

計畫編號：DOH101-DC-2103

行政院衛生署疾病管制局一百零一年度科技研究發展計畫

影響台灣2006-2007年肺結核病人復發風險因子分析研究

**Risk factors associated with recurrence in pulmonary tuberculosis
patients in Taiwan, 2006-2007**

研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局

計畫主持人：李品慧

研究人員：黃頌恩，林慧真，林先和

執行期間：101年01月01日至101年12月31日

本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見

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.....	11
五、 材料與方法	12
六、 研究結果與討論	16
七、 結論與建議	25
八、 計畫重要研究成果及具體建議.....	26
九、 參考文獻	28
十、 圖表.....	31

中文摘要

研究目的：

過去對於台灣結核病復發病人的流行病學研究並不多，且研究之結核病世代均在 2006 年十年減半全民動員計畫實行之前。由於復發病人本身的潛在性疾病或危險因子、前次治療的處方用藥是否不符合指引建議，結核病監測系統的完整性，以及是否有足夠的追蹤時間，皆可能影響復發病人之流行病學研究結果。因此本研究目的為：一、探討台灣 2006-2007 年肺結核世代，病人經完成治療後追蹤至少二年的復發率進行監測分析；二、探討復發個案之人口學特徵分布、就醫歷程，進行公衛結核病個案資料與病歷調查，以了解影響復發的危險因子。

研究方法：

本研究對象將以 2006 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日通報至結核病全國資料庫之肺結核病新案世代，經治療完成後追蹤至 2010 年 12 月 31 日，符合本研究之復發定義為研究對象，進行回溯性嵌入型病例對照研究法(nested case-control study)並進行密度取樣選取對照組。自結核病全國資料庫中，取得個案之人口學變項，以及進行資料庫之個案管理資料以及病歷資料調查收集人口學，潛在性疾病，與前次結核病治療相關的臨床因子，進行條件式邏輯斯迴歸分析，以探討復發個案的相關風險因子，可以助於政策發展以減少復發率。

結果：

截至 2010 年 12 月 31 日共計有 305 位的復發病人，佔 21,939 位追蹤世代的 1.4%。結核病復發的發生率 487.6/100,000 (434.4-545.5/100,000)。在排除了經病歷回顧後不符合復發定義，和欲分析變項資料不明個案之後，一共有 251 位病例和 251 位對照個案進行最後的相關性分析。有糖尿病的結核病病人相較於沒有糖尿病病人有較高的結核病復發風險（勝算比 1.74，95%信賴區間：1.18-2.59）。在調整了性別、年齡、是否為原住民、是否飲酒、吸煙、癌症、末期腎臟疾病、同時合併肺外結核病、是否具有開洞病灶、是否結核病治療為非標準治療處方、以及公衛人員直接觀察病人服藥是否超過 60% 的前次結核病治療時間之後，糖尿病仍然增加結核病的復發風險（調整後勝算比 1.84，95%信賴區間：1.14-2.98）。此外，原住民族群以及前次結核病治療體重低於 50 公斤也是影響復發的顯著因子。

結論與建議：

本研究發現糖尿病增加結核病復發的風險。而血糖的控制與結核病復發的相關性研究仍需要進一步研究，以了解在結核病治療期間改善血糖控制，是否可能降低結核病復發的風險。而在較高復發率的族群，如：原住民以及前次結核病治療體重低於 50 公斤，應考慮較高的追蹤頻率以期能早期發現復發個案，減少後續社區傳播問題。

關鍵字：結核病、復發、台灣

英文摘要

Background

To identify the factors related to recurrent tuberculosis(TB) patients is difficult because multiple factors such as comorbidities, anti-tuberculosis treatment regimen, previous treatment outcome, and having a comprehensive surveillance system all contribute to recurrence of patients who have completed anti-tuberculosis treatment.

Method

The objectives of our study is to analyze the recurrence rate of pulmonary tuberculosis after treatment completion in Taiwan with new TB diagnosed cohort during 2006-2007, while directly observed therapy, short course (DOTs) has been implemented, and to identify the risk factors of recurrent patients.

The study population is new notified pulmonary TB cases in Taiwan during January 1, 2006 to December 31, 2007 with anti-TB treatment completion and follow-up till December 31, 2010. We performed a retrospective nested case-control study to find the factors associated with recurrence. The demographic data, comorbidities, treatment regimen, and adherence will be collected through Taiwan TB registry, the case management database and charts review. The analysis of factors related to recurrence would help the evaluation of policy and the development of strategies to prevent recurrence.

Results

There were 305 (1.4%) cases of recurrent TB among the 21,939 pulmonary TB patients enrolled; two hundred and fifty one matched case-control pairs were analyzed after excluding missing information. The estimated incidence of recurrent TB among the 2006-2007 cohort was 487.6/100,000 person year (434.4-545.5/100,000). The presence of diabetes during previous TB treatment increased the risk of TB recurrence (crude OR= 1.74, 95% CI: 1.18-2.59). The association remained unchanged after adjusting for gender, indigenous population, alcohol consumption, smoking, cancer, end-stage of renal disease, coexisting of extra-pulmonary lesion, initial cavitation, suboptimal regimen, and directly observed therapy over 60% of treatment duration (adjusted OR= 1.84, 95% CI: 1.14-2.98). Indigenous population and body weight less than 50 Kg during previous anti-tuberculosis treatment also have higher odds for subsequent recurrent tuberculosis.

Conclusions and Recommendations

The presence of diabetes mellitus was independently associated with increased risk of developing recurrent TB. To prevent recurrent TB among this population, further studies are needed to understand whether improved glycemic control during anti-TB treatment decreases the risk of recurrence. In selective population, higher frequency of follow-up after completing anti-tuberculosis treatment may early detect recurrent tuberculosis and reduce further transmission.

