

計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-113122

衛生福利部疾病管制署 106 年度科技研究發展計畫

**速克伏全都治：副作用, 介入成效及
抗藥性產生評估
106 年期末報告**

研 究 報 告

執行機構：疾病管制署慢性傳染病組

計畫主持人：詹珮君

研究人員：黃彥芳、周如文、李品慧、楊祥麟、黃淑華

盧珉如、朱柏威、黃佑捷

執行期間：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意*

壹、 目錄

壹、 目錄	2
貳、 摘要	3
參、 前言	8
肆、 材料與方法	16
伍、 結果	23
陸、 計畫重要研究成果及具體建議.....	50
柒、 參考文獻.....	50

貳、 摘要

臺灣從 2016 年開始推動加入 WHO 2035 結核病消除計畫，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病的目標邁進。全年齡層結核病接觸者的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點。2016 年起更引進速克伏處方（三個月的每週一次 isoniazid + rifapentine, 3HP）縮短治療療程，提供潛伏感染的接觸者另一個選擇。該處方有其特有的類流感症候群的副作用，至於處方相關的肝炎，在國內早期的臨床試驗資料，顯示較九個月的每日一次 isoniazid (9H)，來得低。

本計畫將分成三年針對三個目標進行，第一年的成果如下。第一，2016 年起凡接受速克伏為潛伏結核感染治療的個案，為研究對象，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用，並與 9H 作比較。使用速克伏的個案 4721 人中，不良反應的發生率與使用 isoniazid 個案無差別 [9.5% (450/4721) vs. 8.5% (255/3001), P=0.12]，最常見的不良反應依序為發燒(37%)、皮疹/癢(23%)、頭暈(22%)、嘔吐(20%)，肝炎發生率僅 0.9%。34 位 (0.7%) 因使用速克伏而產生嚴重不良反應者，多為類流感(52%)，其次為肝炎(18%)與過敏(18%)。2016/1/1 ~ 2017/3/31 確診的高傳染性結核病個案其接觸者追蹤到完成潛伏感染治療的 cascade，完成接觸者檢查的比率為 91.6%，開

始治療率為 72.3%，最終接觸者檢查對象完成治療 48.9%。第三，2008/04/1~2017/06/30 的接觸者轉結核病個案菌株，共有 111 位曾經接受潛伏結核感染治療的接觸者被通報為結核病個案並且確診，其中 68 組 (61%) 指標個案與接觸者皆有菌株，目前已經調回 57 組 (84%) 菌株進行比對，58% 比對吻合。目前接觸者與潛伏結核感染治療完成與否的自動化系統已將所需的欄位均建置在中央傳染病系統上，供公共衛生護士使用，明年將陸續有更多自動化報表呈現方便第一線有效率的追蹤管理。

關鍵詞：結核病、潛伏結核感染全都治、isoniazid、抗藥性、速克伏

Taiwan's strategy for tuberculosis (TB) elimination by 2035 to join World Health Organization (WHO), was launched in 2016 to comply with the WHO's long term policies for eliminating TB by 2050. These goals cannot be achieved if TB contacts of all ages do not receive latent TB infection (LTBI) screening and treatment. In 2016, a weekly 3HP regimen with isoniazid + rifapentine was introduced. This regimen shortens the course of treatment, providing an alternative treatment choice for infected contacts. 3HP's most-frequently encountered side-effect is flu-like syndrome, which occurs more frequently in the course of this treatment than it does with other LTBI treatment regimens. Domestic clinical trials for 3HP have shown lower rates of hepatitis when compared to 9H.

This project has 3 targets and is slated for completion in 3 years. The result of the first year was provided in this report. First, for those who received 3HP from 2016 and onward, causes for permanent discontinuation of treatment were collected and analyzed and then compared with 9H regimen. For 4721 patients with 3HP, 9.5% suffered adverse effects (AEs) and

stopped 3HP permanently. There was no difference compared to those with 9H [9.5% (450/4721) vs. 8.5% (255/3001), P=0.12]. The most frequently encountered AEs leading to permanent discontinuation of 3HP were fever (37%), itching or eruptions (23%), dizziness (22%), and vomiting (20%). Hepatitis occurred at a rate of 0.9%. Thirty-four (0.7%) patients who met the criteria for severe AEs, namely flu-like illness (52%), hepatotoxicity (18%) and hypersensitivity (18%), permanently discontinued 3HP.

Second, by using data from contacts with very contagious index patients from 2016/1/1 to 2017/3/31, the cascade of contact investigation (CI) and treatment results were: completion of CI in 91.6%, commencement of LTBI treatment in 72.3% and completion of treatment in 48.9%. Third, 111 contacts who started their LTBI treatment from 2008/04/1 onwards subsequently developed active TB. Sixty-eight pairs (61%) had bacteriological evidence from both contacts and corresponding index TB patients. Among these, 57 paired (84%) mycobacterium strains were collected to clarify the emergence of treatment-related resistance, while 58% were matched within

the pairs. A complete and fully integrated set of interactive search fields for the CI and LTBI treatment database is being developed by the National TB Case Management System and utilized by public health officials. Many important alert lists are set to be programmed in year two of the study while improvements in automated scheduling should help frontline workers control TB more efficiently.

keywords : tuberculosis, LTBI treatment, isoniazid, drug resistance, 3HP

參、 前言

臺灣從 2016 年開始推動「加入 WHO 2035 結核病消除計畫」，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病 (tuberculosis, TB) 的目標邁進 [1]。結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點 [2]。對於確診為結核病病患之接觸者，已於 2007 年 9 月開始用公務預算提供接觸者檢查至醫療院所檢查及諮詢的費用，因此而提高了接觸者完成檢查的比例。在 2008 年 4 月開始推動傳染性結核病病患之小於 13 歲以下接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付外，並輔以都治計畫，針對治療過程策略化提升完成率，進而提高治療所帶來的保護力及減少可能產生的抗藥性 [3]。2012 年 4 月進一步擴大接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療之範圍，延展到 1986/1/1 以後出生的接觸者，若指標個案為確診耐酸性塗片陽性且培養為結核分枝桿菌的指標個案，接觸者為共同居住，校園或密集機構之接觸狀況。2015 年疾病管制署為達成 2035 年消除結核病的目標 [4]，考量我國 2013 年發生率已降至 49.4 例/10 萬人，結核病負擔進步至中度負擔程度之際，應可借鏡美國、日本、新加坡、英國等結核病發生率較低國家執行潛伏結核感染治療之經驗 [2]。WHO 也在 2014 年推出潛伏結核感染指引，建議發生率小於 100/10 萬的國家，應該開始針對結核病高風險族群進行預防性

治療 [5]，以期減少潛伏感染的母數，降低未來發病率，故本署於 2015 年推動「潛伏結核感染全都治計畫先驅計畫」，邀請 6(基隆市、新竹市、臺中市、彰化縣、南投縣) +1 (臺東縣) 個縣市共同參與 [2]，進一步將潛伏感染治療，推廣至全年齡層接觸者。2016/3/1 起，不分縣市全國推動「潛伏結核感染全都治計畫」，並於 2016/4/1 起，提供「速克伏」短程處方，縮短治療期程 [6]。此時，評估和監測新計畫對疾病防治帶來的益處及對臨床醫療及流行病學的影響，顯得格外重要。

接觸者檢查一向是結核病控制手段的一環，但在開發中國家中，往往僅能照顧到已發病個案的管理，沒有更多的人力及資源來做接觸者檢查，就遑論治療了。但世界衛生組織也承認這方面的推動不力，與診斷資源不足非常有關，目前最重要的目標，是推動愛滋病患者若為結核病患之接觸者之預防性 isoniazid 治療。相反的，以歐洲、美國、加拿大為首的已開發國家，由於境內已是結核病低盛行率，對於移民及接觸者或相對高危險群，則採行積極的潛伏感染主動篩檢暨治療 [7]。2014 年 WHO 出版的潛伏結核感染指引指出，第一優先建議執行潛伏結核感染治療的對象：分別是 HIV 感染的同住者、TB 接觸者、正在使用 TNF 治療、洗腎、等候器官移植、矽肺症的病人。其次為監獄受刑人、醫療照護工作者、從 TB 高風險國家境外移入、

遊民、藥物濫用者。同時，指引也特別提到，目前並不建議直接無差別的針對糖尿病患、有酗酒、吸菸或體重過輕的人主動提供治療 [5]。本計畫依國內「潛伏結核感染全都治計畫」，以接觸者為評估對象。

近來研發診斷潛伏結核感染的新方法，是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*Mycobacterium tuberculosis* specific Interferon- γ)，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，應可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌帶來的偽陽性 [8]。而 WHO 為此在 2015 年針對結核病潛伏感染者公布了執行準則，建議在高收入及中高收入國家，若 TB 發生率少於 100/10 萬的國家，可使用皮膚結核菌素測試 (tuberculin skin test, 以下簡稱 TST) 或血中結核菌丙型干擾素測試 (interferone gamma release assay, 以下簡稱 IGRA) 作為潛伏感染的診斷工具 [5]。然而臺灣環境中非典型結核桿菌近年來日趨增加 [9]，另一項因素是臺灣部分成人 (民國 74 年及以前出生世代) 於國小六年級曾經補接種卡介苗，均可能干擾 TST 監測潛伏結核感染的效果 [8,10]。在本署 2010 至 2012 年執行的「結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫」先驅計畫發現，如果以 TST 及 IGRA 同時當作診斷工具，雙陽性才提供潛伏結核感染治療，則可以減少近 50% 的接觸者執行潛伏感染治療，本計畫追蹤至 2014 年 3 月，單陽性接觸者尚無人發病 [11]。故疾病管制署於 2014

年諮詢專家意見，以 TST 與 IGRA 並行，作為 2015 「潛伏結核感染全都治計畫」先驅計畫的診斷潛伏結核感染的篩檢。而目前用來檢測潛伏結核感染的工具，有克肺癆(QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, QFT-GIT)及 TSPOT-TB，均獲得美國 FDA 認證 [12,13]，也取得本國藥證許可。2016/3/1 起，不分縣市全國推動之「潛伏結核感染全都治計畫」，五歲以下接觸者使用 TST 進行診斷，五歲及以上使用克肺癆進行診斷。

