

計畫編號：MOHW110-CDC-C-315-122110

衛生福利部疾病管制署 110 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

110 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：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：110 年 1 月 1 日至 110 年 12 月 31 日

目錄

中文摘要.....	3
英文摘要.....	5
壹、 前言.....	8
貳、 材料與方法.....	11
參、 結果.....	14
肆、 討論.....	36
伍、 結論及建議.....	40
陸、 重要研究成果及具體建議.....	44
柒、 參考文獻.....	47

摘要

關鍵詞：抗藥性結核病、治療成效、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)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。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)。在台灣，十多年來對培養陽性的結核病個案進行抗藥檢驗，而社區都治(Directly Observed Treatment Short-Course, DOTS)的實施也提高了結核病個案的治療順從性和治療成功率。本研究的目的是分析台灣結核病的歷年抗藥趨勢，特別是針對 INH 抗藥(Hr-TB)個案之處方及預後等進行進一步的分析，以評估目前的建議處方治療對於病人癒後的影響和結核病控制的成效提供重要的參考數據。

2010-2018 年期間通報且有 MTBc 培養陽性及藥敏檢測的 TB 確診個案，共計有新病人 76,254 人次及復發 2,486 人次。新病人和復發個案的整體 HrRs 比例分別為 7.7%和 8.9%。而對 INH 單一抗藥的比例，在兩族群逐年皆有下降的趨勢，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, $p=0.008$)。未用 FQ 組治療失敗新增 RMP 抗藥的比例顯著高於使用 FQ 組 (1.2% vs 0.4%, $p=0.022$)，而未用 FQ 組的完治後一年內復發比例有高於使用 FQ 組 (0.5% vs 0.1%, $p=0.096$)的趨勢。

關於 Hr-TB 治療預後分析，本研究排除 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 及在開始治療 120 天後才加入 Fluoroquinolone (FQ)類藥物的個案，我們發現與 favorable outcomes 相關的因素包括：使用 FQ 類藥物(aOR=3.44, 95% CI: 2.56-4.63)、年紀較輕(0-29 歲: aOR=2.86, 95% CI: 0.96-8.48、30-59 歲: aOR=2.74, 95% CI: 1.99-3.77)、對 EMB 敏感(aOR=3.56, 95% CI: 2.21-5.74)、初查塗片陰性(aOR=1.28, 95% CI: 1.00-1.63)、PZA 使用天數較多(aOR=1.34/

每增加 30 天, 95% CI: 1.28-1.39)、使用其他二線藥物(針劑、FQ 及 TBN 類藥物以外之二線藥, aOR=2.51, 95% CI: 1.08-5.84)、未使用類固醇(aOR=1.75, 95% CI: 1.36-2.26)、未合併有癌症(aOR=2.26, 95% CI: 1.66-3.07)及非 HIV 感染者(aOR=6.24, 95% CI: 1.46-26.66)。在無法完整使用 PZA 的次族群分析中, 使用 FQ 類藥物、未滿 70 歲、初查塗片陰性、PZA 使用天數較多、未使用類固醇、未合併有癌症及未合併有慢性肝病仍與 favorable outcomes 顯著相關。因此含 FQ 類藥物的處方與 Hr-TB 的良好治療結果相關, 在我國根據 WHO 建議更新 Hr-TB 治療指引後, 持續監測 FQ 抗藥性將有助於臨床照護。

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

我國自 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, 2011 年新增 Rifampicin 單一抗藥者為收案對象, 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%, 我們的研究旨在監測完成治療的 RR/MDR-TB 個案的復發率和探討可能的危險因子。

於 2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個案總計 1,936 人次, 隨訪時間中位數為 83.7 人月 (IQR: 44.1-125.1), 共計有 57 人次復發, 復發發生率為 0.35 人次/每千人月, RR-TB 和 MDR-TB 個案的復發率相似 (MDR: 0.35 人次/每千人月, RR: 0.34 人次/每千人月, $p=0.741$ by log-rank test)。復發的 57 人次中, 29 人次(85.3%)復發病程菌株基因型別與前次相同、5 人次(14.7%)不同。在復發與未復發兩組中, 將可能的危險因子放入回歸模式校正, 發現以對 FQ 類藥物抗藥(aHR=2.68, 95% CI: 1.23-5.83)及未納入 TMTC 團隊治療且未接受 DOTs 監測服藥(aHR=4.98, 95% CI: 2.22-11.17)之 DR-TB 完治個案, 較易發生復發。若以 FQ 抗藥情形分組, 調整是否為再治個案及 TMTC 加入情形, 看追蹤 60 個月的累積復發比例, 我們發現 FQ 敏感和藥敏不明的兩組接近且低於 FQ 抗藥組 ($p<0.001$), 因此實務上建議可加強非 FQ 抗藥個案之完治後兩年內的臨床追蹤, 及 FQ 抗藥個案完治後五年內的追蹤以早期偵測是否復發。

Abstract

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

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

Isoniazid (INH) 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 its treatment outcomes. We further investigated the risk factors associated with outcomes of Hr-TB to provide consolidated evidence for treatment regimen of choice.

We conducted a retrospective cohort analysis to enroll new and relapse TB cases with bacteriological evidence from TB registry during 2010 to 2018. The proportion of INH 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. To explore the factors associated with treatment outcomes of Hr-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. We further use the Hr-TB cohort to cross-link with the claims database of national health insurance (NHI) to investigate the associated factors with favorable outcomes by using propensity score matching case-control methods. 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 Hr-TB rate was 7.7% and 8.9% respectively in new and relapse patients. We noted the Hr-TB 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, $p=0.038$). The overall one-year relapse rate in HrRs TB patients with and without FQ use was 0.1% vs 0.5% respectively. The acquired rifampin resistance was 1.2% in Hr-TB patients without FQ use, which is significantly higher than those with FQ use (1.2% vs. 0.4%, $p=0.022$).

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. We found that using FQs (aOR=3.44, 95% CI: 2.56-4.63), younger age (0-29 years: aOR=2.86, 95% CI: 0.96-8.48 · 30-59 years: aOR=2.74, 95% CI: 1.99-3.77), susceptible to EMB (aOR=3.56, 95% CI: 2.21-5.74), more days in using PZA(aOR=1.34 per additional 30 days, 95% CI: 1.28-1.39), smear negative (aOR=1.28, 95% CI: 1.00-1.63), using second line drugs except for second line injectables and TBN (aOR=2.51, 95% CI: 1.08-5.84), not using steroids (aOR=1.75, 95% CI: 1.36-2.26) · not having cancer (aOR=2.26, 95% CI: 1.66-3.07), and non-HIV coinfection (aOR=6.24, 95% CI: 1.46-26.66) 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, smear negative, not using steroids, not having cancer, and not having chronic liver disease remained significantly associated with favorable outcomes.

Fluoroquinolone containing regimen was associated with favorable treatment outcomes on Hr-TB. Continuous surveillance of FQ resistance and monitoring treatment outcomes would help clinical management after national guidelines updated Hr-TB treatment in line with WHO recommendation.

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)" was established to provide patient-centered care for MDR-TB patients. Since 2011, rifampin-resistant tuberculosis (RR-TB) patients had also been eligible for enrolling into TMTC. Compared to the treatment success of 51.2% before TMTC was established, the 36-month treatment

success has significantly increased to 82%. Our study aims to evaluate recurrence rate of RR/MDR-TB patients after 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 September 16th, 2021 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 analyzed the associated factors with recurrence by using the RR/MDR-TB cohort followed till July 2020 to cross-linked with the claims database of national health insurance (NHI) to estimate the odds ratio and 95% CI with logistic regression model after adjusting patients' underlying comorbidities.

We identified 1,936 RR/MDR-TB patients who had completed treatment from January 1st, 2002 to December 31, 2019. The median follow-up time was 83.7 (IQR 44.1 - 125.1) person-months. We found 57 recurrent episodes and the recurrent rate was 0.35 cases per 1000 person-month. The recurrent rate between RR-TB and MDR-TB patients were similar (MDR : 0.35 cases per 1000 person-month · RR : 0.34 cases per 1000 person-month, $p=0.741$ by log-rank test). Among 57 recurrent patients, twenty-eight (85.3%) patients had the same genotyping paired mycobacterial isolates by using MIRU-VNTR, five (14.7%) 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 (13.8%) patients developed acquired second line drug (SLD) resistance among the paired same genotyping patients. The associated factors with recurrence after adjusting gender, age group, resistance patterns of RR or MDR, FQ resistance, patient classification, TMTC care or not, and underlying disease of diabetes, using immunosuppression agents, we found that RR/MDR-TB patients with FQ resistance (aOR 2.68, 95% CI: 1.23-5.83), not enrolled into TMTC care system, and not received DOTs service (aOR 4.98, 95% CI: 2.22 - 11.17) in the previous episode were more likely to develop recurrence after treatment completion.

In conclusion, the adjusted KM curve shows the 60-month cumulative recurrence probability of patients with FQ resistance was significantly higher than those without FQ resistance and unknown DST of FQ; therefore, we recommend that 2-year-follow-up for patients without FQ resistance and 5-year- follow-up for FQ-resistant patients in order to early detect recurrence .

