

衛生福利部疾病管制署一百零四年度科技研究發展計畫

結核病防治整合型計畫：特殊族群結核病預防與治療介入模式之研究：傳染性結核病之接觸者合併高風險因子之世代追蹤研究
Contacts with high risk medical conditions to develop active tuberculosis:
a cohort study

104 年度期末成果報告

執行機構：衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：李品慧

研究人員：陳昶勳、詹珮君、黃彥芳、許建邦、王貴鳳、
邱美玉、盧珉如、林佑安

執行期間： 104 年 01 月 01 日至 104 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表衛福部疾病管制署意見

目錄

一、 中文摘要	3
二、 英文摘要	5
三、 研究背景	7
四、 研究目的	9
五、 材料與方法	11
六、 研究結果與討論	15
七、 結論與建議	23
八、 104 年度計畫重要研究成果及具體建議	24
九、 參考文獻	26
十、 圖表	27

一、中文摘要

研究目的：

過去研究發現結核病的接觸者為日後發病的高風險族群之一。在台灣自 2008 年起，針對結核病的接觸者進行調查和追蹤，且逐步拓展潛伏結核感染治療對象，希望從高危險族群中盡早發現個案來進行治療以減少社區傳播，並透過潛伏感染治療減少高風險族群未來的發病風險。結核病的接觸者，若合併不同的共病因子，可能導致免疫系統之缺損，進而使得結核菌感染者發病，而不同的潛在性疾病其發展為結核病之風險可能有所不同。故藉由此計畫分析接觸者合併潛在性疾病日後發生活動性結核病之風險，可進一步協助結核病防治政策選定優先族群進行潛伏結核感染治療或延長及增加追蹤頻率。

研究方法：

本年度以 2005 年至 2012 年通報確診的結核病個案之接觸者，且並未接受潛伏結核感染治療者為研究對象，勾稽署內 HIV 資料庫及健保資料庫後，以瞭解合併不同潛在性疾病的接觸者，追蹤至 2014 年 12 月 31 日其發展為活動性結核病之發病風險。所使用之研究方法為世代追蹤研究，利用存活分析計算接觸者合併不同潛在性疾病之發病風險 (Hazard ratio, HR) 及 95% 信賴區間 (confidence interval, CI)。

結果：

進入研究的未接受潛伏感染治療接觸者有 552,269 人，接觸者

的年齡中位數為 35 歲 (IQR: 20-52) 男性所佔比例為 47.3%。截止 2014 年 12 月 31 日，結核病發病個案數共 4,227 人 (0.77%)，結核病發生率為 157.50/100,000 人年，接觸者的結核病發生率隨著年齡層上升而增加。接觸者合併潛在性疾病最多的為：慢性阻塞性肺病 35,475 人 (6.4%)、合併 DM：17959 (3.3%)、慢性腎臟疾病：17051 (3.2%)、其中有為慢性腎衰竭合併透析治療有 134 (<0.1%)。

合併潛在疾病的接觸者結核病發生率以塵肺症最高 (2420.66/100,000)，合併 DM、慢性腎臟疾病、透析治療者分別為 406.37, 487.58, 648.66/100,000。接觸者的結核病發病率隨暴露後時間增加而下降，但透析者並未觀察到這樣的趨勢。多變項分析發現合併糖尿病使用口服降血糖藥物的接觸者發病風險為非糖尿病者的 1.22 倍 (1.08-1.38, $p=0.002$)。而慢性腎臟疾病接觸者發病風險為非慢性腎臟疾病者的 1.21 倍 (1.07-1.37, $p=0.003$)，若合併透析治療者則為透析治療的 1.76 倍 (0.57-5.47) 但未達統計顯著差異 ($p=0.328$)。發病風險最高的是合併 HIV 感染 (aHR: 2.80, 1.66-4.74) 和塵肺症 (aHR: 3.20, 1.98-5.17) 之接觸者。

結論與建議：

公衛進行接觸者檢查時，應詢問個案是否具有上述的風險因子，或利用健保資料庫的訊息交換來協助匡訂不同風險的接觸者。而在接觸者優先族群選定可以先考慮合併 HIV 感染和塵肺症的接觸者。若未接受 LTBI 治療的接觸者，仍應加強衛教，或考慮增加醫療追蹤之頻率和時間。

關鍵字：台灣、結核病、接觸者、風險、糖尿病、慢性腎臟疾病

二、英文摘要

Background

Tuberculosis (TB) contacts had been identified as a high risk population to develop active TB disease. Since 2008, Taiwan TB control program endorsed contacts tracing and gradually expanded latent TB infection (LTBI) treatment. Some underlying medical conditions, such as HIV infection and using TNF- α -blockers have also been identified as risk factors to develop active TB. Risk among contacts with these medical conditions needs to be quantified for further prioritization and interventions to detect active TB disease early and to find persons at-risk for LTBI treatment to prevent TB disease.

Methods

We conducted a cohort study using contacts of active TB patients from Taiwan TB registry during 2005-2012. All contacts were followed till December 31, 2014 for developing active TB disease. Contacts who developed active TB disease before TB notification of the index TB case or receiving LTBI treatment were excluded. The demographic and index case information of contacts were obtained from the TB registry. We also used the unique individual identifier of each contact to cross-link with both the HIV surveillance system and the national health insurance (NHI) claims database for the underlying medical condition. We estimated the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for the association of TB risk and underlying medical conditions among contacts using Cox proportion hazard model.

Results

A total of 4,227 (0.77%) active TB cases among 552,269 contacts without LTBI treatment were found in our study. The overall incidence of contacts to develop active TB was 157.50 per 100,000 person-year. The TB incidence of contacts with diabetes, chronic kidney disease (CKD) and dialysis was 406.37, 487.58, and 648.66/100,000 respectively. The TB incidence among all contacts had gradually declined with the increasing of time after exposure except dialysis patients.

Multivariate analysis of cox model revealed that contacts with oral hypoglycemic agents for glycemic control had a 1.22 times (1.08-1.38) of

risk to develop active TB than non-diabetes; however, those with insulin control had a trend of lower risk of TB but not statistically significant (aHR: 0.88, 0.61-1.26). Contacts with chronic kidney disease (CKD) without dialysis had a 1.21 (1.07-1.37) times of TB risk than those without CKD. If we exclude the contacts who developed active TB within three months after exposure or index case of negative culture, the results remained similar. However, the highest at-risk of population to develop active TB were contacts with HIV infection (aHR: 2.80, 1.66-4.74) and pneumoconiosis (aHR: 3.20, 1.98-5.17).

Conclusion

Contacts with underlying disease of HIV infection, diabetes, CKD, and pneumoconiosis had higher risk to develop active TB. In addition to get history of underlying disease, information through cross-matching with NHI database would provide the public health staff prioritization of contacts.

Key words: Taiwan, active tuberculosis disease, contacts, risk, diabetes, chronic kidney disease

三、研究背景

結核病目前仍是全球公共衛生防治的重要疾病，每年約有 870 萬新病人以及 140 萬死亡^[1]。而且結核病也是台灣法定傳染病死亡人數最多的疾病，每年約有一萬三千名左右的確診病人。自 2006 年起推動十年減半全民動員計劃，結核病的發生率已經由 2005 年 72/100,000 下降至年 54.5/100,000^[2]，隨著病人數逐漸下降，未來的防治策略更可往高風險族群做進一步的介入措施，使防治的成果可更具效益。

過去已知傳染性結核病的接觸者相較於一般族群，有較高的結核病發生率。在台灣 2005 年通報確診結核病人的接觸者世代，經過三年的追蹤可發現第一到三年追蹤的發病率分別為 942/100,000、288/100,000、211/100,000，是一般族群 2.9-13 倍的發病風險。而合併慢性疾病，例如：HIV 感染者相較於非 HIV 感染者有 20-37 倍的結核病發病風險^[3]，最主要的原因為感染結核菌後，T 細胞的免疫無法有效壓制結核菌而造成活動性疾病的發生。其他的潛在性疾病已知會增加結核病發病風險的包含：使用器官移植術後合併使用免疫抑制劑^[4]，使用 TNF- α -blocker 生物製劑者^[5]，透析治療患者及糖尿病等^[6,7]。而接觸者的發病風險高低，會受到下列因素影響：(1)指標個案的傳染性，(2)接觸者本身的易感受性，(3)接觸者與病患接觸的環境因子和接觸時間。

對於密切接觸者進行潛伏結核感染治療，已在在過去的研究證實，可以有效減少日後發生結核病的風險。因此國家型的結核病控制計畫在活動性個案逐步下降時，可以進一步考慮針對接觸者做主動個案發現以及潛伏感染治療，可作為進一步的策略^[8]。而台灣 2006 年

起推動十年減半全民動員計劃，也自 2008 年開始大力推動結核病接觸者檢查與潛伏感染治療，平均每位結核病的確診個案（指標個案）的接觸者人數，在公共衛生人員的努力下，已從 2006 年每位指標個案找到 2.2 位接觸者，逐年增加到 8.1 位接觸者，也就是一年約有接近八到十萬人列為結核病個案之接觸者需仰賴衛生單位作追蹤與評估。而目前潛伏感染的治療對象仍以 1986 年以後出生的世代作為政策的推動目標，但對於較年長的接觸者，其共病之盛行率較高，結核病發病風險也隨年齡增加而上升，因此對於接觸者的追蹤以及是否建議進行潛伏感染評估和治療，需要更多的資料進一步分析，以區分哪些是醫療與公衛最需優先列入潛伏感染治療的族群，以減少日後發展為活動性結核病之風險，而能夠作為後續政策的參考。

四、研究目的

台灣十年減半全民動員計劃自 2008 年起，即針對結核病接觸者進行調查和追蹤且逐步拓展潛伏感染治療對象，希望能早期發現發病個案進行治療以減少社區傳播，並透過潛伏感染治療以減少高風險族群未來結核病發病風險。而結核病接觸者，若合併有不同的共病因子，可能導致免疫缺失，進而使得感染結核菌者發病，不同的潛在性疾病發展為結核病之風險可能有所不同。故藉由此計畫分析並找出不同風險族群的接觸者，可協助政策選定不同的優先族群進行潛伏結核感染治療^[9]。

本計畫的目的為：

1. 合併不同共病之接觸者，追蹤其後續發展為活動性結核病之發病率以及相較於一般接觸者之發病風險
2. 推估對於合併高風險因子之接觸者，若進行潛伏結核感染治療可預防接觸者發病之效益
3. 分年計畫目的：
 - i. 第一年：勾稽 HIV 資料庫及 2006 年至 2012 年健保資料庫，瞭解接觸者合併 HIV 感染，或類風溼性關節炎合併生物製劑使用者，發展為活動性結核病之發病率
 - ii. 第二年：勾稽 HIV 資料庫及 2003 年至 2012 年健保資料庫接觸者糖尿病、慢性腎衰竭患者，發展為活動性結核病之發病率

iii. 第三年：推估對於合併高風險因子之接觸者，若進行潛伏結核感染治療可預防接觸者發病之效益

五、材料與方法

a. 研究對象

本年度以 2005 年至 2012 年通報確診的結核病個案其接觸者為研究對象。

排除：若接觸者於 `index_date` (指標個案結核病通報日)前曾為結核病通報個案

b. 事件定義

接觸者於 `index_date` 進入研究，2014 年 12 月 31 日研究截止之追蹤期間內確診為結核病

c. 設限定義

勾稽健保資料庫 2005 年至 2012 年全民健保承保檔及死因統計檔。接觸者 (1)於 2005 至 2012 年期間退出健保，至 2012 年 12 月 31 日截止仍為未加保狀態，或 (2)於 2005 至 2012 年內發生非結核相關死亡。

d. 暴露定義

1. Human immunodeficiency virus infection (HIV)暴露組：

定義：勾稽署內 HIV 資料庫後，若 (1)接觸者 HIV 通報日在 `index_date` 前，或 (2)接觸者 HIV 通報日在 `index_date` 後 6 個月內，或 (3)接觸者 HIV 通報日在 `index_date` 後 6 個月至 5 年內，且接觸者 HIV 通報日前後 3 個月的 CD4 檢驗數值 ≤ 200 或醫師通報 AIDS