Key words: tuberculosis 、 recurrence 、 Taiwan

研究背景

結核病早已成全球公共衛生之主要挑戰，特別是在亞洲及非洲地區。依據世界衛生組織 2010 結核病年報資料¹，估計 2009 年全球有 940 萬新發生結核病患者以及 130 萬人因結核病死亡。在全球依照 WHO 的建議，進行以直接觀察短程治療的控制策略，即”都治計畫”為主軸，包含政府的承諾，提升實驗室診斷，良好品質且不中斷藥物的供給，直接觀察治療，以及系統性的監測。亦即採取”治療即是最佳的預防方式”之下，2008 年全球的治療成果已達到 86% 的治療成功率，但在部分地區仍未達到 85% 的治療成功目標。此外在過去的研究中，已經可以看到以都治計畫為主軸的防治策略達成非常顯著的成效，例如秘魯在過去的十年發生率每年平均達 6%²，在中國某些省分因 DOTs 使得死亡率下降³，在紐約，抗藥性結核病的盛行率也下降了 75%。

關於復發病人（曾接受一個完整療程之抗結核藥治療，而再次痰塗片或培養陽性之病人）的流行病學並不易被詳盡的描述。由於病人本身的危險因子、前次治療的結果，監測系統的完整性，以及是否有足夠的持續追蹤時間、和當地的發生率是否仍高而造成再次感染有關。過去的研究發現：在完治後的 6 個月和 12 個月，其復發發生率為 3010/100,000 以及 2290/100,000，顯示曾接受過結核病治療的病人再次被診斷為結核病仍比一般族群的發生率高很多，相關的危險因子包含：持續有空洞的病灶、廣大的肺部組織遭侵犯、初次治療兩個月後仍抹片陽性以及 HIV 感染⁴。而 HIV 感染者接受一完整結核病治療後仍有 20% 的病人再次被診斷為結核病⁵。在不同國家或不同研究所看到肺結核病人的復發率差異性很大，BMJ 在 2008 年所

刊載的文章，系統性回顧 DOTs 對於結核病防治的長期效益：一共分析 16 個在香港、新加坡、南非、印度及烏茲別克等地不同的研究，結果發現 DOTs 推行後，治療成功的結核病人其復發率為 0% 至 14%⁶。但其中只有一篇南非的研究有做基因分型比對，來區分復發是因為病人體內休眠之結核菌再度活化 (reactivation)，或者是再度暴露另一傳染來源而再感染 (reinfection)。南非研究結果顯示：非 HIV 感染者之 TB 復發 94% 是 reactivation, HIV 感染者則多為 reinfection⁵。當地 HIV 的盛行率、TB 的發生率、以及是否 HIV 的病人接受 HAART 治療都可能影響復發率。在印度的研究中發現，沒有加入都治的病人其治療失敗率達 26%，復發率達 19%，遠高於加入都治病人治療失敗及復發率皆小於 3%，但他們的研究也發現高達四分之一的病人其實並沒有加入都治、或並未落實直接觀察治療⁷。

復發個案其抗藥結核病的可能性極高。在治癒率高的國家例如越南，結核病的復發率仍有 8.6%，而這些復發的人當中有 33% 的痰液培養分離之菌株為多重抗藥 (Multi-drug resistant TB) 菌株⁸。而在復發病人使用再治處方的治療過程中，使用再治處方其預後 (prognosis) 情形較差，住院次數較多、住院天數較長，其死亡率會較新發個案 (new cases) 來得高，且再治個案完成治療的時間較長、且治療的費用更遠高於使用第一線的結核病治療藥物^{9,10}。

本局在 2007 年，曾針對全國 DOTs 的 TB 個案，進行處方抽樣審查，並分析了 108 位個案的資料。分析結果竟發現，有 14.8% (16 位) 個案獲得非標準處方的治療；而高達有 28.7% (31 位) 個案的處方藥品中，至少有一項不是標準的劑量¹¹。此研究的結果顯示，現行臨床上對肺結核新個案的初次治療，部份個案在沒有特定理由下，接受了非標準的治療處方；醫師常在缺乏正當得理由下，給予不正

確的處方用藥。而在本局 2010 年的研究中，發現復發病人之前次結核病治療時，rifampin 劑量不足有 40 人 (18.4%)，與 2007 年的調查相比較，兩者 rifampin 劑量不足之比例未達統計上之顯著差異($p=0.441$)。但若就至少一種處方劑量不足比例，治療開始的前兩個月內 (intensive phase)，曾發生過至少一種藥物劑量不足者有 105 人 (48.4%)，相較 2007 年之研究：28.7% 的新案病人至少有一項不是標準的劑量，則達到統計上之顯著差異($p=0.001$)。因此前次為非標準的治療處方和復發的相關性更需進一步的探討。

本局 2008 年的研究發現，在 2006 年 1-12 月的重新開案治療的結核病個案，其中符合 WHO 復發定義的個案數高達 715 人，而且其中 57% 為距離第一次治療後 4 年內再次被診斷為結核病而重新開案治療。但因台灣都治計畫政策於 2006 年四月開始執行，亦即首次接受結核病治療病人是在 2006 年之後登記為結核病病人才有加入都治在此研究中發現結核病的復發個案中，111 人 (佔 15.5%) 有合併糖尿病的情況，相較之下，結核病新案有 10.9% 合併糖尿病，復發病人相較於一般新案結核病人有較高的糖尿病共病情形。而復發的個案多數合併有糖尿病 (31.3%)，且 69% 的病人其血糖在前次結核病治療期間或完成治療後控制不佳，但因缺乏有效對照組，因此，這些經過一完整結核病治療療程卻又復發的個案其相關的潛在性共病因子及控制情形是否影響病人結核病復發仍待研究。

而本局 2010 年研究，2006-2008 年 3 月首次治療結核病，追蹤符合 WHO 復發定義共有 230 位，因此復發率為 0.95%，前次結核病完成治療後追蹤 1 年的復發發生率為 438/100,000 人年。對於持續的監測完成治療後，追蹤不同時間的復發率，有助於決定完成治療

病人之後的追蹤時間長短與頻率。

研究目的

目前國內尚未有結核病復發個案之全國性資料，僅侷限於醫院為收案基礎的研究，未有充足的流行病學數據的實證資料，對結核病防治而言，在制訂預防復發的防疫政策上，仍須更多參考依據。因此藉由本研究，探討結核病復發個案之實證分析，以提供未來防疫政策的參考依據。

1. 探討台灣 2006-2007 年肺結核世代，病人經完成治療後追蹤至少二年的復發率進行監測分析
2. 探討復發個案之人口學特徵分布、就醫歷程，進行公衛結核病個管資料與病歷調查，以了解影響復發的危險因子。

材料與方法

本研究分為兩部分：第一部分：對於台灣 2006-2007 年肺結核病人完成治療世代進行世代分析(cohort analysis)，探討可能人口學因子與復發的關係；第二部分則進行回溯性嵌入型病例對照研究法(nested case-control study)，進行公衛個案管理與就醫病歷資料查閱，以進一步分析可能的復發風險因子為何

