	124 (33)	60 (33)	64 (34)	
> 65 year	14 (4)	7 (4)	7 (4)	
Gender				
Male	373 (100)	183 (100)	190 (100)	1.000
Education				0.240
< 13 year	221 (59)	114 (62)	107 (56)	
≥ 13 year	152 (41)	69 (38)	83 (44)	
TST size				0.675
10-14 mm	115 (31)	55 (30)	60 (31)	

15-19 mm	200 (54)	102 (56)	98 (52)	
≥ 20 mm	58 (15)	26 (14)	32 (17)	
BCG scar				0.189
0	58 (15)	31 (17)	27 (14)	
1	181 (49)	80 (44)	101 (53)	
≥ 2	134 (36)	72 (39)	62 (33)	
Chronic hepatitis virus infection				
HBsAg positive	52 (14)	24 (13)	28 (15)	0.651
Anti-HCV positive	80 (21)	38 (21)	42 (22)	0.753
Elevated baseline GPT †	78 (21)	39 (21)	39 (21)	0.852
Taking other medications	75 (20)	40 (22)	35 (18)	0.408
Diabetes mellitus	11 (3)	7 (4)	4 (2)	0.373
Medical problems other than diabetes	83 (22)	44 (24)	39 (21)	0.414
CXR calcification/problems other than TB	33 (9)	19 (10)	14 (7)	0.363

Abbreviations: 6H, 6 months of isoniazid therapy; 4R, 4 months of rifampin therapy; BCG, bacille Calmette–Gue ´rin; TST, tuberculin skin test; GPT: glutamic pyruvic transaminase; TB: tuberculosis; CXR: chest radiograph

* 6H group vs. 4R group, by intention-to-treat analysis. Pearson χ^2 for $2 \times N$ tables or Fisher's exact test for 2×2 tables with small sample sizes.

† Baseline GPT > the upper limit of normal values (40 U/L).

Table 7. Final outcomes of 6H and 4R for treatment of latent tuberculosis infection

Variables	6H group (n=183) n (%)	4R group (n=190) n (%)	P value*
Complete therapy	142 (78)	163 (86)	0.041
No AE	86 (47)	110 (58)	0.035
AE, but never stopped therapy	47 (26)	50 (26)	0.889
AE, discontinued therapy temporarily and restarted			
Grade 1 or 2 hepatotoxicity	6 (3)	0(0)	0.013
AE other than hepatotoxicity	3 (2)	3 (2)	1.000
Did not complete therapy, protocol-adherent	22 (12)	4 (2)	<0.001
Grade 3 or 4 AE			
Hepatotoxicity	11 (6)	0 (0)	<0.001
Numbness	2 (1)	0 (0)	0.240
Rash	2 (1)	2 (1)	1.000
Drug interaction	0(0)	2 (1)	0.499
Grade 1 or 2 AE			
Hepatotoxicity	4 (2)	0 (0)	0.057

Rash	2 (1)	0 (0)	0.240
Gastrointestinal intolerance	1 (1)	0 (0)	0.496
Did not complete therapy, not adherent to protocol	19 (10)	23 (12)	0.599
No AE, but patient default	6 (3)	10 (5)	0.344
Paroled	11 (6)	9 (5)	0.585
AE, physicians did not discontinue therapy, but patient defaulted	2 (1)	4 (2)	0.685

Abbreviations: 6H, 6 months of isoniazid therapy; 4R, 4 months of rifampin therapy; AE: adverse events.

* 6H group vs. 4R group, by intention-to-treat analysis. Pearson χ^2 for $2 \times N$ tables or Fisher's exact test for 2×2 tables with small sample sizes.

Table 9. Risk of hepatotoxicity that resulted in discontinuation of LTBI therapy among subgroups

		6H (n=183)	
	Risk of hepatotoxicity		Risk ratio
HBV- and HCV-negative, normal baseline GPT (reference group)	4/109		1
HBsAg positive			
Elevated baseline GPT†	0/2		4.1(0.3-59.9)
Normal baseline GPT	0/16		0.7(0.04-12.8)
Anti-HCV positive			
Elevated baseline GPT†	6/16		10.2 (3.2–32.4) *
Normal baseline GPT	2/16		3.4 (0.7–17.1)
HBV-HCV-coinfected			
Elevated baseline GPT†	2/3		18.2 (5.2–63.1) *
Normal baseline GPT	0/3		3.1(0.2– 47.6)
Not HBV-HCV-infected but elevated baseline GPT	1/18		1.5 (0.2–12.8)

Abbreviations: 6H, 6 months of isoniazid therapy; 4R, 4 months of rifampin therapy; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; GPT: glutamic pyruvic transaminase;

† Baseline GPT > the upper limit of normal values =40 U/L. * p<0.05.

**For 2x2 comparisons that contain a zero, the risk ratio was estimated using logistic regression with a correction of 0.5 in every cell.

Table 12. 推估使用目前 TST 與 QFT 平行檢定方式或序列檢定方式來檢驗，以及使用 INH 或 RMP 做為治療藥物時，檢驗和治療的花費。

	INH	RMP	兩階段篩檢	兩階段篩檢 + INH 六個月
篩檢 2500 人				
影印(同意書等)	31,857	31,857	31,857	31,857
X 光篩檢(2500 人 X85 元)	212,500	212,500	212,500	212,500
X 光判讀(2500 人 X30 元)	75,000	75,000	75,000	75,000
TST 施測及判讀講師費(66 人次 X1600 元)	105,600	105,600	105,600	105,600
PPD 試劑儲存.交通費.郵電耗材	175,000	175,000	175,000	175,000
PPD (2500 人 X (300 元/10)	75,000	75,000	75,000	75,000
QFT (2500 人次)	2,600,000	2,600,000	2132000	2132000
QFT 上機耗材及實驗室人力	192,000	192,000	157440	157440
subtotal	3,466,957	3,466,957	2,964,397	2,964,397
篩檢一人的花費	1,387	1,387	1,186	1,186
篩檢出一位 LTBI 的花費	6,304	6,304	5,390	5,390
治療相關 400 人				
生化血小板肝炎標記檢驗費(含移監)	603,749	603,749		603749
(1) INH 300MG 1# QD (0.54 NTX 180 天/人)	38880			38880
(2) RMP 300MG 2# QD (4NT X 120 天/人)		192000		
副作用給藥及處置	84,800	84,800		84800
包藥機用紙及藥盒*4	35,950	35,950		35950

subtotal	763,379	916,499	763379
執行篩檢暨治療雜支 (包括檢體運送, 執行人力, 通信)			
交通費.膳雜費	174,803	174,803	174,803
薪資(2名助理執行篩檢至完成治療 17個月)	965,954	965,954	965,954
雜項(含文具.墨水匣.郵資等)	61,704	61,704	61,704
助理專用手機話費	28,453	28,453	28,453
筆記型電腦*1	32,200	32,200	32,200
subtotal	1263114	1263114	1263114
total	5,493,450	5,646,570	4,990,890
平均治療一人需花費	13734	14116	12477

Table 8. Comparison of all adverse effects other than hepatotoxicity in two treatment groups.

	INH (184)		RMP (190)	
皮膚癢	24	13.0%	29	15.3%
皮膚疹	28	15.2%	25	13.2%
麻	11	6.0%	8	4.2%
疲倦或類感冒症狀	7	3.8%	5	2.6%
嘔吐或胃不適	13	7.1%	11	5.8%
腹瀉	1	0.5%	6	3.2%
便秘	2	1.1%	1	0.5%
頭痛頭暈	3	1.6%	9	4.7%
其他	24	13.0%	27	14.2%
因為這些副作用導致永遠停藥*	9	4.9%	8	4.2%
程度嚴重經藥物處理仍必須停藥	2 generalized itching skin rash; 1 pustulosis 1 numbness with VitB6	2.2%	1 COPD, 1 CAD, 1 severe GER, 1 oral cancer, 1 Mood disorder; can't rule out interaction	2.6%

*共 17 人因為非肝炎之副作用導致永遠停藥

Table 10 追蹤期間死亡之 27 位收容人之死亡診斷

2010/3/10	低血容性休克死亡
2009/1/4	呼吸衰竭
2009/9/16	呼吸性休克死亡,嚴重氣喘
2010/7/23	急性骨髓性白血病
2009/9/16	呼吸性休克死亡,嚴重氣喘
2009/5/24	鼻咽癌
2009/12/6	解剖鑑定中
2010/3/2	解剖鑑定中
2009/4/5	心因性休克
2010/6/25	滑液膜肉瘤
2009/7/10	呼吸衰竭
2009/10/26	瀰漫性肝細胞癌合併肝門脈栓 塞
2008/11/8	肝硬化
2009/5/12	解剖鑑定中
2009/9/6	解剖鑑定中
2008/12/6	敗血症
2010/3/7	急性心肌梗塞併呼吸衰竭
2009/8/8	急性胰臟炎
2008/11/9	心肺衰竭
2009/9/14	敗血症
2010/7/19	心因性休克
2010/9/29	失血性休克
2009/7/27	呼吸衰竭合併猝死
2009/2/11	死因鑑定中
2009/11/16	採檢體送鑑中
2010/6/23	心因性猝死
2009/9/24	敗血性休克

Table 11. 依照 PPD 與 QFT 的結果分組追蹤人年統計表 (追蹤至 2010/9/30)。

	收容人個數 (n=2384)	追蹤人數 (person day)	發病人數	Relative risk*	P value
QFT+ PPD+	550	470540	0	-	-
QFT+ PPD-	35	29261	0	-	-
QFT- PPD+	1404	1208909	0	-	-
QFT- PPD-	395	339383	0	1	-

設 QFT- PPD- 之發病風險為 1，與之比較。目前尚未有發病者。

Figure 1

Agegroup	16~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60+
Persons	10	599	936	558	219	62
percentage	0.42	25.13	39.26	23.41	9.19	2.6

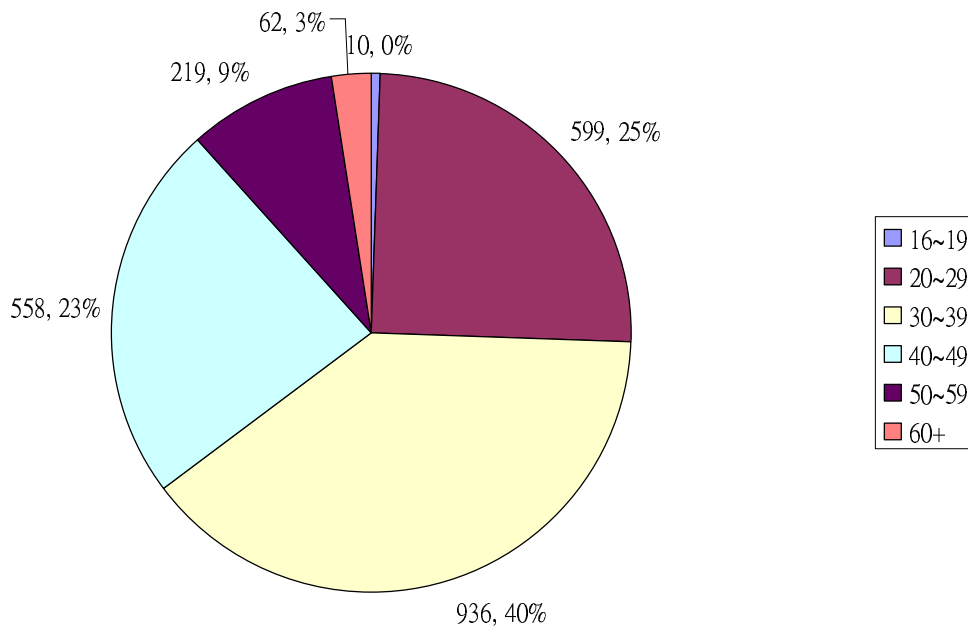


Figure 2. Scar number and age distribution

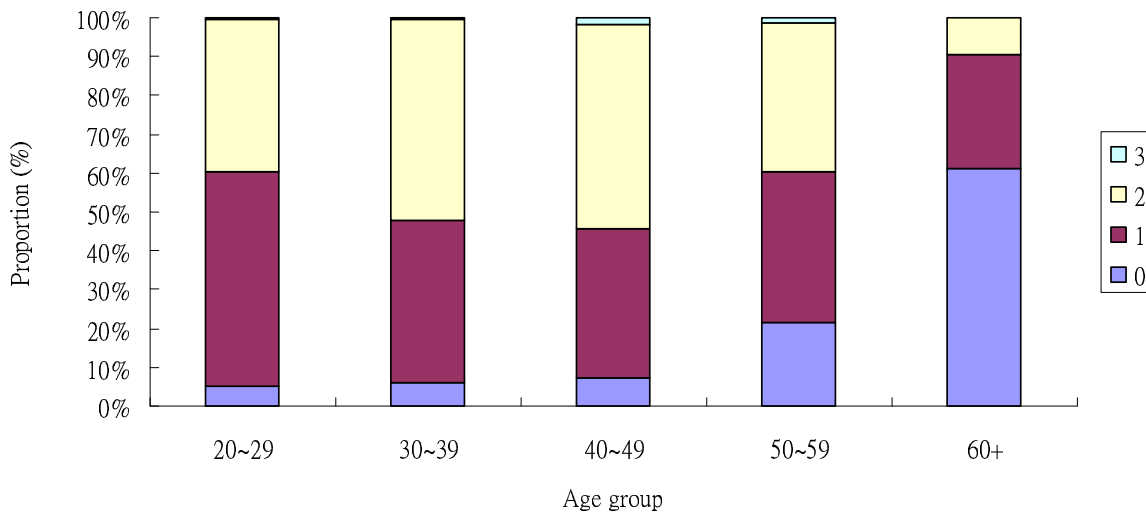


Figure 3 Positivity classified with QFT-IT(+) and three different TST cutoff values (10mm vs. 15mm vs. 18mm)

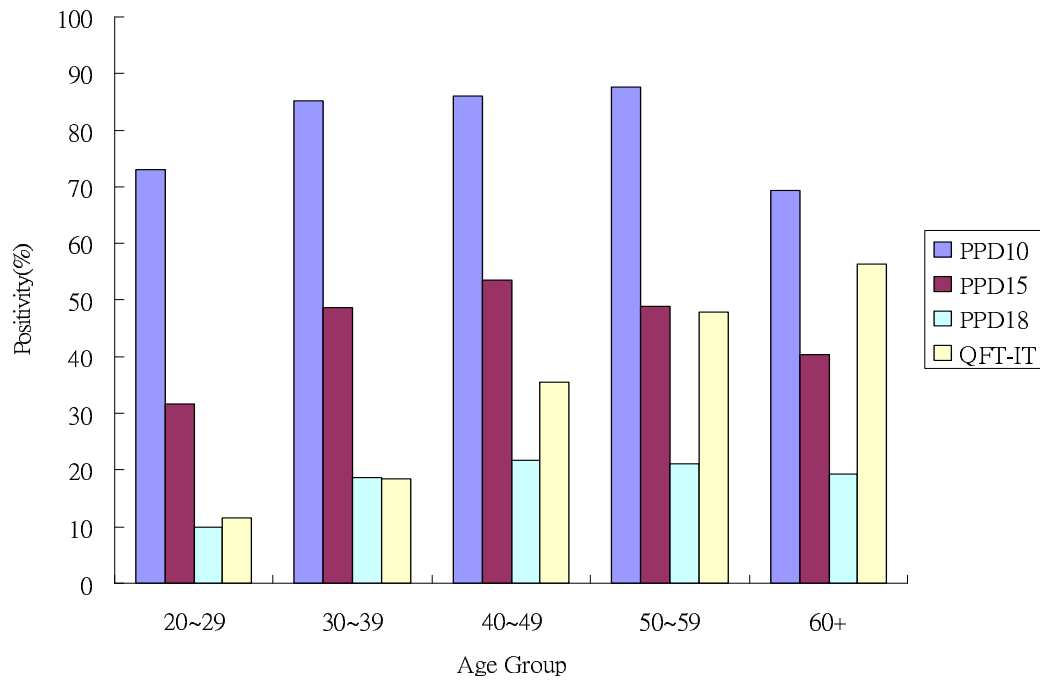
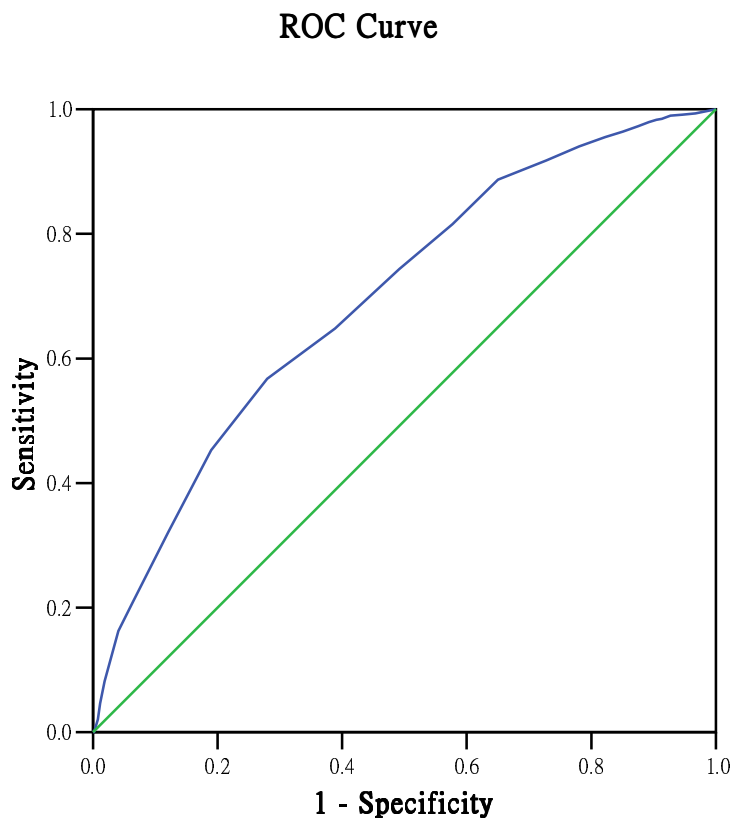


Figure 4. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) for TST and QFT (if QFT=1 than disease) 用 2384 位同時有 TST 及 QFT 結果者，進行 ROC curve 的比較，結果顯示 TST 的值越小，對偵測 QFT 結果為 1 的敏感度越好，在 10.5mm 以下，敏感度都>90%；但反過來說，特異度確是越大越好，在 21.5mm 以上，特異度才會>90%。



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): PPDS

Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.695	.012	.000	.671	.719

The test result variable(s): PPDS has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

Statistics may be biased.

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PPDS

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
-1.0000	1.000	1.000
.5000	.993	.967
1.5000	.991	.946
2.5000	.990	.927
3.5000	.985	.913
4.5000	.983	.904
5.5000	.979	.893
6.5000	.973	.875
7.5000	.964	.850
8.5000	.956	.822
9.5000	.940	.780
10.5000	.918	.728
11.5000	.887	.650
12.5000	.815	.577
13.5000	.744	.492
14.5000	.648	.389
15.5000	.568	.280
16.5000	.453	.190
17.5000	.321	.121
18.5000	.209	.064
19.5000	.162	.041
20.5000	.082	.019
21.5000	.046	.012
22.5000	.021	.008
23.5000	.007	.004
24.5000	.003	.003
25.5000	.002	.002
26.5000	.002	.002
27.5000	.002	.001
29.0000	.000	.001
31.0000	.000	.000

Figure 5. Distribution of the causes of not receiving LTBI treatment in 116 inmates with LTBI diagnosis

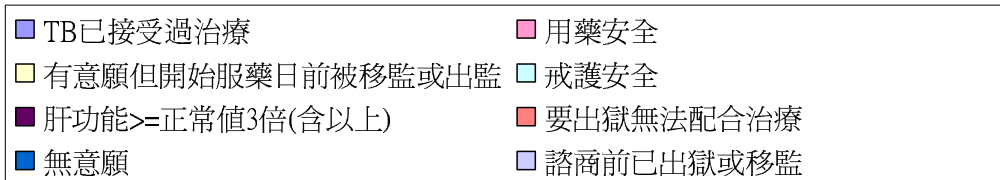
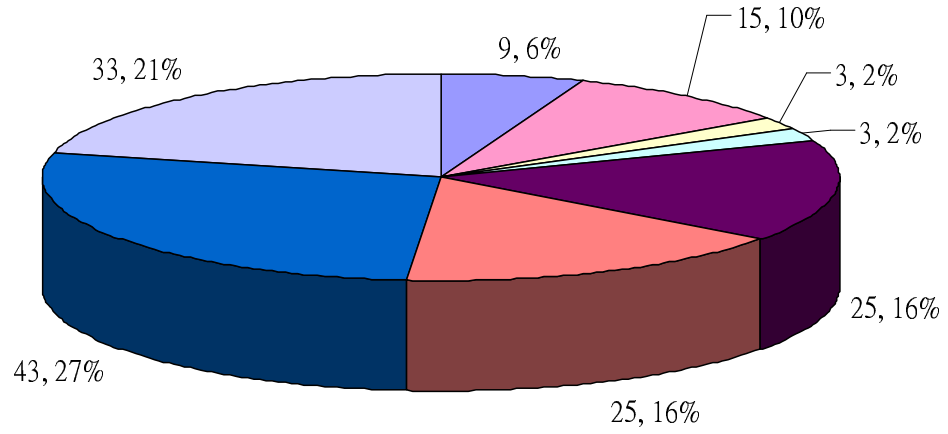
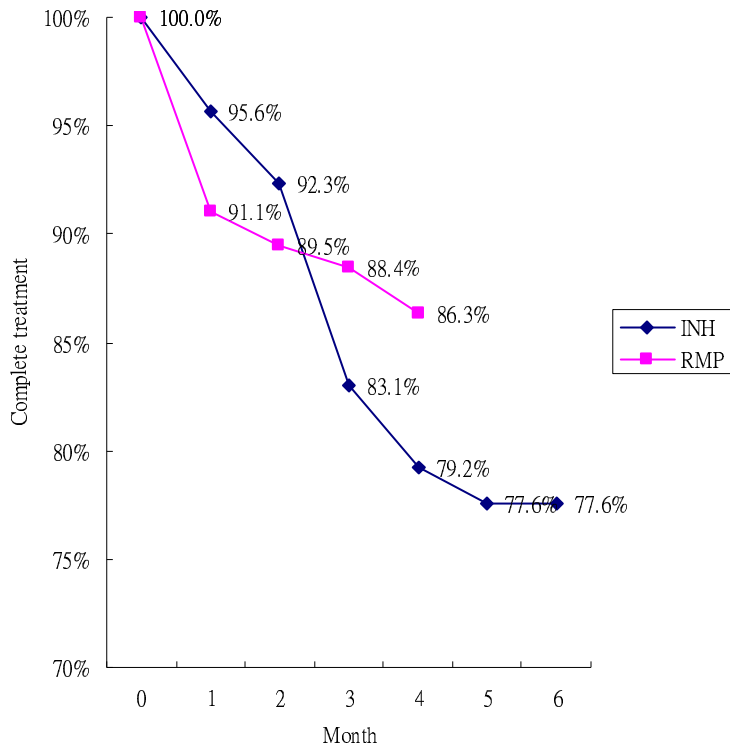


Figure 6. The comparison of completion rates of treatment within INH and RMP groups.



肆、討論

使用QFT-IT判斷出來的潛伏性感染的盛行率受年齡影響最大。20-29歲的盛行率約為10%，但60歲以上已達50%。如果依照此年齡別盛行率，套用在97年年中人口統計，則可推估出目前台灣成年人口男性約有28%為潛伏性感染者，但此一估計宜保守看待，因為入監的收容人所處的生長環境，以及入監後所遇到的狀況，仍難與一般社區完全相同。超過六十歲以上的人口的感染率，由監獄的資料顯示，應該是相當的高，但因為監獄中超過60歲以上的年齡分布較一般大眾分布來得年輕，故其負擔反較社區來得少。若使用本計劃中超過60歲以上的雙陽性率推算社區中60歲以上的狀況，超過六十歲以上的人口有1,239,094 潛伏性感染者；這群人目前以每十萬人超過300人發病的速度由潛伏性感染者再活化為活動性結核病人，一年最少超過7000位，確實與現在每年通報新案中有50%為65歲以上老人相符合，換算起來每年的發病率約0.6%。對於1955-1985年出生的世代，約有一半的人有兩個卡介苗疤痕，也意謂著有一半的人約在小學的年齡，接種過追加的卡介苗。從本次的結果顯示，卡介苗疤痕越多，則TST陽性率越高。使用10mm做臨界值，20-29歲的族群就已經有七成的陽性率，在這個接種超過兩次卡介苗的世代，使用TST是可能明顯高估了盛行率。過去如果只使用TST的結果來做診斷，因為TST受到年齡、有無卡介苗疤痕、以及接種過多少次卡介苗（越多次表示年齡越大還接種過）的影響，期待TST的結果可以單純地幫我們判斷潛伏性感染的盛行率，偽陽性的挑戰無法忽視。換個角度來看，由本計劃分析發現，即使在無疤的受試者，或在20-29歲的年齡層，TST陽性也高達7成，是否意謂著真正的盛行率，甚至比QFT-IT來得敏感性高，可能需要長期地追蹤日後發病的狀況才可得知，這也是目前在QFT-IT等血液測試10年來，所面臨被質疑敏感性可能不夠的挑戰。在新加坡的矯正機關中進行接觸者檢查時 (36)，第一次進行TST檢查，

$\geq 10\text{mm}$ 的佔65%，而剩下的35%中又有43%陽轉，表示即使沒有發生群突發，不論是在台灣或者新加坡都有超過六成五的收容人在TST使用下會被認為是陽性。此外，超過60歲以上，TST陽性率又回到7成，應為anergy加上此年齡層無疤比例達60%有關。結論是假設我們的卡介苗含蓋率在60歲以下如本計劃收案的分布狀況，則不宜使用QFT-IT來區分是否為潛伏性感染，而單使用TST，則會有過多不需要治療的病人被當作是病人。這樣的結果在有施打卡介苗的日本韓國都有類似的結果(37,38)。但在接種率低的國家，則TST與QFT所測的結果吻合度就相當高(39)。而卡介苗疤痕的數目，確實影響了TST陽性的比例，在本研究中清楚的呈現。而對於60歲以上雖然無疤比例很高，但因為anergy，到底是要取TST陽性的七成來治療還是以QFT-IT陽性的五成來治療，目前沒有定論。

使用 TST 與 QFT-IT 同時來篩檢潛伏性結核感染，主要是希望在 BCG 接種率極高的族群，可以增加特異性。但同時篩檢的成本相當高，光是 QFT 每人試劑就超過 1300 元，而實施 TST 雖然試劑本身一人只要 30 元，但需要有經驗的護士來執行及判讀。倘若為了減少成本而用序列檢定，來節省篩檢的預算，那麼先使用 TST 做第一道篩檢，以 10mm 作臨界值，會漏掉可能是陽性的 6%，但能減少全數 18%的人接受 QFT-IT 篩檢。若為了使需要做 QFT-IT 篩檢者變少，以 15mm 當作臨界值來進行第一道篩檢，減少全數 54%的人接受 QFT-IT 篩檢。但估計約有 34%個案會因為只做 TST，在同時篩檢時應為陽性，而在序列篩檢後，被認為是陰性。在成本和防治的考量下，可依資源的多寡來決定臨界值的使用，我們會建議能夠同時進行兩個檢查當然最好，但若先進行 TST，則建議使用 10mm 為臨界值，若為陽性再進行 QFT-IT，這麼一來陰性預測值夠高，又可以節省部份不必要做檢查的經費。此外，QFT-IT 雖較第二代 QFT-gold 更有效率（號稱將血液打進試管即開始作用），但因為仍需要兩個工作天完成檢查，且仍必須由有經驗及設備的實驗室進行 ELISA 的

步驟，因此若公衛需全面推動時，執行面上，時間及地點限制仍然要考量。疾管局因本計劃的初步結果，已於 99 年開始，在兩個城市進行前趨計劃，預計到 100 年底可提供田野適用的經驗給全國參考。

在 Menzies D. 等人在 847 位多中心，隨機臨床試驗中 (40)，得到九個月的 INH 組較四個月 RMP 組來得容易發生中度及重度肝炎，且最後整體完成率 (RMP: 78%, INH: 60%) 亦是 RMP 組比 INH 顯著地高。光是病人不願意繼續治療的比例在 RMP 組 15%，在 INH 組高達 27%，所以因為肝炎造成中度及重度肝炎者，RMP 組僅 1.7%，INH 組僅 4%，根本就微不足道了。故該研究結論是四個月 RMP 組比較安全，且中斷率低，有較佳的完成率。比較起來本計劃的完成率在兩組亦有顯著差異，但分別為 86.3% 和 77.2，此完成率較高除了 INH 治療一開始設計就是六個月外，同樣四個月的 RMP 處方，足足高出 Menzies D. 等人研究的 10% 以上。這跟我們的病人為收容人可能也有關係。

在 Menzies D. 等人的研究或在更久之前，香港的隨機臨床試驗中，雖然有足夠的樣本數來比較兩種 (香港則是四組)，治療完成率的差異，但並未有機會探討慢性肝炎帶原與治療中肝炎的關係 (29,40)。其餘的研究雖然有討論慢性肝炎帶原與治療中肝炎，但往往沒有兩種肝炎都夠高的族群可以同時被觀察它們與治療中肝炎的交互作用(41-44)。B 肝帶原者若有 HBeAg(+) 在越南移民的 INH 處方之 LTBI 治療中，可觀察到與沒有帶原者，發生肝炎的比例，有顯著的差異(43)。但在另一篇研究則沒有差別 (44)，故僅有的文獻沒有定論。由於本計劃當初的樣本數並未依此目的估計，而 B 肝帶原者確實較少，例如 B 肝帶原且併治療前基礎 GPT 異常者只有 2 位，是否因為樣本數不夠，以致於無法比較出差異，是需要考慮的。在靜脈藥癮者中，C 肝帶原者是否與治療中肝炎有關，也還在爭議，但他們常在帶原者比例太高，缺乏對照組的情況下，進行研究，以致於有 power 的問題(41,42)。其中一篇文獻認為應該是跟酒癮有關，而非 C 肝 (42)。在台灣，監獄有高比例的 C 肝帶原，在特定的

靜脈藥癮收容人，有時甚至可能高達 9 成或 100%。本計劃為避免治療不全造成抗藥性問題，一開始就排除掉刑期小於六個月者進行篩檢，許多靜脈藥癮者會因此次刑期太短而未能參加本計劃，故湊巧有適當的 C 肝帶原比例，增加 power。本研究雖不是一般社區 C 肝帶原盛行的狀況，但略可代表社區的 B 肝帶原情況。肝炎帶原者(C 肝帶原者，或 B C 肝共同帶原者)若合併治療前基礎 GPT 異常，與非帶原者且治療前基礎 GPT 正常者比較，相對危險性都達到統計上有意義的差異。未來在執行治療時，若有經費的限制時，至少 C 肝帶原者應該要按本計劃抽血的頻率進行抽血；倘若特定的族群，其肝炎帶原者比較偏高 (如：靜脈藥癮達 9 成)，則亦可選擇一律在治療中追蹤肝功能，不需去分辨是否為肝炎帶原者，反而可以把驗肝炎的經費省下來。

如果就服藥者總體意願來說，INH 顯然沒有比較不能被接受，除了肝功能上升及部份手腳麻以外，沒有什麼特別不舒服會造成停藥。無意願和出監則是兩組服藥者常見的中斷治療原因，在兩組比例相當，沒有統計上的差異。這個部份是未來在監獄推動潛伏性感染治療時，需要特別努力之處。以台北監獄為例，一個月進來的可以有 500 人次，移出去或假釋可達 400 人次。在未來實行時，勢必面臨治療銜接的問題，且分成監獄之間及監獄及公衛之間的銜接，進而促進完成治療率。