2. Rheumatoid arthritis (RA)類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用：

接觸者於 `index_date` 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3

次或住院 1 次診斷碼 714.0, 714.30-714.33，且門急診生物製劑累積用藥滿 30 天或住院曾經使用 TNF- α blocker。

3. Diabetes mellitus (DM)糖尿病：

接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積使用 DM 藥品滿 30 天以上且門診累積 3 次或住院 1 次診斷碼為 250

4. Chronic Kidney Disease (CKD)慢性腎臟疾病：

(1) 慢性腎臟疾病：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月

內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼 016.0, 095.4, 189.0, 189.9, 223.0, 236.91, 250.4, 271.4, 274.1, 283.11, 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 440.1, 442.1, 447.3, 572.4, 580-588, 591, 642.1, 646.2, 753.12-753.19, 753.2, 753.4, V45.1, V45.11, V45.12，並排除符合 (2)腎衰竭合併透析治療的接觸者

(2) 腎衰竭合併透析治療：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1

個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼為 585, 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.13, 404.92, 404.93，且 2 次間隔 90 天以上

其他潛在性疾病定義包含：

1. 慢性阻塞性肺病：接觸者於 index_date 前兩年至 index_date 後

一個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次主診斷 (ICD-9-CM)為 490-496

2. 癌症：接觸者於 index_date 前兩年至 index_date 後一個月內，

門急診累積 3 次或住院 1 次主診斷 (ICD-9-CM)為 140-209

3. 器官/骨髓移植術後：接觸者於 index_date 前兩年至 index_date

後一個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次主診斷 (ICD-9-CM)

- 為 V20.0、V42.1、V42.6、V42.7、V42.81、V42.82、
V42.83、996.81、996.82、996.83、996.84、996.85、996.86
4. 塵肺症：接觸者於 index_date 前兩年至 index_date 後一個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次主診斷 (ICD-9-CM) 為 500-503、505
 5. 慢性肝病：接觸者於 index_date 前兩年至 index_date 後一個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次主診斷 (ICD-9-CM) 為 571.2、571.5、571.6
 6. 自體免疫性疾病 (排除 RA 使用 TNF- α blocker)：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼 136.1, 443.1, 446.0-446.2, 446.4, 446.5, 446.7, 555, 556.0-556.6, 556.8, 556.9, 694.4, 710.0-710.4, 714.0, 714.30-714.33
 7. 健保投保薪資：以中位數做分組

e. 資料收集

1. 中央傳染病追蹤系統的接觸者清冊，包含接觸者性別、接觸者其指標個案結核病通報日期、接觸者後續若發病之結核病通報日、接觸者與指標個案關係、接觸者是否接受潛伏感染治療，此資料亦包含接觸者其指標個案的痰抹片及痰培養結果、胸部 X 光結果、抗藥狀態。
2. 勾稽署內 HIV 資料庫，包含接觸者 HIV 通報日期、CD4 檢驗日期及結果、使用抗病毒藥物 (HAART) 日期及 HIV 感染危險因子。
3. 將結核病接觸者清冊檔案加密後，攜入衛生福利部統計處健康資料增值應用協作中心進行個人資料去連結及加密，為確保隱私，僅能攜出資料筆數超過兩筆的分析結果報表。勾稽

的健保資料範圍包含：2003 年至 2012 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)及死因統計檔 (Health-10)，進行健保資料庫分析。

f. 樣本數估計

若以 95%信賴區間及 80%檢定效力，未暴露組的結核病發病率為 1%，以暴露組：未暴露組的比例為 1:10，估計相對危險性為 2，則預估符合暴露組與未暴露組的個案樣本數個為 1,268 位與 12,678 位；若有 10%接觸者個案研究資料無法取得（勾稽健保資料庫後出生年份仍不明等），則估計暴露與未暴露組各需 1,395 位與 13,946 位個案。

g. 資料分析

利用描述性統計、卡方分析及存活分析等進行各暴露組定義與共病因子影響結核病發病率的原因分析。

六、研究結果與討論

一、研究結果：

2005 年至 2012 年通報確診的結核病個案其接觸者共計 683,795 筆資料，排除：接觸者非本國籍，身份證字號不明、出生日期不明、登錄資料異常、及接觸者之結核病通報日期早於其指標個案結核病通報日後，2005 年至 2012 年接觸者研究世代共計 629,567 筆資料，歸人後有 574,966 人。經勾稽健保資料庫承保檔後，排除：2003-2012 年期間皆無健保投保資料 3,715 人、暴露結核病指標個案之日期早於出生日期 49 人、死亡日期早於等於暴露日期 1,462 人，及暴露日期晚於設限日期 227 人。共有 569,513 人進入本年度研究 (圖 1)。而未接受潛伏結核感染治療的接觸者共計 552,269 人，截止追蹤至 2014 年 12 月 31 日，我們觀察到未接受潛伏結核感染治療之接觸者共計有 4,227 人 (0.77%)發展為活動性結核病。

2005 年至 2012 年接觸者之人口學特性 (表 1)發現：接觸者為女性比例 (52.7%)高於男性 (47.3%)；接觸者年齡層以 20-39 歲人數最多 (34.1%)，其次為 40-59 歲 (28.0%)，年齡中位數為 35 歲 (IQR: 20-52)；接觸者與指標個案之暴露關係，則以共同居住為最多 (52.4%)，其次為學校接觸者 (21.0%)，其他 (包含人口密集機構非共同居住、航空器接觸者)的接觸者最少 (10.2%)；有 5.3%的接觸者會再度暴露於傳染性指標個案；最多可達 24 次；若以指標個案之傳染性分類，以痰抹片陰性但痰培養陽性的人數最多 (35.3%)，其次為痰抹片陽性且痰培養陽性 (35.0%)，若以胸部 X 光檢查結果分類，則以異常但無空洞的人數最多 (73.9%)；由健保資料庫取得接

觸者健保承保金額並以中位數 25,200 元/月分組，投保薪資大於 25,200 元/月有 137,362 人 (24.9%)。符合糖尿病定義的接觸者有 17,959 人 (3.3%)，慢性腎臟疾病的接觸者 175,01 (3.2%)，若達末期腎衰竭接受透析治療的接觸者則有 134 人 (<0.1%)。具有其他潛在性共病因子的接觸者，依百分比排序分別為慢性阻塞性肺病 35,475 人 (6.4%)、癌症 10,230 人 (1.9%)、自體免疫性疾病 4,876 人 (0.9%)、慢性肝臟疾病 3,165 人 (0.6%)、使用類固醇 2,368 人 (0.4%)、HIV 感染 621 人 (0.1%)、塵肺症 218 人 (<0.1%)、器官移植術後 191 人 (<0.1%)及類風濕性關節炎且合併 TNF- α blocker 的接觸者有 27 人 (<0.1%)。接觸者在暴露後一年內的醫療利用情形來看，接觸者於 index_date 後一年內排除因結核病就醫，門急診就診次數中位數 8 次 (IQR: 3-17)。由於我們的接觸者族群的年齡族群輕，因此合併各項潛在性疾病的盛行率會較一般族群低，例如以糖尿病為例，國民健康署^[10]估計 2012 年的 18 歲以上成年人的盛行率約為 7%，而在我們的研究族群則僅 3.3%。

我們計算未接受 LTBI 治療的接觸者結核病發生率 (圖 2，補充表 1a)，研究對象結核病發病的個案數共計 4,227 人，追蹤觀察人年的中位數為 4.6 人年 (IQR: 3.1-6.6)，整體接觸者結核率發生率為 157.50/100,000 人年 (95% CI: 152.80-162.30/100,000)，隨著年齡層上升，接觸者的結核病發生率隨之增加。其中男性接觸者的 TB 發生率為 195.45/100,000 人年 (95% CI: 187.80-203.40/100,000)，高於女性的發生率 125.32/100,000 人年 (95% CI: 119.70-131.20/100,000)；糖尿病的接觸者發生率為 406.37/100,000 人年 (95% CI: 363.30-453.20/100,000)，慢性腎臟疾病的接觸者發生率為 487.58/100,000 人年 (95% CI: 434.90-544.90/100,000)，長期透析洗

腎的接觸者發生率更高，為 648.66/100,000 人年 (95% CI: 165.00-1765.00/100,000)。而接觸者合併各潛在性疾病其結核病發生率最高為塵肺症患者，可高達 2420.66/100,000，其次為風濕性關節炎合併 TNF- α blocker 患者 (929.15/100,000)。合併潛在疾病在各年齡層的發生率比較可知：0-19 歲的 HIV 接觸者有較高的發病率 (1620.88/100,000)，60-79 歲的合併 HIV (2563.70/100,000) 或塵肺症 (2649.39/100,000) 的接觸者也有較高的結核病發生率，而 80 歲以上有較高的發病率的接觸者則以合併慢性肝臟疾病 (2463.20/100,000)、塵肺症 (2947.75/100,000) 或類風溼性關節炎合併 TNF- α blocker 使用 (未顯示於圖 2 中，22574.38/100,000)。由於各種不同潛在性疾病在不同年齡層的接觸者分佈有所差異，因此可針對不同年齡的接觸者在公衛進行疫調時加強詢問相關的潛在疾病病史以連結後續的介入措施。

圖 3 的分析是針對不同年度進入研究的接觸者，觀察結核病發病風險是否隨著暴露後的追蹤時間不同而有所改變。接觸者在暴露後第一年內的結核病發生率皆為最高，隨著追蹤時間越久結核病發生率隨之下降。但是從 2005 年的接觸者和 2012 年的接觸者暴露後第一年的發病率做比較，我們發現接觸者結核病發生率隨進入研究的年度增加而逐年下降，例如從 2005 年接觸者的第一年發病率 559.78/100,000 降至 2012 年接觸者的第一年發病率 265.84/100,000。因此我們進一步觀察各年度進入研究的接觸者其指標個案特性 (圖 4)，若從細菌學觀察指標個案的傳染性 (圖 4a)，接觸者來自指標為痰抹片陽性且痰培養陽性的比例自 2005 年的 29.0% 上升至 2012 年的 36.9%，痰抹片陰性但痰培養陽性的比例自 2005 年的 31.6% 至 2012 年的 34.6%，均逐年微幅增加，因此公共衛生人員對於具有傳

