

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-000103

衛生福利部疾病管制署 106 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

以實證研究及風險評分系統強化特殊族群之個案發現與  
潛伏感染檢查治療

年度/全程研究報告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：林先和、李欣蓉、樹金忠

研究人員：施昫汝、閉玉珍、何玫樺

執行期間：2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應  
事先徵求本署同意\*

## 目錄

子計畫一.....	1
一、摘要 2	
1.中文摘要.....	2
2.英文摘要.....	5
二、本文 8	
1.前言.....	8
2.材料與方法.....	11
3.結果.....	12
4.討論.....	13
5.結論與建議.....	15
6.重要研究成果及具體建議.....	16
7.參考文獻.....	17
8.圖表.....	19
子計畫二.....	20
一、摘要 21	
1.中文摘要.....	21
2.英文摘要.....	23
二、本文 25	
1.前言：.....	25
2.方法.....	30
3.執行過程以及成果.....	33
4.討論.....	40
5.結論與建議.....	44
6.計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議.....	45
7.參考文獻.....	46
8.圖表.....	49
三、附錄 51	
子計畫三.....	54
一、摘要 55	
1.中文摘要.....	55
2.英文摘要.....	57
二、本文 59	
1.前言.....	59

2.研究方法 .....	61
3.研究結果 .....	63
4.討論 .....	64
5.參考文獻 .....	69
6.圖表 .....	70

子計畫一

名稱：人類免疫缺乏病毒感染者潛伏性結核感染之偵測和治療

研究報告

執行機構：高雄榮民總醫院

子計畫主持人：李欣蓉

研究人員：王慧娥

執行期間：2017年01月01日至2017年12月31日

## 一、摘要

### 1. 中文摘要

**背景:**人類免疫缺乏病毒(HIV)感染者得到潛伏性結核感染後，發病風險高達 HIV 陰性者的 20-37 倍。研究顯示在台灣的 HIV 感染者，結核病發病風險為一般民眾的 9.6-30.2 倍。潛伏結核感染之治療是進一步根除結核病的重要策略。

**目標:** 此研究目標為調查 HIV 感染者潛伏性結核感染的流行病學包括盛行率、給予 HIV 感染者 IGRA 陽性者潛伏性結核感染諮詢和預防性治療，以降低此高風險族群產生活動性結核發病，進而降低我國結核病發生率、追蹤 IGRA 陰性和陽性個案發病率以評估治療效益、監測 HIV 感染者潛伏性結核治療的副作用以建立 HIV 感染者潛伏性結核感染篩檢與治療照護模式，提供未來政策推動參考。

**方法:** 此前瞻性一年期世代研究，納入在一醫學中心追蹤之成人 HIV 感染者(年齡 $\geq$ 20 歲)，以丙型干擾素釋放檢驗，進行 QuantiFERON-TB Gold in-tube test (Cellestis Ltd)潛伏性結核篩檢。篩檢陽性個案，轉介感染科門診進行潛伏性結核感染諮詢和治療評估。有意願治療者，以胸部 X 光和臨床症狀排除活動性結核感染後，給予 9 個月的 isoniazid 300mg QD (9H)或是 12 週的 once weekly

isoniazid/rifapentine (3HP)治療。由愛滋病個案管理師，每天(9H)或是每週(3HP)確認病人有服用藥物及是否有副作用。於治療前兩個月，每兩個禮拜回診追蹤副作用和肝功能，兩個月之後將每月回診一次。

**結果：**本研究完成 212 位愛滋病毒感染者之丙型干擾素釋放試驗篩檢潛伏性結核感染，包括 205 位男性(96.7%) 和 7 位女性(3.3%)，平均年齡 36.6 歲(SD 10.8 年，範圍 19-69 歲)。HIV 風險因子為男男同性戀為主(186, 87.7%)，異性戀(19, 9.0%) 和靜脈注射者(7, 3.3%)。CD4 T 細胞中位數為 492 (IQR: 340-693 cells/uL)，有 77.4% 病患其 HIV 病毒負載量已達 < 20 copies/μL。

QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QGIT)結果有 13 位陽性 (陽性率 6.1%, 95% 信賴區間(CI): 3.3-10.3%)，和 10 位不確定(indeterminate) (4.7%, 95% CI: 2.3-8.5%)。QGIT 陽性患者，經評估沒有活動性結核感染。總共 6 位病患接受預防性治療，並持續追蹤。治療處方有四位使用九個月的 isoniazid(9H)，兩位使用三個月的 isoniazid + rifapentine (3HP)。接受治療的病人均無副作用，在研究期間沒有病患發病為活動性結核。載至報告撰寫時，一位病患已經完成(3HP)，四位繼續治療中。分析未接受治療原因包括病人拒絕(5)，考慮中(1)，還未回診(1)，醫師未建議(1)。

**結論：**針對高風險族群 HIV 感染者進行潛伏性結核感染的篩檢和治療為結核病控制的重要策略。HIV 感染者檢驗 QuantiFERON-TB Gold in-tube test 敏感度偏低，還需要更多研究應用新方法來評估診斷。本研究建立照護模式和治療效益有助於未來相關政策決策和推行。

**關鍵詞：**潛伏性結核感染、愛滋病、人類免疫缺乏病毒、丙型肝炎、干擾素釋放試驗、預防性治療

## 2.英文摘要

**Background:** HIV-infected persons with latent tuberculosis (TB) infection have a risk of developing active TB 20-37 times that of HIV-negative persons. Studies in Taiwan shows that HIV-infected persons have an increased risk of developing active TB 9.6-30.2 times that of the general population. Treatment of latent TB infection is a cornerstone strategy to elimination of TB.

**Aim:** This study aims to investigate the epidemiology of latent TB infection in HIV-infected persons, including the prevalence.

Counselling and treatment of latent TB infection will be offered to those with positive interferon gamma release assay (IGRA), to reduce the risk of incident active TB in this high risk group and thereby reduce the incidence of TB in Taiwan. Follow up of both IGRA positive and negative persons will allow evaluation of the benefit of treatment.

Associated adverse events of preventive treatment will be monitored.

This study will establish a care model for targeted screening and treatment of latent TB infection in HIV-infected persons, which will provide evidence for implementation of future policies.

**Method:** This prospective, one year, cohort study enrolled HIV-infected adult patients, aged  $\geq 20$  years old, at one medical center.

QuantiFERON-TB Gold in-tube test (Cellestis Ltd) was used to screen for latent TB infection. A questionnaire was administered to collect basic demographic data, recent laboratory data including CD4 cell count, HIV viral load and associated risk factors for TB. Those testing IGRA positive was referred to an infectious disease clinic for



counseling and evaluation for treatment of latent TB infection. Those who agreed to receive treatment was given either 9 months of isoniazid at a dose of 300mg daily (9H) or once weekly isoniazid plus rifapentine for 12 weeks (3HP), after active TB has been excluded by chest X-ray and clinical symptoms. HIV case managers monitored the patient daily (9H) or weekly (3HP) to ensure adherence to treatment and monitor side effects. Patient was followed up at clinic every 2 weeks for the first 2 months, and monthly thereafter, where side effects and liver enzymes will be monitored.

**Results:** We enrolled 212 HIV-infected patients for screening, with 205 men (96.7%) and 7 women (3.3%), with mean age of 36.6 years, SD 10.8 years (range 19-69 years). The main HIV risk factor was men-who-had-sex-with-men (MSM)(186, 87.7%), heterosexual (19, 9.0%) and intravenous drug user (7, 3.3%). QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QGIT) was positive in 13 (6.1%, 95% confidence interval (CI): 3.3-10.3%), and indeterminate in 10 (4.7%, 95% CI: 2.3-8.5%). Of the 13 patients with positive QGIT testing, none had active TB. Six patients received treatment for latent TB infection. Treatment regimen was 9 months of isoniazid (9H) in 4 patients and 3 months of isoniazid and rifapentine (3HP) in 2 patients. None of the patients developed adverse events while on treatment, and none developed active TB during follow up.

**Conclusions:** Targeted testing and treatment of latent TB infection in high risk groups, such as HIV-infected persons, is a cornerstone strategy for control of TB. QuantiFERON-TB Gold in-tube test showed low sensitivity in HIV-infected patients. Further studies using newer

methods should be evaluated. Establishment of a care model for treatment will facilitate future policy decisions and implementation.

**keywords :** latent tuberculosis infection, AIDS, HIV, interferon gamma release assay, preventive treatment

## 二、本文

### 1.前言

人類免疫缺乏病毒(HIV)感染者得到潛伏性結核感染後，發病風險高達 HIV 陰性者的 20-37 倍。研究顯示在台灣的 HIV 感染者，結核病發病風險為一般民眾的 9.6-30.2 倍。潛伏結核感染之治療是進一步根除結核病的重要策略。世界衛生組織預估在 2014 年全球結核病新感染患者共 9,600,000 人，其中有 1,200,000 為人類免疫缺乏病毒(HIV)感染者[1]。HIV 感染者得到潛伏性結核感染後，發病風險高達 HIV 陰性者的 20-37 倍[2, 3]。且 HIV 感染者發病為活動性結核後之死亡率為一般病患的 2.5 倍[1]。過去許多研究顯示，在 HIV 感染者可有效降低結核病發生風險的策略包括:1) 接受抗 HIV 病毒藥物治療(antiretroviral therapy, ART)使其免疫功能恢復[4]或是 2) 給予潛伏性結核感染預防性治療(isoniazid preventive treatment, IPT)[5]。但即使使用 ART 後，HIV 感染者發病風險仍然高達 HIV 陰性者的 5-38 倍 [6-15]。且長期接受 ART 者，即使免疫功能恢復至 CD4 細胞數目高於 700 cells/ L，研究顯示其發病風險仍然高於一般民眾 4.4 倍[15]。在巴西的研究顯示 [7]，在 11026 位 HIV 感染者，其中僅使用單一處置，ART 可降低發生結核病風險 59%，IPT 可降低 43%，但同時使用 ART 和 IPT 則可降低結核病發病風險 76%。在南非共 2778 位 HIV 感染者同樣顯示，

單一使用 ART 約降低發病風險 35%，單一使用 IPT 降低 27%，而共同 ART 和 IPT 可將低風險 86% [8]。根據 Cochrane review 分析 [5]，HIV 感染者接受 IPT 可以降低結核病發生約 32%。若限於結核菌素皮膚檢驗陽性 (TST) 之 HIV 感染者風險下降幅度可達 62%。過去不同的研究顯示在愛滋病毒感染者，單獨使用抗愛滋病毒藥物可以降低結核病發生風險 35% 和 52%，單獨使用潛伏性結核感染治療可以降低 27% 和 68%，但同時使用抗愛滋病毒藥物和 LTBI 治療可以更進一步降低風險至 80% 和 86% [7, 8]。

潛伏性結核感染之治療是疾病管制署「結核病防治十年減半全民動員計畫(2006-2015)」之重要策略之一。疾管署自 2008 年 4 月 1 日起，開始推動本國潛伏性結核感染的治療，首先是在結核菌素測驗陽性的兒童(2008 年)和青少年(2012 年)接觸者，資料分析顯示經治療的個案有效避免 89-94% 發病風險。疾管署自 2015 年起推動 6 縣市「潛伏結核全都治試辦計畫」，將潛伏結核感染治療之對象推廣至全年齡層的接觸者，由基隆市、新竹市、臺中市、彰化縣、南投縣及臺南市試辦。分析顯示在大於 30 歲之成人經治療可以有效降低 73% 發病風險。

世界衛生組織於 2014 年 5 月提出之「Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015」終結結核的策略，

以「終止全球結核病的流行」為目標，希望在 2035 年達到消除結核；並以「零死亡、零個案、零負擔」為願景，使得結核病死亡率可以相較 2015 年下降 95%，結核病發生率相較 2015 年下降 90%，及因結核導致重大經濟困難之家庭比率為 0%。本國呼應世界衛生組織終結結核的策略，故疾管署於 2015 年 5 月提出我國「加入 WHO 2035 消除結核第一期計畫」，推動潛伏性結核全都治。並於 2016 年 3 月起全面推行潛伏結核全都治(DOPT)計畫，引入「丙型干擾素釋放試驗(IGRA)」以增加成人潛伏性結核感染的正確診斷，以擴大潛伏結核感染治療來涵蓋範圍至全國全年齡層接觸者。

我國自 2006 年推動「結核病十年減半全民動員計畫」以來，結核病發生率自 2005 年從每 10 萬人口 72.5 例逐年下降至 2013 年 49 例。潛伏結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 之治療是進一步根除結核病的重要策略。根據世界衛生組織於 2015 年發布之潛伏性結核感染準則，在中高收入國家，當結核病發生率降到低於每十萬人口 100 例時，可選擇潛伏結核感染之治療(Targeted LTBI treatment)作為輔助策略。本國目前雖已推行全國全年齡層接觸者潛伏性結核感染治療，但仍有許多高風險族群未接受篩檢和治療。世界衛生組織潛伏性結核感染準則建議應該優先接受篩檢和治療的高風險族群除接觸者外，包