疾病管制署於 2013 至 2015 年執行的潛伏結核感染執行成效計畫，統計 2008 年 4 月至 2011 年 12 月的接觸者資料，印證兒童接觸者發病風險的 predictive score，可以有 84%的預測價值；同時發現完成第一次 TST 且為陽性的青少年及成人結核病個案接觸者，"接受"九個月潛伏感染治療比起"沒有接受"治療者，追蹤一年到一年半後，可減少 84%的發病風險，第二年延長追蹤時間至 2012 年的接觸者，也發現同樣的結果。若計算 LTBI 治療的實際成效，可發現每治療 107 名受到感染的接觸者，可比未治療者多防止 1 名 TB 病人的發生。若分 0 至 12 歲、13 至 29 歲及 30 歲以上三年齡層來觀察，曾接受治療在 0 至 12 歲族群的保護力為 86% (70-95)，在 13 至 29 歲及 30 歲以上的保護力則分別為 90% (78-97)和 73% (36-92)，三個年齡層每多預防一名 TB 病人發生所需要治療的受感染接觸者分

別為 280, 99, 344，顯示 LTBI 治療無論在兒童接觸者，或是在青少年及成人接觸者，都有不錯的效益 [14-16]。美國疾病管制及預防中心，對於三個月的「速克伏」處方進行研究。該多國潛伏感染治療臨床試驗，6000 多名受試者分別接受九個月每日 300 mg isoniazid (自行服藥 isoniazid 單方)、或三個月一周一次 900 mg isoniazid 與 rifapetine 900 mg (都治之複合治療)，結果有 69%和 82%受試者完成治療 [17]。4.3/1000 和 1.9/1000 的受試者變成結核病人，複合治療不比單獨使用 isoniazid 來得差 (non-inferior trial)。在服藥順從性達 100%的受試者中，只有 2/1000 和 1/1000 變成病人，顯見服藥順從性的重要。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起不良反應，一直是臺灣醫界對潛伏感染治療爭議的焦點。使用 isoniazid 治療潛伏結核感染，產生肝炎的機會除了與年齡有關，肝炎的發生與病人原來是否有肝病，如嚴重的酒精性肝炎等有關 [18]。近期的大規模 isoniazid 用於治療潛伏性感染的臨床追蹤顯示，在小心地使用之下，只有 0.1~0.15% 的人有肝炎的發生，導致肝炎而死亡者約有 0.023%；會致死的主因，是已經出現肝炎臨床症狀但病人持續服藥所導致 [19]。臺灣隨著 1985 年新生兒全面施打 B 型肝炎，年輕的成人和幼童的 B 型肝炎帶原率已從 9.8%降至 0.7% [20]。本署於 2013 年至 2015 年執行之研

究也發現，共 28,352 位 LTBI 病人進行治療。在 501 筆不良反應中，肝炎及嚴重肝炎 (53%) 為最多導致永遠停藥的不良反應項目，而皮膚相關的癢或疹子為第二名 (12%)。年齡愈大，因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升(trend test, $p < 0.001$)；而肝炎($n=264$) 在 30 歲以上會有 3-5%的發生率，若為嚴重肝炎 ($n=164$ ，即符合美國胸腔暨重症醫學會，The American Thoracic Society，建議的肝炎標準)，則 <10 歲的發生率為 1%，20 歲達 1%，30 歲以上達 2-3%。檢視所有肝炎住院人數共 15 人 (占肝炎 5.68%；占嚴重肝炎 9.15%) [21]，肝炎發生率高於歐美，但嚴重度沒有增加，故全年齡接觸者推廣潛伏結核感染治療，使用 isoniazid 應該是安全的。對於怎麼追蹤治療中的一般風險潛伏感染者，以及高危險群為確保安全，治療前治療中的監測項目，都已經敘明於結核病診治指引中 [8]。前述速克伏的多國研究亦顯示，在成人治療者，肝炎的發生率較九個月的 isoniazid 顯著地下降，但同時也注意到類流感症狀的副作用大幅上升 [22]。然而借鏡該研究大幅提升完治率的優點，且美國於 2011 年寫進治療指引，大規模推廣速克伏處方 [23]，故本署於 2016/4/1 起增加提供「速克伏」短程治療處方，供醫療上診治潛伏結核感染之選擇，希望透過此治療期程較短、較少肝炎副作用的新處方選擇，協助傳染性肺結核病之全年齡層接觸者，都能經過檢驗接

受治療，以減少接觸者未來的發病。臨床如何正確使用速克伏及如何監視副作用的產生和處理，本署已公佈相關指引供臨床醫師參考 [24]。參考臨床試驗及美國速克伏上市後監測項目，本計劃亦將針對因副作用永久停藥之原因，進行新藥安全性分析及探討。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起接受治療個案體內菌株的抗藥性，是國內外學者常討論的議題。雖然過去的研究顯示，isoniazid 潛伏感染治療並沒有明顯地增加後續抗藥性結核病的風險 [25,26]，但都因為研究的樣本太少，資料收集不易，無法完全排除引起抗藥性的可能。活動性結核病發病的狀態下，估計結核菌對於 isoniazid 的抗藥性，約每 10^6 隻細菌，會自然選擇出抗藥性菌株，菌量越大，自然產生抗藥性的機會就會增加 [27]，故治療活動性結核病人，均應同時併用數種抗結核病藥物，避免單一藥物的開立，衍生抗藥性菌株的產生 [28]。在無症狀的潛伏感染者體內，尤其是兒童，菌量相當低，很難達到自然變異成抗藥菌株的狀況 [29]；但如果潛伏感染者已經有症狀或者症狀不明顯，臨床醫師沒有辨識出來，此時投予 isoniazid 潛伏感染治療，就有可能篩選出抗藥性菌株，治療失敗。目前可治療結核病的藥物不只 isoniazid 一種，一旦 isoniazid 抗藥，使用其他三種一線藥還是可以在六到九個月完成治療。即使在 HIV 及結核病高盛行率的南非，使用 isoniazid 的潛伏感染治療，也沒有

增加社區的 isoniazid 抗藥盛行率 [30]。速克伏的部分，資料較少，前述多中心速克伏研究顯示，在 20 位有菌株可比對的結核病發病受試者中，兩株 isoniazid 抗藥菌株來自 isoniazid 組 (2/3745)，換算起來約 0.5/1000。一株 rifampin 抗藥菌株則來自於複方組 (1/3986)，治療過程有中斷情況。跟治療相關的抗藥性產生，在政策擴張的同時，是需要被監測的項目，本計劃將回饋持續監測的資料給臨床醫療端。

故本計畫預計將對於 2016/1/1 至 2019/06/30 凡接受速克伏為潛伏結核感染治療的個案，為研究對象，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用，並與九個月的 isoniazid 治療個案作比較。2016/1/1 至 2017/06/30 確診個案的五歲及以上接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案，為研究對象，比較接受速克伏、isoniazid 作為潛伏結核感染治療，與未接受任何治療之個案，發病率是否有所不同。並持續針對 2008/4/1 至 2019/6/30 接受治療的潛伏結核感染者，於研究期間發病的個案，取得個案及原指標個案發病之菌株，確認是否產生 isoniazid 或 rifampin 的抗藥性。

肆、 材料與方法

4.1 研究設計：

本研究分為三個部分，皆為世代追蹤研究：

1. 監測接受速克伏為潛伏結核感染治療之個案，永久中斷治療原因與治療產生之副作用，並與九個月的 isoniazid 治療個案作比較。
2. 確診個案的五歲及以上接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案，為研究對象，比較接受速克伏、isoniazid 作為潛伏結核感染治療，與未接受任何治療之個案，發病率是否有所不同。
3. 對於接受治療的潛伏結核感染者，於研究期間發病的個案，取得接觸者及原指標個案之菌株，確認是否產生抗藥性。

4.2 資料收集

此計畫分為三個部分，接觸者世代追蹤的研究對象分別為：

1. 自 2016/4/1 起凡接受速克伏為潛伏結核感染治療的個案，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用。並整理 2008 年之後使用九個月 Isoniazid 之世代，進行永久中斷的原因和治療產生的副作用之比較。
2. 自 2016/1/1 起到 2017/09/30，由中央傳染病追蹤管理中，在

這段時間登記且確診個案的接觸者。

- 有接受接觸者追蹤並執行 QFT-GIT 的五歲以上接觸者。
- 其指標個案必須為 2016 年之後發病並確診之肺結核病患，銷案原因非排除之個案。

我們同時收集接觸者胸部 X 光片篩檢結果，以及是否開始接受潛伏性感染治療之資料。追蹤過程中，若已有資料不完整，邏輯不符合，由研究人員及助理協助資料的完整性，以利後續分析。

- 接觸者發病資料，發病病歷每年度分兩次收集，第一次收集時間為 4 月 (期中報告) 及第二次收集時間為 7 月 (期末報告) (本計畫預計執行三年)，世代之最後一名接受評估的接觸者，完成 24 個月追蹤 (期末報告)；若為 LTBI 治療者，於當年度期末報告應至少已經於停止治療追蹤 12 個月。
- 2017 年 (第一年) 將「2010-2012 結核病接觸者進階二期試辦計畫」外部資料庫的 IGRA 資料完整鍵入中央傳染病追蹤管理系統中。
- 2018 年 (第二年) 4 月下載 2016 年接觸者資料，對於 QFT-GIT 陽性者分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。並初步分析 2016 年接觸者執行 QFT-GIT 的成果與 LTBI 治療加入比率。

- 2019 年 (第三年) 4 月下載 2016 年 1 月至 2017 年 9 月接觸者資料，對於 QFT-GIT 陽性者分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。
3. 自 2008/4/1 起到 2019/6/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記
- 其指標個案必須為 2008 年之後發病，並確診之具傳染性肺結核病患，銷案原因非排除之個案。
 - 發病菌株取得：曾接受過潛伏結核感染治療，接觸者及其指標的菌株，儘可能取得，經實驗室確認基因型別 [31]及藥物敏感性測試結果 [32]。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。若可行，會儘量將之指標個案菌株，進行前瞻性的收集。
4. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：
- 結核病患者的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料 (如姓名、病歷號碼等) 也將予以刪除或轉換。
 - 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。
 - 若有必要前往醫院抄取病歷資料，則病歷應由專人至各醫院

抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，皆發公文請醫院協助，紙本文件亦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。

- 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。

4.3 分析方法：

本研究所收集的資料均是利用病歷回顧、資料庫連結等方式取得，並未因進行本研究而改變原本病患的診斷、治療、追蹤。

1. 針對潛伏結核感染治療之中斷原因及副作用分析，在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。因速克伏於 2016 年才開始使用，而使用 9 個月 Isoniazid 的世代則由 2008 年開始，兩個組別適用的對象跟著政策會有差異，我們在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。
2. 針對接觸者發病之指標及接觸者，進行敘述性統計分析。針對潛伏結核感染者，依照其接受潛伏結核感染治療與否，追蹤發病率，進行 Poisson 分析；多變項分析則以 Cox regression analysis 來

