

計畫編號：MOHW109-CDC-C-315-112105

衛生福利部疾病管制署 109 年署內科技研究計畫

計畫名稱：抗藥結核病流行趨勢及預後分析

## 109 年 度 研 究 報 告

執行單位：疾病管制署慢性組

計畫主持人：李品慧

研究人員：黃彥芳、詹珮君、周如文、羅秀雲、

馮琦芳、楊雅鈞、廖淑君、朱柏威、劉璟函

執行期間：109 年 1 月 1 日至 109 年 12 月 31 日

## 目錄

中文摘要.....	3
英文摘要.....	7
壹、前言.....	11
貳、材料與方法.....	15
參、結果.....	18
肆、討論.....	51
伍、結論及建議.....	55
陸、重要研究成果及具體建議.....	57
柒、參考文獻.....	60

## 摘要

關鍵詞：抗藥性結核病、治療成效、接觸者調查、丙型干擾素血液檢驗、復發

### 目標一：結核病個案抗藥流行趨勢及共病與處方對於預後之影響因子探討

Isoniazid (INH)一直是最重要的一線抗結核藥物，具有非常有效的早期殺菌作用。據估計，全球約有8%的結核病個案對INH單一抗藥（對Rifampicin (RMP)敏感, Hr-TB)。在台灣，針對培養陽性的結核病個案全面實施藥物敏感性測試已有十多年，且DOTs計劃的實施提高了結核病個案的服藥順從性和治療成功率。這項研究的目的是分析台灣結核病的抗藥趨勢，特別是針對Hr-TB及其治療結果，我們進一步調查了與Hr-TB相關的風險因子，作為選擇治療方案提供參考依據。

針對2010-2018年期間通報、培養陽性且有執行藥敏檢測之本國籍個案，總計新病人76,254人次、復發2,486人次，HrRs抗藥比例分別為7.7%和8.9%，而歷年抗藥比例在兩族群皆有顯著下降：新病人由2010年的8.1%降至2018年的7.2% (chi square for Trend Test,  $p=0.008$ )、復發由2010年的11.0%降至2018年的6.8% (chi square for Trend Test,  $p=0.038$ )。排除在已開始抗結核藥物治療但用藥滿兩個月內死亡的Hr-TB個案，我們發現新病人及復發的治療兩個月陰轉率分別為71.4%及63.4%，且歷年陰轉率在兩族群皆有顯著上升（新病人：2010年為57.1%、2018年為82.5%、chi square for Trend Test,  $p < 0.001$ ；復發：2010年為52.8%、2018年為81.8%、chi square for Trend Test,  $p=0.003$ )。藥敏all S和HrRs個案的完治後一年內復發率依照病人分類

新病人：0.4% vs 0.5% ( $p=0.559$ )；復發：0.7% vs 1.4% ( $p=0.309$ )皆無統計上的顯著差異。

在對 Hr-TB 個案治療成功相關危險因子的分析中，我們排除了開始治療一個月內新增 RMP 抗藥的 6 名個案、EMB 及 SM 初始藥敏、初查塗片及 X 光結果、管理單位資料任一闕漏、尚未開始抗結核治療就死亡、未全程使用 RMP 及在開始治療日後 120 天才加入 FQ 類藥物之個案，總計 5,011 人次納入分析。以治療期間完成治療、未發生失落/失敗/死亡及完成治療後一年內未發生復發定義為 favorable outcome，調整性別及年齡層後，我們發現與 favorable outcome 相關的因素包括：使用 FQ 類藥物 (aOR=2.93, 95% CI: 2.24-3.84)、年紀較輕 (0-29 歲: aOR=8.10, 95% CI: 3.93-16.70、30-59 歲: aOR=2.90, 95% CI: 2.35-3.58)、對 EMB 敏感 (aOR=3.85, 95% CI: 2.50-5.94)、病人分類為新病人 (aOR=1.96, 95% CI: 1.30-2.97)、PZA 使用天數較多 (aOR=1.36/每增加 30 天, 95% CI: 1.32-1.40)及使用其他二線藥物 (aOR=2.38, 95% CI: 1.05-5.41)。

若排除有全程使用 PZA 作為處方的個案另成次族群進行分析，我們發現影響 favorable outcome 相關的因素仍包括：使用 FQ 類藥物 (aOR=1.44, 95% CI: 1.03-2.02)、年紀較輕 (0-29 歲: aOR=17.20, 95% CI: 2.37-124.97、30-59 歲: aOR=2.90, 95% CI: 2.05-4.10)、對 EMB 敏感 (aOR=2.16, 95% CI: 1.01-4.62) 及 PZA 使用天數較多 (aOR=1.31/每增加 30 天, 95% CI: 1.19-1.44)。由此可知，WHO 於 2018 年提出，針對 Hr-TB 個案建議使用 rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin (+-INH)的 6 個月處方，應可適用於台灣的 Hr-TB

個案。此外，對於無法整個療程都使用 PZA 的 Hr-TB 個案，有使用 FQ 相較於未使用 FQ 仍有較高的治療成功機會。

## 目標二：Rifampicin 單一抗藥及多重抗藥結核病復發之可能危險因子探討

台灣自 2007 年 5 月成立多重抗藥性結核病醫療照護體系 (TMTC)，為 MDR-TB 個案提供以患者為中心的照護，與建立 TMTC 前的 51.2% 治療成功率相比，TMTC 中 MDR-TB 個案的 36 個月治療成功率顯著提高至 82%。2011 年新增 Rifampicin 單一抗藥者為收案對象，我們的研究旨在評估完成治療的 RR/MDR-TB 個案的復發率。

於 2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個案總計計 1,936 人次，追蹤時間中位數為 74.6 人月 (IQR: 37.4-114.6)，56 人次復發，復發發生率為 0.38 人/每千人月，RR-TB 與 MDR-TB 個案復發率相似 (MDR : 0.37 人/每千人月, RR : 0.41 人/每千人月, log-rank test  $p=0.734$ )。在 56 人次復發個案中，28 人次 (84.8%) 兩次病程菌株基因型別相同、5 人次 (15.2%) 不同、23 人次無成對菌株可供比對；相較於前次病程，有 4 人次 (7.1%) 在復發病程新增了二線藥物抗藥 (菌株比對結果皆為相同，3 人次新增 FQs 類藥物抗藥、1 人次新增二線針劑抗藥)。目前分析可觀察到在復發與未復發兩組中，復發組有較高比例為再治個案、未納入 TMTC 團隊治療、未接受 DOTs 監測服藥及前次病程菌株對 FQ 藥物抗藥。

### 目標三：MDR-TB 接觸者發病相關因子探討

結核病接觸者是活動性結核病的高風險族群，而在台灣 MDR-TB 接觸者發病相關風險因子仍需進一步釐清。

若以 2016~2018 年通報且痰塗片陽性 MDR-TB 指標之接觸者為對象，排除接觸者性別資料遺漏 (n=57)及小於 5 歲個案 (n=37)，共計 3,011 接觸者，在有 IGRA 檢測結果的 2,224 人中，有 15.5%為 IGRA 陽性。總計 19 名接觸者發病，其中 12 名發病為 MDR-TB，發病率為 140.9 人/十萬人年。IGRA 陽性接觸者之 MDR-TB 發病率顯著高於 IGRA 陰性/無資料接觸者 (701.9 vs 66.5 人/十萬人年,  $p < 0.001$ )。若將可能的危險因子放入回歸模式校正，仍可發現以接觸者 IGRA 為陽性 (aHR=6.10, 95% CI: 1.79-20.76)、與指標共同居住 (aHR=28.11, 95% CI: 5.53-142.83)、指標年齡 24 歲以下 (aHR=93.11, 95% CI: 6.61-1312.44) 及患有 HIV (aHR= 96.18, 95% CI: 5.13-1802.17)之接觸者，較易發病成為 MDR-TB，此類接觸者應優先進行追蹤及檢視進行潛伏結核感染治療之可能，以發現或降低發病為 MDR-TB 的風險。若排除暴露三個月內發病的接觸者，假設 MDR-TB 接觸者 LTBI 治療可達到九成的有效性，每治療 55 位 IGRA 陽性 MDR-TB 接觸者可避免一個 MDR-TB 發病，值得我們考慮推動潛伏結核感染治療之可能。

## Abstract

keywords : Isoniazid resistant tuberculosis, Multidrug resistant tuberculosis, treatment outcomes, interferon-gamma releasing assay, contact investigation, recurrence

### **Part I: Epidemiological trend of drug resistant tuberculosis and factors associated with treatment outcomes of isoniazid resistant tuberculosis in Taiwan, 2010 – 2018**

Isoniazid has been one of the most important first line anti-TB drugs with very effective early bactericidal effect. It's estimated about 8% of TB patients worldwide having rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant TB (Hr-TB). In Taiwan, universal drug susceptibility test policy has been applied for culture positive TB patients for more than a decade, and implementation of DOTs program also improves the adherence and favorable outcomes of TB patients. The aim of this study is to analyze the trend of drug resistance of TB in Taiwan especially focusing on Hr-TB and also the treatment outcomes. We further investigated the risk factors associated with Hr-TB to provide consolidate evidence for treatment regimen of choice.

We conducted a retrospective cohort analysis to enroll new and relapse TB cases with bacteriological evidence of TB patients from TB registry during 2010 to 2018. The proportion of Hr resistance among culture positive patients was estimated among new and relapse patients. We used chi-square trend test to describe the change of Hr-TB proportion by years from 2010 to 2018. In addition, the two-month culture conversion rate, treatment outcomes of success, death and failure, and one-year relapse after treatment completion by Hr categories were also analyzed. To explore the factors associated treatment outcomes of HrRs TB patients, we enrolled those Hr-TB patients with rifampicin use during the whole treatment course from 2010 to 2018. Demographic and clinical characteristics of participants were obtained from TB registry. Favorable outcomes were defined as treatment success, and unfavorable outcomes were defined as failure, acquire rifampin resistance, death, loss-to-follow-up, and relapse within one year after treatment completion. Logistic regression model was applied to estimate the odds of favorable outcomes and 95% confidence interval among covariates.

During 2010 – 2018, we enrolled a total of 76254 new TB patients and 2486 relapse patients with culture positive and DST results. The overall HrRs rate was 7.7% and 8.9% respectively in new and relapse patients. We noted the HrRs rate significantly declined in both new and relapse patients from 2010 to 2018 (new patients: 8.1% in 2010 to 7.2% in 2018, chi square for Trend Test,  $p=0.008$ ; relapse patients: 11.0% in 2010 to 6.8% in 2018, chi square for Trend Test,  $p=0.038$ ). After exclusion of all-cause mortality cases within 2 months after initiation of treatment, the two-month culture conversion rate in HrRs TB patients was 71.4% in new patients and 63.4% in relapse patients. The culture conversion rates of HrRs TB patients in new and relapse TB patients also significantly increased (new patients: 57.1% in 2010 to 82.5% in 2018, chi square for Trend Test,  $p<0.001$ ; relapse patients: 52.8% in 2010 to 81.8% in 2018, chi square for Trend Test,  $p=0.003$ ). The overall one-year relapse rate in all susceptible and HrRs TB patients was 0.4% vs 0.5% respectively in new patients ( $p=0.559$ ) and 0.7% vs 1.4% in relapse patients ( $p=0.309$ ).

In the analysis of risk factors associated outcomes in HrRs TB patients, we enrolled 5011 participants after excluding those with unavailable information on DST of EMB and SM, smear, chest X-ray, and residential areas, death before initiating anti-TB treatment, interruption of rifampin in the treatment course, and adding FQs in 120 days after initiating anti-TB treatment to avoid selection bias. After adjusting age group and gender, we found using FQs (aOR=2.93, 95% CI: 2.24-3.84), younger age (0-29 years: aOR=8.10, 95% CI: 3.93-16.70, 30-59 years: aOR=2.90, 95% CI: 2.35-3.58), susceptible to EMB (aOR=3.85, 95% CI: 2.50-5.94), classification as new patient (aOR=1.96, 95% CI: 1.30-2.97), more days in using PZA (aOR=1.36 per additional 30 days, 95% CI: 1.32-1.40), and using second line drugs except for second line injectables and TBN (aOR=2.38, 95% CI: 1.05-5.41) were associated with favorable outcomes. In the subgroup analysis among HrRs TB patients who did not tolerate PZA in the whole treatment course, using FQs, younger age, susceptible to EMB, more days in using PZA remained significantly associated with favorable outcomes.

## **Part II: Recurrence of RR/MDR-TB after treatment completion in Taiwan, 2002-2019**

Since May 2007, the government-oriented hospital based MDR-TB care system “Taiwan Multidrug resistant TB consortium (TMTC)” has been established to provide patient-centered care for MDR-TB patients. Compared to the treatment success of



51.2% before TMTC established, the 36-month treatment outcome of MDR-TB in TMTC has significantly increased to 82%. Since 2011, rifampin-resistant tuberculosis (RR-TB) patients had been also eligible for the enrollment of TMTC care system. Our study aims to evaluate recurrence rate of RR/MDR-TB patients with treatment completion.

We conducted a retrospective cohort study to enroll RR/MDR-TB patients who were notified after 2002 with treatment completion during 2005 to 2019. We followed the cohort until Oct. 12<sup>th</sup>, 2020 to estimate the recurrence rate and also collected the paired mycobacterium tuberculosis strains to do genotyping with MIRU-VNTR to differentiate the re-activation episode from re-infection.

We identified 1,936 RR/MDR-TB patients who had completed treatment from January 1, 2002 to December 31, 2018. The median follow-up time was 74.6 (IQR 37.4 - 114.6) person-months. We found 56 recurrent episodes and the recurrent rate was 0.38 cases per 1000 person-month. The recurrent rate between RR-TB and MDR-TB patients were similar (MDR : 0.37 cases per 1000 person-month · RR : 0.41 cases per 1000 person-month,  $p=0.734$  by log-rank test). Among 56 recurrent patients, twenty-eight (84.8%) patients had the same genotyping paired mycobacterial isolates by using MIRU-VNTR, five (15.2%) patients had different genotyping of paired isolates, and 23 patients did not have paired isolates for genotyping. Compared the drug susceptibility test results in previous RR/MDR-TB episode, we noted that four (7.1%) patients developed acquired second line drug (SLD) resistance, with three FQ resistance and one second line injectables resistance. All of the four acquired SLD resistance were having the same genotyping results with previous RR/MDR-TB episodes. In addition, patients classified as category of retreatment, not enrolled into TMTC care system, and not received DOTs service in the previous episode were more likely to develop recurrent episode.

### **Part III: Risk of developing active MDR-TB disease among contacts who exposed to MDR-TB index patients in Taiwan, 2016 – 2018**

Contacts have been identified as an at-risk group of active tuberculosis (TB) disease. However, there remains a large gap to assess individual risk of developing active MDR-TB disease among contacts who exposed to a contagious MDR-TB patient.

We conducted an observational cohort study among contacts aged equal to or above 5 years old who exposed to smear positive pulmonary MDR-TB index patients from

January 1<sup>st</sup>, 2016 to December 31<sup>st</sup>, 2018. Baseline chest X-ray and interferon gamma release assay (IGRA) testing were provided for contacts, and those with positive or unknown IGRA results would be followed with regular Chest X-ray every 6 month for two years. The demographic information of contacts and the clinical characteristics of the index MDR-TB patients were obtained from TB registry. The comorbid risk factors associated with active TB disease including diabetes, using anti-TNF-alpha blockers or long-term use steroids, dialysis, transplantation, pneumoconiosis, malignancy, post-gastrectomy, and HIV infection were obtained from national health insurance claim database and the HIV notification system in Taiwan CDC. We followed the cohort of contacts until May 5, 2020 to calculate the incidence of MDR-TB and evaluate the hazard ratio (HR) and confidence interval (CI) of developing active MDR-TB disease among contacts.