壹、前言

結核病雖已有有效的抗結核藥物治療，但仍是全球公共衛生的重大挑戰，依照世界衛生組織估計，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，給予個案完整且持續之照護。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。

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 Streptomycin (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. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- (1) 結核病個案的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料(如姓名、病歷號碼等)也將予以刪除或轉換。
- (2) 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- (3) 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增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增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

目標一之一：結核病個案抗藥流行趨勢

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(依照 WHO 定義: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，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，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, $p=0.241$)。而對 INH 單一抗藥的比例，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, $p=0.008$)。

表 1、依病人分類看本國籍個案歷年抗藥趨勢

(a) 新病人

year	all S		HrRs		RrRs		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
total	65278	85.6	5896	7.7	403	0.5	757	1.0	3920	5.1	76254
<i>P</i> for Trend		0.241		0.008		0.811		0.508		0.254	

(b) 復發

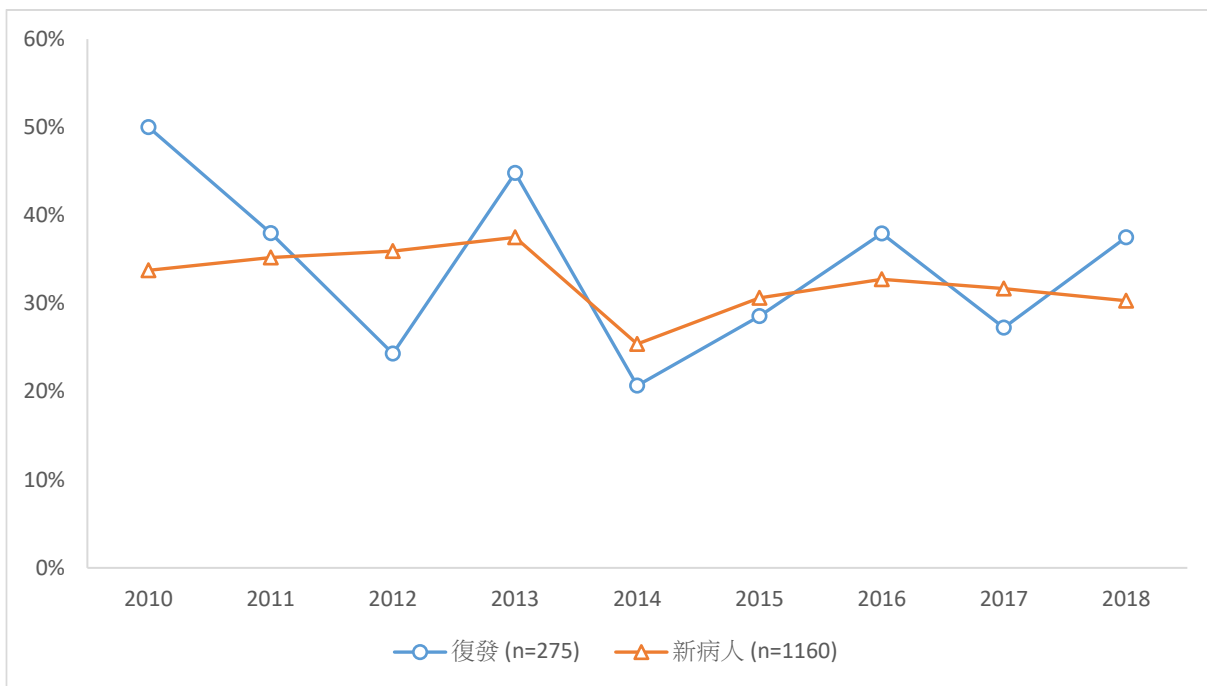
year	all S		HrRs		RrHs		MDR		other		total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
2010	286	73.2	43	11.0	8	2.1	34	8.7	20	5.1	391
2011	275	72.2	39	10.2	14	3.7	36	9.5	17	4.5	381
2012	217	74.6	21	7.2	11	3.8	26	8.9	16	5.5	291
2013	214	77.3	25	9.0	7	2.5	22	7.9	9	3.3	277
2014	179	71.3	28	11.2	12	4.8	17	6.8	15	6.0	251
2015	207	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
total	1873	75.3	220	8.9	77	3.1	198	8.0	118	4.8	2486
<i>P</i>for Trend		0.013		0.038		0.980		0.124		0.750	

Abbreviations: H: isoniazid; R: rifampin; E: ethambutol; SM: streptomycin; HrRs: Isoniazid resistant but rifampin susceptible.

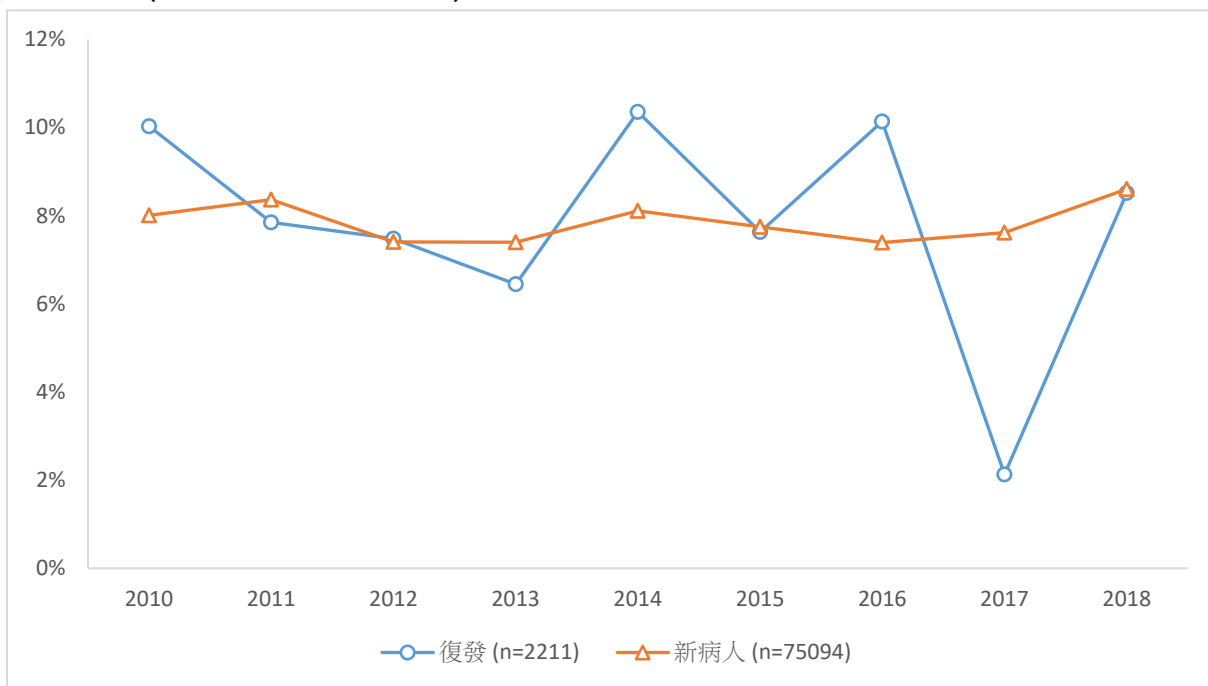
過去會使用再治處方(HREZ+SM)來治療復發個案，待得知詳細的一線藥敏結果後再依據藥敏結果調整處方，但由於復發個案 INH 抗藥的比例可能較新病人高，且目前政策上針對復發個案可使用 Xpert 分子快篩來提早知道 Rifampin (RMP)抗藥的情況，所以對於再治處方(HREZ+SM)在台灣的使用方向須進一步討論，於是我們新增分析 RMP 與 SM 歷年合併抗藥情形(圖 1)。我們發現整體 RMP 抗藥個案(包含 RrHs、MDR)中合併 SM 抗藥比例為 33.2% (新病人和復發各為 32.7%及 35.3%, $p=0.411$)，整體 RMP 敏感個案(包含 all S、HrRs、others 包含 HsRsErSMs, HsRsEsSMr, HsRsErSMr)SM 抗藥比例為 7.9% (新病人和復發相近各為 7.9%及 8.0%, $p=0.780$)。由於復發的個案數較少，歷年的 SM 抗藥比例變化較大(圖 1)。但如果 RMP 敏感的個案進一步去看，其中 HrRs 的個案合併 SM 抗藥的比例則高達 38.2%。

圖 1、依 RMP 抗藥情形看本國籍個案 2010-2018 歷年 SM 抗藥比例

(a) RMP 抗藥 (包含 RrHs、MDR)



(b) RMP 敏感 (包含 all S、HrRs、other)

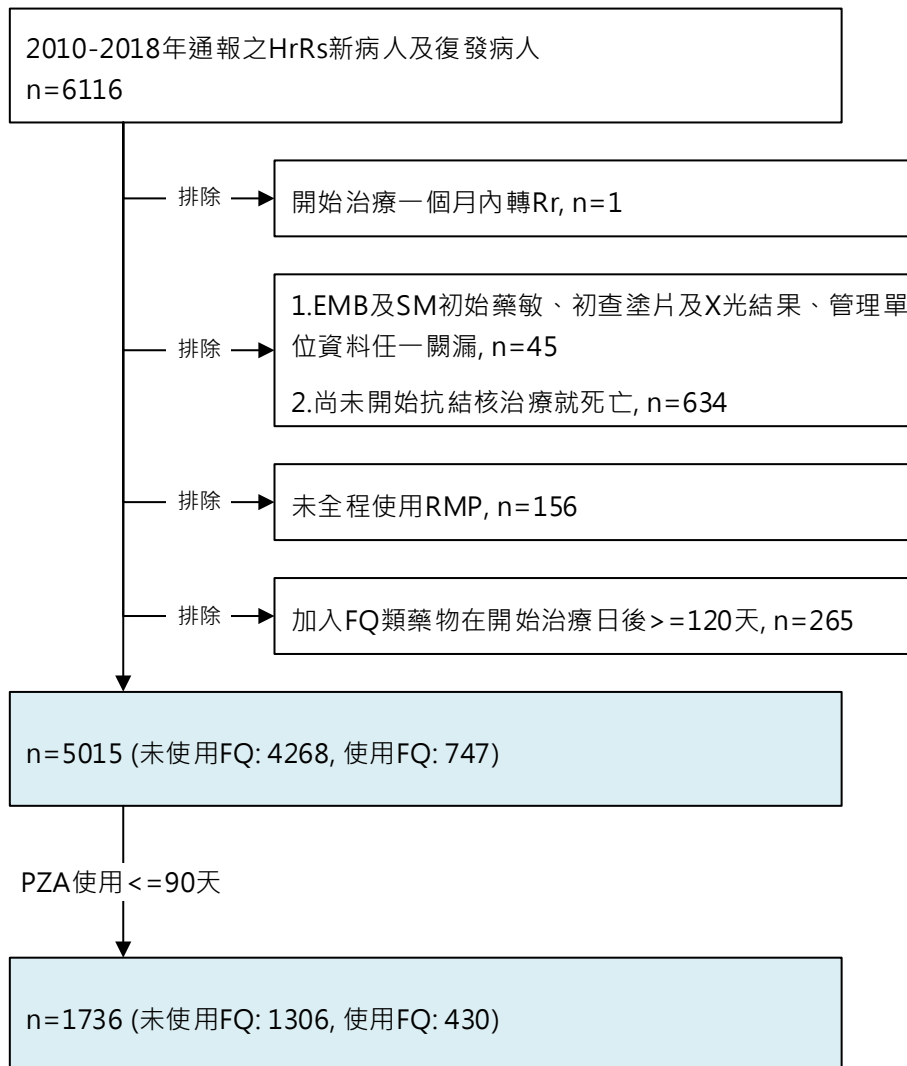


Abbreviations: R: rifampin; HrRs: Isoniazid resistant but rifampin susceptible.