染力指標所找的接觸者人數增加。而從胸部 X 光來看 (圖 4b)，接觸者來自指標 X 光為一般 (包括正常、異常但無關結核病)的比例由 12.5%減少至 7.6%，異常且開洞的比例由 20.8%減少至 17.4%，而異常但無洞的比例從 2005 年的 66.7%增加至 2012 年 75.0%。而變化最大的是接觸者與指標個案的暴露關係 (圖 4c)，接觸者來自與指標為共同居住暴露環境的比例從 84.1%大幅減少至 39.3%，而學校、職場及其他 (包括密集機構人口及航空器)接觸者，分別從 7.6%、4.7%、3.7%逐年增加至 22.2%、23.2%、15.3%。因此從指標個案找到的接觸者不再以共同居住的暴露環境為主，而隨著接觸者檢查政策的推展使得找到學校、職場及其他場域的接觸者的比例增加。所以我們推測可能是因為公衛所找到的接觸者，其與指標個案的暴露場域率在 2005-2012 年有大幅的變化，使得接觸者實際潛伏感染的比例在 2005 年至 2012 年有所變化，進而使得整體的接觸者發病率下降。

進一步再以性別區分各共病因子的發病率 (補充表 1b：紅字顯示女性的年齡別發生率高於男性)，合併糖尿病的男性接觸者發生率會高於女性 (519.86/100,000 vs. 327.26/100,000)，但合併長期透析的接觸者，則是女性的發生率高於男性 (801.14/100,000)，此外女性接觸者合併 HIV 感染、RA 合併 TNF- α blocker、器官移植術後之發生率也比男性高，值得關注的是 HIV 感染的 20-39 歲及 40-59 歲之女性接觸者的發病風險高於男性，由於年輕女性感染 HIV 的風險因子約有一半為靜脈藥癮者，因此這個年齡族群的 HIV 感染接觸者更值得轉介使用抗病毒藥物，以及潛伏結核感染治療來預防結核病的發生。

從各年齡層、性別及有無合併共病來看，圖 5 顯示有糖尿病的

男性發生率高於沒有糖尿病者，而且在比較年輕的族群 (20-39 歲) 這樣的趨勢最明顯；合併慢性腎衰竭和接受透析的接觸者 (圖 6, 7) 則沒有看到這樣的趨勢。有糖尿病 (圖 8)、慢性腎臟疾病 (圖 9) 的接觸者發病率隨著暴露時間增加而下降，但即便到暴露後第五年，合併這兩類共病者的發病風險仍是沒有這兩類共病者的 2-4 倍；但腎衰竭合併透析者在暴露後的發生率並未見到逐年下降的趨勢 (圖 10)，由於個案數較少，透析者和未接受透析者的發病風險比例 (risk ratio) 變動較大，在不同的暴露後追蹤期間，有透析者的發病風險為非透析者的 6-8 倍。

我們將接觸者是否有糖尿病、以及依其使用糖尿病藥品區分為 (A) 只使用 metformin、(B) 合併口服降血糖藥品排除僅用 metformin 者、(C) 加上使用胰島素控制，及沒有糖尿病的接觸者共四組 (表 2)：四組的性別比例沒有明顯差異；沒有糖尿病的接觸者年齡較輕，合併使用 insulin 的接觸者有較高的比例 (60.9%) 是無業或薪資不明；非糖尿病的接觸者較少跟指標個案共同居住 (51.7%)，共同居住的比例最高的是僅使用 metformin 的糖尿病接觸者 (76.4%)；若由指標個案細菌學傳染性觀察，四組比例接近。合併使用 insulin 的糖尿病接觸者，有較高的比例合併慢性腎衰竭 (47.9%) 及長期透析 (0.4%)，且合併惡性腫瘤 (7.3%)、器官移植 (0.7%) 及慢性肝臟疾病 (4.3%) 的比例也較高。此外我們發現在暴露後一年內，僅使用 metformin 者接受醣化血色素檢查次數 2 次以上的比例較高 (2.3%)。

接觸者依慢性腎臟疾病及長期透析區分為 (A) 未達末期腎衰竭的慢性腎病、(B) 末期腎衰竭接受長期透析治療這 2 組 (表 3)：合併慢性腎臟疾病無論有無透析治療的接觸者，年齡均比沒有慢性腎臟

疾病的接觸者高，無業或薪資不明比例最高的為長期透析接觸者 (65.7%)；與指標個案共同居住的比例最高的為 (A)慢性腎臟疾病的接觸者 (65.5%)。接受透析的接觸者有較高的比例 (29.9%)其指標為開洞個案，且再度暴露傳染性 TB 個案的比例也較高 (9%)。所有慢性腎病的接觸者其糖尿病盛行率為 24.9%，(A)慢性腎臟疾病的接觸者有較高的比例使用口服降血糖藥物 (17.7%)，然而慢性腎臟疾病和長期透析的接觸者則使用 insulin 的比例則接近 (6.7% 及 7.5%)。長期透析的接觸者在合併惡性腫瘤 (10.5%)、器官移植 (3.0%)比例最高。此外，慢性腎臟疾病 (18.4%)及長期透析 (23.9%)的接觸者暴露後一年內接受胸部 X 光檢查 1 次以上的比例皆高於沒有慢性腎臟病的接觸者。

我們進行多變項分析 (表 4)來探討接觸者合併糖尿病、慢性腎臟疾病和結核病的發病風險相關性。以合併糖尿病來看，在校正性別、年齡 (連續變項)、投保薪資、與指標個案暴露場域、指標個案的細菌學與胸部 X 光、接觸者再度暴露傳染性個案、以及各潛在性疾病：慢性腎臟疾病、HIV、RA 使用 TNF- α blocker、癌症、移植術後、塵肺症、類固醇使用、慢性肝臟疾病與慢性阻塞性肺部疾病之後 (表 4：model 1)，使用口服降血糖藥物發生結核病的風險是沒有糖尿病的 1.22 倍 (1.08-1.38)，使用胰島素者在單變項分析時雖然發現此類接觸者有較高的結核病風險，但在多變項分析中則發現沒有統計上顯著意義。而慢性腎臟疾病未達透析治療者的結核病發病風險是沒有慢性腎病者的 1.21 倍 (1.07-1.37)，接受透析治療者在多變項分析中發現具有較高發病風險的趨勢 (aHR: 1.76, 0.57-5.47)，但未達統計顯著。其他獨立的發病風險因子包含：接觸者為男性、年齡、無業/投保薪資不明、投保薪資 \leq 25200/月、家戶職場其他場域

的暴露、指標個案為培養陽性、指標個案 X 光開洞、接觸者再度暴露傳染性個案、HIV 感染、癌症、塵肺症、類固醇使用、慢性肝臟及慢性阻塞性肺部疾病。我們也進行敏感性分析：將研究的對象排除接觸者發病是在暴露後三個月內 (表 5：model 2)，以及排除接觸者其為培養陰性的指標 (表 5：model 3)，所得到的結果皆很相近。

過去在 2008 年的系統性回顧及統合分析研究發現：合併糖尿病患者發生結核病的風險是非糖尿病者的 3.1 倍，但這樣的研究並沒有校正年齡及其他與結核病發病的相關風險因子，而且其研究的族群主要在結核病中高度負擔的族群為主，因此可能高估糖尿病發生結核病的發病風險。近來在丹麥和英國的研究^[11]則發現合併糖尿病會略微增加結核病發病風險 (aHR 分別為 1.18 (0.96-1.45)及 1.30 (1.01-1.67))，若考慮糖尿病罹病時間長短、是否使用胰島素、血糖的控制，則沒有明顯證據支持這些因子會增加結核病發病風險，這可能和這些國家為低結核負擔區域，有較好的醫療資源進行糖尿病照護有關。我們的研究族群比前述兩個國家的研究年輕，雖然糖尿病的盛行率也比低，但在過去的研究認為：和沒有糖尿病族群相比年輕族群合併糖尿病，其增加 TB 風險會比老年族群更高，也因此看到合併糖尿病使用口服降血糖藥物的接觸者仍有 1.2 倍的風險發展為活動性結核病。此外我們的研究看到使用胰島素族群對 TB 風險有保護效果的趨勢，雖然比其他糖尿病族群有較高的洗腎比例，但由於我們沒有其血糖控制狀況的資料，或需再進一步瞭解他們醫療服務使用情況，如：HbA1C 的使用，或其他糖尿病併發症未間接得到血糖控制的資訊來做次族群的分析。末期腎衰竭透析過去也被認為是結核病重要的發病風險之一^[12]，雖然我們的研究有觀察到增加 TB 風險的趨勢，但由於個案數較少，可能導致於研究之效力 (power)

不足。在我們的分析合併各類不同的共病中，發病風險較高的是 HIV (aHR: 2.80, 1.66-4.74)和塵肺症 (aHR: 3.20, 1.98-5.17)，可作為優先的接觸者介入措施對象。

關於性別以及糖尿病和慢性腎臟疾病是否存在交互作用，以及不同的醫療利用情況可能影響 TB 發病 (ascertainment bias)的分析結果，將持續分析，待統計處審查攜出結果之後再呈現。而本研究最大的研究限制仍在於沒有接觸者潛伏感染之診斷結果，但這樣的影響應該是 bias toward the null，使得本研究低估接觸者的發病風險。

七、結論與建議

1. 2005-2012 年的接觸者未接受 LTBI 治療世代，每年的接觸者轉為活動性結核病之發生率為 157.50/100,000。不同年度進入研究的接觸者的發病率，隨著接觸者檢查政策推展，使得原先以同住暴露為主的接觸者，轉為其他暴露場域的接觸者比例增加。這可能使得實際潛伏感染的接觸者減少而降低了 TB 發病風險。
2. 接觸者發病率隨著暴露時間增加而下降，但腎衰竭合併透析者在暴露後的發生率並未見到逐年下降的趨勢，且再暴露傳染性個案比例高，因此對於洗腎機構仍要加強感控措施，並且若這類接觸者沒有接受 LTBI 治療，應延長對此類接觸者的追蹤時間和增加追蹤頻率。
3. 使用口服降血糖藥物發生結核病的風險是沒有糖尿病的 1.22 倍 (1.08-1.38)，而慢性腎臟疾病未達透析治療者的結核病發病風險是沒有慢性腎病者的 1.21 倍 (1.07-1.37)。但合併這兩類共病接觸者的發病風險仍較 HIV 感染及合併塵肺症者來得低。

八、104年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：特殊族群結核病預防與治療介入模式之研究：
傳染性結核病之接觸者合併高風險因子之世代追蹤研究

主持人：李品慧 計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000201

1. 計畫之新發現或新發明

(1). 2005-2012 年的接觸者未接受 LTBI 治療世代，每年的接觸者轉為活動性結核病之發生率為 157.50/100,000。不同年度進入研究的接觸者的發病率，隨著接觸者檢查政策推展而逐漸下降，使得原先以家戶同住暴露為主的接觸者，轉為其他暴露場域的接觸者比例增加。可能使得實際受到潛伏感染的接觸者減少而降低了發病風險。