第一部份：

台灣 2006-2007 年肺結核病人完成治療世代進行復發風險因子分析：

(一) 研究對象

1. 復發個案 (recurrence) 的定義：

曾接受一個完整療程之抗結核藥治療，而再次痰塗片陽性、或培養陽性、或病理組織確診之病人。

2. 研究世代：

以2006年1月1日至2007年12月31日通報至結核病全國資料庫之肺結核新案世代且醫師宣告完成結核病治療，排除個案為多重抗藥病人、治療期間死亡、失落或轉出。此研究世代追蹤至2010年12月31日，符合復發定義為本研究之研究對象。

(二) 研究方法

本研究為世代研究法(Cohort analysis)。分析不同的性別、年齡層、原住民或非原住民的復發率是否有所差異。收案流程請見圖一。

(三) 資料收集

1. 研究個案資料取得

自結核病全國資料庫中，取得符合研究復發個案之清冊，並經過資料欄位整理及譯碼後，取得人口學變項：包括性別、年齡、是否為原住民

(四) 資料分析

計算截至 2010 年 12 月 31 日，不同人口學變項族群的復發率以及 95%信賴區間。復發率的分母為自完成結核病治療後至復發（或死亡、研究截止日期）所觀察的人年數，分子為復發的事件數。並且使用 poisson regression model 檢定不同族群的復發率是否具有差異；p value 小於 0.05 視為達統計上的顯著差異。年齡的分組為 0-19, 20-39, 40-59, 60-79, ≥ 80 歲。此外以完成結核病治療後的追蹤時間為：< 1 年, 1-2 年, ≥ 2 年，在不同的人口學變項族群進行分層分析。使用的統計軟體為 SAS 9.2。

第二部份：

回溯性嵌入型病例對照研究法(nested case-control study)

(一) 研究對象

復發個案定義與研究世代，同第一部份之世代研究。

(二) 研究方法

1. 本研究為回溯性嵌入型病例對照研究法(nested case-control study)。

2. 對照組之選取方式為：

採取病例：對照比例為1：1之密度抽樣，在復發病人通報復發之日期同一天，自原2006年1月1日至2007年12月31日之肺結核新案完成

治療世代，匹配相同的追蹤時間（完成治療日至復發通報日）抽選對照組。收案流程請見圖一。

（二）資料收集

1. 研究個案資料取得

自結核病全國資料庫中，取得符合研究復發個案之清冊，並經過資料欄位整理及譯碼後，欄位分類如下：

- （1）人口學變項：包括性別、出生年月日、是否為原住民等
- （2）診斷及照護院所資料：包括通報建檔日期、通報院所、前一次結核病照護院所等
- （3）資料庫中個案管理資訊：前一次結核病治療痰追蹤複查記錄、都治紀錄

2. 調查病歷資料：依照個案之前一次結核病通報院所或照護院所，調閱個案之病歷或派員至醫院，依制式格式抄錄變項與診療歷程，病歷收集資料項目包括：

- （1）病患基本資料：過去病史、家族史、系統性疾病等
病人潛在性疾病包含，在前次結核病治療期間：
 1. 是否有糖尿病：診斷依據美國糖尿病醫學會：空腹血糖 ≥ 126 mg/dl；或高血糖症狀（包括多尿、頻渴和體重減輕）且隨機血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dl（11.1mmol/L），或使用糖尿病治療用藥
 2. 若有糖尿病，則在前一次開始治療結核病到完成治療期間，血糖控制是否達到建議之目標（是否定期 3-6 個月追蹤糖化血色素 HbA1C，糖化血色素 HbA1C < 7.0 mg/dL）

3. 是否檢驗 HIV 感染，以及是否為 HIV 感染者
4. 是否為癌症病人
5. 是否為慢性阻塞性肺部疾病，塵肺症
6. 是否合併其他免疫系統相關疾病、或使用免疫抑制劑（如紅斑性狼瘡 SLE）、或移植術後病人
7. 是否為末期腎病變或長期洗腎病人

(2) 病患臨床資料：結核病臨床表現、胸部 X 光侵犯程度、檢驗及檢查資料：痰液檢查及藥物敏感性試驗結果

(3) 治療處方：包括藥物種類、是否有完整使用 PZA，治療時間是否符合結核病診治指引第二版之建議。

3. 統計分析：

使用條件式羅吉斯迴歸分析探討可能與復發相關的因子

(四) 樣本數估計：

若以 95% 信賴區間及 80% 檢定效力，以及 20% 的差異，以病例對照比例為 1:1，估計相對危險性為 2，則預估符合復發個案以及對照之樣本數各約 221 名

研究結果與討論

一、世代分析結果：

在 21,939 位完成結核病治療世代，共計有 305 位符合本研究復發定義。這 305 位復發個案於研究期間並沒有二次以上的復發事件。所有世代個案的追蹤時間中位數為 3.0 年 (IQR: 2.7-3.7 年); 而針對復發個案從完成結核病治療到復發的時間為: 中位數 1.4 年 (IQR: 0.7-2.2 年)。所有世代個案的年齡中位數為 60.0 歲 (IQR: 43.2-74.9 歲)。

截至 2010/12/31, 此完成結核病治療世代的復發率為 487.6 (434.4-545.5)/100,000 人年(表一)。若以台灣結核病年報對於 2006 年推估一般族群的發生率為 82/100,000, 則曾經完成治療的結核病人再發生一次結核病的風險為一般族群的 5.61 倍 (95% CI: 4.46 - 7.04)。

依據人口學變項的單變項分析發現: 男性相較於女性有較高的復發率。若以年齡分層分析, 則以 20 至 29 歲病人的復發率最低: 386.9/100,000, 最高為 80 歲以上: 603.3/100,000。原住民族群相較於非原住民族群有較高的復發率 (1239.7 vs. 455.2/100,000)。若依照年齡分層來看, 在 80 歲以上的完治病人相較 20 至 29 歲於有較高的復發率 (603.3/100,000)。此外在原住民族群有最高的復發率

(1239.7/100,000)。多變項分析則發現，經過年齡，性別的調整，男性、年齡大於 80 歲以上、以及原住民族群仍然是復發重要的人口學因子。而年齡並非原住民族群影響復發的修飾因子(p for interaction = 0.860)。

若以完成治療後的追蹤時間分為小於一年，一到二年，大於等於兩年，則復發率分別為 547.1、526.1、402.1/100,000，見圖二(a)。顯示在完成治療後的一年內復發率最高，而 70%的復發個案其復發的時間在完成治療後的兩年內。

若以不同的年齡層(<40, 40-60, >60 歲)和完治後小於一年，一到二年，大於等於兩年的追蹤時間分析復發率的差異，40 歲以上族群均在完治後第一年復發率最高，並且有隨著距離完治後時間越久復發率越低的趨勢，請見圖二(b)。但在 40 歲以下族群則沒有類似的趨勢。而在原住民族群，完治後追蹤時間小於一年反而是復發率最低，之後復發率有隨著完治後追蹤時間越長而上升的趨勢，而在非原住民則相反，完治後追蹤時間越久，復發率越低，請見圖二(c)。