括人類免疫缺乏病毒感染者、使用生物製劑(TNF-alpha 抑制劑)、洗腎患者、器官移植或骨髓/幹細胞移植患者和肺矽症患者[16]。

目前台灣 HIV 感染者在例行臨床處置，並無潛伏性結核感染的篩檢和預防性治療。有鑑於此，本計畫針對人類免疫缺乏病毒染染感染者之高風險族群進行主動篩檢潛伏性結核感染，並提供丙型干擾素釋放試驗(IGRA)陽性患者，經轉介至醫療團隊評估和排除活動性結核感染後，給予九個月的 isoniazid (9H)治療或 12 週的 isoniazid + rifapentine weekly (3HP)，並監測治療相關副作用產生的情形。藉由此計畫可以建立 HIV 感染者潛伏性感染篩檢診斷流程臨床照護模式供未來衛生福利部疾病管制署推行相關政策參考。

## 2.材料與方法

此前瞻性一年期世代研究納入在一醫學中心追蹤之成人 HIV 感染者(年齡 $\geq$ 20 歲)，以丙型干擾素釋放檢驗，QuantiFERON-TB Gold in-tube test (Cellestis Ltd)進行潛伏性結核篩檢。以問卷收集基本資料、相關檢驗資料如 CD4 T 細胞數目、HIV 病毒負載量和相關結核病危險因子。篩檢陽性個案，轉介感染科門診進行潛伏性結核感染諮詢和治療評估。有意願治療者，以胸部 X 光和臨床症狀排除活動性結核感染後，給予 9 個月的 isoniazid 300mg QD (9H)或是 12 週的 once

weekly isoniazid/rifapentine (3HP)治療。由愛滋病個案管理師，每天(9H)或是每週(3HP)確認病人有服用藥物及是否有副作用。於治療前兩個月，每兩個禮拜回診追蹤副作用和肝功能，兩個月之後將每月回診一次。

### 3.結果

本研究完成 212 位愛滋病毒感染者之丙型肝炎干擾素釋放試驗篩檢潛伏性結核感染，包括 205 位男性(96.7%) 和 7 位女性(3.3%)，平均年齡 36.6 歲(SD 10.8 年，範圍 19-69 歲)(圖一)。HIV 風險因子為男男同性戀為主(186, 87.7%)，異性戀(19, 9.0%) 和靜脈注射者(7, 3.3%)。CD4 T 細胞中位數為 492 (IQR: 340-693 cells/uL)，有 77.4% 病患其 HIV 病毒負載量已達 < 20 copies/uL。平均 log HIV viral load = 3.81, SD 2.10 (range 2.89-1.73)。QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QGIT)結果有 13 位陽性 (陽性率 6.1%, 95% 信賴區間(CI): 3.3-10.3%)，和 10 位不確定(indeterminate) (4.7%, 95% CI: 2.3-8.5%)。QGIT 陽性患者，經評估沒有活動性結核感染。總共 6 位病人接受預防性治療，並持續追蹤。其中一位雖然 QGIT 結果為不確定，但因為一年前的前一次的 QGIT 結果為陽性，故決定仍然給予治療。治療處方有四位使用九個月的 isoniazid(9H)，兩位使用三個月的 isoniazid + rifapentine (3HP)。

HIV-LTBI 照護模式: 接受治療的病人均無副作用。追蹤病人的模式採納愛滋病個案管理師照護模式，此計畫研究助理和個案建立個案管理關係，以 LINE 和電話多元化聯繫追蹤模式。以 Line 軟體或是 CDC 發展的 APP 方式每天回報是否服藥，並且追蹤關心是否有副作用，提醒追蹤抽血時間，並且協助查詢抽血報告即時偵測副作用。

此案研究助理所扮演的個案管理角色，為病人連繫窗口，除監測病人副作用，確保病人定時服藥，和規則抽血追蹤，也是病人和醫師門診以外時間的橋梁，協助達到有效安全的治療。

在研究期間沒有病患發病為活動性結核。未來將規劃申請勾稽疾病管制署結核病資料庫，以長期追蹤病人是否發病為活動性感染。載至報告撰寫時，一位病患已經完成(3HP)，四位繼續治療中(表一)。

分析未接受治療原因包括病人拒絕(5)，考慮中(1)，還未回診(1)，醫師未建議(1)。

#### **4. 討論**

本研究顯示在 HIV 感染患者潛伏性結核感染盛行率偏低。此代表第三代 QGIT 敏感度在免疫缺乏病患可能不足。病患對於潛伏性結核感染治療的了解和接受度也偏低。

本研究 HIV 感染者潛伏性結核感染盛行率為 6.1%，比起同年齡一般民眾低，過去本團隊研究亦發現 HIV 感染者 QFT 陽性率較非 HIV



感染者偏低[17]。過去研究有關台灣 HIV 感染者 IGRA 陽性率，使用方法為 T-SPOT.TB，台大醫院的研究盛行率為 10.5%[12]，而桃園醫院為 14.7%[13]。本團隊過往在南台灣使用 QuantiFERON-TB Gold 的方法盛行率為 11.7%[14]。在結核病高發生率國家如印度，愛滋病患之潛伏性結核感染(LTBI)盛行率可高達 QGIT 31.0%陽性，在低發生率國家如挪威的研究顯示潛伏性結核感染盛行率和來自於高結核病盛行率國家有關，QGIT 陽性率高達 26%，TSPOT.TB 25%和結核菌素皮膚測驗陽性率為 24%[18]。英國愛滋病患 QGIT 陽性率為 10.6%[19]。HIV 感染者 QGIT 不確定比例大多 < 5% [12, 17-20]在台灣的 HIV 感染者，結核病發病風險為一般民眾的 9.6-30.2 倍。根據北台灣在臺大醫院的研究，HIV 感染者以男男同性戀為主要族群(佔 70.6%)，84.4%有接受 ART，平均追蹤 2.57 年後，結核病發生率為每百人年 0.598，為同年一般民眾 (2013 年每十萬人口 49 人)的 12.2 倍[12]。在桃園醫院和監獄的研究，HIV 感染者以注射藥癮者居多(佔 50.7%)，男男同性戀佔 36.6%，約有 40%接受 ART，平均追蹤 2.97 年，結核病發生率為每百人年 1.72，為同年一般民眾 (2010 年每十萬人口 57 人)的 30.2 倍[13]。在南台灣本團隊執行追蹤長達平均 5.21 年的世代研究，其中 HIV 感染者注射藥癮者佔 67.0%，男男同性戀 24.2%，61.9%接受 ART，結核病發生率為每百人年 1.30，為同年一般民眾 (2013 年每十萬人口 49

人)的 9.6 倍[14]。本研究追蹤時間尚短，故還未有個案發病為活動性結核感染。HIV 病人進行潛伏性結核感染預防性治療雖是目前國際公認原則，但診斷依據以 IGRA 檢驗是否可以當為唯一標準仍有爭議，目前缺乏更好的檢驗方法。本團隊曾提出一 clinical algorithm 合併 HIV 病毒量和 CD4 T 細胞數目來綜合判斷是否應該給予治療[14]。本研究將以長期追蹤比較 IGRA 陰性和陽性個案發病率是否有鑑別能力。

本研究雖然接受治療個案數少，但不論是使用 9H 或 3HP 均無副作用。目前台灣 HIV 感染者並無例行進行潛伏性結核感染的篩檢和預防性治療。在桃園醫院和監獄進行的研究，給予 TST 陽性患者共 87 位 HIV 感染者潛伏性結核感染預防性治療，共 1 位發病( $1/87=1.1\%$ )，相對於未給予治療有 140 位，共 4 位發病( $4/140=2.8\%$ )。在 IGRA 和 TST 雙陽者共 81 位，有接受治療發病率  $1/49(2.0\%)$ ，未接受治療發病率為  $4/32(12.5\%)$ 。本研究將繼續追蹤患者發病情形。

## 5. 結論與建議

本研究顯示台灣愛滋病患者潛伏性結核感染盛行率，利用第三代丙型肝炎病毒核糖核酸釋放檢驗偏低，目前國外已有第四代丙型肝炎病毒核糖核酸釋放檢驗，應以評估是否在免疫不全病患敏感性可以提高。本研究雖然治療人數較少，但是建置一個 HIV-LTBI 照護模式，由個案管理師

協助追蹤以確保遵從率和副作用監測，達到有效安全的治療。

本計畫與防疫工作之相關性：潛伏性結核感染之治療是疾病管制署

「結核病防治十年減半全民動員計畫(2006-2015)」之重要策略之一。

高風險族群如 HIV 感染者的治療將有效降低本國結核病發生率。

## 6.重要研究成果及具體建議

(一) 愛滋病患者潛伏性結核感染盛行率，利用第三代丙型干擾素釋放檢驗(IGRA)陽性率僅 6.1%，比過往研究一般民眾相同年齡層陽性率偏低，顯示敏感度偏低。未來建議評估新的方法如第四代丙型干擾素釋放檢驗或是應用診斷流程來做診斷依據和評估是否應該接受潛伏性感染治療[15]。

(二) 治療意願偏低：未來推行潛伏性結核治療，具體推行建議包括：

1. 應加強醫師的教育訓練，以瞭解愛滋病患併有潛伏性結核感染時，雖經治療抗愛滋病毒藥物後仍存在比一般民眾高 9-30 倍的風險發病危活動性肺結核，依照世界衛生組織建議應為優先接受篩檢和治療的高風險族群。以提升醫師給予病人治療的意願。
2. 應加強愛滋病患教育以提升病患對於其風險的瞭解，以提升治療意願。
3. 應規劃愛滋病潛伏性結核感染治療推行政策給予適當給付，可以考慮納入愛滋病個案管理品質指標和獎勵計畫執行。

## 7. 參考文獻

1. W.H.O., Global tuberculosis report 2015. 2015.
2. Getahun, H., et al., HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*, 2010. 50 Suppl 3: p. S201-7.
3. Horsburgh, C.R., Jr. and E.J. Rubin, Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*, 2011. 364(15): p. 1441-8.
4. Lawn, S.D., M. Badri, and R. Wood, Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS*, 2005. 19(18): p. 2109-16.
5. Akolo, C., et al., Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD000171.
6. Badri, M., D. Wilson, and R. Wood, Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002. 359(9323): p. 2059-64.
7. Golub, J.E., et al., The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007. 21(11): p. 1441-8.
8. Golub, J.E., et al., Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009. 23(5): p. 631-6.
9. Jones, J.L., et al., HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000. 4(11): p. 1026-31.
10. Ledergerber, B., et al., AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*, 1999. 282(23): p. 2220-6.
11. Hung, C.C., et al., Clinical spectrum, morbidity, and mortality of acquired immunodeficiency syndrome in Taiwan: a 5-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 24(4): p. 378-85.
12. Sun, H.Y., et al., Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot.TB Test. *PLoS One*, 2015. 10(5): p. e0125260.
13. Yang, C.H., et al., Strategy to better select HIV-infected individuals for latent TB treatment in BCG-vaccinated population. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e73069.
14. Lee, S.S., et al., A Clinical Algorithm to Identify HIV Patients at High Risk for Incident Active Tuberculosis: A Prospective 5-Year Cohort Study. *PLoS*

- One, 2015. 10(8): p. e0135801.
15. Gupta, A., et al., Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One*, 2012. 7(3): p. e34156.
  16. W.H.O., Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection, in Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. 2015: Geneva.
  17. Lin, W.C., et al., Prevalence of latent tuberculosis infection in persons with and without human immunodeficiency virus infection using two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in a low human immunodeficiency virus prevalence, intermediate tuberculosis-burden country. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016. 49(5): p. 729-736.
  18. Pullar, N.D., et al., HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. *BMC Infect Dis*, 2014. 14: p. 667.
  19. Pollock, K.M., et al., Comparison of screening strategies to improve the diagnosis of latent tuberculosis infection in the HIV-positive population: a cohort study. *BMJ Open*, 2012. 2(2): p. e000762.
  20. Hung, W.T., et al., Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015. 48(2): p. 147-52.