本計劃之入監篩檢問卷，為世界衛生組織之標準版問卷，可協助在資源較缺乏的情況下，提早找出 TB 個案，目的是要減少密集機構之 TB 傳播。但若是想提早發現潛伏性感染者，則必須如美國執行入監之 TST 或 QFT 等方式篩檢，其意義不同(14)。入監篩檢問卷若能與收容人自主通報與入監胸部 X 光篩檢一起進行，效果最佳(45)。問卷的方式雖然最便宜，但並不見得很可靠，需要前趨研究來將問卷實地於監獄執行後，與監獄的入監流程配合，以評估實際效果，進而改變內容及流程。由於收容人常很快就學習如何選擇”正

確”的答案，且必須要有訓練過的人員來問問卷，若只使用問卷則其陽性預測值偏低。本計劃就前趨研究的角度，先將標準版提供獄方使用，並觀察入監的流程和獄方實際要完成的事項。此標準版的內容與入監本來要完成的調查，有部份重覆，故將未重覆者，加入該監獄常規之入監調查文件中，減少不必要的表單。另外，在法務部的支持下，要求全國監獄開始使用。就計劃所在監獄的觀察，入監其他行政流程相當繁複，主要是驗明正身及確定入監時身體上的特徵等工作，獄方並沒有辦法將 TB 篩檢問卷由訓練過的人員執行外，只能使用集體作答的方式。故我們發現，新入監收容人 BMI<20 的項目，可將三個月內發病者提前找出來，但症狀篩檢的部份卻沒有明顯的功效，可能與詢問的場合與方式有關。而發現不正常的分數後，若缺乏隔離及加速驗痰或提早胸部 X 光篩檢，對於提早主動發現個案，避免傳播也不會有實值的幫助。此研究結果，將主動回饋法務部矯正司，建議增加監獄工作者的相關教育工作，使衛生科和戒護科都能了解入監篩檢的效果，以利配套措施的執行。

伍、結論與建議

本研究顯示出，合併 TST 與 QFT-IT 來選出需要潛伏性結核感染治療者，是可行的，但成本相對高。而治療的過程，如果按計劃中的步驟執行肝功能的監測，不論 INH 六個月或 RMP 四個月都相當安全。在有資源的情況下，部分監獄若已有入監 TB 篩檢流程建立，且感染控治落實的基本面，則可考慮在監獄利用 TST 與 QFT-IT 來執行潛伏性結核感染篩檢。使用 TST 再做 QFT-IT 來進行序列篩檢可能可以減少支出，本計劃推薦應以 10mm 作為序列篩檢之第一步，則僅 6% 的 QFT-IT 陽性會被漏掉。

對於監獄中入監結核病篩檢以及碰到疑似個案時的作為，在這個計劃中觀察到，新入監收容人若為 BMI<18.5 因其三個月內發病風險約為 BMI≥18.5 之 9 倍之多，建議應提供此類收容人外科口罩，並建議應密切觀察其相關發病症狀，應執行分流，儘速安排驗痰或安排胸部 X 光片檢查，而不是繼續關在一起等一個月一次的 X 光巡檢。而對於已驗痰之疑似個案，在尚未確診前，除了應該落實感染控制外，衛生科對於痰檢查結果的文件，以及處理，建議應與監獄外的公共衛生系統及醫療單位接軌，對於監獄風險管理會有幫助。

有關治療成果的部份，整體來說，不論是 INH 或 RMP，若按照流程篩檢肝功能及慢性肝炎帶原狀況，且對於病人的藥物交互作用經過醫師診治，治療本身是相當安全的。在治療過程中，肝炎導致不能治療完成的有 25 位，通通在 INH 組，RMP 組沒有觀察到這樣的狀況。而這個原因也造成三個月後，INH 組的完成率便落後於 RMP 組，RMP 組完成率較 INH 組高出 10% 以上。在治療過程中，影響完成率的最重要非醫療因素是意願和出監這個行為，其實他們都是意願的表現，在兩個治療組別的分布是相似沒有差異的。在 INH 組中發現，肝炎帶原者(C 肝帶原者，或 B C 肝共同帶原者)若合併治療前基礎 GPT 異常，與非帶原者且治療前基礎 GPT 正常者比較，相對危險性都達到

統計上有意義的差異。未來在執行治療時，若有經費的限制時，至少肝炎帶原者(C肝帶原者, 或 B C 肝共同帶原者)若合併治療前基礎 GPT 異常，應該要按本計劃抽血的頻率進行抽血。

陸、計畫重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

(1) 在非 HIV 的收容人中，約有兩成為潛伏性結核感染，年齡越大，感染率越高。

(2) 新入監若 BMI < 18.5，則其三個月內之發病率遠較 BMI ≥ 18.5 高九倍。

(3) RMP 四個月的治療，較 INH 六個月完成率高，但主要的差異在於 INH 組有較多肝功能異常造成的治療中斷。

(4) 不論 RMP 或 INH 組，非醫療之中斷原因以出監和無意願兩個原因，影響最大，且比例相似。

(5) 在台灣，C 型肝炎帶原者（或 B 型併 C 型肝炎帶原者）併治療前肝炎指數異常，在使用 INH 治療潛伏性結核感染時，會導致肝炎而永久停藥，進而影響治療完成率。此類病患治療若按規追蹤，亦無嚴重副作用產生。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

(1) 感染雖不等於發病，但一般的篩檢只能診斷發病。對於收容人來說，透過潛伏性結核感染的診斷，若有足夠的資源，可考慮接受潛伏性結核感染的治療外，也對萬一發病時的症狀，有充份的了解，並知道要早期就醫，提醒醫師協助診斷。

(2) 本計劃對於監獄的衛生科以及戒護科，提供正確的結核病知識外，也對於監獄內感染控制提出改善的方式。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

(1) 資源有限的情況下，TST 與 QFT 序列篩檢，可以減少檢驗支出；實務上，應用於非免疫不全者，可先以 TST 臨界值使用 10mm，再以 QFT 等血液檢查

方式來進行篩檢。

(2)新入監收容人，應按規接受入監問卷篩檢：依世界衛生組織監獄相關規定，立刻隔離疑似 TB 症狀者，並完成驗痰診斷等程序；BMI<20 之收容人，與其他原收容人分開監禁，並優先提供胸部 X 光檢查，在確知報告前，應提供口罩避免交叉感染。若篩檢資源尚未到位，至少可先針對 BMI < 18.5 新入監者，有以上積極作為，避免監獄內 TB 傳播之發生。

(3)監獄內的結核病管理可再經過標準化予以品質和感染控制的提升。

(4)由於發病率過低，目前尚未能計算成本效益，不建議在監獄積極推動結核潛伏感染治療，監獄是否已有入監 TB 篩檢流程建立，及感染控治落實的基本面是否運作良好，是現階段監獄行政管理的重點。

(5) C 肝帶原者(或 B 型併 C 型肝炎帶原者) 併治療前肝炎指數異常，接受治療期間，肝功能篩檢的頻次應與本計劃同或更多。

(6) 未來若有條件可提供篩檢及治療，則必須有出監者之相關配套，以幫助治療完成。

柒、參考文獻

1. 龔佩珍, 台灣人口密集地區機構結核病患追蹤列管情形~以長期照護機構與監獄為例, 95 年科技研究計劃
2. 法務部矯正機關 2003。URL: <http://www.crt.moj.gov.tw/index.asp>
3. Chiang CY, Hsu CJ, Hsu PK, Suo J, Lin TP. Pulmonary tuberculosis in the Taiwanese prison population. *J Formos Med Assoc* 2002; 101:537-541.
4. 台中監獄衛生科統計資料 2005
5. 張伍隆：法務部中區醫療專區設置計劃，法務部部內報告，2003
6. Shah SA, Mujeeb SA, Mirza A, Nabi KG, Siddiqui Q. Prevalence of pulmonary tuberculosis in Karachi juvenile jail, Pakistan. *East Mediterr Health J* 2003; 6: 667-674.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid assessment of tuberculosis in a large prison system-Botswana,2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:250-2.
8. Centers for Disease Control and Prevention.Tuberculosis transmission in multiple correctional facilities - Kansas, 2002-2003. *MMWR* 2004;53:734-8.
9. MacNeil JR, Lobato MN, Moore M. An unanswered health disparity: Tuberculosis among correctional inmates, 1993 through 2003.
10. *Am J Public Health* 2005;95:1800-5. Stern V. Problems in prisons worldwide, with a particular focus on Russia. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 953: 113-119
11. Kim S, Crittenden KS. Risk factors for tuberculosis among inmates: A retrospective analysis. *Public Health Nurs* 2005;22:108-118.
12. MacNeil JR, McRill C, Steinhauser G, Weisbuch JB, Williams E, Wilson ML. Jails, a neglected opportunity for tuberculosis prevention. *Am J Pre Med* 2005;28:225-8.
13. Bone A, Aertts A, Grzemska M et al., Tuberculosis control in prisons a manual for Programme Managers. World Health Organization 2001.
14. Prevention and Control of Tuberculosis in Correctional and Detention Facilities:

Recommendations from CDC. MMWR 2006;(RR-9):1-44

15. Taiwan Provincial Chronic Disease Control Bureau. Chronological Development of the Program, BCG vaccination. A review of the tuberculosis control program in Taiwan: 1949-1989. Taipei, Taiwan: Taiwan Provincial Chronic Disease Control Bureau, 1991: 4-37.
16. 索任, 黃菊. 性病防治通訊第 45 期:卡介苗預防接種工作回顧.
17. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M and FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
18. Yeh YP, Luh DL, Chang SH, Suo J, Chang HJ, Chen THH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacilli calmette-Guerin vaccination in Taiwan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;99: 509-16.
19. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49–55.
20. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361:1168–73.
21. Giovanni Ferrara G, Losi M, Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328–34.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Severe isoniazid-associated hepatitis-New York, 1991-1993. *MMWR Morbid Mortal Weekly Report* 1993;42(28)545-7.
23. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:443-447.

24. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year study from a public health tuberculosis clinic. *J Am Med Assoc* 1999;281:1014-8.
25. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immuno-competent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
26. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years follow-up for IUAT trail. *Bull WHO* 1982;60:555-64.
27. Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6):1-51.
28. Center for Disease Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection— United States, 2003. *MMWR* 2003; 52 (No. 31):735-9.
29. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Center, Madras, British Medical Research Council. A double blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
30. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154: 1473-1477. 43.
31. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1735-1738.
32. Chen CH, Yang PM, Huang GT, Lee HS, Sung JL, Sheu JC. Estimation of Seroprevalence of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Taiwan from a Large-scale Survey of Free Hepatitis Screening Participants. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(2):148–155.

33. Butler TG, Dolan KA, Ferson MJ, McGuinness LM, Brown PR and Robertson PW. Hepatitis B and C in New South Wales prisons: prevalence and risk factors. *MJA* 1997; 166: 127.
34. Maher L, Chant K, Jalaludin B, Sargent P. Risk behaviors and antibody hepatitis B and C prevalence among injecting drug users in south-western Sydney, Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Oct;19(10):1114-20.
35. 鄭舒倬.靜脈毒癮愛滋病毒感染者之特性分析.醫療人員愛滋病治療專業能力進階教育訓練課程. 2006/11/25, Taipei, Taiwan.
36. Chee CBE, Teleman MD, Boudville IC, Wang YT. Contact screening and latent TB infection treatment in Singapore correctional facilities. *Int J Tuberc Lung Dis* 9(11):1248–1252.
37. Nobuyuki Harada; Yutsuki Nakajima; Kazue Higuchi; Yukie Sekiya; Jim Rothel; Toru Mori. Screening for Tuberculosis Infection Using Whole-Blood Interferon-g and Mantoux Testing Among Japanese Healthcare Workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:442-448.
38. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 2005 Jun 8;293(22):2756-61.
39. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM Jr. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA.* 2005 Jun 8;293(22):2746-55.
40. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, Memish Z, Khan K, Gardam M, Hoepfner V, Benedetti A, Schwartzman K. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a

randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):689-97.

41. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1687–91.
42. Fernandez-Villar A, Sopena B, Vazquez R, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 293–8.
43. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1198–203.
44. McGlynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG, et al. Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am Rev Respir Dis* 1986; **134**: 666–8.
45. World Health Organization. Tuberculosis Control in Prisons. WHO/CDS/TB/2000.281

捌、附件

附件1 (TB01) 入獄咳嗽篩檢問卷調查

日期:/...../..... 身份証字號:姓名

生日:/...../.....

入獄日期:/...../..... 入此監獄日期:/...../.....

1. 症狀篩檢

	否	是
咳嗽超過兩週	0	2
有痰	0	2
過去三個月有體重減輕情況	0	1
最近食慾不振	0	1
胸痛或肋間痛	0	1

總分: (最多7分)

2. 是否有結核病: 是 否

3. 體重: 公斤 身高: 公分

(BMI: kg/m², 此為衛生科填寫)

4. 入監胸部 X 光片篩檢日期:/...../..... 陽性 陰性 尚未完成

三項中任一項皆達到收集痰液標準，為疑似肺結核 (A級)

1. 症狀篩檢分數 ≥ 5 ; 2. BMI < 20 ; 3. 入監胸部 X 光片異常。

若未達到收集痰液標準，可等待 X 光排程。

照護者簽名.....

附件 3 (TB03)

結核病潛伏性感染主動篩檢暨治療計劃問卷 I

收容人自填

日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 身份証字號: _____

單位 _____ 刑號 _____

姓名: _____ 生日: _____ 年 _____ 月 _____ 日 體重: _____ 公斤

(1)過去曾使用抗結核藥物而有不良反應? 是 否

(2)過去或目前有結核病並接受過完整治療? 是 否

(3)期滿日期 日期: _____ / _____ / _____

(4)預報假釋日期 日期: _____ / _____ / _____

本計劃以皮膚結核菌素測試及抽血 QFT-IT 替您檢測是否已感染結核病，檢驗結果若為陽性反應，可進一步接受胸部 X 光及抽血檢查來評估加入治療的可能性。此項檢查及後續治療由本計劃負擔費用。

我要參加結核病潛伏性感染主動篩檢暨治療計劃

簽名 _____

附件 4 (TB04)

結核病潛伏性感染主動篩檢暨治療計劃檢查表 II

日期: / / 姓名: _____

單位 _____ 刑號 _____

- (1) X光結果是否有疑似結核病灶 是: 轉介完成 否
- (2) AST, ALT > 正常值上限之 3 倍; bilirubin > 正常值上限之 2 倍
是 否
- (3) AST, ALT > 1.25~3 倍正常值上限; bilirubin > 正常值 1~2 倍上升 是
否
- (4) platelets < 150 k/mm³ 是 否
- (5) 目前有使用抗癲癇藥物, 安眠藥, 抗凝血劑(Warfarin)
是 否
- (6) 是否有糖尿病、愛滋病、肝腎衰竭或者營養不良、酒癮, 需添加維他病
B6 是 否
- (7) HBsAg () anti-HCV Ab ()
- (8) 未來應服刑小於 2 年 是 否
- (7) 其他任何原因, 經判斷考慮對受試者不利, 故排除治療
是 (即將移監 一年內出獄 其它_____)
否

子計畫 2.北台灣地區醫師臨床治療及結合診療指引其差異性之研究

中文摘要

目的

肺結核仍然是目前全世界成年人的主要死因之一：大約三分之一曾被感染過肺結核菌，被感染者中只有10% 會發病，因此全球超過八億的人口得到活性肺結核病且將近兩億人口因肺結核而死亡(WHO, 2003)。肺結核盛行在發展中的國家，最近在一些人類免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus (HIV)) 感染盛行的國家亦逐漸成為一個重要的問題。結核病的致死率在抹片陽性位未治療的病人約為50到80%，在接受治療的病人可以降至30%，若是在接受”都治計劃”(directly observed therapy, DOT) 的病人甚至可以降至5%。1994 年，世界衛生組織訂定都治(DOTS: Directly Observed Treatment, Short-course) 是對抗結核病重要的防治策略。都治的方法可以對抗病人的不合作並且建立整合的公衛、醫療防治體系，WHO 2007 年統計年報顯示時至西元2005 年，全世界已有187 個世界衛生組織的會員國採用，全世界採用都治地區涵蓋89%的人口，全球都治的平均成功率可達84%。

台灣自2006 年 4 月 1 日開始推展都治計畫，初期該計畫主要對象為每一位痰抹片陽性的病人，於2007年起逐漸擴展至痰培養陽性的病人及服藥順從性不佳的高危險群，至今分析都治計畫病人12個月完治成功率為75%，仍低於WHO 設定的目標85%。為何有此結果，可能與結核病診斷時機及是否依照適當治療的指引治療，病人服藥的順從性及結核病防治策略有關。目前結核病在國內屬於須通報之傳染性疾病，疾病管制局出版的「台灣結核的診斷與治療指引」其中詳列建議的標準治療策略，疾病管制局也有定期病歷甄審討論會，討論診斷疑義病例及對臨床醫師是否依照治療指引作治療則有個別建議。

研究方法

本計劃希望以兩年時間整理北台灣一個直轄市及一個縣其結核病歷甄審討論會之資料，分析臨床醫師未依照診療指引作治療之原因，重開個案提到病審，診斷疑義病例與確定診斷和排除診斷者，在臨床上的差異。從回顧病人的病史及臨床表現，期望對於病例的追蹤建立參考準則，可有效早一步發現結核病之病例。而詳盡的流行病學資料及結論可提供未來訂定結核病防治計畫之策略的參考。

主要發現

本研究第二年的研究對象北台灣一個縣 96,97 年病審人數本次預計應該收案 354 人，但由於個案管理卡遺失 69 人，佔應收案人差之 20%，最後只有 285 人收案，70 歲以上的老年人佔了 53% 以上，多為高齡病人，男性女性比例為 2:1，提病審的行政區域別來看，其中以板橋市 27 人最多，其次是新莊市 25 人，這些行政區所涵蓋是台北縣人口密集度較高之人口所在區域，診療專科醫師之科別來看，主要還是胸腔內科為大宗，被提出病審之醫療院所，以醫學中心為主，病人粗死亡率高達 13.3%，依審查結果來看，其中第 10 項繼續治療病人佔最多有 81 人，而其中有 8 人死亡，佔所有死亡 38 人中最，經過多變相回歸分析，探討病人銷案原因之影響因子，年齡仍然是影響預後很強的因素，雖然提病審時間差及病患有不符合診療指引建議之情行者不會影響死亡，但是可能是受有高達 20% 病患無法收案而影響結果。

結論及建議事項

結論

年齡越大之病患，其預後越差。

建議事項

欲改善結核病醫療品質，必須由下列三點著手：

1. 針對病患個人醫療資料應於妥善控管
2. 如何有效進行病審會議流程
3. 針對臨床診治醫師之繼續教育及落實專家建議事項

關鍵詞：結核，醫師臨床治療，治療指引，差異性。

Abstract

We conducted a retrospective study to evaluate the variability of physician clinical practice regarding the tuberculosis (TB) treatment guideline in an county in Northern Taiwan. During the two-year periods from 2007 to 2008, there are a total of 285 cases identified from the TB case discussion committee. The mean age of study populations is 57.1 years old of whom 40% of them are older than 65 years. The gender ratio of male to female is 2 to 1. There are one-fourth of patients are followed up at only one referral medical center. The crude mortality of these patients is 13.3% that is much higher than the general population acquiring TB infections.

We conducted a multivariate logistic regression analysis with the patient survival and completeness of TB treatment, respectively, as the main outcomes in two models. The major independent variables in the models are age, gender, the conclusion of TB case discussion committee, time elapse between the disease diagnosis and case discussion in the committee. The results show that age is the strongest predictor for patient survival. Other variables such as time delayed for case discussion in the committee and the fulfillment with the TB treatment guideline are not the determinants for patient survival. Unfortunately, the results of analysis are biased by the missing patient data in 25% of cases most of them cannot be retrieved from current case management system.

In summary, according to the findings from our study this year, we suggest the followings to improve the quality of TB patient management:

- (1) The importance of effective case management in terms of education and responsibility of data management for the personnels responsible for the case surveillance

- (2) How to improve the effectiveness of TB case discussion committee
- (3) The importance of physician continued medical education to solidify the content of TB treatment guideline into the clinical practice.

Keywords : Tuberculosis, physician clinical practice, treatment guideline, variability

壹、前言

結核病對人類健康的威脅

肺結核仍然是目前全世界成年人的主要死因之一：大約三分之一曾被感染過肺結核菌，超過八億的人口得到有活性肺結核病且將近兩億人口因肺結核而死亡，全球每秒鐘有一人新感染結核菌，每年約有 1%人口新感染結核菌，這些已受到感染的人，終其一生都有 5~10%的發病機會。每年全球約有 9 百萬新病人，而現有結核病人總數高達 1,620 萬。結核病的病人數占全球所有患病數的 2.5%，如果不能有效加強全球的結核病防治工作，估計在 2000 年到 2020 年間將有 10 億人新增受到結核菌感染，2 億人發病，3,500 萬人死於結核病。

肺結核之致病機轉

肺結核是一個藉由空氣高度傳染性的疾病，其本身是生長緩慢格蘭氏陽性嗜氧桿菌狀的耐酸菌；其細胞壁含有豐富的脂質，藉此細菌可以存活在巨噬細胞中，且藉由這一層屏障也以防止藥物進入細菌中。人類是肺結核菌的原始宿主，其感染是利用約 1~5 微米含有肺結核菌為核心的氣霧化顆粒散播出去。當氣霧化顆粒被吸入體內後，結核菌進入遠端的小氣管及肺泡，接著被肺泡巨噬細胞所吞噬，然後會引起一連串的反應，或者把結核菌封鎖起來避免進一步的感染，或者進一步造成感染形成進行性初發性結核病。會形成進行性初發性結核病的危險因子包括感染的時間、年紀、宿主的免疫力；一個新感染的小孩其一輩子得到結核病的機率約略為 10%。

結核病對台灣防治體系的考驗

在我國結核病屬法定傳染病，依據衛生署的統計資料顯示：民國九十一年在台灣因結核病死亡人數達 1277 人，為所有法定傳染病中死亡人數最多；民國九十年通報人數為 18,889 人，新發現個案為 14,486 人，每十萬人口發生率為 64.84；民國九十一年通報人數更達約 25,242 人，亦為法定傳染病中通報

人數最多的傳染病。近幾年來，台灣地區結核病的發生率，也仍然居高不下。對於任何結核病防治體系的缺失，我們都必須檢討、研擬相關的公共衛生及預防政策。雖然醫院已建立很好之院內感染個案監控系統與群突發之調查和控制能力，但是仍然有延誤治療之情形。在台灣，結核病人高死亡率的的原因可能為：(1) 治療結果被錯誤歸類，(2) 很多患者是老年人，(3) 很多患者合併有其他疾病。其中錯誤歸類一直是一個相當重要的課題：只有一半的患者有細菌學上的證實，有部份被歸類為結核病人者，可能不是真的結核病人；相對的，少數一開始被歸類為結核病人者，可能因臨床症狀之不明顯或影像上表現之模擬兩可，而被誤歸類為非結核病患者。這些病人都對整個醫療防疫造成了不小的負荷，這是個重要的議題，需要謹慎檢討。結核病診斷與治療延遲之情形，在醫療機構延遲往往長於病人延遲。強化醫療機構診斷結核病之品質與能力具有迫切性。醫師必需具有高警覺性，及早驗痰才能及早正確地診斷結核病。

醫師醫療行為與結核診療指引之差異

依照一項由疾管局防疫醫師針對108位痰塗抹片陽性病人的肺結核治療處方與劑量的情況研究顯示，有14.8% (16位)個案獲得非標準處方的治療，有4.6% (5 位)個案的處方對每日一次劑量予以分割為多次劑量；而有28.7% (31位)個案的處方藥品中，至少有一項不是標準的劑量，究其原因，影響成功治療的因素，可包括疾病嚴重度、結核病診斷及適當治療的品質、病人服藥的順從性及結核病控制策略的品質。都治計畫的施行可以改善病人服藥的順服性，增進治療的成功率，並降低復發及產生抗藥性的機率。一些常犯的錯誤需進一步尋求解決之道。Fluoroquinolones 是安全且容易被接受的，所以在某些國家較易被濫用在結核病人的治療，相對的也增加了*Mycobacterium tuberculosis* 的抗藥性，進而導致對治療多重抗藥性結核病人失敗機率的增加，有些醫師對治療的不確定性，會使其不願遵循結核治療指引的建議，了

解台灣現行臨床醫師對痰塗抹片陽性病人的肺結核治療處方與劑量的情況，並與台灣疾病管制局出版的「結核的診斷與治療指引(第二版)」中所列的標準化治療處方加以比較是重要的議題，政府主管部門期藉由增加都治計畫涵蓋率的策略，而要提昇此策略的效益，優先要做的即是確認對於個案接受治療的處方是國際上所認可的，且處方內各項藥品的劑量是遵循國際的建議標準的

本計畫對結核病感染管制策略的影響

若依目前台灣的醫療資源與醫療水準看來，幾乎所有的新診斷結核病患者，若能接受適當的治療，應該都可以痊癒。而臨床醫師未依照治療指引作治療的也對於這些病人的後續處置造成很大的影響。由於診斷疑義病例後再確診之結核病患其實也是結核病防疫的一個盲點，因此如何從回顧病人的病史及臨床表現，建立對於後續照顧及追蹤此類病人之準則，可有效防止進一步傳播擴散而且早認開始治療。而本計畫的流行病學資料及結論可提供未來訂定結核病防治計畫中疑似病例排除診斷之後續追蹤處理的參考。

貳、材料與方法

回溯性研究

分析醫師未依照治療指引(治療疑義病例)作治療其主要原因之分析建立完整結核治療疑義病例之結核病患者的資料庫，以進一步研究分析國人結核病之臨床表現以及特殊族群之結核易感性。

1.由縣衛生局病歷甄審討論會提出討論之病例選定研究對象：

資料庫選出 96~97 年中內由全國各醫療院所通報出結核疑似或確定案例，由於政府目前強制各醫療院所必須將臨床疑似或確定案例正在服用抗結核藥物的病人，都必須通報，因此從這份資料所獲得病案數應是包含較廣的確定，疑似案例，或是非典型結核分枝桿菌感染。

2.確認研究對象：

分析比對這些個案是否為治療疑義病例, 診斷疑義病例, 重開個案。

3.進行相關病歷回顧：

(1) 對於篩選出的病人，藉由疾病管制局取得病人第一次及後續診斷治療之臨床資料，做有系統的病歷回顧與整理。由事先設計好的格式，從病人基本資料性別、年齡、有無慢性疾病，一開始臨床的表現等(含 X 光、臨床症狀、痰液檢查、實驗室檢查)做有系統的紀錄，同時追蹤病人病程，記錄其治療中的預後。目前選定的臨床評估的結核感染表現有：

- ①臨床表現-有生命徵象、呼吸道症狀。
- ②影像醫學檢查-胸部 X 光，如果有斷層掃描，及其他相關部位影像檢查。
- ③理學檢查-聽診.....等相關部分。
- ④實驗室檢查-動脈血氧、血液白血球血紅素、生化檢查等。
- ⑤病人慢性疾病部分。
- ⑥影響病人免疫力的因素。
- ⑦痰液檢查：特別強調痰抹片檢查發現。

病歷查詢者，會經過事前訓練，以確定其 interpersonal/ intrapersonal 效度，在資料庫建立過程中，會有專人再次確認輸入資料是否無誤，以計算無誤率。

- (2) 同時進行臨床醫師對結核感染的敏感性調查。由病歷記載上，了解臨床醫師排除診斷原因為何。
- (3) 決定延遲處置的時間計算，醫療機構之結核病診斷與治療之延遲之時間及因素分析研究，掌握結核病診斷與治療延遲之情形，並分析造成診斷與治療延遲之危險因子。整體延遲包含：
 - ① 醫療延遲：由住院到病歷記載疑似結核感染或採送痰液送痰塗片檢查。
 - ② 診斷延遲：由送檢查痰液檢查到痰塗片陽性或培養為肺結核之時間。
 - ③ 治療延遲：由痰塗片陽性或培養出肺結核細菌到開始使用抗結核藥物治療。

經由以上①②③來計算病人延遲處置之時間，作為將來品質改善的參考

4.完整的結核病資料庫:

研究各種臨床表現的特異性及致病機轉的第一步，就是必須要有疾病資料庫。包括病人的基本資料、過去病史、家族史、可能暴露地點、暴露時間、發病時間、症狀、影像學檢查、臨床檢驗、結核菌檢查、治療經過與治療反應、以及抗結核藥物的副作用

5.多變項統計迴歸分析，建立結核風險評估量表經由上述病歷回顧所收集的資料，先進行單變相分析，而後篩選出可能的決定因素，再進行多變項分析，期望日後可能依此量表進行監測及前驅性研究。

6.分析病人預後：

經由病人疾病過程所呈現的臨床變相，及其預後如是否住院，死亡情形，

在肺結核完治方面，及相關併發症，利用 Cox 對比涉險模式(Cox proportional hazards model)分析定病人預後的決定因子。

參、結果

本次預計應該收案 354 人，但由於個案管理卡遺失 69 人，佔應收案人差之 20%，最後只有 285 人收案

1. 96 年病審人數為 158 人

-死亡數共 28 人.完治 123 人,未接受治療 1.失落 5 人.拒絕治療 1 人.

2. 97 年病審人數為 127 人

-死亡人數共 10 人.完治 114 人拒絕治療 1 人.中斷治療 2 人

粗死亡率 38/285 (13.3%)

3. 病審個案流行病學資料

(1) 年齡層為

0-10	2 人	51-60	53 人
11-20	9 人	61-70	32 人
21-30	25 人	71-80	53 人
31-40	25 人	81-90	35 人
41-50	47 人	91-100	4 人

平均 57.1 歲

(2) 性別比例：

96.97 年度男性共 195 人. 女性共 90 人.