進行。使用的變項可依指標個案的人口學基本資料，接觸者依 QFT-FIT 結果、年齡、是否加入潛伏性感染治療、是否以都治關懷協助給藥、是否完成潛伏性感染治療等進行分析。3HP 與 9H 進行比較時，會將指標個案的抗藥狀況、納入都治與否，納入控制變項，以減少比較上的偏誤。另外，因 3HP 於 2016 年才開始使用，而使用 9H 的世代則由 2008 年開始，兩個組別追蹤時間的長短不一，會使用分層分析或者存活分析來處理。

3. 接觸者進行潛伏感染治療後發病，將分析接觸者及其指標個案的菌株，是否為同一基因型，若確定為同一基因型，則就藥物敏感性測試結果分析 isoniazid 或 rifampin 抗藥的比例。

4.4 樣本數估計：

1. 永久中斷的原因和治療產生的副作用：觀察性敘述性研究，故無樣本數估計的需要。
2. 五歲及以上的接觸者世代，依文獻推估，由於接觸者都是最近暴露過結核菌的狀況，故將接觸者視為最近感染，預期在兩年內發病的機會約為 5% [33]，藥物保護不發病的效果，十二個月的 isoniazid 為 55-83%，九個月估計 68% [34]。由台灣過去世代研究得知 [35,36]，合理的發病率估計應介於 0.8-2%之間，且治

療完成率可能在 60-90%之間，治療保護力則是在 70-90%之間，參考前期研究，假設發病率 1%，完成治療與不治療比例約為 3:2，治療完成率 70%，保護力 80%，以 $\alpha=0.05$ ， $\text{power}=80\%$ ，來計算樣本數，則治療組需 2481，非治療組 1654，總樣本數為 4135。於 2016/4/1 起，於全國推行全督治計畫與短程速克伏處方，至 2016/6/30 止，依中央傳染病通報系統通報進行潛伏結核感染治療者，使用速克伏者 636 人、使用 isoniazid 者 985 人，合計 1621 人，推估一年中進行潛伏結核感染治療者約 6484 人，假設潛伏結核感染者進行治療的比例為 60%，推估每年潛伏結核感染者約 10807 人、治療組 6484 人、非治療組 4322 人，開始有 3HP 處方之後的一年，收案人數應該足夠。

3. 在研究期間 (2008/4/1 起到 2019/6/30)，估計約 57,000 位曝露過預防性投藥或接受治療，但再變成病人的發生數甚少，依照上述文獻，治療失敗約 10-30%，發病率因為治療由 1%下降到 0.1-0.3%，約有 57-171 位曝露過預防性投藥或接受治療後，再變成病人的可能，2017 年起，依照以下規則進行收集：

- 開始執行 LTBI 治療 (2008/4/1 至今) 之歷年菌株，經檢視符合 LTBI 治療後發病者，若對應之指標個案菌株，兩者均存在者，全數調回分析。

- 完成 9 個月 LTBI 療程後發病之菌株配對，是此研究之關鍵對象，為達到有效樣本，本計畫未來會陸續盡可能收載關鍵對象之所有發生的檢體。

4.5 分析重點：

1. 監測速克伏副作用與 isoniazid 之差異

接受速克伏為潛伏結核感染治療之個案，永久中斷治療原因與治療產生之副作用，並與九個月的 isoniazid 治療個案作比較。

2. 有無接受潛伏感染治療之十八個月預後

本計畫所稱之 18 個月預後，係以確診結核病個案，其接觸者 QFT-GIT 為陽性，完整接受治療潛伏性感染治療之個案，與完全未接受過治療者進行比較，評估治療有效性。針對 QFT-GIT 陽性，依政策未執行潛伏結核感染治療，世代追蹤確認其發病率及樣態。

3. 曝露過預防性投藥或接受治療後產生之抗藥性菌株

接觸者發病後，分析接觸者及其指標個案的菌株，是否為同一基因型，進行是否接受過潛伏結核感染治療的分層分析；若確定為同一基因型，則就藥物敏感性測試結果分析 isoniazid 或 rifampin 抗藥的比例。

結果

目標一

在本次期末報告，我們先針對 2016/4/1 至 2017/06/30 接受速克伏 (3HP) 或傳統 9 個月的 INH 治療，年齡在 12 歲及以上的 7959 位潛伏結核感染者進行不良反應的監測及初步的分析，追蹤到 2017 年 10 月份。其中有 237 位 (2.97%) 感染者因為沒有接受都治計畫，無法得知詳細治療過程，只能依用藥記錄推測其狀況，使用 INH 但未 DOPT 者 147 人(62%)、未服藥 89 人(38%)。

在 7722 位清楚知道接受潛伏結核感染治療項目的個案中，4721(61.1%)使用速克伏 (3HP)，3001(38.9%)使用 isoniazid (9H)，表 1-1 顯示接受治療的接觸者中，多數為指標個案痰塗片陽性且痰培養為結核菌的接觸者(7237,93.7%)，在使用速克伏的接觸者其指標個案痰塗片陽性且痰培養為結核菌比例較 9H 的接觸者來得高 (94.2% vs. 93.0%, $P=0.03$)；男性比女生較願意使用 3HP 處方 (63.1% vs. 59.4%, $P<0.001$)；65 歲以下較 65 歲及以上，有較多機會選擇 3HP 處方(65.6% vs. 44.8%, $P<0.001$)；因為治療較短，3HP 成功完成治療的比例當然高出許多 (85% vs. 37.8%)，但 9H 尚有 23% 尚未銷案，故無法直接做比較。我們將各年齡層使用 3HP 或 9H 處方的比例繪於圖 1-1，可見 12 到 74 歲年齡層的接觸者，都是比較傾向選擇速克

伏的。我們進一步用分層分析來看，控制性別之後，12-74 歲的族群，傾向選擇 3HP ($P < 0.001$, CMH method)，如表 1-2。

圖 1-1. 不同年齡層使用 3HP 與 9H 的比例

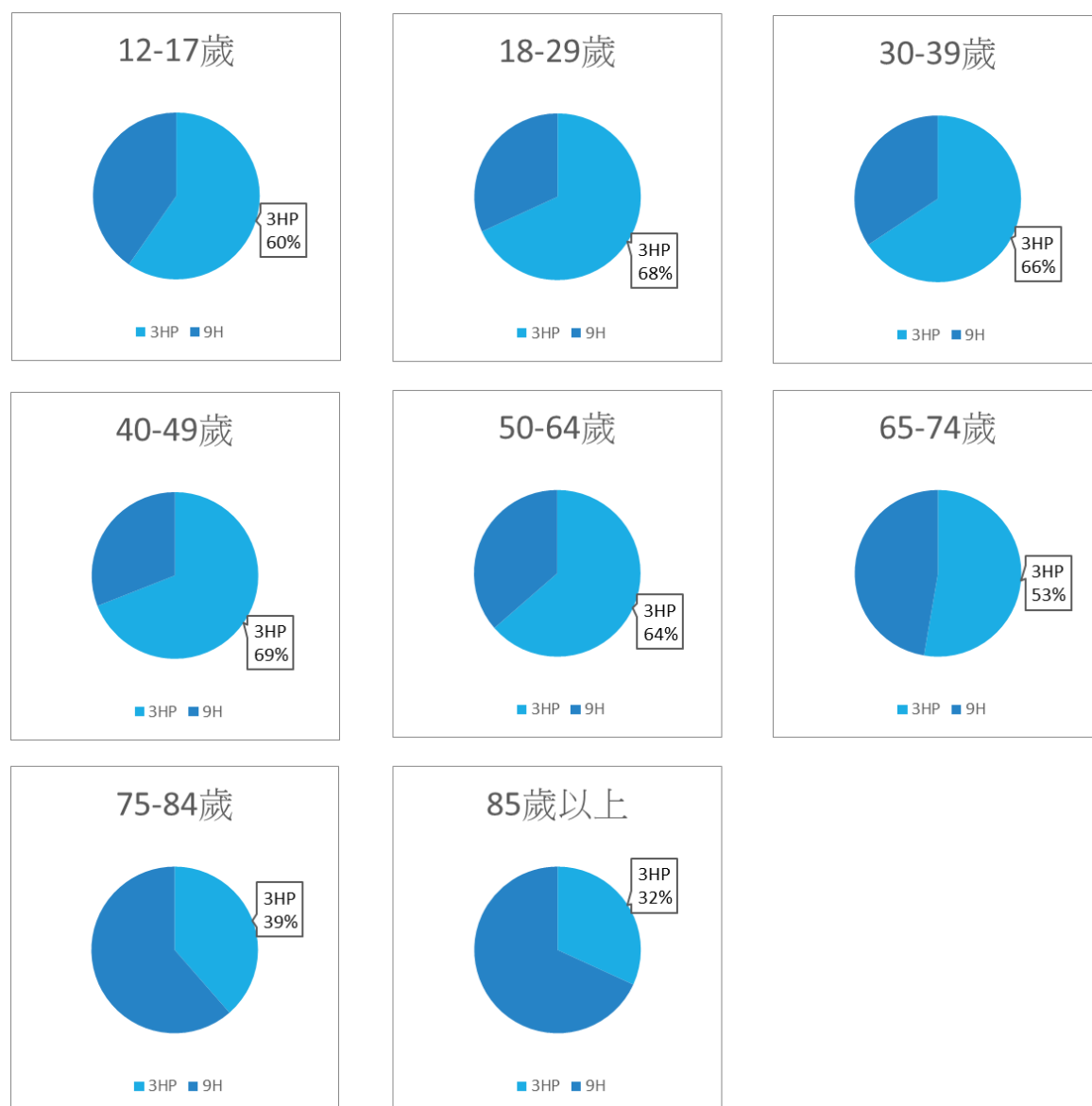


表 1-1. 接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方進行指標個案傳染性與接觸者本身年齡的分析