而在圖三，可以發現在原住民族群，在四十歲以上的年齡族群其復發率均有隨完治後追蹤時間增加而逐漸上升，但在非原住民族群則相反。

二、台灣 2006-2007 年肺結核病人復發風險因子分析：

在排除了經病歷回顧後不符合復發定義的對照組兩位病人，以及有三位對照組病人前次結核病治療的就醫記錄無法取得，並去除欲進入多變項分析之變項（前次結核病治療初始的體重和胸部 X 光結果不明）的病例和對照組共 49 人，因為本研究為匹配的病例對照研究，故需剔除分析則以完整的病例對照匹配對納入(complete risk sets)，所以最後一共有 251 病例和 251 位對照個案進行最後的復發相關因子分析。病例與對照組的人口學分佈，共病因子，以及前次結核病相關的臨床因子使用 conditional logistic regression 進行單變項分析，結果如表二。兩組的平均年齡分別為 58.8 和 56.4 歲 ($p = 0.197$)、男性在復發組所占比例較高(74%)但兩組未有統計上的顯著差異，而居住地理區域兩組也無統計上的顯著差異，但在復發病人有較高的比例具有原住民身份(8% vs 2.4%)及飲酒習慣(23.9% vs 15.1%)，而吸煙比例在兩組並無統計上的差異。兩組在前次結核病主要照護醫院為醫學中心、區域醫院、地區醫院、或診所的分佈並無差異。共病因子則在復發病人具有顯著較高的糖尿病比例(33.5% vs 21.9%)，HIV 感染在病例與對照組各有三位病人，但兩組病人在結核病照護醫院未檢驗 HIV 的比例均超過 80%；而在前次結核病的疾病嚴重度，無論是是否合併肺外病灶，治療開始的胸部 X 光開洞比例，以及治療兩個月的痰培養陽性比率並無差異。在前次結核病菌株藥物敏感性試驗部分，兩組病人之一線藥全敏感比例並無差異(58.6% vs 53%)。治療處方部分，在復發病人有較高趨勢(23.9% vs 16.7%)出現處方不符合診治指引的標準治療（六至九個月標準處方）、或 RMP 抗藥或 RMP 藥物副作用但治療未達十八個月。兩組病人延長治療超過九個月的比例並無差異。加入

都治且直接觀察治療超過 60%的治療天數在兩者也無顯著差異。因此單變項分析結果：在復發的病例組具有較高比例為原住民族身份，飲酒習慣與合併糖尿病。

本研究選取年齡(分為<40, 40-59, ≥60 歲) 前次結核病治療體重分為(<50, 50-69, ≥70 公斤), 性別, 是否為原住民族群, 是否飲酒, 是否吸菸, 合併有癌症, 末期腎衰竭, 合併有肺外病灶, 前次結核病治療前是否具有開洞病灶, 前次治療是否為非標準處方, 以及治療期間是否 60%以上均有都治進入多變項分析(表三)。多變項分析的結果顯示：合併糖尿病為結核病復發的獨立因子(adjusted OR 1.84, 95% CI: 1.14 - 2.98)。此外原住民族群相較於非原住民族群, 有較高的復發之勝算比 (aOR: 4.32, 95% CI: 1.59 - 11.75)。在前次結核病治療體重少於 50 Kg 也具有較高的復發風險 (adjusted OR 1.94, 95% CI: 1.20-3.12)。前次治療非標準處方有較高的復發風險, 但未達統計上的顯著意義(adjusted OR 1.54, 95% CI: 0.94 - 2.54)。具有飲酒習慣在多變項分析中雖有較高復發風險的趨勢但也未達統計上的顯著意義 (adjusted OR 1.62, 95% CI: 0.89 - 2.96)。

若將分析的病例與對照組, 限制在前次結核病處方須符合診治指引建議的對象, 則有 159 成對病例對照組(個案數:318 名)納入分析, 以同樣的多變項分析, 僅去除是否符標準處方之變項, 所得結果見表四。糖尿病仍為影響復發之獨立因子(aOR=1.97, 95% CI: 1.04-3.73), 而其餘變項則皆未達統計上之顯著意義。

若以所有 502 位病例與對照個案進行健保承保檔勾稽, 以了解在個案復發前一年(對照組則為匹配之病例的復發日期同一日, 往前推算一年)之承保薪資, 則有 140 對病例對照配對組(n=280)有完整

承保薪資資料(若個案本身為眷屬則無承保薪資資料)。具有承保薪資資料之中位數為 21,000 元/月,故將承保薪資分為<21,000 元/月和≥21,000 元/月兩組(表五)。其分布在病例與對照組並無統計上顯著差異。

在本研究中,由於合併糖尿病的病人其於前次結核病治療期間,在病例組與對照組均有接近 70%未曾檢測過糖化血色素(HbA1c,代表 3-6 個月長期的血糖控制情形),請見表六,因此無法分析血糖控制與復發之間的相關性。

三、討論

由第一部份世代分析結果,台灣在十年減半動員計畫並執行都治之後,2006-2007 年通報肺結核新案世代完成治療後,追蹤至 2010/12/31 的復發率為 487.6/100,000 觀察人年,而完治累積兩年之復發比例為 1.1%,相較於過去在結核病的處方治療效益的臨床試驗可接受的兩年復發率小於 5%的藥物處方組合,台灣的結核病復發率是較低的。在過去 Panjabi 等的文獻回顧發現⁴,統合分析不同國家的研究其所估計的十二個月復發率為 2,575 (980-11,900)/100,000 人年。而在這些研究的背景必須考慮研究本身該區域的結核病發生率高低,以及 HIV 在其族群的盛行率對復發率的影響。當區域中的結核病發生率越高,則完成結核病治療的病人再受到另一次感染進而發病的機會則會隨之增加,而 HIV 感染代表受結核菌感染後由於免疫力下降而更易增加發病機會,且 HIV-TB 合併感染的區域往往也是結核病高發生區域,因此再度感染相較於前次治療完成後體內殘留細菌再度活化,在這些高結核病發生區域,特別是有合併 HIV 流行,對於結核病復發其中的再度感染可能為其主要的機轉。而在台灣,由於我們的

HIV 推估盛行率 $<1\%$ ，屬於低盛行區域¹²，而結核病則為中度負擔國家，因此本研究所發現台灣的結核病復發率低於統合分析的復發率，就其流行病學的角度此為低復發率的可能原因之一。