After excluding 57 contacts without complete information, a total of 3011 contacts from 170 index MDR-TB patients were enrolled. We found that 15.5% of contacts were IGRA positive. We found 19 contacts developing active TB disease, and 12 among them were MDR-TB cases. The overall incidence of MDR-TB was 140.9 per 100,000 person-year. The incidence of MDR-TB among contacts with positive IGRA was significantly higher than those with negative or unknown IGRA status (701.9 vs. 66.5 per 100,000 person-year,  $p < 0.001$ ). After adjusting the contacts' age, sex, household contact or not, HIV-coinfection, and the characteristics of their index case (age, cavitory lesions on chest X-ray), contacts with positive IGRA (adjusted HR (aHR): 6.1, 95% CI: 1.79 – 20.76), household contacts (aHR: 28.11, 95% CI: 5.53 – 142.83) and HIV coinfection (aHR: 96.18, 95% CI: 5.13 – 1802.17) were more likely to develop active MDR-TB.

MDR-TB contacts with positive IGRA result, household exposure and HIV coinfection should be prioritized for follow-up and further intervention to detect or reduce the risk of developing active MDR-TB disease.

## 壹、前言

結核病雖已有有效的抗結核藥物治療，但仍是全球公共衛生的重大挑戰，依照世界衛生組織估計，2017 年新發生個案數約有 1,000 萬人，死亡率為 16%，雖低於 2000 年的 23%，但下降速度仍不足以達到結核病戰略的第一個里程碑（2020 年死亡率降低至 10%）[1]。而在台灣，結核病過去每年有將近 11,000 名新發個案產生，直至 2017 年新發個案始降至 10,000 名以下（9,759 名）[2]。由於結核病治療期長，一般約需 6-9 個月及藥物副作用等因素，常造成病人不規則服藥，是產生續發抗藥性結核病的原因。世衛於 2007 年提出警告，指出「抗藥性肺結核蔓延」更是一個威脅全球的重大公衛問題[3]，建議世界各國推動進階都治（Directly Observed Treatment, Short-course, plus, DOTS-plus）以防治多重抗藥性結核病（Multidrug-resistant TB, MDR-TB）。

根據世界衛生組織公布資料顯示，2017 年全球約有 558,000 (5.6%) 對 Rifampicin 抗藥，其中 82% 是 MDR-TB[1]。為了解全國抗藥性結核病狀況以規劃防治策略，疾病管制署於 2006 年 12 月，透過中央傳染病追蹤管理系統開始進行抗藥種類及抗結核二線藥使用監測，接受各醫療院所之資料，開啟全國性抗藥監測的第一步[4]。考量到大部分的醫療院所治療照護 MDR-TB 病人的經驗較少，因此於 2007 年 5 月成立「多重抗藥性結核病醫療照護體系」（Taiwan Multidrug-resistant TB consortium, TMTC），由五個結核病專業醫療照護團隊組成，自疾病管制署提供資源，要求各個醫療照護團隊應依 WHO 所訂診治指引收治 MDR-TB 個案[5]。除給予臨床治療外，另需聘請關懷員執行社區進階都

治 ( DOTS-plus ) 工作，給予病患完整且持續之照護。此外，更進一步於 2011 年新增對 Rifampicin (RMP) 單一抗藥 ( RR-TB ) 或對任三種抗結核藥物抗藥者為收案對象。一份針對 2007/5/1 至 2012/4/30 期間收案至 TMTC 之 MDR-TB 個案研究發現其治療成功率達 82.8%，而失落率僅 2.3%[6]；另一份針對 2007/1/1 至 2014/8/31 確診為 MDR-TB 個案的研究亦顯示，TMTC 之治療成功率達 82.9%，明顯高於未納入 TMTC 個案的 28.7%；而 TMTC 組發生失落之比例僅 1.6%，非 TMTC 組則為 2.8%[7]。相較於全球的 MDR/RR-TB 治療成功率僅 55%[1]，TMTC 的確治療成果卓著。且全國現管 MDR-TB 個案數 ( 盛行個案 )，也從 2009 年的超過 400 人，下降到 2014 年的 200 人以下，盛行率在五年內減半[8]。本署 107 年度針對 2009/1/1 到 2016/9/30 期間 RR-TB 個案的科技計畫研究報告顯示，RR-TB 個案在 TMTC 組和非 TMTC 組兩個月痰培養陰轉率 ( 84.0% vs 58.7%,  $p < 0.001$  )，以及 24 個月的治療成功比例有統計顯著差異 ( 85.9% vs 78.1%,  $p = 0.029$  )。

WHO 於 2017 年 TB 年報中指出，INH 是治療活動性肺結核和潛伏結核感染 ( LTBI ) 最重要的一線藥物之一，具有高殺菌活性和良好的安全性，對 INH 抗藥結核菌株的出現可能會降低結核病治療的有效性[9]。據估計，全球大約有 8% 的結核病個案對 INH 單一抗藥 ( 對 RMP 敏感 )。另外，在 2000-2008 年在台灣進行的一項調查中發現，老年人 ( 65 歲以上 ) 抗結核藥物抗藥率低於成人 ( 15-64 歲 ) [10]；另一份臺大醫院團隊針對 2000-2010 年結核病抗藥情形的分析亦指出，34-43 歲的個案比大於 74 歲的個案更可能對 INH 抗藥[11]；與兩份美

國的研究報告結果一致，均顯示老年個案的 INH 抗藥率較低[12-13]。對於在新病人與曾經治療過的病人，INH 抗藥比例的歷年趨勢應進行分析以提供臨床參考。

Medea Gegia 等人與 WHO 團隊合作，於 2017 年發表一篇系統性回顧與統合分析文獻指出，以一線藥 ( 含 INH、RMP、PZA 以及 EMB ) 治療 Hr-TB 個案，比起對 INH 敏感個案預後較差，包含治療失敗率較高 ( 11% vs 1% )、復發率較高 ( 10% vs 5% ) 以及更高的獲得性抗藥發生率 ( 8% vs 0.3% ) [14]。但在我國一份針對 395 名 Hr-TB 個案的分析發現：若僅使用一線藥治療之復發率僅 1%，治療失敗則為 2.8%，與上述 Medea Gegia 等人發表之文獻研究結果明顯不同[15]，且指出 RMP (14.3% vs 37.0%,  $p < 0.001$ ) 及 fluoroquinolone (60.0% vs 12.5%,  $p = 0.003$ ) 處方的使用可提高治療成功率，並受癌症的共病影響；而肺部有空洞病灶 ( 4.1% vs 0.0%,  $p = 0.006$  ) 及療程是否大於 6 個月則與復發率顯著相關。由於 RMP 抗藥或 INH 抗藥是導致多重抗藥性結核病出現的第一步，病人更需臨床及公衛仔細完善的照護[16]，也因此抗藥性結核的發生及癒後也是評估一個國家結核病防治成效的重要指標之一[17]。而過去幾年台灣已針對 MDR-TB 執行多項介入政策及研究，成功使 MDR-TB 每年新發生個案人數逐年下降，但對於 Hr-TB 的相關政策及研究則較少，本研究將針對 Hr-TB 之處方及預後等進行進一步的分析，以評估現存治療處方對於病人的癒後和結核病控制的成效提供重要的參考數據。

108 年本署科技計畫分析數據發現，MDR-TB 接觸者若為接觸者 IGRA 為陽性、與指標共同居住及指標年齡 24 歲以下之接觸者，較易發病成為 MDR-TB，建議將追蹤期延長超過兩年；或隨著 MDR-TB 潛伏感染治療引入處方建議時可優先選擇這樣的接觸者接受治療。由於世衛 2018 LTBI consolidation guideline 對於此類接觸者可權衡發病風險與治療傷害決定是否給予 LTBI 治療，因此合併共病的分析可以進一步選擇 MDR-TB 接觸者優先族群給予潛伏感染治療或較長的追蹤期程，可以有更明確的方向。

另一呈現結核病照護品質的重要指標為復發。多重抗藥性結核病的復發，可能和前一次療程有相當的關係[18]；也有研究指出，糖尿病可能是影響著多重抗藥性結核病的復發之因子[19]。現階段台灣利用 TMTc 的資料可以看出，倘若多重抗藥性結核病個案的病人分類為復發或失落再治，或個案的菌株為 XDR-TB 或 pre-XDR-TB，或者胸部 X 光有空洞病灶，都增加多重抗藥性結核病的復發[20]。但若沒有將復發個案進行前一次與本次結核菌株的基因型比對，就不易釐清復發個案是再感染或是前次療程的菌株再活躍[21]。由於抗藥性結核病之復發需要長時間監測，108 年科技計畫數據指出，2002-2018 年完治之 RR/ MDR-TB 且後續復發之個案僅 51 位，而其中有完整兩次病株得以進行基因型比對僅 31 位，本研究將持續追蹤比對抗藥性結核病復發個案之相關資料，釐清抗藥性結核病復發之危險因子。

## 貳、 材料與方法

### 2.1 研究設計：

本研究為世代追蹤研究，分為三部分：

#### 1. 結核病個案抗藥流行趨勢及共病與處方對於預後之影響因子探討

- (1) 針對 2010-2018 年通報之結核病個案，分析抗藥情形及歷年流行趨勢。
- (2) 依抗藥情形 ( INH 抗藥、RMP 敏感及 INH、RMP 全敏感 ) 分組，檢視臨床採用處方對治療二個月痰陰轉率及預後 ( 治療成功、失敗、失落、死亡 ) 之影響。
- (3) 勾稽健保資料庫調整人口學與潛在性疾病因子對於治療預後的影響。

#### 2. RR/MDR-TB 復發之可能危險因子探討

針對 2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個案，確認其是否發生復發，探討個案前次治療之人口學特性、潛在疾病與細菌學特性是否有復發相關之危險因子；並區分復發個案是否新增一二線藥物抗藥類別。

#### 3. MDR-TB 接觸者發病相關因子探討

- (1) 2009-2018 年接觸者發病之總體與各年齡層發生率。
- (2) 2016/4-2018/12 之高傳染力 MDR-TB 接觸者，合併丙型干擾素釋放檢驗 (Interferon gamma release assay, IGRA) 結果與其指標個案註記日期回推兩年之接觸者健保資料庫共病資訊，以探討發病之危險因子。

### 2.2 資料收集與分析方法

#### 1. 結核病個案抗藥流行趨勢及共病與處方對於預後之影響因子探討

- (1) 針對 2010-2018 年通報之結核病確診個案，自中央傳染病追蹤管理系統資料庫取得人口學資料、胸部 X 光是否具空洞病灶、病人分類及治療結果等相關資訊；以藥物敏感性檢驗資料，檢視其抗藥情形並進行個案分類與篩選，及治療失敗個案是否發生新增抗藥；以歷次追蹤驗痰結果，計算在有效藥物使用兩個月的痰培養陰轉情形。
- (2) 依抗藥情形 ( INH 抗藥、RMP 敏感及 INH、RMP 全敏感 ) 分組，使用 chi square test 分析兩組之人口學和結核病診斷臨床表現之差異。
- (3) 使用 logistic regression model 調整上述相關之 covariates，包含：是否合併一線藥物 EMB 或 SM 抗藥，和治療期間是否包含 Fluoroquinolone 等因子，以分析兩組在治療二個月痰陰轉率、治療滿 6 個月之預後 ( 治療成功、失敗、失落、死亡 ) 及完治後兩年復發情形是否有所差異。
- (4) 勾稽健保資料取得是否合併其他潛在性疾病，使用 logistic regression model 探討其他因子對於癒後的影響是否有統計顯著意義。

## 2. RR/MDR-TB 復發之可能危險因子探討

- (1) 針對 2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個案，自中央傳染病追蹤管理系統資料庫取得藥敏資料確認其藥物敏感性，針對 RMP 抗藥且復發（重開非排除）之個案，若能取得前次與此次病程之抗藥性結核菌株，將由實驗室使用基因分型（含 spoligotyping 及 MIRU-VNTR）來分析是否為同一基因型。由於個案菌株超過兩年往往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。
- (2) 依照菌株比對結果及兩次病程抗藥情形分組，檢視個案人口學資料及治療處方，釐清復發個案是再感染或是前次療程的菌株再活躍；並探討復發個案是否有因治療而產生新增一二線藥物抗藥。
- (3) 勾稽健保資料庫取得是否合併其他潛在性疾病，並比對復發個案相關資料，分析復發之可能危險因子。

## 3. MDR-TB 接觸者發病相關因子探討

- (1) 針對 MDR-TB 登記日於 2009-2018 年期間，且非以排除銷案之個案，以疫情資料倉儲 BO 下載基本資料、接觸者基本資料、X 光檢查及潛伏結核感染檢驗相關資料，並下載歷年結核病通報清單，以比對接觸者之發病狀況。
- (2) 計算 MDR-TB 接觸者發病總體與各年齡層發生率。
- (3) 2016/4-2018/12 之高傳染力 MDR-TB 接觸者，合併丙型干擾素釋放檢驗 (Interferon gamma release assay, IGRA) 結果與其指標個案註記日期回推兩年之接觸者健保資料庫共病資訊，以探討發病之危險因子。

## 4. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- (1) 結核病患者的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料（如姓名、病歷號碼等）也將予以刪除或轉換。
- (2) 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- (3) 所得之明細資料只存於一台個人電腦中，該電腦需輸入密碼才能使用。使用防毒軟體並時時更新防毒軟體與進行電腦掃毒。存放個案資料的檔案夾皆進行加密處理。
- (4) 勾稽健保資料部分：
  - 本研究為回溯性之世代追蹤分析，資料來源為疾病管制署中央傳染病追蹤系統通報之抗藥結核病個案，包含人口學資訊、細菌學檢驗及藥敏資料、X 光檢驗資料及個案用藥資料等。
    1. 目標一：2010-2018 年通報之結核病確診個案中，RMP 敏感、INH 抗藥個案約 6,181 人，RMP 敏感、INH 敏感個案約 72,025 人，總計分析對象估計有 78,206 人。
    2. 目標二：2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個



案估計有 2,122 人

3. 目標三：2016- 2018 年之高傳染力 MDR-TB 接觸者估計有 3,016 人。

- 利用衛生福利部健康資料加值應用協作中心健保資料庫，疾管署研究人員親持加密之資料攜入後，勾稽 2000-2019 年全民健保處方及治療明細檔\_門急診(Health-01)、全民健保處方及治療明細檔\_住院(Health-02)、全民健保處方及治療醫令明細檔\_門急診(Health-04)、全民健保處方及治療醫令明細檔\_住院(Health-05)、全民健保承保檔(Health-07)、全民健保重大傷病檔(Health-08)、死因統計檔(Health-10)、醫療院所評鑑等級檔(Health-11)及癌症登記年報檔(Health-45)，以瞭解合併如：器官移植術後、慢性腎衰竭合併透析及糖尿病等結核病風險因子之抗藥結核個案預後與復發率。該中心之健保署資料也將以同一 Hash function 將身分證字號進行編碼，然後再將兩資料檔已編碼後之身分證字號進行連結，連結後將該編碼欄位及其他可識別之資料刪除或轉換。連結後的資料將只存於加值應用協作中心一台電腦。須由疾管署研究人員經身分核對及登記，且不得攜帶行動電話或任何儲存裝置始得進入該中心作業區進行分析。分析後不得攜出原始資料，僅以次級資料攜出，且不得攜出兩筆以下之資料。