	總數		3HP		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	
全部	7722		4721	61.1	3001	38.9	
指標個案傳染性							<.001
無法判定	127	1.6	55	1.2	72	2.4	
S(-)且C(-)	61	0.8	40	0.8	21	0.7	
S(-)C(MTB)	297	3.8	179	3.8	118	3.9	
S(+)C(MTB)	7237	93.7	4447	94.2	2790	93.0	
性別							<.001
男	3737	48.4	2356	49.9	1381	46.0	
女	3985	51.6	2365	50.1	1620	54.0	
年齡分層							<.001
12-17歲	332	4.3	198	4.2	134	4.5	
18-29歲	926	12.0	631	13.4	295	9.8	
30-39歲	1006	13.0	661	14.0	345	11.5	
40-49歲	1285	16.6	887	18.8	398	13.3	
50-64歲	2518	32.6	1602	33.9	916	30.5	
65-74歲	850	11.0	448	9.5	402	13.4	
75-84歲	560	7.3	216	4.6	344	11.5	
85歲以上	245	3.2	78	1.7	167	5.6	
銷案原因							<.001
完成治療	5780	74.9	4045	85.7	1735	57.8	
中斷治療	1145	14.8	650	13.8	495	16.5	
治療中死亡	76	1.0	7	0.1	69	2.3	
轉出	7	0.1	0	0.0	7	0.2	
未銷案	714	9.2	19	0.4	695	23.2	

表 1-2. 各性別使用處方的年齡分布

Controlling for gender CMH p<0.001	男			女		
	3HP(%)	9H	合計	3HP(%)	9H	合計
總計	2356(63)	1381	3737	2365(59)	1620	3985
12-17歲	116(61)	73	189	82(57)	61	143
18-29歲	354(73)	133	487	277(63)	162	439
30-39歲	296(66)	153	449	365(66)	192	557
40-49歲	462(72)	182	644	425(66)	216	641
50-64歲	811(64)	450	1261	791(63)	466	1257
65-74歲	192(54)	162	354	256(52)	240	496
75-84歲	86(37)	138	224	130(39)	206	336
85歲以上	39(30)	90	129	39(34)	77	116

表 1-3 顯示所有曾經接受潛伏結核感染治療的 7722 位感染者中，目前的治療結果。接受 3HP 治療的潛伏感染者有 450 位因為不良反應而永久中斷治療，相較之下，9H 的潛伏感染者有 255 位因不良反應永久中斷治療[9.5% (450/4721)vs. 8.5% (255/3001), P=0.12]，並沒有統計上的差異。但是初步的治療結果分析顯示，使用 3HP 治療的病人因任何理由永久停藥的比例，顯著地比傳統 9H 治療來得低 [13.8%(650/4721) vs. 16.5% (495/3001),P=0.01]。使用 3HP 因為不良反應而永久停藥的發生率似乎與性別年齡層有關，初步的分析顯示 30-49 歲之間的女性比同齡男性更容易發生因為不良反應而永久停藥的情況。

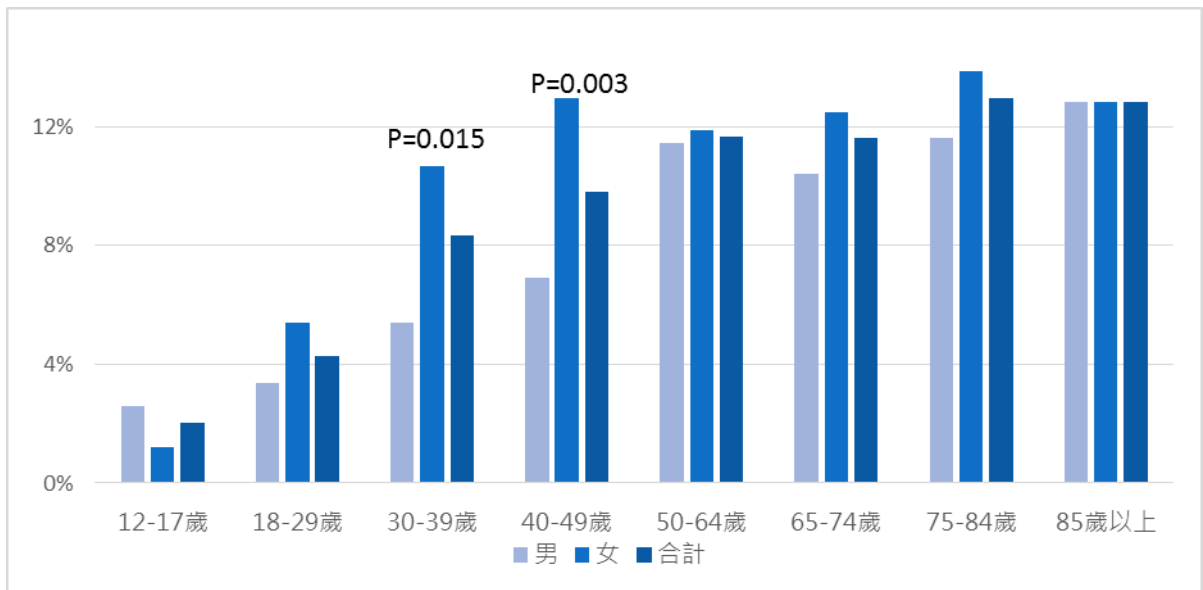
表 1-3. 所有曾經潛伏結核感染治療但永久中斷的原因整理，依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方來進行中斷原因的比較

	總數	3HP	9H		
	n(%)	n(%)	比率 n/4721(%)	比率 n/3001(%)	
總數	7722	4721		3001	
中斷原因	1145(100)	650(100)		495(100)	
指標個案排除診斷	8(0.7)	0(0)	0.0	8(1.62)	0.3
指標個案抗藥	125(10.9)	64(9.9)	1.4	61(12.3)	2.0
指標個案無細菌學證據	21(1.8)	3(0.5)	0.1	18(3.6)	0.6
接觸者確診	10(0.9)	2(0.3)	0.0	8(1.6)	0.3
不良反應停藥	705(61.6)	450(69.2)	9.5	255(51.5)	8.5
拒絕	164(14.3)	75(11.5)	1.6	89(17.9)	3.0
其他	104(9.1)	53(8.1)	1.1	51(10.3)	1.7
失落	8(0.7)	3(0.4)	0.1	5(1.0)	0.2

表 1-4.使用速克伏發生不良反應年齡層及性別分析

	使用3HP人數			因不良反應停止使用3HP人數		
	男	女	合計	男(%)	女(%)	合計(%)
總計	2356	2365	4721	191(8)	259(11)	450(10)
12-17歲	116	82	198	3(3)	1(1)	4(2)
18-29歲	354	277	631	12(3)	15(5)	27(4)
30-39歲	296	365	661	16(5)	39(11)	55(8)
40-49歲	462	425	887	32(7)	55(13)	87(10)
50-64歲	811	791	1602	93(11)	94(12)	187(12)
65-74歲	192	256	448	20(10)	32(13)	52(12)
75-84歲	86	130	216	10(12)	18(14)	28(13)
85歲以上	39	39	78	5(13)	5(13)	10(13)

圖 1-2.使用速克伏發生不良反應年齡層及性別比率



在因不良反應而永久停止 3HP 的 450 位的個案，整理如表 1-5，其中以發燒(165,37%)、皮疹/癢(102,23%)、頭暈(97,22%)、嘔吐(89,20%)、為最常見之不良反應。肝炎的發生率約為 0.9%，其中達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者為 27 人，發生率約為 0.6%。

表 1-5. 使用速克伏治療者產生造成永久停藥之不良反應症狀整理

速克伏不良反應n(%)	450(100)	比率n/4721(%)
發燒	165(37)	3.5
皮疹/癢	102(23)	2.2
頭暈	97(22)	2.1
嘔吐	89(20)	1.9
頭痛	68(15)	1.4
食慾不振	52(11)	1.1
疲勞	52(11)	1.1
肌肉痛	47(10)	1.0
噁心	44(10)	0.9
肝炎	41(9)	0.9
腹痛	24(5)	0.5

觀察造成不良反應的危險因子(如表 1-6)，年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，女性產生不良反應的風險比男性顯著的高，而速克伏使用個案中產生不良反應的風險也顯著較高。我們如果針對 2017 年開始治療的個案來分析(如表 1-7)，發現年長與女性跟不良反應的顯著相關仍然存在，但是控制了其他原因之後，速克伏處方的不良反應的風險，就沒有顯著了，表示當醫師熟悉這個新處方之後，對於不良反應的熟悉度增加，對於是否停藥的應對，可能找到新的平衡。

表 1-6. 發生不良反應的危險因子

Risk of adverse effects leading to permanently discontinuation of treatment			Univariate regression		Multivariate regression		
變數			Relative risk (95% CI)		Adjusted relative risk (95% CI)		P value
年齡			1.01	(1.01~1.02)	1.02	(1.01~1.02)	<0.001
性別							
男	285/3737	(7.63%)	1.0		1.0		
女	420/3985	(10.54%)	1.43	(1.22~1.67)	1.41	(1.20~1.65)	<0.001
處方							
9H	255/3001	(8.50%)	1.0		1.0		
3HP	450/4721	(9.53%)	1.14	(0.97~1.33)	1.26	(1.07~1.49)	0.005

表 1-7. 發生不良反應的危險因子(接觸者於 2017 年治療)

Risk of adverse effects leading to permanently discontinuation of treatment			Univariate regression		Multivariate regression		
變數	Contacts started LTBI after 2017/1/1		Relative risk (95% CI)		Adjusted relative risk (95% CI)		P value
年齡			1.02	(1.01~1.02)	1.02	(1.01~1.03)	<0.001
性別							
男	115/1403	(8.20%)	1.0		1.0		
女	170/1520	(11.18%)	1.41	(1.10~1.81)	1.38	(1.07~1.77)	0.012
處方							
9H	84/895	(9.39%)	1.0		1.0		
3HP	201/2028	(9.91%)	1.06	(0.81~1.39)	1.20	(0.91~1.58)	0.191

當個案因不良反應而住院 (或急診留觀超過一日)，或死亡或暈厥時，定義為嚴重不良反應，參考美國速克伏不良反應相關研究 [41] 的 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 給予評分，當分數大於 5 分時，定義為可能與 3HP 有關之嚴重不良反應。2017/06/30 為止，65 人符合上述之嚴重不良反應，其中 7 人死亡 (皆排除與 3HP 有關)，56 人因不良反應住院，2 人暈厥 (表 1-8)。34 人的嚴重不良反應可能跟 3HP 有關(score≥5)，

故「可能與 3HP 有關的嚴重不良反應發生率」為 0.72%，平均年齡 54 歲 (22 歲至 86 歲)，15 位男性、19 女性(表 1-9)，住院多與類流感有關(18,53%)，其發生率為 0.4%而與 3HP 有關的肝炎共 6 人 (18%)，其中達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者 2 人，其發生率為 0.04%；有 1 位因為類流感症狀而住院的嚴重不良反應者，嘗試將 3HP 處方完成而治療成功，但值得注意的是，14 位嚴重不良反應者嘗試使用 9H 處方，結果顯示，一半 (50%) 依然無法耐受而永遠停藥。