目標一之二：共病與處方對於 Hr-TB 個案預後之影響因子探討

關於 Hr-TB 治療預後分析，本研究排除 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 120 天後才加入 Fluoroquinolone (FQ)類藥物之 Hr-TB 個案，最後總計 5,015 人次納入分析(圖 2)。為了進一步探討無法使用 PZA 的病人若使用 FQ 是否影響預後，我們也進行 PZA 使用時間在 90 天內的 Hr-TB 個案做次族群分析。

圖 2、HrRs 個案收案流程



在原始的 HrRs 共計 5,015 位個案的人口學及臨床特徵分布上(表 2)，使用 FQ 組相較於未用 FQ 組有較高比例為 60 歲以上年齡層、較高比例對 EMB/SM 抗藥、較高比例在醫學中心層級之院所接受治療照護、有較長的治療期程、較少使用 PZA 且較多使用 SM 與其他二線藥物。整體來說未用 FQ 組治療失敗新增 RMP 抗藥的比例顯著高於使用 FQ 組 (1.2% vs 0.4%, $p=0.022$)，而未用 FQ 組的完治後一年內復發比例高於使用 FQ 組 (0.5% vs 0.1%, $p=0.096$)。由於本研究為觀察性研究而非臨床試驗，因此我們使用 Propensity Score Matching (PSM)進一步調整可能的干擾因子，因此將 HrRs 個案原始 5,015 位個案攜入統計處勾稽健保資料庫相關共病方面(糖尿病、洗腎、類風溼性關節炎、器官/骨髓移植術後、自體免疫性疾病、使用免疫抑制劑、使用類固醇、使用 TNF- α blocker、癌症、塵肺症、慢性肝病、曾進行腸胃手術、先天免疫不全及 HIV)，接續 PSM 使用的變項包含：年齡層、初痰 EMB/SM 抗藥、照護院所層級別及使用類固醇或有自體免疫性疾病，在使用及未用 FQ 兩組以 1:2 選取方式，經 PSM 選取後的研究對象其人口學及臨床因子分布如表 2，人口學和共病的分布可使得 FQ 使用和未使用兩組之間的差異較不顯著。

參照世界衛生組織的定義，我們將完成治療、治療期間未發生失落/失敗/死亡、及加上完成抗結核藥物治療後一年內未發生復發，均定義為 favorable outcomes，將 PSM 校正後選取的 FQ 使用和未使用進行 case-control study，經多變項分析調整性別及年齡層後發現與 favorable outcomes 相關的因素包括：使用 FQ 類藥物(aOR=3.44, 95% CI: 2.56-4.63)、年紀較輕(0-29 歲: aOR=2.86, 95% CI: 0.96-8.48、30-59 歲: aOR=2.74, 95% CI: 1.99-3.77)、對 EMB 敏感(aOR=3.56, 95% CI: 2.21-5.74)、初查塗片陰性(aOR=1.28, 95% CI: 1.00-1.63)、PZA 使用天數較多(aOR=1.34/每增加 30 天, 95% CI: 1.28-1.39)、使用其他二線藥物(針劑、FQ 及 TBN 類藥物以外之二線藥, aOR=2.51, 95% CI: 1.08-5.84)、未使用類固醇(aOR=1.75, 95% CI: 1.36-2.26)、未合併有癌症(aOR=2.26, 95% CI: 1.66-3.07)及非 HIV 感染者(aOR=6.24, 95% CI: 1.46-26.66)(表 3a)。我們也作了 sensitivity analysis，若只看開始治療

日後 90 天內加入 FQ 類藥物之 Hr-TB 個案，總計有 4,856 人次納入次族群分析，將 PSM 校正後選取的 FQ 使用和未使用進行 case-control study，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(表 S1)：使用 FQ 類藥物(aOR=3.16, 95% CI: 2.13-4.68)、年紀較輕(0-29 歲: aOR=0.87, 95% CI: 0.28-2.67、30-59 歲: aOR=2.42, 95% CI: 1.56-3.76)、對 EMB 敏感(aOR=4.16, 95% CI: 2.36-7.30)、PZA 使用天數較多(aOR=1.30/每增加 30 天, 95% CI: 1.23-1.38)、使用 SM(aOR=0.51, 95% CI: 0.28-0.91)、使用其他二線藥物(針劑、FQ 及 TBN 類藥物以外之二線藥，aOR=2.95, 95% CI: 1.18-7.36)、未使用類固醇(aOR=1.88, 95% CI: 1.32-2.68)、未合併有癌症(aOR=2.69, 95% CI: 1.77-4.10)及非 HIV 感染者(aOR=8.67, 95% CI: 1.47-51.26)。

為了進一步探討無法使用 PZA 的 Hr-TB 病人若使用 FQ (自開始抗結核治療日起 120 天內使用 FQ)是否影響預後，我們將整個療程 PZA 用藥時間在 90 天(含)以下的 Hr-TB 個案，總計有 1,736 人次納入次族群分析(圖 2)。將 PSM 校正後選取的 FQ 使用和未使用進行 1:1 的 case-control study，經多變項分析調整性別及年齡層後，發現與 favorable outcomes 相關的因素包含：使用 FQ 類藥物(aOR=4.19, 95% CI: 2.78-6.32)、未滿 70 歲(aOR=3.29, 95% CI: 2.25-4.81)、初查塗片陰性(aOR=1.52, 95% CI: 1.07-2.18)、PZA 使用天數較多(aOR=1.36/每增加 30 天, 95% CI: 1.13-1.63)、未使用類固醇(aOR=1.74, 95% CI: 1.19-2.54)、未合併有癌症(aOR=3.88, 95% CI: 2.44-6.17)及未合併有慢性肝病(aOR=7.17, 95% CI: 1.34-38.31) (表 3b)。

表 2、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

	原始樣本					PSM 1:2 選取個案				
	Not using FQ		Using FQ		p-value	Not using FQ		Using FQ		p-value
	n	%	n	%		n	%	n	%	
全部	4268	85.1%	747	14.9%		1494	66.7%	747	33.3%	
年齡										
0-29 歲	283	6.6%	24	3.2%	<0.001	48	3.2%	24	3.2%	1.000
30-59 歲	1460	34.2%	214	28.7%		428	28.7%	214	28.7%	
60 歲以上	2525	59.2%	509	68.1%		1018	68.1%	509	68.1%	
性別										
男	3118	73.1%	565	75.6%	0.141	1086	72.7%	565	75.6%	0.136
女	1150	26.9%	182	24.4%		408	27.3%	182	24.4%	
初痰 EMB 抗藥										
敏感	4167	97.6%	622	83.3%	<0.001	1439	96.3%	622	83.3%	<0.001
抗藥	101	2.4%	125	16.7%		55	3.7%	125	16.7%	
初痰 SM 抗藥										
敏感	2712	63.5%	391	52.3%	<0.001	719	48.1%	391	52.3%	0.060
抗藥	1556	36.5%	356	47.7%		775	51.9%	356	47.7%	
初查塗片										
陰性	2126	49.8%	380	50.9%	0.594	730	48.9%	380	50.9%	0.370
陽性	2142	50.2%	367	49.1%		764	51.1%	367	49.1%	
初查 X 光開洞										
無	3456	81.0%	613	82.1%	0.484	1225	82.0%	613	82.1%	0.969
有	812	19.0%	134	17.9%		269	18.0%	134	17.9%	
病人分類										
復發	144	3.4%	31	4.2%	0.286	58	3.9%	31	4.2%	0.760
新病人	4124	96.6%	716	95.9%		1436	96.1%	716	95.9%	
PZA 使用天數										
≤60 天	518	12.1%	321	43.0%	<0.001	182	12.2%	321	43.0%	<0.001
61-90 天	788	18.5%	109	14.6%		259	17.3%	109	14.6%	
>90 天	2962	69.4%	317	42.4%		1053	70.5%	317	42.4%	
使用二線針劑	32	0.8%	74	9.9%	<0.001	20	1.3%	74	9.9%	<0.001
使用 TBN	95	2.2%	126	16.9%	<0.001	43	2.9%	126	16.9%	<0.001
使用其他二線藥物*	11	0.3%	77	10.3%	<0.001	6	0.4%	77	10.3%	<0.001
糖尿病	1353	31.7%	225	30.1%	0.391	510	34.1%	225	30.1%	0.056
類固醇用藥	899	21.1%	202	27.0%	<0.001	407	27.2%	202	27.0%	0.920
其他免疫抑制劑用藥	149	3.5%	41	5.5%	0.008	66	4.4%	41	5.5%	0.262
cancer	464	10.9%	102	13.7%	0.027	199	13.3%	102	13.7%	0.827
腎衰竭合併透析治療	102	2.4%	18	2.4%	0.974	44	3.0%	18	2.4%	0.466
自體免疫性疾病(含 RA)	64	1.5%	26	3.5%	<0.001	35	2.3%	26	3.5%	0.119
器官/骨髓移植術後	9	0.2%	6	0.8%	0.016	4	0.3%	6	0.8%	0.093
TNF-alpha blocker 用藥	24	0.6%	8	1.1%	0.130	13	0.9%	8	1.1%	0.642
塵肺症	26	0.6%	7	0.9%	0.323	10	0.7%	7	0.9%	0.491