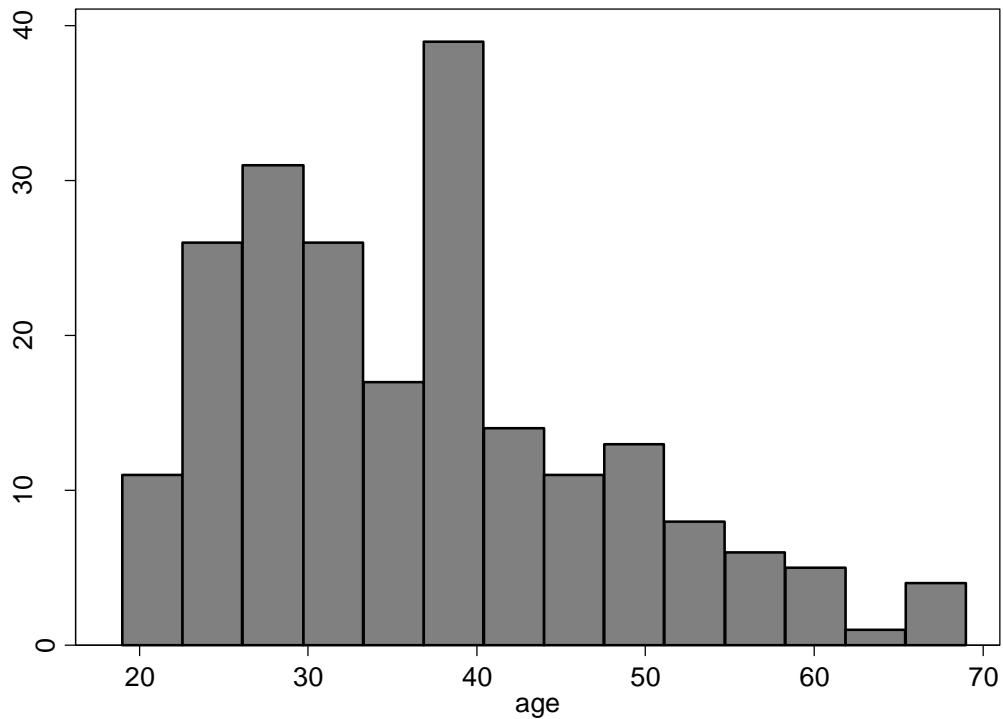
## 8.圖表

表一、接受潛伏性結核治療個案情形 (N=5)

Case	年齡	性別	CD4 (cells/mm <sup>3</sup> )	HIV 病毒 負載量 (copies/μL)	LTBI 治 療處方	抗病毒藥物	結果
1	32	男	626	< 20	9H	Complera	治療中
2	35	男	409	523	3HP	Complera	完治
3	36	男	435	< 20	9H	Atripla	治療中
4	59	男	934	< 20	3HP	Combivir+Kaletra	治療中
5	64	男	619	< 20	9H	Atripla	治療中

註: 9H=isonizid 300mg QD 九個月、3HP=isonizid 300mg + rifapentine 900mg weekly 12 週

Fig 1. Distribution of age in HIV-infected patients who screened for latent TB infection using QuantiFERON-TB Gold In Tube test (N=212).



## 子計畫二

名稱：針對腎衰竭和腎臟移植的病人進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療

## 研究報告

執行機構：台灣大學醫學院附設醫院

子計畫主持人：樹金忠

協同主持人：李志元

研究人員：何玫樺

執行期間：2017年01月01日至2017年12月31日

## 一、摘要

### 1. 中文摘要

**研究目的：** 由於慢性腎衰竭與接受腎臟移植的病人，在結核發病上是屬於免疫不全的高危險群，但在過去較少針對相關族群作移植前後的潛伏結核感染的研究，作為該族群潛伏結核感染診治策略的擬定。因此，針對接受腎臟移植的病患，前瞻性使用丙型干擾素釋放試劑篩檢以了解其潛伏結核感染的盛行率、新感染率以及治療的成效。

**研究方法：** 針對慢性腎衰竭準備計畫接受腎臟移植的病人，本年度接續 2014-2016 年的收案，於 2017 年 1 月到 2017 年 10 月在台大醫院的移植門診作招募收案，執行丙型干擾素釋放試劑篩檢 LTBI，並對陽性感染者，轉介到專家門診作治療的建議。本研究的潛伏結核感染檢測是使用 QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) 作診斷。

**主要發現：** 本研究今年度至今一共招募收案 78 名受試者，包括了 44 位是腎移植計畫組，而 34 位是腎移植後組。合併 2014-2016 年度的受試者分析共 317 人；其中 245 位腎臟移植計畫組，和 72 位接受腎移植後組。臨床表徵方面，在與腎移植計畫組相較下，腎移植後組的年齡是相似的，但是男性較少、呼吸道的慢性症狀較少、



過去肺結核病史較多和血紅素數值較高。其中有 39 位 QFT-GIT 陽性，24 位在腎移植計畫組(10%)中，是較腎移植後組 (21%) 來得低，接受腎移植在多變因分析中，對 LTBI 有意義的相關因子。對 QFT-GIT 為陽性者，目前總共有 25 位接受預防性治療，9H 處方下有一例嚴重肝炎發生，一位手麻，4 位治療中斷；而 3HP 處方中有 1 位嚴重副作用而中斷治療。

**結論及建議：**在台灣一移植中心的計畫腎移植的族群調查，長期洗腎且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為 10%，但移植後潛伏結核感染率會上升到 21%，故此族群需要作 TB 的整合式照顧，包括了避免感染成 LTBI 的風險管理，以及潛伏性結核感染的預防性治療。在過去較擔心的，是台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的副作用，目前治療 25 位，只有一例發生肝炎，一例手麻和一例嚴重嘔吐。但此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。

**關鍵詞：**潛伏性結核病、丙型干擾素釋放試劑檢測、慢性腎臟衰竭、

腎臟移植

## 2. 英文摘要

**Rationale:** Patients with renal failure or kidney transplantation are immunocompromised and risky for tuberculosis. In the past, there is lacking of investigation for latent tuberculosis infection (LTBI) before and after renal transplantation, which is an important data for TB prevention strategy. Therefore, we prospectively conducted the present study with a LTBI screening and serial follow-up using interferon-gamma releasing assay (IGRA) in patients preparing for renal transplant. For those with LTBI, we suggested them receiving prevention therapy before transplantation.

**Methods:** Patients with renal failure waiting for kidney transplantation or status post the transplantation were screened from January 2017 to October 2017 under approval of institutional review board. QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) method was used to define the status of LTBI. For those with LTBI, we referred them to expert's clinic for further LTBI treatment.

**Results:** During the period, we enrolled 78 cases including 44 waiting for kidney transplantation and 34 with status post the transplantation. Together with the enrolled cases during 2014-2016, we analyzed 245 cases waiting for kidney transplantation and 72 with status post the transplantation. In comparing transplantation waiting group, received transplantation group were age comparable but had less male proportion, less airway symptoms and higher proportion of prior TB history and hemoglobin level. Of 39 patients with positive QFT-GIT

report, 24 (10%) in waiting transplantation group whereas 15 (21%) in received transplantation group. The positive rate of QFT-GIT is statistically significant higher in the later group. In regard to IGRA group with positive QFT-GIT results, prevention therapy was given for 25 cases including 9H in 18 and 3HP in 9. There were 5 drop out including one with severe hepatitis in 9H treatment and one with severe vomiting in 3HP group.

**Conclusion:** In Taiwan, positive rate for LTBI was around 10% in patients waiting kidney transplantation, which was lower than those received kidney transplantation (21%). Therefore, kidney transplantation is high risk for TB, either getting LTBI or reactivation, and requires a bundle of TB protection. A cautious issue in Taiwan is adverse effect of prevention therapy. A pilot study of 25 cases here shows only one case of severe hepatitis in 9H treatment and one of severe vomiting in 3HP treatment. However, the conclusion of adverse effect from preventive therapy requires to future large-scale study.

**Key words:** latent tuberculosis infection, interferon-gamma release assay, long-term dialysis, chronic kidney disease, kidney transplantation

## 二、本文

### 1.前言：

結核病目前仍為國內重要法定傳染病之一，自 2006 年起，疾病管制署(當時為疾病管制局)開始推行「結核病十年減半全民動員計畫」，並執行一系列相關的介入措施，包括直接觀察治療、強化接觸者追蹤、推動接觸者潛伏感染治療等。在計畫推行的十年間，國內結核病的發生率結自 2005 年從每 10 萬人口 72.5 例逐年下降至 2013 年之 49 例。然而，台灣的結核病防治仍然面臨嚴峻挑戰。首先，老年患者占本土結核病個案之一半以上且比例逐漸增加，因為老年患者常常有許多共病，且結核病臨床表現較不典型，因此增加個案發現與診斷的困難。診斷上的延遲不僅對治療預後有影響，更可能造成傳播期延長，進而擴散疫情。此外，隨著疫情逐漸下降，潛伏感染的再活化(reactivation)占新發個案的比例亦將隨之上升[1]，這表示雖然接觸者追蹤與潛伏感染治療是一項重要的防治策略，但是僅僅聚焦在接觸者，對於未來疫情的整體下降可能貢獻有限。

因此，除了目前採行的被動式個案發現以及接觸者檢查與潛伏感染投藥之外，若要維持甚至加速結核疫情的下降，尚須考慮其他可能有效的介入措施。近年來，主動個案發現以及高危險族群的潛伏感染治療受到愈來愈多的關注，世界衛生組織(WHO)也針對系統性的活動

性結核個案發現以及高危險族群的潛伏感染診斷治療作出一系列的建議[2, 3]。就潛伏結核感染的診斷與治療而言，2015年出版的WHO指引，建議在中高收入與低結核病發生(<100/100,000)的國家裡，可針對HIV、指標個案的近距離接觸者、接受anti-TNF治療者、洗腎患者、移植患者、以及矽肺病的患者，進行潛伏感染的檢查與預防投藥 (strong recommendation, low to very low quality of evidence)。

在國內，目前的結核病潛伏感染檢查與投藥，主要集中在指標個案的近距離接觸者，對於WHO指引中 strong recommendation 的其他族群，例如HIV/AIDS患者以及洗腎與腎臟移植患者，尚無常規進行潛伏感染檢查與投藥。因此，國內亟需實證研究以評估其他族群之潛伏感染情形以及進行預防性投藥之可能成效與成本，同時建立起該族群進行潛伏感染檢查與投藥之醫療照護模式。

### **洗腎與腎臟移植患者**

台灣慢性腎衰竭洗腎的人數，密度是全世界前幾名，而腎移植後需持續服用抗排斥藥物也會造成免疫降低，增加了結核病發病的風險。這類的病人發生結核病時，有較多比例是以肺外結核作為表現，因其症狀不典型，以及檢體採樣困難等原因，都會造成診斷的困難，而使得治療延後 [4, 5]，治療中死亡率更可高達一到二成 [6]，故在台灣

針對腎衰竭病患以及準備要接受腎臟移植者，應該作早期的潛伏結核感染診斷及治療，於進一步在變成活動性結核之前，作有效的防治。

過去的有限文獻顯示，台灣腎友的結核發生率是約為每年十萬人分之 319 - 358 [7, 8]，在腎移植術後，發生結核之發生率約為每年十萬人分之 358 [6]。在潛伏結核感染的篩檢治療而言，在平均三年的洗腎病人世代追蹤下，發現在洗腎病人有被 QFT-GIT 診斷陽性的 LTBI，則有約 10.4 倍上升的 hazard ratio (HR) 會得到活動性結核發生。對於半年後或一年後仍持續為 LTIB 陽性的腎友，發生結核的 HR 則上升到 14.4 及 20.3 倍 [8]。在連續追蹤一年下皆呈現陽性的洗腎族群，發生活動結核的風險為約三年有 4.5%，比只有單次陽性的 1.6% 高，意為使用系列追蹤 LTBI 來瞄準目標洗腎族群中結核 reactivation 的高危次族群，治潛伏結核預防治療可希望減少 90%，使發病 < 0.5%，然而明確的評分預測模式仍需要發展作臨床應用。

對腎移植者而言，作潛伏結核感染篩檢，發現結核發病率會在腎移植但沒有治療潛伏結核感染的病人中上升到二年內 6% [9]，反觀接受預防性治療者，發生活動性結核發病的情形幾乎降低到趨近於零 [9]。不過，這樣的預防性治療的效果，仍缺乏成本效益分析，針對目前丙型干擾素的結果高度變異性 [10, 11]，若能發展評分模式檢測高危次族群則有助於可以提升效益，且減少治療成本與治療相關的副作

用，尤其是在肝炎副作用高的台灣，施行 isoniazid 的預防性治療，是可能會有較高的肝毒性 [12]，而 2016 年開始推廣的速克伏中的 Rifapentine 則會與移植後的免疫抑制劑有藥物交互作用，尤其是 cyclosporine 和 tacrolimus。因此，針對腎衰竭與腎移植病人的結核感染，若能在主動結核個案排除後，以風險評估減少 NNS (number needed to screen) 或 NNT (number needed to treat) 都是對腎移植後的族群與治療醫師有幫助的。