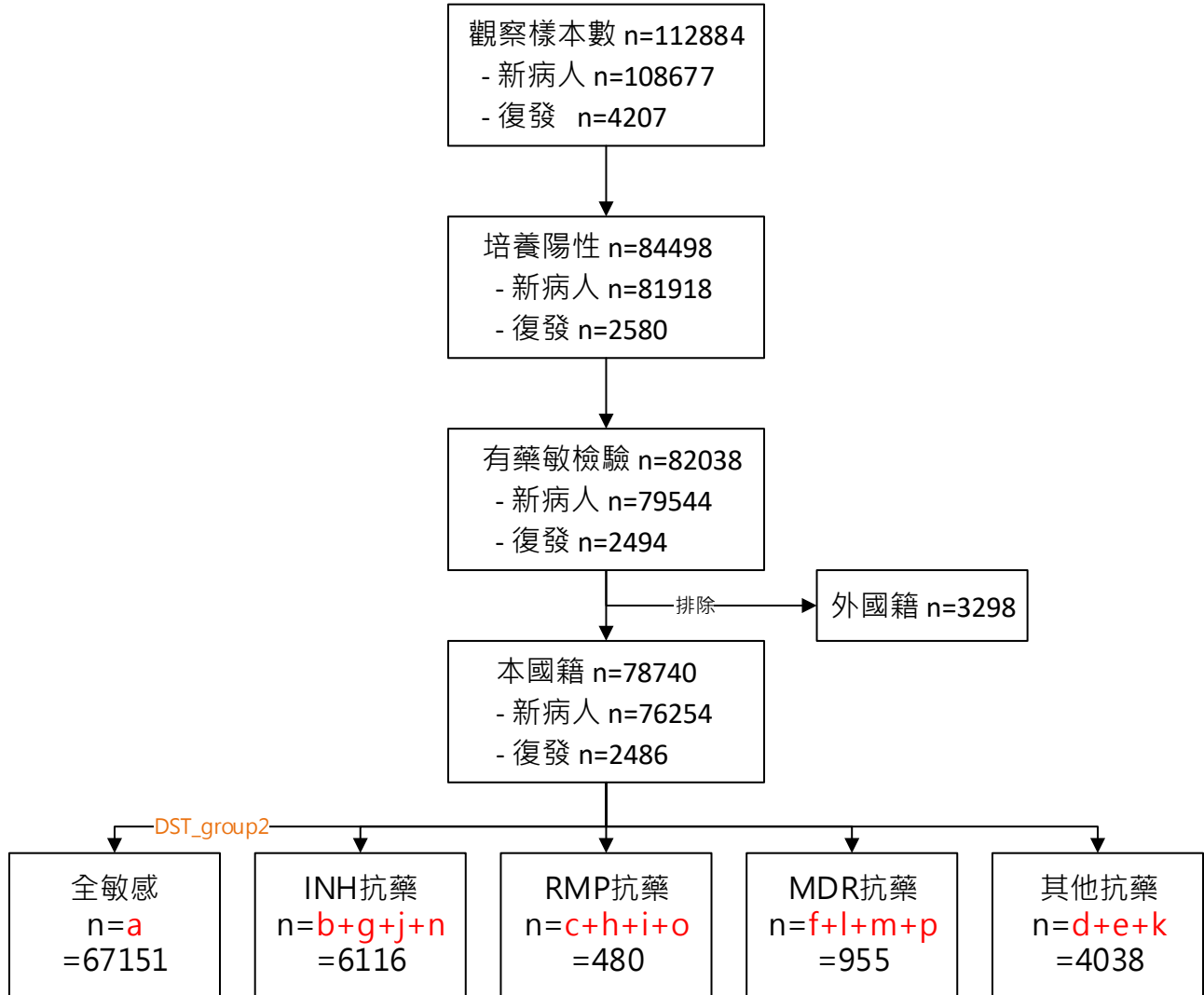
## 參、 結果

### 目標一：結核病個案抗藥流行趨勢及共病與處方對於預後之影響因子探討

本研究針對 2010-2018 年期間通報之 TB 確診個案，依病人分類為新病人或復發探討抗藥比例的歷年趨勢。其中符合新病人定義者共計 108,677 人次，復發 4,207 人次 (若曾完成治療後重新開案治療則定義為復發；若非復發、或重新開案前不曾使用抗結核藥物超過一個月者則定義為新病人)。在個案初痰採檢日 30 日內有 MTBc 培養陽性且有執行藥敏檢測的個案有 82,038 人次，排除外國籍 3,298 人次，最後總計 78,740 人次 (復發 2,486 人次、新病人 76,254 人次)進入分析 (圖 1)，並追蹤治療結果至 2020/5/5。

表 1 列出本國籍個案歷年抗藥趨勢，本研究以 INH 抗藥 (排除 MDR)趨勢為研究之重點。復發個案對 INH、RMP、EMB、SM 皆敏感的比例從 2010 年的 73.2%提升至 2018 年的 79.7%，有顯著增加 (chi square for Trend Test,  $p=0.013$ )，在新病人族群則沒有顯著差異，平均落在 85.6% (chi square for Trend Test,  $p=0.241$ )。而 INH 抗藥 RMP 敏感的比例，在兩族群皆有顯著下降：復發由 2010 年的 11.0%降至 2018 年的 6.8% (chi square for Trend Test,  $p=0.038$ )、新病人由 2010 年的 8.1%降至 2018 年的 7.2% (chi square for Trend Test,  $p=0.008$ )。

圖 1、培養陽性之結核病個案抗藥趨勢收案流程



1. 傳統及分子藥敏皆納入。
2. H, R, E, SM 任一有藥敏資料就歸為有藥敏檢驗，但有藥敏檢驗者若其中任一線藥物沒有藥敏資料，該藥物視為未有證據顯示抗藥。(H: isoniazid, R: rifampin, E: ethambutol, SM: streptomycin)
3. 抗藥分類 (H, R, E, SM) :

全敏感	單一抗藥	兩種抗藥	三種抗藥	四種抗藥
a (67151)	H b (3646) R c (432) E d (305) S e (3682)	HR f (294) HE g (132) RE h (17) RS i (29) HS j (2184) ES k (51)	HRE l (216) HRS m (169) HES n (154) RES o (2)	HRES p (276)

表 1、依病人分類看本國籍個案歷年抗藥趨勢

1(a) 新病人

year	all S		HrRs		RrHs		MDR		other		total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
2010	7864	85.1	748	8.1	56	0.6	95	1.0	482	5.2	9245
2011	8052	84.6	853	9.0	45	0.5	97	1.0	475	5.0	9522
2012	7845	86.4	668	7.4	36	0.4	92	1.0	438	4.8	9079
2013	7375	86.3	599	7.0	51	0.6	77	0.9	448	5.2	8550
2014	7314	85.5	665	7.8	50	0.6	76	0.9	445	5.2	8550
2015	7018	85.7	612	7.5	47	0.6	77	0.9	432	5.3	8186
2016	6972	86.2	603	7.5	45	0.6	71	0.9	399	4.9	8090
2017	6580	85.5	624	8.1	41	0.5	82	1.1	373	4.8	7700
2018	6258	85.4	524	7.2	32	0.4	90	1.2	428	5.8	7332
<b>total</b>	<b>65278</b>	<b>85.6</b>	<b>5896</b>	<b>7.7</b>	<b>403</b>	<b>0.5</b>	<b>757</b>	<b>1.0</b>	<b>3920</b>	<b>5.1</b>	<b>76254</b>
<b>P for Trend</b>		<b>0.241</b>		<b>0.008</b>		<b>0.811</b>		<b>0.508</b>		<b>0.254</b>	

備註：HrRs=圖 1 之 b+g+j+n；RrHs=圖 1 之 c+h+i+o

1(a)-2 依年齡層看歷年 Hr 抗藥趨勢

year	<65						>=65					
	全部	Hs		Hr		全部	Hs		Hr			
		n	%	n	%		n	%	n	%		
2010	4111	3752	91.3%	359	8.7%	5134	4745	92.4%	389	7.6%		
2011	4218	3797	90.0%	421	10.0%	5304	4872	91.9%	432	8.1%		
2012	4075	3740	91.8%	335	8.2%	5004	4671	93.3%	333	6.7%		
2013	3724	3435	92.2%	289	7.8%	4826	4516	93.6%	310	6.4%		
2014	3690	3385	91.7%	305	8.3%	4860	4500	92.6%	360	7.4%		
2015	3411	3135	91.9%	276	8.1%	4775	4439	93.0%	336	7.0%		
2016	3286	3031	92.2%	255	7.8%	4804	4456	92.8%	348	7.2%		
2017	3089	2834	91.7%	255	8.3%	4611	4242	92.0%	369	8.0%		
2018	2814	2619	93.1%	195	6.9%	4518	4189	92.7%	329	7.3%		
<b>全部</b>	<b>32418</b>	<b>29728</b>	<b>91.7%</b>	<b>2690</b>	<b>8.3%</b>	<b>43836</b>	<b>40630</b>	<b>92.7%</b>	<b>3206</b>	<b>7.3%</b>		
<b>P for Trend</b>			<b>&lt;0.001</b>					<b>0.017</b>				

## 1(b) 復發

year	all S		HrRs		RrHs		MDR		other		total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
2010	286	73.2	43	11.0	8	2.1	34	8.7	20	5.1	391
2011	275	72.2	39	10.2	14	3.7	36	9.5	17	4.5	381
2012	217	74.6	21	7.2	11	3.8	26	8.9	16	5.5	291
2013	214	77.3	25	9.0	7	2.5	22	7.9	9	3.3	277
2014	179	71.3	28	11.2	12	4.8	17	6.8	15	6.0	251
2015	207	80.5	18	7.0	5	2.0	16	6.2	11	4.3	257
2016	175	74.2	16	6.8	9	3.8	20	8.5	16	6.8	236
2017	167	79.5	17	8.1	8	3.8	14	6.7	4	1.9	210
2018	153	79.7	13	6.8	3	1.6	13	6.8	10	5.2	192
<b>total</b>	<b>1873</b>	<b>75.3</b>	<b>220</b>	<b>8.9</b>	<b>77</b>	<b>3.1</b>	<b>198</b>	<b>8.0</b>	<b>118</b>	<b>4.8</b>	<b>2486</b>
<b>Pfor Trend</b>		<b>0.013</b>		<b>0.038</b>		<b>0.980</b>		<b>0.124</b>		<b>0.750</b>	

備註：HrRs=圖 1 之 b+g+j+n；RrHs=圖 1 之 c+h+i+o

## 1(b)-2 依年齡層看歷年 Hr 抗藥趨勢

year	<65					≥65				
	全部	Hs		Hr		全部	Hs		Hr	
		n	%	n	%		n	%	n	%
2010	202	171	84.7%	31	15.3%	189	177	93.7%	12	6.3%
2011	210	193	91.9%	17	8.1%	171	149	87.1%	22	12.9%
2012	143	130	90.9%	13	9.1%	148	140	94.6%	8	5.4%
2013	144	133	92.4%	11	7.6%	133	119	89.5%	14	10.5%
2014	129	116	89.9%	13	10.1%	122	107	87.7%	15	12.3%
2015	119	113	95.0%	6	5.0%	138	126	91.3%	12	8.7%
2016	114	106	93.0%	8	7.0%	122	114	93.4%	8	6.6%
2017	116	109	94.0%	7	6.0%	94	84	89.4%	10	10.6%
2018	95	89	93.7%	6	6.3%	97	90	92.8%	7	7.2%
<b>全部</b>	<b>1272</b>	<b>1160</b>	<b>91.2%</b>	<b>112</b>	<b>8.8%</b>	<b>1214</b>	<b>1106</b>	<b>91.1%</b>	<b>108</b>	<b>8.9%</b>
<b>Pfor Trend</b>			<b>0.045</b>					<b>0.216</b>		

針對 all S 和 HrRs 個案，我們以治療兩個月陰轉率來檢視整體治療情形，由於個案管理的進步，2016 年以後治療兩個月有追蹤痰檢驗的個案，在 all S 及 HrRs 已達八成以上。在本國籍且已開始抗結核藥物治療的 69,217 名個案中，排除 7,154 名用藥未滿兩個月即死亡之個案，我們觀察到兩組不同抗藥的個案歷年兩個月陰轉率在新病人和復發皆有顯著上升，且

新病人的治療兩個月痰陰轉率高於復發。若以同樣的病人分類，all S 和 HrRs 的兩個月陰轉率 (新病人: 71.5% vs 71.4%,  $p=0.871$ , 復發: 65.2% vs 63.4%,  $p=0.622$ )無統計上的顯著差異 (表 2)。

表 2、依病人分類及抗藥類別看本國籍個案治療兩個月陰轉情形

2(a) 藥敏類別 all S

通報年度	新病人			復發		
	total	治療 2 個月有陰轉		total	治療 2 個月有陰轉	
		n	%		n	%
2010	6800	3709	54.54	247	132	53.44
2011	6850	4319	63.05	234	140	59.83
2012	6637	4381	66.01	184	121	65.76
2013	6280	4642	73.92	182	132	72.53
2014	6168	4547	73.72	158	107	67.72
2015	5924	4574	77.21	179	115	64.25
2016	5823	4616	79.27	144	108	75.00
2017	5517	4437	80.42	139	92	66.19
2018	5203	4230	81.30	126	92	73.02
total	55202	39455	71.47	1593	1039	65.22
<i>P</i> for Trend			<0.001			<0.001

2(b) 藥敏類別 HrRs

通報年度	新病人			復發		
	total	治療 2 個月有陰轉		total	治療 2 個月有陰轉	
		n	%		n	%
2010	657	375	57.08	36	19	52.78
2011	735	452	61.50	30	17	56.67
2012	578	372	64.36	18	11	61.11
2013	517	370	71.57	21	10	47.62
2014	585	441	75.38	22	15	68.18
2015	525	405	77.14	15	11	73.33
2016	510	420	82.35	14	10	71.43
2017	538	431	80.11	16	14	87.50
2018	440	363	82.50	11	9	81.82
total	5085	3629	71.37	183	116	63.39
<i>P</i> for Trend			<0.001			0.003

## 2(c) 藥敏類別 H 單一抗藥

通報年度	新病人			復發		
	total	治療 2 個月有陰轉		total	治療 2 個月有陰轉	
		n	%		n	%
2010	405	231	57.04	21	11	52.38
2011	446	271	60.76	21	12	57.14
2012	352	226	64.20	12	7	58.33
2013	311	219	70.42	16	6	37.50
2014	333	261	78.38	15	11	73.33
2015	308	228	74.03	10	8	80.00
2016	290	239	82.41	8	7	87.50
2017	337	270	80.12	15	13	86.67
2018	248	205	82.66	6	5	83.33
total	3030	2150	70.96	124	80	64.52
<i>P</i> for Trend			<0.001			0.003