而本研究利用的資料來源為疾管局結核病全國資料庫，而復發的病人必須符合細菌學或病理學證據，且有再度通報至中央傳染病系統。監測系統的分析依羅等人的研究發現¹³，利用健保資料庫有被醫師診斷為結核病且用藥的病人，高達 97% 的結核病新病人會被通報，但在複治病人(包含失落、失敗、復發)則僅有 81.2% 被通報，通報系統的完整性可能會造成本研究低估復發率的情況，但假若 20% 的復發病人未被通報，則推估的復發率約仍小於 650/100,000 人年，相較其他研究仍低。

而在台灣的結核病人仍以 65 歲以上的老年族群達 50% 以上，因此在年長者的其他共病可能造成結核病在完成治療後而死亡，其為復發重要的競爭因子(competing risk)。雖然在世代分析中仍可見 80 歲以上的老年族群有最高的復發率，但其他共病的死亡仍可能低估台灣的結核病復發率。

而在復發的人口學因子我們可以觀察到，年齡族群越大，完成治療後時間越久，其復發率越低。在低結核病發生的國家配合菌株基因分型比對，例如美國與丹麥的研究，都可以發現前次殘存細菌再度活化的機會，在距離完成結核病治療的時間越久則越低，而再度感染另一菌株的機會，反而是隨著距離完成結核病治療的時間越久則越高，亦指再感染的機率隨時間而累積。在台灣的老年族群有類似結核病低發生率國家再度活化的趨勢，但在年輕族群則這樣的趨勢並不明顯。而在原住民族群，在 40 歲以上的年齡層，卻為隨著距離完治後時間越久復發率越高的趨勢，和非原住民 40 歲以上的趨勢相反。在台灣

山地鄉的結核病發生率是非山地鄉的 3-5 倍¹⁴，因次在原住民族群完成結核病治療後，背景值的高發生率可能使得完治病人再度感染而發病，情形值得在選擇完治後病人的追蹤策略上，可能需要考量在不同族群的追蹤頻率需有所差異以促進篩檢效益。

在第二部分的病例對照研究以探討復發可能的風險因子。我們發現糖尿病與復發的調整後勝算比為 1.84 (95% CI: 1.14-2.98)，過去在 Baker 等人¹⁵的系統性回顧和統合分析估計糖尿病發生結核病復發是非糖尿病人的 3.89 倍 (95% CI: 2.43-2.63)。但其研究並未調整可能的干擾因子，例如年齡、潛在性疾病或結核病臨床相關因子；而且其收入的五個觀察性研究，復發的個案數均很少(1-72 名不等)。因此我們的研究估計的糖尿病與結核病復發、再經調整可能的干擾因子後，風險強度低於 Baker 等人的結果且估計結果可能更接近其實際值。若是僅分析前次結核病處方符合標準治療的個案，糖尿病也仍是結核病復發之獨立因子。因此在選擇需在完治後追蹤的族群，合併糖尿病共病也為臨床可增加追蹤頻率的族群。

而在本研究中，由於合併糖尿病的病人其於前次結核病治療期間，在病例組與對照組均有接近 70% 未曾檢測過糖化血色素(HbA1c，代表 3-6 個月長期的血糖控制情形)，因此無法分析血糖控制與復發之間的相關性。是否血糖控制越佳越能減少結核病復發風險，仍需更多前瞻性研究來探討。但在過去的動物實驗，已有部分免疫機轉已被證實：糖尿病可能增加結核病的發生率，例如：糖尿病鼠感染結核菌的菌量較高，Th1 細胞免疫的缺失，以及結核病相關的 cytokines 在糖尿病的動物上的產量較低，例如：interferon-gamma, IL-12 等。此外嗜中性球的化學毒殺作用下降也可能是其佐證的免疫機轉之一。由於結核病完治後，糖尿病共病的情形仍存在，是否其細胞免疫下降可以藉

由血糖控制而改善，需要更多研究來進一步探討糖尿病控制與結核病風險的相關性。

其他與復發相關的因子包含：原住民族群與低體重。由於研究資料中對於身高的記載缺乏，因此無法分析 BMI 和結核病復發的相關性。但對於結核病治療時體重低於 50 公斤的病人，在完治後仍需考慮適當的追蹤頻率。

在我們的病例對照研究仍有一定的限制。合併糖尿病患者的血糖控制，可能不在結核病照護的醫療院所。由於本研究收集主要復發可能因子的來源是透過病歷回顧收集相關變項資訊，因此糖尿病的盛行率可能被低估。合併糖尿病的結核病人，羅等人依據利用健保資料庫的分析發現：在台灣的結核病人其糖尿病盛行率為 22.6%¹⁶。在我們的研究中，DM 在對照組患者中的盛行率分別為 21.3%，這與過去的研究其糖尿病在結核病人的盛行率十分接近。糖尿病的盛行率會隨年齡增加，當然可能在結核病的治療完成後才可能會被診斷出糖尿病。但由於在我們的研究中病例組和對照組之間的年齡並無差異，此外病例與對照組使用相同的完治後追蹤時間匹配。因此，在本研究中由於結核病治療完成後，糖尿病存在病例組和對照組的盛行率可能不同，但因基礎年齡無明顯差異加上相同的追蹤時間，因此在結核病完成治療後在兩組糖尿病被診斷的機會應是均等。

在我們的研究中沒有把 HIV、自體免疫疾病、或使用免疫抑製劑放入多變項模型分析，因為符合上述條件的患者在本研究中數量非常少。此外，結核病治療 2 個月的痰培養是否陰性，在過去的研究中這被認為是治療反應的指標和復發有關，但此變項是一個糖尿病和復發的中介因素(intermediate factor)，因此在本研究中不放入多變項分析。而前次結核菌株的藥物敏感性試驗結果，由於兩組的全敏菌株

所占比例相近，且因敏感性試驗可能使得處方是否符合標準治療的變項成為影響復發的中介因素(intermediate factor)，因此也不進入多變項分析。

對於社會經濟地位是否影響結核病復發，在過去的研究中顯示沒有工作可能有增加復發的趨勢但未達統計顯著(aOR: 1.9, 95% CI: 1.0 to 3.7)¹⁷。在我們研究中以健保資料庫勾稽個案復發前一年的承保資料，由於56%的研究對象有承保薪資資料，因次要進一步分析社會經濟地位是否與結核病復發相關，可能未來需要進行個案的問卷訪談以獲得相關資訊。但在本研究中，我們有將吸菸與飲酒習慣放入多變項分析中，因此我們認為社經地位應不至影響我們的分析結果。