**目的:** 在腎臟移植族群中，研究預防結核發病之相關議題，包括

1. 測量在腎移植族群中的潛伏結核菌感染盛行率。
2. 調查丙型干擾素釋放試驗，在腎移植後的追蹤上，由陰性轉陽性以及由陽性轉陰性之臨床情形。
3. 評估丙型干擾素釋放試驗在移植後免疫抑制劑使用下，預測腎移植後發生活動性結核之預測力，並制定評分模型。
4. 評估在接受腎臟移植的病人中，治療潛伏結核菌感染的副作用情形以及預測因子。



## 2.方法

1. 方法:前瞻性觀察性研究。
2. 收案地點: 台大醫院、台北榮總。
3. 預期收案人數為 2017 年 70 人。
4. 受試者選擇標準 (Patient eligibility)

(1)受試條件如下：

- i. 年紀大於或等於 20 歲，且符合以下任一項
- ii. 已經接受腎臟移植者，或
- iii.一般長期透析（大於等於 3 個月）的末期腎病變患者，或

(2)排除條件如下：

- i. 不願意接受此研究者
- ii. 已診斷為活動性肺結核
- iii.已診斷人類免疫不全病毒感染

### 5. 執行流程

(1)在門診、住院區或透析中心，對於所有符合收案且無排除條

款之病人，作詳細說明，對於願意加入者，說明並填妥受試者同意書。

(2)對所有受試者施行病史詢問、理學檢查以及胸腔 X 光，若無

疑似結果，則進入潛伏結核篩檢；若有持續呼吸道症狀(如慢

性咳嗽、有痰、胸痛或喘) 或胸腔 X 光有疑似之病灶，則進行痰液採檢送驗結核菌培養，三個月後追蹤沒有陽性結核菌報告或是惡化的胸 X 光結果作為活動性結核陰性的考量，才進行下一階段潛伏結核篩檢。

(3) 執行篩檢潛伏結核感染篩檢，使用克肺癆(QuantiFERON-TB Gold-In-Tube)，方法簡述為採取周邊血液約 5 c.c.，除進行第一次的丙型肝炎測試作篩檢，也留存血漿進行細胞激素與發炎指標檢驗。

(4) 針對丙型肝炎測試篩檢陽性組，評估在合適狀態下（排除活動性結核，且無治療藥物之禁忌症，如 isoniazid 藥物過敏或肝炎），轉介到結核專家門診作後續預防性治療（如 isoniazid 5mg/kg/day，共九個月；或速克伏短期處方[高劑量每週一次的 isoniazid 合併 rifapentine]，共 12 週）的建議。

(5) 針對陽性且接受預防性治療組，會建議在治療後 1,2,6 月追蹤 IGRA 以及血中發炎指數。

(6) 開始接受治療，則依結核專家常規治療以及抽血檢測副作用，本研究不介入僅作觀察。所檢測肝轉胺酶的頻率，常規為根據台灣結核病診治指引建議，定期抽血檢驗監控副作用的發生，在治療期間監測肝功能的頻率可在第一個月每兩週一次，

之後每個月一次；並衛教病人肝炎的症狀及徵候發生時，應停藥並立刻回診 [13]。對於接收預防治療的病患，研究助理依每週作電話諮詢追蹤其藥物副作用及服藥順從性。

(7) 若為陰性丙型肝炎測試，每 6 個月追蹤一次篩檢，追蹤 1 年。

(8) 追蹤完成後，以移植後 3 年內發生活動性結核病為主要目標，持續克肺癆陽性以預防性治療中發生副作用為次要目標。連續變項使用 student *t* test 作比較，類別變項則使用 *chi square* test 比較，Cox proportional hazard regression 則使用在結核發病的獨立因子分析。Logistic regression 用在克肺癆持續陽性與藥物治療發生副作用的相關因子分析。

(9) 計畫結束後，將受檢測者名單轉交台灣疾管局後續追蹤諮詢，所轉交資料，需保持資料的穩密性，不可使用研究學術之外的應用。

## 6、檢驗項目：

一)、**丙型肝炎測試**：在我們的研究中使用的丙型肝炎檢測

試劑是 Quantiferon-TB Gold In-Tube，流程如下[14].

A. Shake the three tubes

B. Collect 1mL of blood into Nil, Antigen and Mitogen tubes.

- C. Incubate tubes at 37°C, 16~24 hours.
- D. Centrifuge tubes for 15 minutes.
- E. Harvested plasma is stable refrigerated for 4 weeks.
- F. Add conjugate, plasma samples, and standards to ELISA.
- G. Incubate for 120 minutes at room temperature.
- H. Wash and add substrate.
- I. Read absorbance after 30 minutes.
- J. Software calculates results.

### 3.執行過程以及成果

#### 1)、設立

本計畫(MOHW106-CDC-C-114-000103)的子計畫二，為”針對腎衰竭和腎臟移植的病人進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療之實證研究”，屬於結核病高危險群的前瞻性觀察性研究，對於已接受腎臟移植或是腎衰竭在等待腎臟移植的潛在受試者，進行收案並使用 Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)進行篩檢潛伏結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI)，對於篩檢陽性的受試者，轉介到專家門診建議作 LTBI 的預防性治療，並觀察此一結核病發作之高危險群研究，預防性治療的好處以及副作用的情形。

研究執行的地點為台大醫院，由主持人與腎臟移植外科李志元醫師、蔡孟昆教授合作執行本子計畫，並增加其它腎臟移植專家的

病人作收案。

## 2)、倫委會審核

本子計畫申請之 IRB，內容包涵子計畫二及子計畫三，由台大醫院倫理委員會 D 委員會於 2017 年 1 月審查後通過 (台大倫委會本年度持續審查通過許可函如附件一)。

## 3)、受試者招募成果

於 2017 年 1 月開始於台大醫院腎臟移植門診進行潛在受試者招募，徵詢潛在受試者意願，有意願者則進一步邀請到 LTBI 門診諮詢，同意者簽署試驗同意書後接受相關研究流程安排。其中，已有 78 位受試者加入本研究篩檢觀察研究，包括了 34 已接受腎臟移植者，另外 44 名為等待腎臟移植者。已達到新收案 KPI (n=70) 之 111%。

合併前期的收案人數，有 245 位計畫移植組，和已移植後的對照組 72 位，共 317 位接受 IGRA 檢測，作後續分析比較。

## 4)、目前研究的分析初步結果

### A.各組的臨床特徵:

至今，已收案之有移植計畫組有 245 位，和移植後組 (n=39，平均移植後期間為 7.0 年 [standard deviation: 5.3])，共 317 位接受

Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 測驗。二組的臨床表徵整理如下表 1，在計畫腎移植組與移植後組的相比較下，年齡是相似的 (47.7 vs. 48.7 years,  $p=0.572$ )，但是移植後組的男性較少 (44% vs. 59%,  $p=0.031$ )、呼吸道的慢性症狀較少 (19% vs. 31%  $p=0.048$ )、過去肺結核病史較多 (7% vs 2%,  $p=0.036$ ) 和 血紅素數值較高 (12.9 vs 10.9 g/dL,  $p<0.001$ )，其它臨床表徵如 body mass index、抽菸、結核暴露史、胸腔 X 光任一病灶的表現，兩組的情形都是相似的。

#### B. 初次篩檢結果:

在收案族群中有 39 位陽性反應，其中 24 位陽性 (10%) 在計畫腎移植組; 15 位 (21%) 陽性在移植後組，是比有計畫腎移植組來的高 ( $p=0.012$ ) (圖 1)。反觀 QFT-indeterminate results 共有 29 位，其中 16 位 (6%) 在計畫腎移植組; 而 13 位 (18%) 在移植後組，是比有計畫腎移植組來的高 ( $p=0.003$ )，推測是移植後使用免疫抑制劑有關。

#### C. 腎移植對 LTBI 陽性的相關性

在包括計畫腎移植組與腎移植後組的病人分析，是否已腎移植對 LTBI 是有顯著的相關 (Crude odds ratio [OR]: 2.275, 95% C.I.: 1.055 – 4.906,  $p=0.036$ )，若以年齡與性別校正後 adjusted OR 為 2.171

(0.996-4.734,  $p=0.051$ )。在使用 multivariable logistic regression 分析 (表 2)，加入的變因包括了年齡、性別以及其它在單變數分析中  $p<0.10$  的變數，包括了 hemoglobin、DM、陳舊性肺結核病史、有無任何慢性呼吸道症狀和是否已腎移植，使用 forward factor selection method，最後發現是否已腎移植 (Odds ratio [OR]: 2.185, 95% C.I.: 1.042 – 4.584) 和陳舊性肺結核病史(OR: 8.341, 95% C.I.: 2.065-33.693) 是進到 model 的顯著相關因子。若去除有陳舊結核病史的病人再重新分析，最後發現是否移植是進到 model 的唯一因子，其 odds ratio 為 2.255 (95% C.I.: 1.045 -4.862,  $p=0.038$ )。

#### **D. 追蹤篩檢結果：篩檢病患已接受 QFT-GIT 追蹤的變化**

在半年後的追蹤，在腎移植計畫組的 245 位受試者，第 1 次陽性的 24 位目前有 13 位接受第 2 次追蹤，有 11 位 (84.6%) 維持陽性，其它 2 位轉陰性；而第 1 次陰性目前有 89 位接受第 2 次追蹤時，有 7 位 (7.9%) 轉為陽性，74 位維持陰，8 位變成 indeterminate。在腎移植後組內，第 1 次陽性目前有 11 位接受第 2 次追蹤時，有 8 位 (72.7%) 維持陽性，其它 3 位轉陰性；而第 1 次陰性目前有 22 位接受第 2 次追蹤時，沒有人轉成陽性，21 位維持陰性，1 位轉成 indeterminate。

在兩組的持續陽性的比率，皆大於 7 成，是較過去單純洗腎無腎移植計畫的族群（陽性持續率約 5 成[11]）來得高。

#### E. 近期接受移植的 LTBI 追蹤情形

目前計畫腎移植組已收案的受試者，已有 17 位病患接受腎移植，且於移植完 30 天內有開始追蹤，針對 11 位原始 QFT-GIT 檢測呈陰性者（扣除其中有二位原移植前即呈現 LTBI 陽性以及另 4 位為原來呈現 indeterminate 的不納入），目前已有 10 位接受至少移植後半年以上的 QFT 追蹤，共有二位被發現已轉呈 LTBI 陽性（20%），在平均追蹤 385 天(SD: 163 天) 其中一位是在移植後 2 個月追蹤時即轉陽，另一位是在一年 6 個月追蹤時 QFT-GIT 陽轉。

在比對原來移植計畫組，原來即 QFT-GIT 陰性，且有在持續追蹤者約一年者，共 93 位，平均追蹤期為 326 天(SD: 83 天，與移植組無顯著差異[p=0.416])，其中有 9 位陽性（9.6%），目前與已接受腎臟移植組無顯著差異（p=0.308, by Chi square test）。

#### F. 預防治療的情形

在 2012-2016 年間，本研究團隊輔導 9 位透析腎友，接受潛伏結核感染預防性治療（九個月的每日 isoniazid 使用），其中一位接受



約 3 週治療後，發生肝炎副作用，ALT 大於正常上限的 10 倍，在停藥後追蹤已恢復；另一位發生雙手有麻痛感，後續診斷為 cervical HIVD，與藥物較無相關，目前也已完成治療；另一名接受約 2 個月的治療，有些微無力以及食慾不振，雖抽血無肝功能異常，但病人拒絕後續治療；另一名腎友在治療約 3 個月時，因搬家到中部，且服藥 compliance 較不佳，已無回診而中斷治療；其它 5 位在本團隊建議下，接受 IPT 治療，期間中無明顯副作用發生，目前已完成治療。

自 2017 年 1 月至今的篩檢，有 12 位陽性接受專家門診轉介，其中 11 位腎移植計畫組參加治療 (4 位 9H; 7 位 3HP)，有一位接受 9H 治療組，無副作用發生但自行中斷治療，另一位服用 3HP 的嚴重副作用 (嘔吐，虛弱等症狀) 導致停藥有 1 位，另外在腎移植後組有 5 位接受 9H 治療，目前無嚴重副作用與中斷發生。

整體看來 18 位服用 9H 的病人，有 1 人嚴重肝炎中斷治療 (6%)，1 人神經學副作用，3 人非因副作用而中斷治療 (17%) 皆在移植計畫組而不在移植後組；而服用 3HP 的組別，無故中斷者為 0，發生嚴重副作用致中斷者為 1 人(14%)。