## 2(d) 藥敏類別 HE 抗藥

通報年度	新病人			復發		
	total	治療 2 個月有陰轉		total	治療 2 個月有陰轉	
		n	%		n	%
2010	13	10	76.92	1	1	100.00
2011	9	7	77.78	0	0	0.00
2012	14	10	71.43	2	0	0.00
2013	10	10	100.00	0	0	0.00
2014	8	5	62.50	0	0	0.00
2015	14	11	78.57	1	1	100.00
2016	12	10	83.33	0	0	0.00
2017	18	13	72.22	0	0	0.00
2018	6	5	83.33	0	0	0.00
total	104	81	77.88	4	2	50.00
<i>P</i> for Trend			0.984			-

## 2(e) 藥敏類別 HS 抗藥

通報年度	新病人			復發		
	total	治療 2 個月有陰轉		total	治療 2 個月有陰轉	
		n	%		n	%
2010	223	123	55.16	13	7	53.85
2011	267	168	62.92	9	5	55.56
2012	200	127	63.50	3	3	100.00
2013	183	129	70.49	4	3	75.00
2014	225	161	71.56	7	4	57.14
2015	192	158	82.29	1	1	100.00
2016	195	160	82.05	6	3	50.00
2017	175	142	81.14	1	1	100.00
2018	171	140	81.87	4	4	100.00
total	1831	1308	71.44	48	31	64.58
<i>P</i> for Trend			<0.001			0.217

## 2(f) 藥敏類別 HES 抗藥

通報年度	新病人			復發		
	total	治療 2 個月有陰轉		total	治療 2 個月有陰轉	
		n	%		n	%
2010	16	11	68.75	1	0	0.00
2011	13	6	46.15	0	0	0.00
2012	12	9	75.00	1	1	100.00
2013	13	12	92.31	1	1	100.00
2014	19	14	73.68	0	0	0.00
2015	11	8	72.73	3	1	33.33
2016	13	11	84.62	0	0	0.00
2017	8	6	75.00	0	0	0.00
2018	15	13	86.67	1	0	0.00
total	120	90	75.00	7	3	42.86
<i>P</i> for Trend			0.070			-

Treatment outcomes 如表 3 所示，在 HrRs 組，復發的完治率顯著低於新病人 (66.4% vs 75.1%, p-value=0.003)；在 all S 組則沒有統計上顯著差異 (76.0% vs 75.4%, p-value=0.594)。若以完成治療後一年內復發情形來看治療之預後 (表 4)，2010-2018 年無論是藥敏類別為 all S 或 HrRs，復發的完治後一年內再復發率都高於新病人 (all S: 0.7% vs 0.39%, p-value=0.070；HrRs: 1.37% vs 0.45%, p-value=0.155)。若以同樣的病人分類來



看，all S 和 HrRs 的一年內復發率 (新病人: 0.4% vs 0.5%,  $p=0.559$ , 復發: 0.7% vs 1.4%,  $p=0.309$ )無統計上的顯著差異。

表 3、依病人分類及抗藥類別看本國籍個案治療結果

(a) 藥敏類別 all S, 復發

通報年度	Treatment outcomes								
	all	完治		死亡		失敗		失落	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2010	286	215	75.17	55	19.23	16	5.59	0	0.00
2011	275	209	76.00	49	17.82	16	5.82	1	0.36
2012	217	155	71.43	52	23.96	10	4.61	0	0.00
2013	214	166	77.57	38	17.76	10	4.67	0	0.00
2014	179	142	79.33	29	16.20	8	4.47	0	0.00
2015	207	156	75.36	38	18.36	13	6.28	0	0.00
2016	175	138	78.86	25	14.29	12	6.86	0	0.00
2017	167	126	75.45	24	14.37	15	8.98	2	1.20
2018	153	116	75.82	29	18.95	8	5.23	0	0.00
total	1873	1423	75.97	339	18.10	108	5.77	3	0.16

(b) 藥敏類別 all S, 新病人

通報年度	Treatment outcomes								
	all	完治		死亡		失敗		失落	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2010	7864	6036	76.75	1703	21.66	89	1.13	36	0.46
2011	8052	6082	75.53	1796	22.31	131	1.63	43	0.53
2012	7845	5976	76.18	1705	21.73	134	1.71	30	0.38
2013	7375	5586	75.74	1337	18.13	422	5.72	30	0.41
2014	7314	5492	75.09	1333	18.23	454	6.21	35	0.48
2015	7018	5286	75.32	1248	17.78	448	6.38	36	0.51
2016	6972	5218	74.84	1256	18.01	472	6.77	26	0.37
2017	6580	4917	74.73	1230	18.69	403	6.12	30	0.46
2018	6258	4651	74.32	1132	18.09	405	6.47	70	1.12
total	65278	49244	75.44	12740	19.52	2958	4.53	336	0.51

## (c) 藥敏類別 HrRs, 復發

通報年度	Treatment outcomes								
	all	完治		死亡		失敗		失落	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2010	43	31	72.09	7	16.28	5	11.63	0	0.00
2011	39	25	64.10	10	25.64	4	10.26	0	0.00
2012	21	15	71.43	4	19.05	1	4.76	1	4.76
2013	25	13	52.00	8	32.00	4	16.00	0	0.00
2014	28	19	67.86	9	32.14	0	0.00	0	0.00
2015	18	10	55.56	7	38.89	1	5.56	0	0.00
2016	16	11	68.75	4	25.00	1	6.25	0	0.00
2017	17	14	82.35	2	11.76	0	0.00	1	5.88
2018	13	8	61.54	3	23.08	2	15.38	0	0.00
total	220	146	66.36	54	24.55	18	8.18	2	0.91

## (d) 藥敏類別 HrRs, 新病人

通報年度	Treatment outcomes								
	all	完治		死亡		失敗		失落	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2010	748	578	77.27	150	20.05	16	2.14	4	0.53
2011	853	642	75.26	181	21.22	25	2.93	5	0.59
2012	668	509	76.20	137	20.51	15	2.25	7	1.05
2013	599	454	75.79	94	15.69	44	7.35	7	1.17
2014	665	512	76.99	119	17.89	29	4.36	5	0.75
2015	612	439	71.73	129	21.08	40	6.54	4	0.65
2016	603	452	74.96	97	16.09	49	8.13	5	0.83
2017	624	470	75.32	117	18.75	32	5.13	5	0.80
2018	524	372	70.99	99	18.89	41	7.82	12	2.29
total	5896	4428	75.10	1123	19.05	291	4.94	54	0.92

表 4、依病人分類及抗藥類別看本國籍個案完成治療後一年內復發情形

(a) 藥敏類別 all S

通報年度	新病人			復發		
	total	完治後一年內復發		total	完治後一年內復發	
		n	%		n	%
2010	6036	25	0.41	215	0	0.00
2011	6082	22	0.36	209	1	0.48
2012	5976	23	0.38	155	2	1.29
2013	5586	24	0.43	166	1	0.60
2014	5492	24	0.44	142	2	1.41
2015	5286	28	0.53	156	0	0.00
2016	5218	19	0.36	138	1	0.72
2017	4917	18	0.37	126	3	2.38
2018	4651	11	0.24	116	0	0.00
total	49244	194	0.39	1423	10	0.70
<i>P</i> for Trend			0.612			0.335

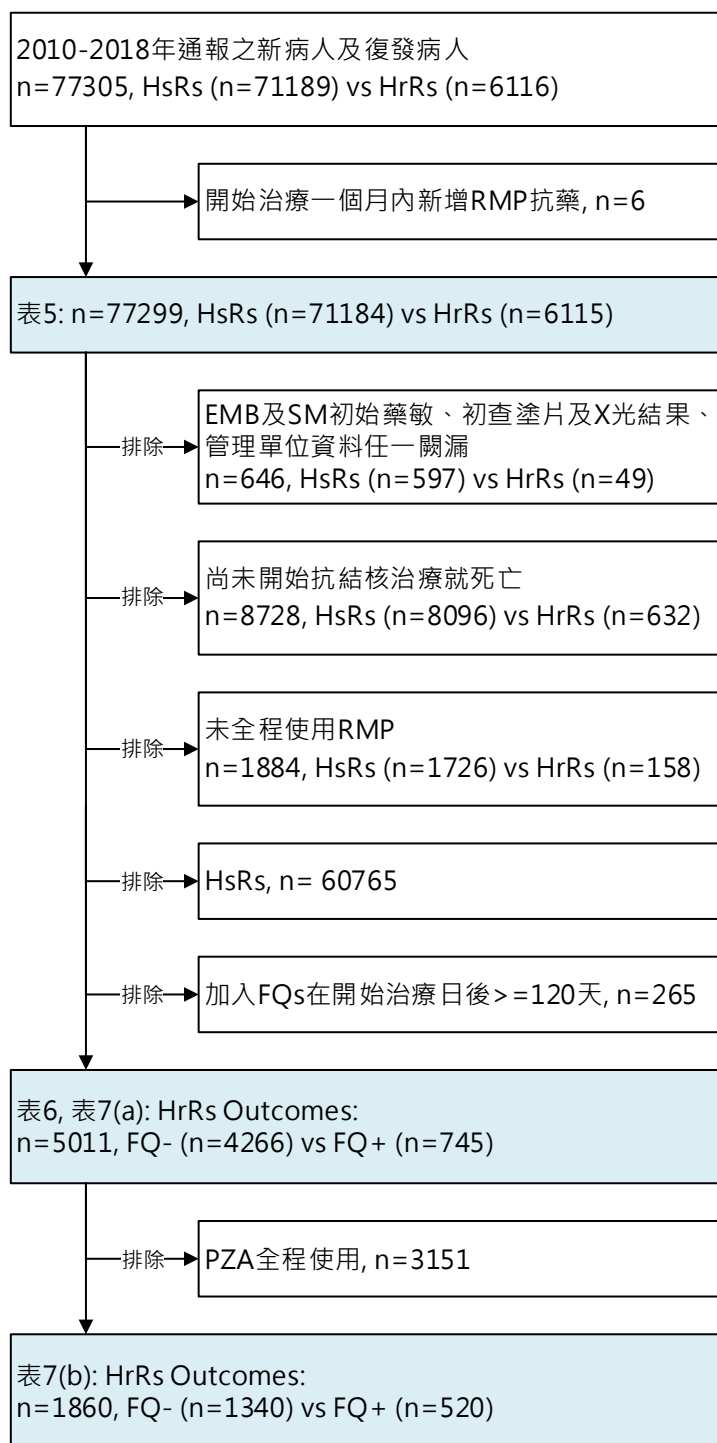
(b) 藥敏類別 HrRs

通報年度	新病人			復發		
	total	完治後一年內復發		total	完治後一年內復發	
		n	%		n	%
2010	578	2	0.35	31	0	0.00
2011	642	7	1.09	25	1	4.00
2012	509	1	0.20	15	1	6.67
2013	454	2	0.44	13	0	0.00
2014	512	4	0.78	19	0	0.00
2015	439	0	0.00	10	0	0.00
2016	452	2	0.44	11	0	0.00
2017	470	0	0.00	14	0	0.00
2018	372	2	0.54	8	0	0.00
total	4428	20	0.45	146	2	1.37
<i>P</i> for Trend			0.212			0.388

接下來我們對 HrRs 和 HsRs 個案的預後做進一步分析探討，特別是使用含有 Fluoroquinolone (FQ)的處方對 HrRs 個案的預後是否有影響。針對 HsRs (包含一線藥敏全敏感、或僅有 EMB/SM 抗藥但 INH 和 RMP 仍敏感)及 HrRs (INH 抗藥 RMP 敏感)個案收案流程如圖 2，排除開始治療一個月內新增 RMP 抗藥的 6 名個案 (懷疑是 Mixed infection 的

情形：2 名 HsRs 轉 Rr、3 名 HsRs 轉 MDR、1 名 HrRs 轉 MDR) · 總計 77,299 人次進入分析 · 其中 HsRs 組有 71,184 人次 (92.1%)、HrRs 組有 6,115 人次 (7.9%)。

圖 2、HsRs 及 HrRs 個案收案流程



期中分析時 HsRs 和 HrRs 的整體預後和新增 RMP 抗藥的結果請見表 5，在 HrRs 組相較於 HsRs 組有較高比率為 30-59 歲年齡層 (30.8% vs 28.3%,  $p < 0.001$ )、較高比例胸部 X 光開洞 (17.6% vs 16.4%,  $p = 0.007$ )、較高比例為復發 (3.6% vs 2.8%,  $p < 0.001$ )、較高比例有使用 Fluoroquinolone (FQ) 類藥物 (18.0% vs 2.5%,  $p < 0.001$ )，但性別及耐酸抹片陽性比例在兩組並無統計上顯著差異。整體來說 HrRs 組新增 RMP 抗藥比例為 0.92%，顯著高於 HsRs 組的 0.05% ( $p < 0.001$ )。

表 5、HrRs 和 HsRs 個案人口學特性及療程相關風險因子

	HsRs		HrRs		p-value
	n	%	n	%	
全部	71184	100.0%	6115	100.0%	
年齡					
0-29 歲	4349	6.1%	320	5.2%	<0.001
30-59 歲	20168	28.3%	1883	30.8%	
60 歲以上	46667	65.6%	3912	64.0%	
性別					
女	51540	72.4%	4489	73.4%	0.091
男	19644	27.6%	1626	26.6%	
初疫 EMB 抗藥					
敏感	70750	99.4%	5815	95.1%	<0.001
抗藥	356	0.5%	286	4.7%	
NA	78	0.1%	14	0.2%	
初疫 SM 抗藥					
敏感	67302	94.6%	3763	61.5%	<0.001
抗藥	3732	5.2%	2338	38.2%	
NA	150	0.2%	14	0.2%	
初查塗片					
陰性	45431	63.8%	3815	62.4%	0.075
陽性	25379	35.7%	2269	37.1%	
NA	374	0.5%	31	0.5%	
初查 X 光開洞					
無	59463	83.5%	5039	82.4%	0.007
有	11652	16.4%	1075	17.6%	
NA	69	0.1%	1	0.0%	
地區					
台北區	19674	27.6%	1648	27.0%	<0.001
北區	8455	11.9%	655	10.7%	
中區	13180	18.5%	1294	21.2%	

南區	11645	16.4%	970	15.9%	
東區	2775	3.9%	269	4.4%	
高屏區	15455	21.7%	1279	20.9%	
<b>病人分類</b>					
復發	1989	2.8%	219	3.6%	<0.001
新病人	69195	97.2%	5896	96.4%	
<b>使用 FQ 類藥物</b>					
否	69409	97.5%	5012	82.0%	<0.001
是	1775	2.5%	1103	18.0%	
<b>使用 SM</b>					
否	69634	97.8%	5807	95.0%	<0.001
是	1550	2.2%	308	5.0%	
<b>全程處方長度</b>					
<6M	16697	23.5%	1350	22.1%	<0.001
6-9M	33039	46.4%	1432	23.4%	
>9M	21448	30.1%	3333	54.5%	
<b>尚未開始抗結核治療就死亡</b>					
否	62860	88.3%	5472	89.5%	0.006
是	8324	11.7%	643	10.5%	
<b>Treatment outcomes</b>					
完治	53798	75.6%	4574	74.8%	<0.001
完治後一年內復發	218	0.4%	22	0.5%	
死亡	13802	19.4%	1177	19.3%	
失敗	3222	4.5%	308	5.0%	
治療時間 ≤4M 新增 Rr	16	0.02%	28	0.5%	
>4M 未陰轉但未新增 Rr	3185	4.5%	252	4.1%	
>4M 未陰轉且新增 Rr	21	0.03%	28	0.5%	
失落	362	0.5%	56	0.9%	