(3) 病審原因：

共 9 項、但常見病審原因為 8 項、以治療疑義人數為最多約 153 人佔總人數的 53.6%、在治療疑義這一項中最後病人死亡人數約 12 人、佔死亡人數約 31.5%、其次為診斷疑義約 54 人佔總人數的 18.9%、最後病人死亡人數約 5 人、佔死亡人數約 13.1%、重開案 46 人、佔總人數的 16%、最後病人死亡人數約 5、佔死亡人數約 13.1%、在治療方式改變

這一項中約 9 人、佔總數的 3.1%、最死亡人數 4 亡約 1%、副作用 7 人佔總人數約 2.4%副作用這一項中最後病人死亡人數 3 人、佔死亡人數 7.8%、其他選項這一項中 7、佔總人數的 2.4%、其他原因這一項中最後病人死亡人數約 2 人. 佔死亡人數約 5.2%、在死亡個案這一項中約 6 人. 佔總人數的 2.1%. 最後死亡人數約 6 人、佔死亡人數約 15.7%、申請二線藥、強制隔離、回覆單遺失都約 1 人、佔總人數的 0.3%、申請二線藥、強制隔離、最後死亡人數約 0 人、佔死亡人數約 0%、回覆單遺失最後死亡人數約 1 人、佔死亡人數約 2.6%。

詳細情形如下表：

病審原因	N = 285(%)	死亡人數 N=38(%)
1. 重開案	46(16)	5(13.1)
2. 死亡個案	6(2.1)	6(15.7)
3. 治療方式改變	9 (3.1)	4(1)
4. 申請二線藥	1 (0.3)	0(0)
5.強制隔離	1(0.3)	0(0)
6. 診斷疑義	54(18.9)	5(13.1)
7. 治療疑義	153(53.6)	12(31.5)

8. 副作用	7 (2.4)	3(7.8)
9. 其他	7(2.4)	2(5.2)
99.無回覆單	1(0.3)	1(2.6)

(4) 審查結果：

依原因分析有18項、以繼續治療結果人數為最多約81人、佔總人數的28.4%、在繼續治療這一項中最後病人死亡人數約8人、佔死亡人數約21%、其次為停抗結核治療人數為58人、佔總人數的20.3%在停抗結核治療這一項中最後病人死亡人數約0人、佔死亡人數約0%、同意開案人數為31人、佔總人數的10.8%在同意開案這一項中最後病人死亡人數約2人、佔死亡人數約5.2%、等痰下次再審人數為27人、佔總人數的9.4%、在等痰下次再審這一項中最後病人死亡人數約6人、佔死亡人數約15.7%、確定診斷人數為20人、佔總人數的7%、在確定診斷這一項中最後病人死亡人數約6人、佔死亡人數約15.7%、用藥劑量增修人數為14人、佔總人數的4.9%、在用藥劑量增修這一項中最後病人死亡人數約1人、佔死亡人數約2.6%、用藥劑量增修人數為14人、佔總人數的4.9%、在用藥劑量增修這一項中最後病人死亡人數約3人、佔死亡人數約7.8%、其他原因人數為15人、佔總人數的5.2%其他原因這一項中最後病人死亡人數約2人、佔死亡人數約5.2%、病情延長住院人數為12、佔總人數的4.2%、在病情延長住院這一項中最後病人死亡人數約1人、佔死亡人數約2.6%、非TB死亡人數為2人、佔總人數的0.7%、在確定非TB死亡這一項中最後病人死亡人數約2人、佔死亡人數約5.2%、確定TB死亡人數為2人、佔總人數的0.7%、在確定TB死亡這一項中最後病人死亡人數約2人、佔死亡人數

約5.2%、MDR初次治療3人、佔總人數的1%、在MDR初次治療這一項中最後病人死亡人數約0人、佔死亡人數約0%、改chronic case人數為1人、佔總人數的0.3%、在改chronic case這一項中最後病人死亡人數約1人、佔死亡人數約2.6%、再同意2線治療及同意強制人數為1人、佔總人數的0.3%、在病情延長住院這一項中最後病人死亡人數約1人、佔死亡人數約2.6%。

詳細情形如下表：

審查結果	n=285(%)	死亡人數	審查結果	n=285(%)	死亡人數
2.同意開案	31(10.8)	2(5.2)	11.同意二線藥	1(0.3)	0(0)
3.等痰,下次再審	27(9.4)	6(15.7)	14.用藥種類增修	14(4.9)	3(7.8)
4.確定診斷	20 (7.0)	6(15.7)	15.用劑量增修	14(4.9)	1 (2.6)
5.確定 TB 死亡	2(0.7)	2(5.2)	16.停抗結核治療	58(20.3)	0(0)
6.確定非 TB 死亡	5(1.7)	5(13.1)	17.病情延長住院	12(4.2)	1 (2.6)
7.MDR 初次治療	3(1)	0(0)	18.其他原因	15(5.2)	1(2.6)
9.改 chronic case	1(0.3)	1(2.6)	99.無回覆單	1(0.3)	1(2.6)

10.繼續治療	81(28.4)	8(21)			
---------	----------	-------	--	--	--

4. 依提出病審行政區域：

八里 3 人	永和 8 人	淡水 6 人
三芝 2 人	石門 2 人	深坑 4 人
三重 12 人	石碇 1 人	新店 7 人
三峽 14 人	汐止 30 人	新莊 25 人
土城 25 人	坪林 1 人	瑞芳 10 人
中和 20 人	林口 5 人	萬里 3 人
五股 17 人	板橋 27 人	樹林 12 人
平溪 2 人	泰山 10 人	雙溪 6 人
蘆洲 17 人	鶯歌 16 人	

5. 個管本遺失區域部份：

八里 1 本	五股 1 本	金山 1 本	蘆洲 2 本
三重 4 本	永和 10 本	淡水 1 本	
三峽 2 本	汐止 1 本	新店 2 本	
土城 3 本	林口 1 本	新莊 8 本	
中和 7 本	板橋 23 本	萬里 2 本	

6、病審個案之診療醫師：

(1) 次專科別：

一般內科:21	一般外科:3 人	過敏免疫:2 人
小兒科:4 人	心臟內科:8 人	急診醫學:11 人
腸胃科:4 人	家醫:7 人	胸腔內科:151 人
胸腔外科:6 人	骨科:3 人	免疫:2 人
腎臟科:9 人	感染:25 人	泌尿:2 人

(2) 依被提病審醫療場所別：

教學醫院	地區性醫院	診所
三總 12 人	西園醫院 2 人	土城衛生所 1 人
仁愛 6 人	防癆協會第一胸腔病防治所 13 人	中和衛生所 1 人
中山 2 人	宏仁醫院 2 人	深坑衛生所 1 人
台大 8 人	敏盛醫院 2 人	新莊衛生所 1 人
長庚 70 人	新泰醫院 4 人	萬里衛生所 1 人
北榮 24 人	瑞方曠工醫院 1 人	蘆洲衛生所 1 人
北醫 1 人	署桃 1 人	土城看守所 1 人
振興 2 人	聖保祿修女醫院 4 人	明揚診所 1 人
馬偕 18 人	嘉義基督教醫院 1 人	
亞東 25 人	壠新醫院 1 人	
萬芳醫院 2 人		
國泰 15 人		
新光 8 人		
慈濟 13 人		

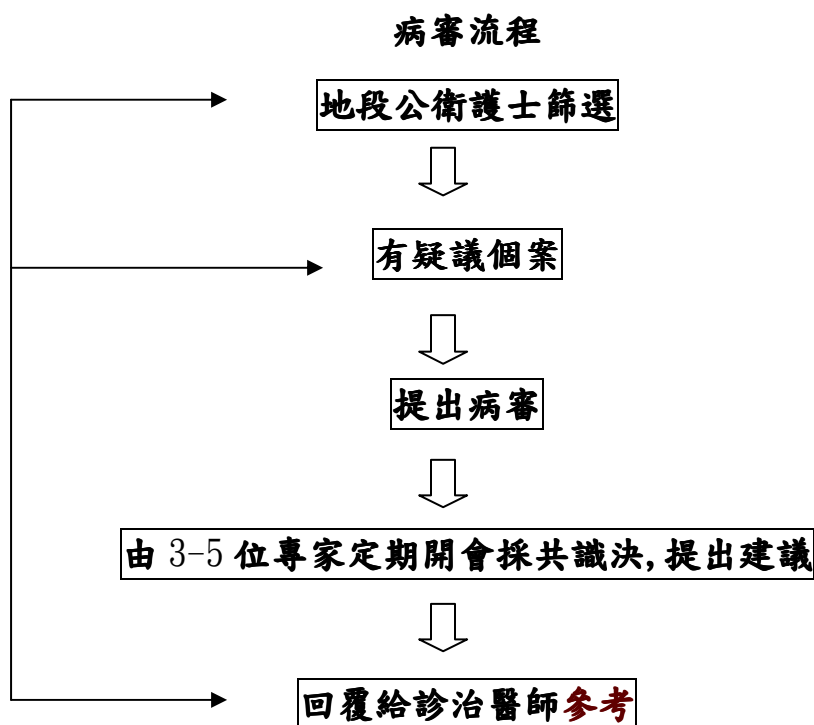
台安 2 人		
忠孝醫院 5 人		
和平 25 人		
中興醫院 2 人		
耕莘 7 人		
和信 2 人		
關渡 2 人		
恩主公 14 人		
台北縣立醫院 1 人		

7、依北市與北縣特性比較

台北市	台北縣
總人數 280 人	總人數 285 人
平均年齡約 60.7 歲	平均年齡約 57.1 歲
男性多於女性 189>91	男性多於女性 195>90
粗死亡率 38/280 (13.6%)	粗死亡率 38/285 (13.3%)
個管卡管理方式為集中管理	個管卡管理方式為分散管理
個管卡完整性較強	個管卡完整性較弱
以診治專科醫師之科別仍以胸腔科 為多數.感染科次之	以診治專科醫師之科別仍以胸腔科 為多數.感染科次之

8、病人預後之相關性多變相分析：

1、病審流程圖：



根據病審流程圖，我們可以歸納病人預後可能與

- (1) 本人本身特性、流性病學特徵有關。
- (2) 提出並審與診斷時間差。
- (3) 審查結果(即是否符合指引之情形)。
- (4) 醫師回覆是否同意病審結果 (即是否有修正依照指引建議在做治療)。

2、依據這些原因分析、我們將：

①、審查結果：重新歸類為兩大類

a.與診療指引有關的審查結果

(10) 繼續治療

(11) 同意 2 線藥申請

(14) 用藥種類增修

(15) 可用劑量增修

b、其餘審查結果、歸為一類

②、提出病審時間差：

由於地段公衛護士篩選個案、至提出病審有一段時間差、而這一段時間差之長短，可能就會影響病人接受到不符合指引建議之治療，病人接受到不符合指引建議之治療，也就會影響到病人預後，因此我們以月為單位，將每一個病人之病審時間差計算出來。

③、病審年代別：

由於這次研究包含 2007. 2008 年之族群，因素在多變相分析上，將這兩個年別族群之差別一併考慮進去。

④、我們這個研究是想探討病人之相關預後，因此在預後分成兩大類，

一類是是否完成治療，一類是死亡與否。

a、將銷案原因分成是否完成治療：

(1) 完治，(2) 其他完治，分成一組，其餘合併成一組。

以病人最終追蹤方式完成是否為死亡作區分

3、(1) 多變項迴歸分析(模式一)

銷案原因 = β_0 + 審查結果 + Age + Sex + year group + 病審時間差 + 醫師回覆

	O.R	p value
審查結果	0.883 (0.459~1.458)	
年齡*	1.024 (1.007~1.042)	
性別	1.307 (0.620~2.755)	
醫師回覆		

病審時間差	1.078 (0.732~1.588)	
	0.992 (0.963~1.022)	

3、(2) 多變項迴歸分析(模式二)

病患是否死亡 = β_0 + 審查結果 + Age + Sex + year group + 病審時間差 + 醫師回覆

	O.R	p value
審查結果	1.201 (0.554~2.601)	
年齡*	1.040 (1.017~1.064)	
性別	1.669 (0.670~4.157)	
醫師回覆	1.775 (0.195~16.18)	
病審時間差	0.998 (0.968~1.029)	

肆、討論

(一)、就行政區域管理單位來看

1. 本次預計應該收案 354 人，但由於個案管理卡遺失 69 人，佔應收案人差之 20%，造成再後續資料分析上產生干擾因素最大的原因之一。
2. 依照病審提出區域來看.大多是以人口居住區域人數多之行政區域提出的個案較多。其中以板橋最多，其次是汐止，再來是土城。
3. 由本年度審閱病審資料發現對於結核個案資料之追蹤管理，有以下幾點提出檢討：
 - (1) 由個案管理卡遺失較多的單位，依序為板橋（23 本），永和（10 本），新莊（8 本），中和（7 本），也是提出病審個案較多的行政區域，到底是業務量過大或是管理負責人員更換過於頻繁所致，必須加以檢討。
 - (2) 遺失個管卡為 96 年, 97 年之個案，並不是年代久遠之個案，但是在借閱過程得知遺失個案卡負責單位並無定期查核資料完整性，也無從對於遺失之個管卡作行政管理檢討。
 - (3) 當我們在做病歷審閱時，發現每個行政區域負責結核業務之人員似乎更換頻繁，不但無法及時進入狀況，對於前任或之前人員所掌握的業務內容比較生疏，無法有一致性的延續。

(二)、就流行病學資料來看

- 1、本研究的對象平均年齡、雖為 57.1 歲，但實際上落在 65 歲以上的老年人佔了 43.5 % 以上，因此本研究族群病人，為一般結核病常見的族群。
- 2、本研究病人男性女性比例為 2:1，有一部份原因，這是病審個案，是經過篩選之後的病人，因此性別比例會有如此區別。
- 3、以診治專科醫師之科別來看，主要還是胸腔內科為大宗 151 人，其次是

感染科 25 人，這是符合目前結核病患以肺部結核病人為主要，之後仍可以進一步探討，是否病患被提出病審都是集中在少數診治專科醫師身上，則就必須探討是醫師個人專業知識之差異或是醫師病人來源之不同。

4、就病患就診之醫療院所來看，被提出病審之醫療院所，是以醫學中心長庚醫院 (70 人) 佔了 25 % ，其餘為地區醫院，這大抵是反映了目前台北縣病患就醫之傾向及結核防治體系改組後，目前醫療現況。

5、本研究結果病患粗死亡率高達 13.3%，這是相當高的比率，一般工業化國家各案死亡率至少都低於 10%，因此從我們病人預後之情形、的確值得我們投注更多心力，改善這類病人的臨床照護。

6、以提病審之‘審查結果’來看，其中第 10 項繼續治療病人佔最多有 81 人，而其中有 8 人死亡，佔所有死亡 38 人中最多，這是符合我們所預期與診療指引有關的最多病人族群。

(三)、我們進行多變相迴歸分析，依模式一” 探討病人銷案原因” 之影響因子，我們將病人年齡、性別、審查時間差、醫師回覆及審查結果（是否指引有關）作迴歸分析，依統計結果來看：

1.年齡仍然是影響愈後很強的因素，年齡每增加一歲，病人有 2.4% 容易發生不符合指引之情形，這個現象可能與病患服藥順從性，病人比較易產生藥物副作用及有較多慢性疾病有關。

2.病審時間差會影響病患是否接受符合指引之治療，可能解釋為臨床上有診療疑義，是特別是與指引有關部份，通常是需要一段時間確認，因此一旦決定提出已經過了一段時間，很可惜本年度研究沒有發現其為完治決定因子。

(四)多變相迴歸分析模式二，我們希望探討病患最終之預後（死亡與否）與

一些決定因素之間的關係，因此我們將病人年齡、性別、病審時間差、及醫師回覆，放入分析由結果看：

1. 年齡是很強決定死亡預後因素($p=0.001$)，依年齡增加一歲，病人會增加 4.0% 死亡率，也是符合一般看法，年紀越是增加越是免疫力不足，也容易因為藥物副作用產生順從性問題，終究產生不佳預後。
 2. 審查結果，若是不符合診療指引建議者，很可惜本年度研究沒有發現其為存活決定因子，可能是受有高達 20% 病患無法收案而影響結果。
- (五). 本研究有一些限制，如疾病死亡原因是否為 TB 相關或是因為其他急症，慢性病死亡無法釐清，可能對於結論產生誤差。

伍、結論與建議

(一) 結論

年齡越大之病患，其預後越差

(二) 建議

欲改善結核病醫療品質，必須由下列三點著手：

1. 針對病患個人醫療資料應於妥善控管
 2. 如何有效進行病審會議流程
 3. 針對臨床診治醫師之繼續教育及落實專家建議事項
-
1. 目前縣市政府有關結核病個案資料應明訂管理流程，如本次研究台北縣衛生所之分區各自管理模式，容易造成資料遺失，也缺乏機制去定期檢視個案資料是否完整保存。
 2. 能夠由疾管局與各縣市政府，將病審內容及醫師回覆內容回饋給病審專家，形成共識，也可了解目前一般醫師診療現況。
 3. 於病審會議專家審查所發現的診療缺失，可回饋給各相關醫學會於其舉辦繼續教育中列為重點，同時藉由病歷抽審及行政程序，監測及改善醫師診療行為。

陸、重要研究成果及具體建議

1.計畫之新發現或新發明

本研究第二年的研究對象北台灣一個縣 96,97 年病審人數本次預計應該收案 354 人，但由於個案管理卡遺失 69 人，佔應收案人差之 20%，最後只有 285 人收案，70 歲以上的老年人佔了 53% 以上，多為高齡病人，男性女性比例為 2:1，提病審的行政區域別來看，其中以板橋市 27 人最多，其次是新莊市 25 人，這些行政區所涵蓋是台北縣人口密集度較高之人口所在區域，診療專科醫師之科別來看，主要還是胸腔內科為大宗，被提出病審之醫療院所，以醫學中心為主，病人粗死亡率高達 13.3%，依審查結果來看，其中第 10 項繼續治療病人佔最多有 81 人，而其中有 8 人死亡，佔所有死亡 38 人中最多，經過多變相回歸分析，探討病人銷案原因之影響因子，年齡仍然是影響預後很強的因素，經過多變相回歸分析，探討病人銷案原因之影響因子，年齡仍然是影響預後很強的因素，雖然提病審時間差及病患有不符合診療指引建議之情行者不會影響死亡，但是可能是受有高達 20% 病患無法收案而影響結果。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

年齡越大之病患，其預後越差。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

欲改善結核病醫療品質，必須由下列三點著手：

1. 針對病患個人醫療資料應於妥善控管
2. 如何有效進行病審會議流程

3. 針對臨床診治醫師之繼續教育及落實專家建議事項

柒、參考文獻

- (1) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349).
- (2) Center for Disease Control, Department of Health, Executive, Yuan, Taiwan. Tuberculosis annual report, 2005 Taiwan. (accessed June 26, 2006 at: <http://www.cdc.gov.tw>)
- (3) Hsueh PR, Liu YC, Liu CY, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Infect* 2006;52:77-85.
- (4) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, *et al.* Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359–1374.
- (5) Ashba JK, and Boyce JM. Undiagnosed tuberculosis in a general hospital. *Chest* 1972;61:447-451.
- (6) Page MI, and Lunn JS. Experience with tuberculosis in a public teaching hospital. *AM J Med* 1984;77:667-670.
- (7) Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *Chest* 1985;87:770–774.
- (8) Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA* 1996;276:1223–1228.
- (9) Leung EC, Leung CC, Tam CM. Delayed presentation and treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2007 Jun;13:221-7.
- (10) Hsu CB, Lo HY, Lee CY, *et al.* Preliminary Overview of Taiwan's DOTS Operation Experience and Results. *Taiwan Epidemiology Bulletin*. in press

- (11) Treatment of Tuberculosis. In: Taiwan Guideline on TB Diagnosis and Treatment. 2nd ed. Taipei, Centers for Disease Control, Taiwan
- (12) Pei-Chun Chan, Chien Bang Hsu, Hui-Chen Lin, Min-Nan Hung¹, Yung-Chao Lei¹, Hsiao-Wei Yang, Chin-Hui Yang, Yu-Lun Liu, Wei-Ju Su, Sung-Hsi Wei, Kwei-Feng Wang, Angela S. Huang. The Deviation from Standardized Treatment Regimen in 108 Randomly Selected Smear-positive Tuberculosis. Taiwan Epidemiology Bulletin, 2008 March 25, vol 24, 204-211.
- (13) 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: 603–662.
- (14) Bozeman L, Burman W, Metchock B, et al; Tuberculosis Trials Consortium. Fluoroquinolone susceptibility among Mycobacterium tuberculosis isolates from the United States and Canada. Clin Infect Dis. 2005;40:386-91

子計畫 3. 愛滋病感染者結核病潛在性感染主動篩檢暨治療及長期追蹤計劃

中文摘要

目的

愛滋病毒(HIV)感染者因為免疫力較差，故其得到結核菌感染後較容易發病。根據文獻資料，HIV 感染者感染結核病後，其發病的機率遠大於非 HIV 感染者，在非 HIV 感染者得到結核感染後，終生有 10% 的機會發病，但在 HIV 感染者其每年約有 7-10% 的機會發病，因此 HIV 感染者是結核病的高危險群。在 WHO 與美國 CDC 均建議要主動對 HIV 感染者篩檢結核病感染，並且治療其結核病潛伏性感染。根據國外的文獻顯示，經由篩檢加上 INH 治療可以有效的降低 HIV 感染者發生活動性肺結核(42%)與死亡的危險性(6%)。

方法

本計劃提供知情同意的 HIV 感染者(三家指定醫院門診病人與收容人)，傳統的皮膚結核菌素測試及 T-SPOT.TB 進行篩檢，兩者皆陽性，為治療潛伏性感染的目標族群。期間給予九個月的 INH 300mg 藥物治療，比較其安全性及完成率。民國 97 年至 99 年間，將追蹤皮膚結核菌素測試、T-SPOT.TB 若單一陽性，三年中結核發病率如何。對於同為兩者皆陽性個案，有無接受治療，可進行至少兩年的世代追蹤，進行完成治療與否之成效評估。

結果

自 97 年起至 99 年，一共收案 997 位 HIV 感染者，其平均年齡為 36.3 歲(20.0~81.7 歲)，男性佔 88.3%。有 943 位(93.3%)HIV 感染者完成 TST 檢查及判讀，TST 陽性率為 24.8%。而接受 T-SPOT.TB 檢驗個案中有 67 人(6.7%)結果未能判讀，其餘結果陽性率為 12.8%。同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種

檢查者共 879 人，檢查雙陽性的個案有 75 人(8.5%)。兩項測試的 kappa 統計量數為 0.32，表現的一致性只能算中等。以 CD4 淋巴球數目分層比較時，可以發現僅在 CD4<200 之感染者，T-SPOT.TB 陽性率高於 TST 陽性率，其餘組別均是 TST 陽性率高於 T-SPOT.TB 陽性率。TST 檢查陽性率與 CD4 淋巴球數目增加呈正比，達到統計學上顯著相關。以年齡層分布來看，T-SPOT.TB 陽性與雙陽性比例均隨年齡增加呈正比，呈現統計學上顯著相關，TST 陽性則無此現象。

在 75 位雙陽性個案與 159 位 TST 單陽性個案中，一共有 84 位(36%) HIV 感染受試者接受 INH 治療，包括 39 位(52%)雙陽個案與 45 位(28%) TST 單陽性個案。截至 2010-10-30 日止，72 人(85.7%)已完成服藥，5 人(6.0%)服藥中，有 7 人(8.3%)因副作用或其他原因永久停藥，其中僅有 1 人是因為發生急性肝炎停藥個案本身為 C 型肝炎感染者，經過兩次停藥復藥流程肝功能人無法回復，故永久停藥，其餘個案之停藥與副作用均無相關。若以肝功能變化量來看，有 9 人發生急性肝炎(肝功能超過 5 倍者)(11.4%)，其中 7 人為單獨 C 型肝炎感染者，1 人為合併 B、C 型肝炎感染者，另一人是皆無感染者。執行成果顯示每日使用 INH 300mg 九個月可以有很好的完成率，嚴重至須停藥之副作用很少見，但在在合併 C 型肝炎感染的病人，其肝功能異常的比例較高，顯示此治療在要在此族群推廣時，其定期追蹤頻率(尤其在前 3 個月)可能較頻繁一些，但是，整體而言，IPT 之安全性還不錯。

本計劃另一部分目的在於追蹤個案 TB 發病情況，結果顯示對於 TST 與 T-SPOT.TB 檢驗均陽性之 HIV 感染者，未服用 IPT 治療者其結核病發生率顯著高於服藥者，且已達到統計學上有意義之差異。但對於單一陽性者，即 TST 單陽或 T-SPOT.TB 單陽者，因均無個案發病，故需更長的追蹤時間才能看到差異。

結論

使用 TST 與 T-SPOT.TB 來篩檢潛伏性結核感染，各有其優缺點。二者均有可能漏失一些病人，所以根據此二檢查的一致性比較結果及不同的族群特性，設計不同的篩檢步驟，可以達到節省篩檢的預算，並達到最大的保護效果，目前建議針對一般 HIV 感染者，使用系列檢定法，即先以 TST 篩檢，針對陽性者再進一步以 T-SPOT.TB 來評估潛伏性結核感染，可能是較符合成本效益的方式。而針對發病風險較高的族群，如 CD4<200 的 HIV 感染者與年齡大於等於 40 歲以上的 HIV 感染者，可以考慮僅使用 T-SPOT.TB 來做篩檢，減少部份成本支出。對於診斷有潛伏性結核感染的 HIV 感染者，應該建議給予 INH 300mg 九個月的治療，可以有效降低結合併發病率。此治療再 HIV 感染者的安全性還不錯，但在合併 C 型肝炎感染的族群，追蹤肝功能的頻率要增加。

中文關鍵詞(至少三個)：潛伏性結核感染，結核菌素皮膚測試，T-SPOT.TB 檢驗，HIV

Abstract

Objectives

Human immunodeficiency virus(HIV) infection increases the risk of developing tuberculosis(TB) through activating latent infections and accelerating the progression. According to the literature review, the annual incidence of TB reactivation of HIV-infected persons is 7-10%, significant higher than HIV-infected persons which only had 10% risk during lifetime. It is well established that isoniazid(INH) preventive therapy(IPT) significantly reduces the risk of active disease in patients with latent tuberculosis infection(LTBI). Evidence from observational studies and clinical trials suggests that prophylaxis with INH reduces the risk of tuberculosis in tuberculin skin test (TST) positive subjects with HIV infection by 42% and reduced mortality by 6%. Both WHO and US CDC recommend active LTBI screening and INH preventive therapy for HIV-infected persons.

Methods

Both tuberculin skin test (TST with RT23 2TU PPD) and interferone gamma release assay (T-SPOT.TB) were provided to HIV-infected individuals (in out patient clinic of three HIV designated hospitals and inmates of Taipei Prison) who were capable to sign informed consent. Treatment for LTBI with INH 300mg of 9 months was provided to target cases who had positive results for both tests. The aim of clinical trials was to compare safety and completion rate IPT. Three year TB incidence will be followed for those with single positive result of TST and T-SPOT.TB during year 2008-2010. Two year TB incidence will be followed for those with double positive result of TST and T-SPOT.TB, and to compare the efficacy of LTBI treatment.

Results

A total of 997 subjects were enrolled. The mean age was 36.3 years (range 20.0-81.7) and 88.37% were males. There were 943 (93.3%) enrollees had valid TST results and the positive rate was 24.8%. Besides 67 patients(6.7%) had indeterminate T-SPOT.TB results, the positive rate among others was 12.8%. There were 75 participants both tests were positive and the overall double positivity rate is 8.5%. The kappa statistic of the two tests is 0.32 and the agreement is around median only.

We therefore explored the data by stratification by CD4 cell count into 4 groups: <200, 200-349, 350-499, and ≥ 500 cells /mm³. The proportion of positive TST was significantly related to increased CD4 counts, the other two tests didn't show such correlation. The proportion of positive T-SPOT.TB and double positive rate was significantly related to increased age, but TST didn't show the same correlation.

Among 75 double positive and 159 TST-positive participants, a total of 84HIV-infected individuals started LTBI treatment, included 39(52%) double positive patients and 45(28%) TST - positive patients. By the end of October 2010, there were 72 patients(85.7%) had complete IPT and 5 patients still on treatment. There were 7 patients(8.3%) interrupted the treatment permanently, only one of them stopped IPT due to abnormal liver function. The overall acute hepatitis rate among patients received IPT was 11.4%, and hepatitis C infection is the most common co-morbidity. There were significant higher TB incidence rate among double positive patients without IPT in compared to double positive patients with IPT.

Conclusion

Using TST and T-SPOT.TB test to diagnose LTBI in HIV-infected individuals each has advantages and disadvantages. According to our study result, serial testing method which use TST screening first then confirmed by T-SPOT.TB is more cost-effective for HIV-infected individuals. As to some high risk groups such as CD4 lymphocyte count less than 200 or age over 40 years old, we recommend direct use T-SPOT.TB screening to achieve the best protection. The safety and completion rate of IPT in HIV-infected patients is good and should be promoted, although frequent liver function follow up in patients coinfecting with hepatitis C was recommended.

Keyword: latent tuberculosis infection, tuberculin skin test, T-SPOT.TB, HIV

壹、前言

目前國內的結核病防治以十年減半為目標，積極推動都治策略及結核病實驗室品管及多重抗藥性病患專案照顧。對於結核病潛在性感染(Latent tuberculosis infection, LTBI)主動篩檢暨治療，礙於傳統診斷工具，如皮膚結核菌素測試(Tuberculin skin test, TST)，特異性有待加強；而新發展的診斷工具，如 QFT-gold，敏感性仍待確認，缺乏不同年齡層治療的風險評估以及長期服藥之配套都治計劃，目前並沒有積極的政策介入。在十年減半的目標下，結核病高危險群的潛在性感染主動篩檢暨治療工作，將成為未來計劃執行的重點，以期減少發病病人的母數，降低發病率，使目標十年減半更可能達成。

本子計劃選定之高危險群為愛滋病毒(HIV)感染者。根據文獻資料，HIV 感染者感染結核病後，其發病的機率遠大於非 HIV 感染者，在非 HIV 感染者得到結核感染後，終生有 10% 的機會發病，但在 HIV 感染者其每年約有 7-10% 的機會發病(1)。HIV 感染者因為免疫力較差，故其得到結核菌感染後較容易發病(2)，亦較容易得到新的結核菌感染(3)。因此 HIV 感染者是結核病的高危險群。在 WHO 與美國 CDC 均建議要主動對 HIV 感染者篩檢結核病感染(4)。此外，結核病感染會加速愛滋病的病程，一篇病例研究報告中選取免疫程度相同的 HIV 感染者，合併活動性結核病感染者有較高的機會發生伺機性感染，且存活率較差(5)。根據台灣疾病管制局的統計資料，2004 年結核病新感染個案(15-49 歲族群)中，HIV 感染者佔 2%，但是 HIV 感染者發生結核病感染的盛行率為 10%(6)。根據愛滋病指定醫院的臨床病例統計資料中，HIV 感染者發生結核病感染的比例甚至可高達 24.6%(7)。在一些文獻中發現，HIV 感染者合併結核病人對高效能抗愛滋病毒治療的反應與非結核感染者相同(8,9)。但是合併治療時會遇到兩個難題：第一是病人常會發生免疫重建症候群(Immune Reconstitution Disease)，臨床上會有發燒、淋巴節腫大等症狀，嚴重

時甚至可能引起死亡(10)，此症候群常會造成臨床治療上極大的困擾。另一個難題是主要抗結核藥物中的 rifampicin 會與大部分的抗 HIV 藥物交互作用，rifampicin 會降低抗病毒藥物的血中濃度，造成 HIV 治療失敗(11,12)。因此，雖然對 HIV 病人來說，結核病並不一定會影響其存活率，但是會造成治療上的困難。

靜脈藥癮者亦是罹患結核病的高危險族群(13)，根據 Reichman 1979 年的研究，藥癮者發生結核病的機會是非藥癮者的 2 到 6 倍(14)。而其他研究則顯示 HIV 感染會增加藥癮者發生活動性結核病的機率，甚至可高達 13 倍(15,16)。我國的累計 HIV 感染人數自 2004 年起急遽增加，主要肇因於靜脈藥癮族群共用針頭感染。根據危險因子分析發現，經此途徑感染的累計病人數已佔所有感染者之 29.7%，僅次於男性間同性性行為(35.5%)與異性間性行為(27.5%)。靜脈藥癮加上愛滋病毒感染的現象，對本國結核病的流行病學將會造成一定的影響。

一般建議對 LTBI 的診斷方式為結核菌素皮膚試驗(TST)，其最大缺點為其組成成份含各種分枝桿菌或是其它非相關的細菌蛋白質成份在內。若是曾經受到非結核分枝桿菌的感染，或是曾經接受以 *M. bovis* 來源之卡介苗(Bacille Calmette-Guerin, BCG)疫苗注射者，在 PPD 皮內注射後仍會引發免疫紅腫反應，產生的免疫反應有些甚至於比感染結核分枝桿菌者還要明顯，造成診斷上之誤判。此外，PPD 特異性差，大約有 10-25%的結核病人不會對 PPD 產生免疫反應，在 HIV 感染者偽陰性的機會更大(17,18)。台灣自 1965 年開始實行新生兒卡介苗之施打，一年級或六年級學童皮膚結核菌素測試陰性即追加的政策，直到 1997 年中才全面停止(19)。換言之，1939~1985 年出生的世代除了自然感染外，皆有可能在小學六年級接種或追加卡介苗。而在幼童以外的年齡接種或追加卡介苗，可能會對結核菌素測驗之判讀造成偽陽性的影響

(20)。而在基隆社區大規模的結核菌素測驗篩檢則顯示，即使在六年級接種卡介苗的世代，超過 30 歲後，其結核菌素測驗結果若使用 15mm 當作陽性，卡介苗對結核菌素測驗的影響就不顯著(21)。鄭舒倬醫師針對醫院內醫護人員(結核病高暴露群)的篩檢報告，估計其成年工作人員 PPD 陽性比率約為 56%(22)。在本研究收案的 HIV 感染者，應為現今 20 歲以上的族群偏多，若單用結核菌素測驗陽性來分辨病人是否曾受到結核菌感染，恐怕並不能真正找到值得治療的病人。