(2). 接觸者發病率隨著暴露時間增加而下降，但腎衰竭合併透析者在暴露後的發生率並未見到逐年下降的趨勢，且再暴露傳染性個案比例高，因此對於洗腎機構仍要加強感控措施，並且若這類接觸者沒有接受 LTBI 治療，應延長對此類接觸者的追蹤時間和增加追蹤頻率。

(3). 使用口服降血糖藥物發生結核病的風險是沒有糖尿病的 1.22 倍 (1.08-1.38)，而慢性腎臟疾病未達透析治療者的結核病發病風險是沒有慢性腎病者的 1.21 倍 (1.07-1.37)。但合併這兩類共病接觸者的發病風險仍較 HIV 感染及合併塵肺症者來得低。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

民眾如果是結核病患之接觸者，本身若為男性、年齡越高、無業/投保薪資不明或投保薪資 ≤ 25200 /月、是在非校園場域的暴露，指標個案為培養陽性和 X 光開洞，或是又再度暴露傳染性個案，合併潛在性疾病：HIV 感染、糖尿病使用口服降血糖藥物、慢性腎臟疾病、癌症、塵肺症、類固醇使用、慢性肝臟及慢性阻塞性肺部疾病。這些是日後發病的高危險群，應配合公共衛生提供的接觸者檢查與潛伏感染治療，以減少日後發病機會，或能早期發現早期診斷活動性結核病，以保護身邊的親友不受到傳染。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

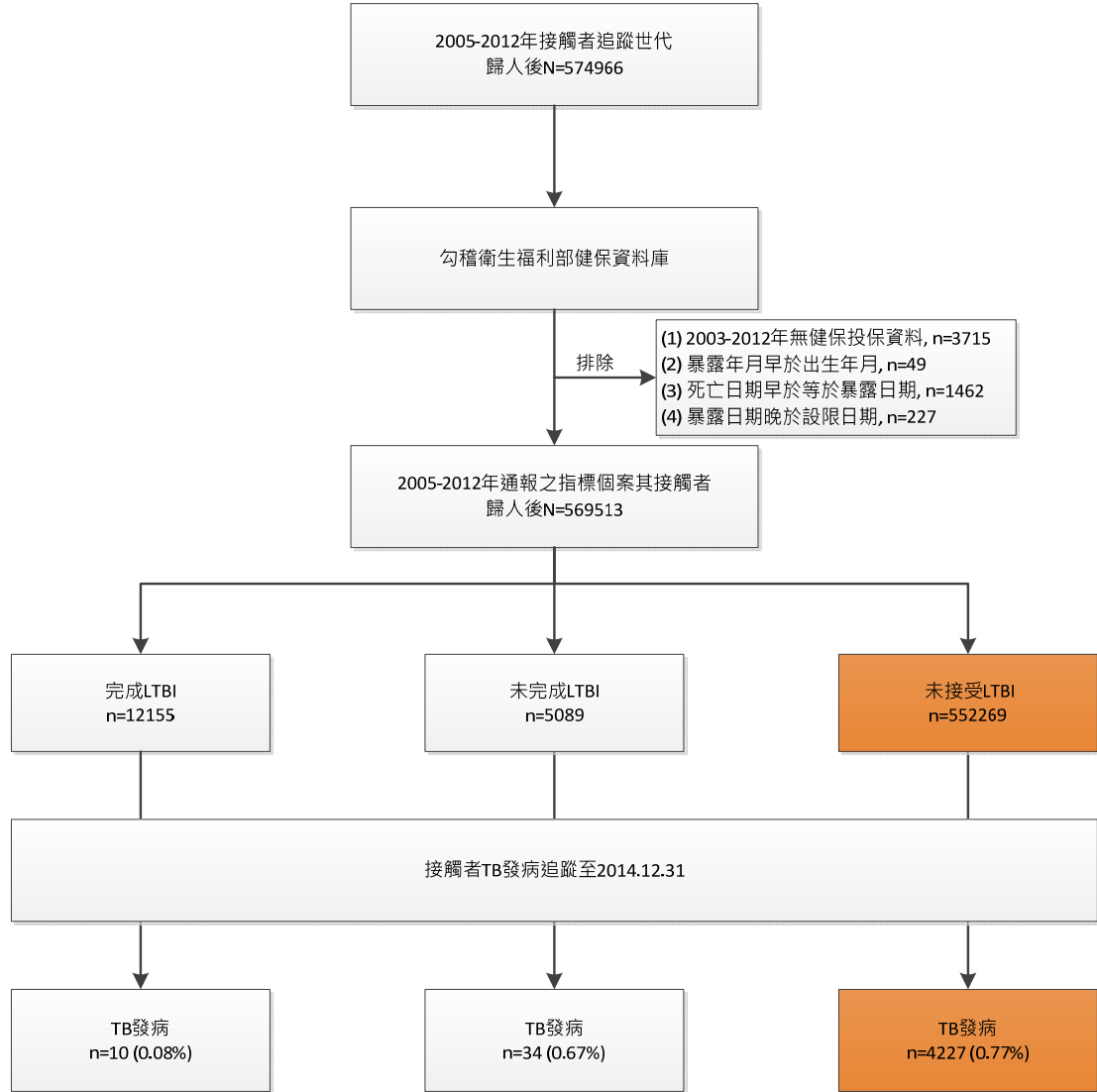
公衛進行接觸者檢查時，應詢問個案是否具有上述的風險因子，或利用健保資料庫的訊息交換來協助匡訂不同風險的接觸者。而在接觸者優先族群選定可以先考慮合併 HIV 感染和塵肺症的接觸者。若未接受 LTBI 治療的接觸者，仍應加強衛教，或考慮增加醫療追蹤之頻率和時間。

九、參考文獻

1. World Health Organization. Global TB control report 2012. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2012.
2. Taiwan Tuberculosis Control Report 2012. Taiwan Centers for Disease Control.
3. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 3: S201-207.
4. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (4): 581-587.
5. Jain A, Singh JA. Harms of TNF inhibitors in rheumatic diseases: a focused review of the literature. *Immunotherapy* 2013; 5 (3): 265-299.
6. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5 (7): e152.
7. Hu HY, Wu CY, Huang N, Chou YJ, Chang YC, Chu D. Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. *Epidemiol Infect* 2013: 1-9.
8. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *The American review of respiratory disease* 1962; 85: 490-510.
9. 衛生福利部疾病管制署, 邁向 2035 消除結核 (2015)
<http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=89b930c89c1c71cf&nowtreeid=48549c36029ae7b6>
10. 衛生福利部國民健康署, 歷年糖尿病盛行率. (2015)
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/HealthTopic/TopicArticle.aspx?No=201410060012&parentid=201410030001>
11. *Diabetes Care* 34:2530–2535, 2011
BMC Medicine 2015, 13:135
12. Dobler CC, McDonald SP, Marks GB (2011) Risk of Tuberculosis in Dialysis Patients: A Nationwide Cohort Study. *PLoS ONE* 6 (12): e29563.