慢性肝病	14	0.3%	5	0.7%	0.187	4	0.3%	5	0.7%	0.170
胃切除及空腸迴腸手術	48	1.1%	6	0.8%	0.432	22	1.5%	6	0.8%	0.179
HIV	23	0.5%	6	0.8%	0.428	9	0.6%	6	0.8%	0.583

*其他二線藥物：除了二線針劑、FQ 及 TBN 類以外之二線藥。

表 3、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 且加入 FQs 在開始治療日後 120 天內的個案，以 PSM 使用 FQ 有無以 1:2 配對之樣本族群(n=2241)

	Total (n=2241)	Favorable outcomes (n=1852)		Univariate	Multivariate*
		n	%	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
是否使用 FQ 類藥物					
否	1494	1203	80.5%	1	1
是	747	649	86.9%	1.6(1.25-2.05)	3.44(2.56-4.63)
年齡					
0-29 歲	72	68	94.4%	4.63(1.68-12.79)	2.86(0.96-8.48)
30-59 歲	642	584	91.0%	2.74(2.04-3.69)	2.74(1.99-3.77)
60 歲以上	1527	1200	78.6%	1	1
性別					
男	1651	1359	82.3%	1	
女	590	493	83.6%	1.09(0.85-1.41)	
初痰 EMB 抗藥					
敏感	2061	1710	83.0%	1.3(0.90-1.90)	3.56(2.21-5.74)
抗藥	180	142	78.9%	1	1
初痰 SM 抗藥					
敏感	1110	923	83.2%	1.07(0.86-1.34)	
抗藥	1131	929	82.1%	1	
初查塗片					
陰性	1110	925	83.3%	1.1(0.88-1.37)	1.28(1.00-1.63)
陽性	1131	927	82.0%	1	1
初查 X 光開洞					
無	1838	1514	82.4%	0.9(0.67-1.20)	
有	403	338	83.9%	1	
照護院所層級別					
醫學中心	890	734	82.5%	0.75(0.56-1.01)	
區域醫院	792	636	80.3%	0.65(0.48-0.88)	
地區醫院及其他	559	482	86.2%	1	
病人分類					
復發	89	70	78.7%	1	
新病人	2152	1782	82.8%	1.31(0.78-2.20)	
PZA 使用天數					
中位數	168	190		1.24(1.20-1.28)	1.34(1.28-1.39)
每增加 30 天之 OR					
使用 SM					
否	2114	1748	82.7%	1	
是	127	104	81.9%	0.95(0.59-1.51)	
使用二線針劑					
否	2147	1766	82.3%	1	

是	94	86	91.5%	2.32(1.11-4.83)	
使用其他二線藥物†					
否	2158	1777	82.3%	1	1
是	83	75	90.4%	2.01(0.96-4.20)	2.51(1.08-5.84)
糖尿病					
否	1506	1252	83.1%	1.11(0.88-1.40)	
是	735	600	81.6%	1	
類固醇用藥					
否	1632	1399	85.7%	2.07(1.65-2.60)	1.75(1.36-2.26)
是	609	453	74.4%	1	1
cancer					
否	1940	1644	84.7%	2.48(1.89-3.27)	2.26(1.66-3.07)
是	301	208	69.1%	1	1
腎衰竭合併透析治療					
否	2179	1802	82.7%	1.15(0.61-2.18)	
是	62	50	80.7%	1	
HIV					
否	2226	1841	82.7%	1.74(0.55-5.49)	6.24(1.46-26.66)
是	15	11	73.3%	1	1

*stepwise.

†其他二線藥物：除了二線針劑、FQ 及 TBN 類以外之二線藥。

(b) 全程處方均有使用 RMP、加入 FQs 在開始治療日後 120 天內且 PZA 使用時間在 90 天(含)以下的個案，以 PSM 使用 FQ 有無以 1:1 配對之樣本族群(n=856)

	Total (n=856)	Favorable outcomes (n=659)		Univariate	Multivariate*
		n	%	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
是否使用 FQ 類藥物					
否	428	293	68.5%	1	1
是	428	366	85.5%	2.72(1.94-3.81)	4.19(2.78-6.32)
年齡					
0-69 歲	427	373	87.4%	3.45(2.44-4.90)	3.29(2.25-4.81)
70 歲以上	429	286	66.7%	1	1
性別					
男	671	514	76.6%	1	
女	185	145	78.4%	1.11(0.75-1.64)	
初痰 EMB 抗藥					
敏感	807	624	77.3%	1.36(0.72-2.59)	
抗藥	49	35	71.4%	1	
初痰 SM 抗藥					
敏感	470	365	77.7%	1.09(0.79-1.50)	
抗藥	386	294	76.2%	1	
初查塗片					
陰性	437	347	79.4%	1.32(0.96-1.82)	1.52(1.07-2.18)
陽性	419	312	74.5%	1	1
初查 X 光開洞					
無	718	547	76.2%	0.74(0.47-1.18)	
有	138	112	81.2%	1	
照護院所層級別					
醫學中心	334	256	76.7%	0.83(0.54-1.25)	
區域醫院	303	228	75.3%	0.76(0.50-1.17)	
地區醫院及其他	219	175	79.9%	1	
病人分類					
復發	37	26	70.3%	1	
新病人	819	633	77.3%	1.44(0.70-2.97)	
PZA 使用天數					
中位數	56	58		1.17(1.00-1.35)	1.36(1.13-1.63)
每增加 30 天之 OR					
使用 SM					
否	783	600	76.6%	1	
是	73	59	80.8%	1.29(0.70-2.36)	
使用二線針劑					
否	815			1	
是	41		NA	6.13(1.47-25.63)	

使用 TBN					
否	778	591	76.0%	1	
是	78	68	87.2%	2.15(1.09-4.26)	
使用其他二線藥物†					
否	808	615	76.1%	1	
是	48	44	91.7%	3.45(1.22-9.72)	
糖尿病					
否	611	472	77.3%	1.05(0.74-1.50)	
是	245	187	76.3%	1	
類固醇用藥					
否	624	500	80.1%	1.85(1.32-2.60)	1.74(1.19-2.54)
是	232	159	68.5%	1	1
cancer					
否	746	603	80.8%	4.07(2.68-6.16)	3.88(2.44-6.17)
是	110	56	50.9%	1	1
LD 慢性肝病					
否	849	655	77.2%	2.54(0.56-11.43)	7.17(1.34-38.31)
是	7	4	57.1%	1	1

Abbreviations: NA, Not available. 因統計處資料攜出規定，細格數小於 3 之資料和可回推出小於 3 之相關資料均無法攜出。

*stepwise.

†其他二線藥物：除了二線針劑、FQ 及 TBN 類以外之二線藥。

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

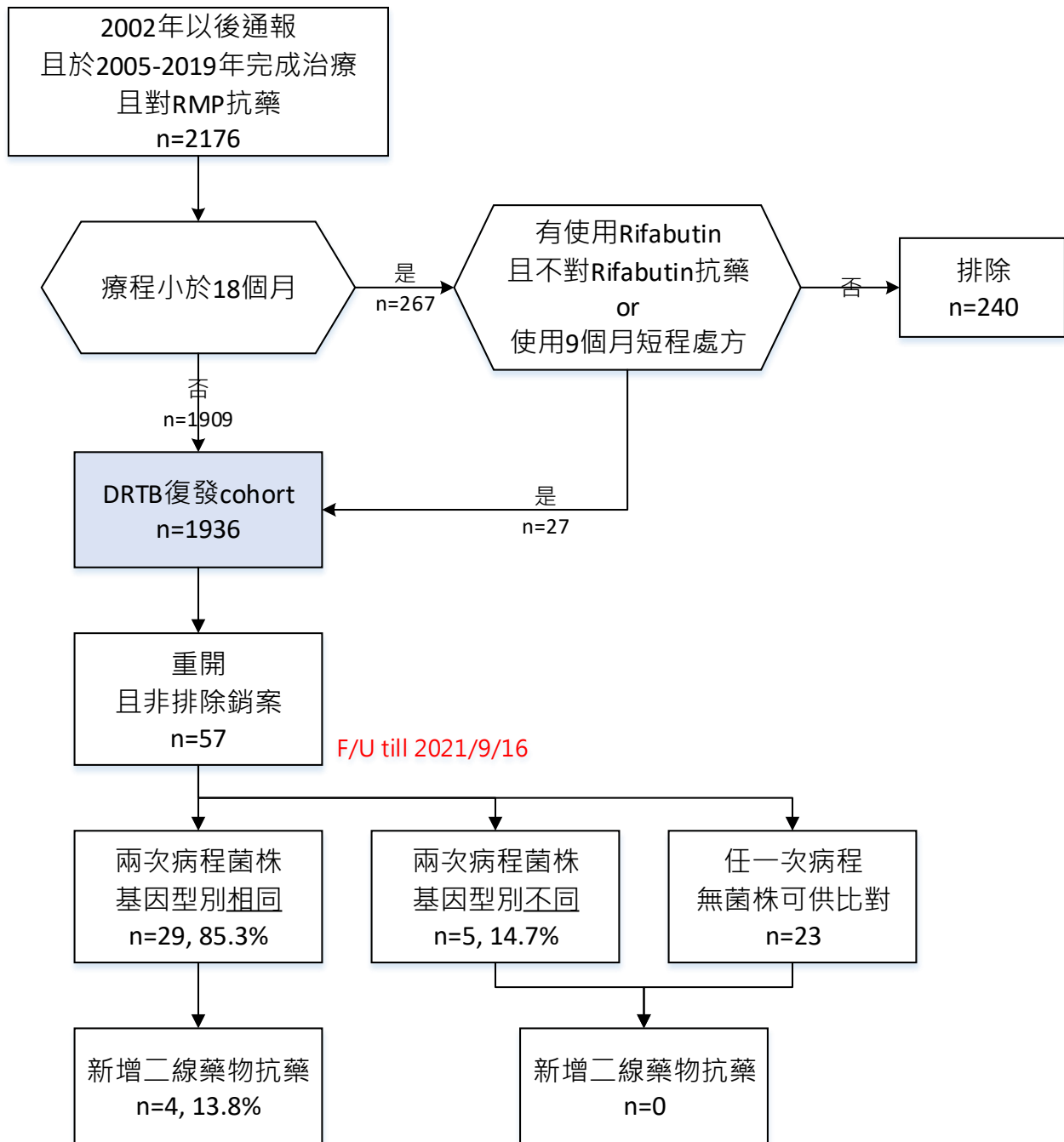
截至 2021/9/16 為止，於 2002 年以後通報且於 2005-2019 年完成治療之 RR/MDR-TB 個案總計 2,176 人次，若排除 240 人次處方不足者(療程小於 18 個月、且未使用 Rifabutin 或 9 個月短程處方)，最終納入分析之 RR/MDR-TB 族群共計 1,936 人次，共計有 57 人次復發，總觀察 164054.77 人月數、中位數 83.7 人月 (IQR: 44.1-125.1)。其復發發生率為 0.35 人次/每千人月(MDR : 0.35 人次/每千人月、RR : 0.34 人次/每千人月， $p=0.741$, log-rank test)。復發的 57 人次中，29 人次(85.3%)復發病程菌株基因型別與前次相同、5 人次(14.7%)不同、23 人次無成對菌株可供比對(圖 3)。