目前我們也可依據人體針對結核菌主動產生免疫的原理，利用結核菌特有的抗原刺激釋放細胞激素，尤其是丙型干擾素(γ -interferon)，來診斷潛伏感染。而其中 ESAT-6 與 CFP-10 抗原是目前最廣為大家使用來診斷是否有潛伏結核分支桿菌的主要抗原。美國食品藥物管理局於 2004 年通過 QFT 試劑可用於診斷潛伏性結核病患，QFT 試劑目前已發展到第三代，而 QFT 試劑第二代產品開始 QFT-gold，即因使用與 BCG 不交互影響的 ESAT-6 與 CFP-10 抗原，因而不受卡介苗的影響(23)。從 2000 年開始在歐洲使用的 TSPOT-TB 則同樣以 ESAT-6 與 CFP-10 抗原來刺激分離的單核球，再以 ELISPOT 的方式測量丙型干擾素的量的方式，作為診斷潛伏性結核病患的工具(24)。這兩年的研究顯示在免疫力低下的族群(如 HIV 感染者)，TSPOT-TB 的敏感度要比 QFT-gold 要好一些，相關的文獻仍陸續發表中(25,26)。本研究中針對 HIV 感染者，同時使用傳統的皮膚結核菌素測試與 TSOPT-TB 進行檢查。兩種檢查工具的結果都有其限制，所以同時進行，並以兩種不同篩檢方式同時陽性為收案治療的優先對象。

台灣在 LTBI 主動篩檢暨治療的經驗較少，在高危險族群中，以曝露於成人結核病之幼童接觸者接受篩檢暨治療的臨床經驗較多，因其年紀較小，不易有肝炎神經炎等副作用，亦無需維他命 B6 等補給，但目前仍未有文章發

表。在成人方面的篩檢暨治療的臨床經驗就更少。治療過程中，不常遇到但較為嚴重的副作用為肝毒性(27)。INH 相關的肝毒性隨年齡增加，小於 35 歲為 0%，一般超過 50 歲則可能達到 2.3%。但一個七年追蹤的研究報告顯示，這個比例其實是更低的 (28)。我國愛滋病毒感染者最常見的年齡層在 20~39 歲間，相對來說危險性較低。根據國外的文獻顯示，每日使用 INH 300mg 六至九個月已經是治療潛在性感染的標準處方 (29,30)，約可減低 25-92% 的病患進展成活動性結核病，若服從性夠好，甚至可達 90% (31)。四個月的單獨 rifampin 600mg 治療是另一種被建議的治療方式(32)，但是對於已經開始或可能需要使用抗病毒藥物的 HIV 感染者，此藥物會有交互作用而無法使用，必須改用 rifabutin，且臨床上副作用較大，故使用此方式治療 HIV 感染者的相關文獻較少。另一方式為 rifampin 與 pyrazinamide 共同使用兩個月的處方，在治療潛伏性感染雖然有較佳的服從性(因為時間只要兩個月)，但發現有過高的肝毒性甚至造成死亡，故美國 CDC 已經不建議使用(33)。根據一篇綜合分析的結論，各個處方的有效性並無差異，但是使用 rifampin 的短期處方，病人較易因副作用而停藥(34)。

經由篩檢早期診斷出 HIV 感染者的 LTBI，儘早治療不但可以降低發病率，亦可減少其傳播結核菌的危險。根據一篇綜合 7 個病例對照研究的國外文獻顯示，使用 INAH 治療可以有效的降低 HIV 感染者發生活動性肺結核(42%) 與死亡的危險性(6%)，RR 各為 0.58 [95%信賴區間, 0.43-0.80] 與 0.94 (95% CI, 0.83-1.07) (35)。對於 HIV 感染者 TST 陽性者(即併有 LTBI 時)，預防性治療效果更為顯著。根據國外一研究於結核病低盛行率地區發現，未治療者發生率為 1.6/100 人年，而有治療者無人發病，其相對危險性高達 25 倍(RR=25, 95% CI=11-57)(36)。而在海地(結核病高盛行率地區)的個案對照研究中發現，針對未治療者的結核病發生率為 10 例/100 人年相對於有治療者 1.7 例 /100

人年(37)。

本計劃主要是經由兩種不同篩檢方式來診斷 LTBI，若單一陽性，則觀察其三年後的預後以作為將來公衛在決定是否可使用單一篩檢工具時的參考證據；而針對任兩者皆陽性者，進行前瞻性個案對照研究，治療組以 INAH 300mg 九個月進行臨床試驗，而拒絕治療者作為對照組，來比較治療潛在性感染的毒性、安全性及可能完成性。其中，是否有肝炎、以及 INH 是否會增加抗病毒藥物相關的肝毒性，本計劃將提供醫療機構執行時安全性及有效性的證據。對於有無接受結核病潛在性感染之預防性治療，進行至少三年以上的個案對照之追蹤，進行治療之成效評估。本計劃因為臨床試驗，計劃中為保護受試者安全，會進行多次肝功能檢查；雖然美國 CDC 已建議，潛在性感染治療前應完成肝功能篩檢合格，即可進行潛在性感染治療。過程依臨床症狀決定是否要再進行肝功能檢查即可，不建議常規監測。肝功能篩檢頻率將可提供潛在性感染治療期間，最低篩檢次數的證據，供臨床參考，以及減少公務預算之浪費。

貳、材料與方法

2.1 研究設計

本計劃為比較兩大類 LTBI 檢驗工具，皮膚結核菌素測試及 TSPOT-TB，診斷 HIV 感染者 LTBI 之長期追蹤，以及使用 isonazid 300mg 進行 9 個月治療之臨床試驗(phase 3)。本計劃的 primary endpoints 為藥物毒性、受試者順從性。本計劃的 secondary endpoints 為兩大類 LTBI 檢驗若結果不同時，受試者在追蹤期間活動性結核病之發生率；以及兩大類 LTBI 檢驗若結果相同病患接受藥物治療，在追蹤期間成本效益分析。

2.2 研究地點

- 1) 台北醫學院附設醫院、台北市立聯合醫院疾管院區與仁愛院區與衛生署桃園醫院 HIV 感染者。台北醫學院附設醫院於民國 95 年申請成為愛滋病指定醫院，目前定期追蹤之 HIV 感染者約為 200 人。台北市立聯合醫院的兩個院區每月門診定期追蹤之 HIV 感染者各約有 100 人與 800 人。衛生署桃園醫院定期追蹤之 HIV 感染者約為 200 人。
- 2) 台北監獄位於龜山鄉，收容員額為 2705 人，是一長期收容男子監獄，收容對象重刑及普通累、再犯監，收容十年以上有期徒刑受刑人為原則，並兼收外籍受刑人及受戒治人以及其他各類受刑人。目前收容人為 4500 人左右，每個月，約有 300 人不等之收容人新入監。本監獄設有門診（週一至週日，一天兩到三節時段皆有醫師駐診），其中防疫業務以龜山鄉衛生所之醫師駐診為主，協助疑似病人診斷、通報、以及痰抹片陰性病患之治療。目前收容之 HIV 感染者約為 200 人，其 HIV 相關治療由台北醫學院附設醫院與衛生署桃園醫院定期派人入監支援。

3)桃園女子監獄位於龍潭鄉，收容員額為 1027 人，目前收容之 HIV 感染者約為 100 人，其 HIV 相關治療由衛生署桃園醫院定期派人入監支援。

2.3 個案之評估

1. 門診定期追蹤之 HIV 感染者須先排除已發生結核病感染者(過去或現在仍服藥者)，經由醫師診察是否有發燒或呼吸道相關症狀，有症狀者應進行 X 光片篩檢，異常發現者須進一步驗痰三套；無症狀者需確定有 3 個月內之 X 光，排除為活動性結核病者始納入。
2. 監獄收容人中之 HIV 感染者之評估流程，請參照監獄子計畫所述。
 - 1) 新收容人入監一律利用問卷進行標準化的症狀篩檢 (參照監獄子計畫附件 1)，若達到收集痰液標準，則進入疑似病人的程序；若未達到收集痰液標準，可等待原 X 光排程 (約 2 週一次)。若 X 光報告異常，則同樣進入疑似病人的程序。
 - 2) 疑似收容人應立即提供手術口罩，待完成驗痰三套及 X 光片篩檢確定兩者皆陰性才不需配帶口罩。再由衛生局確認過去是否通報為結核個案。
 - 3) HIV 病毒染確診，且認無結核病通報紀錄，且排除為活動性結核病者始納入。

2.4 研究對象

兩大類 LTBI 檢驗 (皮膚結核菌素測試及 TSPOT-TB) 診斷 (2.5.1 流程)

不論年齡，凡本人有能力簽署知情同意書者。

使用 isonazid 300mg x 9 月進行 open label 臨床試驗 (2.5.2)

凡有皮膚結核菌素測試 (0.1 ml RT23 2TU PPD)呈陽性 (陽性定義依照第二版診治指引所規定，HIV(+)者以 5mm 判為陽性)；合併 T-SPOT TB 陽性之 HIV 感染者優先納入，且本人有能力簽署知情同意書。

2.4.1 受試者收案、面談及知情同意書

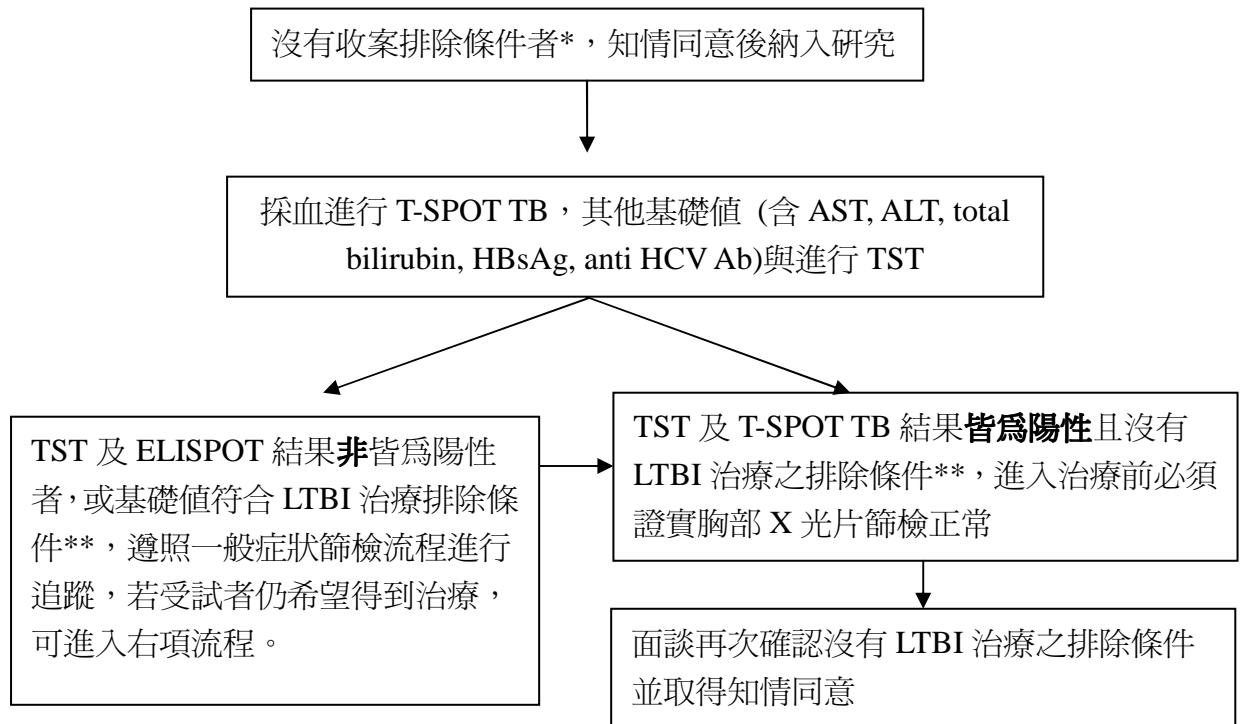
1. 由研究護士 (或愛滋病個案管理師)向個案解釋本計劃執行內容及實施的情形，調查是否有意願參加本計劃，如果願意受試則簽署知情同意書。
2. 監獄部分併入監獄子計畫，製作影片解釋本計劃執行內容及實施的情形，並透過獄方衛生科健康照護者向全監獄播放後，調查收容人是否有意願參加本計劃，獄方協助確認收容人沒有符合收案排除條件，如果願意受試則簽署知情同意書。
3. 研究護士(或愛滋病個案管理師)將會對受試者說明整個計畫內容，並且在面談結束前問問題以確定個案了解加入研究的利弊(例如藥物副作用及治療潛在性結核感染的成功率)、如果個案答應加入研究陸續會發生的事情(如定期抽血監測肝功能)，以及如果不想繼續待在研究計劃中，該如何退出。研究護士(或愛滋病個案管理師)判斷個案是否的確知情同意，且有能力決定加入。若有疑慮可與計劃主持人或楊靖慧醫師討論。本計劃不對研究受試者提供金錢，僅提供相關檢查及治療，以及處理治療產生之副作用。該同意書將編列流水號保留至整個計劃結束。

2.4.2 文件記錄及基本檢驗值取得

若個案沒有收案排除條件，且願意加入研究並取得知情同意書後，編列流水號，此文件由監獄衛生科健康照護者收納至衛生科管理卡或由愛滋個案管理師建檔保存。若符合收案條件則進入 2.5.1 的流程，進行抽血基本實驗值取得，包括 LTBI 診斷(TST 及 T-SPOT TB)，肝功能(LFTs 含 AST, ALT, total bilirubin)，肝炎指標(HBsAg 與 anti HCV Ab，若病人已有此二者之陽性報告則免抽)。此外，病人三個月內之免疫狀況(CD4/CD8)、HIV 病毒量檢驗報告，服用抗病毒藥物之情形與藥物種類，其他預防伺機性感染藥物之服用情形。診斷結果取得後，TST 陽性且 T-SPOT TB 結果為陽性者，且其餘基本檢驗值均未符合 LTBI 治療排除條件，監獄收容人會進一步進行胸部 X 光片篩檢。若 X 光片亦排除有疑似活動性結核病灶，且沒有 LTBI 治療排除條件，則研究護士或主持人依面談決定是否未有 LTBI 治療之排除條件。若皆符合則成為臨床試驗受試者(2.5.2)。

2.5 研究方法

2.5.1 HIV 感染者做潛伏性結核感染的血液採檢流程圖



*收案排除條件: (1)過去使用 INH 有不良反應，(2)活動性結核或已知發生過結核病感染者，(3)無法溝通，(4)任何情形，無法或不願簽署知情同意書 (5)監獄 HIV 陽性收容人因獄方安全考量或一年內有出獄計畫

- **LTBI 治療排除條件:
- LFTs 中之 AST, ALT > 正常值上限之 3 倍; bilirubin > 正常值上限之 2 倍
 - platelets < 150 k/mm³
 - 其他任何原因，經由研究者判斷考慮對受試者不利，故終止治療
 - 活動性結核或過去曾確診為結核病個案

2.5.2 HIV 感染者九個月 isonazid 處方之前瞻性個案對照研究

納入 open label 臨床試驗之受試者，予以衛教並說明預防性治療的實施方式與優缺點，依據病人意願選擇加入或不加入預防性治療。加入者除愛滋病追蹤治療外，另外給予 INAH 300mg 九個月的治療，之後再繼續愛滋病治療及追蹤，預定追蹤 2 年。

選擇接受 LTBI 治療之 HIV 感染者，若已開始服用 HAART 者則繼續服用藥物。若未服 HAART 者，CD4>350 /mL 者直接進入預防性治療組；CD4<250 /mL 者建議先開始 HAART 治療兩個月後，再開始進入預防性治療組，以免於治療中 CD4 下降而需開始使用 HAART 時，肝毒性的原因不易區分。如果未服藥組在持續預防性治療期間，因 CD4 下降或其他因素需要開始 HAART，則應在預防性治療兩個月後才開始，而 HAART 服藥兩個月內之肝功能變化將歸因於 HAART。

完成 LTBI 治療之時限：每日 INH 300mg X 270 劑---在 12 個月內完成 270 劑，即算完成；若有小於兩週未服藥，繼續完成即可；若有大於兩週未服藥，則重新計算 270 劑。本研究可接受重新治療到三次。病人依照是否服用 HAART, CD4 數目及是否併有 B 型或 C 型肝炎來分組進行比較預後及副作用。

2.5.3 受試者在治療過程中監測副作用頻率

愛滋病之定期追蹤包括 4-6 個月檢測 CD4、病毒量、肝腎功能等。未加入預防性治療者仍持續一般的愛滋病治療及追蹤，服藥組除定期之愛滋病追蹤項目外，於服藥後 15 天、1 個月、3 個月、6 個月、9 個月時，追蹤肝功能。

2.6 不良反應定義

2.6.1 不良反應之記錄

所謂不良反應即指任何與此研究治療可能有關的事件或副作用。故不論

是否與研究確定有關，皆應記錄於個案管理檔案或收容人健康管理卡中。是否因此需要住院或治療，或造成的後果皆將記錄。研究過程中監測副作用之實驗值，也將詳細收納於個案管理檔案或收容人健康管理卡中。

2.6.2 實驗值之分級

實驗值	與基本實驗值或前次比較	分級
AST, ALT		
正常值以內	沒有變化	0
正常值以內	1.25~3 倍正常值上限	1
正常值以上到 3 倍以內	沒有變化	1
正常值以上到 3 倍以內	3~5 倍正常值上限	2
	5~10 倍正常值上限	3
	>10 倍正常值上限	4
bilirubin		
正常值以內	沒有變化	0
正常值以內	1~2 倍正常值上限	1
正常值以上到 2 倍以內	沒有變化	1
正常值以上到 2 倍以內	2-2.5 倍正常值上限	2
	2.5-5 倍正常值上限	3
	>5 倍正常值上限	4

2.6.3 不同分級之介入措施

分級	介入措施
0 級: 正常	完全不需要。
1 級: 輕微	暫時性反應，可觀察不需要介入或醫療。
2 級: 中度	對活動可能有輕微到中度影響，不需要或僅需要極少的醫療照顧

3 級: 嚴重	活動受到限制，可能需要住院，需要醫療介入
4 級: 有生命危險	活動極度限制，需要積極醫療介入

2.6.4 對不同分級治療藥物的給予

0~1 級	不停藥
2 級	治療藥物將停止 15 天，第 11-13 天時再抽血，第 15 天重新評估，若結果不超過 2 級，研究護士會繼續給藥；在第 11-13 天時再抽血評估，若結果不超過 2 級，研究護士會繼續給藥。若超過 2 級，此時將為 endpoint，此受試者將不再給藥。
3~4 級	治療藥物將停止 15 天，第 11-13 天時再抽血，第 15 天重新評估，未改善者此時將為 endpoint，此受試者將不再給藥。 若第 15 天重新評估時，肝功能指數下降，研究護士會繼續給藥；14 天後會再次抽血評估，持續改善就繼續治療。若肝指數再次上升，則會再次停藥，重新上述流程，到第 15 天重新評估，未改善者此時將為 endpoint，此受試者將不再給藥。

2.6.5 報告不良反應

研究護士會就不正常實驗值按 2.6.4 做出停藥動作並向楊靖慧醫師報告，若在非抽血時期，有不良反應將由衛生科通知楊靖慧醫師，判斷除了追蹤 15 天內的肝功能，是否需要其他檢驗或就醫。研究護士有權力因為突發狀況而停藥。任何人停藥要再重新給藥，需經過楊靖慧醫師同意。若需要住院等安排將洽楊靖慧醫師。

2.6.6 其餘依臨床問診得之不良反應

	1 級	2 級	3 級	4 級
呼吸道				
咳嗽	一過性不須治療	持續咳嗽；治療有效	強烈陣咳；難以藥物控制	
喘	運動會喘	一般活動就會喘	休息會喘	須氧氣
腸胃道				
噁心	一過性或輕微；可進食維持營養	不舒服已導致進食大量下降，並造成活動限制	沒辦法進食，需要點滴治療	需要住院
嘔吐	24 小時內有 1 次	24 小時內有 2~5 次	24 小時內大於 6 次，需要點滴治療	需要住院
神經肌肉皮膚系				
麻木感(針刺或燒灼感等)	輕微不須治療	不舒服；需要非麻醉劑之一般止痛藥	非常不舒服；需要麻醉類止痛藥	極度不舒服連麻醉類止痛藥亦無效
關節痛	輕微，不影響功能	中度疼痛，需一般止痛且影響功能；但不影響一般生活	嚴重疼痛，或需要止痛劑，影響到一般生活	導致不良於行之疼痛
表皮	癢；紅	散在性的疹子，乾屑	水泡或濕的脫屑或潰爛	含黏膜及全身之藥物過敏(疑似 Stevens-Johnson) 或需要手術治療之狀況

2.7 樣本數估計

2.7.1 樣本數估計

就本國 HIV 感染者的結核病盛行率來看，確定結核病感染的比例為 10-25%，而 LTBI 的比例按文獻推估最保守為 10%，而很有可能會高到 30%。若以篩檢 1200 名 HIV 感染者來估計，預估有 1080 人(90%)可進入 LTBI 篩檢，估計可找到 250 個 LTBI 個案，估計約有 10% 收案者會退出，故計 200 位 LTBI 個案個案進入分析。再進行以 HIV 感染者意願為主之選擇性加入，因 HIV 感染者併有 LTBI 後，每年發生活動性結核病率約為 5-10%，以兩年累計發病率為 10% 來估算，而預防性治療可以降低發病率達 80% 以上。故以最保守估計，其中 80 人接受預防性治療，120 人為對照組觀察，則兩組的結果應可以有統計上的差異。研究進行中，將就實際 LTBI 盛行率再考慮是否需要至其他指定醫院愛滋病門診或其他監獄收案。

2.7.2 個人資料記錄及系統資料整理

Case report form (受試者資料)會收納於衛生科管理卡或愛滋病個案管理師檔案，開藥及給藥記錄亦然。研究護士將個案資料匯整成電子檔案後，包含本計劃之花費(實驗室、人事、藥費、處理副作用額外的花費)等資料將一併保密保存。

2.7.3 資料分析

目標一、基本資料處理

納入研究受試者的特性，將依各因子整理它的次數、分布、平均值、眾數

等、做敘述性整理。感染盛行率會分別以百分比呈現。我們將會針對不同研究組之間，比較其實驗基礎值、年齡等。使用的方法依變項特性，決定使用 Student's t 或 Chi Square test。Alpha 設在 0.05。如果組別間確實有臨床上具意義的差異，則在 outcome 比較時會將此變項透過 multiple regression analysis 來處理 confounding 的問題。在使用 multiple regression analysis 時，alpha=0.1 將會決定該變項是否值得納入回歸分析。

目標二、計算 INH 預防性治療的服藥順從性與藥物毒性

我們會計算在整個治療過程中，治療導致病人停藥的藥物毒性發生率。

目標三、比較 LTBI 治療與否在 TST 與 T-SPOT-TB 兩者皆陽性的 HIV 感染者是否有造成三年中發病率差異。由於 LTBI 變成活動性結核病是一個慢性病的過程，觀察足夠的時間才能看出差異。本計劃原本預計以滿四年的追蹤，故此計算在本計劃終止前將暫提出部份報告。

目標四、比較沒有接受治療的 HIV 感染者中，TST 與 ELISPOT 兩者結果不同及兩者皆陰性者與兩者皆陽性的三組，比較 LTBI 治療與否在兩者皆陽性的 HIV 感染者兩年中發病率差異；由於 LTBI 變成活動性結核病是一個慢性病的過程，觀察足夠的時間才能看出差異。本計劃原本預計以滿四年的追蹤，故此計算在本計劃終止前將暫提出部份報告。

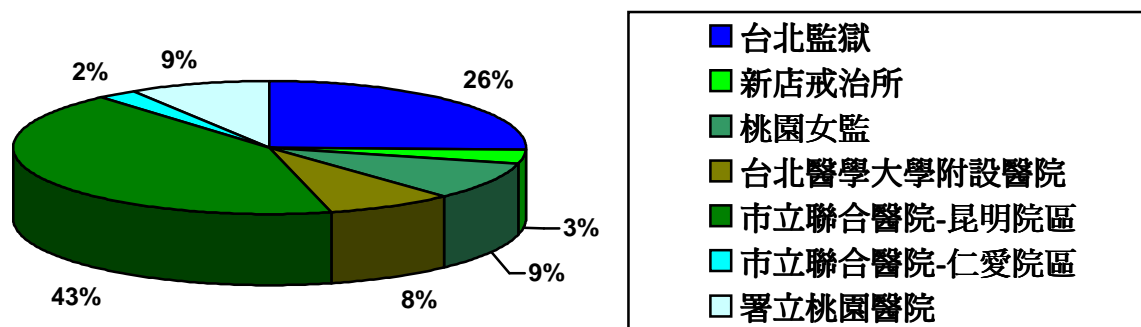
目標五、評估 LTBI 治療與否的成本效益，包含平均每一位個案完成治療的總成本，以及避免每位活動性結核病所需成本。為了要確認在追蹤期間發病的個數，凡是研究中出獄者將就結核病通報系統勾稽來確認個案發病。

參、結果

主動篩檢 (TST 及 T-SPOT.TB)計劃

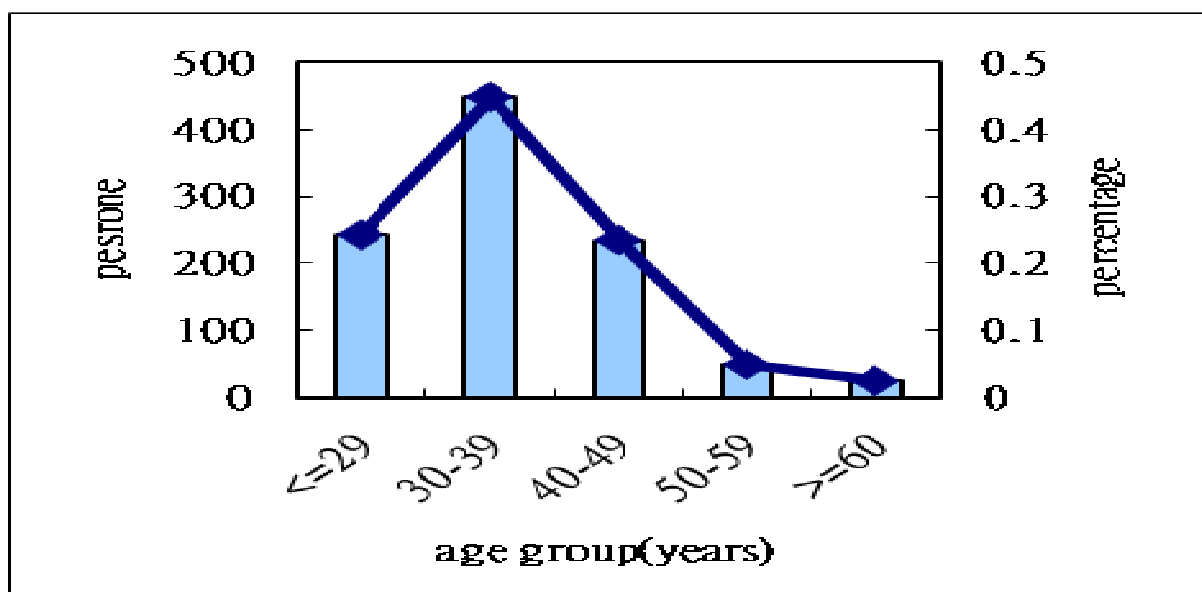
從 97 年 3 月底起分別在三個指定醫院門診病人收案，截至 99 年 11 月底為止，參與人數達 1005 人，其中有 4 人是曾確診 TB 之個案，另有 4 人在初篩時 CxR 異常，此 8 人均不納入收案，其餘共收案 997 人，主動篩檢 (TST 及 T-SPOT.TB)篩檢人數來源分布見圖一。

圖一、主動篩檢 (TST 及 T-SPOT.TB)篩檢人數來源分布情形



997 位 HIV 感染者，其平均年齡為 36.3 歲 \pm 9.4 (20.0~81.7 歲)，中位數為 34.8 歲，分布非常態，主要集中在青壯年族群(20-49 歲)，佔 93%。受試的感染者的年齡分布如圖二。

圖二、受試的 HIV 感染者的年齡分布情形



男性個案有 880 人，佔 88%。若以傳染途徑來區分，同性間性行為者有 509 人(51.1%)、異性間性行為者有 105 人(10.5%)與靜脈藥癮者 383 人(38.4%)。在 HIV 感染控制狀況相關變項中，已發病者(AIDS)有 193 人(19.4%)，其平均 CD4 為 484 cells/ μ L (range 7~1644)，median 為 447 cells/ μ L。CD4 小於 200 cells/ μ L 的個案僅有 61 位(6.1%)，大於 350 cells/ μ L 的個案有 691 位(69.4%)，所以大部份的個案之免疫系統均屬於較好的狀態。而 HIV 病毒量 log₁₀ 的中位數為 3.9，HIV 病毒量測不到的個案有 327 位(32.8%)，大於 10,000 copies / μ L 者佔 30.9%。使用抗病毒藥物的個案有 407 位(40.8%)。整體而言，受試的 HIV 感染者多處於 HIV 感染較早期或控制良好的情況。僅有 6.1%的個案沒有卡介苗接種疤痕，6.3%的病人有明確的結核病接觸史（見表一）。

表一、全部受試者、TST 陽性受試者、T-SPOT.TB 陽性受試者與雙陽性者的基本資料表。

	All patients (n=997)	TST positive[‡] (n=234, 24.8%)	T-SPOT.TB positive[†] (n=128, 12.8%)	Double Positive[§] (n=75, 8.5%)
Age, median(yrs)	34.8(20-82)	34.8(21-82)	37.4(21-82)*	36.6(21-82)
Men	880(88.3%)	205(87.6%)	116(90.6%)*	69(92.0%)*
HIV transmission risk				
MSM	509(51.1%)	86(36.8%)	45(35.2%)	25(33.3%)
Heterosexual	105(10.5%)	28(12%)	18(14.1%)	10(13.3%)
IDU	383(38.4%)	120(51.3%)	65(50.8%)	40(53.3%)
HIV-related factors				
AIDS status	193(19.4%)	33(14.1%)	20(15.6%)	13(17.3%)
CD4, median	447(7-1644)	555(91-1460)*	489(124-1644)*	509(124-1373)
CD4 <200/ml	61(6.1%)	5(2.1%)	5(3.9%)	3(4.0%)
Median HIV VL (log10)	3.89(1.6-6.5)	3.62(1.6-5.4)*	3.71(1.7-5.4)	3.71(1.8-5.4)
HIV VL <50	327(32.8%)	89(38.0%)	47(36.7%)	25(33.3%)
On HAART	407(40.8%)	92(39.3%)	52(40.6%)	29(38.7%)
No BCG scar[#]	56(6.1%)	12(5.2%)	14(11.1%)	8(10.7%)
TB Contact History[#]	54(6.3%)	20(9.7%)*	15(12.6%)	13(18.8%)*
Prison stay	379(38.0%)	126(53.8%)*	61(47.7%)	39(52.0%)

* P<0.05

[#] 914 人有檢查卡介苗疤痕紀錄, 864 人有詢問結核病接觸史。

TST 陽性的 HIV 感染者變項分布

997 位 HIV 感染者接受 TST 測試，有 54 位未完成 TST 檢查，主因是個案拒絕 有 43 位，第二次判讀未回診有 9 位與個案死亡 2 位)，所以，TST 的完成判讀率為 94.6%。而陽性個案有 234 人，陽性率為為 24.8%。比較 TST 陽性個案與 TST 陰性個案，可以發現 CD4 淋巴球數目高、HIV 病毒量低、有結核病接觸史與曾在監獄超過 6 個月等四項因素，有顯著 TST 陽性的機會，p 值均小於 0.05 (見表一)。