十、圖表

圖 1、收案流程



 為本次分析對象

LTBI: latent tuberculosis infection

圖 2. 接觸者合併不同共病因子之年齡層結核病發生率

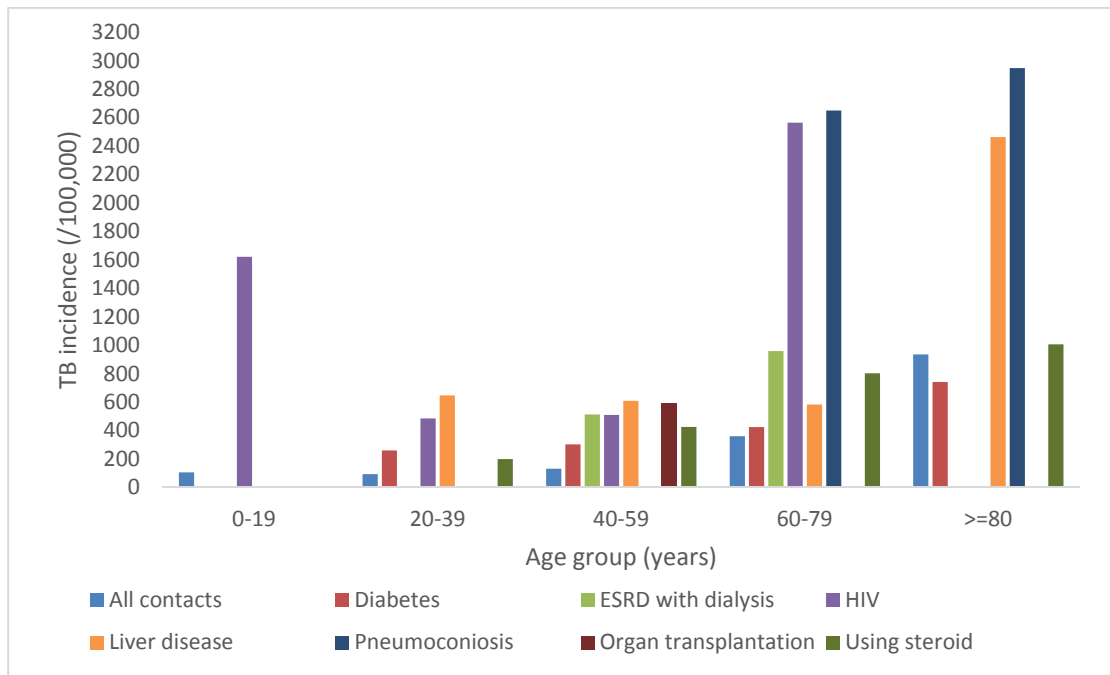


圖 3. 各年度接觸者之暴露後結核病發生率，依暴露時間區分

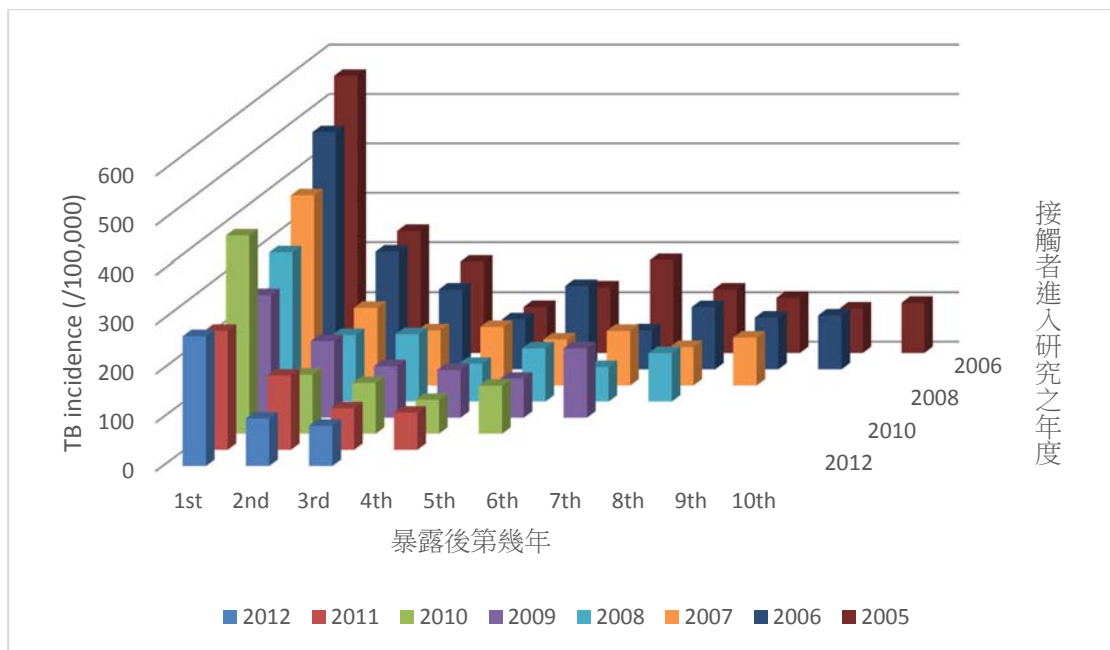


圖 4. 各年度進入研究之接觸者分佈，依其指標個案特性：(a)細菌學；(b)胸部 X 光；(c)暴露的關係/場域

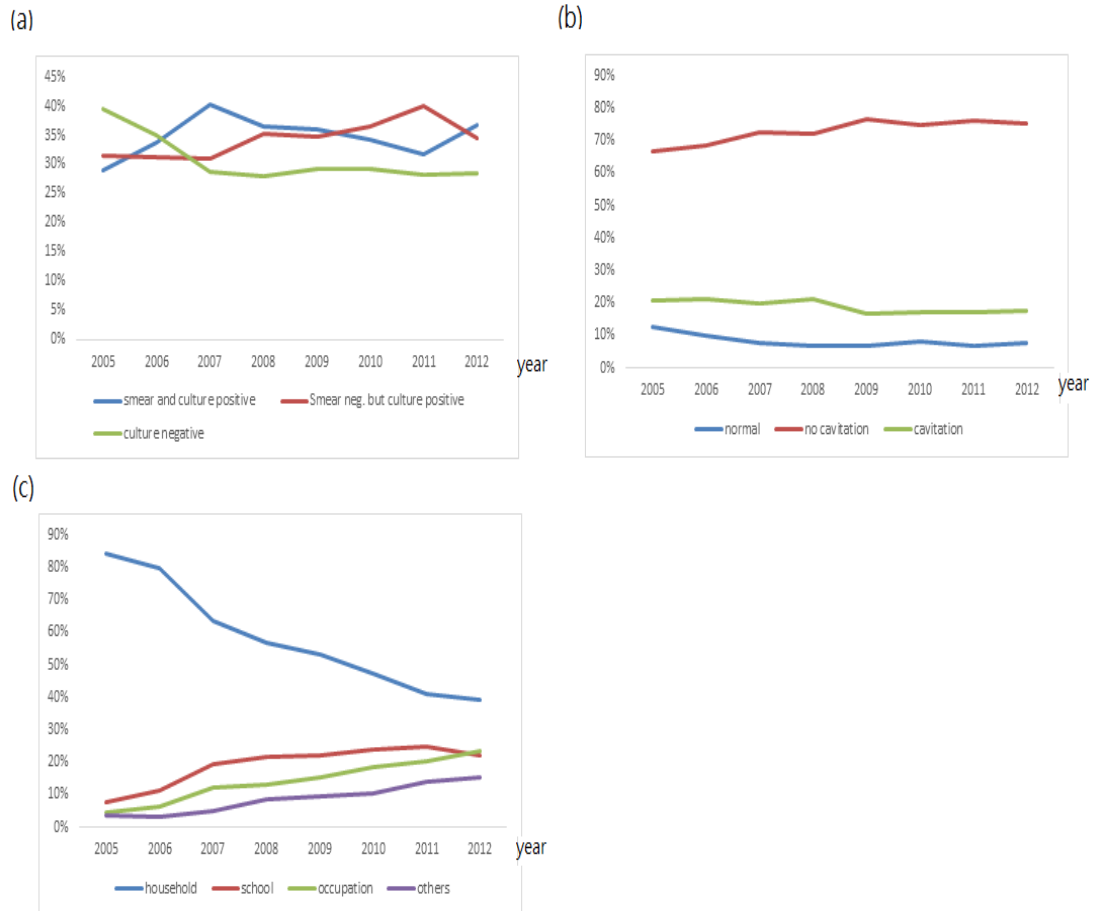


圖 5. 糖尿病接觸者之結核病發病率，依性別及各年齡層分類

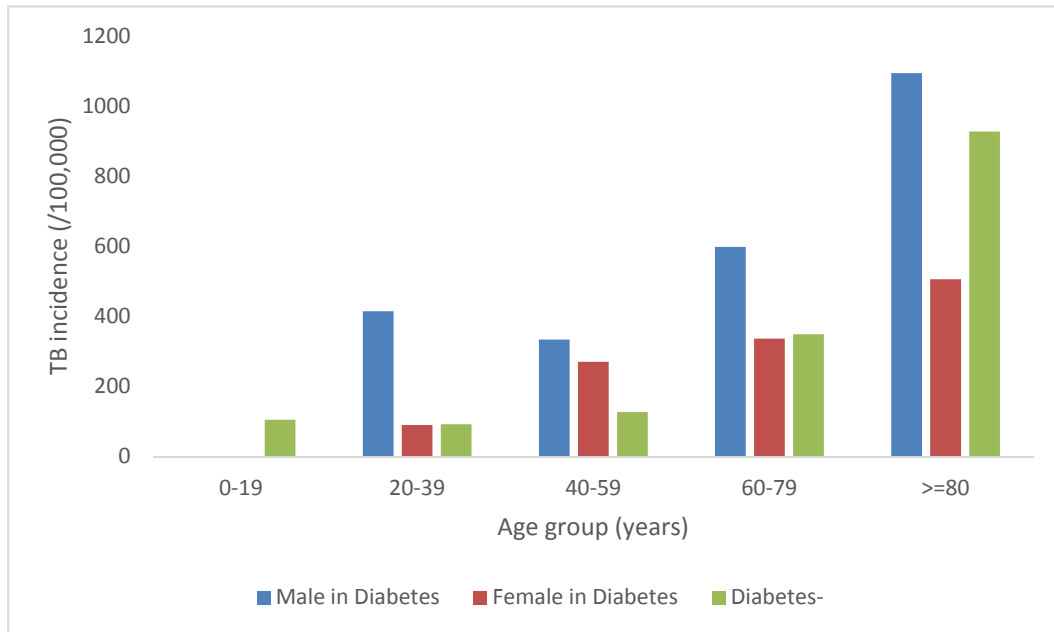


圖 6. 慢性腎臟疾病接觸者之結核病發病率，依性別及各年齡層分類

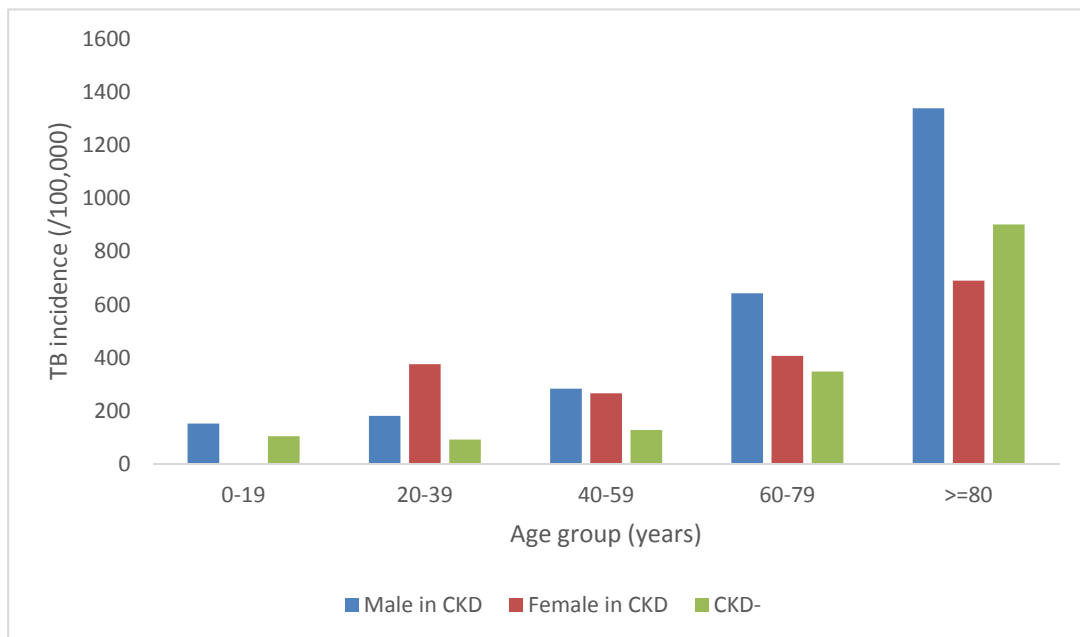


圖 7. 腎衰竭合併透析治療接觸者之結核病發病率，依性別及各年齡層分類

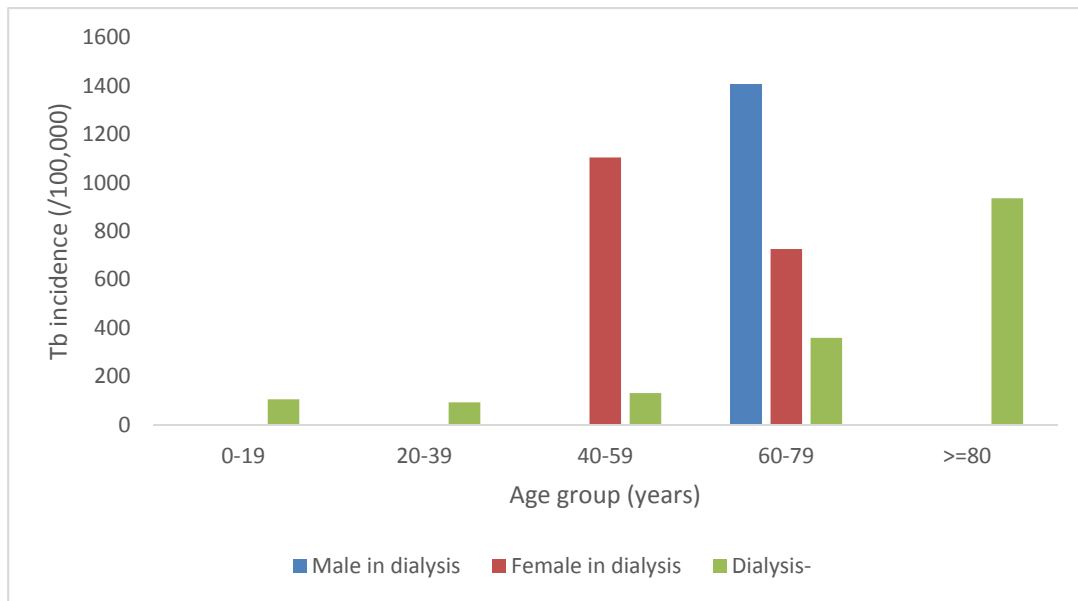


圖 8. 糖尿病接觸者之結核病發生率，依暴露後時間分類

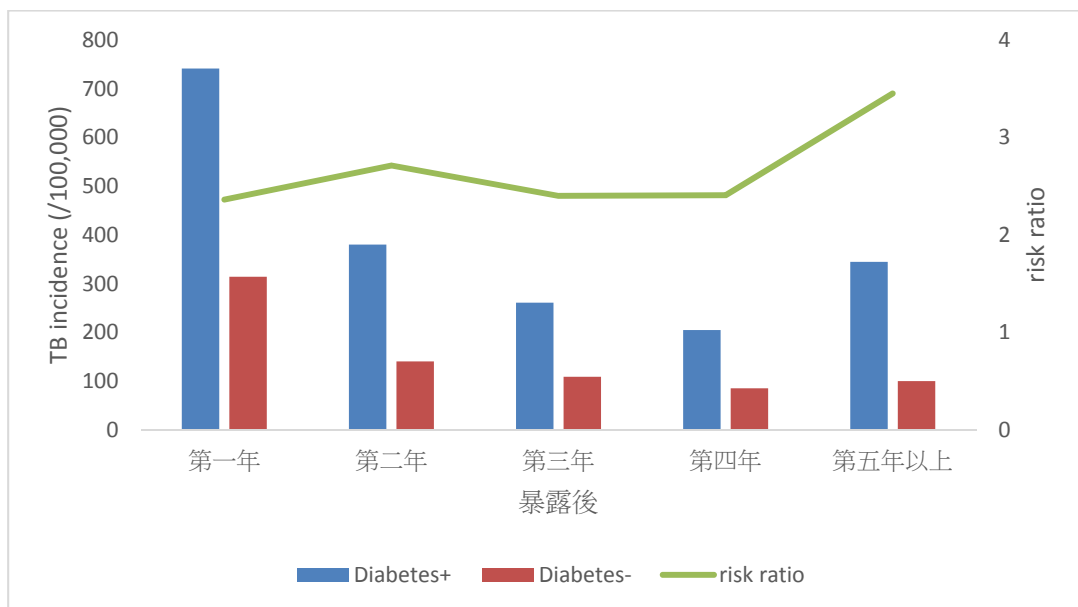


圖 9. 慢性腎臟疾病接觸者之結核病發生率，依暴露後時間分類

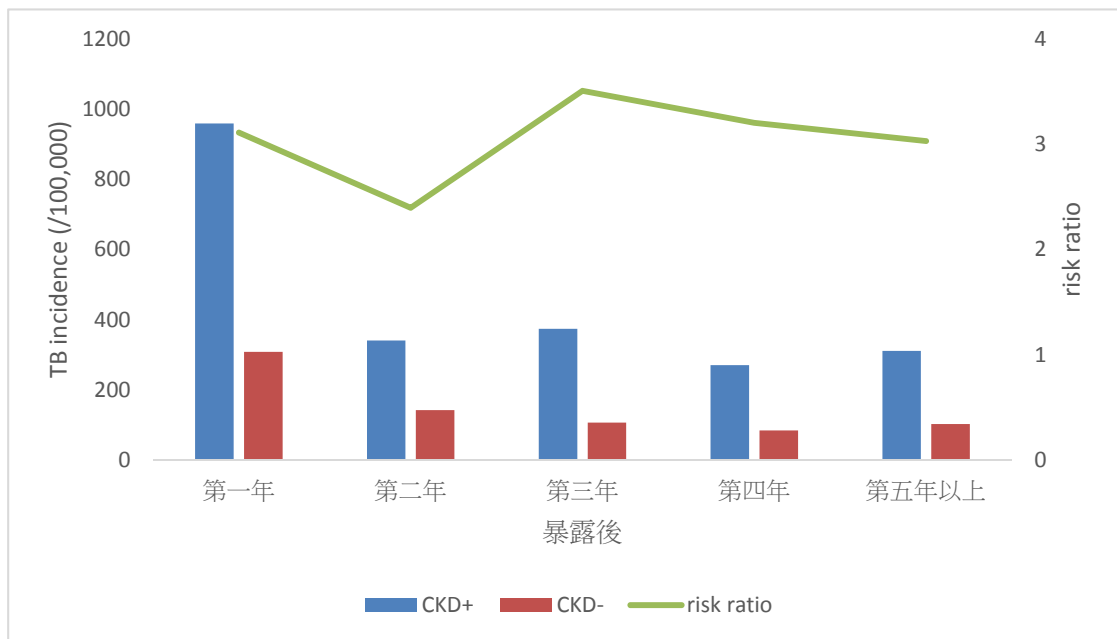


圖 10. 腎衰竭合併透析治療接觸者之結核病發生率，依暴露後時間分類

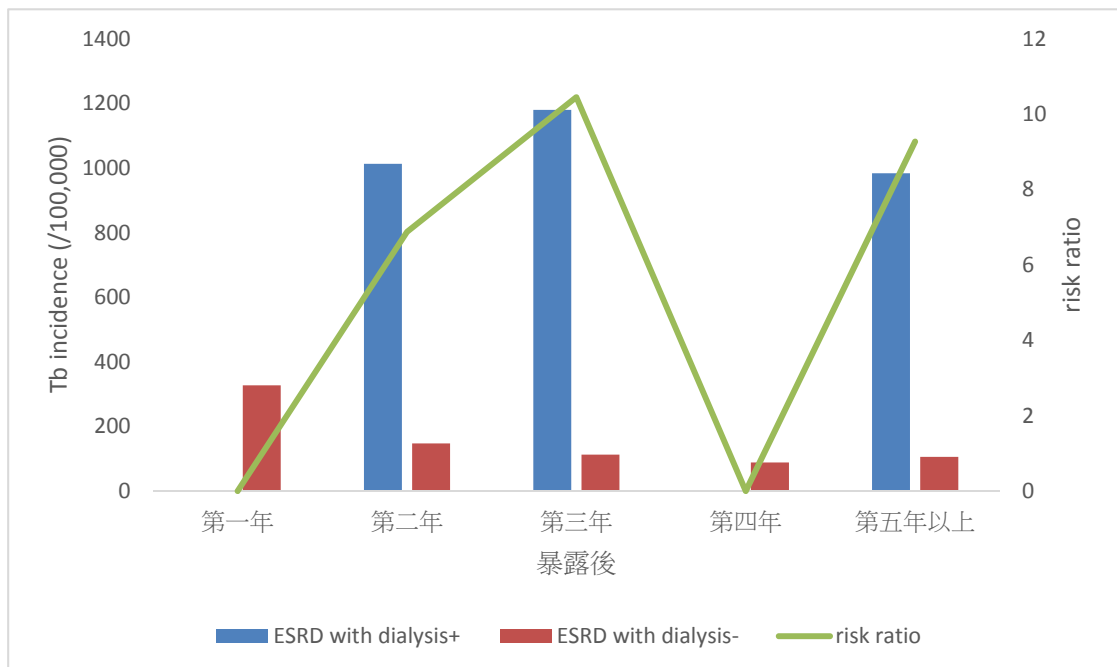


Table 1. Characteristics among TB contacts without LTBI treatment, 2005-2012
(N=552,269)

Characteristic	n (%)	Characteristic	n (%)
Gender		Infectiousness of index case	
male	261434 (47.3%)	smear and culture positive	193423 (35.0%)
female	290835 (52.7%)	Smear neg. but culture positive	194699 (35.3%)
Age group (years)		culture negative	164147 (29.7%)
<20	124949 (22.6%)	Re-exposure ≥ 1	29141 (5.3%)
20-39	188084 (34.1%)	Diabetes*	17959 (3.3%)
40-59	154812 (28.0%)	CKD (overall)	17635 (3.2%)
60-79	62103 (11.2%)	CKD [†]	17501 (3.2%)
≥ 80	22321 (4.0%)	ESRD with dialysis [‡]	134 (<0.1%)
Income		Other comorbidity	
Unknown/unemployed	275072 (49.8%)	HIV [§]	621 (0.1%)
≤ 25200 /month	139835 (25.3%)	RA with TNF- α -blocker	27 (<0.1%)
>25200/month	137362 (24.9%)	Malignancy [¶]	10230 (1.9%)
Settings of exposure		Transplantation ^{**}	191 (<0.1%)
household	289546 (52.4%)	Pneumoconiosis ^{††}	218 (<0.1%)
school	116179 (21.0%)	Using steroid ^{‡‡}	2368 (0.4%)
occupation	90362 (16.4%)	Liver disease ^{§§}	3165 (0.6%)
others	56182 (10.2%)	COPD	35475 (6.4%)
Chest X-ray of index case		Autoimmune disease ^{¶¶}	4876 (0.9%)
normal	42609 (7.7%)	Health utilization ^{***}	
no cavitation	408322 (73.9%)	Outpatient visit > 8	257395 (46.6%)
cavitation	101338 (18.3%)		

Abbreviation : HIV: human immunodeficiency virus ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease ; CKD: chronic kidney disease ; RA: Rheumatoid arthritis ; TNF- α -blocker: Tumor necrosis factor α blocker

Table 2. Baseline characteristics of 552269 contacts by diabetes status.

Characteristic	Non-DM (n=534310)		DM					