在基因型別不同的 5 名個案其中有一位在完成 MDR-TB 治療後再次暴露傳染性個案，但此位指標個案的藥敏試驗無法取得，其它 4 位並沒有在我們結核病的追蹤管理系統中發現有再次暴露傳染性個案，但是有 1 位是居住於 TB/MDR-TB 高發生區域(表 4a)。在菌株基因型別相同的 29 名個案中，4 名個案復發病程有新增 FQ 或二線針劑抗藥；3 名個案復發為 Drug-susceptible TB (DS-TB)(表 4b)：其中兩名個案兩次病程間曾暴露其他結核病個案(均為 DS-TB)，推測有可能為再感染(reinfection)社區中相同型別菌株而非再發作(reactivation)；另一名個案未發現有再次暴露的情形，亦非居住於 DR-TB 高風險區域，尚無法釐清是否為再感染。調整後可得到發生再感染的比例估計為 20.6% (7/34)、再發作比例則為 79.4% (27/34)。疑似再發作(reactivation)的 27 名個案中，37.0%的個案在前次治療完治前 X 光仍有開洞病灶、40.7%前次治療為不合作個案、44.4%未加入 TMTC 團隊照護(包含前次病程在 2007 年以前)，綜論來看有 77.8% reactivation 個案在前次病程有上述臨床和個案管理的狀況；另外，有 70.4%合併有相關共病(表 4b)。

若以全部復發的 57 人次來看復發發生在完治後的追蹤年之分布，有 42.1%的個案是在完治後 2 年內復發、82.5%在完治後 5 年內復發。由於實務上完治個案要追蹤超過五年有其困難，因此我們另外拉出追蹤達 2 年(2 年內發生復發或死亡，若無則為追蹤滿 2 年)的 1,911

人次個案，其中有 24 人次(24/1911, 1.3%)發生復發，157 人次未發生復發但在追蹤 2 年內發生死亡；而在追蹤達 5 年的 1,597 人次個案中，有 47 人次(47/1597, 2.9%)發生復發，303 人次未發生復發但在追蹤 5 年內發生死亡；而 5 年內未發生復發及死亡且追蹤超過 5 年的 1,247 人次個案中，後續有 10 人次(10/1247, 0.8%)發生復發，199 人次未發生復發但死亡。以追蹤 5 年來看在完成治療後的前兩年發生復發的速率較快(圖 4a)，另依據前次病程通報年分組後，我們發現在不同年代通報的個案，在 TMTC 成立後復發風險下降 (log rank test, $p < 0.001$, 圖 4b)。

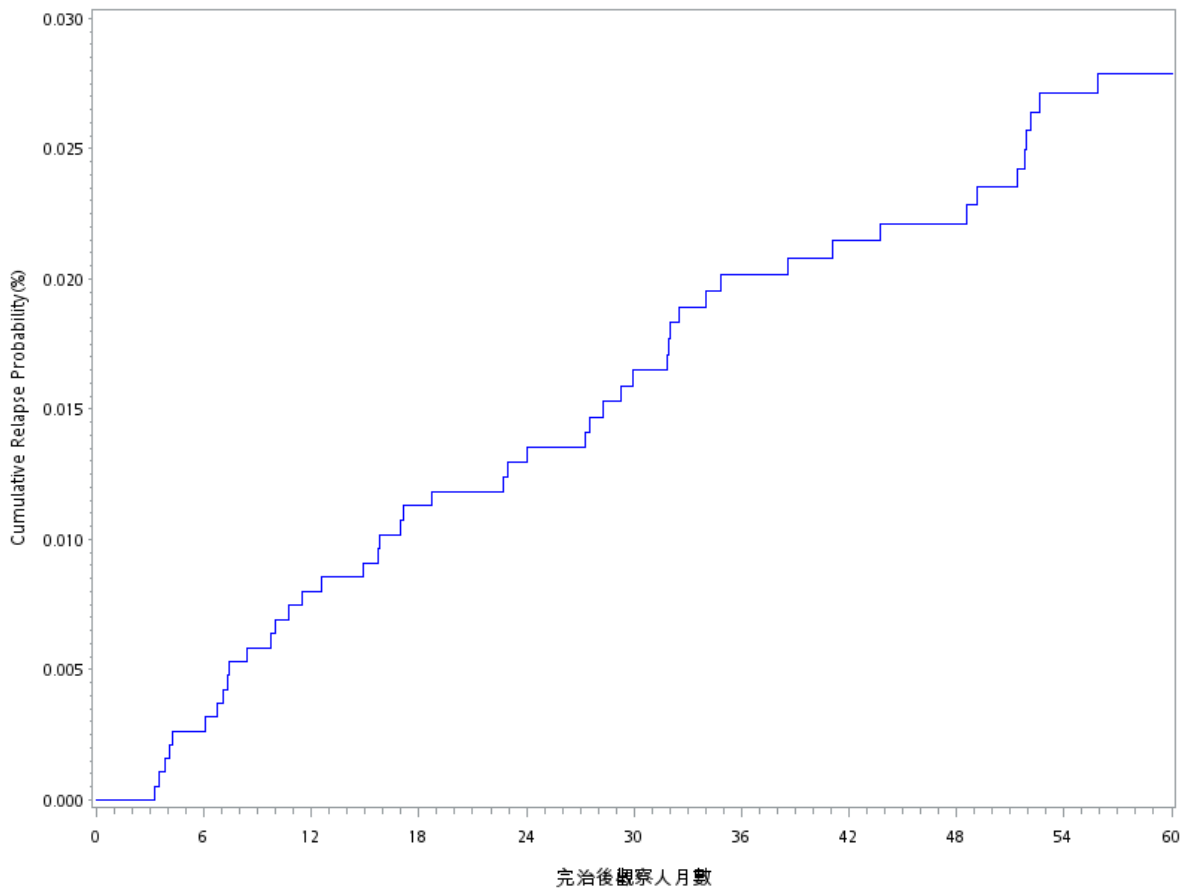
圖 3、復發個案收案流程(n 為人次)



*二線藥物：FQ(3位)或二線針劑(1位)。

圖 4·2002 – 2019 年完成治療之 RR-/MDR-TB 個案逐月 Cumulative Survival Probability

(a) 完成治療之 RR-/MDR-TB 個案



(b) 依前次病程通報年度 (log rank test, $p < 0.001$)