T-SPOT.TB 陽性的 HIV 感染者變項分布

有 1005 位 HIV 感染者接受 T-SPOT.TB 測試，其中 8 人是之前有結核病史或初篩 CxR 異常不納入分析，在其餘 997 人中，第一次抽血結果未能判讀須再重複檢查者有 92 人(9.2%)，包括高背景污染值 52 人與細胞數目過低 40 人。其中 27 再次抽血複驗，25 人得到確定結果，最終未能判讀結果率為 67 人(6.7%)。檢檢驗陽性個案有 128 人，陽性率為 12.8%。比較 T-SPOT.TB 陽性個案與 T-SPOT.TB 陰性個案，可以發現年齡增加、男性與 CD4 淋巴球數目高等三項因素，有顯著 T-SPOT.TB 檢驗陽性的機會，p 值均小於 0.05 (見表一)。

TST 與 T-SPOT.TB 雙陽性的 HIV 感染者變項分布

在同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種檢查的 879 位 HIV 感染者，檢查雙陽性的個案有 75 位(8.5%)。比較雙陽性個案與任一陽性個案，可以發現男性與有結核病接觸史等因素，有顯著 T-SPOT.TB 檢驗陽性的機會，p 值均小於

0.05 (見表一)。

不同變項對 TST 與 T-SPOT.TB 判讀結果的影響

針對同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種檢查的 879 位 HIV 感染者，同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 的 HIV 感染者變項的分布，依其檢驗結果分成四組，基本資料變項分部如表二。

表二、同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種檢查的 827 位 HIV 感染者，依照 TST 陽性受試者、T-SPOT.TB 陽性受試者分組的基本資料表。

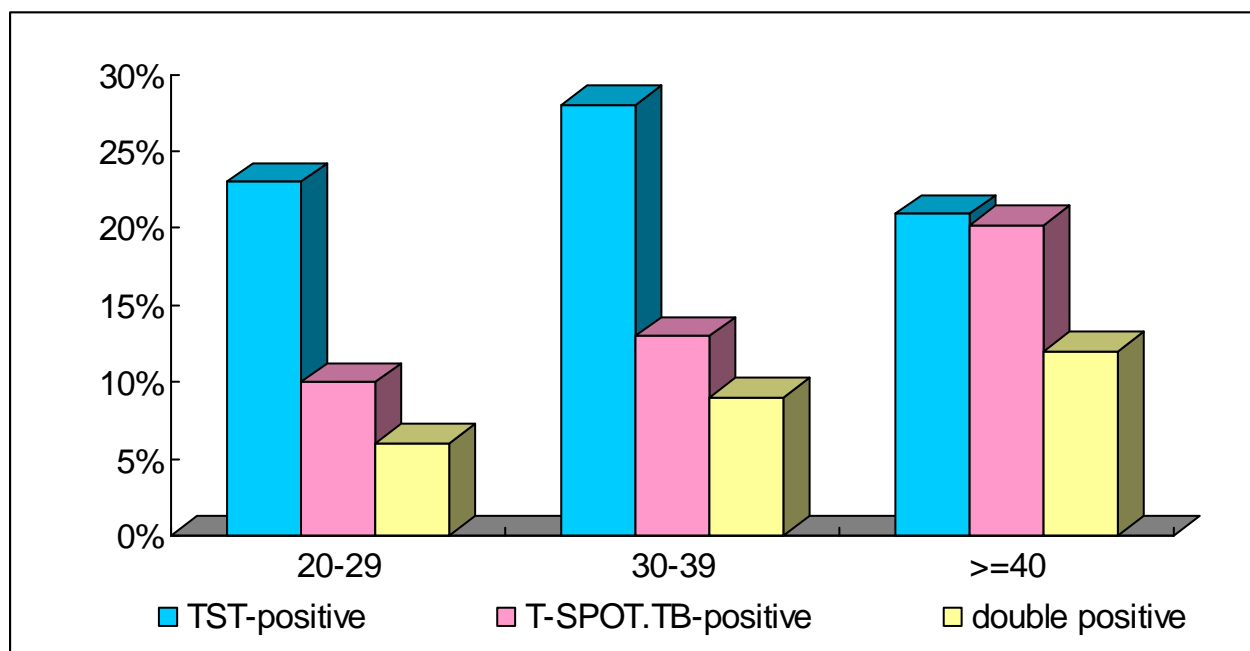
	TST(-) TSPOT(-) (n=613)	TST(-) TSPOT(+) (n=51)	TST(+) TSPOT(-) (n=140)	TST(+) TSPOT(+) (n=75)
Age, median(yrs)	34.4(20-80)	39.1(22-74)	33.8(22-55) [#]	36.6(21-82)
Men	536(87.4%)	46(90.2%)	117(83.6%)	69(92%) [#]
HIV transmission risk				
MSM	388(55.1%)	19(37.3%)	52(37.1%)	24(33.3%)
Heterosexual	58(9.5%)	7(13.7%)	17(12.1%)	10(13.3%)
IDU	217(35.4%)	25(49.0%)	71(50.7%)	40(53.3%)
HIV-related factors				
AIDS status	140(22.8%)	7(13.7%)	15(10.7%)	13(17.3%)
CD4, median	409(7-1279)	440(179-1644)	548(91-1427) [#]	509(124-1373) [#]
CD4 <200/ml	48(7.8%)	2(3.9%)	1(0.7%)	3(4.0%)
Median HIV VL (log10)	3.95(1.6-6.5)	3.89(1.7-4.9)	3.50(1.6-5.3) [#]	3.71(1.8-5.4)
HIV VL <50	191(31.2%)	20(39.2%)	57(40.7%)	25(33.3%)
On HAART	251(40.9%)	21(41.2%)	55(39.3%)	29(38.7%)
No BCG scar	31(5.3%)	6(11.8%)	3(2.2%)	8(10.7%)
TB Contact History	31(5.6%)	2(4.0%)	6(4.8%)	13(18.8%) [#]
Prison stay	213(34.7%)	22(43.1%)	77(55.0%) [#]	39(52%)

* P<0.05

[#] P<0.05, reference group: TST(-), TSPOT(-)

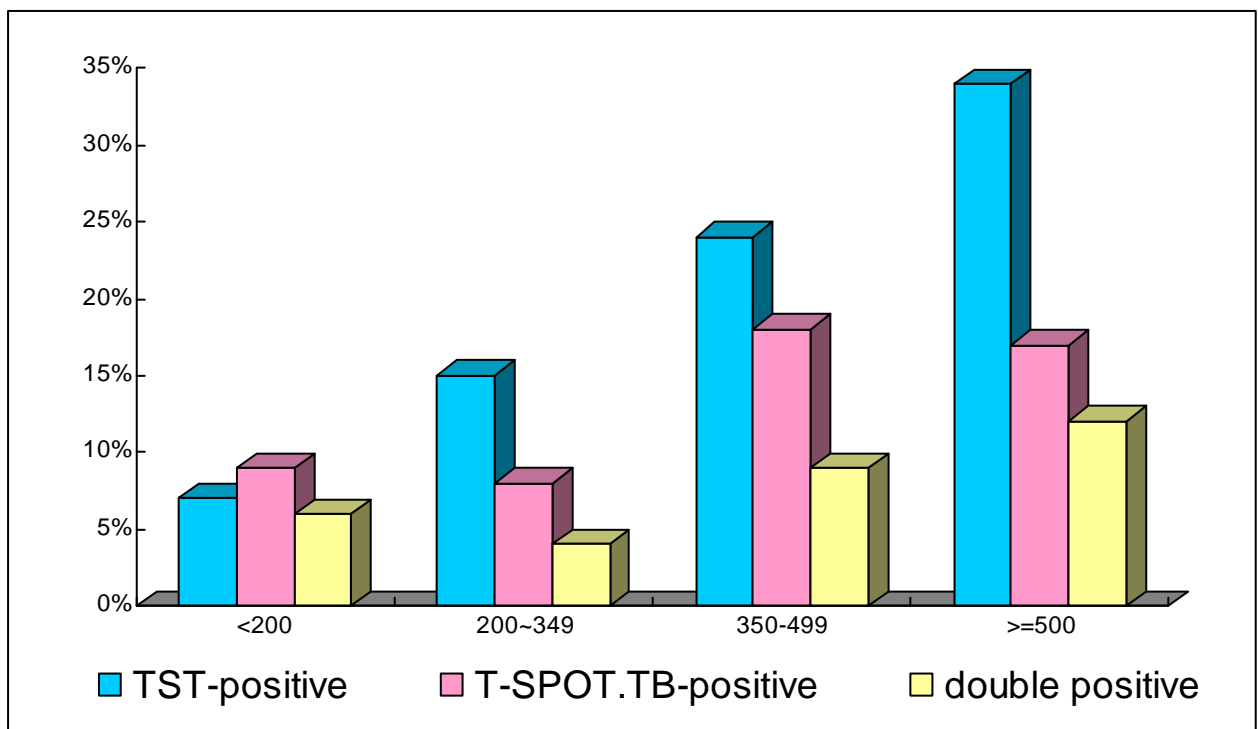
以年齡分層比較時，可以發現 TST 的陽性率在各個年齡層均明顯高於 T-SPOT.TB 檢查陽性率。以年齡層分布來看，T-SPOT.TB 陽性與雙陽性比例均隨年齡增加呈正比，呈現統計學上顯著相關，TST 陽性則無此現象(見圖三)。

圖三、TST 陽性、T-SPOT.TB 性與雙陽性比率在各年齡層分布情形



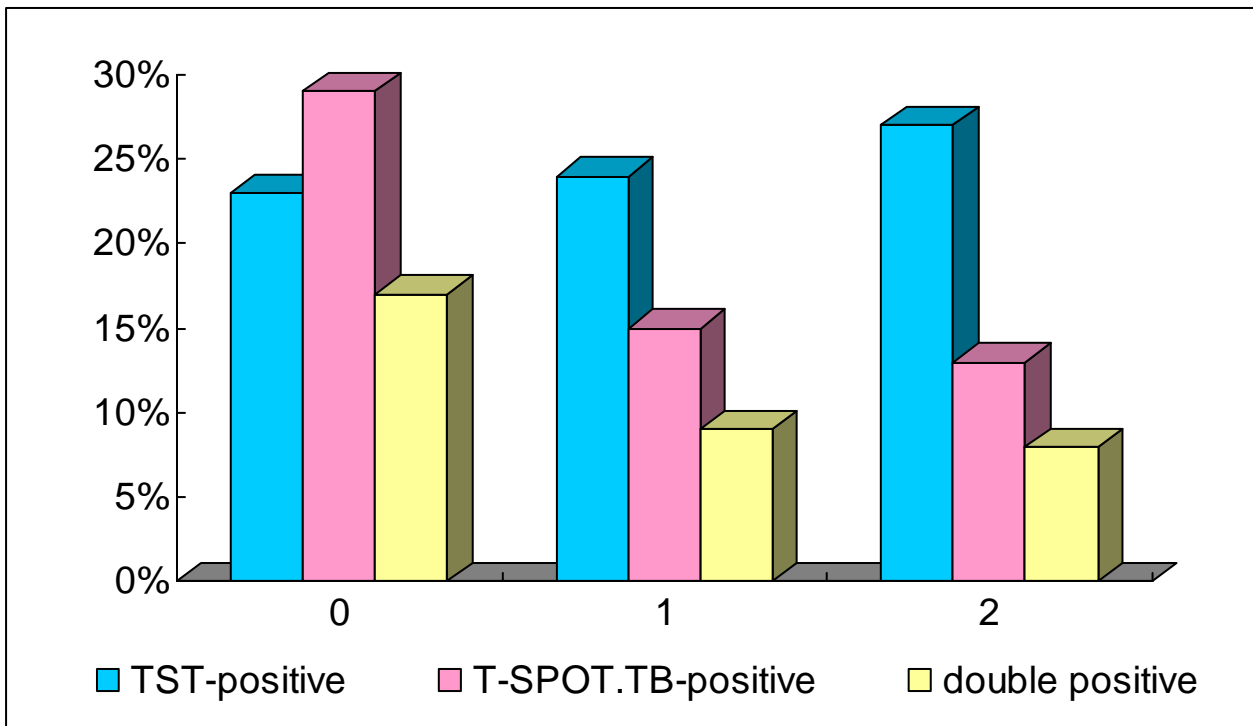
針對同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種檢查的 879 位 HIV 感染者，以 CD4 淋巴球數目分層比較時，可以發現僅在 CD4<200 之感染者，T-SPOT.TB 陽性率高於 TST 陽性率，其餘組別均是 TST 陽性率高於 T-SPOT.TB 陽性率。TST 檢查陽性與雙陽性率與 CD4 淋巴球數目增加呈正比，達到統計學上顯著相關， $p<0.001$ (見圖四)。

圖四、TST 陽性、T-SPOT.TB 性與雙陽性比率在各 CD4 組分布情形



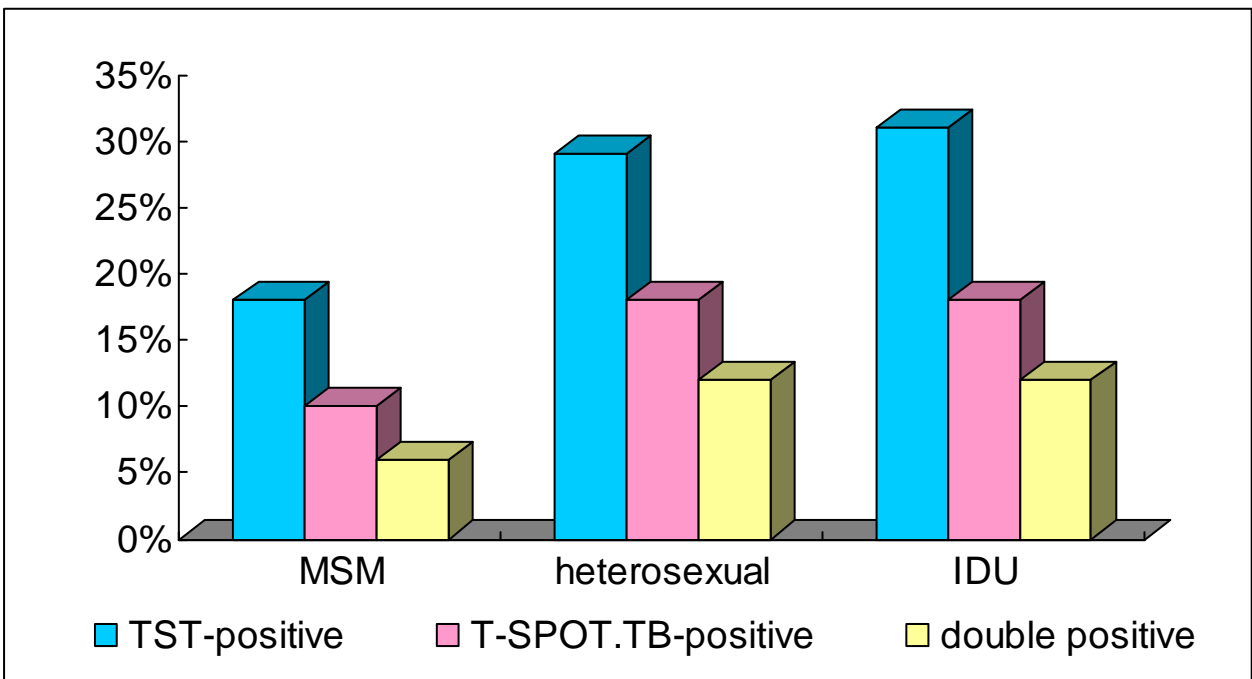
有 914 位受試者有接受疤痕檢視紀錄，有 6.1% 的感染者無疤，53.5% 的感染者有一個疤，40.4% 的感染者有兩個疤。就卡介苗疤痕的分布來看，超過九成四的人都至少有一個疤，符合我國的卡介苗接種涵蓋率，疤痕數與年齡的分布沒有特別關係。在無疤痕的個案中，T-SPOT.TB 的陽性率超過 TST 的陽性率(見圖五)。如果就疤痕的有無與數目跟 TST、T-SPOT.TB 的陽性率或雙陽性來看，均未達統計學上有差異的相關性。

圖五、TST 陽性、T-SPOT.TB 性與雙陽性比率在不同卡介苗疤痕數目的分布情形



針對同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種檢查的 879 位 HIV 感染者，以傳染途徑來區分，男同性間性行為(MSM) 、異性間性行為(heterosexual)及靜脈藥癮(IDU)各佔 49.4%、10.5%與 40.2%。而在 LTBI 檢驗的陽性率上，男同性間性行為(MSM)者比起其他兩個族群，有顯著較低的陽性率，p 值均有統計學意義(<0.05)(見圖六)。

圖六、TST 陽性、T-SPOT.TB 性與雙陽性比率在不同傳染途徑的分布情形



有 864 位受試者有詢問到結核病接觸史，具有接觸史者有較高之檢測雙陽性率(18.8%)， $p < 0.05$ 。但在單一 TST 陽性或 T-SPOT.TB 陽性率上，則無明顯影響。

在性別比較上，因為大部分的女性受試者來自女監，所以只選取監獄內個案作比較，在經過年齡與 CD4 淋巴球數目調整後，男性個案仍有顯著較高的 TST 陽性率，不過在 T-SPOT.TB 陽性與雙陽性比率則無此相關性。

TST 與 T-SPOT.TB 檢驗間的一致性比較

針對同時完成 TST 與 T-SPOT.TB 兩種檢查的 879 位 HIV 感染者，依照 TST 與 T-SPOT.TB 的結果，以 2x2 table 列出各種檢驗結果的配對 (表三),其中括弧內的數字為該項人數佔總人數的百分比。在 TST 以 ≥ 5 mm 判定為陽性的感染者中，僅 35% 的個案其 T-SPOT.TB 亦為陽性 (即若以 T-SPOT.TB 為黃金標準，TST 之陽性預測值); 故 TST 陽性結果，有超過六成與 T-SPOT.TB 兩者不一致。倘若 T-SPOT.TB 為黃金標準，TST 顯然不是一個好的檢查。反之，在 T-SPOT.TB 陽性的個案中，有 40.5% 的感染者 TST 為陰性。

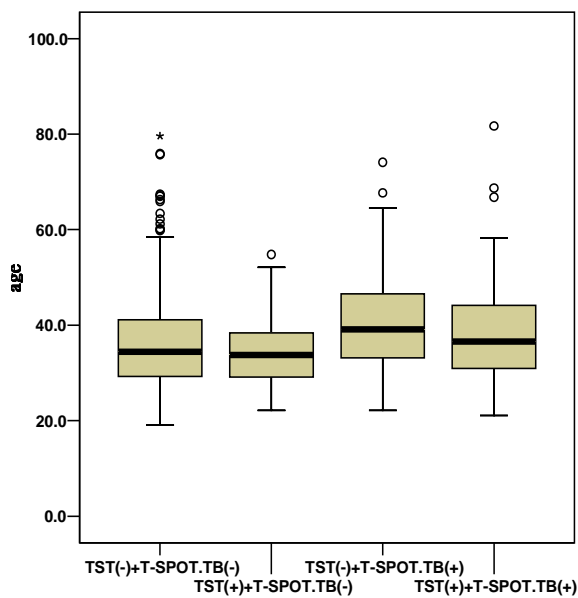
表三、Cross table of results of TST and T-SPOT.TB

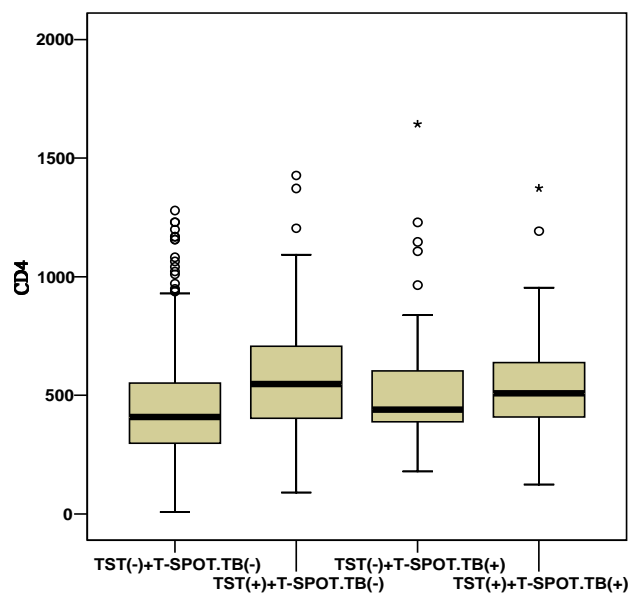
TST 以 5 mm 當作臨界值	TB-SPOT 陽性	TB-SPOT 陰性
陽性	75(8.5%)	140(15.9%)
陰性	51(5.8%)	613(69.7%)

進一步檢定，兩項測試的 kappa 統計量數為 0.32，agreement 為 78.3%，表現的一致性只能算中等，所以要以何者為潛伏性結核感染的診斷黃金標準，仍需更多的證據。但是四組病人在 CD4 與年齡分布上，亦有統計上之顯著差異(見圖七)，在 TST 陰性 T-SPOT.TB 陽性組，年齡分布顯著年長於 T-SPOT.TB

陰性組；而在 CD4 數目分布上，TST 與 T-SPOT.TB 皆陰性組，其 CD4 顯著低於其他三組。可見 T-SPOT.TB 之陽性率仍受 CD4 的影響，未來在免疫較差的病人，可能需要發展更靈敏的診斷方法。若將受試者依不同年齡層或 CD4 數目或卡介苗疤痕數目分組，可以得到不同的 kappa 統計量數與 agreement，在未接種卡介苗及、年齡大於 40 歲及 CD4 小於 200 的個案，可以得到較好的一致性(見表四)。

圖七、根據 TST 與 T-SPOT.TB 結果分組之年齡與 CD4 淋巴球數目分布情形





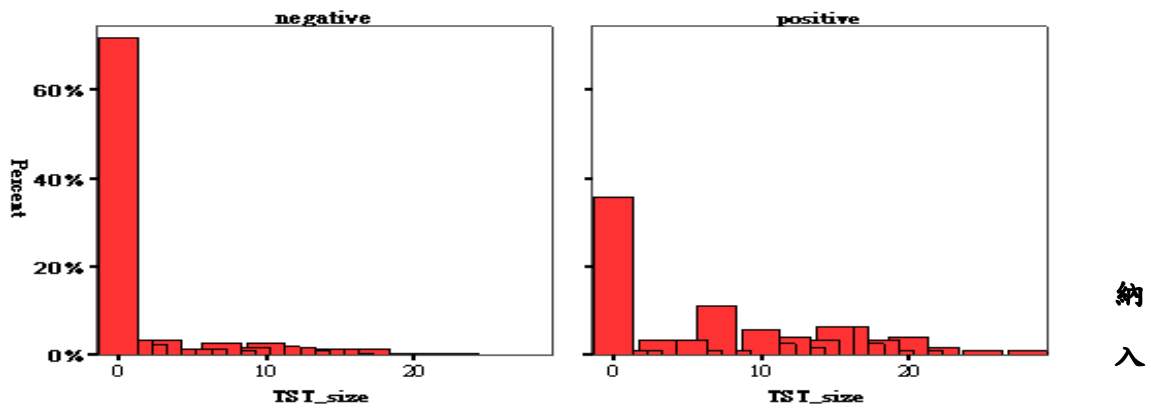
表四、Concordance between TST & TB-SPOT results.

		Agreement	Kappa(95% CI)	p
All patients	(n=879)	78.3%	0.32(0.24-0.39)	<0.001
Age				
<30 years	(n=214)	79.4%	0.24(0.09-0.39)	<0.001
30-39 years	(n=396)	76.3%	0.30(0.20-0.40)	<0.001
≥40 years	(n=269)	80.3%	0.40(0.27-0.53)	<0.001
CD4 count				
<200	(n=54)	94.4%	0.64(0.26-1.02)	0.002
200-349	(n=218)	85.8%	0.30(0.11-0.48)	<0.001
350-499	(n=260)	76.9%	0.30(0.17-0.44)	<0.001
≥500	(n=346)	72.0%	0.29(0.18-0.39)	<0.001
BCG scar				
0	(n=48)	81.3%	0.52(0.24-0.79)	0.001

1	(n=448)	79.5%	0.35(0.24-0.45)	<0.001
2	(n=349)	75.1%	0.25(0.14-0.36)	<0.001

圖八為依不同 TST 大小分布對應其 T-SPOT.TB 結果所做出的柱狀圖，我們清楚地看到，在 TST=0 的情況下，仍有部份個案 T-SPOT.TB 陽性，所以即使將 TST 的臨界值下移到 1mm，仍無法克服此不一致性。

圖八、不同 T-SPOT.TB 結果個案之 TST 大小分布圖



治療的考量以及治療中副作用的觀察

在 75 位雙陽性個案與 159 位 TST 單陽性個案(含 19 位 T-SPOT.TB 結果未確定者)中，一共有 84 位 HIV 感染受試者(36%)開始接受 INH 治療，包括 39 位(52%)雙陽個案與 45 位(28%) TST 單陽性個案。雙陽性個案未治療的原因如下：出監、胸部 X-光異常、刑期過短建議門診拿藥、拒絕服藥及仍考慮中。治療組個案中合併 B 型肝炎感染的盛行率為 20.2%，而 C 型肝炎感染的盛行率為比例為 71.4%，皆高於台灣一般民眾之 B、C 型肝炎感染盛行率。進一步細分的結果，有 19 位(23%)為無肝炎感染；48 位(57%)為單一 C 型肝炎；5 位(6%)為單一 B 型肝炎；12 位(14%)為合併 B 型與 C 型肝炎。在投藥前已有肝功能

異常者有 29 人(34.5%)，其中<3 倍者為 27 人，3-5 倍有 2 人。

表五、至 99 年 10 月底 INH 治療服藥結果與合併肝炎情形

hepatitis * IPTComplete Crosstabulation

		IPTComplete			Total
		interrupt	complete	not yet	
hepatitis HBV(-), HCV(-)	Count	1	15	3	19
	% within hepatitis	5.3%	78.9%	15.8%	100.0%
	% within IPTComplete	14.3%	20.8%	60.0%	22.6%
HBV(+),HCV(-)	Count	0	4	1	5
	% within hepatitis	.0%	80.0%	20.0%	100.0%
	% within IPTComplete	.0%	5.6%	20.0%	6.0%
HBV(-), HCV(+)	Count	5	42	1	48
	% within hepatitis	10.4%	87.5%	2.1%	100.0%
	% within IPTComplete	71.4%	58.3%	20.0%	57.1%
HBV(+), HCV(+)	Count	1	11	0	12
	% within hepatitis	8.3%	91.7%	.0%	100.0%
	% within IPTComplete	14.3%	15.3%	.0%	14.3%
Total	Count	7	72	5	84
	% within hepatitis	8.3%	85.7%	6.0%	100.0%
	% within IPTComplete	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

治療的情形如下，截至 2010-10-30 日止，72 人(85.7%)已完成服藥，5 人(6.0%)服藥中，有 7 人(8.3%)因副作用或其他原因永久停藥，停藥的原因與服藥天數如下：服藥 120 天後拒絕、服藥 120 天、208 天與 240 天後出監、服藥 152 天後意外死亡、服藥 240 天後再入監藥物被丟棄，以上六位均無特別副作用，另有一位在服藥 187 天後發生急性肝炎停藥，個案本身為 C 型肝炎感染者，經過兩次停藥復藥流程肝功能人無法回復，故永久停藥。

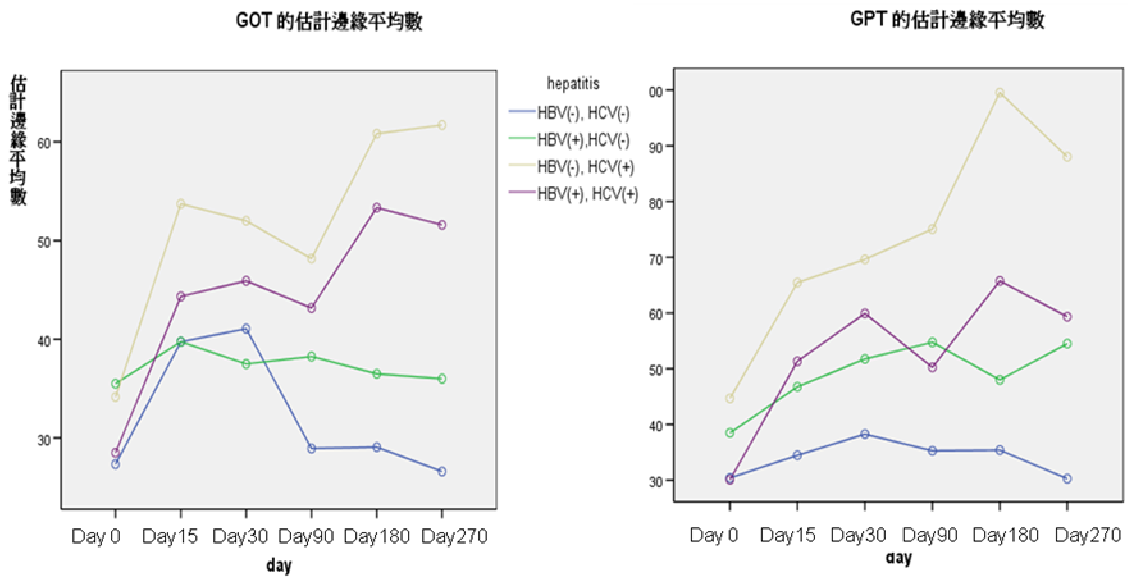
若以肝功能變化量來看，在服藥完成與永久停藥的 79 人中，維持正常者有 30 人(38.0%)，增加 1 grade 且最高值小於 3 倍者的個案有 23 人(29.1%)，增加 1 grade 或最高值在 3-5 倍者的個案有 10 人(12.7%)，增加 2 grade 或最高值在>5 倍者有 16 人(20.3%)，見表六。若以合併肝炎與否來看，急性肝炎(肝功能超過 5 倍者)有 9 人(11.4%)，7 人為單獨 HCV 感染者，1 人為合併感染者，

另一人是皆無感染者。有 11 人因副作用中斷服藥(其中兩人中斷 2 次)，僅有 1 人(1/76, 1.3%)經過 2 次復藥仍因肝功能過高而永久停藥。服藥期間肝功能的變化情形見圖九。

表六、至 99 年 10 月底 INH 治療服藥者肝功能變化與合併肝炎情形

個數		LFT change				總和
		normal or no grade increase, highest grade≤1	increase 1 grade and highest grade=1(1-3倍)	increase 1 grade or highest grade=2(3-5倍)	increase 2 grade or highest grade=3(>5倍)	
hepatitis	HBV(-), HCV(-)	12	1	1	2	16
	HBV(+), HCV(-)	2	2	0	0	4
	HBV(-), HCV(+)	12	15	8	12	47
	HBV(+), HCV(+)	4	5	1	2	12
總和		30	23	10	16	79

圖九、INH 治療組服藥期間肝功能的變化情形

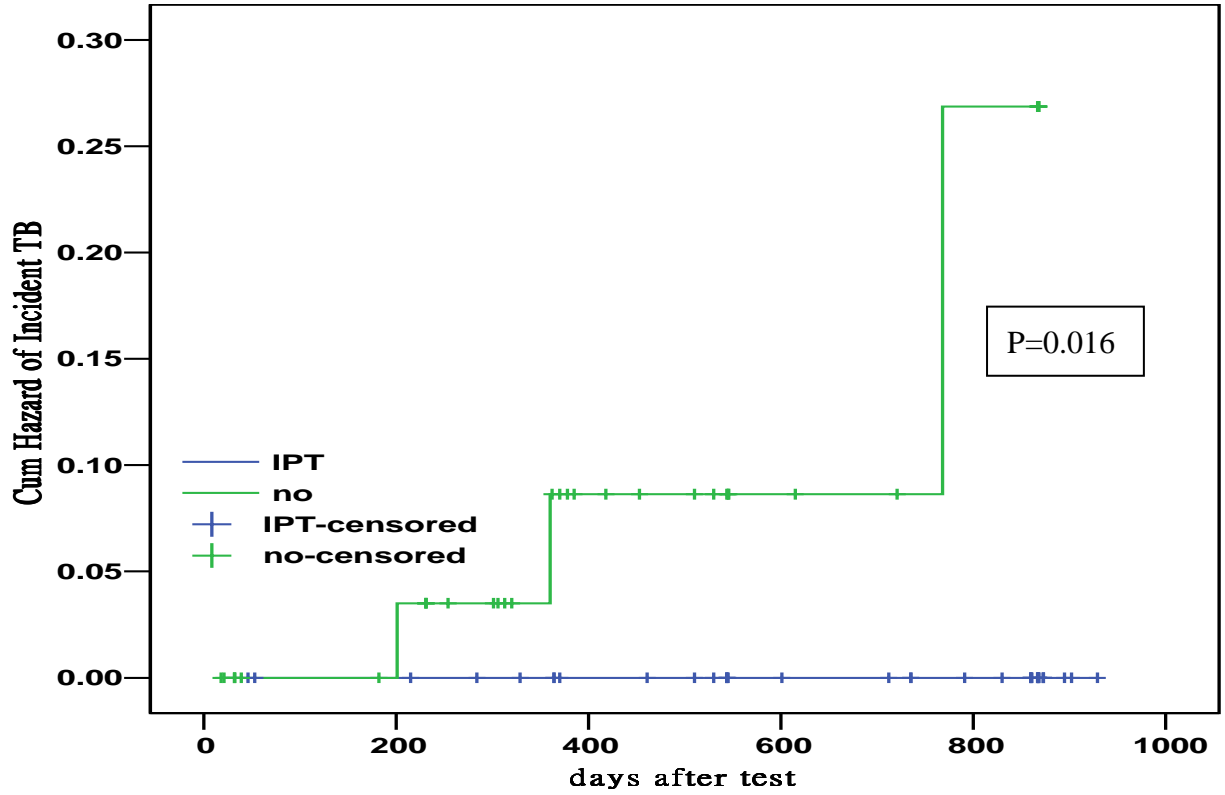


服藥過程中之常見副作用包括：疲倦 7 人，皮膚疹 2 人，皮膚癢 8 人，皮膚起水泡 2 人，手麻：18 人與噁心 1 人。有 11 人因為副作用中斷服藥(其中兩人中斷 2 次)，僅有 1 人(1/73, 1.4%)經過 2 次復藥仍因肝功能過高而永久停藥。服藥中常見之副作用包括皮膚癢疹、手腳麻以及腸胃不適，發生比率以前兩週較常見，達 34.8%，到第四週時降到 15%，第 12 週時僅有 8%有症狀。整體來說，使用 INAH 治療 HIV 感染者之潛伏性結核感染，嚴重至須停藥之副作用很少見，但在在合併 C 型肝炎感染的病人，其肝功能異常的比例較高，顯示此治療在要在此族群推廣時，其定期追蹤頻率(尤其在前 3 個月)可能較頻繁一些，但是，整體而言，IPT 之安全性還不錯。

結核病發病率追蹤情形

截至 2010-10-30 日止，一共有四人發生結核病，其中三人為 TST 與 T-SPOT.TB 檢驗雙陽性且未服藥者，診斷依據皆為壇培養陽性，發病日期各為檢驗後 201 天、360 天與 768 天。另一人為 TST 與 T-SPOT.TB 檢驗均陰性者，其診斷為粟粒性結核，依據為 CxR，無痰液細菌學證據，發病日期為檢驗後 771 天。若以 TST 與 T-SPOT.TB 檢驗雙陽性個案這組 HIV 感染者來看，有服藥(IPT)者可以顯著降低結核病發病率(見圖十)。其他組別因為仍無發病個案，須再追蹤更長時間才能判定期診斷意義。

圖十、Kaplan-Meire curve of TB incidence among TST and T-SPOT.TB double positive HIV-infected persons by IPT status.