結論與建議

在本研究的第一部份，在台灣 2006-2007 年結核病完成治療世代復發率為每 10 萬人年 487.6。相較於一般族群結核病發生率 (87/100000)，曾經完成治療結核病的病人仍有高達 5.61 倍(95% CI : 4.46-7.04) 的結核病發生率。而原住民族群的復發率在 40 歲以上族群隨著距離完治時間越久，復發率越高，在非原住民族群則相反。

在病例對照研究探討復發的相關因子，主要發現糖尿病為結核病復發的風險因子，調整人口學和臨床的干擾因子後，調整後勝算比為 1.84 (95%CI : 1.14-2.98)。此外原住民族群以及前次結核病治療體重低於 50 公斤也是影響復發的顯著因子

在目前的結核病診治建議中，建議完治後的第一年應每半年追蹤一次，此後每年追蹤一次。追蹤時，建議應安排胸部 X 光檢查，並盡可能驗痰。對於選擇復發率高的族群進行較高的追蹤頻率，是未來權責組可進行的個案主動發現策略之一。

此外，本研究發現糖尿病與結核病的復發相關，因此除了在合併糖尿病族群的結核病完治病人，也是需要進行較高頻率的追蹤策略。而血糖的控制是否可以降低復發的風險，需要考慮在結核病的治療期間，引入糖尿病共同照護網的照護資源，並且可以在關懷員進行都治時，也協助病人血糖的監測和用藥，並在完治後讓病人仍有持續積極的糖尿病照護。在未來可以考慮積極推動地方的衛生單位，進行整合糖尿病與結核病的照護模式的 operational study，追蹤和分析這樣的照護方式使否可促進結核病的預後更佳。

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：影響台灣 2006-2007 年肺結核病人復發風險因子分析
研究

主持人：李品慧 計畫編號：DOH101-DC-2103

1. 計畫之新發現或新發明

在台灣 2006-2007 年結核病完成治療世代復發率為每 10 萬人年 487.6。相較於一般族群結核病發生率 (87/100000)，曾經完成治療結核病的病人仍有高達 5.61 倍(95%CI : 4.46-7.04) 的結核病發生率。而原住民族群的復發率在 40 歲以上族群隨著距離完治時間越久，復發率越高，在非原住民族群則相反。

在病例對照研究探討復發的相關因子，主要發現糖尿病為結核病復發的風險因子，調整人口學和臨床的干擾因子後，調整後勝算比為 1.84 (95%CI : 1.14-2.98)。此外原住民族群以及前次結核病治療體重低於 50 Kg 也是影響復發的顯著因子

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

曾經得到結核病而且完治的病人，未來再發生一次結核病的風險仍覺一般族群高。因此仍需要注意是否有結核病的早期症狀，並在就醫提醒醫師自己曾是結核病治療個案。此外糖尿病會增加結核病復發的風險，因此在結核病治療期間和完治後都需注意血糖的控制，並依照醫師的指示追蹤是否可能復發。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

在目前的結核病診治建議中，建議完治後的第一年應每半年追蹤一次，此後每年追蹤一次。追蹤時，建議應安排胸部X光檢查，並盡可能驗痰。對於選擇復發率高的族群進行較高的追蹤頻率，是未來權責組可進行的個案發現策略。

此外，本研究發現糖尿病與結核病的復發相關，因此除了在合併糖尿病族群的結核病完治病人，也是需要進行較高頻率的追蹤策略。而血糖的控制是否可以降低復發的風險，需要考慮在結核病的治療期間，引入糖尿病共同照護網的照護資源，並且可以在關懷員進行都治時，也協助病人血糖的監測和用藥，並在完治後讓病人仍有持續積極的糖尿病照護。在未來可以考慮積極推動地方的衛生單位，進行整合糖尿病與結核病的照護模式的 operational study，追蹤和分析這樣的照護方式使否可促進結核病的預後更佳。

參考文獻

1. WHO: Global tuberculosis control 2010,
2. Suarez PG, Watt CJ, Alarcon E, et al: The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *J Infect Dis* 184:473-8, 2001
3. Dye C, Fengzeng Z, Scheele S, et al: Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *Int J Epidemiol* 29:558-64, 2000
4. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE: Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:828-37, 2007
5. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al: HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 358:1687-93, 2001
6. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW: Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ* 336:484-7, 2008
7. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R: DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 4:409-13, 2000