嚴重不良反應中，觀察到 6 位有過敏 (hyperactivity)的現象，起初的症狀可能是類流感或者疲勞不適，每次不良反應出現的時間，有提早的趨勢，產生嚴重不良反應該次，從第三次到第十次 (耐受力較好，其實前面已經很不舒服了) 不等，常有冒冷汗、喘及胸悶或腹痛等狀況，至急診或住院時有血壓低下、心跳快的狀況，部分病患抱怨有快要昏過去的感覺，經給予輸液後症狀緩解，緩解速度從 6-48 小時不等。其中 3 位在轉用 9H 時，又立刻發生過敏而證實與 INH 有關，而非 rifapentine；一位則改使用 9H 後能夠持續使用，可能與 rifapentine 較有關，另外兩位沒有改使用 9H 故不明。目前觀察到停藥後，嚴重不良反應均緩解，未留下長期後遺症。

表 1-8. 服用速克伏發生嚴重不良反應之列表

嚴重不良反應	3HP相關	3HP無關
總計	34	31
中風		1
心肌梗塞		1
心臟衰竭		1
皮疹	1	
肝炎	6	
昏厥		1
泌尿道感染		2
肺炎		6
肺癌		1
急性腎衰竭		1
食道靜脈屈張出血		1
哮喘		2
酒精戒斷症候群	1	
硬膜下血腫		1
腸胃道出血		1
腹痛		1
過敏	6	
嘔吐	2	1
慢性阻塞性肺病		1
增殖性天皰瘡		1
蕁麻疹		1
類流感	18	6
癲癇		1

表 1-9. 因速克伏產生嚴重不良反應個案清單

編號	案號	個案年齡	性別	Score	與3HP有關	SAE發生 (by dose)	SAE樣態	停藥後是否恢復	是否繼續治療LTBI	完成LTBI
1	H0041	42	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	繼續治療	Y
2	H0030	40	F	6	可能	4 th	肝炎	Y	轉9H	Y
3	H0012	81	F	7	可能	1 st	嘔吐	Y	轉9H	Y
4	S0029	74	M	6	可能	6 th	肝炎	Y	停止治療	N
5	S0019	54	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
6	S0035	58	M	11	極可能	8 th	酒精戒斷症候群	Y	停止治療	N
7	H0040	43	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
8	S0042	51	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
9	S0050	22	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
10	S0046	60	M	5	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
11	S0099	57	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
12	S0114	46	F	8	可能	2 nd	肝炎	Y	停止治療	N
13	S0031	23	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
14	S0126	75	M	9	極可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
15	S0132	42	M	8	可能	6 th	肝炎	Y	停止治療	N
16	S0135	42	F	5	可能	2 nd	類流感	Y	停止治療	N
17	S0136	58	M	5	可能	3 rd	肝炎	Y	停止治療	N
18	H0087	50	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
19	S0149	62	F	8	可能	9 th	類流感	Y	轉9H	Y
20	S0151	47	F	10	極可能	9 th	過敏	Y	停止治療	N
21	S0196	44	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
22	S0198	47	M	8	可能	4 th	類流感	Y	停止治療	N
23	S0223	41	F	6	可能	3 rd	皮疹	Y	停止治療	N
24	S0226	54	F	11	極可能	3 rd	類流感	Y	停止治療	N
25	S0235	62	F	10	極可能	4 th	類流感	Y	停止治療	N
26	S0287	81	M	8	可能	3 rd	過敏	Y	停止治療	N
27	H0103	70	F	8	可能	4 th	類流感	Y	轉9H	Y
28	H0109	33	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
29	H0115	65	F	11	極可能	3 rd	嘔吐	Y	轉9H	Y
30	H0149	86	M	11	極可能	7 th	過敏	Y	轉9H	N
31	H0173	42	M	11	極可能	6 th	過敏	Y	轉9H	N
32	H0175	60	F	11	極可能	3 rd	過敏	Y	轉9H	not yet
33	H0179	60	M	5	可能	8 th	肝炎	Y	轉9H	not yet
34	S0290	62	M	11	極可能	10 th	過敏	Y	轉9H	N

目標二

此目標主要是了解需要潛伏結核感染治療的接觸者，接受 3HP 治療的保護力如何？今年報告部分先進行接觸者篩檢 cascade 的整理，完整的保護力尚需追蹤到治療結束至少滿 2 年的發病率較佳。圖 2-1 顯示結核病確診個案於 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 3 月 31 日間確診人數共 15654 人，其接觸者中，在排除 5 歲以下(2494)、航空器接觸者(1)、醫院工作者(14520)等非本研究目標族群的接觸者後，依〈結核病防治工作手冊〉中定義為高風險族群的接觸者(53996)中，X 光檢驗異常者 141 人(0.3%)，應進行結核病評估，至 2017 年 9 月 30 日前，63 人通報確診(117/100,000)、餘 20 人通報後排除結核病，58 人非結核病通報個案，其中 4 人開始潛伏結核感染治療。

高風險族群中，無 X 光檢查結果之接觸者(810,1.5%)，除於指標個案確診一個月內死亡(34,4.7%)、孕婦(54,7.5%)無法拍攝 X 光外，剩下的 722 位接觸者中，33 位 IGRA 陽性接觸者中有 11 位接觸者接受 LTBI 治療。於 2017 年 9 月 30 日止，此 387 位無 X 光結果的接觸者中，有 2 名無接受 LTBI 治療的接觸者確診結核病(277/100,000)。

在 X 光檢驗結果正常(53045，98.2%)中，IGRA 陽性者(8926,16.8%)、IGRA 陰性者(39643,74.7%)、IGRA Mitogen-

Nil<0.5(415,0.8%)、IGRA indeterminate(76, 0.1%)，接觸者於指標個案確診後 4 個月內死亡而無 IGRA 檢驗者(1050,2.0%)，其餘 IGRA 無結果者 (2935,5.5%) 中，結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test, TST)共 90 人，結果為陽性者(49,1.7%)，其中接受 LTBI 治療者 30 人，無 LTBI 治療者(19)中，1 人於後續追蹤中確診結核病 (2041/100,000)。另 IGRA 無結果且 TST 檢驗未完成者(2845,96.9%)，6 人進行 LTBI 治療，無 LTBI 治療者中，70 人確診結核病 (2460/100,000)。

綜上，能存活到應該進行檢查之前 32767 人，完成接觸者檢查 X 光者為 32380，完成 X 光比例為 98.7%。對於 IGRA 抽血檢查來說，能存活到應該要完成 IGRA (指標確診的四個月後)，且沒有被診斷成活動性結核病，應為 52849 人，實際上完成接觸者檢查 IGRA 者為 49453 人，完成 IGRA 比例為 93.6%。如果看應該完成兩項檢查的對象，那麼去除掉接觸者在四個月內死亡，孕婦以及被診斷成活動性結核病，應完成有 52795 人，完成率為 93.7%。

IGRA 陰性的接觸者(39643,74.73%)中，接受 LTBI 治療者 (687,1.7%)，無接受 LTBI 治療者後續追蹤中有 23 人確診結核病 (58/100,000)。IGRA Mitogen-Nil<0.5(415,0.8%)中，74 人(17.5%)按照工作手冊建議，接受了 LTBI 治療，無接受 LTBI 治療者後續追蹤

中有 2 人確診結核病(482/100,000)◦IGRA indeterminate(76, 0.1%)
中，14 人接受了 LTBI 治療，無接受 LTBI 治療者後續追蹤中有 1 人
確診結核病(1316/100,000)◦顯見如我們預期，IGRA 陰性的接觸者，
相對是安全的。但無法確定結果的 indeterminate 結果的病人，不管
是 Mitogen 沒有功能還是有功能，都有比較高的風險成為活動性結
核病人。前者可能是因為接觸者本身為免疫不全，後者則是因為可能
正在發病的過程中，我們需要更多的樣本數及追蹤時間來釐清這個假
說。

LTBI 陽性接觸者後續治療的選擇和預後則列於圖 2-2，追蹤至
2017 年 9 月 30 日止，使用速克伏的接觸者 3549 人中，6 人確診結
核病(169/100,000)，而使用 isoniazid 的 2410 人中，13 人確診結
核病(539/100,000)。開始用藥時與發病的間距以及開始服藥時是否
已有發病徵兆，待後續更細部的整理分析。

而高風險族群的接觸者中，X 光檢驗正常且 IGRA 陽性的接觸者，
沒有進行 LTBI 治療者(2782,31.2%)，原因如表 2-1 所示，而後續追
蹤有 99 人(3559/100,000)結核病確診(包含接處者檢查過程中確診
27 人)。綜上，應該完成檢查的 52795 人中，有 8973 人的 IGRA 為
陽性，應該要治療，排除掉已經發病，指標抗藥等原因，則實際上應
該開始治療的有 8522 人，可是最後只有 6159 人開始治療，開始治

療率為 72.3%，而其中 4550 人(73.9%)完成治療。綜上資料繪製成圖 2-3 可見，目前以成人為主的接觸者檢查暨潛伏結核感染治療，以治療 cascade 的概念[42]，最終 49.3%的該檢查對象完成治療。

圖 2-1 結核病個案接觸者接受接觸者檢查與後續潛伏結核感染治療流程

(尚未確認開始用藥時與發病的間距以及開始服藥時是否已有發病徵兆)