### 目前計畫的發表成果

在 2017 年度的亞太胸腔醫學年會，以 Oral presentation 的型式  
(接受函如附件二) 報導腎移植後族群是 LTBI 感染的高風險群。

#### 4. 討論

此研究針對準備接受或已完成腎臟移植的病人進行潛伏結核感染篩檢及預防性治療的觀察，發現潛伏結核感染的陽性率在接受長期透析並計畫接受腎臟移植的病人為約 10%，相較於在接受腎移植後，潛伏結核感染的陽性率約 21% 來的低，在多變數分析中，是否已接受腎移植也是一個重要會影響 LTBI 陽性的因子。本研究收案的族群，目前已有第 25 位接受潛伏結核感染的預防性治療，其中 18 位接受 9 個月的 isoniazid (5mg/kd/d) 預防性治療，副作用發生 2 位，中斷治療有 4 位 (其中一位因為副作用中斷); 而 7 位服用 3HP 處方的腎移植計畫組，則有一位因嚴重副作用中斷治療。

在過去的文獻，報告在血液透析的腎友當中，用丙型干擾素釋放測試偵測的潛伏結核感染盛行率約在 21 到 40% [15-17]，相較之下，這個研究的潛伏結核感染在計畫腎移植族群的陽性率，是較之前報告的盛行率來得低的。可能的原因，可以是準備要腎臟移植的腎友，年紀較輕，在本研究中平均約為 47-48 歲左右，除此之外，本研究族群也沒有肝硬化、活動性惡性腫瘤等共併症 (underlying co-morbidity)，故可能本身得到結核感染的機會較小。即便如此，約 10% 的潛伏結核盛行率，仍是與家庭接觸者的盛行率 (9-18%) 相似 [18, 19]，更何況其移植後的風險會上升。過去了解，腎移植後得到

潛伏結核感染，不治療者發病率會上升到二年內 6% [9]，IGRA 已將移植後的高風險病人，篩檢出具有 LTBI 的目標族群作 LTBI 治療，雖然此檢測未盡完善，期勉團隊未來可發展新的試劑（如 QFT-G plus）或應該現行的試劑（如 QFT-GIT）的不同閾值或連續監測等方式作為提高 LTBI 專一度（specificity）的 LTBI 診斷，並利用長期追蹤作預後的評量，以期找到真正需要治療的人準確方法。除了診斷並治療潛伏性結核感染之外，得到潛伏結核感染也會由移植前的 10% 上升到移植後到 21%（圖 2），其可能的推測原因包括了移植後的免疫力受到抗排斥藥的抑制而下降、移植需規則性的到醫學中心作追蹤、洗腎加移植後的免疫不全的時間較長等原因，故 LTBI 的預防也相當重要。所以在移植後的族群中，預防結核菌的可能暴露是被建議的，包括減少公共場所的進出、非必要不到結核高盛行醫的旅行、必要時勤帶口罩、或其它改善整體得到 LBTI 的策略。故要能對於腎移植族群，從接受手術前到移植後，作次族群風險管理，減少潛伏結核的感染，並早期預防性治療減少發病。

在這個世代追蹤研究中，六個月的追蹤潛伏結核感染狀態，發現平均有 7.9 % 會有 QFT-GIT 陽轉的現象，意指可能新的潛伏結核感染，這個比例是相較過去一般腎友的 5% 陽轉率是稍微高一些的 [11]，但 6 位陽轉的個案，皆是弱陽性，是代表此族群免疫力較弱的

情形、或是短暫的感染、或是假陽性，目前並不確定其代表的臨床意義，需要後續的追蹤以及臨床觀察研究。

由於長期透析患者多為年齡較高（大於 35 歲），且具有末期腎病變複合症，政府相關單位仍未針對此族群有建議此潛伏性結核感染治療的黃金準則。在本研究過去建議潛伏感染腎友接受預防性治療時，腎友對治療的擔心以及加上台灣對於長期服用藥物的恐懼是顯而可見的，而相關治療的未推廣，常常遇到需要治療但原腎臟科醫師反對而中止或未開始預防治療。不過，目前 9HP 治療的嚴重肝炎副作用發生率，在密切觀察下只有 6%，給予治療團隊與患者很大的鼓舞及信心，而 3HP 治療 9 位經驗之下，目前只有一人發生嚴重嘔吐而中斷治療。未來，除了建議繼續擴大收案完成研究來支持此族群的治療證據外，也提供疾管局的建議推動的資料，將可帶給此結核發病的高風族群更大的保障。

本研究的限制有幾點，在病史以及結核暴露史方面，是經由病歷記載以及口頭詢問的調查，有可能會有低估的情形；而在 6 個月的追蹤，算較短的時間，仍無法推估得到新的潛伏結核感染率的數值；最後，此研究目前的收案尚在進行中，目前報告的分析人數較少，尚無法下肯定的結論。

總結來說，在台灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎

透析且有腎移植計畫的患者，其潛伏結核感染的陽性率約為 10%，而已移植的潛伏結核感染會上升到 21%，移植後的結核發病率在過去的文獻為 6%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。但移植後感染率會上升，6 個月後 LTBI 追蹤由陰性轉陽性的有 7.9%，也建議要作避免感染的風險管理。在過去較擔心的，是台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的肝炎副作用，但目前 pilot 治療 18 位，只有一例肝炎。此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。

## 5. 結論與建議

- 1) 在台灣移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為 10%。
- 2) 腎移植後族群的 LBTI 陽性率上升到 21%，且統計分析中接受移植是 LTBI 陽性的預測因子。
- 3) 此族群 6 個月後 LTBI 追蹤，由陰性轉陽性的有 7.9%，需考慮另外避免結核感染的風險管理。
- 4) 過去較擔心的，是台灣族群對 isoniazid 的治療有較高的肝炎副作用，目前 pilot 治療 18 位，只有一例發生肝炎。此結論需要未來更大規模的治療資料支持。

## 6.計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

針對慢性腎衰竭準備要腎臟移植的族群，是結核病的高風險群，潛伏結核感染的篩檢，是早期診斷並給予預防性治療或對該患者提高警覺的第一步。在台灣一移植中心的腎衰竭族群調查，長期接受洗腎透析且準備腎移植的患者，其潛伏性結核感染的陽性率約為10%，且移植後的LTBI復發病率文獻報導為約6%，故移植前的潛伏性結核感染族群是適合作為預防性治療。但移植後潛伏結核感染率會上升到21%，且6個月後LTBI追蹤，由陰性轉陽性的有7.9%，故也建議要作避免感染的策略管理。在過去較擔心的，是台灣族群對isoniazid的治療有較高的肝炎副作用，目前pilot治療18位，只有一例發生肝炎，但此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。



## 7. 參考文獻

1. Blower SM, McLean AR, Porco TC, Small PM, Hopewell PC, Sanchez MA, Moss AR. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature medicine* 1995; 1: 815-821.
2. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandeveld W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatzis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *The European respiratory journal* 2015; 46: 1563-1576.
3. WHO. Systematic Screening for Active Tuberculosis: Principles and Recommendations. Geneva: World Health Organization 2013.; 2013.
4. Venkata RK, Kumar S, Krishna RP, Kumar SB, Padmanabhan S. Tuberculosis in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007; 67: 217-220.
5. Fang HC, Lee PT, Chen CL, Wu MJ, Chou KJ, Chung HM. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 92-97.
6. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Len O, Carratala J, Cisneros JM, Bou G, Munoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortun J, Moreno A, Gavalda J, Spanish Network for Research in Infectious D. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1657-1665.
7. Li SY, Chen TJ, Chung KW, Tsai LW, Yang WC, Chen JY, Chen TW. Mycobacterium tuberculosis infection of end-stage renal disease patients in Taiwan: a nationwide longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1646-1652.
8. Shu CC, Hsu CL, Wei YF, Lee CY, Liou HH, Wu VC, Yang FJ, Lin HH, Wang JY, Chen JS, Yu CJ, Lee LN. Risk of Tuberculosis Among Patients on Dialysis: The Predictive Value of Serial Interferon-Gamma Release Assay. *Medicine (Baltimore)*

- 2016; 95: e3813.
9. Kim SH, Lee SO, Park JB, Park IA, Park SJ, Yun SC, Jung JH, Kim YH, Kim SC, Choi SH, Jeong JY, Kim YS, Woo JH, Park SK, Park JS, Han DJ. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 1927-1935.
  10. Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, Lugos MD, Hammond AS, Battersby NJ, Owiafe PK, Donkor SD, Antonio M, Ibanga HB, Brookes RH, Aka P, Walton R, Adegbola RA, Hill PC. Interferon-gamma ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 439-445.
  11. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Hsu CL, Pan SC, Wang JY, Wang JT, Yu CJ, Lee LN. Dynamic changes in positive interferon-gamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study. *J Infect* 2013; 67: 529-535.
  12. van den Brande P, van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1705-1708.
  13. Luh K-T, editor. Taiwan guidelines for TB diagnosis and treatment. Taipei: Center for Disease Control, Executive Yuan, Taiwan (R.O.C.) 2011.
  14. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, Pasvol G, Hill AV. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824-828.
  15. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, Saudan P, Janssens JP. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1952-1956.
  16. Lee SS, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Liu YC. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009; 37: 96-102.
  17. Lee SS, Chou KJ, Dou HY, Huang TS, Ni YY, Fang HC, Tsai HC, Sy CL, Chen JK, Wu KS, Wang YH, Lin HH, Chen YS. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1451-1457.
  18. Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A, Schlosser S, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Predictors of persistently positive *Mycobacterium-tuberculosis*-specific interferon-gamma responses in the serial

- testing of health care workers. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 220.
19. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, Reingold AL, Colford JM, Jr., Riley LW, Menzies D. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 349-355.

## 8.圖表

表 1. Baseline clinical characteristics of enrolled dialysis patients or those received renal transplant

Characteristics	Kidney Tx-planned group (n=245)	S/P Kidney Tx group (n=72)	p value*
Age, year	47.7 (13.0)	48.7 (17.0)	0.572
Male sex	144 (59%)	32 (44%)	0.031
BMI	23.4 (4.4)	23.8 (4.1)	0.482
Current smoker	24 (10%)	3 (4%)	0.132
Dialysis age, year	4.8 (5.5)	4.9 (4.2) <sup>#</sup>	0.990
Dialysis mode, HD	145 (60%)	-	
Diabetes mellitus	36 (15%)	5 (7%)	0.085
Prior TB history	5 (2%)	5 (7%)	0.036
TB exposure history	15 (6%)	2(3%)	0.292
Any radiological lesion	71 (29%)	22 (31%)	0.812
BCG scar, absence	8 (4%)	3 (4%)	0.849
Airway symptoms <sup>¶</sup>	77 (31%)	14 (19%)	0.048
Hemoglobin, g/dL	10.9 (1.9)	12.9 (2.3)	<0.001
QFT-GIT, positive	24 (10%)	15 (21%)	0.012

Abbreviation: BCG, Bacillus Calmette–Guérin vaccine; BMI, body mass index; HD, hemodialysis; QFT-GIT, quantiFERON-TB Gold In-tube; S/P, status post; TB, tuberculosis; Tx, transplant

Data were number (%) or mean (standard deviation)

\* Statistical significance between kidney transplant planned group and S/P transplant group.

<sup>#</sup> means the dialysis duration before kidney transplant.

<sup>¶</sup> Indicated chronic cough and shortness of breath.