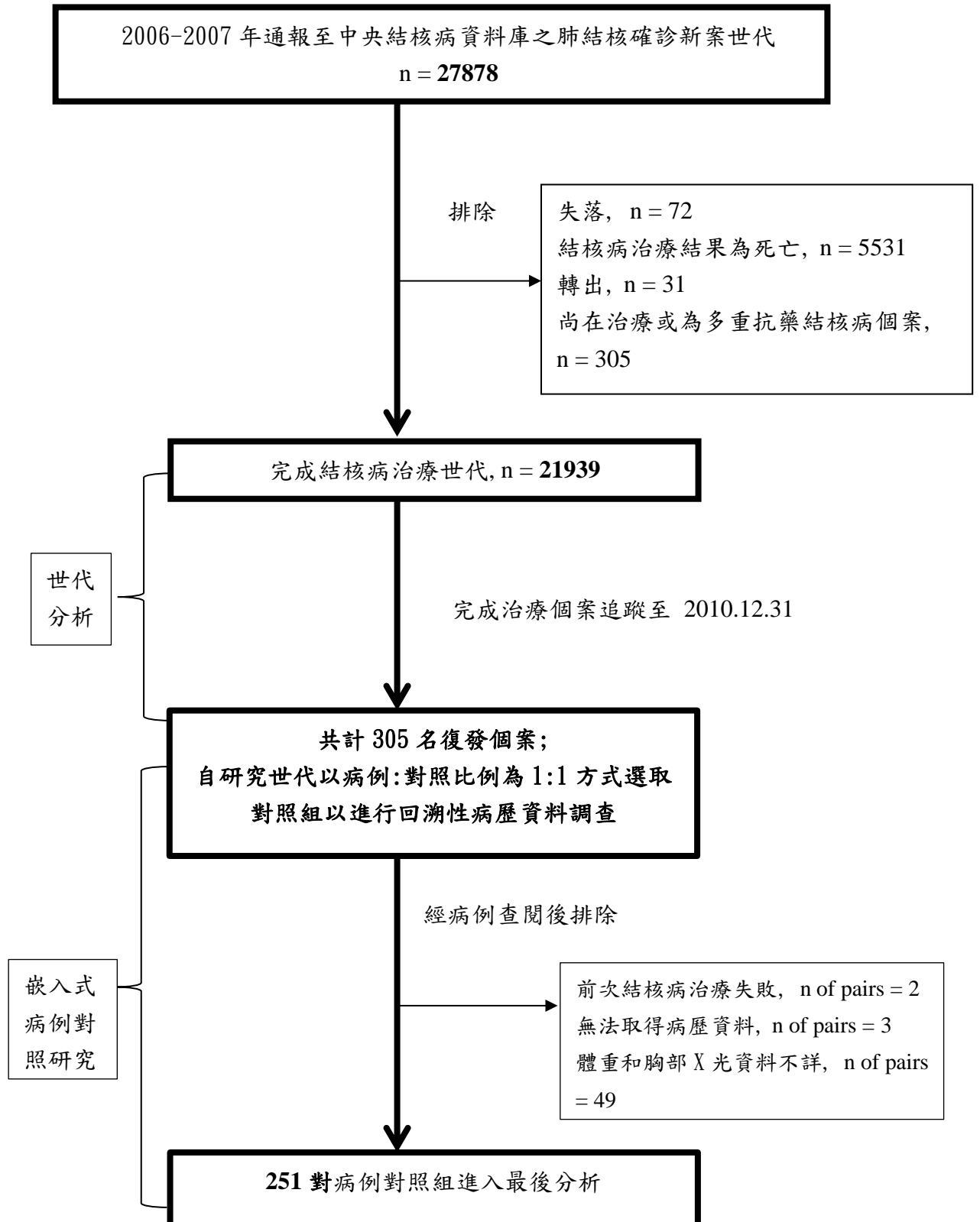
8. Vree M, Huong NT, Duong BD, et al: Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:392-7, 2007
9. Pablos-Mendez A, Sterling TR, Frieden TR: The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA* 276:1223-8, 1996
10. Wurtz R, White WD: The cost of tuberculosis: utilization and estimated charges for the diagnosis and treatment of tuberculosis in a public health system. *Int J Tuberc Lung Dis* 3:382-7, 1999
11. 詹佩君等: 108 位痰塗片陽性結核病患之抗結核治療處方抽樣與標準處方之差異. *疫情報導* 2008 年 3 月 第 24 卷
第 03 期
12. Taiwan Tuberculosis Control Report 2010. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2010
13. Lo HY, Yang SL, Chou P, Chuang JH, Chiang CY. Completeness and timeliness of tuberculosis notification in Taiwan. *BMC public health*. 2011;11:915.
14. Yu MC, Bai KJ, Chang JH, Lee CN. Tuberculosis incidence and mortality in aboriginal areas of Taiwan, 1997-2001. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2004;103(11):817-23.
15. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A,

Lonroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine*. 2011;9(1):81.

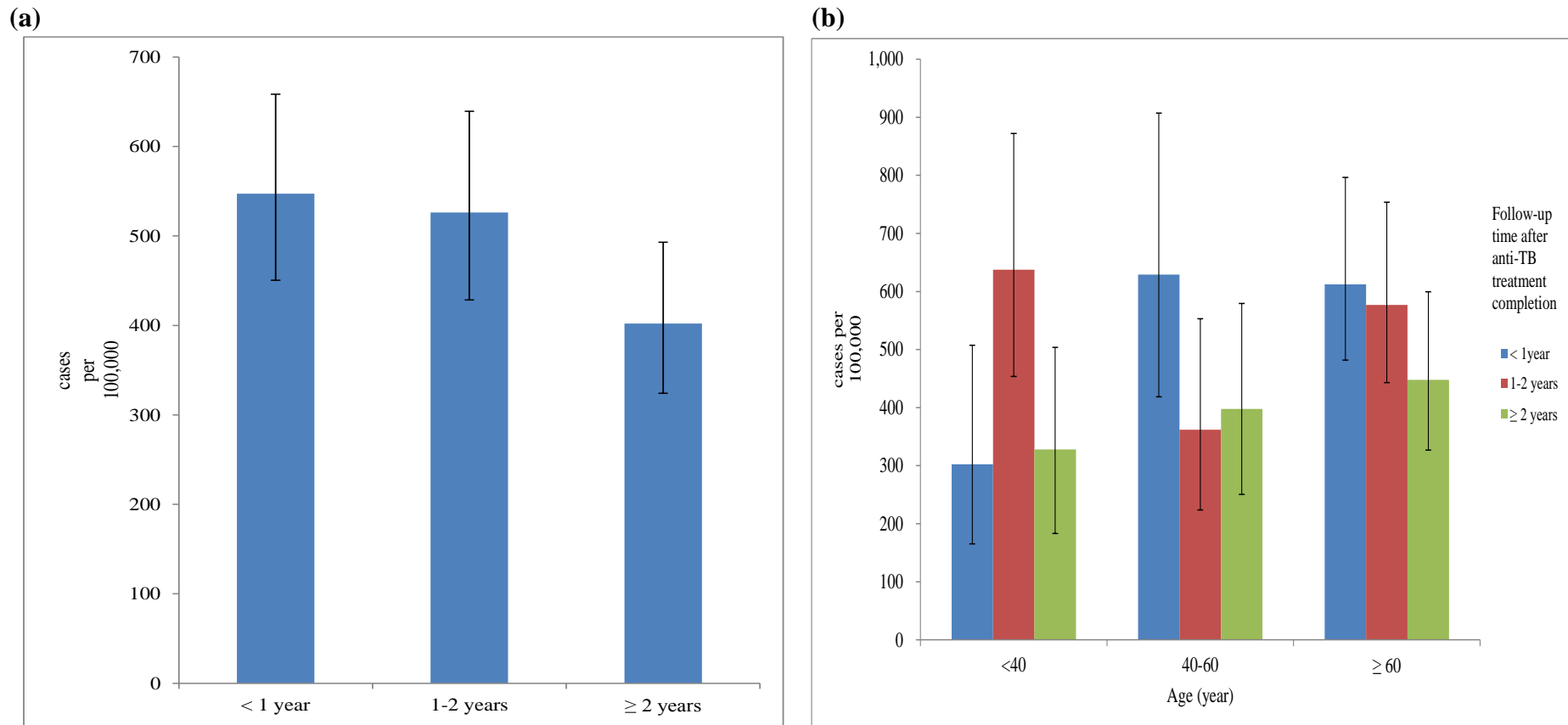
16. Lo HY, Suo J, Chang HJ, Yang SL, Chou P. Risk Factors Associated With Death in a 12-Month Cohort Analysis of Tuberculosis Patients: 12-Month Follow-up After Registration. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 2011.
17. El Sahly HM, Wright JA, Soini H, Bui TT, Williams-Bouyer N, Escalante P, et al. Recurrent tuberculosis in Houston, Texas: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):333-40.