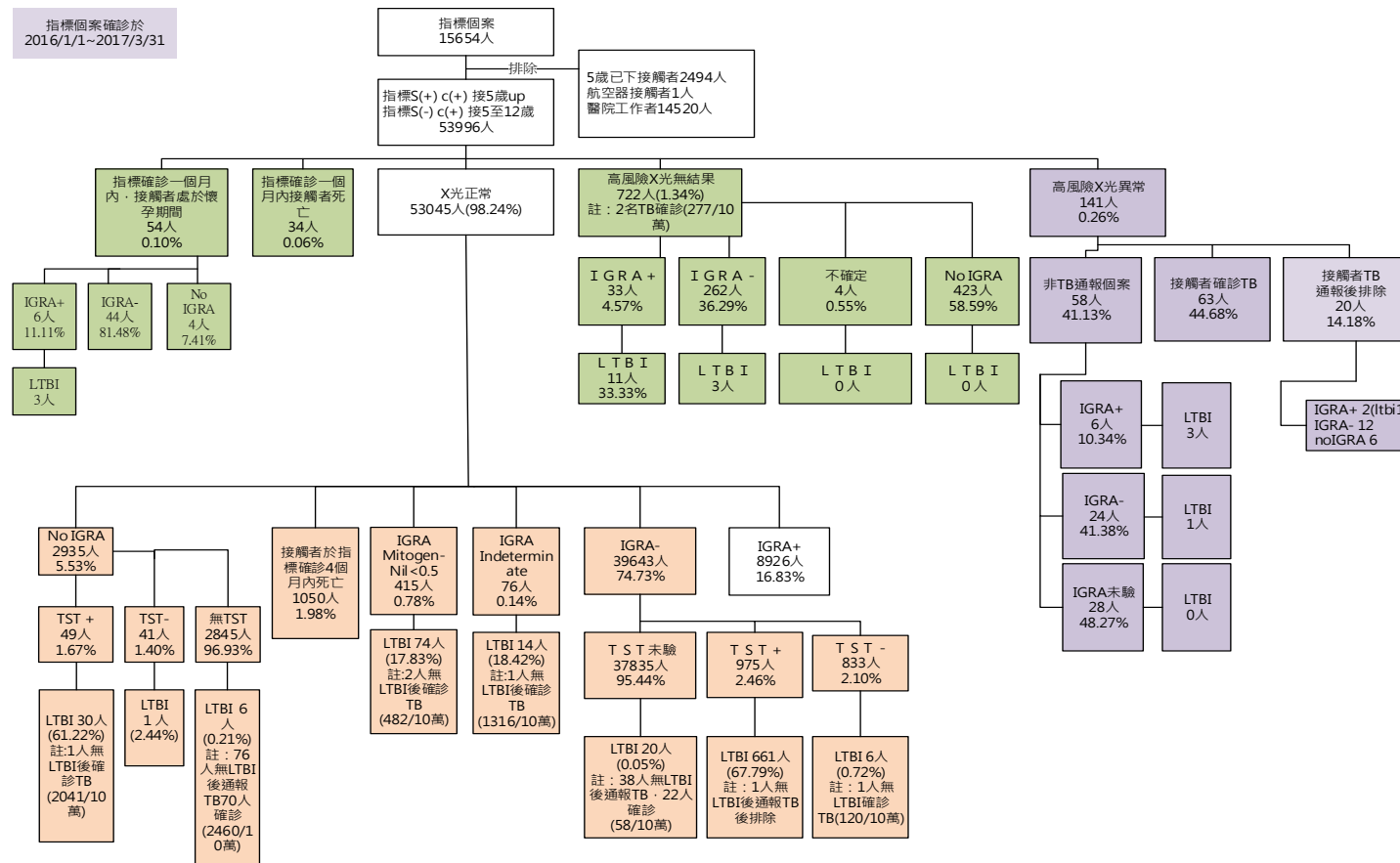


圖 2-2 潛伏感染的接觸者若接受後續潛伏結核感染治療流程

(尚未確認開始用藥時與發病的間距以及開始服藥時是否已有發病徵兆)

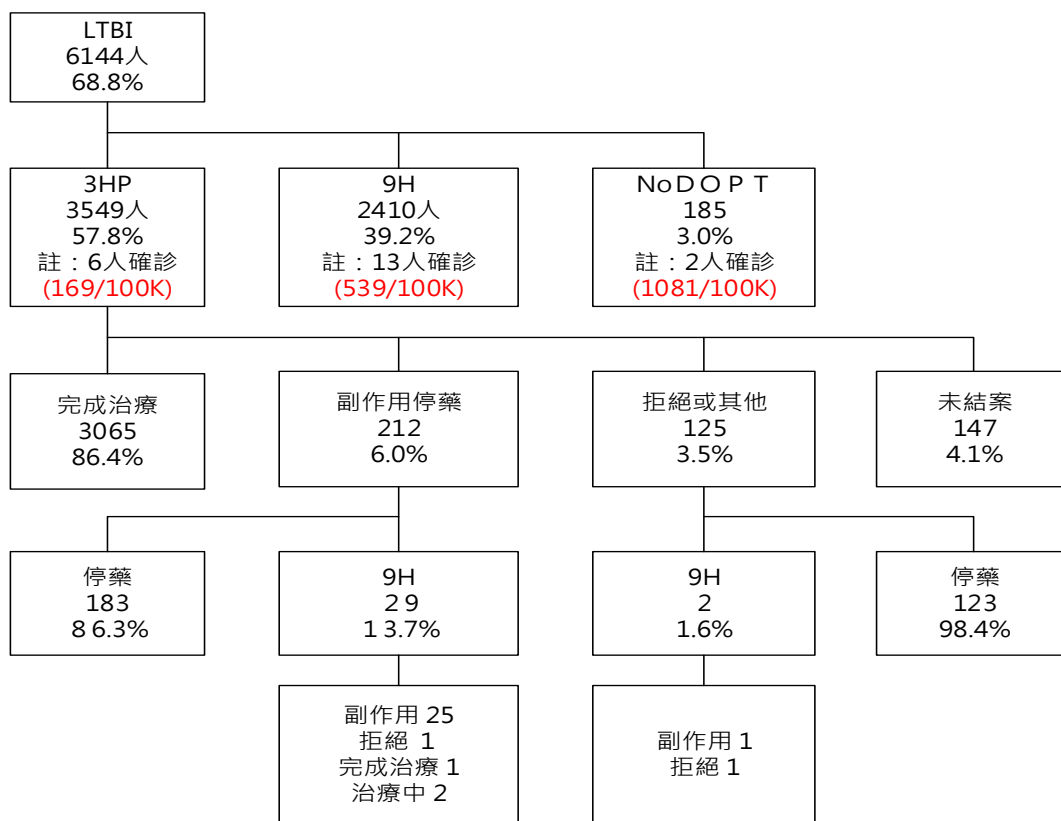
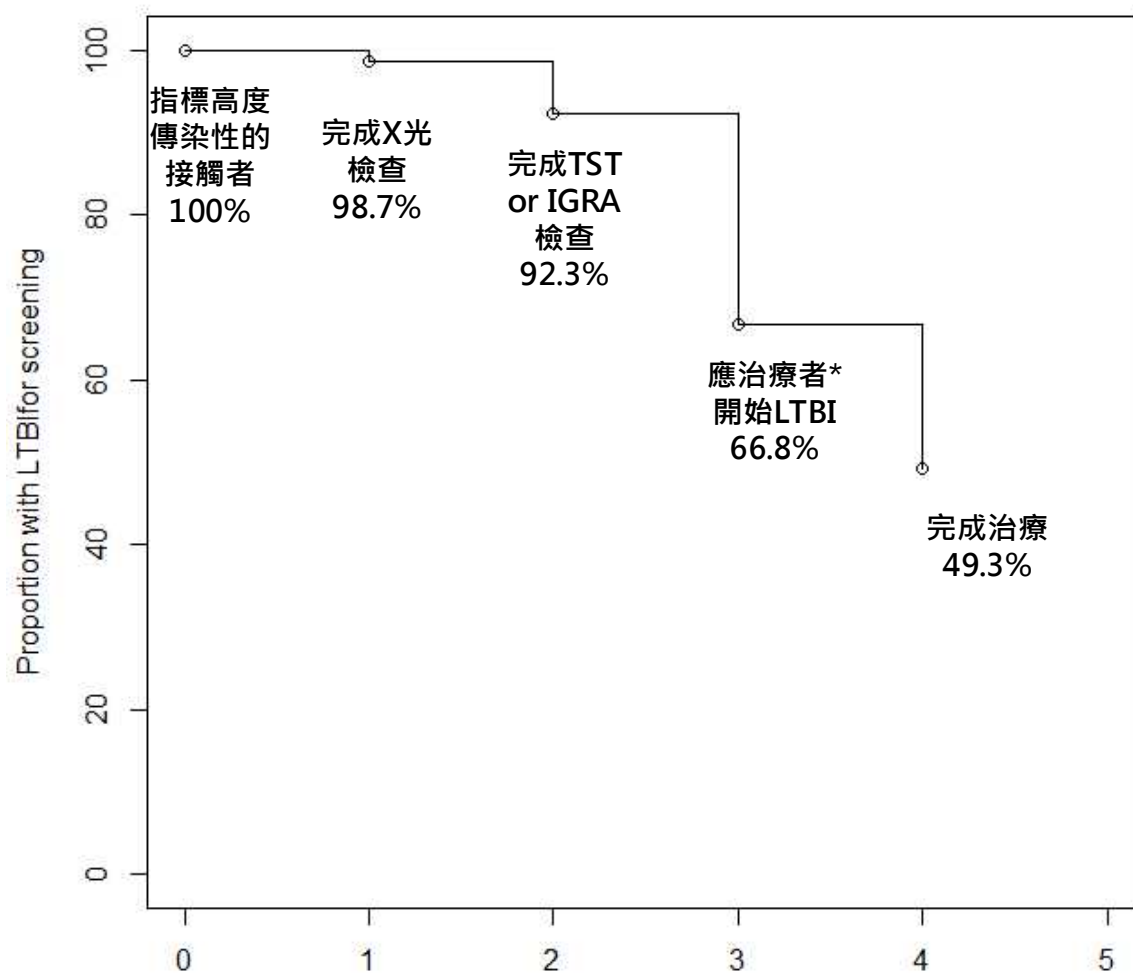


圖 2-3 接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade



*應治療者為 X 光檢查正常或無關結核且 IGRA 或 TST 陽性。

表 2-1. X 光結果正常且 IGRA 陽性應進行潛伏結核感染治療者，未治療原因與後續追蹤發病情況

	確診TB	通報TB 後排除	尚未通報 TB
總計	99	18	2665
接觸者通報 T B (A)	27	5	0
曾接受TB/LTBI治療(B)	0	0	114
死亡或轉出(D)	5	0	38
肝指數過高(G)	0	0	26
擔心藥物交互作用(I)	0	0	5
指標MDR抗藥(M)	1	0	9
指標INH抗藥(I)	5	0	210
其他	18	2	258
拒絕	6	3	733
醫師建議無需治療	5	1	248
無原因	32	7	1024

目標三

接續前期計畫[結核病接觸者潛伏結核感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估]，本計畫持續進行以 2008/04/1~2017/06/30 的 44136 位曾經接受潛伏結核感染治療的接觸者為目標族群，若發生結核病即收集個案及配對之指標個案菌株，目前共有 111 位曾經接受潛伏結核感染治療的接觸者被通報為結核病個案並且確診，其中 68 組指標個案與接觸者皆有菌株，目前已經調回 57 組(84%)菌株進行比對，35 組(58%)比對吻合而 22 組比對不吻合。由於接觸者可能在 LTBI 治療前即發病，但沒有及時被發現而開始 LTBI 治療，我們將 111 位轉個案之接觸者分為在 LTBI 治療前即已發病、在 LTBI 治療過程中發病、在 LTBI 治療完成後發病三組，分別探討這三組菌株比對與抗藥情況，如表 3-1。