肆、討論

HIV 感染者感染結核病後，其發病的機率遠大於非 HIV 感染者，因此 WHO 與美國 CDC 均建議主動對 HIV 感染者篩檢結核病感染並治療其潛伏性感染。台灣針對 HIV 感染者均提供免費之抗病毒藥物治療，但因結核病盛行率仍未降到如歐美國家般的低水準，因此仍有 5% 左右的感染者在 HIV 感染後會發生結核病感染，因此，主動篩檢 LTBI 在台灣是應該努力推行的政策。然而因為臺灣是推行 BCG 接種政策的國家，接種率超過 95%，所以傳統用來診斷 LTBI 的 TST 在此情況下就會遇到難題。一般來說，TST 會受到 BCG 接種與環境中的分枝桿菌造成偽陽性反應，此偽陽性的比例在不同文獻報告中顯示約在 10-25%。而 HIV 感染是 TST 檢查的另一個難題，因為 HIV 感染可能會造成感染者有無抗原敏感性(anergy)的現象，導致 TST 結果成偽陰性，而此偽陰性的比例在不同文獻報告中亦有不同結果，10-30% 均有報告。因此，TST 運用於接受過 BCG 接種的 HIV 感染者的 LTBI 診斷，其敏感性與特異性均不高。新一代的檢驗技術利用結核菌特有的抗原刺激釋放細胞激素，尤其是丙型干擾素(γ -interferon)，來診斷潛伏感染，可以增加診斷的特異性與敏感性。故使用 TST 與 T-SPOT.TB 同時來篩檢潛伏性結核感染，主要是希望在 BCG 接種率極高免疫力相對低下的 HIV 感染族群，可以增加特異性與敏感性。

根據本計劃的結果，單只用 TST 來檢測 LTBI 時，有 25% 的感染者均呈現陽性，而其中 T-SPOT.TB 檢驗陽性者僅占有 35%。若是以 TST 來診斷 LTBI，其特異性較低的結果會有近六成五的 HIV 感染者被判定為需要服用 LTBI 治療，而衍生的副作用處理等問題亦相當可觀。而若直接以 T-SPOT.TB 檢驗陽性來診斷 LTBI，則約有 13% 的 HIV 感染者需要治療，但是其中約有四成的病人 TST 是陰性的，從文獻討論中發現，這群病人有可能是短暫性的 T-SPOT.TB 檢驗陽性，部分病人有可能會在之後追蹤時 T-SPOT.TB 檢驗陰轉，故其是否需治療國際間仍未有定論。此外，考量成本效益時，直接使用 T-SPOT.TB 來

篩檢其篩檢的成本相當高，雖然只要抽一管血即可，但光成本 T-SPOT.TB 每人試劑就超過 2000 元，而且此檢驗須再抽血後四小時內送至合格的檢驗室操作，增加了實驗的不可近性；此外，本計劃中有高達 9.2% 的 T-SPOT.TB 結果無法判讀，這些病人必須再次抽血檢驗，造成病人的困擾，可能會有病人拒絕而流失，亦增加許多檢查成本。

以目前的結果顯示，使用系列檢定法(先以 TST 篩檢，針對陽性者再進一步以 T-SPOT.TB 來評估)HIV 感染者潛伏性結核感染是較符合成本效益的方式。需要注意的是，TST 檢驗須面對病人拒絕率較高且回診率較低的挑戰，如之前文獻統計來看，其完成率約在 80% 左右。如此一來，會有一部份的 LTBI 個案因此錯失檢查的機會。故針對發病風險較高的族群，如 CD4<200 的 HIV 感染者，因其 TST 檢驗的敏感性亦較差，建議直接使用 T-SPOT.TB 檢驗來診斷 LTBI，陽性開始治療，以達到最大的保護效果。另一個族群為年齡大於等於 40 歲以上的 HIV 感染者，因為 INH 治療副作用發生率較高，且二種試驗的一致性亦較高，亦可以考慮僅使用 T-SPOT.TB 來做篩檢，減少部份成本支出。

至於針對 HIV 感染者的 LTBI 治療安全性，執行成果顯示每日使用 INH 300mg 九個月可以有很好的完成率，嚴重至須停藥之副作用很少見，但在在合併 C 型肝炎感染的病人，其肝功能異常的比例較高，顯示此治療在要在此族群推廣時，其定期追蹤頻率(尤其在前 3 個月)可能較頻繁一些，但是，整體而言，IPT 之安全性還不錯。

本計劃另一部分目的在於追蹤個案 TB 發病情況，結果顯示對於 TST 與 T-SPOT.TB 檢驗均陽性之 HIV 感染者，未服用 IPT 治療者其結核病發生率顯著高於服藥者，且已達到統計學上有意義之差異。但對於單一陽性者，即 TST 單陽或 T-SPOT.TB 單陽者，因均無個案發病，故需更長的追蹤時間才

能看到差異。

伍、結論與建議

使用 TST 與 T-SPOT.TB 來篩檢潛伏性結核感染，各有其優缺點。二者均有可能漏失一些病人，所以根據此二檢查的一致性比較結果及不同的族群特性，設計不同的篩檢步驟，可以達到節省篩檢的預算，並達到最大的保護效果，目前建議針對一般 HIV 感染者，使用系列檢定法，即先以 TST 篩檢，針對陽性者再進一步以 T-SPOT.TB 來評估潛伏性結核感染，可能是較符合成本效益的方式。而針對發病風險較高的族群，如 CD4<200 的 HIV 感染者與年齡大於等於 40 歲以上的 HIV 感染者，可以考慮僅使用 T-SPOT.TB 來做篩檢，減少部份成本支出。對於診斷有潛伏性結核感染的 HIV 感染者，應該建議給予 INH 300mg 九個月的治療，可以有效降低結合併發病率。此治療再 HIV 感染者的安全性還不錯，但在合併 C 型肝炎感染的族群，追蹤肝功能的頻率要增加。

陸、計畫重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

- (1) TST 檢驗的陽性率明顯高於 T-SPOT.TB，24.8% 比 12.8%。TST 陽性率與 CD4 淋巴球數目高低有明顯相關，而 T-SPOT.TB 陽性率則與年齡增加有明顯相關。
- (2) 在監獄中 HIV 感染收容人潛伏性結核感染陽性率明顯高於社區門診之 HIV 感染者，其兩項測試均陽性比例各為 12% 與 7%。
- (3) 使用 INAH 治療 HIV 感染者之潛伏性結核感染，整體發生急性肝炎的比例為 11.4%，合併 C 型肝炎感染的病人較易有肝功能的變化，故前三個月應增加追蹤的頻次。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

感染雖不等於發病，但一般的篩檢只能診斷發病。對於 HIV 感染來說，透過潛伏性結核感染的診斷，應優先考慮接受潛伏性結核感染治療，此外，充分的衛教也可以提醒病人對疾病了解，萬一有發病的症狀時要及早就醫，提醒醫師協助診斷。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

資源有限的情況下，根據此二檢查的一致性比較結果及不同的族群特性，針對一般無症狀之 HIV 感染者，先使用 TST 篩檢，陽性後再以 T-SPOT.TB 檢查，兩項皆陽性者即應考慮給予治療。此方式可以達到節省

篩檢的預算，並達到最大的保護效果。而對於 CD4 小於 200 的個案，因其發病風險高且 TST 敏感度較低，可考慮兩項檢驗同時進行，任一陽性即應考慮給予治療。

柒、參考文獻

1. Centers for Disease Control and Prevention. Status of the TB Epidemic in the U.S. July 1999.
2. Franco-Paredes C. HIV Infection as a Risk Factor for Activation of Latent Tuberculosis. *Infect Med* 19(10):475-479, 2002.
3. Leonard MK, Blumberg HM. Tuberculosis: Forms of tuberculosis. *ACP Medicine Online* 2002.
4. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 161(4), April 2000.
5. Whalen C, Horsburgh CR Jr, Hom D, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:129-135.
6. 台灣疾病管制局資料。
7. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, et al. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 923-8.
8. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved Outcomes of HIV-1-Infected Adults With Tuberculosis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2003;17(18):2615-2622.
9. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How Effectively Does HAART Restore Immune Responses to Mycobacterium Tuberculosis? Implications for Tuberculosis Control. *AIDS*. 2005;19(11):1113-1124.
10. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:361-373.

11. Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science* 2003; 301:1535-1537.
12. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2006 May.
13. Perlman DC, Salomon N, Perkins MP, Yancovitz S, Paone D, Des Jarlais. DC. Tuberculosis in drug users. *Clin Infect Dis* 1995;21:1253-64.
14. Reichman LB, Felton CP and Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979;139:337-9.
15. Selwyn PA, Hartel D, Lewis DA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320: 545-550.
16. Keizer ST, Langendam MW, van Deutekom H, et al. How does tuberculosis relate to HIV positive and HIV negative drug users? *J. epidemiol. community health* 2000;54:64-68.
17. **Daley CA, Hahn JA, Moss AR, et al.** Incidence of Tuberculosis in Injection Drug Users in San Francisco. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:19-22.
18. Graham N. MH, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992;267: 369-373.
19. 索任, 黃菊. 性病防治通訊第 45 期:卡介苗預防接種工作回顧
20. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M and FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* **2002**;57:804-9
21. Yeh YP, Luh DL, Chang SH, Suo J, Chang HJ, Chen THH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacilli calmette-Guerin vaccination in Taiwan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;99: 509-16.
22. 鄭舒倖, 黃婉瑩, 莊意芬, 劉勝芬, 陳仲達, 索任. 醫療人員結核菌素測驗陽性之意義. *感染控制雜誌*. 2004; 14:140-149.
23. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for

- using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005; 54: 49–55.
24. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005; 54: 49–55.
 25. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet 2003; 361:1168–73.
 26. Peter Wrighton-Smith. [Diagnosing latent tuberculosis in the HIV-infected in high TB prevalence settings](#). Symposium 30. The challenge of TB laboratory diagnosis in the HIV-infected 37th Union World Conference on Lung Health 31st Oct-4th Nov 2006.
 27. Giovanni Ferrara G, Losi M, Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet 2006; 367: 1328–34.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Severe isoniazid-associated hepatitis-New York, 1991-1993. MMWR Morbid Mortal Weekly Report 1993;42(28)545-7.
 29. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year study from a public health tuberculosis clinic. J Ame Med Assoc 1999;281:1014-8.
 30. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immuno-competent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:847-50.
 31. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years follow-up for IUAT trail. Bull WHO 1982;60:555-64.
 32. Grant, AD, Charalambous, S, Fielding, KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. JAMA 2005; 293:2719.
 33. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis

- infection---United States, 2003. MMWR 2003; 52:735.
34. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1.
 35. Center for Disease Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection— United States, 2003. MMWR 2003; 52 (No. 31):735-9.
 36. Luigia Elzi,¹ Matthias Schlegel,² Rainer Weber, *et al.* Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:94–102.
 37. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson DW. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-272.

子計畫 4.兒童接觸者結核病潛伏性感染篩檢暨治療及 12 個月追蹤計劃

中文摘要

目的

了解兒童接觸者皮膚結核菌素測試大小與指標個案細菌學證據與接觸者兒童發病的相關性，兒童接觸者有無接受潛伏性感染治療之十二個月預後以及治療其間之副作用的發生頻率。

方法

從 2008/4/1~2009/9/30 為期 18 個月，凡是在此段時間內因為接觸者檢查而完成至少第一次皮膚結核菌素測驗 (TST) 之未滿十三歲兒童。到 2010/9/30，經中央傳染病系統勾稽確認所有指標個案的銷案狀況，以及接觸者之後續發病情況。另追蹤所有接受治療之兒童，在治療期間發生的副作用。

結果

以指標為確診肺結核，且接觸者本身未經過潛伏結核感染治療之 6434 位接觸者來進行分析。TST 如果是 10mm 及以上，活動性結核病的機會較皮膚結核菌素測試 10mm 以下的人，可達 22 倍之多(RR=8.4-59.5)。最具傳染性的指標個案(即痰抹片陽性且培養陽性且 X 光有開洞之患者)的接觸者，與不具傳染性的指標個案(痰抹片陰性、培養陰性且 X 光未開洞之患者)的接觸者進行發

病風險的比較，約有 8 倍的風險(1.8-38.2)。7899 位指標為具傳染性個案的接觸者為觀察有無接受潛伏性感染治療之預後的目標族群。其中，2160 位在初次接檢 TST 陽性的接觸者，LTBI 治療估計可提供保護力為 96% (29-99%)。整體而言有 85-92%接受治療者同時接受都治照顧。指標為肺結核確診個案，且需要治療的接觸者共 2048 位。TST 陽性開始治療的 1431 位接觸者中，90%完成九個月的治療；TST 陽轉的 617 人中，完成治療的有 92%。接受過治療的 3154 位接觸者，34 位(1%)有治療相關的副作用，皮疹最多，佔 59%，但都輕微。與治療可能有關的肝炎發生率為 1.3/1000，皆於停藥後痊癒。

結論

接觸者發病與皮膚菌素測試結果高度相關。皮膚菌素測試結果越高，發病率越高。潛伏結核感染治療對接觸者檢查皮膚菌素測試結果為陽性者，有明確的保護力。在近九成的都治涵蓋率之下，台灣在具傳染性之指標個案的兒童接觸者之潛伏結核感染治療的完成率可達 87~90%，且治療期間沒有嚴重副作用發生。

中文關鍵詞(至少三個)：接觸者檢查，兒童，潛伏性結核感染治療

Abstract

Objectives

To understand the relationship between the size of tuberculin skin test (TST) in contact children and bacteriology evidence of index cases with the incidence of active TB in contacts, the 12 month prognosis of contact children with positive TST, and the frequency of adverse reactions during latent TB infection (LTBI) treatment.

Methods

We enrolled TB contacts younger than 13 years who registered for contact investigation and completed at least the first TST tests between April 2008 and Sep 2009. The diagnosis of index cases and the following active TB notification in contacts were verified through the National Surveillance Network of Communicable Disease (NSNCD), Centers for Disease Control, Taiwan by Sep.30, 2010. Adverse events were collected for all children contacts who received LTBI treatment.

Results

A total of 6434 contacts who were identified from pulmonary TB cases, did not receive LTBI treatment were included in the analysis for TST size and index condition with TB incidence in contacts. Contacts who had TST \geq 10mm had 22 times risk to develop active disease compared to those with TST < 10mm (8.4-59.5). Contacts who had the most contagious index cases (smear+, culture+ and cavitation) had 8 times of developing TB disease compared to those with the lowest contagious index cases (smear-, culture – and no cavitation) (1.8-38.2). A

total of 7899 contacts who had contagious pulmonary TB index cases were target populations for LTBI treatment. Among them, 2160 contacts has positive TST and it provided the estimation of protective efficacy of 96% from LTBI treatment. Overall, 85 ~92% of contacts who received LTBI treatment were cared by directly observed preventive therapy (DOPT). A total of 2048 contacts met the criteria for LTBI treatment. A 90% completion rate for 9 month regimen was achieved among the 1431 contacts with initial positive TST. A 92% completion rate was observed among the 617 contacts with conversion of TST. Only 34 contacts (1%) were observed to have adverse events possibly related to treatment among the 3154 contacts who ever had LTBI treatment. Skin rash was the top one frequent adverse event, comprised 59%, and the clinical presentations were mild. The incidence of hepatitis possibly related to treatment was 1.3/1000 and symptoms of all the 4 patients resolved after discontinuation of isoniazid.

Conclusion

The association between size of TST and incidence of active TB in contacts was correlated strongly. The larger the TST was, the higher the TB incidence was found among children contacts. LTBI treatment provides definite protection for children contacts who had positive TST during contact investigations. The completion rate of LTBI treatment could be up to 87~90% with few adverse events under the 90% coverage of DOPT.

Key words: contact investigation, children, LTBI treatment

壹、前言

目前國內的結核病防治以十年減半為目標，積極推動都治策略及結核病實驗室品管及多重抗藥性病患專案照顧。對於確診為結核病病患之接觸者，已於2007年9月開始用公務預算提供接觸者檢查至醫療院所檢查及諮詢的費用，因此而提高了接觸者完成檢查的比例。進一步又在2008年4月開始推動結核病病患之兒童接觸者之潛伏性感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付外，並輔以都治計劃，針對治療過程策略化提升完成率，進而提高治療所帶來的保護力及減少可能產生的抗藥性。在十年減半的目標下，結核病高危險群的潛伏性感染主動篩檢暨治療工作，是目前計劃執行的重點，以期減少發病病人的母數，降低發病率，使目標十年減半更可能達成。

接觸者檢查一向是結核病控制手段的一環，但在開發中國家中，往往僅能照顧到已發病個案的管理，沒有更多的人力及資源來做接觸者檢查，就遑論治療了。另外87%以上的國家實施新生兒的卡介苗接種，來做為幼兒嚴重結核病發病的預防(1)，故皮膚結核菌素測試的角色，常常引起爭議。即便如此，許多研究都明白的表示，幼童一但是結核病接觸者，則終其一身的發病率可達17%，比成人接觸者的5%來得高出與多(2)。加拿大的資料顯示，結核病個案著兒童接觸者，若不提供治療，發病主要集中在前一兩年內，而發病最高的比例在五歲以下兒童；隨著皮膚結核菌素測試的大小越大，發病的比率也越高(3)。故世界衛生組織建議，僅針對小於五歲以下的幼童，在確認接觸者後，只要沒有發病的臨床證據，就可以投予預防性isoniazid治療六個月(4)。但世界衛生組織也承認這方面的推動不力，與診斷資源不足非常有關，目前最重要的目標，是推動愛滋病患者若為結核病患之接觸者之預防性isoniazid治療。相反的，以歐洲、美國、加拿大為首的已開發國家，由於境內已是結核

病低盛行率，對於移民及接觸者或相對高危險群，則採行積極的潛伏性感染主動篩檢暨治療(5)。

本整合計劃之一的高危險群，為結核病病患之兒童接觸者。兒童結核病在台灣的發生率一直佔發生數的0.3%左右，一年約150~200名個案不等 (6)。但若以前兩年發病5%來計算，每年約有8000名兒童是結核病病患的接觸者，若不進行主動的檢查，往後其中的400名又會發病，我們不知道他們是哪幾位，也不知道將在何時發病。兒童的接觸者若為潛伏性感染者，將是國人未來的發病人口，冰山下的一角將是未來防治的盲點。台灣在接觸者發病的資料較少，台灣從2005年開始將接觸者追蹤系統建立於中央傳染病系統中，提供公衛護士在個案管理時，一併將接觸者資訊鍵入系統，以利追蹤及管理。依照林等人的碩士論文指出 (7)，在尚未推動潛伏性感染主動篩檢暨治療之前的2005年，12歲以下的孩童若為接觸者其發病相對危險性是同年齡發病的240倍，在0~10歲的族群，發病率超過500/100000，由於許多發病的兒童可能有無法經由系統辨識的接觸史，故這個危險性的估計是低估的。目前台灣的接觸者的追蹤，透過公務預算以及基層教育，使得平均一個指標個案的追蹤人數從2006年的2.6人，增加到2008年上半年的4.7人 (8)。此時開始推動潛伏性感染主動篩檢暨治療，不但使接觸者得到完整的資訊及醫療照顧，也讓以都治計劃為主軸之治療個案策略，能更進一步的涵蓋到接觸者的健康教育及預防發病。

對於潛伏性感染的治療，是否容易引起副作用，也是台灣醫界對潛伏性感染的治療爭議的焦點。在大規模使用isoniazid 治療潛伏性感染最有經驗的莫過於美國。美國在1971-2年間對約14,000位接受INH治療LTBI的個案進行肝炎的大規模調查，發生肝炎者有1%，年紀愈大發生INH肝炎機會愈大，小於20歲者0%，20-34歲0.3%，35-49歲1.2%，50-64歲者有2.3%發生肝炎。除了與年齡有關，肝炎的發生與病人原來是否有肝病，如嚴重的酒精性肝炎等有

關(9)。近期的大規模INH用於治療潛伏性感染的臨床追蹤顯示，在小心地使用之下，只有0.1~0.15%的人有肝炎的發生，導致肝炎而死亡者約有0.023%；會致死的主因，是已經出現肝炎臨床症狀但病人持續服藥所導致(10)。兒童在肝方面的慢性病較少，隨著1985年新生兒全面施打B型肝炎,12歲以下族群的B型肝炎帶原率已從9.8%降至0.7% (11)，也不會有酒精性肝炎、肝硬化的問題。兒童方面使用isoniazid 治療潛伏性感染的資料，國外看起來是相當安全的(12),在國內則鮮少有資料發表，僅以Bowerman在花蓮山地鄉進行潛伏性感染的治療，該文獻中並未有因副作用而無法完成治療者，但接受個案數不超過100位，且低年齡層更是少 (13)。國內確實需要本土的資料回答相關的安全性問題，除了肝炎外，周邊神經炎的發生，皮膚癢疹的情況，因而導致中斷治療的比例如果很低，則可提供一般基層醫療醫師在執行治療時的佐證，透過實証醫學，亦將對未來政策推動有長足的幫助。

以下是台灣衛生署疾病管制局對於接觸者追蹤的相關規定 (14):

壹、對象：

指標個案確診後才執行接觸者檢查，接觸者檢查對象如下：

- 一、 與指標個案共同居住者。
- 二、 與指標個案一天內接觸8小時以上之接觸者。
- 三、 其他有必要進行接觸者檢查之個案另行專案處理。

貳、檢查時間：

- 一、 於結核個案確診後1個月內，完成結核病接觸者之基本資料調查及檢查。
- 二、 若指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部X光有空洞之確診結核病個案，則於第12個月再進行追蹤胸部X光檢查。
- 三、 慢性傳染性肺結核個案接觸者，則每年應進行追蹤複查一次。
- 四、 若指標個案為痰塗片及培養為陰性（胸部X光有空洞者除外）或單

純肺外結核者，其接觸者第一次追蹤檢查結果為正常，則第 12 個月不需進行複查。

參、檢查方式：

一、滿 12 歲以上接觸者：

進行胸部 X 光檢查；惟如半年內曾照胸部 X 光，並能提出診斷正常之證明者，可不必再作第一次檢查（如出現疑似異常症狀，第 1 個月或其他時間仍須隨時進行檢查）。但該次檢查資料應登錄於疾管局之中央傳染病追蹤管理系統。

二、小於等於 12 歲以下接觸者：

(一)於指標個案確診 1 個月內，一律作結核菌素測驗及 X 光檢查等二項。

(二)指標個案為痰抹片陽性，或痰培養陽性，或 X 光有開洞者，接觸者如第一次結核菌素測驗陰性，於第 3 個月時再做第二次結核菌素測驗；如同時符合以下二個條件：

1. 指標個案於確診時既已按規服藥。
2. 接觸者第二次結核菌素測驗陰性。

則第 12 個月不需作胸部 X 光追蹤檢查。如未能同時符合以上二個條件，則接觸者必需再追蹤第 12 個月之胸部 X 光檢查。

(三)如指標個案為單純肺外，或痰抹片痰培養皆陰且無開洞者，接觸者第一次結核菌素測驗陰性及胸部 X 光檢查正常，則第三個月不需再做第二次結核菌素測驗，其第 12 個月亦不需胸部 X 光追蹤檢查。

本計劃預計將以民國九十七年四月一日起到民國九十八年九月三十日止，所有接受接觸者追蹤的 12 歲及以下兒童，依照皮膚結核菌素測試的結果，進行分組追蹤他們十二個月的預後。本計劃的重點旨在了解：1) 兒童接觸者在接觸個案十二個月內之發病與皮膚結核菌素測試大小或指標個案細菌學證據之間的相關性，2) 皮膚結核菌素測試陽性兒童接觸者有無接受潛伏性感染

治療之十二個月預後 3)治療其間之副作用的發生頻率。

貳、材料與方法

2.1 研究設計

對於皮膚結核菌素測試陽性的個案，有接受潛伏結核病治療達九個月者，與未接受治療之個案，採用世代追蹤的方式，確認在列為接觸者後，12個月之發病率。比較其發病的比例是否在12個月內就有所不同。

2.2 資料收集

自民國九十七年四月一日起，由中央傳染病通報系統中，登記有所有接受接觸者追蹤的12歲及以下兒童，皮膚結核菌素測試結果及胸部X光片篩檢結果，以及是否開始接受潛伏性感染治療之資料。追蹤過程中，若已有資料不完整，邏輯不符合，或者因為第一次皮膚結核菌素測試為陰性，而應該有第二次皮膚結核菌素測試結果卻缺乏，由助理協助資料的完整性，以利後續分析。個案資料收集到民國九十八年九月三十日止，共計18個月的個案，每位個案在兩年期計劃結束前，皆至少有12個月的追蹤結果。

倘若登記的資料不齊全，如藥物治療的副作用，皮膚結核菌素測試結果的缺漏，則再進行病歷資料的調閱以確認治療過程發生的問題。

2.3 分析方法

接觸者依指標個案的狀況，區分成指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部X光有空洞之確診結核病個案，及指標個案為痰塗片及培養為陰性（胸部X光有空洞者除外）或單純肺外結核者。兩組各自進行發病與否的分析，但以指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部X光有空洞之確診結核病個案為主要目標。

接觸者本身依皮膚結核菌素測試、年齡、是否加入潛伏性感染治療、是否以都治關懷協助給藥、是否完成潛伏性感染治療等進行分析。

樣本數估計

自民國九十七年四月一日起，至八月三十日止，皮膚結核菌素測試為陽性者，有 300 多名進入潛伏性感染治療並以都治關懷協助給藥，另有 500 名左右家屬不同意進入潛伏性感染治療，指標個案多為痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病個案。估計 18 個月時應有超過 2800 名皮膚結核菌素測試為陽性者之 12 歲及以下接觸者，而其中 1050 位進入潛伏性感染治療。估計完成率超過六成，則應有 630 位完成九個月潛伏性感染治療。另外的 1750 名為陽性但不同意進入潛伏性感染治療的個案。

分析重點

兒童接觸者在接觸個案十二個月內之發病與皮膚結核菌素測試大小或指標個案細菌學證據之間的相關性：

以 500/100000 的 12 個月發病率來計算，保守估計在未治療組約有 8~9 位發病（如超過 500/100000，則發病數當然會增加）；我們可以分析指標個案的傳播風險、接觸者年齡、接觸者發病與否，與接觸者所做之皮膚結核菌素測試大小或者與陽轉率是否有相關。

皮膚結核菌素測試陽性兒童接觸者有無接受潛伏性感染治療之十二個月預後

本計劃中，皮膚結核菌素測試陽性的定義是按台灣結核病診治指引所定義的 10mm 作臨界值。若針對皮膚結核菌素測試陽性兒童接觸者，治療的保護力可達七成以上，保守估計在未治療組本來應該發病的 3.15 位，應下降成 1 位（若治療效果達九成則可能連 1 位都沒有）。本計劃所稱之 12 個月預後，係以指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病個案，其接觸者若皮膚結核菌素測試陽性，完整接受九個月治療潛伏

性感染治療之個案，與同樣為指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病個案，其接觸者若皮膚結核菌素測試陽性，但完全未接受過治療者進行比較。

治療其間之副作用的發生頻率

將逐一將因藥物治療的副作用而中斷治療的個案，調閱病歷，確定其副作用的型態、及停藥後是否有副作用，以及個案是否有其他慢性疾病等因素進行探究。

參、結果

資料收集及流行病學資料

從 2008/4/1~2009/9/30 為期 18 個月，凡是在此段時間內因為接觸者檢查而完成至少第一次皮膚結核菌素測驗 (TST) 及胸部 X 光片之接觸者檢查，之未滿十三歲兒童 (即十二歲及以下)。到 2010/9/30，經中央傳染病系統勾稽確認所有指標個案的銷案狀況，以及接觸者發病狀況後，符合上述條件之接觸者兒童共有 10848 位。其中 9412 位為肺結核的接觸者兒童，有 79.4 % 與痰抹片陽性指標個案接觸，48% 與痰培養陽性指標個案接觸，有 21.7% 之指標為 X 光有開洞之患者，此細菌學與 X 光分級分布，不會與實際上全國的確診個案分布相同，因為接觸者檢查之潛伏結核感染治療(latent TB infection, LTBI)轉介，從 2009 年起，修正成**具傳染性的指標個案** (痰抹片陽性、培養陽性或 X 光有開洞之患者) 之接觸者為政策推動目標。890 位(8%)的接觸者是來自於單純肺外結核病的指標個案。值得注意的是於 2009 年四月以後，疾管局已將單純肺外結核病之接觸者兒童不再進行 TST, 故單純肺外之指標個案的比例會逐漸縮減是可預期的。本報告在分析以下三個重點目標，其使用之母群體如下：