備註：治療結果追蹤至 2020/05/05，若在開始治療 4 個月內有發生新增 RMP 抗藥或培養仍未陰轉則定義為治療失敗，轉出境、失落及仍在管理中則合併為治療結果失落。

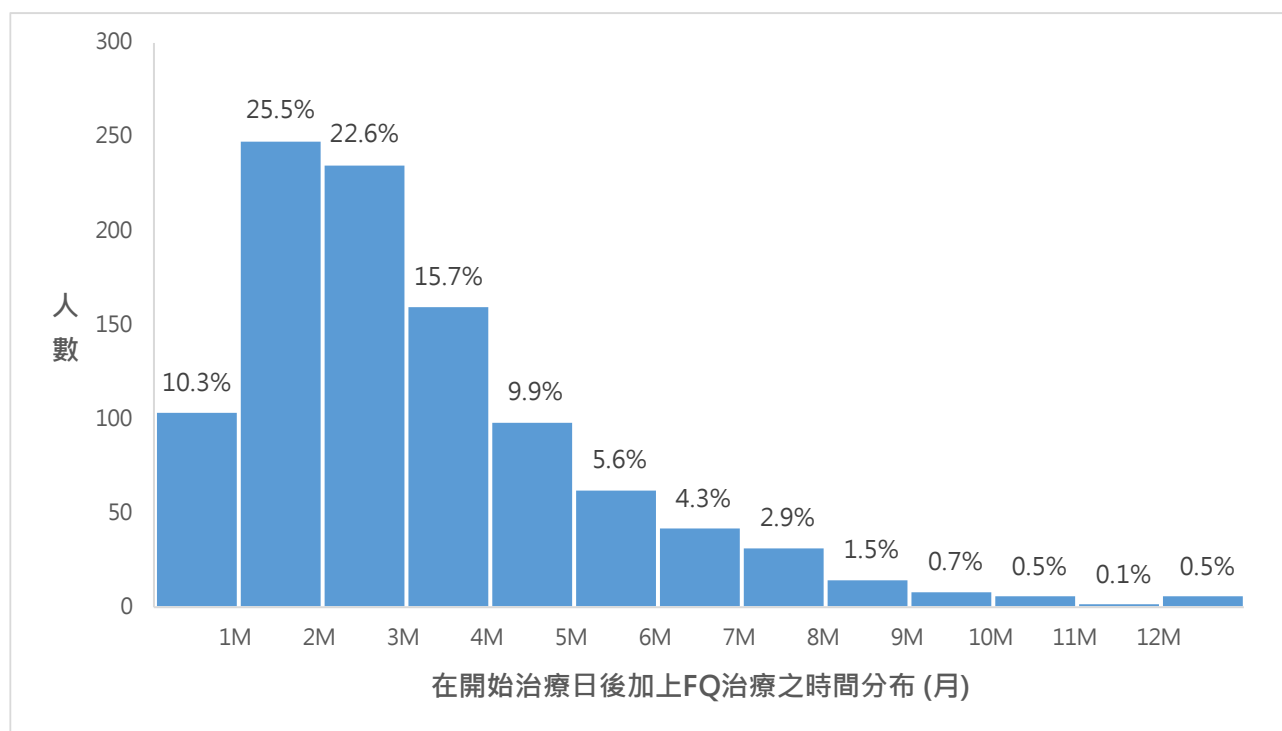
SM: streptomycin

排除 EMB 及 SM 初始藥敏、初查塗片及 X 光結果、管理單位資料任一闕漏及尚未開始抗結核治療就死亡之個案，影響治療成功的可能因素經單變項分析後，我們初步發現包含：對 INH 敏感 (OR=1.17, 95% CI: 1.08-1.26)、年齡層較低 (0-29 歲: OR= 15.86, 95% CI: 12.57-20.01、30-59 歲: OR= 4.02, 95% CI: 3.78-4.27)、性別為女性 (OR= 1.31, 95% CI: 1.25-1.38)、對 EMB 敏感 (OR=1.42, 95% CI: 1.15-1.75)、初查塗片陰性 (OR= 0.94, 95% CI: 0.90-0.99)及胸部 X 光開洞 (OR=1.42, 95% CI: 1.15-1.75)。這些因素在後續分析處方對

於預後的影響應納入考量。

期末我們進一步針對 Fluoroquinolone (FQ)類藥物使用對 Hr-TB 個案治療預後的影響進行分析。針對 Hr-TB 個案，我們發現有使用 FQ 的個案，加入 FQ 的時間距開始抗結核藥物治療的中位數為 77 天，且有 26.0%在開始治療的 120 天後才加入 FQ (圖 3)，臨床上可能因為病人副作用才選擇加上 FQ，而這一類病人可能有 survival bias，所以我們把開始治療 120 天後才加上 FQ 的個案於分析中排除。另外我們想進一步了解無法整個治療期程都使用 PZA 的 Hr-TB 個案，在加上 FQ 治療是否影響個案的預後，因此進一步排除有全程使用 PZA 作為處方的個案另成次族群分析 FQ 對此類病人治療預後之影響。

圖 3、在開始治療日後加上 FQ 治療之時間分布



Hr-TB 個案中，排除 EMB 及 SM 初始藥敏、初查塗片及 X 光結果、管理單位資料任一闕漏、尚未開始抗結核治療就死亡、未全程使用 RMP (定義：治療失敗日或死亡/失落/完治之停止治療日 7 日前就停用 RMP)及在開始治療日後 120 天才加入 FQ 類藥物之個案，最後

總計 5,011 人次納入分析 (圖 2) · 使用 FQ 組相較於未用 FQ 組有較高比率為 60 歲以上年齡層、較高比例對 EMB/SM 抗藥、有較長的治療期程且較少使用 PZA/SM/其他二線藥物 · 但性別、耐酸抹片陽性及胸部 X 光開洞比例在兩組並無統計上顯著差異 (表 6)。

依據世界衛生組織的定義 · 我們將治療期間完成治療、未發生失落/失敗/死亡及完成治療後一年內未發生復發定義為 favorable outcome · 經多變項分析調整性別及年齡層後 · 發現與 favorable outcome 相關的因素包括: 使用 FQ 類藥物 (aOR=2.93, 95% CI: 2.24-3.84)、年紀較輕 (0-29 歲: aOR=8.10, 95% CI: 3.93-16.70、30-59 歲: aOR=2.90, 95% CI: 2.35-3.58)、對 EMB 敏感 (aOR=3.85, 95% CI: 2.50-5.94)、病人分類為新病人 (aOR=1.96, 95% CI: 1.30-2.97)、PZA 使用天數較多 (aOR=1.36/每增加 30 天, 95% CI: 1.32-1.40) 及使用其他二線藥物 (aOR=2.38, 95% CI: 1.05-5.41) (表 7(a))。

若進一步排除有全程使用 PZA 包含於處方的個案 (n=3,151) · 總計 1,860 人次納入次族群分析 (圖 2) · 經多變項分析調整性別及年齡層後 · 發現影響 favorable outcome 相關的因素仍包括: 使用 FQ 類藥物 (aOR=1.44, 95% CI: 1.03-2.02)、年紀較輕 (0-29 歲: aOR=17.20, 95% CI: 2.37-124.97、30-59 歲: aOR=2.90, 95% CI: 2.05-4.10)、對 EMB 敏感 (aOR=2.16, 95% CI: 1.01-4.62) 及 PZA 使用天數較多 (aOR=1.31/每增加 30 天, 95% CI: 1.19-1.44) (表 7(b))。



表 6、Hr-TB 個案是否使用 FQ 類藥物個案之人口學特性及療程相關風險因子

	Not using FQ		Using FQ		p-value
	n	%	n	%	
全部	4266	100.0%	745	100.0%	
<b>年齡</b>					
0-29 歲	283	6.6%	24	3.2%	<0.001
30-59 歲	1459	34.2%	213	28.6%	
60 歲以上	2524	59.2%	508	68.2%	
<b>性別</b>					
女	3117	73.1%	564	75.7%	0.132
男	1149	26.9%	181	24.3%	
<b>初痰 EMB 抗藥</b>					
敏感	4165	97.6%	621	83.4%	<0.001
抗藥	101	2.4%	124	16.6%	
<b>初痰 SM 抗藥</b>					
敏感	2711	63.6%	390	52.4%	<0.001
抗藥	1555	36.5%	355	47.7%	
<b>初查塗片</b>					
陰性	2640	61.9%	475	63.8%	0.331
陽性	1626	38.1%	270	36.2%	
<b>初查 X 光開洞</b>					
無	3455	81.0%	612	82.2%	0.456
有	811	19.0%	133	17.9%	
<b>地區</b>					
台北區	1175	27.5%	213	28.6%	<0.001
北區	504	11.8%	48	6.4%	
中區	789	18.5%	229	30.7%	
南區	696	16.3%	110	14.8%	
東區	170	4.0%	59	7.9%	
高屏區	932	21.9%	86	11.5%	
<b>病人分類</b>					
復發	143	3.4%	31	4.2%	0.266
新病人	4123	96.7%	714	95.8%	
<b>全程處方長度</b>					
<6M	574	13.5%	55	7.4%	<0.001
6-9M	1262	29.6%	110	14.8%	
>9M	2430	57.0%	580	77.9%	
<b>PZA 使用天數</b>					
≤60 天	518	12.1%	320	43.0%	<0.001
61-90 天	787	18.5%	109	14.6%	

>90 天	2961	69.4%	316	42.4%	
<b>使用 SM</b>					
否	4103	96.2%	662	88.9%	<0.001
是	163	3.8%	83	11.1%	
<b>使用二線針劑</b>					
否	4234	99.3%	672	90.2%	<0.001
是	32	0.8%	73	9.8%	
<b>使用 TBN</b>					
否	4171	97.8%	620	83.2%	<0.001
是	95	2.2%	125	16.8%	
<b>使用其他二線藥物</b>					
否	4255	99.7%	669	89.8%	<0.001
是	11	0.3%	76	10.2%	
<hr/>					
<b>Treatment outcomes</b>					
完治	3581	83.9%	648	87.0%	0.002
完治後一年內復發	20	0.6%	1	0.2%	
死亡	555	13.0%	80	10.7%	
失敗	100	2.3%	6	0.8%	
<=4M 新增 Rr	26	0.6%	2	0.3%	
>4M 未陰轉但未新增 Rr	51	1.2%	3	0.4%	
>4M 未陰轉且新增 Rr	23	0.5%	1	0.1%	
失落	30	0.7%	11	1.5%	

表 7、Hr-TB 個案治療成功之影響因子分析

(a) 全程處方均有使用 RMP 的個案

	Total	favorable outcomes		univariate		Multivariate (Model 1: stepwise)		Multivariate (Model 2)	
		n	%	OR	(95% CI)	aOR	(95% CI)	aOR	(95% CI)
全部	5011	4208	84.0%						
<b>是否使用 FQ 類藥物</b>									
否	4266	3561	83.5%	1		1		1	
是	745	647	86.9%	1.31	(1.04-1.64)	3.04	(2.34-3.94)	2.93	(2.24-3.84)
<b>加入 FQ 是在開始治療日</b>									
未用	4266	3561	83.5%	1					
60 天內	351	298	84.9%	1.11	(0.82-1.51)				
60-89 天	235	202	86.0%	1.21	(0.83-1.77)				
>=90 天	159	147	92.5%	2.43	(1.34-4.39)				
<b>年齡</b>									
0-29 歲	307	299	97.4%	10.21	(5.03-20.71)	8.04	(3.91-16.52)	8.10	(3.93-16.70)
30-59 歲	1672	1528	91.4%	2.90	(2.40-3.51)	2.86	(2.33-3.51)	2.90	(2.35-3.58)
60 歲以上	3032	2381	78.5%	1		1		1	
<b>性別</b>									
女	3681	3060	83.1%	1.28	(1.07-1.53)			1.14	(0.93-1.38)
男	1330	1148	86.3%	1				1	
<b>初痰 EMB 抗藥</b>									
敏感	4786	4031	84.2%	1.45	(1.04-2.01)	3.49	(2.31-5.27)	3.85	(2.50-5.94)
抗藥	225	177	78.7%	1		1		1	
<b>初痰 SM 抗藥</b>									
敏感	3101	2611	84.2%	1.05	(0.90-1.22)				
抗藥	1910	1597	83.6%	1					

<b>初查塗片</b>									
陰性	3115	2621	84.1%	1.03	(0.89-1.21)	1.22	(1.03-1.45)	1.18	(0.99-1.42)
陽性	1896	1587	83.7%	1		1		1	
<b>初查 X 光開洞</b>									
無	4067	3400	83.6%	0.86	(0.70-1.05)			1.22	(0.97-1.54)
有	944	808	85.6%	1				1	
<b>地區</b>									
台北區	1388	1163	83.8%	0.99	(0.80-1.24)			0.93	(0.73-1.19)
北區	552	475	86.1%	1.19	(0.88-1.59)			1.29	(0.93-1.78)
中區	1018	848	83.3%	0.96	(0.76-1.21)			1.13	(0.87-1.47)
南區	806	666	82.6%	0.91	(0.71-1.17)			0.92	(0.70-1.21)
東區	229	202	88.2%	1.44	(0.93-2.22)			1.16	(0.72-1.87)
高屏區	1018	854	83.9%	1				1	
<b>病人分類</b>									
復發	174	132	75.9%	1		1		1	
新病人	4837	4076	84.3%	1.70	(1.19-2.43)	1.90	(1.27-2.84)	1.96	(1.30-2.97)
<b>PZA 使用天數</b>									
中位數、每增加 30 天之 OR	184	203		1.32	(1.28-1.35)	1.36	(1.32-1.39)	1.36	(1.32-1.40)
<b>使用 SM</b>									
否	4765	4003	84.0%	1				1	
是	246	205	83.3%	0.95	(0.67-1.34)			1.13	(0.76-1.69)
<b>使用二線針劑</b>									
否	4906	4113	83.8%	1				1	
是	105	95	90.5%	1.83	(0.95-3.53)			1.62	(0.76-3.44)
<b>使用 TBN</b>									
否	4791	4017	83.8%	1				1	
是	220	191	86.8%	1.27	(0.85-1.89)			1.06	(0.65-1.73)

使用其他二線藥物

否	4924	4129	83.9%	1		1		1	
是	87	79	90.8%	1.90	(0.92-3.95)	2.50	(1.11-5.62)	2.38	(1.05-5.41)