由表 3-1 可知，若接觸者轉病人是在 LTBI 治療前即已發病，只是一時不察開始 LTBI 治療，菌株吻合達 63.0%，只有 1 株(5.9%)INH 抗藥，是三組中最低的。如果是接觸者在 LTBI 治療中發病，菌株吻合達 66.7%，是三組中最高的，表示雖然沒辦法在一開始 LTBI 時，就有證據顯示接觸者已經發病，但其實接觸者已經是發病了，50% INH 抗藥。如果是完成治療後才發病的，菌株吻合達 57.1%，33% INH 抗藥，比例與治療中發病個案接近。

2016/4/1 起開始於全國實施速克伏處方，於今年報告截止前，最早開始使用的族群觀察期都沒有超過 2 年，目前觀察到的使用速克伏轉發病者

有 3 位，皆為治療前即發病，三者皆對 isoniazid 與 rifampin 敏感，等之後觀察到更多使用速克伏轉發病的個案後，我們才能進行更深入的討論

表 3-1. 分年齡層 LTBI 治療前或 LTBI 治療中或完成 LTBI 治療發病人，菌株收案情形與抗藥狀況。

接觸者在LTBI治療前即已發病														
	發病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		INH抗藥		菌株不match		INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	58		31	53.4	27	87.1	17	63.0	1	5.9	10	37.0	0	0.0
<13	18	31.0	8	44.4	6	75.0	5	83.3	0	0.0	1	16.7	0	0.0
13-29	22	37.9	9	40.9	8	88.9	5	62.5	1	20.0	3	37.5	0	0.0
>=30	18	31.0	14	77.8	13	92.9	7	53.8	0	0.0	6	46.2	0	0.0
接觸者在LTBI治療過程中發病														
	發病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		INH抗藥		菌株不match		INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	19		11	57.9	9	81.8	6	66.7	3	50.0	3	33.3	1	33.3
<13	7	36.8	4	57.1	3	75.0	1	33.3	0	0.0	2	66.7	0	0.0
13-29	5	26.3	3	60.0	2	66.7	2	100.0	1	50.0	0	0.0	0	-
>=30	7	36.8	4	57.1	4	100.0	3	75.0	2	66.7	1	25.0	1	100.0
接觸者在LTBI治療完成後發病														
	發病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		INH抗藥		菌株不match		INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	34		26	76.5	21	80.8	12	57.1	4	33.3	9	42.9	4	44.4
<13	7	20.6	7	100.0	3	42.9	3	100.0	3	100.0	0	0.0	0	-
13-29	12	35.3	9	75.0	8	88.9	6	75.0	0	0.0	2	25.0	2	100.0
>=30	15	44.1	10	66.7	10	100.0	3	30.0	1	33.3	7	70.0	2	28.6

討論

好的潛伏結核感染治療處方(Latent TB Infection, LTBI)，必須耐受性佳 (亦即副作用少)且越短越好，因為過去的研究顯示，同樣接受治療但若是療程越短則治療完成率會越高[38,43,44]。INH 是作用在結核分枝桿菌的細胞壁合成的抗生素，所以對正在分裂的細胞毒殺，是結核病史上用在 LTBI，研究最久的也幾乎等於是黃金標準的處方，一般來說使用 6-9 個月，台灣 2008 年剛開始推動兒童接觸者的 LTBI 治療處方，和後續於 2012 年增加了青年和青少年接觸者的治療，也都是以 9H 為主力[8,34]。Rifampin (簡稱 RMP)則是作用在阻止蛋白質的製造來毒殺結核分枝桿菌，優點是它同時對於活躍分裂的細胞跟已經冬眠的細胞都有效，換言之，更適合拿來治療 LTBI。單獨使用四個月的 RMP (4R)，臨床耐受性和完成率相當好，但部份的專家擔憂抗藥性的衍生，在台灣除了兩個高品質但非大規模臨床試驗的研究外[37, 45]，2017 年起，開始用於 INH 抗藥的指標之接觸者[46]；搭配 INH 使用三個月(3HR)，在歐洲也是常用的處方，在台灣目前還沒有大規模的使用經驗；或者使用 1970 年代就發現的 RMP 類的長效型 Rifapentine[17,47]，如同本研究要探討 2016 年起，由結核病國家計畫 (National TB Program)推動的，搭配高劑量 900mg INH，一週一次一共 12 次的速克服 3HP。3HP 在國外的經驗以美國最多 [17,48,49]，從也因為都治的成本下降，被認為最經濟有效[50]，從 2011

年由美國 CDC 推薦為 12 歲以上的 LTBI 處方之後[23]，在美國已經有超過五年的經驗，而在其他國家，台灣終於也在 2017 年中，核給了藥證，使台灣成為 Rifapentine 第二個拿到藥證的國家[51]。

既然由 NTP 來執行 3HP 的推廣，處方的接受度、耐受性和副作用，當然要監測。今年只是三年計畫中的第一年，初步的資料已經告訴我們，雖然因為副作用永久中斷的比例，與 9H 相比沒有統計差異（意思是 3HP 副作用停藥比我們在研究介紹中提及的美國臨床試驗來得高）[22]，但因為 12-74 歲選擇使用 3HP 涵蓋率超過一半，有些族群甚至逼近 7 成，可知對於病人比較願意接受短期處方。至於最後的完成率是否因此能據統計顯著的提高，我們必須要等到明年，9H 追蹤時間足夠，將可以比較，會有較具說服力的答案。

此次分析 3HP 副作用的 4721 人，第一名的副作用就是類流感症狀的發燒，頭痛及全身痠痛等症狀，第二名則是癢疹(表 1-5)。因肝炎而永久停藥的發生率果然只有 0.9%，高劑量但一週一次 900mg 的 INH，確實是比每日一次 300mg，減少了許多肝毒性，這是過去在成人使用 9H 時，最常碰到的永久中斷原因[21]，也讓肝功能監測的負擔比較輕，以上的發現與美國在公共衛生大量推廣的所觀察到的情況類似 [22,49]。針對之前 Sterling 等人觀察到對 3HP 處方過敏 (hypersensitivity) 等嚴重不良反應 [22]，在研究中有特別監測。休克現象發生的比例為 0.13%，個案描述起

來都表示非常不舒服的感覺，甚至因為自己堅持想強迫自己服藥時，在藥前就產生畏懼感。其中一半因為轉用 9H 時，又立刻發生過敏而證實與 INH 有關，而非 rifapentine，一位可以服用 9H，兩位沒有嚐試 9H。目前觀察到停藥後，嚴重不良反應均緩解，未留下長期後遺症。特有貧血或者黃疸等 3HP 預期會有的副作用少見 [22]，未來樣本數夠多，會持續關注少見但嚴重的副作用以及針對肝炎，我們會再進行性別年齡的分層分析。

從接觸者檢查開始走到潛伏結核感染的完治，一路上有諸多的障礙 (圖 4-1)[52]，受到愛滋診斷治療的 cascade 的宣揚，在結核的專家領域中也漸漸被提及和重視。：

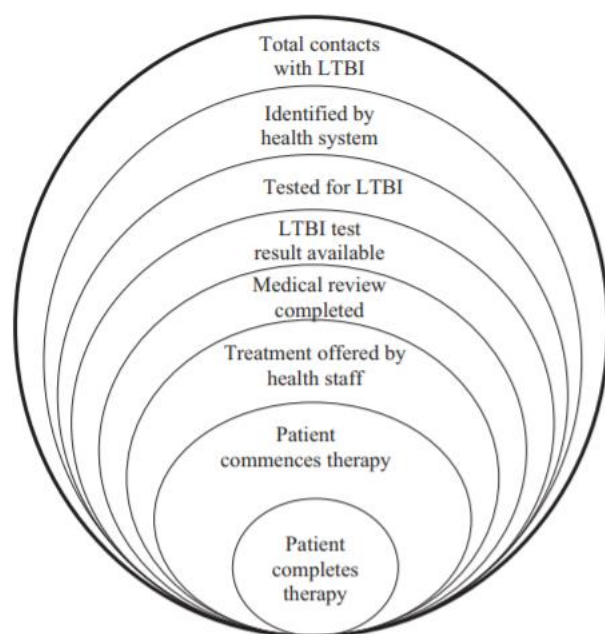


圖 4-1 LTBI Cascade

從我們計算出來的治療 cascade，清楚地看到，如圖 2-2 所示，台灣應該要完成接觸者檢查的接觸者，最完整的是完成 X 光檢查，但是能夠在滿兩個月後，完成抽血診斷是否有 LTBI，這裡就出現了 6.2% 的差距，而需要治療的陽性接觸者，真正開始治療又再失去一些，以至於走到有無開藥，又有 1/4 的接觸者拒絕開始，因為不是每個人能夠完成，最後我們得到 48.9% 這個差強人意的數字。從 Lancet Infectious Disease 2016 的一篇文獻系統性回顧及統合分析[42]，知道全球的完成治療約為 18.8% (16.3-19.7%)，純粹就數字來看，台灣的結果是頂好了，但是高危險群如果完成治療率高，這個政策的成效才會高。過去的文獻比較難探討為何民眾不開始治療或者為何會中斷，在一篇紐約衛生局推動 3HP 成為選擇之一的 LTBI 檢查及治療結果分析，有針對個案不願意開始治療以及治療為何中斷做了分析[49]，需要都治是不願意開始 3HP 的原因 (在美國 3HP 一定要搭配都治計畫，因為一週僅一次，在台灣亦是如此)，治療時間太長不方便、門診時間在上班時間等服務無法取得的問題也是重要的障礙。我們在此次，也因為沒有開始治療的理由，從 2016 年建立了欄位，始可略知一二。雖然填答比例僅 62% 不是很理想，但有回答的 1719 位 LTBI 患者中，43% 是拒絕開始 (等於沒有回答)，15% 表示是醫師說不需要的，13% 因為指標有 INH 抗藥，未來可能要加強公衛護士在詢問時的技巧，讓政策制定者在未來要克服開始治療的障礙上，能深入了解障礙。在治療中斷的原

因中，仍然是以 8.5-9.5%不良反應拔得頭籌，也就是說已經願意開始治療的人，要不是因為有不良反應，其實拒絕的只會有 1.6-3%。民眾有正確的結核病及治療認知，以及副作用少而且短的處方，才是真正解決完成治療率差問題的方法。