1. **兒童接觸者之發病與皮膚結核菌素測試大小或指標個案細菌學證據之間的相關性：**因研究結果與發病相關，故以指標為確診肺結核，且接觸者本身未經過潛伏結核感染治療之 6434 位接觸者來進行分析。所有確診之發病個案都納入分子進行分析。
2. **皮膚結核菌素測試陽性兒童接觸者有無接受潛伏性感染治療之預後：**7899 位指標為具傳染性個案的接觸者為觀察有無接受潛伏性感染治療之預後的目標族群，主要對 2501 位初次皮膚結核菌素測試陽性兒童接觸者，進行有無接受潛伏性感染治療對發病風險的分析。確診之發病個案，排除掉在接

觸者檢查時，即已發病之個案後，納入分子進行分析。

3. **治療其間之副作用的發生頻率：**接受過治療的 3154 位接觸者，不論指標個案是否有被排除，或治療是否完成，所有接受過潛伏結核感染治療者，都是副作用評估的對象。

接觸者檢查及接受潛伏性感染治療的狀況

在具傳染性的指標個案的 7899 位兒童接觸者中，28%在第一次接受 TST 就已經是 $\geq 10\text{mm}$ ，而其中 66% 經過醫師診治與家長溝通衛教後，接受 LTBI 治療，91% 由公衛提供 DOPT 的服務（見 figure 1）。仍然有 34%的接觸者並沒有接受治療，這將會是日後發病的最大族群。初次 TST 陰性後有 63%的接觸者按規接受第二次 TST。這些做過第二次 TST 的中，有 24.8%是由陰轉陽，在這 895 個 TST 陽轉的兒童接觸者，總共有 71.2%接受治療，88%接受都治(directly observed therapy for preventive therapy, DOPT) 的服務。仍然有 28.8%沒有接受 LTBI 治療。沒有完成第二次 TST 的共有 2199 位小朋友，佔第一次陰性的兒童接觸者的 37%。

約有 10%的兒童接觸者，是來自指標個案為原住民的接檢，其第一次 TST 即陽性的比例為 32%，較非原住民的 24%來得高($P<0.001$)，而其中 68% 經過醫師診治與家長溝通衛教後，接受 LTBI 治療，亦較非原住民的 57%來得高($P<0.001$)。初次 TST 陽性，接觸者卻被做第二次 TST 的比例 14%，雖比非原住民 (12%)略高，但沒有統計上的差異 ($p=0.22$)。在指標個案都是具傳染性的肺結核病人的 7899 位接觸者中，初次 TST 陰性後，接觸者按規接受第二次 TST 的比率在原住民為 66%，較非原住民的 63%略高，統計上沒有差異 ($p=0.156$)；TST 陽轉的比例在原住民為 19%，較非原住民的 26% 低($p<0.001$)，後有 84%的陽轉接觸者按規接受治療，較非原住民來得高 ($p=0.011$)。

將政策推動一年後與第一年進行比較，來檢示以下幾個重點這個政策推動是否有因為教育訓練及政策推廣到基層時間較久而進步。初次 TST 陽性的接觸者，接受治療的比例由 61% 上升到 75% (<0.0001)。初次 TST 陰性後，接觸者按規接受第二次 TST 的比率由 54% 上升到 81% ($P<0.001$)。然而，由陰轉陽接受治療的比率，則沒有明顯的變化 (70% 到 73%, $P=0.6323$)。初次 TST 陽性，接觸者卻被做第二次 TST 的比例由 16% 下降到 9% ($P<0.001$)。從 2009/3/30 以後，僅有 84 位接觸者因為單純肺外結核而接受 TST 的接檢，表示新的政策確實造成接觸者檢查實質的改變。

接觸者之發病個案數

在 2008/4/1~2009/9/30 為期 18 個月接受 TST 的小於 13 歲接觸者中，截至 2010/9/30 止，共有 53 名接觸者被通報成活動性結核病，24 位被排除診斷，剩下的 29 位確診，年齡在 1.8 歲到 13.7 歲不等，眾數為 9.9 歲，共 25 位肺結核 (2 位併肺外)，4 位單純肺外 (2 位為 mediastinal lymphadenitis，一位為 neck lymphadenitis，一位是 pleura lesion) (詳見 Table 1)。12 位細菌學診斷 (1 位為肺外病理確診切片診斷)。兒童結核病之診斷往往不容易拿到細菌學證明，故常大量靠影像學進行診斷。我們使用 LTBI 治療分類，再依 TB 確診與指標間隔 90 天以上，進行分組，並列出 TB 診斷等級以及接檢時是否已經懷疑結核病來判斷。所有肺結核指標之 9412 接觸者中，原住民指標的個案發病有 15 位，發生率為 1345/100000，相較於非原助民為 121/100000，發病風險約為 11 倍 ($RR=5-25$, $p<0.001$)。就時間分步來看，這些個案發病時，距離指標個案發病的時間從 5~492 天，眾數為 98 天。41% 的接觸者在指標個案診斷後的 3 個月內發病 (figure 2)。

上述的病人中，有 2 位是不具傳染性的肺結核病人的接觸者 (詳見 Table 1 的註解)，figure 1 以具傳染性的肺結核病人的接觸者為主，故依照病人的 TB 診

斷與 LTBI 診斷之間的關係，將發病的 27 人繪於 Figure 1 中，為 figure 3。每個接觸者分類中，發病的個案數阿拉伯數字後面的第一個括弧，是可能有診斷問題的人數；第二個括弧是在此分類中，以細菌學確診來診斷的病人，第三個括弧則是，在此分類中，可以預防的病人數目。我們逐一將發病的個案之病歷調回，並將影像與專家討論，發現由於臨床診斷會有差異，在 figure 3 中的 27 位 TB 個案中，標示星號的四位，為結核病診斷既無細菌學證據又無影像學證據的病人。就醫療來看，將這 4 位排除，剩下 23 位診斷品質較佳的病人，則如 figure 4 的分布。我們依這 23 位發病的接觸者，進行以下的估計：

兒童接觸者之發病與皮膚結核菌素測試大小的相關性

各國間常用的皮膚結核菌素測試臨界值 10mm, 15mm, 18mm 與兒童接觸者之發病都有很強烈的相關性 (table 2)。以第一次接檢的 TST 結果來看，TST 如果是 10mm 及以上，活動性結核病的機會較皮膚結核菌素測試 10mm 以下的人，可達 22 倍之多。此相對危險性隨著皮膚結核菌素測試增大而增加，但 15mm 與 18mm 當臨界值時，差異不大。隨著 TST 越大，發病的機會就越高，TST 10~15mm 的接觸者，發病風險為 626/100000，而 TST \geq 20mm 的接觸者，則增加到超過 6837/100000；以 TST <5mm 的接觸者的發病比率來當基準，可見 TST 10~15mm 的接觸者的發病風險為 TST <5mm 的 6 倍，而 TST \geq 20mm 的接觸者，則增加到超過 60 倍。

兒童接觸者之發病與指標個案細菌學證據之間的相關性

同樣的情況在指標個案細菌學證據與兒童接觸者之發病，就不如皮膚結核菌素測試大小與兒童接觸者之發病那樣的強烈相關 (table 3)。最具傳染性的指標個案(即痰抹片陽性且培養陽性且 X 光有開洞之患者)的接觸者，與不具傳染性的指

標個案(痰抹片陰性、培養陰性且 X 光未開洞之患者)的接觸者進行發病風險的比較，約有 8 倍的風險，但如果是以介於最具傳染性與不具傳染性之間的指標個案，與不具傳染性的指標個案比較，就沒有統計上的差異了。在痰培養陽性的情況下，胸部 X 光的開洞與否會影響接觸者發病達 3 倍，但痰抹片陽性比上陰性，對發病的影響雖然有，但未達統計顯著。

根據皮膚結核菌素測試與有無接受潛伏性感染治療分類的接觸者與發病之間的關係

LTBI 治療對於接觸者發病，有明顯的保護力(table 4)。將已經發病的 19 位個案排除掉後，在初次接檢 TST 陽性的接觸者，LTBI 治療，提供的保護力為 96% (29-99%)。在 TST 陰性但陽轉的接觸者，不論治療與否接無可預防的個案產生，與追蹤的個案數較少有關。先前提到若同接檢 TST 陽性的接觸者，原住民個案的接觸者較非原住民指標的接觸者易發病，但整個政策在原住民的接觸者完成率比非原住民來得高。在初次接檢 TST 陽性的接觸者，若沒有提供 LTBI 治療，原住民指標個案的接觸者發病是非原住民指標的接觸者的 4 倍。

接觸者之發病個案的情形

29 位接觸者之發病的細節整理於 Table 1. 在此特別就有無曝露過潛伏感染治療來討論。6 位在診斷前有開始 prophylaxis/LTBI treatment 的接觸者，有一位診斷有疑異，剩下的 5 位，一開始治療時的影像學，已經有與結核病相關的病灶沒被臨床診斷出來。這些個案都是 pulmonary TB with or without mediastinal lymphadenopathy, 且 2 位有細菌學的證據。他們分別在指標個案通報後的 32, 70, 98, 172, 197 天被通報成病人，但實際上接受 prophylaxis/LTBI treatment 的時間只有 14, 56, 76, 7, 98 天。接受治療達 98 天這位接觸者，實際上在一開始接觸者調查並沒有延遲，TST: 17mm，未開始治療 LTBI，但醫師於兩個月後，一邊安排電腦

斷層檢查，一邊開始治療 LTBI，治療三個月左右又才再安排電腦斷層檢查及驗痰，確定診斷後改 TB 治療。

餘 23 位沒有接受過治療的接觸者，一開始 TST 就已經是陽性的有 17 位。其中有 11 位是在接檢時臨床已懷疑發病 (4 位細菌學確診, 6 位影像學確診, 1 位診斷有疑異), 這 11 位可能沒辦法用 LTBI 治療避免他們發病, 但透過接觸者檢查, 主動發現, 治療預後相對佳, 也可避免更進一步的擴散。另外 6 位, 確定接檢之初, X 光是正常的, 沒有開始 LTBI 治療, 相當可惜 (3 位細菌學確診, 3 位影像學診斷)。3 位是第一次 TST 陰性, 未做第二次, 其中一位是初接檢陰性, 但胸部 X 光有助膜增厚疑活動性病灶, 開始治療故無需完成第二次 TST; 另外 2 位, 第一次 TST 陰性, 未做第二次, 在一年後發現是個案 (1 位細菌學確診, 1 位為影像學診斷, 其確診與指標個案相差時間為 339~368 天), 也是相當可惜的, 若能夠完成第二次 TST, 也許能夠證明陽轉, 開始接受治療, 可預防發病。

治療的情形

由 2008/4/1~2009/9/30 為期 18 個月的區間下載之 LTBI 個案為分母來分析, 總共有 3173 位接觸者開始接受治療, 到 2010/9/30 為止, 72 位 (2%) 尚未完成銷案, 故不知其治療結果。排除掉原本按規就需要停藥的人數, 若從指標為肺結核確診個案, 且需要治療的 2048 位接觸者, 來看完成治療的比例, 則在 TST 陽性開始 LTBI 治療的 1431 位接觸者中, 90% 完成九個月的治療; TST 陽轉的 617 人中, 完成治療的有 92%。在所有開始治療的且已有治療結果的接觸者中, 3.6% 是因指標個案排除診斷而停止治療, 而 4% 因指標個案 INH 抗藥停止治療。我們在 Table 5 中一一整理 1163 位中斷 LTBI 治療的原因, 按照規定應該要中斷的是大宗 (TT 陰性開始治療, 3 個月 TT 未陽轉而停止治療, 指標個案 INH 抗藥停止治療, 指標個案排除診斷停止治療, 及確診為結核病) 共 902 人, 佔 78%。我們比較在

意的是異常中斷治療的接觸者，共 261 位(22%)，其中，其他原因中斷佔 45.2%，為最多的中斷原因，其次為 36%拒絕，15%是副作用，4 位為失落，另有 3 位轉出，1 位治療中死亡(與 TB 無關)。

異常中斷病歷分析 (副作用 & 其他)

本計劃第三個目的，也是最重要的目的是希望確認 LTBI 治療的安全性，故針對中斷治療原因中的<其他>及<副作用>進行了解，推動政策後，安全性的主動追蹤，可避免低估或高估在治療期間產生的不良反應。到 2010/9/30 止，118 件因其它中斷，39 件因副作用中斷，逐一調閱診治時的病歷，進行審查，結果有 8 件應更正銷案原因，僅 1 案實為因副作用停藥。細節如下段敘述，供權責單位參考：

2008/4/1~2009/9/30 期間其他中斷有 67 件，有 7 件應歸類為”非”其他之中斷原因，系統中已完成更正，包括 4 件”拒絕”、1 件”指標個案 INH 抗藥停止治療”、1 件”副作用”、1 件”完成治療”及 1 件”指標個案排除診斷停止治療”。而真正的 59 件”其他中斷”中，9 件是不需要治療卻開始治療，故醫師予以中斷，3 件其實是完成治療但因系統治療天數的鍵入問題而無法歸類到完成，6 件是醫師希望完成治療，但中斷原因無法歸類，剩下的 41 件是因醫療判斷造成不合乎手冊規定而以中斷銷案，依發生比例高到低排列分別為：25 件為天數不足 270 天，但醫師認為完成治療，包括 11 件治療六個月醫師停藥，3 件治療三個月醫師停藥，6 件為 28*9 個月處方，5 件介於 3~6 個月間醫師停藥。最後的 16 件是醫師開始治療是對的，但中斷的原因不符合手冊邏輯 (舉例：TST 陽性，堅持做第二次，結果陰性就說要停藥)。期末報告完成 2009/10/1~2010/9/30 期間因其它中斷銷案的 51 件審查，49 件皆為不合乎手冊規定(指標非建議治療之個案，或治療時程不足 270 天但醫師決定完成治療)而中斷銷案，故可能跟副作用有關者，僅需調閱剩餘的 2 案。1 案為為天數不足 270 天 (治療三個月醫師停藥)，另一案醫師治療符合完治

標準，為鍵入錯誤。

因副作用停藥共 39 位 (含由其他中斷轉入之副作用 1 案)，有 5 案病歷中沒有呈現副作用，卻在系統中有副作用登記，判斷應為”拒絕中斷”，卻錯誤歸類。34 位因副作用停藥的原因，以圓餅圖表示 (Figure 7)，出現最多的是皮疹 (其中有一位只有癢，無疹)，共 20 位，年齡 2~12 歲不等，眾數為 8.5 歲。發生不良反應的時間為治療後 22.5 天 (1~60 天)，發生約 7 天後就停藥 (1~120 天)。有 8 位完全沒有開症狀緩解的藥物就直接停藥，有 6 位同時開立口服藥物及外用藥膏。有 3 位是全身性的疹子，其餘 17 位皆輕微疹子，停藥後皆緩解。

肝炎共 7 位 (Table 4)，其中 4 位無法排除與 INH 相關且肝炎有超過正常值上限的 5 倍的個案 (沒有觀察到 3~5 倍之間的個案)，年齡 1~9 歲不等，眾數為 5 歲。分別在治療後 179, 3, 12, 18 天發生，臨床上的症狀分別是 1 位無症狀 (關懷員和家人注意到孩子眼黃才就醫)，1 位服藥就開始發燒，另兩位是肚子痛兩天。四位皆試著檢驗其他造成肝炎的原因，肝炎病毒或其他易造成兒童肝功能上升的檢查均陰性。停藥約兩個月後，肝功能恢復正常，符合 INH 引起之藥物性肝炎，發生率為 4/3175，約為 1.3/1000。另 3 位分別 1 位確定在未服用 INH 前就已經有 non-B, non C 的肝炎，由於該童 9 歲，55.3kg，腹部超音波結果為脂肪肝，治療前 GOT/GPT:129/262，治療後沒有更高，但都沒有正常過，在治療 6 個月時，體重上升到超過 60kg，曾因肝炎持續中斷，後飲食控制衛教，完成 9 個月治療。另 2 位個案雖臨床無症狀，但醫師予以抽血，發現服藥兩個月左右，GPT 93 和 91，隨即停藥。

有意思的是，接受 DOPT 的比例在發生副作用的個案只有 66% (26/39)，相較於全部接受治療的 89% 要來得低很多。在皮疹的病人接受 DOPT 的比例為 80% (16/20)，肝炎則為 71%，表示其他副作用者接受 DOT 比例更低。

實際成本及動用的資源

本計劃的推動始於 2008 年 4 月，該年全國共有 265 名合作醫師加入 LTBI 診斷及治療的行列，到了 2009 年，此人數上升至 376 人。為了讓計劃推動順利，相繼於 2008, 2009 年兩年共辦理 6+8 =14 個場次，與合作醫師及各縣市的公衛基層人員面對面進行溝通，以期合作醫師及各縣市的公衛基層人員，了解接觸者檢查及 LTBI 診斷治療的原理、目的和執行面的實務分享。由於不是所有的醫師能來參加，故各縣市將疾管局準備的教材，用教學光碟的方式發放給各合作醫師。

由於疾管局為增加民眾前往接受 LTBI 診斷及治療的誘因，故提供免部份負擔，讓享有健保的民眾僅需要繳納掛號費即可看診，若為無健保則除掛號費全額由疾管局公務預算給付。開始執行後，由 2008, 2009 年兩年健保主、次診斷為 795.5 之部份負擔，初步可算出 836,456 元及 3,753,282 元，平均每筆就醫約為 230-240 元。當接觸者需要治療時，加上約 10 次的就診，健保局的保險含括的醫療費用（診察費，藥費，藥事費）約為 400 元，則醫療費總共約 4240~4480 元，若再加上都治關懷的費用約為 40,000 元，估計平均治療一人的費用為 44800 元。

成本效益分析

若根據此追蹤滿一年的發病風險來看，排除掉在接檢即以發病的個案來計算，TST 陽性 ($\geq 10\text{mm}$) 接觸者發病率為 800/100000，換算起來每治療 125 位可預防 1 位發病，醫療費用 5,60,000 元，這種策略下，近乎 100% 的個案都能夠不發病。在原住民的發病率 2381/100000，則治療 42 位，醫療費用 188,160 元，可預防 1 位發病。若以 TST ($\geq 20\text{mm}$) 接觸者發病率為 7000/100000，換算起來每治療 14 位，醫療費用 62,670 元，可預防 1 位發病。但在這種策略下，只有 34% 的個案因為 $\geq 20\text{mm}$ 能接受治療不發病，其餘仍然發病。

總結

台灣從 2008/4/1 以來推行的接觸者檢查及提供 13 歲以下之潛伏感染治療，選擇 10mm 的臨界值作潛伏感染診斷，與疾病發生相關外，可涵蓋絕大部份即將發病的個案。以目前的策略，除提供了潛伏感染者 96% 的保護力外，若按照建議提供照顧，是相當安全的。整個政策的推動在為期 18 個月中，各項指標的完成率，都有長足的進步。追蹤一年左右的成本效益來看，潛伏感染治療是一個昂貴但有效的策略，可能是在沒有有效的新疫苗發明之前，有效防止接觸者發病的必要之惡。

Figure 1. 接觸者追蹤及潛伏感染治療情況

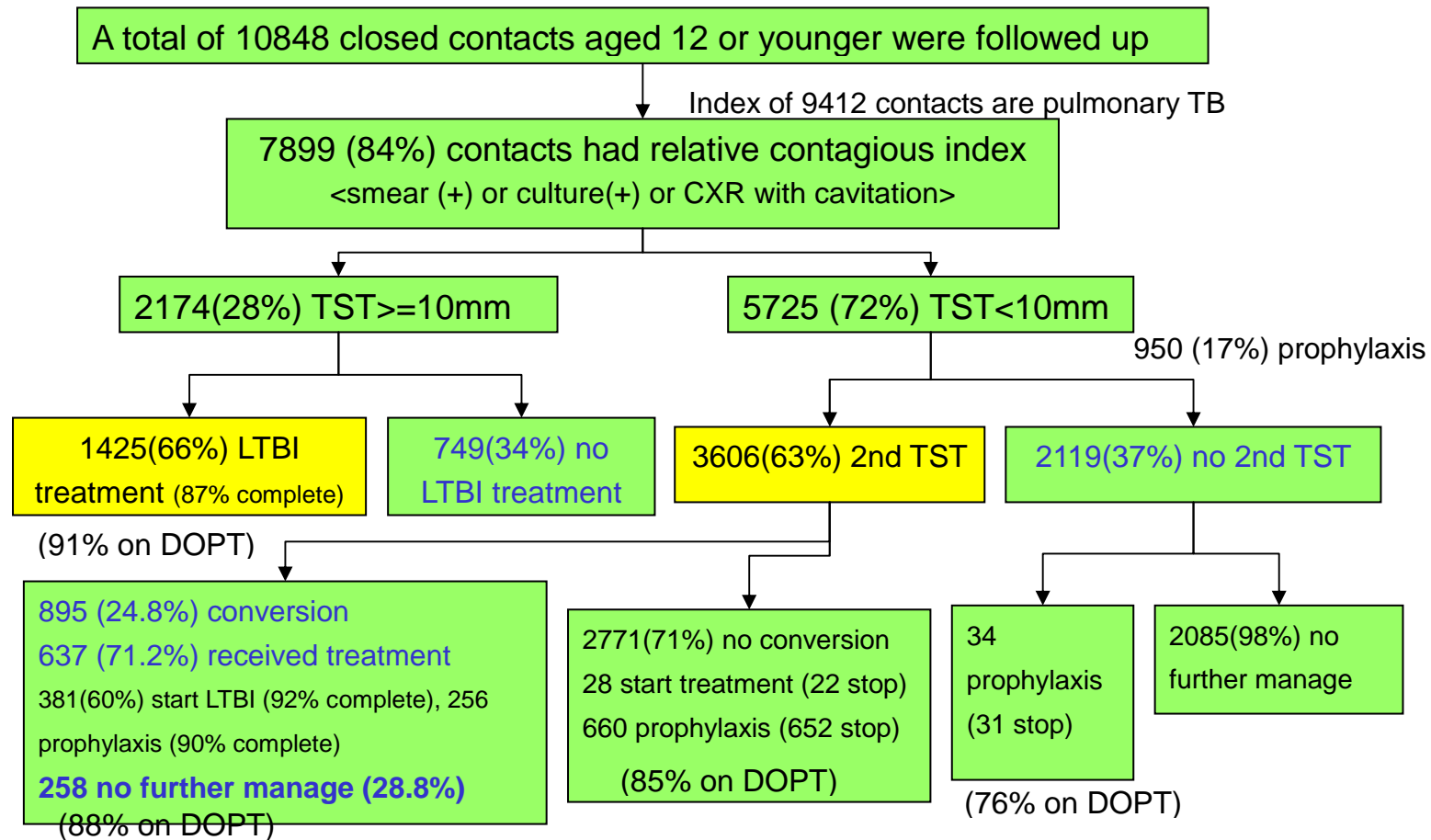


Table 1. 接觸者發病之個案狀況

	LTBI 治療分類	原住民指標個案	年齡	指標個案分類\$	TB 診斷等級***	留檢體與否	接檢於確診一個月內完成(天)	TB 確診與指標間隔90 天以上(天)	在接檢時就懷疑有 TB *	註
1	陽性未 LTBI	Y	12 歲	S+, C+, cavity-	細菌學診斷	Y	N (67)	N	Y	
2	陽性未 LTBI	N	8 歲	S+, C+, cavity+	無	Y	Y	N	Y	專家認為影像無異常，並不符合 TB
3	陽性未 LTBI	Y	11 歲	S+, C+, cavity-	影像學診斷	Y	Y	N	Y	專家認為 CT 符合 TB mediastinal LAP, 為一 EPTB **
4	陽性已 LTBI	Y	8 歲	S+, C+, cavity-	影像學診斷	Y	Y	N	N	專家認為接檢 L't hilar multiple calcified lesions 不正常，之後 CT 也証實。臨床先驗痰，約兩週後做 CT 檢查並給 LTBI 治療；看到 CT 報告後，改成通報 TB
5	陽性已 LTBI	Y	10 歲	S+, C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	Y (98)	N	專家認為 RLL 在接檢時即有不正常；臨床醫師先驗胃液並該出 TB 處方，後又改成 LTBI, 待細菌學證據出來，改成通報 TB
6	陽性未 LTBI	N	10 歲	S+, C+, cavity+	細菌學診斷	Y	N(55)	Y (92)	N	專家認為影像無異常，並不符合 TB

7	陽性未 LTBI	Y	2 歲	S+, C+, cavity-	細菌學診斷	Y	Y	Y (153)	Y	CT revealed Pul TB with Gohn's complex
8	陽性未 LTBI	N	11 歲	S-, C-, cavity-	影像學診斷	Y	Y	N(20)	Y	LUL lesion, post segment, 符合 TB 此個案在更早就有家庭內接觸史
9	陽性未 LTBI	N	11 歲	S+, C+, cavity-	影像學診斷	Y	Y	Y (120)	Y	mild infiltration at post. Segment of RUL with tree in buds like lesion, 符合 TB
10	陰性 Prophylaxis	N	6 歲	S+, C+, cavity-	影像學診斷	Y	N (84)	Y (164)	N	專家認為 RUL 在接檢時即有不正常, 之後 CT 也証實
11	陽轉未 LTBI	N	3 歲	S-, C+, normal	無	N	Y	Y(117)	N	專家認為 L't hilar enlargement on CXR 應該 做 CT 釐清
12	陽性已 LTBI	N	3 歲	S+, C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	N	N	專家認為 RLL 在接檢時即有不正常, 但很 難察覺, 後來該 lesion calcified, 故為 TB 病灶可能性很高; 臨床醫師先驗胃液但開 出 LTBI 處方, 待細菌學證據出來, 改成通 報 TB
13	陽性未 LTBI	N	13 歲	S-, C+, cavity-	細菌學診斷	Y	N(61)	Y (381)	N	LUL lesion developed one year after contact tracing, progressed, 符合 TB
14	陰性 Prophylaxis	Y	11 歲	S+, C+, cavity-	無	Y	Y	Y (253)	N	專家認為 RML 長期 collapse, 但無其他影像 異常符合 TB
15	陽性未 LTBI	Y	5 歲	S-, C+, cavity-	影像學診斷	Y	Y	N	Y	專家認為該院提供沒有顯影劑之 CT, 僅能 判斷無肺部病灶, mediastinal 有明顯的鈣化 lymphadenopathy。 **

16	陽性未 LTBI	N	13 歲	S-, C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	Y(114)	N	RUL typical reactivation lesion, 初次接檢確實沒有病灶可見。
17	陰性沒做第二次 TST	Y	10 歲	S+, C+, cavity+	影像學診斷	Y	Y	N	Y	L't pleura thickening, pleural effusion 不多, 無法抽水; index RMP resistance。 **
18	陰性沒做第二次 TST	Y	4 歲	S+, C+, cavity+	影像學診斷	Y	Y	Y(339)	N	CT 顯示 Cervical LAP with RML pneumonia, compatible with TB, progressed 1 year after contact tracing
19	陽性未 LTBI	Y	7 歲	S+, C+, cavity+	影像學診斷	Y	Y	Y(339)	N	CT 顯示 RML pneumonia, compatible with TB, progressed 1 year after contact tracing (案 17 的姐姐)
20	陽性已 LTBI	Y	11 歲	S-, C+, cavity-	影像學診斷	Y	Y	Y(197)	N	接受 LTBI 治療, 同時做的 CT 顯示, 個案有慢性的 RUL 病灶, 無法排除 TB
21	陽性未 LTBI	Y	5 歲	S+, C+, cavity+	影像學診斷	Y	Y	Y(97)	Y	caseous necrosis in R't hilar LAP, RUL 有 nodules; Lat. view 有明顯的 hamburger's sign。 病人總共跑了 3 家醫院才願意治療
22	陽性未 LTBI	N	9 歲	S+, C+, cavity+	影像學診斷	Y	Y	N	Y	RUL minimal infiltraion with some tree-in-bud appearance。
23	陽性未 LTBI	Y	12 歲	S+, C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	Y(305)	N	LUL lesion with mediastinal lymph nodes
24	陽性未 LTBI	Y	1 歲	S+, C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	N	Y	CT revealed R't hilar lymphnode with pneumonia patch, small peripheral nodele, R' hilar enlarged LAP with extensive

										Ycalcifications, R't upper post. 處有許多 homogenous 1~2mm miliary lesions, L't axilla caseous necrosis LAP, mediastinal caseous necrosis para tracheal LAP 且有非常大量的 calcifications, calcified lesion in spleen, active inflammatory process in spleen, SMA mesenteric LAP. 才 1y/o 6m/o 就有 calcified lesion, 可見 infection 可能早在胎兒時就發生, 且有 hematogenous 的 evidence, 母先診斷, 父在個案住院中診斷。
25	陽性未 LTBI	Y	5 歲	S+,C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	N	Y	CT revealed R't chest severe thickening pleura over RLL , pleura traction with scar formation, mediastinal 的右側靠 middle lung field 有 nodular lesions, paratracheal, lower pretracheal at bifurcation level 都有 LAP, R't hilar 還有 caseous necrosis in LAP, 為上一案的姐姐。
26	陽轉未 LTBI	N	11 歲	S+,C+, cavity-	無	Y	Y	N	Y	兩週內 penumonia patch totally resolution , 專家認為不太可能為 TB 所致。
27	陽轉未 LTBI	Y	9 歲	S+,C+, cavity-	影像學診斷	Y	Y	Y(172)	N	陽轉後來不及治療, 因為 CXR 不正常; CT revealed LLL 有 Sub-pleura nodules, 除了 calcification 還有 caseous necrosis (該病灶只

										靠 CXR 難以偵測). **
28	陰性沒做第二次 TST	N	9 歲	S-, C+, cavity-	細菌學診斷	Y	Y	Y(492)	N	R't submendibular & submental LAP with central necrosis
29	陽性未 LTBI	N	13 歲	S+,C+, cavity+	細菌學診斷	Y	Y	Y(362)	N	Active LUL (post) lesion, MDRTB strain; 父親為 RMP resistance

*醫師在接檢時，開出治療 TB 之標準處方，或先送細菌學檢查未開 LTBI 處方；反之，若開立 LTBI 處方則表示醫師認為是 TB 的機會小，LTBI 機會大。

** 肺外結核

*** 若有細菌學證據則優先以細菌學診斷分類，若無，則視影像學診斷與專家討論結果意見是否與臨床醫師同來分類，若專家認為影像學證據不足，則以無非類。案 2,11,14,26 為無細菌學證據且影像學證據不足之個案。

\$ No 8, 18 其指標個案為不具傳染性的肺結核指標個案之接觸者，其餘皆為具傳染性肺結核之接觸者

Figure 2. 指標個案與接觸者發病之差距時間表 (橫軸為 29 位發病個案按通報日期與指標個案通報日期之間所差的月份)

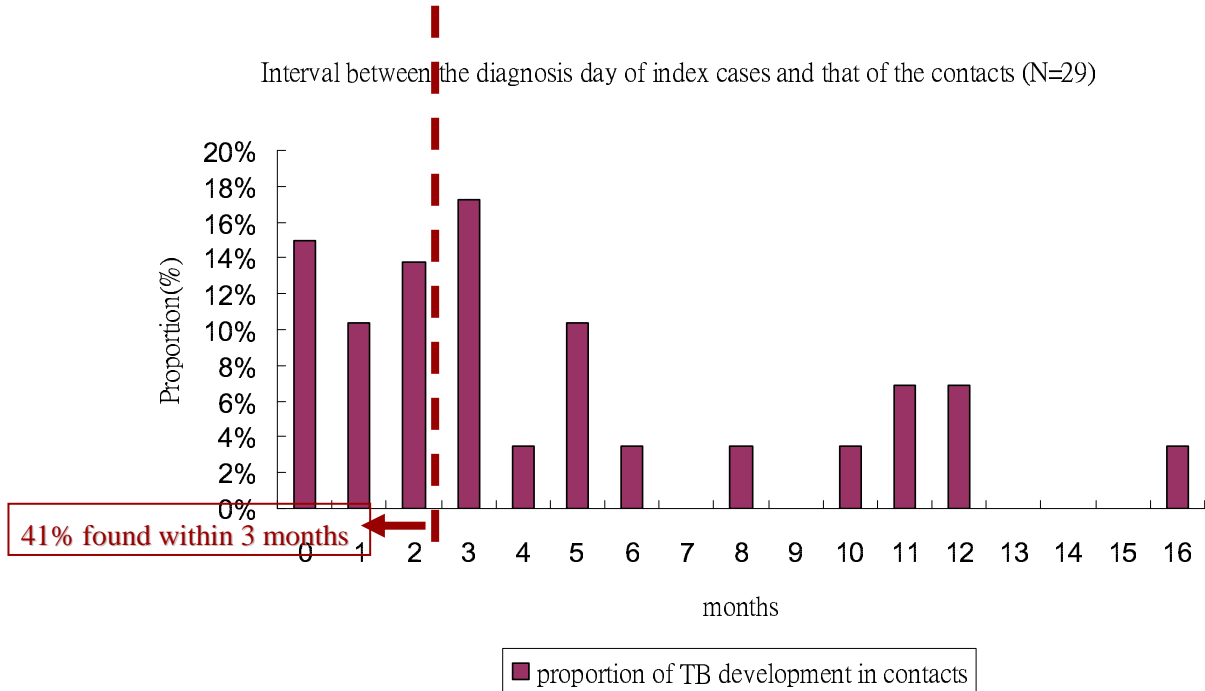


Table 2. 兒童接觸者之發病與皮膚結核菌素測試大小的相關性 (從未治療過的 6439 位接觸者)

TST size / cutoff points	Follow-up number	Case No	TB incidence /100000	RR	P value
TST ≥10mm	970	20	2053	22.4 (8.4-59.5)	<0.001*
TST < 10mm	5465	5	91		
TST ≥15mm	335	16	4776	32.4(14.4-73.0)	<0.001*
TST <15mm	6104	9	147		
TST ≥18mm	172	11	5294	28.7(13.2-62.1)	<0.001*
TST <18mm	6267	14	176		
TST <5mm	3939	4	102	1	
TST 5-9mm	1526	1	66	0.6 (0.07-5.8)	1
TST 10-15mm	639	4	626	6.2(1.5-24.6)	0.017*
TST 15-18mm	163	5	3067	30.2 (8.2-111.1)	<0.001*
TST 18-20mm	55	3	5455	53.8(12.3-232.6)	<0.001*
TST >20mm	117	8	6837	67.1(20.6-222.2)	<0.001*

* p< 0.05

Fisher's exact test for 2 × 2 tables with small sample sizes.