	n	%	(A)Metformin only (n=606)		(B)OHA user (n=14898)		(C)insulin user (n=2455)	
Gender								
Male	253570	47.5	283	46.7	6510	43.7	1071	43.6
Female	280740	52.5	323	53.3	8388	56.3	1384	56.4
Age, median (IQR)	34 (20-50)		67 (55-78)		65 (55-75)		65 (54-75)	
Income								
Unknown / unemployed	265631	49.7	333	55.0	7613	51.1	1495	60.9
≤25200/month	134004	25.1	163	26.9	4979	33.4	689	28.1
>25200/month	134675	25.2	110	18.2	2306	15.5	271	11.0
Settings of exposure								
household	276326	51.7	463	76.4	11107	74.6	1650	67.2
school	115972	21.7	10	1.7	133	0.9	64	2.6
occupation	88827	16.6	50	8.3	1253	8.4	232	9.5
others	53185	10.0	83	13.7	2405	16.1	509	20.7
Infectiousness of index case								
smear and culture positive	187378	35.1	196	32.3	5104	34.3	745	30.4
smear neg. but culture positive	187576	35.1	252	41.6	5783	38.8	1088	44.3
culture negative	159356	29.8	158	26.1	4011	26.9	622	25.3
Chest X-ray of index case								
normal	41077	7.7	51	8.4	1270	8.5	211	8.6
no cavitation	394614	73.9	474	78.2	11370	76.3	1864	75.9
cavitation	98619	18.5	81	13.4	2258	15.2	380	15.5
Re-exposure								
0	506140	94.7	573	94.6	14098	94.6	2317	94.4
≥1	28170	5.3	33	5.5	800	5.4	138	5.6
CKD								

Characteristic	Non-DM		DM					
	(n=534310)		(A)Metformin	(B)OHA user	(C)insulin user			
	n	%	only (n=606)	(n=14898)	(n=2455)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
non-CKD	521059	97.5	508	83.8	11797	79.2	1270	51.7
CKD [†]	13139	2.5	98	16.2	3089	20.7	1175	47.9
ESRD with dialysis [‡]	112	0.02	0	0.0	12	0.1	10	0.4
HIV	615	0.1	1	0.2	4	0.03	1	0.04
RA+ TNF- α -blocker	25	0.0	0	0.0	2	0.01	0	0.0
Malignancy [¶]	9170	1.7	41	6.8	839	5.6	180	7.3
Transplantation [*]	164	0.03	0	0.0	11	0.1	16	0.7
Pneumoconiosis ^{††}	200	0.04	0	0.0	17	0.1	1	0.04
Using steroid ^{‡‡}	2096	0.4	14	2.3	204	1.4	54	2.2
Liver disease ^{§§}	2714	0.5	5	0.8	341	2.3	105	4.3
COPD	32275	6.0	119	19.6	2609	17.5	472	19.2
Autoimmune disease ^{¶¶}	4554	0.9	11	1.8	270	1.8	41	1.7
Freq. of HbA1C								
< 2	534097	99.96	592	97.7	14644	98.3	2411	98.2
\geq 2	213	0.04	14	2.3	254	1.7	44	1.8

Abbreviation : HIV: human immunodeficiency virus ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease ; CKD: chronic kidney disease ; RA: Rheumatoid arthritis ; TNF- α -blocker: Tumor necrosis factor α blocker; OHA: oral hypoglycemic agents

Table 3. Baseline characteristics of 552269 contacts, by stage of chronic kidney disease.