在治療過程中難免會遇到 LTBI 處方前沒有辦法完全排除活動性結核的狀況，有些病人的胸部 X 光片的確有治療前的病灶，只是不是很明顯，藏在鎖骨後面或者較淡，所以就沒有提早確診；也有遇到 X 光片很清楚，但是留了三套痰培養後，長出結核分枝桿菌確診。我們知道結核病的發病過程，從感染，潛伏到發病，其實是一個過程，有人時間短暫有人時間漫長至數年，如圖 4-2 所示[52]，這類病人如果不是因為要接受 LTBI 篩檢治療，也不可能早期找出病灶，所以結論還是有利於疾病傳播的控制的，診斷的誤差是可以接受的。

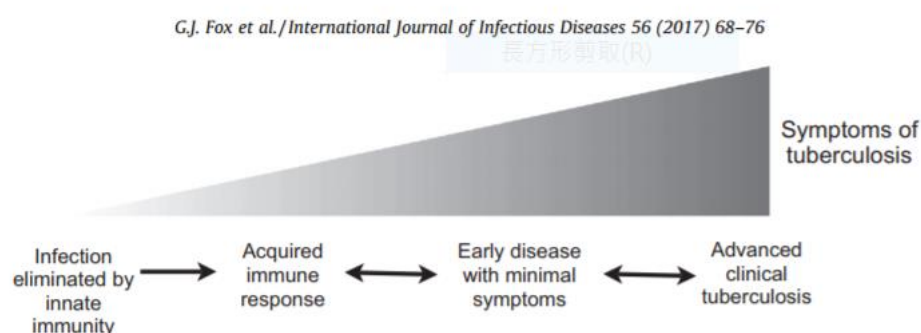


Figure 1. The spectrum from latent tuberculosis infection to disease.

在追蹤發病來證實治療有效性的部分，由於使用 3HP 世代追蹤時間尚不足，預計明年可以計算治療的有效性，第三年可望與 9H 進行比較。開始用藥時與發病的間距以及開始服藥時是否已有發病徵兆，待後續更細部

的整理分析，此外，透過對經過治療後發病的接觸者及其指標的菌株收集，才比較能夠分辨到底是治療之前就已經發病，亦或是治療之後失敗以及再被環境中其他菌株傳染，可以進一步提供未來對治療處方的 EFFECTIVENESS 的分析以及回答治療是否如學理或過去經驗般的不容易引起抗藥。

伍、 計畫重要研究成果及具體建議

一、 結論及建議

- 使用速克伏的個案不良反應的發生率 (9.5%)與使用 isoniazid 個案無差別，肝炎發生率僅 0.9%。
- 因使用速克伏而產生嚴重不良反應者的機率為 0.7%，多為類流感 (52%)，其次為肝炎(18%)與過敏(18%)。
- 接觸者追蹤到完成潛伏感染治療的 cascade，完成接觸者檢查的比率為 91.6%，開始治療率為 72.3%，最終接觸者檢查對象完成治療 48.9%。

二、 計畫重要研究成果及具體建議

(一)、 計畫之新發現或新發明

- Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Sheng-Nung Kao, Su-Hua Huang, Yeng-Fang Huang.
Surveillance of Severe Adverse Events on Once-Weekly Rifapentine plus High-Dose Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection Treatment in Taiwan, 2016. (Poster discussion at 48th IUATLD, Gradalajara, Mexico, 20171013).

- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability Report on Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid among Child Contacts in Taiwan. (Oral presentation at 2017 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20171118).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability for Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid in Taiwan. (Poster at International Congress of Chemotherapy and Infection, ICC, Taipei, Taiwan, 20171124-27).

(二)、計畫對民眾宣導之成果

- 短程潛伏結核感染治療，2016年起多一種處方速克服，讓大家選擇。
- 為了大家安全有效的使用，政府會監測使用期間，較稀有但可能與服用速克服處方相關的嚴重不良反應，已確保民眾的健康。

(三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- 由沒有開始治療的 1719 位 LTBI 患者提供的理由可知，43%是拒絕開始，15%表示是醫師說不需要的，13% 因為指標有 INH 抗

藥，建議將系統的下拉式選單增列 1. 擔心副作用; 2. 交通太遠或看診不方便; 3. 需要都治很麻煩不合理。並且依照可能的出現頻率來當下拉式選單之優先順序 (例如: 拒絕要放最後)。

- 中斷最大的原因還是副作用無法忍受，速克服的整體副作用不比 9H 少，且以類流感為主，極稀有個案產生過敏現象，所以在藥局發出藥物時可考慮同時提供病人 medication guide, 介紹應對副作用的實際作為。
- 未來若能推動有效但短且副作用合理的多元處方選擇，可真正提升開始治療率及完成治療率。

陸、 參考文獻

依一般科學論文之參考文獻撰寫方式，列出所引用之參考文獻，並於計畫內容引用處標註之。

1. 衛生福利部, 我國加入 WHO2035 消除結核第一期計畫, 2015 年 5 月
2. 衛生福利部疾病管制署,臺灣潛伏結核感染 (LTBI) 治療執行計畫, 2014 年 8 月
3. Chan PC, Chiou MY, Wang KF, Yang CH, Fang CT. Engaging all TB care providers to implement isoniazid preventive therapy nationwide. *Int J Tuberc Lung Dis.*2011;11:S295-6. (Poser discussion at 42st IUATLD, Lille, 20111029)
4. World Health Organization. New action plan lays the foundation for tuberculosis elimination.
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_20101013/en/index.html
5. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
6. 衛生福利部疾病管制署,105 年潛伏結核感染治療政策說明,2016 年 6 月
7. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Supl.):S221-47.
8. 衛生福利部疾病管制署,結核病診治指引第五版, 2013 年 8 月
9. Tsai CF, Shiao MY, Chang YH, Wang YL, Huang TL, Liaw YC, Tsao SM, Yang TP, Yang SC, Lin DB. Trends of mycobacterial clinical isolates in Taiwan. *Transactions of the Royal of Tropical Medicine and Hygiene.*2011;105:148-52.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175–201.
11. Chan PC, Huang YH, Lu MJ, Lee PH, Hsu CB, Wang KF, Chen CH. Evaluation of different cutoff points for QuantiFERON®-TB Gold In-Tube among tuberculosis contacts. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48(2): S28.

12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010. MMWR.2010;59. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5905.pdf>
13. 陳盟勳, 現行潛伏性結核病感染的檢驗方法: QuantiFERON 以及 T-SPOT 之差異, 衛生福利部胸腔病院衛教宣導海報, 2010 年 11 月

<http://www.ccd.mohw.gov.tw/public/knowledge/15771ea87f49487ec03d3b62076f5e75.pdf>
14. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. The Effectiveness of Isoniazid Preventive Therapy in Adolescent and Adult TB Contacts - a population study (Poster discussion at 44th IUATLD, Barcelona, Spain, 20141101).
15. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Factors for TB among Adolescent and Young Adult Contacts. (Oral presentation at 2014 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20141109)
16. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Predictors for Developing Tuberculosis among Adult Tuberculosis Contacts. (Poster discussion at 46th IUATLD, Capetown, South Africa, 20151205).
17. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155-66.
18. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
19. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560–564.
20. Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in an hyperendemic area: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 796–800.
21. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Ping-hui Lee, Min-Ju Lu, Mei-Yu Chiou, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Adverse events and hepatotoxicity leading to permanent discontinuation of isoniazid preventive therapy. (Oral presentation at 2014 Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20140322).

22. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(4):527-3.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2011. *MMWR*.2011;60. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>
24. 行政院衛生福利部疾病管制署, 速克伏處方使用臨床建議 2016 年 6 月
25. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res*. 1970;17:28–106.
26. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51. Review
27. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
28. Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S241-9.
29. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of Mycobacterium tuberculosis with the host: consequences for vaccine development. *APMIS* 2009;117:440-57.
30. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, Grant AD. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*. 2010 Apr 24;24(7):1051-5.
31. Yang CY, Jou R, Chuang PC, Chang JT, Lee JJ, Huang RM. Transmission of Mycobacterium tuberculosis in a family proved by genotyping. *J Formos Med Assoc*. 2007;106(10):808-14.
32. Rieder HL, Chonde MT, Myking H, Urbaniczik R, Laszlo A, Kim SJ, et al. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, role and operation in a low-income country. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1998.
33. Idem. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.
34. Snider DE Jr. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988;137:2-4.

35. Chan PC, Shinn-Fornng Peng S, Chiou MY, Ling DL, Chang LY, Wang KF, Fang CT, Huang LM. Risk for tuberculosis in child contacts. Development and validation of a predictive score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):203-13.
36. 衛生福利部疾病管制署, 結核病接觸者潛伏感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估計畫, 2015 年 12 月
37. Francis F. Fountain, Elizabeth Tolley, Cary R. Chrisman and Timothy H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2005;128;116-123.
38. Chan PC, Yang CH, Chang LY, Wang KF, Lu BY, Lu CY, Shao PL, Hsueh PR, Fang CT, Huang LM. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 May;16(5):633-8.
39. Fernández-Villar A, Sopeña B, Vázquez R, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2003;36: 293–298.
40. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1374-1381.
41. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT tuberculosis study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 527–535.2.
42. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(11):1269-1278.
43. Anonymous. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60(4):555-64.
44. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Aug 15;170(4):445-9.
45. Wang JY, Shu CC, Lee CH, Yu CJ, Lee LN, Yang PC. Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *J Infect* 2012 Mar;64(3):291-8.
46. 疾病管制署, 結核病防治工作手冊, 2017 年 11 月
<http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=37e21e0a5dcdb27c>

47. Birmingham AT, Coleman AJ, Orme ML, Park BK, Pearson NJ, Short AH, Southgate PJ. Antibacterial activity in serum and urine following oral administration in man of DL473 (a cyclopentyl derivative of rifampicin) [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol* 1978 Nov;6(5):455P-456P.
48. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015 Mar;169(3):247-55.
49. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. *Clin Infect Dis* 2016 Jan 1;62(1):53-59.
50. Shepardson D, MacKenzie WR. Update on cost-effectiveness of a 12-dose regimen for latent tuberculous infection at new rifapentine prices. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014 Jun;18(6):751.
51. 台灣賽諾菲公司, 賽諾菲潛伏結核感染短程處方 rifapentine 取得台灣衛生福利部上市許可, Press release 2017.

<http://www.sanofi.com.tw/l/tw/zh/layout.jsp?scat=3B1F40D3-3D93-420F-A228-C39419E9C3D8>
52. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis* 2017 Mar;56:68-76.