表 2 . Multivariate logistic regression for LTBI diagnosed by QFT-GIT

Characteristics	Multivariate	
	<i>p</i> value	OR (95% C.I.)
Age, per 1 year increment	0.280	
Gender, male vs. female	0.463	
Diabetes mellitus, presence vs. absence	0.731	
Prior TB history, presence vs. absence	0.003	8.341 (2.065-33.693)
Hemoglobin, per 1 g/dL increment	0.983	
Chronic respiratory symptoms	0.526	
Kidney transplant, received	0.039	2.185 (1.042 – 4.584)

圖 1. The results of QuantiFERON-TB Gold In-tube

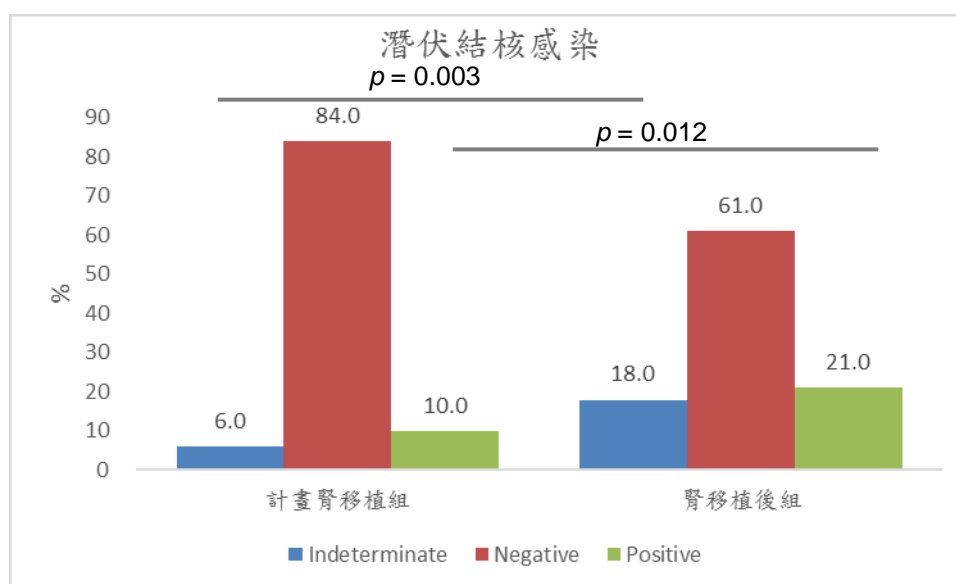
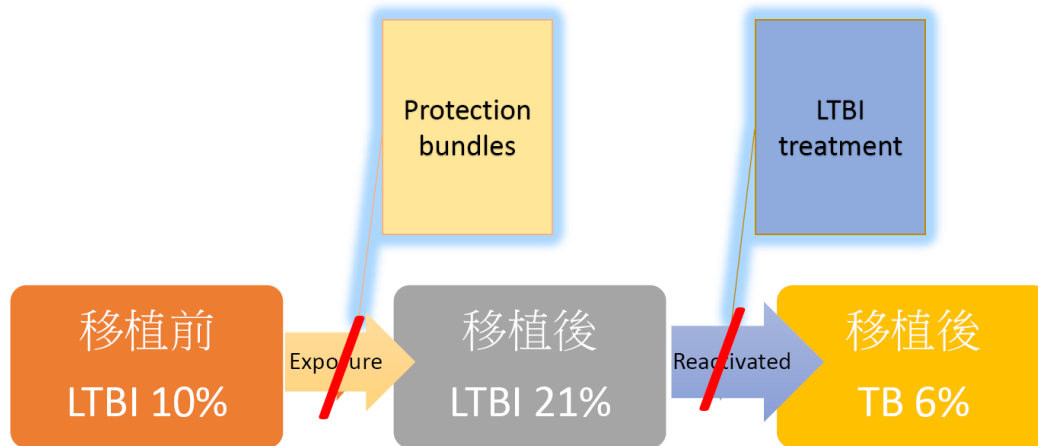


圖 2、在腎移植前後潛伏結核感染(LTBI)以及活動性結核(TB)的發生的情形，以及相對的預防措施。



### 三、附錄

附件一、研究案倫委會持續審查通過函

## 國立臺灣大學醫學院附設醫院D研究倫理委員會

Research Ethics Committee D  
National Taiwan University Hospital  
7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan 100, R.O.C  
Phone: 2312-3456 Fax: 23951950

### 臨床試驗/研究許可書

許可日期：2017年1月26日

倫委會案號：201609062RIND

計畫名稱：以實證研究及風險評分系統強化特殊族群之個案發現與潛伏感染檢查治療。

試驗機構：臺灣大學

部門/計畫主持人：流行病學研究所 林先和副教授

計畫文件版本日期：

計畫書：2016/12/28

中文摘要：2016/9/26

同意書：2017/01/25

上述計畫業經2017年1月13日本院D研究倫理委員會第58次會議審查同意，符合研究倫理規範，並同意免除受試者知情同意。本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。本臨床試驗/研究許可書之有效期限為1年(自2017年1月26日至2018年1月25日止)，計畫主持人須依國內相關法令及本院規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題，並應於到期日至少6週前提出持續審查申請表，本案需經持續審查，方可繼續執行。

主任委員

### Clinical Trial/Research Approval National Taiwan University Hospital

Date of approval: Jan 26, 2017

NTUH-REC No. : 201609062RIND

Title of protocol: Strengthening latent tuberculosis treatment and active case finding in high risk populations: empirical studies and development of risk prediction model.

Trial/Research Institution : National Taiwan University

Department/ Principal Investigator : Graduate Institute of Epidemiology / Associate Professor Hsien-Ho Lin

Version date of documents :

Protocol: 2016/12/28

Chinese Summary/ Synopsis: 2016/9/26

ICF: 2017/01/25

The protocol and the request for the waiver of informed consent have been approved by the 58<sup>th</sup> meeting of Research Ethics Committee D of the National Taiwan University Hospital on Jan 13, 2017. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.

The duration of this approval is one year (from Jan 26, 2017 to Jan 25, 2018). The investigator is required to report Serious Adverse Events and Unanticipated Problems in accordance with the governmental laws and regulations and NTUH requirements and apply for a continuing review not less than six weeks prior to the approval expiration date.

**Daniel Fu-Chang Tsai, M.D.**

Chairman

Research Ethics Committee D

醫學學院  
倫理之章

附件二、2017 亞太胸腔醫學年會口頭報告接受函

(Ref: 128)

For the attention of: Chin-chung Shu

Dear Chin-chung,

On behalf of the Program Committee, I am happy to inform you that your abstract(s), listed below, has been accepted for an **oral presentation** at the **Congress of Asian Pacific Society of Respiriology 2017** to be held at the International Convention Centre, Sydney, from 23 - 26 November 2017.

Your abstract has been accepted for an oral presentation on the basis of the quality of your abstract. If you requested a poster presentation, and would prefer not to present in an oral session, please advise by return email.

### Presentation Details

Title	LATENT TUBERCULOSIS INFECTION INCREASES IN PATIENTS RECEIVING KIDNEY TRANSPLANTATION
Paper Number	66
Presenting Author	Dr Chin-Chung Shu

We will send you the oral presentation guidelines and your presentation times closer to the Congress.

The program overview is available on the [www.apsr2017.com/program](http://www.apsr2017.com/program).

Thank you for your participation in the Congress and we look forward to welcoming you to the **Congress of Asian Pacific Society of Respiriology 2017**.

Kind regards

Christina Kim  
*APSR Congress Abstract Coordinator*

Congress Managers: The Conference Company  
PO Box 90 040, Auckland 1142, New Zealand  
Phone: [+64 9 360 1240](tel:+6493601240), Fax: [+64 9 360 1242](tel:+6493601242)  
Australian free phone: 1800 193405  
Website: <http://www.apsr2017.com>  
Email: [apsr@tcc.co.nz](mailto:apsr@tcc.co.nz)





子計畫三

名稱：建立一般民眾之結核病發病風險預測評分系統

研究報告

執行機構：國立臺灣大學

子計畫主持人：林先和

研究人員：施昀汝

執行期間：2017年01月01日至2017年12月31日

## 一、摘要

### 1. 中文摘要

**研究目的:**目前針對結核病潛伏感染的診斷與治療，世界衛生組織提出一些單一高風險因子作為潛伏感染檢查與投藥的建議高風險族群。本研究目的為結合多項結核病危險因子並建立預測模型，用以篩檢出一般大眾中的高風險族群來進行潛伏感染的診斷和治療。

**研究方法:**本研究利用國民健康訪問調查資料，串連全民健保資料庫以及疾病管制署結核病通報資料庫，隨機將資料分組為模型建立資料組(training set)以及模型驗證資料組(validation set)。在模型建立資料組利用卜瓦松回歸模型來預測一般族群中之結核病發病風險，以向後選取法建立最小 AIC 之預測模型。之後，於模型驗證資料組使用 AUC 和 Calibration 來驗證此預測模式。並利用完整資料庫於 2015 年預測結核病的風險來分析高風險族群之特性。

**主要發現:**納入模型的預測因子為：性別、年齡、抽菸、喝酒、身體質量指數、糖尿病、腎臟病、慢性阻塞性肺病和調查年份，年齡 $\geq 80$  歲者相對於 20-40 歲者有最大的相對發生率(incidence rate ratio)，約為 21.8。在驗證模型資料庫中最小 AIC 模型的 AUC 為 0.72-0.77，另外 calibration 也顯示其模型所預測的發生率和觀察到的發生率呈正向關係。高風險族群中，預測

發生率大於 400(每十萬人)共有 95 人(0.4%)，大於 200(每十萬人)有 477 人(1.1%)，其中以年齡大於 60 歲與男性佔了多數。

**討論與建議:**本研究所建立的預測模型能夠預測個人結核病的發病風險，找到不同危險因子組成的高風險族群，作為之後擴大結核病預防型診斷與治療參考。未來期望能結合本土實證研究和成本效益分析，以利做出最適合目前預防性治療政策及預算的篩檢模式與準則。

**關鍵字:** 結核病、潛伏感染治療、預測模型

## 2. 英文摘要

**Background:** The recent WHO guideline on the management of latent tuberculosis (TB) infection in low incidence settings suggested several high risk groups as the targets for latent TB screening and preventive therapy. However, the low prevalence of these indicators makes it difficult to have a significant impact on the TB epidemic. To assist expansion of the latent TB screening and treatment program, we developed a prediction model for incident TB using information of multiple TB risk factors.

**Methods:** The database from National Health Interview Survey (NHIS) was used along with the National Health Insurance database and the TB registration dataset in Taiwan. The number of participants included in the analysis was 45,230 (No. of TB cases: 234). We randomly split the data into training set and validation set. Poisson regression model was conducted in the training set to calculate the incidence rate ratio of TB risk factors. Final model was selected using backward method based on Akaike information criterion. Area under ROC curve (AUC) and Calibration of the model were performed in the validation set to evaluate the model performance.

**Results:** Risk factors in the finally selected model included gender, age, smoking, alcohol use, crowding, low-income, body mass index, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and the calendar year. AUC of the selected model in validation dataset was 0.72-0.77; calibration showed that the predicted incidence rate and observed incidence rate were positively correlated. In 2015, 0.4% of the population had a predicted incidence rate higher than 400/100,000 per year. The majority of high risk group

were male and 60 % were more than 80 years old.

**Conclusion:** The information could help the public health intervention program to target the high-risk group for a latent TB screening and preventive treatment. Further empirical studies and cost-effectiveness analyses are needed to guide policy making on the most effective and feasible way of screening and treating for latent TB infection the general population.

**Key words:** Tuberculosis, isoniazid preventive therapy, prediction model

## 二、本文

### 1. 前言

結核病目前仍為國內重要法定傳染病之一，自 2006 年起，疾病管制署(當時為疾病管制局)開始推行「結核病十年減半全民動員計畫」，並執行一系列相關的介入措施，包括直接觀察治療、強化接觸者追蹤、推動接觸者潛伏感染治療等。在計畫推行的十年間，國內結核病的發生率結自 2005 年從每 10 萬人口 72.5 例逐年下降至 2013 年之 49 例。然而，台灣的結核病防治仍然面臨嚴峻挑戰。隨著疫情逐漸下降，潛伏感染的再活化(reactivation)占新發個案的比例亦將隨之上升[1]，這表示雖然接觸者追蹤與潛伏感染治療是一項重要的防治策略，但是僅僅聚焦在接觸者，對於未來疫情的整體下降可能貢獻有限。

因此，除了目前採行的被動式個案發現以及接觸者檢查與潛伏感染投藥之外，若要維持甚至加速結核疫情的下降，尚須考慮其他可能有效的介入措施。近年來，高危險族群的潛伏感染治療受到愈來愈多的關注，世界衛生組織(WHO)也針對高危險族群的潛伏感染診斷治療作出建議[2, 3]。就潛伏結核感染的診斷與治療而言，2015 年出版的 WHO 指引，建議在中高收入與低結核病發生(<100/100,000)的國家裡，可針對 HIV、指標個案的近

距離接觸者、接受 anti-TNF 治療者、洗腎患者、移植患者、以及矽肺病的患者，進行潛伏感染的檢查與預防投藥(strong recommendation, low to very low quality of evidence)。然而，這些特定高危險族群的族群盛行率與總人數均低，因此，預期對於疫情的整體影響應該有限。

除了 HIV/AIDS 患者以及洗腎與腎臟移植患者這類的高危險族群之外，在 WHO 的指引中，對於其他中等強度的危險族群例如糖尿病、酗酒，吸菸、與營養不良族群等，並不建議進行常規的潛伏感染檢查與預防投藥(conditional recommendation, very low quality of evidence)[2]。這裡的考量重點之一，是當特定族群的結核病發生率不夠高時，要進行潛伏感染檢查與預防投藥的成本會隨之增加，因此可能不符合成本效益。相對來說，若能結合所有危險因子資訊而做整體評估，也許能找到一般族群民眾當中的高風險族群，例如：同時具有糖尿病與吸菸飲酒之個案，也許風險將顯著上升。