(b) 排除已全程使用 PZA 作為處方的個案

	Total	favorable outcomes		univariate		Multivariate (Model 1: stepwise)		Multivariate (Model 2)	
		n	%	OR	(95% CI)	aOR	(95% CI)	aOR	(95% CI)
全部	1860	1587	85.3%						
是否使用 FQ 類藥物									
否	1340	1135	84.7%	1		1		1	
是	520	452	86.9%	1.20	(0.89-1.61)	1.57	(1.15-2.15)	1.44	(1.03-2.02)
加入 FQ 是在開始治療日									
未用	1340	1135	84.7%	1					
60 天內	244	205	84.0%	0.95	(0.65-1.38)				
60-89 天	162	142	87.7%	1.28	(0.79-2.10)				
≥90 天	114	105	92.1%	2.11	(1.05-4.23)				
年齡									
0-29 歲	81	80	98.8%	19.44	(2.69-140.41)	17.34	(2.39-125.62)	17.20	(2.37-124.97)
30-59 歲	623	577	92.6%	3.05	(2.18-4.26)	2.92	(2.08-4.08)	2.90	(2.05-4.10)
60 歲以上	1156	930	80.5%	1		1		1	
性別									
女	1393	1189	85.4%	0.99	(0.74-1.33)			0.96	(0.70-1.30)
男	467	398	85.2%	1				1	
初疫 EMB 抗藥									
敏感	1789	1527	85.4%	1.07	(0.55-2.06)			2.16	(1.01-4.62)
抗藥	71	60	84.5%	1				1	

<b>初痰 SM 抗藥</b>								
敏感	1208	1035	85.7%	1.08	(0.83-1.42)			
抗藥	652	552	84.7%	1				
<b>初查塗片</b>								
陰性	1182	1005	85.0%	0.94	(0.72-1.23)		1.07	(0.80-1.44)
陽性	678	582	85.8%	1			1	
<b>初查 X 光開洞</b>								
無	1527	1290	84.5%	0.66	(0.46-0.96)		0.88	(0.59-1.31)
有	333	297	89.2%	1			1	
<b>地區</b>								
台北區	492	427	86.8%	1.20	(0.81-1.78)		1.19	(0.79-1.81)
北區	212	188	88.7%	1.43	(0.86-2.41)		1.52	(0.89-2.61)
中區	444	363	81.8%	0.82	(0.56-1.20)		0.98	(0.65-1.47)
南區	272	236	86.8%	1.20	(0.76-1.90)		1.21	(0.75-1.95)
東區	104	89	85.6%	1.09	(0.58-2.02)		0.86	(0.45-1.67)
高屏區	336	284	84.5%	1			1	
<b>病人分類</b>								
復發	72	60	83.3%	1			1	
新病人	1788	1527	85.4%	1.17	(0.62-2.21)		1.50	(0.76-2.96)
<b>PZA 使用天數</b>								
中位數、每增加 30 天之 OR	65	68		1.31	(1.20-1.44)	1.31	(1.19-1.44)	1.31 (1.19-1.44)
<b>使用 SM</b>								
否	1733	1475	85.1%	1			1	
是	127	112	88.2%	1.31	(0.75-2.27)		1.33	(0.73-2.42)
<b>使用二線針劑</b>								
否	1803	1533	85.0%	1			1	
是	57	54	94.7%	3.17	(0.98-10.19)		2.52	(0.73-8.67)

<b>使用 TBN</b>								
否	1751	1488	85.0%	1			1	
是	109	99	90.8%	1.75	(0.90-3.40)		1.46	(0.69-3.07)
<b>使用其他二線藥物</b>								
否	1793	1525	85.1%	1			1	
是	67	62	92.5%	2.18	(0.87-5.47)		1.91	(0.69-5.32)

---

另我們整理了開始抗結核藥物治療 120 天內使用 FQ 的 Hr-TB 個案 (n=6)且發生治療失敗的列表 (表 8)，我們發現這類病人有三位發生 acquired RMP resistance (表 8a)，特點是其結核病病灶多為耐酸抹片陽性或開洞等菌量較大的情況，因副作用調藥導致加強期少於三種有效藥物，其中有一位個案發生 acquired Rr 也產生 FQ 抗藥。另外三位使用 FQ 沒有發生 acquired Rr 的個案，均為耐酸抹片陰性且沒有開洞病灶 (表 8b)。由於並未發生 acquired Rr，非例行因 Rr 送驗二線藥物敏感性試驗對象，所以我們無法得知其中兩位是否有新增 FQ 抗藥，另一位則確知沒有發生 FQ 抗藥。

表 8、使用 FQ 的 Hr-TB 個案發生治療失敗的個案列表

(a) Acquired RMP resistance

No.	1	2	3
初痰採檢日	2012/7/1	2010/5/17	2010/5/5
初痰抗藥類別	H,E	H,SM	H
smear positive	no	yes	yes
胸部 X 光開洞	yes	yes	no
一線藥物 開始治療日	2012/7/9	2010/5/14	2010/5/6
Regimen	HREZ → 8/1 HRZ → 9/19 HRZ+Lfx → 11/14 RZ+Lfx	HREZ → 5/26 HRZ → 7/28 RZ → 8/20 RZ+Mox	HREZ → 6/2 HRE → 7/12 RZ+Mox+SM → 8/12 RZ+Mox
新增 Rr 採檢日	2012/10/8	2010/10/15	2010/8/13
FQ use(距開始治療日)	yes, day 72	yes, day 98	yes, day 67
acquired FQr	no	yes	no
說明	blurred vision DC EMB， 9/17 治療滿兩個月仍然培 養陽，該套沒有 DST。	7/7 治療兩個月曾培養陰 轉。	skin rash DC PZA，6/21、 7/13 都培養陽但沒有 DST。



**(b) Non-Acquired RMP resistance**

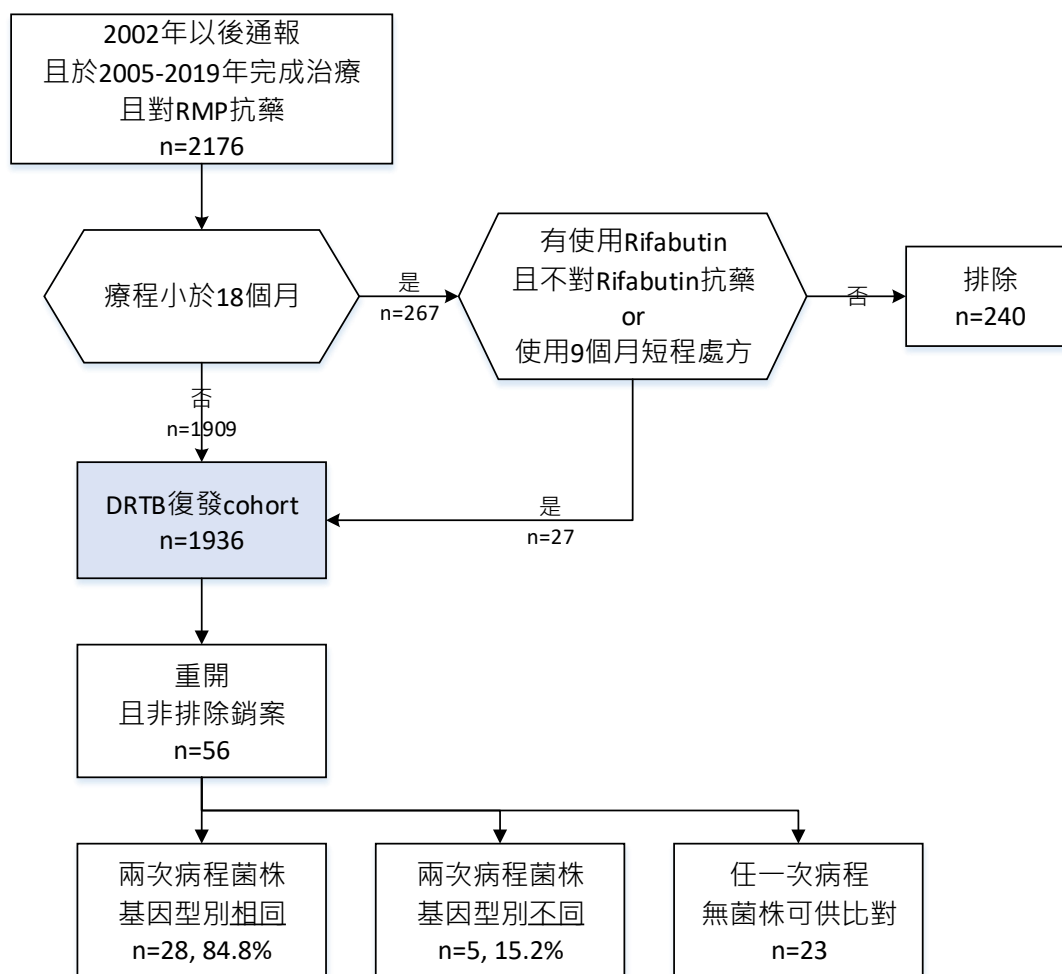
No.	1	2	3
初痰採檢日	2013/3/7	2013/1/9	2013/11/6
初痰抗藥類別	H	H,SM	H
smear positive	no, 肺內合併骨關節結核	no, 肋膜結核	no
胸部 X 光開洞	no	no	no
一線藥物 開始治療日	2013/3/5	2013/1/25	2013/11/11
Regimen	REZ → 3/7 HREZ → DC EMB 因視力模糊 4/12 HRZ → 6/7 RZ+Lfx	HREZ → 4/3 REZ → 4/11 RE+moxi → 5/2 RE+Lfx	HREZ → 11/12 因副作用 試藥 H→HR → 12/20 HRE → 1/24 HRE+moxi → 3/14 RE+SM+moxi → 3/21 RE+moxi
FQ use(距開始 治療日)	Yes, day 94	yes, day 76	yes, day 74
acquired FQr	unknown	unknown	no
說明	2014/3/25 才培養陰轉， genotype 送過兩次因汙染 均未做出 MTBc， 2014/8/24 完治停藥。	M. bovis · 8/19 sputum culture MTBc+但並未作 藥敏，2013/10/14 培養陰 轉，2014/1/20 完治停 藥。	2014/3/14 一二線藥敏顯 示沒有新增 Rr 或 FQr · 6 月份培養陰轉， 2014/12/21 完治停藥。

**目標二：Rifampicin 單一抗藥及多重抗藥結核病復發之可能危險因子探討**

截至 2020/10/12 為止，於 2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個案總計 2,176 人次，若療程小於 18 個月、且未使用 Rifabutin 或 9 個月短程處方則視為處方不足，於此分析排除 (240 人次)。最終納入分析之 RR/MDR-TB 族群共計 1,936 人次，有 56 人次復發 (圖 4)，總觀察 148190.9 人月數、中位數 74.6 人月 (IQR: 37.4-114.6)。其復發發生率為 0.38 人/每千人月 (MDR : 0.37 人/每千人月、RR : 0.41 人/每千人月)。2014 年 BDQ 引入台灣開始使用於 DR-TB 病人的治療，若將個案區分為 2014 年以前及 2014 年

(含)以後通報，復發率分別為 0.39 人及 0.25 人/每千人月，但並未達統計上顯著差異 ( $p=0.397$ )。若以完治後每年追蹤來看復發情形，逐年復發率分別為第一年 0.67、第二年 0.39、第三年 0.65 及三年以上 0.24/每千人月。

圖 4、復發個案收案流程



我們持續進行復發個案的菌株送驗分型以區分再活化或再感染，其中 28 人次 (84.8%) 兩次病程菌株基因型別相同、5 人次 (15.2%) 不同、23 人次無成對菌株可供比對 (其中 1 人八月通報重開但 TB 尚未確診)。其中一名個案今年度已第 3 次復發，今年最新通報病程之菌株比對結果顯示其菌株為混合型，其中含有與前一次病程相同之菌株及另外一株新菌株，顯示其除了潛藏自身的結核菌再活化以外，亦有可能再感染新菌株而發病或因個案為開洞且廣

泛性肺部病灶，過去進行藥敏未挑出此一新的菌株，由 TMTC 季會檢視其 X 光變化為上次完治時仍存有空洞病灶惡化。復發的 56 人次中，相較於前次病程，有 4 人次 (7.1%) 在復發病程新增了二線藥物抗藥 (菌株比對結果皆為相同，3 人次新增 FQs 類藥物抗藥、1 人次新增二線針劑抗藥)。

為進一步釐清復發風險因子，於今年初向健保資料庫提出申請，故以下分析以相同 DR-TB 完治觀察對象 (n=1936) 追蹤至 2020/07/02、復發人數為 52 人之名單進行分析。在復發與未復發兩組中，復發組有較高比例為再治個案 (61.5% vs 43.2%, p=0.025)、未納入 TMTC 團隊治療 (46.2% vs 74.6%, p<0.001) 及未接受 DOTs 監測服藥 (44.2% vs 78.2%, p<0.001)，在年齡、性別及是否居住於山地鄉並無統計上顯著差異 (表 9)。在是否有成對菌株可供比對兩族群中，人口學變項及疾病臨床症狀並無顯著差異；而已進行菌株比對的 33 名個案，在菌株型別相同及不同兩族群中，人口學變項及疾病臨床症狀亦無顯著差異 (表 10)。

表 9、DR-TB 復發個案人口學與臨床特徵

	total	未復發		復發		univariate	
		n	%	n	%	HR (95% CI)	p value
全部	1936	1884	97.3%	52	2.7%		
性別							
女	550	537	28.5%	13	25.0%	1	
男	1386	1347	71.5%	39	75.0%	1.29 (0.69-2.41)	0.434
年齡							
<45	689	664	35.2%	25	48.1%	1.25 (0.56-2.79)	0.580
45-54	461	451	23.9%	10	19.2%	0.83 (0.33-2.10)	0.688
55-64	395	386	20.5%	9	17.3%	0.92 (0.36-2.39)	0.864
≥65	391	383	20.3%	8	15.4%	1	
原住民							
否	1652	1609	85.4%	43	82.7%	1	
是	284	275	14.6%	9	17.3%	1.19 (0.58-2.44)	0.634
居住於山地鄉							
否	1764	1718	91.2%	46	88.5%	1	
是	172	166	8.8%	6	11.5%	1.28 (0.55-3.00)	0.568

<b>TB 分類</b>							
肺內結核	1745	1696	90.0%	49	94.2%	-	0.983
肺內外合併結核	171	168	8.9%	3	5.8%	-	0.984
肺外結核	20	20	1.1%	0	0.0%	1	
<b>抗藥類別</b>							
RR	479	468	24.8%	11	21.2%	1	
MDR	1457	1416	75.2%	41	78.9%	1.09 (0.56-2.12)	0.805
<b>病人分類</b>							
新病人	1090	1070	56.8%	20	38.5%	1	
再治個案	846	814	43.2%	32	61.5%	1.90 (1.09-3.32)	0.025
<b>初查塗片</b>							
陰性	780	764	40.6%	16	30.8%	1	
陽性	1156	1120	59.5%	36	69.2%	1.44 (0.80-2.59)	0.227
<b>初查 X 光是否開洞</b>							
否	1330	1297	68.8%	33	63.5%	1	
是	606	587	31.2%	19	36.5%	1.19 (0.68-2.10)	0.543
<b>FQ 抗藥</b>							
否/NA	1747	1705	90.5%	42	80.8%	1	
是	189	179	9.5%	10	19.2%	2.17 (1.09-4.33)	0.028
<b>加入 TMTC</b>							
否	506	478	25.4%	28	53.9%	2.73 (1.57-4.73)	<0.001
是	1430	1406	74.6%	24	46.2%	1	
<b>是否有 DOTS 並完成療程</b>							
否	439	410	21.8%	29	55.8%	3.51 (2.01-6.11)	<0.001
是	1497	1474	78.2%	23	44.2%	1	
<b>HIV</b>							
否	1913	1861	98.8%	52	100.0%	1	
是	23	23	1.2%	0	0.0%	-	0.982