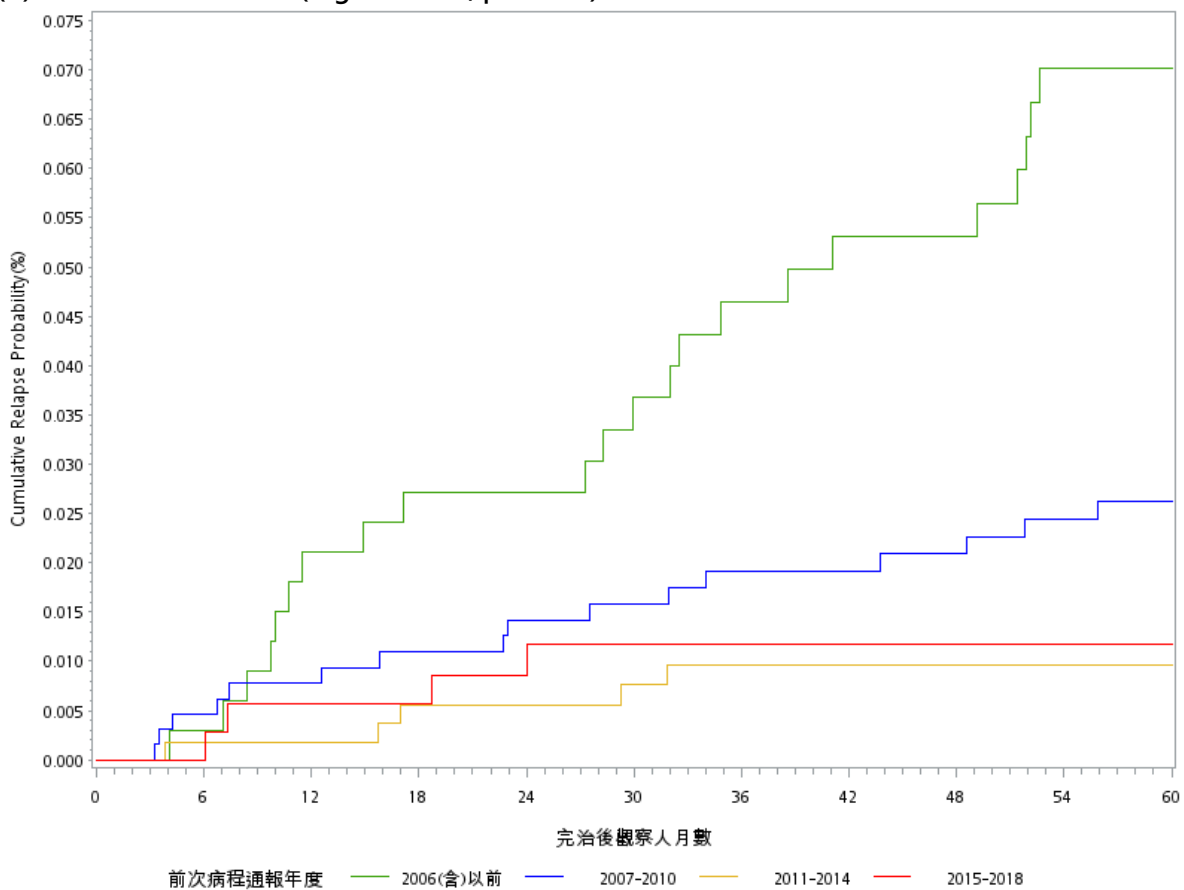


表 4、復發個案臨床資料

(a) 菌株基因型別與前次病程不同

no	gender	age at 1st dx of RR/MDR	underlying	1st DST	DST of recurrence episode	Exposure to another index and DST	residence in mountainous/MDR-TB high risk areas
1	M	42	DM, hypertension, chronic renal failure	MDR	all S	Yes, NA*	N
2	F	51	DM, Hypertension	MDR	all S	none	N
3	M	74	Hypertension, transitional cell carcinoma, cirrhosis	MDR	Hr	none	N
4	M	41	Chronic hepatitis B, gouty arthritis	MDR	MDR	none	Y
5	M	54	DM, hypertension,, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease	RR	all S	none	N

*DST of the index case was not performed

(b) 菌株基因型別相同

no.	gender	age at 1st dx of RR/MDR	underlying	1st DST	DST of recurrence episode	Exposure to another index and DST	residence in mountainous/MDR-TB high risk areas	Cavitation on CXR before completion tx	not adherent	previous episode without TMTC care
1	F	25	alcoholism	MDR+EMB	DS	DS	yes	no	yes	no
2	F	22	none	MDR+EMB+FQ	DS	DS	yes	NA	no	no
3	M	73	Pneumoconiosis	RR	MDR	no	no	NA	no	no
4	F	30	none	RR	MDR	no	no	yes	no	yes
5	M	47	none	MDR	DS	no	no	yes	no	yes
6	M	51	gouty arthritis	MDR	MDR+EMB	no	no	yes	yes	yes
7	M	18	none	MDR	MDR+EMB+SM+FQ	no	no	no	no	no
8	M	30	HCV	MDR	MDR+EMB+SM+SLI	no	no	yes	yes	no
9	M	43	DM	MDR+EMB+SM	MDR+SM	no	yes	NA	yes	no
10	M	61	DM	MDR+EMB+SM+FQ	MDR+EMB	no	no	no	no	no

no.	gender	age at 1st dx of RR/MDR	underlying	1st DST	DST of recurrence episode	Exposure to another index and DST	residence in mountainous/MDR-TB high risk areas	Cavitation on CXR before completion tx	not adherent	previous episode without TMTC care
11	M	35	none	MDR+EMB+SM+SLI	MDR+EMB+FQ	no	no	yes	no	yes
12	M	35	DM	MDR+SM	MDR+EMB+SM	no	no	NA	no	no
13	M	71	none	MDR+SM	MDR+EMB+SM	no	no	NA	yes	yes
14	M	46	DM	MDR+SM	MDR+SM+FQ	no	no	NA	no	no
15	M	44	SLE	XDR+EMB+SM	XDR+SM	no	no	NA	no	no
16	F	49	DM, HBV	XDR+SM	XDR+EMB+SM	no	no	yes	no	no
17	M	45	alcoholism	RR		no	no	no	NA	yes
18	M	75	DM, HTN, old CVA	MDR		no	no	no	no	yes
19	M	74	DM, HTN, CKD	MDR		no	no	no	no	yes
20	M	40	DM, HTN	MDR		no	no	no	NA	yes
21	M	53	none	MDR		no	no	no	yes	no
22	M	41	alcoholism, schizophrenia, smoking	MDR+EMB+FQ		no	no	no	yes	no
23	M	40	DM	MDR+EMB+FQ		no	no	no	yes	no
24	F	91	NA	MDR+EMB+SLI		no	no	no	yes	yes
25	M	24	none	MDR+EMB+SM		no	no	no	no	yes
26	M	57	alcoholism, HCV	MDR+EMB+SM		no	no	no	no	yes
27	M	53	DM	MDR+EMB+SM+FQ		no	no	no	yes	no
28	M	57	DM	MDR+EMB+SM+FQ		no	no	no	yes	no
29	M	60	DM	MDR+EMB+SM+FQ		no	no	no	yes	no

Abbreviations: NA, Not available.

為進一步釐清復發風險因子，於 2020 年向健保資料庫提出申請，故以下分析對象為相同 DR-TB 完治個案 cohort 共 1,936 人次，但追蹤至 2020/7/2 共 52 人次復發之名單進入統計處勾稽。今年已完成健保資料勾稽相關共病(糖尿病、洗腎、類風溼性關節炎、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、其他自體免疫疾病使用 TNF- α blocker、癌症、塵肺症、慢性肝病、曾進行腸胃手術、先天免疫不全及 HIV)，並以其進一步調整分析影響復發的相關因子。在復發族群中，約有 46.2% 合併有糖尿病、32.7% 使用免疫抑制劑或類固醇及 5.8% 有癌症。

在復發與未復發兩組中，將可能的危險因子放入回歸模式校正，發現以對 FQ 類藥物抗藥(aHR=2.68, 95% CI: 1.23-5.83)及未納入 TMTc 團隊治療且未接受 DOTs 監測服藥(aHR=4.98, 95% CI: 2.22-11.17)之 DR-TB 完治個案，較易發生復發(表 5)，將此三個風險因子放入多變項模型調整，並依 FQ 抗藥情形分組，繪製調整後復發 KM curve 追蹤 60 個月的累積復發比例(圖 5)，FQ 敏感和藥敏不明的兩組接近且低於 FQ 抗藥組($p < 0.001$)。若只看對 FQ 類藥物抗藥的完治個案($n=189$)有哪些和復發相關的風險因子，我們使用多變項分析(stepwise)僅發現自體免疫性疾病(FQ 抗藥個案數太少不易在次族群細分免疫抑制用藥種類)對復發風險有顯著相關，我們也一併調整年齡及是否為再治個案後仍發現有自體免疫性疾病(aHR=11.92, 95% CI: 1.36-104.57)之 DR-TB 完治個案，較沒有自體免疫疾病者易發生復發(表 6)。

表 5、DR-TB 個案復發相關危險因子分析 (n=1936)

	復發發生率			univariate	Multivariate
	人次	總觀察人月	人次/ 每千人月	HR (95% CI)	aHR (95% CI)
全部	52	143340.3	0.36		
性別					
女	13	43484.8	0.30	1	1
男	39	99855.6	0.39	1.29 (0.69-2.41)	1.18 (0.62-2.23)
診斷為 DR-TB 時年齡					
14-54	31	87247.0	0.36	1.04 (0.60-1.82)	1.16 (0.65-2.06)
55-95	21	56093.4	0.37	1	1
抗藥類別					
RR	11	30582.4	0.36	1	1
MDR	41	112757.9	0.36	1.09 (0.56-2.12)	1.20 (0.56-2.58)
FQ 抗藥					
否	19	72710.7	0.26	1	1
是	10	14280.4	0.70	2.89 (1.35-6.23)	2.68 (1.23-5.83)*
不明	23	56349.2	0.41	1.85 (1.00-3.42)	0.66 (0.30-1.46)
病人分類					
新病人	20	75717.7	0.26	1	1
再治個案	32	67622.6	0.47	1.90 (1.09-3.32)	1.67 (0.94-2.95)
初查 X 光是否開洞					
否	33	95374.5	0.35	1	1
是	19	47965.9	0.40	1.19 (0.68-2.10)	1.02 (0.57-1.81)
加入 TMTC					
或以 DOTS 完成療程					
加入 TMTC	24	95462.7	0.25	1	1
未入 TMTC/有接受 DOTS	6	14569.1	0.41	1.66 (0.68-4.06)	2.89 (1.00-8.39)
未入 TMTC/未接受 DOTS	22	33308.5	0.66	3.34 (1.86-6.01)	4.98 (2.22-11.17)*
糖尿病					
否	28	94643.5	0.30	1	1
是	24	48696.8	0.49	1.62 (0.94-2.80)	1.56 (0.88-2.76)
免疫抑制劑/類固醇					
否	35	115790.0	0.30	1	1
是	17	27550.3	0.62	1.96 (1.10-3.51)	1.68 (0.93-3.04)
癌症					
否	49	137177.4	0.4	1	
是	3	6162.9	0.5	1.21 (0.38-3.88)	

*p<0.05

表 6、DR-TB 個案復發相關危險因子分析 (對 FQ 類藥物抗藥的個案) (n=189)