因此，我們將使用具有全國代表性的大型健康調查，建立一般民眾(非接觸者)之結核病發病風險預測系統，此系統將可拿來鎖定具有較高風險的特殊共病族群，在防疫資源有限之時，針對接觸者及極高風險以外的族群，以利進行潛伏結核之檢查與後續預防性治療。

## 2.研究方法

### 研究族群

本子計畫的研究族群為國民健康訪問調查之受訪者。國民健康訪問調查(National Health Interview Survey, NHIS)為國健署與國衛院所舉行的定期性群體健康調查，採取多層隨機抽樣的方式，取得具有全國代表性的樣本。此調查透過面訪的方式，收集受訪者的健康狀態、疾病史、健康行為等資訊。本研究利用 NHIS 2001, 2005, 2009 樣本當中，年齡為 20 歲以上的受訪者進行分析，去除過去有結核病發病記錄、受訪日期及任一預測因子資訊遺失的受訪者後(N=8,310)，本研究納入 45,232 參與者，並透過串檔的方式串連至全民健保資料庫以及疾病管制署結核病通報資料庫(Figure 1)。

### 結核病發病資訊

本研究將 NHIS 資料與疾管署結核病通報資料及死亡檔進行串聯，追蹤參與者的結核病發生情形至 2013/12/31。在追蹤期間發生的所有結核病確診個案都被視為結核病發生個案進行分析。

### 預測因子

潛在預測因子來自 NHIS 問卷之內容及健保資料庫之資訊，包括年齡、性別、教育程度、婚姻、抽菸、喝酒、身體質量指數、糖尿病、就業情形、



住處擁擠程度、家庭收入、慢性腎臟病、慢性阻塞性肺病。其中為計算每筆資料之追蹤時間(person-time)，我們將追蹤開始時間訂為同一調查年度最後一位受訪者接受健康調查的日期以進行保守估計，並計算個案自追蹤起至死亡或追蹤結束的時間，將此資訊當作個人追蹤時間。此外，由於台灣近年結核病年發生率逐漸下降，我們也放入調查年份作為預測因子。

## 統計分析

本預測模型的建立分為模型建立(model construction)與模型驗證(model validation)兩個階段。在模型建立的階段，我們隨機選取半數資料個案當作模型建立資料庫，並使用此資料庫來觀察危險因子與結核病發生風險的關係，其餘半數資料則是用來進行模型驗證。我們使用 Poisson regression model，放入前述的潛在預測因子進行預測因子挑選，利用 backward method 找出 AIC (Akaike Information Criterion)最小的模型作為預測模型。在模型驗證的部分，將利用驗證模型資料庫來進行分析，以 area under the time-dependent ROC curve (AUC)來評估此預測模型在外部族群的預測力，並用校正 (calibration)的方式來估計此模型預測的準確性。最後，為了瞭解此模型在現今台灣結核病疫情中之可能表現，我們使用本研究所有的 NHIS 族群 (N=45,230)，但是設定其接受篩檢時間為 2015 年，來檢查此模型所找出的高風險族群之特性。

### 3.研究結果

研究中納入的受訪者(N=45,230)的基本資料如 Table 1。在平均追蹤 7.9 年間發生的結核病確診個案數為 234 人，活動性結核病的年發生率為 65.8(每十萬人)。年紀在 20-39 歲的受訪者相對較多(44.6%)，吸菸與喝酒的比例分別為 24.5% 以及 14.0%，受訪者平均身體質量指數(BMI)為 23.6 kg/m<sup>2</sup>。

在 Poission regression model 中，利用模型建立資料組(training set)所找出的 AIC 最小的迴歸模型，最後納入的預測因子包括性別、年齡、抽菸、喝酒、身體質量指數、糖尿病、腎臟病、慢性阻塞性肺病、以及調查年份(Table 2)。其中以年紀大於等於 80 歲的相對發生率(incidence rate ratio)為最大約 21.8 倍，身體質量指數則是每上升 1kg/m<sup>2</sup>，相對發生率會變為 0.9 倍(Table 2)。

在模型的預測表現上，Figure 2 為最小 AIC 的預測模型以及納入全部潛在預測因子的全模型在不同資料組(training and validation datasets)中追蹤 3、6、9、11 年的 time-dependent ROC 曲線。整體來說最小 AIC 的預測模型與全模型的 AUC 差別不大，在模型驗證資料組(validation set)中最小 AIC 模型 3 年的 AUC 約為 0.72，11 年的 AUC 約為 0.77，表示此預測模型之鑑別力

(discrimination)尚可。

此外，就 calibration 而言，按照預測機率的十分位(decile)分組在驗證模型資料組(validation set)中的實際所觀察到的結核病發病風險，與預測之風險大致呈現正比，但是因為個案數目不多(validation set 中僅有 118 位結核病個案發生)，所以預測與觀察之風險並未完全落在 45 度角之對角線上 (Figure 3)。在預測發生率最高前 10% 的組別中，預測的結核病年發生率 (predicted incidence rate) 為每十萬人 339，而觀察到的結核病年發生率 (observed incidence rate) 為每十萬人 262 (95% CI: 193-348)。

在模型所預測的高風險族群特性分析上，我們將本資料中的所有人口 (N=45,230) 在 2015 年的結核病發病風險進行預測，其中預測結核病年發生率大於 400 (每十萬人) 的共有 95 人，占總人數的 0.4%，這些高風險族群以男性與高年齡 (大於 60 歲) 族群為主，且有高比例的共病與高風險生活型態 (Table 3)。若將年發生率的切點降低到每十萬人口大於 200，則共有 477 人，占總人數的 1.1% (Table 3)。

#### 4. 討論

在低度到中度背景發生率的情形 (如台灣)，若單獨只有某一個危險因子，

將不足以合理化進行潛伏感染的篩檢與治療。本研究利用本土資料的世代研究設計，找出符合本地疫情的結核病發病風險預測模式。期望能在非接觸者的一般民眾當中，找到最適合進行潛伏感染篩檢與治療的族群。本研究選出的結核病發病預測模型中，納入的預測因子為性別、年齡、抽菸、喝酒、身體質量指數、糖尿病、住處擁擠程度、家庭收入、慢性腎臟病、慢性阻塞性肺病和調查年份。這顯示在一般族群中，結核病的發病風險會受到多重因子的影響，除了最重要的預測因子——年齡之外，其他危險因子的相對風險大多落在 1 到 3 之間，屬於中等程度的危險因子。

關於一般民眾之結核病發病風險預測，目前最常使用的為 McGill 大學的 Menzies et al. 等所開發的線上結核病發病風險預測平台[4]。該平台結合了潛伏結核感染測驗的結果，以及各種結核病危險因子所帶來的發病風險，推估個人每年發生活動性結核病的年發生率，以及罹患活動性結核病的終生發病率。該平台方便使用，並且整合了多項文獻中的結核病危險因子資訊，包括身體質量指數過低( $\leq 20\text{kg/m}^2$ )、愛滋病感染、糖尿病、矽肺病、頭頸部癌症、近期結核病感染、四歲以前曾感染結核病、抽菸(>1 包/天)和胸部 X 光異常等等。然而，此平台使用之基礎風險值(baseline annual rate of TB, 假設危險因子都不存在的族群)是來自一個 1970 年代在美國海軍所進行的四年追蹤世代研究。該研究不論是族群或是年代都於現今的台灣相差甚遠，

因此無法直接套用在本土防疫政策應用上。此外，該平台之相關文獻發表時間為 2008 年或是更早，其中使用的結核病的危險因子相對風險，在過去幾年來均有所更新，因此使用舊有文獻不見得能反映目前最新實證。舉例來說，在 McGill 預測模型中，年齡並不會影響結核病年發生率的推估(僅會影響終生發生率)。但是許多本土資料與本研究之預測模型，都顯示年齡愈高為結核病發病之危險因子(即使將不同年齡層的潛伏感染盛行率的影響也考慮進去)。更重要的是，此風險預測模式並未經過真實資料之驗證，因此其結果之可信度以及是否適用於現實生活(real-life)中的防疫政策，有待進一步證實。

Chan et al 曾建立兒童結核病接觸者發病風險的預測評分系統，此研究利用台灣及管署 2008 及 2009 年結核病個案之接觸者資料，以年齡、BCG 疫苗接種情況、結核菌素測驗結果等等資訊做為預測變項，建立預測模型，並轉換成分數後分別計算各分數的結核病發病風險[5]。此評分系統可用於找出發病風險較高的接觸者兒童，優先給予預防性投藥。

在本研究中，由驗證模型資料組(validation set)當中的 calibration 結果來看，我們開發的預測模型所找到的高風險族群，的確是本研究族群中的高風險個案，且實際觀察到的發生率與預測的發生率接近。若是針對 2015 年

的推估結核病發生率，採用結核病年發生率大於 400(每十萬人)當作切點，則總人口中約有 0.4%的族群會符合此一條件。由於研究人數限制，本研究無法針對更高的結核病年發生率切點進行分析(人數過少)。此外，符合更高發生率切點的族群對於整體疫情的貢獻也可能非常有限。如何善用潛伏感染診斷(例如 IGRA)，來針對風險預測模型所找到的高風險族群作進一步篩檢，進而改進潛伏感染治療的 NNT(number needed to treat)，同時考量潛伏感染篩檢與治療的成本與預期效益，將是下一階段研究的重點。

本研究預測模型的 AUC 僅為中等程度左右，這表示特異性最高的高風險族群，其實只佔所有活動性結核病疾病負擔的一小部份(敏感性過低)。也就是說，多數的活動性結核病疾病負擔是來自於中低風險，但是人口數眾多的族群。因此，除了利用現有的結核病危險因子資訊幫助標定高風險族群，若欲加速中低結核發生率國家(如台灣)結核病疫情的下降，找到新的且更有預測力的危險因子，例如新的(且價格上可以負擔的)生物標記，將會是重要的一個環節。

展望未來，若是考慮將潛伏感染診斷與治療擴大到近距離接觸者之外之高風險族群，除了 WHO 指引中提到的特定高風險族群包括 HIV、接受 anti-TNF 治療者、洗腎患者、移植患者、以及矽肺病患者之外[3]，可以考

慮由此風險預測模式所找到的高風險族群。至於在不同高風險族群中進行潛伏感染診斷與治療的可能成本與預期效益，則需要結合本土實證研究與成本效益分析，以在有限的成本下找出最多能夠接受治療的個案，才能夠更加速結核病的終結。

## 5. 參考文獻

1. Blower, S.M., et al., *The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics*. Nat Med, 1995. 1(8): p. 815-21.
2. WHO. Global TB Programme. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva: WHO, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01).
3. GETAHUN, Haileyesus, et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. European Respiratory Journal, 2015, ERJ-01245-2015.
4. Menzies, et al. *Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results*. Int J Tuberc Lung Dis 2008l; 12:498-505.
5. Chan, P.C., et al., *Risk for tuberculosis in child contacts. Development and validation of a predictive score*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(2): p. 203-13.



## 6.圖表

Table1. Baseline characteristics of participants in NHIS.  
Numbers are count (%) unless otherwise specified.

	N=45,230 (%)
Age in years	
20-39	20,176 (44.6)
40-59	17,317 (38.3)
60-79	6842 (15.1)
80+	895 (2.0)
Female	22726 (50.3)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	23.6 (5.9)
Education	
College and above	13,631 (30.1)
High school	20,593 (45.5)
Junior high school and below	11,006 (24.3)
Marital status	
Married/Cohabit	30,974 (68.5)
Single	10,615 (23.5)
Widow/Divorce/Separation	3,641 (8.1)
Employed	29,228 (64.6)
Low income	9,927 (22.0)
Crowding	3,349 (7.4)
Smoking	11,084 (24.5)
Alcohol use	6,327 (14.0)
Diabetes mellitus	2,663 (5.9)
Chronic obstructive pulmonary disease	196 (0.43)
Chronic kidney disease	647 (1.43)

\*Employed: Currently employed

Low income: Household income lower than 30,000 NTD in the past one year

Crowding : More than 7 people living together in one house

Smoking: Has smoked an accumulated lifetime total of more than 5 standard packs and has smoked within the last month

Alcohol use: Has consumed alcohol at least once per week

Table 2. Coefficients and Incidence Rate Ratio (IRR) of predictors in selected model.

	Beta Coefficient	Incidence Rate Ratio (IRR)
Male	0.58	1.8 (1.1, 2.8)
Smoke	0.47	1.6 (1.0, 2.5)
Alcohol	1.00	2.7 (1.8, 4.2)
40= $\leq$ Age $\leq$ 60	0.48	1.6 (0.9, 2.9)
60= $\leq$ Age $\leq$ 80	2.16	8.7 (5.2, 14.5)
Age $\geq$ 80	3.08	21.8 (10.4, 45.5)
Diabetes mellitus	0.51	1.7 (1.0, 2.9)
Body mass index	-0.12	0.9 (0.9, 0.9)
Chronic kidney disease	1.57	4.8 (1.5, 15.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	0.67	2.0 (0.9, 4.1)
Year*	-238.27	0.0 (0.0, 0.0)

\*Natural log of survey year

Table 3. Characteristics of high risk group in the total population (N=45230). Numbers are count (%) unless otherwise specified.