表 10、復發個案菌株比對情形及人口學與臨床特徵

	total	菌株比對情形				菌株基因型別比對結果			
		無菌株未比對		已比對		菌株不同		菌株相同	
		n	%	n	%	n	%	n	%
全部	52	19	36.5%	33	63.5%	5	15.2%	28	84.8%
性別									
女	13	7	36.8%	6	18.2%	1	20.0%	5	17.9%
男	39	12	63.2%	27	81.8%	4	80.0%	23	82.1%
年齡									
<45	25	11	57.9%	14	42.4%	2	40.0%	12	42.9%
45-54	10	2	10.5%	8	24.2%	1	20.0%	7	25.0%

55-64	9	4	21.1%	5	15.2%	1	20.0%	4	14.3%
≥65	8	2	10.5%	6	18.2%	1	20.0%	5	17.9%
<b>原住民</b>									
否	43	14	73.7%	29	87.9%	4	80.0%	25	89.3%
是	9	5	26.3%	4	12.1%	1	20.0%	3	10.7%
<b>居住於山地鄉</b>									
否	46	16	84.2%	30	90.9%	5	100.0%	25	89.3%
是	6	3	15.8%	3	9.1%	.	0.0%	3	10.7%
<b>抗藥類別</b>									
RR	11	7	36.8%	4	12.1%	1	20.0%	3	10.7%
MDR, FQ(S/NA)	31	11	57.9%	20	60.6%	3	60.0%	17	60.7%
MDR, FQ(R)	10	1	5.3%	9	27.3%	1	20.0%	8	28.6%
<b>病人分類</b>									
新病人	20	10	52.6%	10	30.3%	1	20.0%	9	32.1%
再治個案	32	9	47.4%	23	69.7%	4	80.0%	19	67.9%
<b>初查塗片</b>									
陰性	16	4	21.1%	12	36.4%	2	40.0%	10	35.7%
陽性	36	15	79.0%	21	63.6%	3	60.0%	18	64.3%
<b>初查 X 光是否開洞</b>									
否	33	14	73.7%	19	57.6%	3	60.0%	16	57.1%
是	19	5	26.3%	14	42.4%	2	40.0%	12	42.9%
<b>加入 TMTC</b>									
否	28	14	73.7%	14	42.4%	3	60.0%	11	39.3%
是	24	5	26.3%	19	57.6%	2	40.0%	17	60.7%
<b>是否有 DOTS 並完成療程</b>									
否	29	11	57.9%	18	54.6%	3	60.0%	15	53.6%
是	23	8	42.1%	15	45.5%	2	40.0%	13	46.4%

### 目標三：MDR-TB 接觸者發病相關因子探討

2009~2018 年期間於中央登記為 MDR-TB 個案總計 1,390 人次，32 人次 (2.1%) 在該次病程並無接觸者資料，總計接觸者共 23,304 人次，相關之 MDR-TB 指標個案共 1,358 人次。若將多次暴露之接觸者歸人計算 (定義：有發病的取較早一次 TB 病程、距此病程較近的暴露指標；沒發病的取較新一次暴露)，總計有 22,519 名接觸者納入本研究。截至 2020/5/5 止，總共觀察到 231 名 (1.03%) 接觸者發病，其中 54 名 (23.38%) 接觸者發病且為 MDR-TB

(表 11)。

表 11、接觸者人數及發病情形

指標抗藥 登記年度	指標個案	接觸者	發病為 TB(含 MDR)		發病為 MDR		
			n	n/接觸者	n	n/接觸者	n/TB 發病
2009	178	1480	40	2.70%	10	0.68%	25.00%
2010	159	1905	29	1.52%	0	0.00%	0.00%
2011	154	1480	26	1.76%	6	0.41%	23.08%
2012	139	1933	19	0.98%	9	0.47%	47.37%
2013	128	1703	26	1.53%	6	0.35%	23.08%
2014	115	2586	32	1.24%	3	0.12%	9.38%
2015	125	2216	19	0.86%	5	0.23%	26.32%
2016	117	2832	15	0.53%	5	0.18%	33.33%
2017	110	3749	13	0.35%	3	0.08%	23.08%
2018	128	2635	12	0.46%	7	0.27%	58.33%
總計	1353	22519	231	1.03%	54	0.24%	23.38%

若以 2016~2018 年 (潛伏感染檢驗全面使用丙型干擾素釋放試驗 IGRA)通報且痰塗片陽性 MDR-TB 指標之接觸者為對象 (n=3105)，排除接觸者性別資料遺漏 (n=57)及小於 5 歲個案 (政策建議執行 Tuberculin skin test (TST)檢測潛伏感染，n=37)，共計 3,011 人，利用 Cox proportional hazard model 分析接觸者發病且為 MDR-TB 的影響因子。我們利用健保資料勾稽接觸者是否具有結核病發病相關的共病因子 (糖尿病、洗腎、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- $\alpha$  blocker、癌症、塵肺症、曾進行腸胃切除手術、先天免疫不全及 HIV)，並以其進一步調整分析影響預後的相關因子。上述接觸者我們追蹤到 2020/5/5，共計 8516.7 觀察人年 (中位數=3.1, IQR: 1.9-3.8)，一共有 19 名接觸者發病 (TB+MDR-TB)，結核病發生率為 223.1 人/十萬人年 (95% CI: 138.3-341.9)。若關注潛伏感染陽性的接觸者，則結核病發生率為 1002.8 人/十萬人年 (95% CI: 509.4-1787.0)。

我們在單變項分析發現，接觸者 IGRA 為陽性、與指標共同居住、指標年齡 24 歲以下、指標個案肺部 X 光有開洞及患有 HIV 之接觸者，較易發病成為 MDR-TB；IGRA 陽性接觸者

MDR-TB 發病率為 701.9 人/十萬人年、IGRA 陰性/無資料之 MDR-TB 發病率則為 66.5 人/十萬人年。若將可能的危險因子放入回歸模式校正，仍可發現以接觸者 IGRA 為陽性 (aHR=6.10, 95% CI: 1.79-20.76)、與指標共同居住 (aHR=28.11, 95% CI: 5.53-142.83)、指標年齡 24 歲以下 (aHR=93.11, 95% CI: 6.61-1312.44) 及患有 HIV (aHR=96.18, 95% CI: 5.13-1802.17) 之接觸者，較易發病成為 MDR-TB (表 12)。

表 12、MDR-TB 指標之接觸者人口學與發病風險及指標個案臨床特徵

	total	發病為 MDR		MDR 發病率	
		n	%	總觀察人年	(人/十萬人年)
<b>total</b>	3011	12	0.40	8516.7	140.9
<b>接觸者性別</b>					
女性	1642	4	0.24	4751.0	84.2
男性	1369	8	0.58	3765.8	212.4
<b>接觸者年齡</b>					
5-24	672	4	0.60	1816.2	220.2
25-44	1175	2	0.17	3519.9	56.8
45-64	816	5	0.61	2383.1	209.8
65-	348	1	0.29	797.5	125.4
<b>接觸者 IGRA</b>					
陽性	345	7	2.03	997.2	701.9
陰性/無資料	2666	5	0.19	7519.5	66.5
無資料	787	5	0.64	2159.8	231.5
陰性	1879	0	0.00	5359.6	0.0
<b>暴露次數</b>					
一次	2871	12	0.42	8013.2	149.8
兩次	39	0	0.00	91.1	0.0
三次及以上	101	0	0.00	412.3	0.0
<b>接觸者與指標個案關係</b>					
非共同居住者	2253	3	0.13	6478.8	46.3
共同居住者	758	9	1.19	2037.9	441.6
<b>指標個案性別</b>					
女性	878	0	0.00	2645.4	0.0
男性	2133	12	0.56	5871.3	204.4
<b>指標個案診斷時年齡</b>					
0-24	419	4	0.95	1181.5	338.6

25-44	605	3	0.50	1740.9	172.3
45-64	922	4	0.43	2483.9	161.0
65-	1065	1	0.09	3110.4	32.1
<b>指標個案抗藥情形</b>					
MDR-TB	2978	12	0.40	8449.7	142.0
XDR-TB	33	0	0.00	67.0	0.0
<b>指標個案傳染性(依 X 光分類)</b>					
無開洞	2095	4	0.19	5900.8	67.8
開洞	916	8	0.87	2615.9	305.8
<b>任一共病*</b>					
否	2440	9	0.37	7039.9	127.8
是	571	3	0.53	1476.8	203.1
<b>HIV</b>					
否	3004	11	0.37	8494.6	129.5
是	7	1	14.29	22.1	4524.3

\* 任一共病包含: 糖尿病、洗腎、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- $\alpha$  blocker、癌症、塵肺症、曾進行腸胃切除手術、先天免疫不全及 HIV 任一。

若接觸者在暴露後三個月內發病，我們懷疑其可能是指標個案的 co-prevalent case，若將其從分析對象排除後重新計算發生率和多變項分析探討發病為 MDR-TB 的風險因子，我們發現仍是以接觸者 IGRA 檢驗結果為陽性 (aHR=73.31, 95% CI: 7.59-708.19)、指標個案肺部 X 光有開洞 (aHR=9.20, 95% CI: 1.23-68.80)及患有 HIV (aHR=99.53, 95% CI: 4.53-2187.64)之接觸者，較易發病成為 MDR-TB (表 13)。



表 13、MDR-TB 指標之接觸者發病為 MDR-TB 之危險因子分析

	Univariate		Multivariate (Model 1: stepwise)		Multivariate (Model 2)		Multivariate (Model 3)*	
	HR (95% CI)		aHR (95% CI)		aHR (95% CI)		aHR (95% CI)	
<b>接觸者性別</b>								
女性	1				1		1	
男性	2.46	(0.74-8.17)			1.65	(0.46-5.92)	7.16	(0.81-63.03)
<b>接觸者年齡</b>								
5-24	1				1		1	
25-44	0.28	(0.05-1.52)			0.32	(0.04-2.93)	0.26	(0.03-2.44)
45-64	1.02	(0.28-3.82)			2.53	(0.51-12.68)	0.28	(0.03-2.37)
65-	0.53	(0.06-4.77)			0.72	(0.06-8.23)	-	-
<b>接觸者 IGRA</b>								
陽性	10.74	(3.41-33.83)	6.98	(2.06-23.62)	6.10	(1.79-20.76)	73.31	(7.59-708.19)
陰性/無資料	1		1		1		1	
無資料								
陰性								
<b>接觸者與指標個案關係</b>								
非共同居住者	1		1		1		1	
共同居住者	9.46	(2.56-34.97)	28.69	(5.19-158.65)	28.11	(5.53-142.83)	4.67	(0.75-29.04)
<b>指標個案診斷時年齡</b>								
0-24	10.27	(1.15-91.91)	85.15	(7.72-938.80)	93.11	(6.61-1312.44)	2.74	(0.12-62.87)
25-44	5.11	(0.53-49.06)	4.06	(0.39-42.15)	4.23	(0.39-45.82)	0.60	(0.04-8.91)
45-64	4.72	(0.53-42.27)	5.40	(0.60-48.55)	4.95	(0.54-45.44)	0.74	(0.05-10.10)
65-	1		1		1		1	
<b>指標個案傳染性(依 X 光分類)</b>								

無開洞	1		1		1	
開洞	4.59	(1.38-15.24)	3.38	(0.87-13.21)	9.20	(1.23-68.80)
<b>任一共病*</b>						
否	1					
是	1.53	(0.42-5.67)				
<b>HIV</b>						
否	1		1		1	
是	38.34	(4.95-296.95)	19.14	(2.17-169.00)	96.18	(5.13-1802.17)
					99.53	(4.53-2187.64)

\* 任一共病包含糖尿病、洗腎、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- $\alpha$  blocker、癌症、塵肺症、曾進行腸胃切除手術、先天免疫不全及 HIV 任一。

\* Model 3：排除接觸者在指標確診後三個月內發病 (n= 4)

## 肆、 討論

### 目標一：結核病個案抗藥流行趨勢及共病與處方對於預後之影響因子探討

由於結核病治療期長及藥物副作用等因素，常造成病人不規則服藥，是產生續發抗藥性結核病的原因，而在台灣個案管理的進步及都治專案的努力下，結核病新發個案於 2017 年始降至 10,000 名以下，在本研究中亦可觀察到在 all S 和 HrRs 個案中，歷年的治療兩個月陰轉率在新病人和復發皆有顯著上升，因此在接受有效治療後可縮短個案在社區中的傳染期。而良好的治療成效，顯著影響了結核病抗藥性的發生情形，在本研究中可以觀察到，復發個案對 INH、RMP、EMB、SM 皆敏感的比例從 2010 年的 73.2% 提升至 2018 年的 79.7% (chi square for Trend Test,  $p=0.013$ )、HrRs 的比例則由 2010 年的 11.0% 降至 2018 年的 6.8% (chi square for Trend Test,  $p=0.038$ )，亦即雖然曾經暴露過結核病藥物而後復發，但並未因此新增更多抗藥；具有 Hr 的病人接受有效的治療亦進一步減少了社區傳播，所以新發個案的 HrRs 比例，也由 2010 年的 8.1% 降至 2018 年的 7.2% (chi square for Trend Test,  $p=0.008$ )。

對於 Hr-TB 個案的治療成效，本研究發現即便有全程使用 RMP 但若僅使用一線藥物（未使用 FQ 類藥物）的個案，在完治後一年內復發率較高（0.6% vs 0.2%），且發生治療失敗（包含新增 RMP 抗藥）的比例亦較高（2.3% vs 0.8%），與我國 Chien 等人發表針對 395 名 Hr-TB 個案的分析數據相近[15]，但遠低於 Medea Gegia 等人與 WHO 團隊合作於 2017 年發表之系統性回顧與統合分析文獻數據（治療失敗率 11%、復發率 10%）[14]；另外，與 Chien 等人發表之文獻研究結果相近，本研究亦發現使用 FQ 類藥物 (aOR=2.93, 95% CI: 2.24-3.84) 與治療成功率相關，而 PZA 的使用天數亦有顯著相關 (aOR=1.36/每增加 30 天, 95% CI: 1.32-1.40)，由此可知，WHO 於 2018 年提出，針對 Hr-TB 個案建議使用 rifampicin, ethambutol,

pyrazinamide, levofloxacin (+-INH)的 6 個月處方[22]，應可適用於台灣的 Hr-TB 個案；此外，對於無法整個療程都使用 PZA 的個案，有使用 FQ 的 Hr 病人相較於未使用 FQ 仍有較高的治療成功機會。在未使用 FQ 類藥物的 Hr-TB 個案中，1.1%於治療過程中新增 RMP 抗藥，高於有使用 FQ 類藥物個案的 0.4%；而在有使用 FQ 類藥物卻發生新增 RMP 抗藥的個案中，雖然個案數不多，但我們發現這類病人的特點是其病灶多為耐酸抹片陽性或開洞等菌量較大的情況，在因為副作用調藥時導致加強期少於三種有效藥物，則可能衍生篩選出 RMP 抗藥的菌株。因此若能在有效都治及個案管理的情況下，在排除 RMP 抗藥後使用 FQ 類藥物可能與 favorable outcomes 有關，而這部分的證據可以提供本土的資料作為修改 Hr-TB 台灣治療指引的參考。