Characteristics	CKD (overall)					
	Non-CKD (n=534634)		(A) CKD (n=17501)		(B) ESRD with dialysis (n=134)	
	n	%	n	%	n	%
Gender						
Male	251838	47.1	9530	54.5	66	49.3
Female	282796	52.9	7971	45.6	68	50.8
Age, median (IQR)	34 (20-50)		68 (54-79)		64.5 (57.0-74.0)	
Income						
Unknown / unemployed	264763	49.5	10221	58.4	88	65.7
≤25200/month	134750	25.2	5051	28.9	34	25.4
>25200/month	135121	25.3	2229	12.7	12	9.0
Settings of exposure						
household	278021	52.0	11470	65.5	55	41.0
school	115875	21.7	304	1.7	0	0.0
occupation	88587	16.6	1761	10.1	14	10.5
others	52151	9.8	3966	22.7	65	48.5
Infectiousness of index case						
smear and culture positive	187732	35.1	5641	32.2	50	37.3
smear neg. but culture positive	187108	35.0	7537	43.1	54	40.3
culture negative	159794	29.9	4323	24.7	30	22.4
Chest X-ray of index case						
normal	41135	7.7	1464	8.4	10	7.5
no cavitation	394509	73.8	13729	78.5	84	62.7
cavitation	98990	18.5	2308	13.2	40	29.9
Re-exposure						
0	506667	94.8	16339	93.4	122	91.0
≥1	27967	5.2	1162	6.6	12	9.0
Diabetes*						

Characteristics	CKD (overall)					
	Non-CKD (n=534634)		(A) CKD (n=17501)		(B) ESRD with dialysis (n=134)	
	n	%	n	%	n	%
non-DM	521059	97.5	13139	75.1	112	83.6
Metformin only	508	0.1	98	0.6	0	0.0
OHA user (except metformin only)	11797	2.2	3089	17.7	12	9.0
insulin users	1270	0.2	1175	6.7	10	7.5
HIV	609	0.1	12	0.1	0	0
RA with TNF- α - blocker [¶]	23	0.0	4	0.02	0	0.0
Malignancy ^{¶¶}	8412	1.6	1804	10.3	14	10.5
Post transplantation ^{**}	81	0.02	106	0.6	4	3.0
Pneumoconiosis ^{††}	173	0.03	45	0.3	0	0.0
Using steroid ^{‡‡}	1913	0.4	453	2.6	2	1.5
Liver disease ^{§§}	2477	0.5	683	3.9	5	3.7
COPD ^{¶¶¶}	31003	5.8	4455	25.5	17	12.7
Autoimmune disease ^{¶¶¶¶}	4382	0.8	491	2.8	3	2.2

Abbreviation : HIV: human immunodeficiency virus ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease ; CKD: chronic kidney disease ; RA: Rheumatoid arthritis ; TNF- α -blocker: Tumor necrosis factor α blocker; OHA: oral hypoglycemic agents

*Diabetes : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積使用糖尿病藥品 (包含 insulin, 共計 631 筆)滿 30 天以上且門診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

†CKD : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，並排除符合長期透析定義的接觸者

‡ESRD with dialysis : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼且 2 次間隔 90 天以上

§HIV : 勾稽署內 HIV 資料庫後，若 (1)接觸者 HIV 通報日在暴露日期前，或 (2)接觸者 HIV 通報日在暴露日期後 6 個月內，或 (3)接觸者 HIV 通報日在暴露日期後 6 個月至 5 年內，且接觸者 HIV 通報日前後 3 個月的 CD4 檢驗數值 ≤ 200 或醫師通報 AIDS

¶RA with TNF- α -blocker : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，且門急診累積用藥滿 30 天或住院曾經使用 TNF- α blocker

¶¶Malignancy : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

**Post transplantation : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

†† Pneumoconiosis：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

‡‡ Using steroid：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積使用 steroid 藥品 (共計 189 項)滿 30 天以上

§§ Liver disease：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

||| COPD：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

¶¶ Autoimmune disease：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

*** index_date 後一年內並排除因 TB 就診

Table 4. Results of cox model for the association between DM, CKD status and active TB among contacts (n=552269) (Model 1: all contacts without LTBI treatment; Model 2: excluding contacts developing active TB within 3 months after exposure; Model 3: excluding contacts with culture neg. index case)

	TB (n=4227)		non-TB (n=548042)		univariate				multivariate-model 1 (n=552269)				multivariate-model 2 (n=551350)				multivariate-model 3 (n=387395)			
	n	%	n	%	HR	95% CI		P	aHR	95% CI		P	aHR	95% CI		P	aHR	95% CI		P
						Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper	
Diabetes																				
Non-DM	3913	92.6	530397	96.8	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	
DM (overall)	314	7.4	17645	3.2	2.61	2.32	2.92	<0.001												
Metformin only	9	0.2	597	0.1	2.28	1.19	4.38	0.014	1.00	0.52	1.93	0.996	1.29	0.67	2.48	0.447	1.48	0.74	2.97	0.268
OHA	275	6.5	14623	2.7	2.70	2.39	3.05	<0.001	1.22	1.08	1.38	0.002	1.24	1.08	1.43	0.003	1.26	1.08	1.48	0.004
Insulin	30	0.7	2425	0.4	2.04	1.42	2.92	<0.001	0.88	0.61	1.26	0.486	0.86	0.57	1.31	0.486	1.06	0.69	1.62	0.788
Freq. of HbA1C																				
<2	2407	56.9	259027	47.3																
≥2	1820	43.1	289015	52.7																
Gender																				
Male	2407	56.9	259027	47.3	1.54	1.45	1.63	<0.001	1.63	1.53	1.74	<0.001	1.72	1.6	1.84	<0.001	1.72	1.59	1.86	<0.001
Female	1820	43.1	289015	52.7	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Age, median (IQR)																				
(cont. variable)	51 (28-74)		35 (20-51)		1.03	1.03	1.03	<0.001	1.02	1.02	1.02	<0.001	1.02	1.02	1.03	<0.001	1.02	1.02	1.02	<0.001
Income																				
Unknown/unemployed	2497	59.1	272575	49.7	3.01	2.71	3.34	<0.001	2.74	2.46	3.05	<0.001	3.14	2.76	3.56	<0.001	3.25	2.81	3.75	<0.001
≤25200/month	1313	31.1	138522	25.3	3.00	2.69	3.35	<0.001	2.15	1.92	2.40	<0.001	2.40	2.10	2.74	<0.001	2.43	2.10	2.83	<0.001
>25200/month	417	9.9	136945	25.0	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Settings of exposure																				
household	3390	80.2	286156	52.2	5.77	5.03	6.63	<0.001	3.70	3.19	4.28	<0.001	3.06	2.61	3.58	<0.001	3.05	2.57	3.6	<0.001
school	215	5.1	115964	21.2	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
occupation	223	5.3	90139	16.4	1.37	1.13	1.65	0.001	1.45	1.19	1.76	0.001	1.33	1.08	1.65	0.009	1.20	0.94	1.52	0.137
others	399	9.4	55783	10.2	4.12	3.49	4.86	<0.001	2.54	2.13	3.02	<0.001	2.19	1.80	2.65	<0.001	2.18	1.78	2.67	<0.001
Infectiousness of index case																				
S+C+	2212	52.3	191211	34.9	2.31	2.14	2.51	<0.001	2.14	1.97	2.32	<0.001	2.21	2.02	2.43	<0.001	1.79	1.65	1.94	<0.001
S-C+	1185	28.0	193514	35.3	1.26	1.15	1.38	<0.001	1.18	1.08	1.29	0.001	1.22	1.10	1.35	0.001				REF

	TB (n=4227)		non-TB (n=548042)		univariate				multivariate-model 1 (n=552269)				multivariate-model 2 (n=551350)				multivariate-model 3 (n=387395)			
	n	%	n	%	HR	95% CI		P	aHR	95% CI		P	aHR	95% CI		P	aHR	95% CI		P
						Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper	
C-	830	19.6	163317	29.8	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Chest X-ray of index																				
Cavitation, yes	1184	28.0	100154	18.3	1.68	1.57	1.80	<0.001	1.68	1.57	1.81	<0.001	1.66	1.53	1.79	<0.001	1.70	1.56	1.86	<0.001
Cavitation, no	3043	72.0	447888	81.7	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Re-exposure																				
0	3861	91.3	519267	94.7	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
≥1	366	8.7	28775	5.3	1.57	1.41	1.74	<0.001	1.52	1.37	1.70	<0.001	1.89	1.69	2.11	<0.001	1.87	1.65	2.11	<0.001
Chronic kidney disease																				
non-CKD	3922	92.8	530712	96.8	REF	REF	REF	REF												
CKD (overall)	305	7.2	17330	3.2	2.97	2.64	3.33	<0.001												
CKD [†]	302	7.1	17199	3.1	2.96	2.63	3.33	<0.001	1.21	1.07	1.37	0.003	1.28	1.11	1.47	0.001	1.27	1.09	1.49	0.003
ESRD with dialysis [‡]	3	0.1	131	0.0	3.96	1.28	12.23	0.017	1.76	0.57	5.47	0.328	2.23	0.72	6.92	0.167	2.52	0.81	7.84	0.111
HIV [§]	14	0.3	607	0.1	3.36	1.99	5.68	<0.001	2.80	1.66	4.74	0.001	3.18	1.8	5.62	<0.001	2.46	1.17	5.17	0.018
RA+ TNF- α -blocker	1	0.0	26	0.02	5.45	0.77	38.89	0.091	3.57	0.50	25.72	0.206	4.70	0.65	34.01	0.125				
Malignancy [¶]	184	4.4	10046	1.8	2.98	2.57	3.46	<0.001	1.34	1.16	1.57	0.001	1.37	1.15	1.62	0.001	1.44	1.19	1.74	0.001
Transplantation ^{**}	3	0.1	188	0.0	2.26	0.73	7.01	0.157	1.24	0.40	3.87	0.713	1.50	0.48	4.70	0.488	1.19	0.30	4.82	0.806
Pneumoconiosis ^{††}	17	0.4	201	0.0	13.71	8.52	22.08	<0.001	3.20	1.98	5.17	<0.001	3.04	1.72	5.39	0.001	3.29	1.76	6.15	0.001
Using steroid ^{‡‡}	50	1.2	2318	0.4	3.22	2.43	4.25	<0.001	1.48	1.11	1.97	0.007	1.59	1.16	2.18	0.004	1.43	0.99	2.08	0.058
Liver disease ^{§§}	69	1.6	3096	0.6	3.76	2.96	4.76	<0.001	1.59	1.25	2.03	0.001	1.83	1.41	2.38	<0.001	1.93	1.45	2.58	<0.001
COPD	692	16.4	34783	6.3	3.26	3.00	3.54	<0.001	1.46	1.34	1.60	<0.001	1.42	1.28	1.57	<0.001	1.42	1.27	1.59	<0.001