	*IR>400/100,000 N=95	IR>300/100,000 N=187	IR>200/100,000 N=477
Female	9 (9.5%)	16 (8.6%)	43 (9.0%)
Age			
20-59	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.4%)
60-79	38 (40%)	16 (8.6%)	284 (59.5%)
80+	57 (60%)	171 (91.4%)	191 (40.0%)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (sd)	20.3 (3.0)	20.4 (2.9)	20.9 (2.7)
Follow-up year, mean(sd)	5.1 (3.4)	5.4 (3.5)	5.8 (3.5)
Low-income	44 (46.3%)	88 (47.1%)	244 (51.2%)
Crowding	4 (4.2%)	28 (15.0%)	31 (6.5%)
Smoking	40 (42.1%)	91 (48.7%)	262 (54.9%)
Alcohol	52 (54.7%)	103 (55.1%)	268 (56.2%)
Diabetes mellitus	35 (36.8%)	64 (34.2%)	130 (27.3%)
Chronic kidney disease	35 (36.8%)	48 (25.7%)	74 (15.5%)
Chronic obstructive pulmonary disease	36 (37.9%)	59 (31.6%)	104 (21.8%)

\*Predicted incidence rate (IR) in 2015

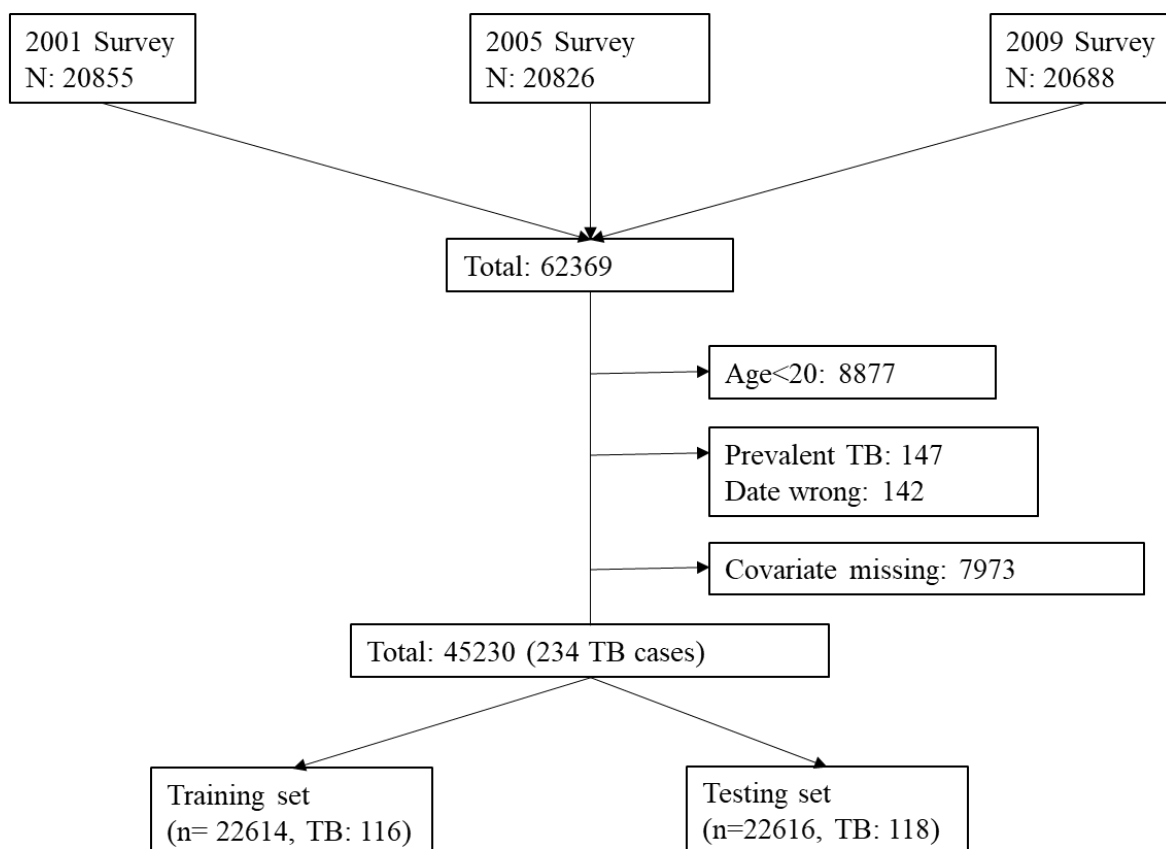


Figure 1. Flow diagram of inclusion and exclusion of study participants.

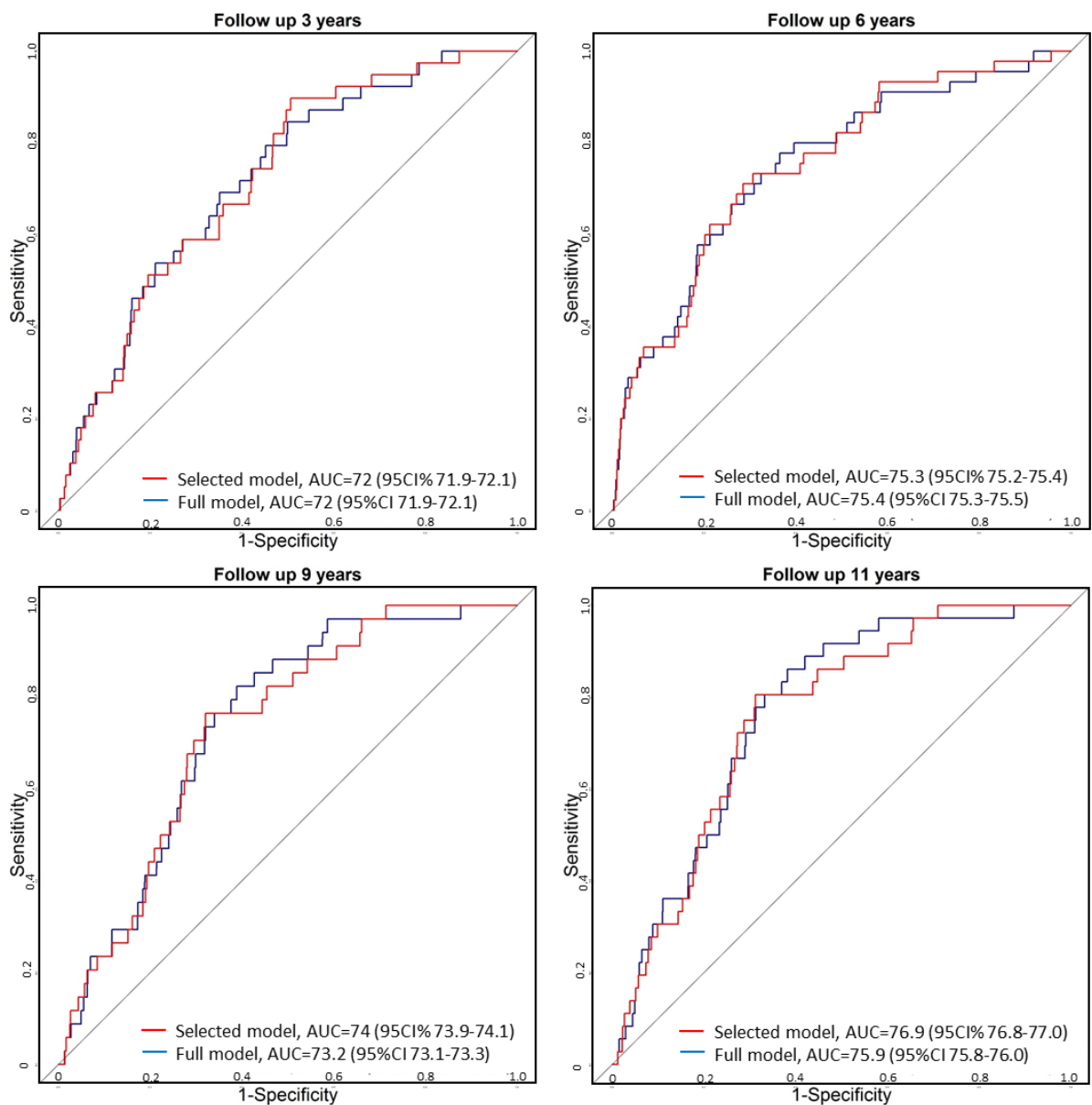


Figure 2. Time dependent ROC curve of selected prediction model and the prediction model including all predictors in validation dataset.

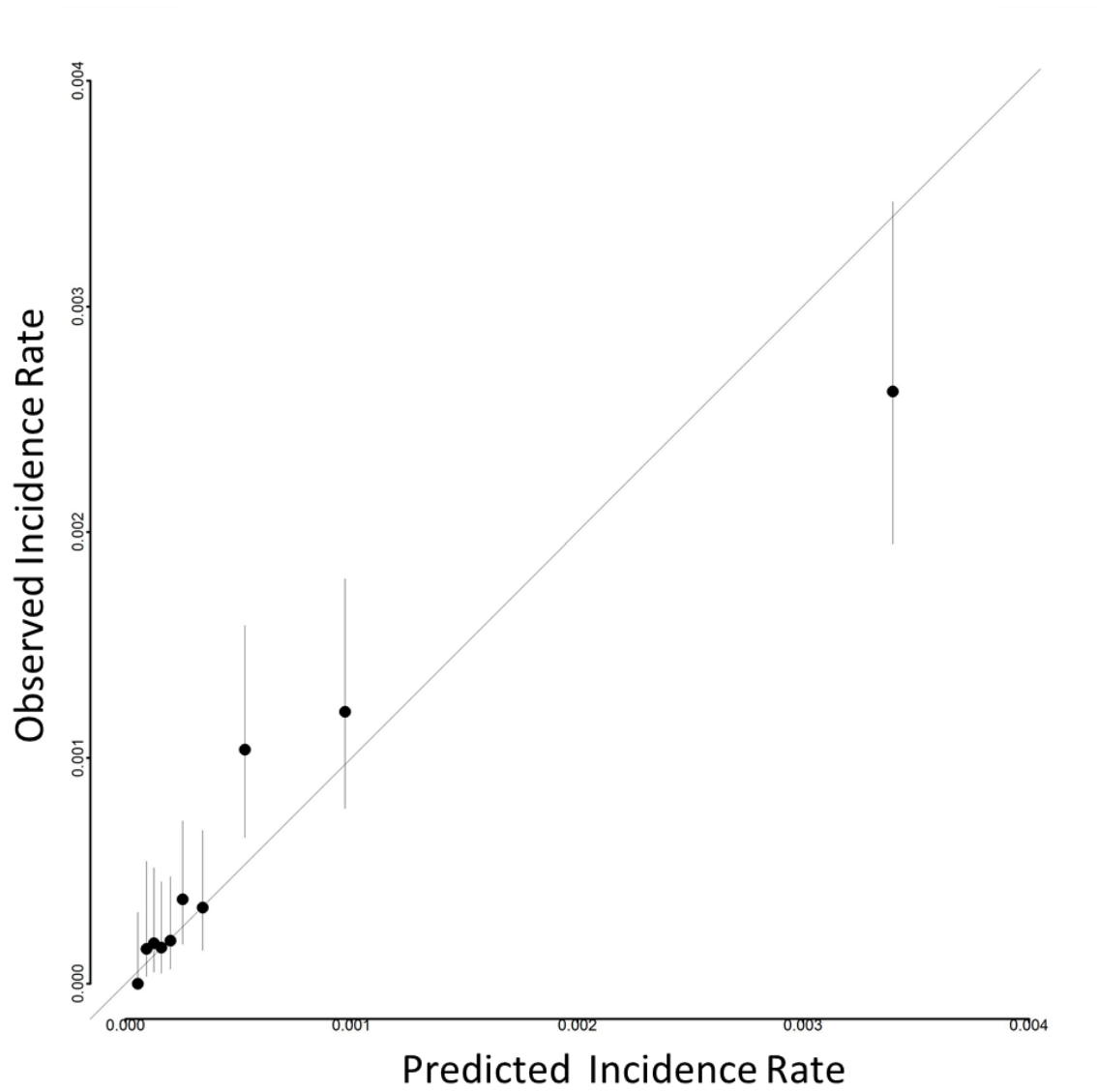


Figure 3. Calibration plot in validation dataset.