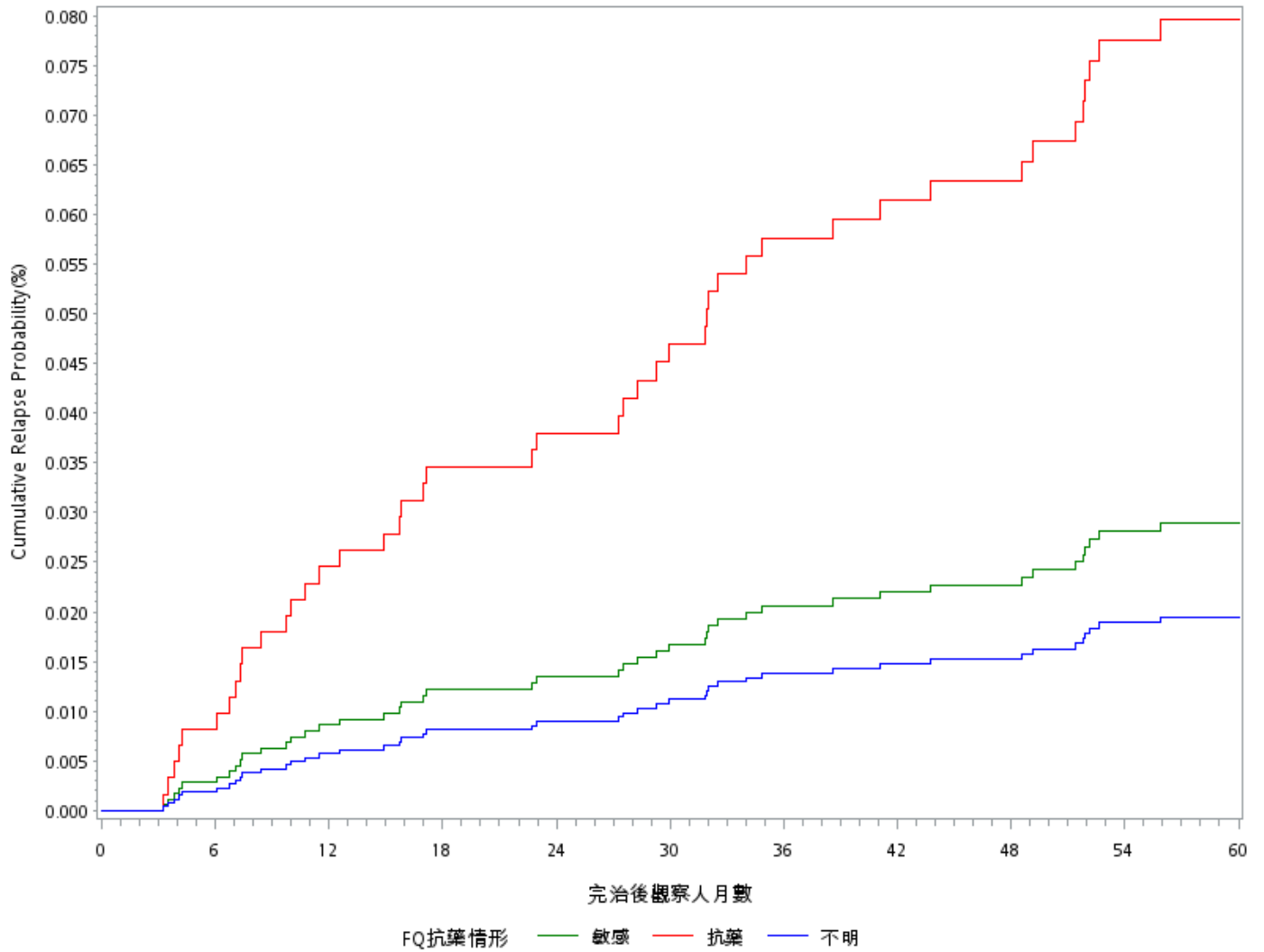
	復發發生率			univariate	Multivariate
	人次	總觀察人月	人次/ 每千人月	HR (95% CI)	aHR (95% CI)
全部	10	14280.4	0.70		
性別					
女	2	4826.5	0.41	1	
男	8	9453.8	0.85	1.93 (0.41-9.13)	
診斷為 DR-TB 時年齡					
14-54	6	9284.6	0.65	0.89 (0.25-3.16)	0.87 (0.23-3.32)
55-95	4	4995.8	0.80	1	1
居住於山地鄉					
否	9	11906.1	0.76	1	
是	1	2374.3	0.42	0.57 (0.07-4.48)	
病人分類					
新病人	3	6626.6	0.45	1	1
再治個案	7	7653.8	0.91	2.14 (0.55-8.26)	2.03 (0.51-8.08)
初查塗片情形					
陰性	1	4292.6	0.23	1	
陽性	9	9987.8	0.90	3.84 (0.49-30.31)	
初查 X 光是否開洞					
否	4	8709.5	0.46	1	
是	6	5570.9	1.08	2.40 (0.68-8.49)	
糖尿病					
否	4	9583.6	0.42	1	
是	6	4696.8	1.28	2.75 (0.77-9.77)	
癌症					
否			0.65	1	
是		NA	2.27	2.95 (0.37-23.41)	
自體免疫性疾病					
否			0.64	1	1
是		NA	7.51	11.71 (1.46-93.88)	11.92 (1.36-104.57)*

Abbreviations: NA, Not available. 因統計處資料攜出規定，細格數小於 3 之資料和可回推出小於 3 之相關資料均無法攜出。

*p<0.05

圖 5、依 FQ 抗藥情形看完成治療之 RR-/MDR-TB 個案逐月 Cumulative Survival Probability

(調整是否為再治個案及加入 TMTC/DOTS 情形) (Cox proportional hazard model, $p < 0.001$)



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。接受有效治療後可縮短個案在社區中的傳染期，亦影響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一線藥物抗藥；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, $p=0.008$)。

對於復發個案的治療處方上，本研究發現在復發個案中，RMP 敏感個案整體僅有 8.0% 對 SM 抗藥，因此，若對復發個案使用分子快篩顯示 RMP 敏感者，仍可考慮使用含 SM 之再治處方。但我們進一步針對復發且 HrRs 個案進行分析，發現其 SM 抗藥比例高達三成以上，故若個案病灶嚴重、菌量高或臨床治療反應不佳，雖然 Xpert 檢驗結果顯示 RMP 敏感，仍建議應考慮以 Hain test 或等待傳統藥敏進一步區分 INH 是否抗藥，以避免因其它一線藥物 REZ 副作用停用且 SM 抗藥，造成加強期有效藥物不足(少於三種有效藥物)而衍生更多抗藥。而對於復發個案使用分子快篩顯示 RMP 抗藥者，由於 SM 抗藥比例已超過三成，且 72% 可能合併 INH 抗藥，建議應依照 MDR-TB 治療原則，而且若要選擇針劑類藥物也不建議使用 SM 作為經驗治療藥物。

對於 Hr-TB 個案的治療成效，本研究於 109 年之分析發現，即便有全程使用 RMP 但若僅使用一線藥物(未使用 FQ 類藥物)，在完治後一年內復發比例較高(0.5% vs 0.1%)，且治療失敗新增 RMP 抗藥的比例亦較高(1.2% vs 0.4%)；本年度以 PSM model 進一步分析 FQ 有

無使用與 favorable outcomes 的關係，也發現有使用 FQ 類藥物(aOR=3.44, 95% CI: 2.56-4.63)與 favorable outcomes 相關，而 PZA 的使用天數亦有顯著相關(aOR=1.34/每增加 30 天, 95% CI: 1.28-1.39)；此結論與我國 Chien 等人於 2015 年發表之研究結論相近(使用 FQ 類藥物可提高治療成功率，60.0% vs 12.5%, p=0.003) [22]。而我們觀察到有使用 FQ 類藥物卻仍發生治療失敗的六位 Hr-TB 個案中，有三位發生 acquired RMP resistance (n=3，其中僅一位個案也同時產生 FQ 抗藥)，但是這三位個案有結核病開洞病灶，或耐酸抹片陽性等菌量較大的情況，且因副作用調藥導致加強期少於三種有效藥物。就整體而言在 Hr-TB 個案處方加上 FQ 類藥物，發生治療失敗 acquired FQ 抗藥的比例相當低。

由此本土資料提供的數據發現，若依照 WHO 於 2018 年建議 Hr-TB 個案使用 rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin (+ -INH)的 6 個月處方[23]，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-TB 個案相較於未使用 FQ 仍有較佳預後。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，可作為修改 Hr-TB 台灣治療建議的參考實證資料。另外我們的研究與目前在 Hr-TB 治療預後相關的國際研究中，和我國 Chien 等人發表之研究及 Medea Gegia 等人發表之系統性回顧與統合分析引用之各單一研究的樣本數，本分析納入的 Hr-TB 族群是收案總人數最多的研究。但本研究的限制也與其它的 Hr-TB 研究類似，為觀察性研究而非臨床試驗，雖然我們使用健保資料庫以 PSM 進行調整，但可能還是有無法調整的偏差。

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

本研究發現在菌株基因型別相同的個案中，有兩名個案復發病程之藥敏結果與前次病程並不相同，且兩次病程間曾暴露其他結核病個案(均為 Drug-susceptible TB)，推測有可能為再感染(reinfection)社區中相同型別菌株而非再發作(reactivation)，調整後可得到發生再感

染的比例估計為 20.6%，整體而言再感染的比例很低，表示台灣的社區傳播很少。而疑似再發作(reactivation)的 27 名個案中，77.8%在前次病程有完治前 X 光開洞、治療不合作或未加入 TMTC 團隊照護(包含前次病程在 2007 年以前)的情形，70.4%合併有相關共病，在個案管理方面，建議此類個案可以考慮加強臨床回診追蹤。而目前我國結核病追蹤系統中並無欄位特別標示出完治前胸部 X 光開洞情形(僅會顯示狀況惡化、改善或未改變)，若是以目前絕大多數 RR/MDR-TB 個案均收治於 TMTC 團隊中照顧，可以考慮於相關欄位補充檢驗結果或建立特定欄位標示相關資訊，以利臨床或公衛端針對此類復發高風險個案執行後續追蹤。

關於完治後復發的時間點，若只看追蹤期滿(含死亡)的個案，本分析發現有 1.3%在完治後的 2 年內復發、2.9%在完治後的 5 年內復發，超過 5 年發生復發則僅有 0.8%；若以逐月的 cumulative probability 來看，完成治療後的前兩年發生復發的速率較快，若以 FQ 抗藥情形分組，調整是否為再治個案及 TMTC 加入情形，看追蹤 60 個月的累積復發比例，我們發現 FQ 敏感和藥敏不明的兩組接近且低於 FQ 抗藥組($p < 0.001$)。由於實務上完治個案之後續長期追蹤執行有其困難，建議可加強非 FQ 抗藥個案之完治後兩年內的追蹤，及 FQ 抗藥個案完治後五年內的追蹤。