## 目標二：Rifampicin 單一抗藥及多重抗藥結核病復發之可能危險因子探討

相較於我國一份追蹤至 2010 年，追蹤中位年數 4.8 年的復發研究指出，MDR-TB 復發發生率為 0.6 人/每千人月[23]，而本研究追蹤至 2020/10/12，追蹤中位年數 5.2 年的 MDR-TB 復發發生率已降為 0.37 人/每千人月，顯示出治療處方及個案管理的進步；RR-TB 與 MDR-TB 個案複發率相似 (MDR:0.37 人/每千人月, RR:0.41 人/每千人月, log-rank test  $p=0.734$ )。2014 年 BDQ 引入台灣開始使用於 DR-TB 病人的治療，2014 年後之復發率相較於 2014 年以前有略微降低，但並未達統計上顯著差異，而截至今年十月份僅有 70 多位使用該藥物，尚不至於對復發率造成影響。

關於復發風險因子，初步分析發現相較於未復發個案，復發個案有較高比例為再治、未納入 TMTc 團隊治療及未接受 DOTs 監測服藥 (因收案自 2002 年起故有部份個案未加入都

治)，而抗藥類別為 RR 或 MDR 並無統計上顯著差異，我們進一步檢視了 FQ 藥物的抗藥情形，發現復發個案有較高的 FQ 藥物抗藥比例 (19.2% vs 9.5%,  $p=0.028$ )。明年度將持續追蹤復發情形，並勾稽健保資料庫比對復發個案相關資料，分析復發以及新增二線藥物抗藥之可能危險因子。

### 目標三：MDR-TB 接觸者發病相關因子探討

本研究發現 MDR-TB 指標的 IGRA 陽性接觸者，其結核病整體發生率為 1002.8 人/十萬人年、若發病為 MDR-TB 發生率則為 701.9/十萬人年，顯示發病風險在 IGRA 陽性 MDR-TB 接觸者顯著高於 IGRA 陰性和未檢驗者。由於自 2019 年起截至 2020 年 6 月已有 6 位 IGRA 陽性的接觸者陸續加入 MDR-TB 接觸者 LTBI 治療先驅計畫，由於本年度持續有 MDR-TB 接觸者 LTBI 治療的 pilot program 在進行收案，因此本研究可能低估 IGRA 陽性接觸者 MDR-TB 發病風險。

若排除暴露三個月內發病的接觸者，IGRA 陽性 MDR-TB 接觸者 (追蹤中位 2.0-3.9 年)的 MDR-TB 發病比例為 2.03%，假設 MDR-TB 接觸者 LTBI 治療可達到九成的有效性，也就代表每治療 55 位 IGRA 陽性 MDR-TB 接觸者可避免一個 MDR-TB 發病，值得我們考慮推動潛伏結核感染治療之可能，表 14 列出 MDR-TB 指標胸部 X 光是否開洞、其接觸者是否合併有 HIV 及接觸者年齡層之個別治療效益，對於 IGRA 陽性接觸者若其 MDR-TB 指標肺部 X 光有開洞、或接觸者本身為 HIV 感染者，若無法治療則可考慮為重點延長追蹤 X 光檢查年限的族群。其他與結核病發病相關的風險因子，在我們與健保資料庫勾稽共病後其盛行率都

很低，可能原因應該是本研究的接觸者年齡層有六成在 44 歲以下，因此患有任一共病 (除了 HIV 以外)並未發現是接觸者發病成為 MDR-TB 的風險因子。

表 14、MDR-TB 接觸者發病為 MDR-TB 之高風險族群 LTBI 治療效益

	total	發病為 MDR n	%	追蹤中位 (人年)	每治療 n 位可避免 一個 MDR-TB 發病
<b>接觸者 IGRA</b>					
陽性	345	7	2.03	2.0-3.9	55
陰性/無資料	2662	1	0.04	1.9-3.8	2958
<b>指標胸部 X 光</b>					
沒有開洞	2093	2	0.10	2.0-3.8	1163
有開洞	914	6	0.66	1.5-4.1	169
<b>接觸者 HIV</b>					
否	3000	7	0.23	1.9-3.8	476
是	7	1	14.29	2.1-4.2	8
<b>接觸者 IGRA(+)*指標胸部 X 光</b>					
沒有開洞	230	2	0.87	2.0-3.8	128
有開洞	115	5	4.35	1.9-4.2	26
<b>接觸者 IGRA(+)*接觸者 HIV</b>					
否	344	6	1.74	2.0-3.9	64
是	1	1	100.00	2.1-2.1	1
<b>接觸者 IGRA(+)*接觸者年齡</b>					
5-24	38	4	10.53	1.5-3.9	11
25-44	85	2	2.35	2.0-3.9	47
45-64	139	1	0.72	2.2-4.0	154
65-	83	0	0.00	1.8-3.7	-

## 伍、結論及建議

- 無論是在新病人或復發個案，HrRs 的比例皆顯著下降，表示在臨床治療及個案管理的努力下，雖然曾經暴露過結核病藥物而後復發，但並未因此新增更多抗藥，且 Hr-TB 個案在接受有效的治療亦進一步減少了社區傳播。
- 對於 Hr-TB 個案的治療成效，本研究發現有全程使用 RMP 且有使用 FQ 類藥物的個案，發生 acquired RMP resistance 較低且與治療成功顯著相關。WHO 於 2018 年提出之針對 Hr-TB 個案使用 rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin (+-INH) 6 個月的建議處方，應可適用於台灣的 Hr-TB 個案。此外，對於無法整個療程都使用 PZA 的 Hr-TB 個案，有使用 FQ 相較於未使用 FQ 仍有較高的治療成功機會。
- 相較於我國一份追蹤至 2010 年的研究指出 MDR-TB 復發發生率為 0.6 人/每千人月，本研究追蹤至 2020/10/12 的 MDR-TB 復發發生率已降為 0.37 人/每千人月，顯示出治療處方及個案管理的進步；RR-TB 與 MDR-TB 個案複發率相似 (MDR:0.37 人/每千人月, RR:0.41 人/每千人月, log-rank test  $p=0.734$ )。
- 關於復發風險因子，初步分析發現相較於未復發個案，復發個案有較高比例為再治、未納入 TMTC 團隊治療及未接受 DOTs 監測服藥，抗藥類別為 RR 或 MDR 並無統計上顯著差異，但復發個案有較高的 FQ 藥物抗藥比例。
- 本研究發現 IGRA 陽性 MDR-TB 接觸者結核病發生率為 1002.8 人/十萬人年、MDR-TB 發生率則為 701.9/十萬人年，顯示發病風險在 IGRA 陽性接

觸者顯著高於 IGRA 陰性和未檢驗者；特別是年輕族群，指標個案肺部 X 光有開洞及患有 HIV 之 MDR-TB 接觸者，檢視進行潛伏結核感染治療之可能，若無法治療則為重點延長追蹤 X 光檢查年限的族群。

- 假設 MDR-TB 接觸者 LTBI 可達到九成的有效性，本研究發現每治療 55 位 IGRA 陽性 MDR-TB 接觸者可避免一個 MDR-TB 發病，指標個案肺部 X 光有開洞及患有 HIV 之 MDR-TB 接觸者亦為值得關注之發病高風險族群，若無法治療則建議延長追蹤 X 光檢查年限。



## 陸、重要研究成果及具體建議

### (一)、計畫之新發現或新發明

- 在本國籍結核病個案中，無論是在新病人或復發個案，歷年 HrRs 的比例皆有顯著下降；而對於治療成效，all S 及 HrRs 歷年兩個月陰轉率在新病人和復發皆有顯著上升，且新病人的陰轉率高於復發。
- Hr-TB 個案的治療成效，本研究發現有全程使用 RMP 且有使用 FQ 類藥物的個案，發生 acquired RMP resistance 較低且與治療成功顯著相關。WHO 於 2018 年提出之針對 Hr-TB 個案使用 rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin (+-INH) 6 個月的建議處方，應可適用於台灣的 Hr-TB 個案。此外，對於無法整個療程都使用 PZA 的 Hr-TB 病人個案，有使用 FQ 相較於未使用 FQ 仍有較高的治療成功機會。
- MDR-TB 復發發生率已降為 0.37 人/每千人月，顯示出治療處方及個案管理的進步；RR-TB 與 MDR-TB 個案複發率相似。
- 關於復發風險因子，初步分析發現相較於未復發個案，復發個案有較高比例為再治、未納入 TMTC 團隊治療及未接受 DOTs 監測服藥，抗藥類別為 RR 或 MDR 並無統計上顯著差異，但復發個案有較高的 FQ 藥物抗藥比例。

- IGRA 陽性之 MDR-TB 接觸者發病率顯著高於 IGRA 陰性和未檢驗者，另指標個案肺部 X 光有開洞及患有 HIV 之 MDR-TB 接觸者也是重要的發病風險因子。
- Publication:  
Pin-Hui Lee, Ching-Han Liu, Pei-Chun Chan, et al. Risk of developing active MDR-TB among contacts in Taiwan, 2016-2018. (Oral Presentation at the 51st UNION World Virtual Conference on Lung Health | 20-24 october 2020)

## (二)、計畫對民眾宣導之成果

- 結核病一線藥物最重要的藥物之一：Isoniazid 抗藥比例逐年下降，治療成功率逐年上升，因此積極配合處方治療及確實服藥即可有良好的治療預後並降低抗藥發生率。
- 對於抗藥性結核病個案，加入 TMTC 團隊治療之預後情形良好，表示只要好好配合專業團隊的治療，療效很好且不易復發。
- MDR-TB 接觸者若潛伏感染檢驗陽性，會有較高的發病為 MDR-TB 風險。因此需要考慮接受 LTBI 治療來進一步降低發病機率。

## (三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- Hr-TB 個案有全程使用 RMP 且有使用 FQ 類藥物的個案，發生 acquired RMP resistance 較低且與治療成功顯著相關。WHO 於 2018 年提出之針對 Hr-TB 個案使用 rifampicin, ethambutol, pyrazinamide,

levofloxacin (+-INH) 6 個月的建議處方，應可適用於台灣的 Hr-TB 個案。

此外，對於無法整個療程都使用 PZA 的 Hr-TB 病人個案，有使用 FQ 相較於未使用 FQ 者，仍有較高的治療成功機會。

- RR/MDR-TB 納入 TMTC 團隊治療及接受 DOTs 監測服藥有利於降低復發機率，但若個案對 FQ 藥物抗藥，則有較高復發風險，值得注意。
- IGRA 陽性之 MDR-TB 接觸者發病率顯著高於 IGRA 陰性和未檢驗者，另指標個案肺部 X 光有開洞及患有 HIV 之 MDR-TB 接觸者也是重要的發病風險因子，應檢視進行潛伏結核感染治療之可能或考慮延長追蹤 X 光檢查年限。

## 柒、 參考文獻

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.  
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from:  
[https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. 台灣結核病防治年報 2017. Available from:  
[https://www.cdc.gov.tw/InfectionReport/Info/upxJr9t9iKeSbo\\_Wpacpuw?infolD=XYpBd4ytPca4Lq-Pq\\_obPA](https://www.cdc.gov.tw/InfectionReport/Info/upxJr9t9iKeSbo_Wpacpuw?infolD=XYpBd4ytPca4Lq-Pq_obPA)
3. WHO: Towards ending tuberculosis: what gets measured gets done 2007 [cited 2017 August 25]. Available from: <http://www.who.int/publications/10-year-review/tb/en/index1.html>.
4. Huang SH, Wang KF, Chan PC, Yang CH, CH C. Evolution of MDR-TB Control Strategy in Taiwan. Taiwan Epidemiology Bulletin. 2012; 28(18):269–78.
5. 疾病管制局疫情報導:我國多重抗藥性結核病醫療照護體系介紹 2008. Available from:  
<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=56ca56252a0fa705&nowtreeid=64e13f674490cc83&tid=D53BD0A244593768>.
6. Yu MC, Chiang CY, Lee JJ, et al. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan: Tackling Loss to Follow-up. Clin Infect Dis. 2018 Jul 2;67(2):202-210. doi: 10.1093/cid/ciy066.
7. Lee PH, Chan PC, Peng YT, et al. Impact of universal drug susceptibility testing and effective management of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. PLoS One. 2019 Apr 2;14(4):e0214792. doi: 10.1371/journal.pone.0214792. eCollection 2019.
8. 疾病管制署：104 年度第 2 季「多重抗藥性結核病醫療照護體系」檢討暨困難治療個案討論會議.

9. Global tuberculosis report 2017 [WHO/HTM/TB/2017.23] Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1> World Health Organization: Geneva. 2017.
10. Liu WL, Lai CC, Tan CK, Lin SH, Huang YT, Liao CH, Hsueh PR. Declining drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates from elderly patients in Taiwan, 2000-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Nov;29(11):1413-6. doi: 10.1007/s10096-010-1019-7. Epub 2010 Jul 22.
11. Lai CC, Tan CK, Huang YT, Liao CH, Hsueh PR. Isoniazid-resistant tuberculosis, Taiwan, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011 Sep;17(9):1769-70. doi: 10.3201/eid1709.110447.
12. Hoopes AJ, Kammerer JS, Harrington TA, Ijaz K, Armstrong LR. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in the United States, 1993 to 2003. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 13;168(18):1984-92. doi: 10.1001/archinte.168.18.1984.
13. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, MacGregor RR, Bisson GP. Isoniazid-resistant tuberculous meningitis, United States, 1993-2005. *Emerg Infect Dis*. 2011 Mar;17(3):539-42. doi: 10.3201/eid1703.101715.
14. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(2):223-234.
15. Chien JY, Wang JY. Isoniazid-resistant tuberculosis treatment with first-line drugs. *Lancet Infect Dis*. 2017 Mar;17(3):259-260. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30076-2. Epub 2017 Feb 23.
16. Porco TC, Oh P, Flood JM. Antituberculosis drug resistance acquired during

treatment: an analysis of cases reported in California, 1994-2006. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(6):761-9. Epub 2012/12/12. doi: 10.1093/cid/cis989. PubMed PMID: 23223590; PubMed Central PMCID: PMC3657489.

17. WHO: Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014 2014. Available from:  
<http://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>.
18. Blondal K, Viiklepp P, Guethmundsson LJ, Altraja A. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease* : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2012;16(9):1228-33. Epub 2012/07/04. doi: 10.5588/ijtld.12.0037. PubMed PMID: 22748131.
19. Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furin JJ, Bayona J, Chalco K, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(6):770-6. Epub 2012/12/12. doi: 10.1093/cid/cis1008. PubMed PMID: 23223591; PubMed Central PMCID: PMC3582355.
20. Chen MY, Lo YC, Chen WC, Wang KF, Chan PC. Recurrence after Successful Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. *PloS one*. 2017;12(1):e0170980. Epub 2017/01/27. doi: 10.1371/journal.pone.0170980. PubMed PMID: 28125692; PubMed Central PMCID: PMC5270331.
21. Yim JJ, Koh WJ. MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed. *The international journal of tuberculosis*

and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2015;19(4):371. Epub 2015/04/11. doi: 10.5588/ijtld.15.0117. PubMed PMID: 25859987.

22. WHO treatment guidelines for isoniazidresistant tuberculosis, 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>
23. Chen MY, Lo YC, Chen WC, Wang KF, Chan PC. Recurrence after Successful Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. PloS one. 2017;12(1):e0170980. Epub 2017/01/27. doi: 10.1371/journal.pone.0170980. PubMed PMID: 28125692; PubMed Central PMCID: PMC5270331.