Abbreviation : S: smear; C: culture; HIV: human immunodeficiency virus ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease ; CKD: chronic kidney disease ; RA: Rheumatoid arthritis ; TNF- α -blocker: Tumor necrosis factor α blocker; OHA: oral hypoglycemic agents

Supplement Table 1 (a). TB incidence with 95% confidence interval among contacts without LTBI treatment, by characteristics and underlying diseases (N=522,269)

Age group (years)	All contacts	Male	Female	Diabetes*	CKD†	ESRD with dialysis‡	HIV§	RA with TNF- α -blocker	Autoimmune disease ¶¶	Liver disease§§	Pneumoconiosis††	COPD	Transplantation**	Malignancy¶¶	Using steroid**
All contacts	157.50 (152.80-162.30)	195.45 (187.80-203.40)	125.32 (119.70-131.20)	406.37 (363.30-453.20)	487.58 (434.90-544.90)	648.66 (165.00-1765.00)	551.88 (314.10-904.00)	929.15 (46.49-4582.00)	303.34 (237.40-382.20)	656.82 (515.00-826.20)	2420.66 (1457.00-3797.00)	476.03 (441.50-512.50)	371.35 (94.46-1011.00)	495.53 (427.70-571.10)	532.40 (399.40-696.20)
0-19	105.01 (97.21-113.30)	114.99 (103.70-127.20)	94.48 (84.03-105.90)	0.00	85.61 (4.28-422.20)	0.00	1620.88 (81.10-7994.00)	0.00	99.13 (16.62-327.50)	0.00	0.00	60.35 (34.35-98.86)	0.00	160.38 (8.03-791.00)	0.00
20-39	92.65 (86.57-99.06)	95.85 (86.76-105.70)	90.01 (81.96-98.63)	258.93 (104.90-538.60)	262.98 (152.80-424.00)	0.00	484.75 (225.10-920.50)	0.00	181.46 (84.27-344.60)	645.95 (261.80-1344.00)	0.00	147.03 (97.26-213.90)	0.00	215.03 (87.15-447.20)	198.46 (50.48-540.10)
40-59	130.69 (122.90-138.90)	172.87 (159.60-187.00)	95.77 (86.85-105.40)	302.32 (243.30-371.50)	276.24 (211.20-355.30)	511.93 (25.61-2525.00)	509.06 (161.80-1228.00)	0.00	164.82 (93.82-270.00)	607.83 (420.30-852.20)	0.00	261.21 (212.00-318.50)	595.14 (151.40-1620.00)	242.19 (172.20-331.70)	424.69 (241.70-695.70)
60-79	359.59 (338.30-381.90)	554.03 (511.20-599.50)	242.91 (221.00-266.40)	423.73 (362.00-493.10)	513.06 (429.20-608.80)	958.00 (160.60-3165.00)	2563.70 (128.30-12640.00)	0.00	476.64 (325.30-675.60)	582.51 (370.20-875.20)	2649.39 (1435.00-4504.00)	611.75 (542.60-687.30)	0.00	467.04 (363.40-591.50)	802.06 (520.80-1184.00)
≥80	934.99 (865.20-1009.00)	1307.71 (1187.00-1437.00)	613.93 (538.40-697.30)	740.86 (571.60-945.30)	1043.19 (855.80-1260.00)	0.00	0.00	22574.38 (1129.00-111300.00)	1062.20 (617.20-1713.00)	2463.22 (1295.00-4281.00)	2947.75 (1080.00-6534.00)	1157.92 (1029.00-1298.00)	0.00	1539.58 (1221.00-1916.00)	1005.02 (510.50-1791.00)

Supplement Table 1 (b). TB incidence with 95% confidence interval among contacts without LTBI treatment, by characteristics, underlying diseases and gender (N=522,269)

Age group (years)	All contacts		Diabetes*		CKD†		ESRD with dialysis‡		HIV§		RA with TNF- α -blocker ¶		Autoimmune disease ¶¶		Liver disease§§		Pneumoconiosis††		COPD‡‡		Transplantation**		Malignancy†		Using steroid‡‡		
	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	male
All contacts	195.45 (187.80-203.40)	125.32 (119.70-131.20)	519.86 (445.00-603.90)	327.26 (277.80-383.10)	571.33 (492.90-658.80)	397.89 (331.10-474.40)	469.82 (23.51-2317.00)	801.14 (134.30- 2647.00)	519.02 (281.20-882.40)	890.00 (149.20- 2940.00)	0.00	982.89 (49.18- 4847.00)	486.02 (329.30-693.00)	240.16 (173.90-323.80)	672.99 (500.20-887.30)	624.74 (401.50-930.40)	3169.29 (1908.00-4971.00)	0.00	604.37 (549.90-662.80)	346.68 (305.70-391.60)	190.74 (9.54-940.70)	705.27 (118.20- 2330.00)	819.00 (684.60-972.40)	269.78 (207.20-345.60)	672.82 (445.10-978.60)	440.48 (291.40-640.70)	
0-19	114.99 (103.70-127.20)	94.48 (84.03-105.90)	0.00	0.00	152.70 (7.64-753.10)	0.00	0.00	0.00	1620.88 (81.10-7994.00)	0.00	0.00	0.00	99.37 (4.97-490.10)	98.90 (4.95-487.80)	0.00	0.00	0.00	0.00	51.24 (22.41-101.40)	73.41 (32.11-145.20)	0.00	0.00	304.84 (15.25-1503.00)	0.00	0.00	0.00	0.00
20-39	95.85 (86.76-105.70)	90.01 (81.96-98.63)	414.33 (151.80-918.40)	90.05 (4.51-444.10)	181.25 (73.46-377.00)	376.01 (183.40- 690.00)	0.00	0.00	449.27 (196.50-888.70)	1083.99 (54.24- 5346.00)	0.00	0.00	93.92 (4.70-463.20)	209.33 (91.44- 414.10)	508.12 (161.40-1226.00)	1412.06 (236.70- 4665.00)	0.00	0.00	160.93 (84.63-279.70)	137.69 (78.38-225.50)	0.00	0.00	90.82 (4.54-447.90)	295.99 (108.40- 656.10)	0.00	284.12 (72.27-773.20)	
40-59	172.87 (159.60-187.00)	95.77 (86.85-105.40)	333.80 (248.90-438.90)	270.14 (193.90-367.00)	283.71 (198.50-393.80)	266.59 (174.80-390.60)	0.00	1103.84 (55.23- 5444.00)	453.14 (115.30-1233.00)	808.34 (40.44- 3987.00)	0.00	0.00	211.05 (67.06-509.10)	151.54 (76.97-270.10)	546.87 (351.40-814.40)	835.51 (407.50- 1533.00)	0.00	0.00	325.86 (247.20-422.00)	204.91 (147.70-277.30)	288.81 (14.45-1424.00)	1267.20 (212.40- 4187.00)	358.74 (222.40-549.80)	177.68 (107.00-278.70)	753.01 (367.20-1382.00)	237.95 (87.18-527.40)	
60-79	554.03 (511.20-599.50)	242.91 (221.00-266.40)	597.72 (474.20-744.00)	336.23 (270.20-413.70)	642.28 (505.40-805.40)	407.28 (309.80-526.20)	1407.24 (70.41-6940.00)	726.17 (36.33-3581.00)	3306.03 (165.40-16310.00)	0.00	0.00	0.00	1021.77 (568.30-1703.00)	332.51 (196.80-528.40)	817.75 (465.50-1340.00)	369.77 (161.70-731.40)	3500.24 (1897.00-5951.00)	0.00	814.95 (700.80-942.60)	425.91 (348.40-515.80)	0.00	0.00	773.63 (569.00-1029.00)	255.16 (162.20-383.40)	873.57 (443.70-1557.00)	754.55 (419.70-1258.00)	
≥80	1307.71 (1187.00-1437.00)	613.93 (538.40-697.30)	1093.73 (777.60-1498.00)	505.85 (334.60-735.70)	1338.42 (1055.00-1676.00)	689.80 (477.00-947.10)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	22574.38 (1129.00- 111300.00)	1722.68 (840.10-273.30)	674.37 (4703.00-333.20)	10753.04 (333.20-2529.00)	1048.57 (1185.00-7169.00)	3234.36 (1165.00-1544.00)	1344.72 (1165.00-1092.00)	893.35 (723.40-1092.00)	0.00	0.00	2105.59 (1621.00-2692.00)	766.70 (453.90-1219.00)	1189.63 (482.20-2474.00)	815.24 (259.00-1966.00)	

Abbreviation : HIV: human immunodeficiency virus ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease ; CKD: chronic kidney disease ; RA: Rheumatoid arthritis ; TNF- α -blocker: Tumor necrosis factor α blocker

*Diabetes : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積使用糖尿病藥品 (包含 insulin, 共計 631 筆)滿 30 天以上且門診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

†CKD : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，並排除符合長期透析定義的接觸者

‡ESRD with dialysis : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼且 2 次間隔 90 天以上

§HIV : 勾稽署內 HIV 資料庫後，若 (1)接觸者 HIV 通報日在暴露日期前，或 (2)接觸者 HIV 通報日在暴露日期後 6 個月內，或 (3)接觸者 HIV 通報日在暴露日期後 6 個月至 5 年內，且接觸者 HIV 通報日前後 3 個月的 CD4 檢驗數值 ≤200 或醫師通報 AIDS

¶RA with TNF- α -blocker : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，且門急診累積用藥滿 30 天或住院曾經使用 TNF- α blocker

†Malignancy : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

**Post transplantation : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

†† Pneumoconiosis : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

‡‡Using steroid : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積使用 steroid 藥品 (共計 189 項)滿 30 天以上

§§Liver disease : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

‡‡‡COPD : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

¶¶ Autoimmune disease : 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼; ***index_date 後一年內並排除因 TB 就診

疾病管制署 104 年署內研究計畫期末審查結果

計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000201

計畫名稱：特殊族群結核病預防與治療介入模式之研究:傳染性結核病之接觸者合併高風險因子之世代追蹤研究

主持人：李品慧

一、審查意見：

(一)本計畫為世代追蹤，可供防疫策略應用評估，有正向價值。

(二)建議評估不同共病影響結核病之發病風險因素，為共病本身所造成或者免疫力上有所差異，才進一步影響發病風險。

二、審查結果：

平均分數 86.6 分；逕予通過

審查意見回覆：

感謝審查委員的建議。本計畫為資料庫連結，礙於研究限制僅能以就診資料評估接觸者合併不同的共病，並無免疫力相關的檢驗資料。