關於復發風險因子，勾稽健保資料相關共病並以其進一步調整相關風險後發現，以對 FQ 類藥物抗藥及未納入 TMTC 團隊治療且未接受 DOTs 監測服藥之 DR-TB 完治個案，較易發生復發。若只看對 FQ 類藥物抗藥的完治個案，發現有自體免疫性疾病之 DR-TB 完治個案較易發生復發，再治病人亦有較高復發風險但不顯著；目前並未有研究指出 RR/MDR-TB 結核病復發與自體免疫性疾病相關，推測此類個案可能因服用免疫抑制相關藥物造成免疫功能低下而使復發機率提高；另外，此類個案可能因本身的自體免疫疾病固定回診而有較高機會接受持續的胸部 X 光追蹤檢查，但因本分析納入之 FQ 類藥物抗藥完治個案僅 189 位，可能因此使分析造成誤差，未來可針對此類個案再做前瞻性的研究。另外，有研究指出糖尿病可能是影響多重抗藥性結核病復發的相關因子，107 年科技計畫的分析中進一步調閱病歷檢視後

發現，血糖控制不佳可能才是造成復發的主因，而今年的分析由於是採健保資料庫勾稽門診診斷，無法得知血糖控制情形，可能因此並未看到糖尿病對復發的顯著影響。

本分析陸續於 105 年起每年追蹤復發情形至今，整體復發發生率皆穩定落在 0.35 人次/每千人月左右，而在 TMTC 成立及 2011 年新增 Rr-TB 個案為收案對象前後之不同時期，復發率逐年陸續下降，提供了團隊除了治療成功率以外更長時間追蹤的數據。另外，隨著 2014 年 BDQ 引入台灣、RR/MDR-TB 的國際指引推出短程處方，或以短程全口服處方和 BPaL 處方治療 FQ 抗藥的 Pre-XDR，惟目前使用之個案數較少且追蹤時間較短，未來權責組可考慮每 2-3 年定期追蹤此類個案之復發情形以監測 DR-TB 照護成效。

伍、 結論及建議

- 無論是在新病人或復發個案，HrRs 的抗藥比例皆顯著下降，表示在臨床治療及個案管理和都治的努力下，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。
- 本研究發現若復發個案經由 Xpert 檢測 RMP 敏感者，由於 SM 合併抗藥僅 8.0%，可使用再治處方(HREZ+SM)；但因復發且 HrRs 個案合併 SM 抗藥比例高達三成，故若個案病灶嚴重、菌量高或臨床治療反應不佳，雖然 Xpert 檢驗結果顯示 RMP 敏感，仍建議應考慮以 Hain test 進一步區分 INH 是否抗藥，以避免因其它一線藥物 REZ 副作用停用且 SM 抗藥，造成加強期有效藥物不足而衍生更多抗藥；若復發個案對 RMP 抗藥，由於 SM 抗藥比例已超過三成，且 72%可能合併 INH 抗藥，建議應依照 MDR-TB 治療原則，且若要選擇針劑類藥物也不建議使用 SM 作為經驗治療藥物。
- 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 favorable outcomes 顯著相關。WHO 於 2018 年提出之針對 Hr-TB 個案使用 REZ+Lfx (+-INH) 6 個月的建議處方，應可適用於台灣。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 仍有較佳的預後。
- RR/MDR-TB 整體復發發生率皆穩定落在 0.35 人次/每千人月左右，顯示出治療處方及個案管理的進步；且 RR-TB 與 MDR-TB 個案復發率相似。

- 復發個案中，菌株基因型相同之疑似再發作(reactivation)的 27 名個案中，在前次病程有七成以上合併完治前 X 光開洞、治療不合作或未加入 TMTTC 團隊照護的情形，建議此類個案可以考慮加強臨床回診追蹤。而目前我國結核病追蹤系統中並無欄位特別標示出完治前胸部 X 光開洞情形，可以考慮於相關欄位補充檢驗結果或建立特定欄位標示相關資訊，以利臨床或公衛端針對此類復發高風險個案執行後續追蹤。
- 本分析發現有 1.3%在完治後的 2 年內復發、2.9%在完治後的 5 年內復發，超過 5 年發生復發則僅有 0.8%；另外，若以 FQ 抗藥情形分組，調整是否為再治個案及 TMTTC 加入情形，看追蹤 60 個月的累積復發比例，我們發現 FQ 敏感和藥敏不明的兩組接近且低於 FQ 抗藥組($p < 0.001$)。由於實務上完治個案之後續長期追蹤執行有其困難，建議可加強非 FQ 抗藥個案之完治後兩年內的追蹤，及 FQ 抗藥個案完治後五年內的追蹤。
- 2014 年起陸續有新建議之 DR-TB 治療處方，未來權責組可考慮每 2-3 年定期追蹤此類個案整體復發情形，以監測 DR-TB 照護的長期成效。

表 S1、Hr-TB 個案治療成功之影響因子分析

(全程處方均有使用 RMP 且加入 FQs 在開始治療日後 90 天內的個案，以 PSM 使用 FQ 有無 1:1 配對之樣本族群 (n=1176))

	Total (n=1176)	Favorable outcomes (n=983)		Univariate	Multivariate*
		n	%	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
是否使用 FQ 類藥物					
否	588	481	81.8%	1	1
是	588	502	85.4%	1.30(0.95-1.77)	3.16(2.13-4.68)
年齡					
0-29 歲	32	28	87.5%	1.73(0.60-5.00)	0.87(0.28-2.67)
30-59 歲	346	315	91.0%	2.51(1.67-3.77)	2.42(1.56-3.76)
60 歲以上	798	640	80.2%	1	1
性別					
男	866	716	82.7%	1	
女	310	267	86.1%	1.30(0.90-1.88)	
初痰 EMB 抗藥					
敏感	1041	878	84.3%	1.54(0.99-2.39)	4.16(2.36-7.30)
抗藥	135	105	77.8%	1	1
初痰 SM 抗藥					
敏感	573	483	84.3%	1.11(0.81-1.51)	
抗藥	603	500	82.9%	1	
初查塗片					
陰性	588	505	85.9%	1.40(1.03-1.91)	
陽性	588	478	81.3%	1	
初查 X 光開洞					
無	968	808	83.5%	0.95(0.63-1.43)	
有	208	175	84.1%	1	
照護院所層級別					
醫學中心	484	409	84.5%	0.86(0.56-1.31)	
區域醫院	412	332	80.6%	0.65(0.43-0.99)	
地區醫院及其他	280	242	86.4%	1	
病人分類					
復發	53	44	83.0%	1	
新病人	1123	939	83.6%	1.04(0.50-2.18)	
PZA 使用天數					
中位數、每增加 30 天 之 OR	116	182		1.20(1.14-1.25)	1.30(1.23-1.38)
使用 SM					
否	1088	915	84.1%	1	1
是	88	68	77.3%	0.64(0.38-1.09)	0.51(0.28-0.91)
使用其他二線藥物†					

否	1108	922	83.2%	1	1
是	68	61	89.7%	1.76(0.79-3.90)	2.95(1.18-7.36)
DM 糖尿病					
否	781	651	83.4%	0.95(0.68-1.32)	
是	395	332	84.1%	1	
STR 類固醇用藥					
否	846	733	86.6%	2.08(1.51-2.86)	1.88(1.32-2.68)
是	330	250	75.8%	1	1
cancer					
否	1014	872	86.0%	2.82(1.94-4.11)	2.69(1.77-4.10)
是	162	111	68.5%	1	1
HIV					
否	1167			1.46(0.30-7.08)	8.67(1.47-51.26)
是	9		NA	1	1

Abbreviations: NA, Not available. 因統計處資料攜出規定，細格數小於 3 之資料和可回推出小於 3 之相關資料均無法攜出。

*stepwise.

†其他二線藥物：除了二線針劑、FQ 及 TBN 類以外之二線藥。

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 的比例有下降的趨勢。
- Hr-TB 有使用 FQ 類藥物的個案，發生 acquired RMP resistance 較低且與 favorable outcomes 顯著相關。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 仍有較佳的預後。
- RR/MDR-TB 整體復發發生率皆穩定落在 0.35 人次/每千人月左右，顯示出治療處方及個案管理的進步；且 RR-TB 與 MDR-TB 個案復發率相似。關於此類病人復發相關風險因子包含：對 FQ 類藥物抗藥及未納入 TMTc 團隊治療且未接受 DOTs 監測服藥之 DR-TB 完治個案。
- Publication:
 1. Pin-Hui Lee, Ching-Han Liu, Pei-Chun Chan, et al. Factors Associated with favorable outcomes among Rifampicin-susceptible, Isoniazid-resistant Tuberculosis (Hr-TB) Patients in Taiwan, 2010 – 2018. (e-Poster Presentation at the 52st UNION World Virtual Conference on Lung Health | 19-22October 2021)
 2. 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

- 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；若合併有 FQ 類藥物抗藥，則在完治後須配合臨床建議的時間回診追蹤，若一旦復發可早期偵測。

(三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- 若復發個案經由 Xpert 檢測 RMP 敏感者，可使用再治處方(HREZ+SM)，但若病灶嚴重菌量高，建議以 Hain test 進一步區分 INH 是否抗藥，以避免因其它一線藥物 REZ 副作用停用且因 SM 也抗藥，造成有效藥物不足而衍生更多抗藥。若復發個案對 RMP 抗藥，建議應依照 MDR-TB 治療原則，且若要選擇針劑類藥物也不建議使用 SM 作為經驗治療藥物。此結論已提供給結核病診治指引第七版做為修訂參考。
- WHO 於 2018 年提出之針對 Hr-TB 個案使用 REZ+Lfx (+-INH) 6 個月的建議處方，應可適用於台灣。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，仍有較良好的預後。
- 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；另外，個案若完

治前有 X 光開洞及治療不合作的情況，仍值得臨床注意加強完治後的追蹤。

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/
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
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-mo

- noresistant 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 tu*

berculosis 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. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jan;21(1):59-68. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.008. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25636929.
23. WHO treatment guidelines for isoniazidresistant tuberculosis, 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>