Table .3 兒童接觸者之發病與指標個案細菌學證據之間的相關性(從未治療過的 6439 人)

Index condition	Follow-up number	Case No	TB incidence /100000	RR	P value
不具傳染性的 指標個案**	1292	2	155	1	
其他具傳染性 的指標個案	4377	13	297	1.5(0.3-6.7)	0.544
最具傳染性的 指標個案***	770	10	1299	8.4(1.8-38.2)	0.002*
Culture +					
Smear-	180	0	0		
Smear+	2506	18	718	2.7(0.2-44.1)	0.628
Culture +					
abnormal	1849	8	432		
without cavity					
cavitary	793	10	1261	2.9(1.2-7.4)	0.035*

* p< 0.05

Fisher's exact test for 2 × 2 tables with small sample sizes.

**不具傳染性的指標個案: 痰抹片陰性、培養陰性且 X 光未開洞之患者

***最具傳染性的指標個案: 痰抹片陽性且培養陽性且 X 光有開洞之患者

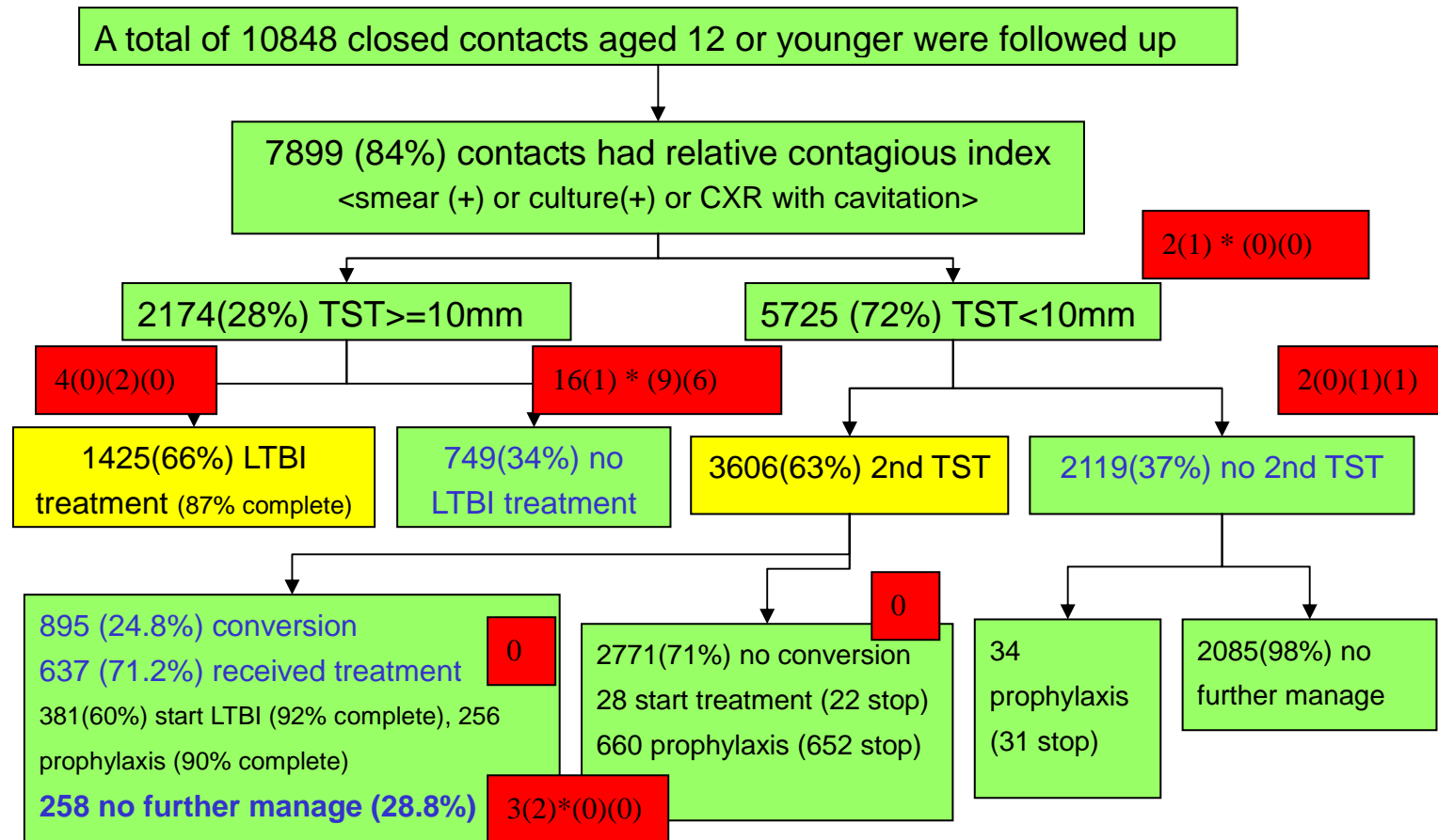
Table 4. 根據皮膚結核菌素測試與有無接受潛伏性感染治療分類的接觸者與發病之間的關切 (排除掉接檢已經發病的 16 人)

TST result /treatment or not	Follow-up number	Case No	TB incidence /100000	RR	P value
TST 陽性					
未 LTBI 治療	739	6	812	1	
LTBI 治療	1421	0	0	0.04(0.002-0.71)	0.002*
TST 陽轉					
未 LTBI 治療	256	0	0	-	
LTBI 治療	637	0	0	-	-
TST 陰性					
沒完成第二次	2117	1	47	1	
第二次沒陽轉	2711	0	0	0.26(0.01-6.4)	0.439
TST(+) 未 LTBI 治療					
原住民 index	84	2	2381	3.9(0.7-21.0)	0.142
非原住民 index	655	4	611	1	

* p< 0.05

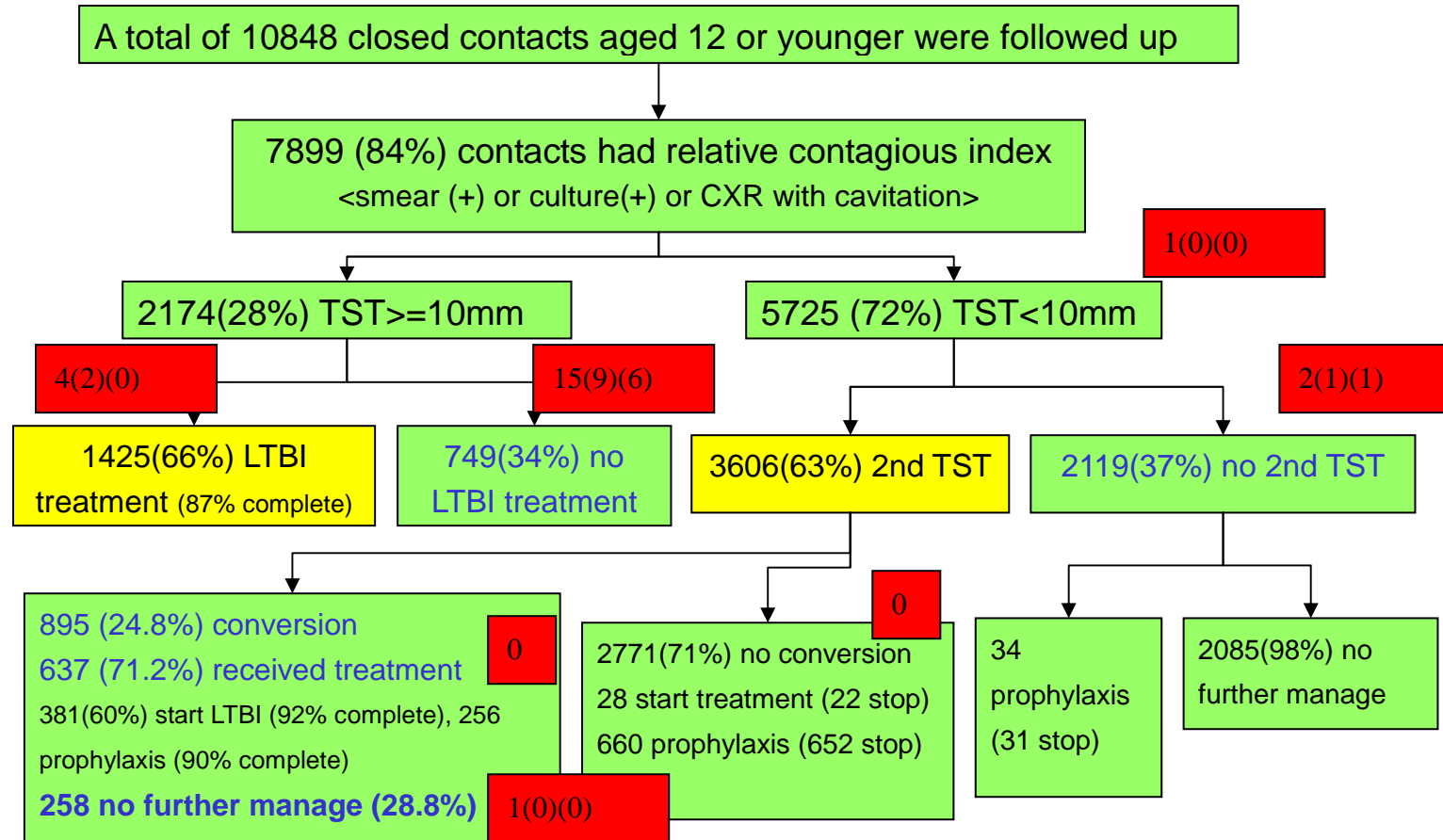
Fisher's exact test for 2 × 2 tables with small sample sizes.

Figure 3. The Distribution of 27 contacts with subsequent TB Diagnosis



四個阿拉伯數字分別表示發病個數 (診斷有疑慮)*(細菌學確診數)(若早些給予治療會有幫助的個案數)

Figure 4. The Distribution of 23 contacts with subsequent TB Diagnosis, confirmed by bacteriology or image



三個阿拉伯數字分別表示發病個數 (細菌學確診數)(若早些給予治療會有幫助的個案數)

Table 5. 中斷 LTBI 治療的原因

中斷治療原因	個案	佔所以治療 3173 的百分比 (%)	佔中斷治療 1163 的百分比 (%)	佔異常中斷 261 治療的百分比 (%)
TT 陰性開始治療，3 個月 TT 未陽轉而停止治療	664	20.9%	57.1%	
指標個案 INH 抗藥停止治療	125	3.9%	10.7%	
指標個案排除診斷停止治療	113	3.6%	9.7%	
失落	4	0.1%	0.3%	1.5%
其他	118	3.7%	10.1%	45.2%
拒絕	94	3.0%	8.1%	36.0%
副作用	39	1.2%	3.4%	14.9%
確診為結核病	6	0.2%	0.5%	2.3%
總數		3173	1163	261

Figure 5. 34 位因副作用中斷治療的原因分布

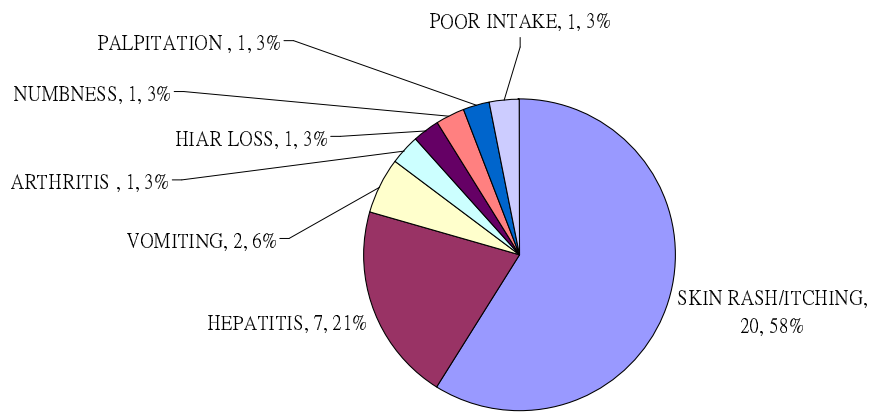


Table 6. 肝炎造成治療中斷 (所有發生數, 不見得與治療有關)

	Peak GOT/GPT	Peak total /direct bilirubin	Onset day	Symptom	Other cause of hepatitis
1*	2046/1245	9.3/5.7	179	無症狀 (關懷員和家人注意到孩子眼黃才就醫)	Survey but negative
2*	752/263	0.7/0.4	3	服藥就開始發燒	Survey but negative
3*	50/291	N/A	12	肚子痛兩天	Survey but negative
4	129/262 (before)	N/A	Before LTBI Tx	未服用 INH 前就已經有 non-B, non C 的肝炎,	由於該童 9 歲, 55.3kg, 腹部超音波結果為脂肪肝
5	49/93 (2M)	N/A	60	無症狀 (但醫師予以抽血)	N/D
6	GPT: 91	N/A	60	無症狀 (但醫師予以抽血)	N/D
7*	GPT:369	N/A	18	吐, 無力	病歷未到

* 臨床 GPT \geq 3 倍正常值上限且有症狀, 或 GPT \geq 5 倍正常值上限, 共 4 位。

肆、討論

本研究發現以下幾個重點: 1)指標個案的傳染狀況與發病沒有最直接的關係, 還是取決於皮膚菌素測試結果; 2)皮膚菌素測試結果越高, 發病率越高, 超過 10mm, 風險迅速提升, 而超過 15mm 以上的風險就差不多了; 3) 潛伏結核感染治療對接觸者檢查皮膚菌素測試結果為陽性者, 有明確的保護力; 4) 在 85%~92%的都治涵蓋率之下, 台灣在具傳染性之指標個案的兒童接觸者之潛伏結核感染治療的完成率可達 87~90%; 5) 在計劃執行期間, 公共衛生在各項分層工作的指標項目, 在執行一年後, 較最初第一年的完成率, 有統計顯著之提升; 6)治療期間, 肝炎發生率為 1/1000, 預後良好。本研究是一個國家政策的評估及檢討, 希望在已知的學理基礎上, 隨著公共政策的推動, 可以進一步証實在國內執行後的成效與先進國家相當, 透過成本效益分析, 可將執行經驗與其他亞洲國家分享。承蒙疾管局第三組委託且在接觸者 LTBI 診斷及治療資料以及對於異常中斷個案的病歷調閱, 提供極大的協助才有辦法執行。

台灣在 1997 年之前都有卡介苗追加的政策, 使得在 30~50 歲左右的族群, 超過半數有兩個或以上的卡介苗疤痕, 而這樣的政策, 造成醫界皮膚結核菌素測試結果, 能否預測將來發病的風險存疑。內科對於 LTBI 之診斷與治療, 存在懷疑的態度, 一是對於皮膚結核菌素測試的結果偽陽性偏高, 擔心診斷過多的病人服藥, 二來對於台灣社區中較歐美國家高之結核菌 INH 抗藥性盛行, 擔心治療無效, 三是由於台灣的 B 型肝炎盛行率較高, 擔心治療中是否會因為肝炎而導致嚴重的副作用。疾管局目前的 LTBI 診斷與治療的目標族群設定在 13 歲以下的兒童接觸者, 就是希望盡可能得到最大效益。皆下來我們針對內科對診斷與治療 LTBI 的三個考慮, 利用這份報告初步的結果進行探討。

針對擔心偽陽性的問題，近十年來，嬰兒卡介苗接種率在都維持在相當高的水平 (15)，但僅在新生兒時期接種一劑，對於日後皮膚結核菌素測試的判讀，影響與國際上的研究相當，使得在接觸者檢查，皮膚結核菌素測試可以合理的使用(16, 17)。由 Table 1 可知，兒童接觸者皮膚結核菌素測試大小與發病之間的相關性相當的強，表示雖然因為接種過卡介苗，可能對幼童的的皮膚結核菌素測試結果造成偽陽性，但在有傳染性肺結核個案的接觸者，皮膚結核菌素測試結果仍能有效反應被感染的風險。針對抗藥性的問題，在台灣兒童結核病確診個案中，INH 抗藥的菌株很少被統計或報告，故先前並沒有較具代表性的資料可供參考，而本計劃中，需要接受 LTBI 治療評估的兒童接觸者，超過九成以上的指標個案為痰培養陽性，可供 LTBI 治療參考。由本報告中的分析中可知，開始治療的兒童中，有 4% 的兒童因為指標個案的菌株為 INH 抗藥而中斷 LTBI 治療。這樣的抗藥性盛行狀況，就憑經驗選擇哪種抗生素來治療的標準來看，是可以接受的範圍。不同醫院報導出來的 INH 抗藥的盛行率有高有低，在台灣甚至可見超過 10% 的文獻 (18)。但由於慎選接受 LTBI 治療評估的對象，隨著培養率提高，盲目投藥的機會降低外，我們實際觀察到的抗藥性盛行率確實較過去菌株抗藥性的監視資料來得低，可能的原因不明，也許兒童會接觸到的成人，還是以家人為主，接觸到的菌株抗藥性的分布與社區中的分布不盡相同。第三，針對治療中肝炎產生的問題，台灣過去在單獨使用 INH 的經驗是很少的，但目前提供 LTBI 治療的族群是在 1985 年後新生兒全面接種 B 型肝炎的世代，B 肝帶原非常的低，已不可與成人做比較；而除非有先天性肝膽畸形或者肝糖儲積症等少見之兒童肝臟病變，兒童肝功能應該都是正常的。

台灣提供的 LTBI 治療是九個月的治療，是根據 Comstock 等人當初在 Alaska 做的研究再進行 post hoc analysis (19) 得到的結論而做的，故療程也是

比照美國兒科醫學會的建議 (20)，在治療之初沒有特定肝腎，糖尿病或後天免疫不全者，不進行常規肝功能檢驗，在療程中也只有在有臨床疑似症狀產生才抽血檢查，以避免治療中過多不必要抽血導致治療意願的下降。發生臨床有症狀肝炎為 4 位，發生率為 1/1000，停藥後痊癒。故就肝炎之副作用的發生，跟國外文獻一般 (9,10)，並不是不會發生，合作醫師對此一稀有但可能致死的副作用，在治療中以樂觀謹慎來應對，建議在治療中仍應按月回診，衛教家長一起監控孩子的副作用；再透過關懷員提供都治關懷，更能保障治療中，對副作用產生的靈敏度和反應，亦為台灣 LTBI 計劃的特色。INH 治療中，最常見造成治療中斷的副作用為皮疹，但未觀察到嚴重的藥物疹，如 erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, hypersensitivity vasculitis, DRESS syndrome, erythroderma and exanthematous pustulosis 等。其餘副作用少見，亦不嚴重。

國外的兒童接觸者報告，多半以未治療的接觸者長期世代追蹤報告為多，發生率與開地區的盛行率有極大的關係 (21)。治療過的長期追蹤則往往以人群做為研究單位，單一報告兒童的部分缺乏。早在 1967 年在 Alaska 進行的社區隨機分組投藥 (22)，當時並未人人接受 TST，亦沒有將所有活動性結核病人都排除，就進行兩組超過 6000 人之社區介入性治療策略，結果在不知潛伏性感染狀態的情況下，接受 INH 治療者在五年後之發病率 1.9%，但偽藥組則為將近 4.67%。若依照事後調查服藥的完整度，INH 服用超過 80% 的 1095 位治療組發病率為 1.6%，而服用 $\leq 20\%$ 的治療組發病率為 3.1%，可見劑量效應。本研究中，排除掉接檢時就已經發病的個案，一年左右 TST 陽性未治療者約有 8/1000 發病，比例不像過去文獻那麼高，根據香港和台灣的研究，此發生率會在第二年開始逐年遞減 (23, 24)，由成本效益來看，要預防一位個案付出的成本還是相當的高。

值得一提的是，2009/4/1 起，疾管局建議以具傳染性的指標個案(痰抹片

陽或培養陽或胸部 X 光有空洞者) 的接觸者，作為需要進行 LTBI 治療評估的對象；由於政策的傳達需要時間，醫師在了解政策後，陸續依指標個案不符合新規定，中斷 LTBI 治療。而由於與合作醫師們的持續溝通，在 2008/4/1~2009/9/30 期間，觀察到不需治療卻開始治療，或不應停止卻錯誤停止的，在 2009/10/1 以後，就不再觀察到。顯示政策的修改，從公開宣導到地方及醫療能夠施行無誤，約需要半年左右的時間。

排除掉原本按規就需要停藥的人數，若從指標為肺結核確診個案，且需要治療的 2048 位接觸者，來看完成治療的比例，則在 TST 陽性開始 LTBI 治療的 1431 位接觸者中，90% 完成九個月的治療；TST 陽轉的 617 人中，完成治療的有 92%。這麼高的治療完成率與其他的文獻約 6 成完成率 (25-27)，是相當卓越的。而治療的保護力可以到 96%，可能主要跟台灣的 LTBI 治療鏈結 DOPT 有關。雖然以目前的策略來看，DOPT 花費遠遠比治療的醫療花費高出 10 倍，但卻可能是高完成率的主要關鍵。

伍、結論與建議

- 1) 第一次 TST 陽性的個案，是本計劃中發病風險最高的一群，應盡量能夠提供其治療，可再減少 36% 的發病個案。
- 2) 對於由陰轉陽或者未完成第二次 TST 的個案因樣本數不足，目前觀察到的發病率很低，在此無法完成相關的估計。
- 3) 以目前的治療策略，以 10mm 為陽性標準，再加上提供的治療效果達 96%，應可盡量做到接觸者不發病；但就成本效益分析看來，必須治療 14~125 位接觸者，來預防一位發病，社會及經濟成本都很高。必須同時考量資源及疾病的危害，來做資源的合理分配
- 4) 在已經發病的個案中，64% 的個案在接檢時已經發病，LTBI 治療對他們幫助不大，除非指標個案能更早診斷，使公共衛生能夠盡早接獲通報，安排接觸者檢查，在接觸者還未發病就提供治療。
- 5) 在政策的推動上，建議可能要透過與學會的意見領袖進行溝通，加強公衛及合作醫師之間的夥伴關係，增加對民眾的宣導，對於必須進行檢查而未完成者，考慮執行公權力，以保障兒童之健康福祉幾點著手。

陸、計畫重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

(1) 指標個案的傳染狀況與發病沒有最直接的關係，還是取決於皮膚菌素測試結果；皮膚菌素測試結果越高，發病率越高，超過 10mm，風險迅速提升，而超過 15mm 以上的風險差異不大。

(2) 潛伏結核感染治療對接觸者檢查皮膚菌素測試結果為陽性者，有明確的保護力

(3) 在 85%~92% 的都治涵蓋率之下，台灣在具傳染性之指標個案的兒童接觸者之潛伏結核感染治療的完成率可達 87~90%

(4) 在計畫執行期間，公共衛生在各項分層工作的指標項目，在執行一年後，較最初第一年的完成率，有統計顯著之提升

(5) 臨床有意義的肝炎發生率為 1/1000，且預後良好

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

潛伏結核感染治療可有效地下降具傳染性之指標個案的兒童接觸者之發病率，且相當安全，不良反應大多輕微，在治療的過程中，建議按月回診，搭配關懷員都治關懷策略，以保安全。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

政策執行面想要更上一層樓，以期達到防治效果，下列幾點可供參考：

- 與學會的意見領袖進行溝通

- 加強公衛及合作醫師之間的夥伴關係
- 增加對民眾的宣導
- 對於必須進行檢查而未完成者，考慮執行公權力，以保障兒童之健康福祉
- 循此模式，可針對傳染性肺結核之指標個案，逐步擴充提供潛伏結核感染之診斷及治療
- 對於連接觸者檢查沒有完成的接觸者，或者需要潛伏結核感染治療但沒有開始的個案，建議於系統中架設欄位，進一步了解問題，而找到解決兩個步驟沒有完成的策略。

柒、參考文獻

1. World Health Organization. National Immunization Data - EPI Summaries by Country.
<http://www.wpro.who.int/sites/epi/documents/NatImmDataEPISummariesByCountry.htm>
2. C. Robert Horsburgh, Jr. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
3. O. Morán-Mendoza, S. A. Marion, K. Elwood, D. M. Patrick, J. M. FitzGerald. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(9):1014–1020.
4. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006, Geneva. WHO/HTM/ TB/2006.371
5. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Supl.):S221-47.
6. 行政院衛生署疾病管制局, 臺灣地區傳染病統計暨監視年報, 2006
7. 林杜凌, 台灣地區結核病個案之接觸者檢查及發並分析. 中山醫學大學公共衛生學系碩士論文. 2008 July.
8. 行政院衛生署疾病管制局, TB 指標綜覽月報 2008 年 6 月
9. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
10. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560–564.
11. Ni YH, Chang MH, Huang LM *et al.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents in an hyperendemic area: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.* 2001; **135**: 796–800.
12. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of

- latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175–1201.
13. Bowerman RJ. Community-wide INH treatment of latent TB infection in a BCG-vaccinated population: experience in rural Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(4):470–472.
 14. 台灣衛生署疾病管制局，結核病工作手冊，第六章、結核病接觸者檢查。
<http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=5711&ctNode=1540&mp=230>
 15. Chan PC, Huang LM, Kuo HS. Is neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination protective in Taiwan? *J Formos Med Assoc.* 2008 Mar;107(3):195-7.
 16. Bowerman R J. Tuberculin skin testing in BCG-vaccinated populations of adults and children at high risk for tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1228–1233.
 17. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, Huang LM, Chen CJ. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Dec;12(12):1401-6. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children.
 18. Yu MC, Wu MH, Jou R. Extensively drug-resistant tuberculosis, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2008 May;14(5):849-50.
 19. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:847–850 .
 20. American Academy of Pediatrics: 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
 21. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2007;11:1014-20.
 22. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *American Review of Respiratory Disease* 1967; 95:935-43.
 23. Lee MSN, Leung CC, Kam KM, et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:281-87.

24. Du-Lin Ling, Yung-Po Liaw, Cheng-Yi Lee, Hsiu-Yun Lo, Hsiang-Lin Yang, Pei-Chun Chan. Contact Investigation of Tuberculosis in Taiwan– Contacts Younger than 20 Years-old during 2005. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 July accepted.
25. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, et al. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010; **137**: 401–9.
26. Machado A Jr, Finkmoore B, Emodi K, et al. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; **13**: 719–25.
27. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis* 2010; **14**: e292–7.

報告內容修改之回覆與對照表

針對各子計畫之研究設計及資料分析部份，請參考下列建議修正：

子計畫一

1. 在表 10 之死亡診斷請列出全部死因；應使用原死因。另表 11 的發病率應要有與過去文獻(資料)的比較。
2. 為供不同讀者類型閱讀，結論與建議可再具體、簡單些。
3. 建議未來可進行成本效益分析及追蹤個案之發病狀況。

★針對各點回覆：

- 1 表 10 目前的原死因是由疾管局內取得，將會以請辦方式正式向署統計室要求全部死因，遵照辦理。表 11 因為目前是 0 發病率，在報告中的前言, Table 1 可知，矯正機關 2001-2005 年，每年的新案發生率均維持在 200/100000，我們以此為基準，來進行統計，遵照辦理。
- 2 已將”計畫對醫藥衛生政策之具體建議”進行修改，使其具體、簡單。
- 3 遵照辦理

★修改報告內容對照表

原始頁數	修改過之內容及頁數	備註
P.42	在結果的追蹤期間的發病加入修改段 (P.42)	
P.73,74	修改(6)計畫重要研究成果及具體建議 (P73,74)	

子計畫二

- 1.宜具體就應改善部分提供執行策略。
- 2.有關報告內容，結論與建議處，宜再具體扼要，方便各類型讀者閱讀。
- 3.建議未來研究增列醫師專科別指引配合率之差異，由其是大醫院之分佈。

★ 針對各點回覆：

- 1.2.根據審查委員建議於結論與建議處作修改。
- 3.謝謝委員建議，之後若有後續相關研究，將本項建議列入研究要點之一。

★修改報告內容對照表

原始頁數	修改過之內容及頁數	備註
P.108	在建議部分重新修改內容(P.108)	

子計畫三 愛滋病感染者結核病潛在性感染主動篩檢暨治療及長期追蹤計畫

1. 本計畫相當不錯，值得參考，
2. 建議未來可再完成追蹤與成本效益分析。

★ 針對各點回覆：謝謝委員的鼓勵

子計畫四 兒童接觸者結核病潛伏性感染篩檢暨治療及 12 個月追蹤子計畫

2. 計畫執行良好。
3. 建議後續宜完成追蹤，以評估防治成效及成本效益。
4. 建議未來可針對 TST 陽性不治療之原因探討，並可區分醫師因素與家長因素，進一步詳細探討。

★ 針對各點回覆：謝謝委員的鼓勵