圖表

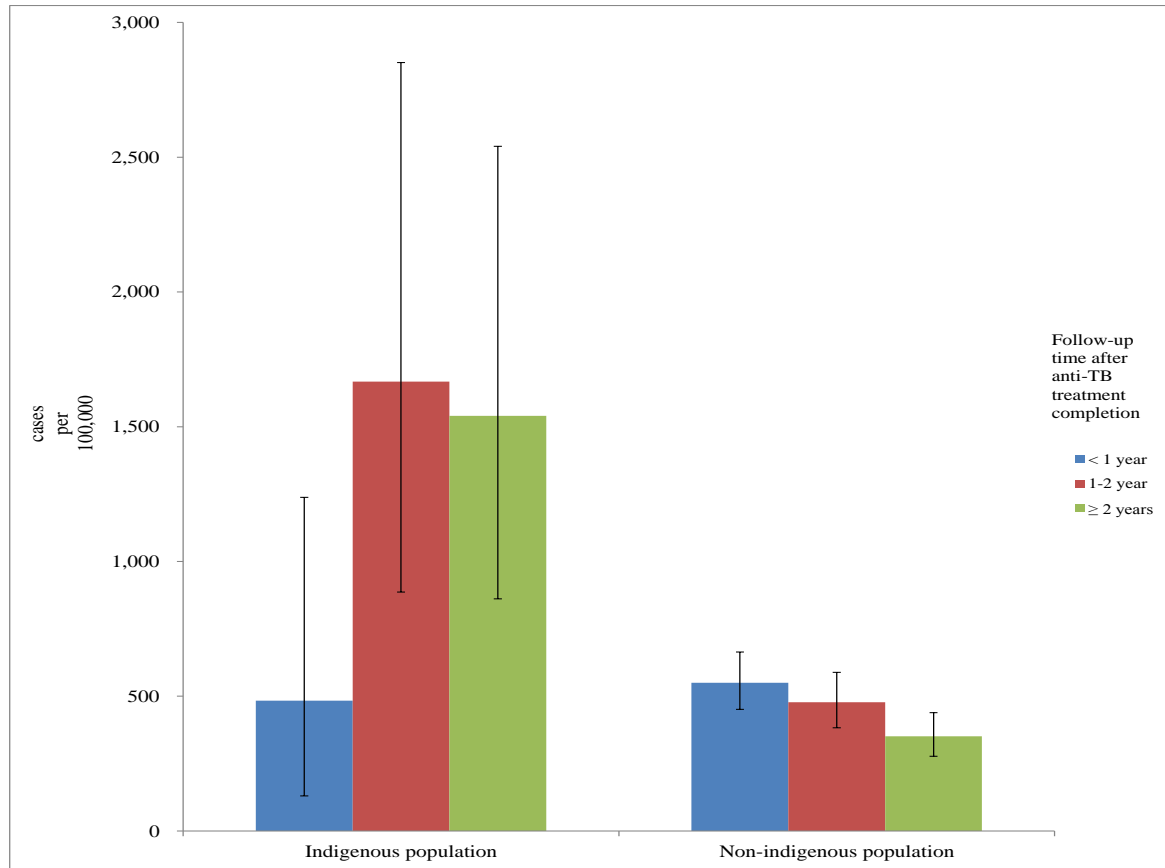
圖一、收案流程



圖二、以分層分析看不同族群復發率：(a)完治後追蹤時間(<1年、1-2年、≥2年)分層；(b)不同年齡與完治後追蹤時間分層；(c)原住民和非原住民族群與完治後追蹤時間分層；



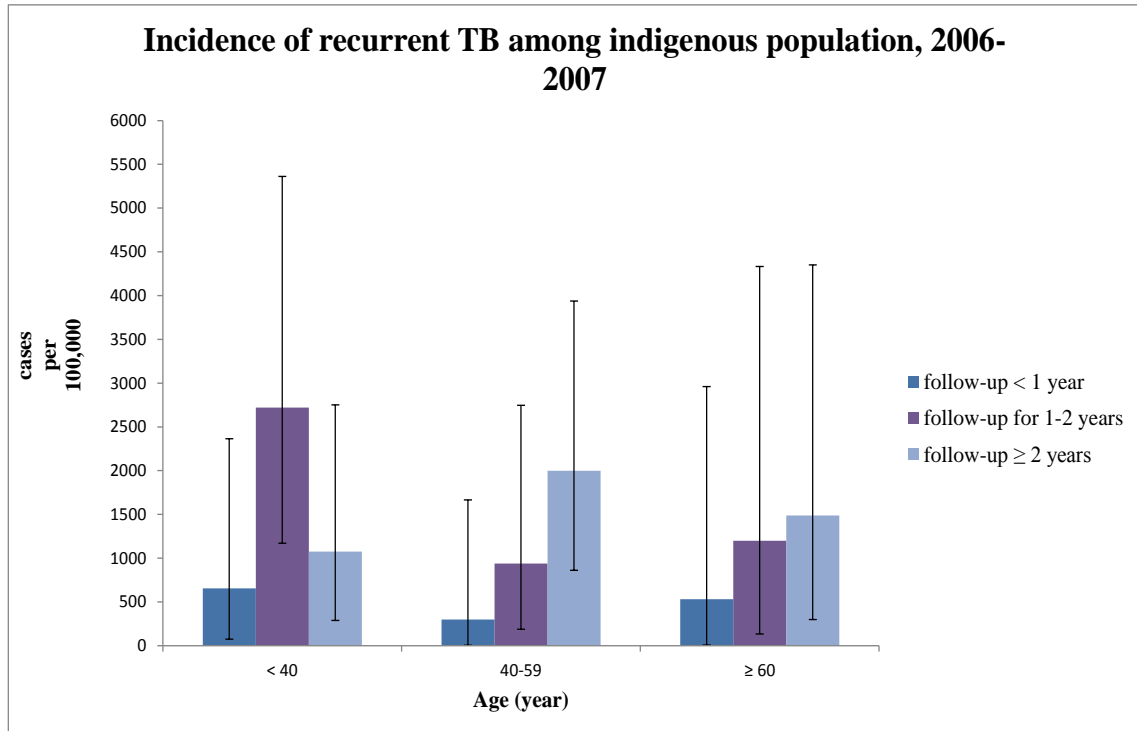
(c)



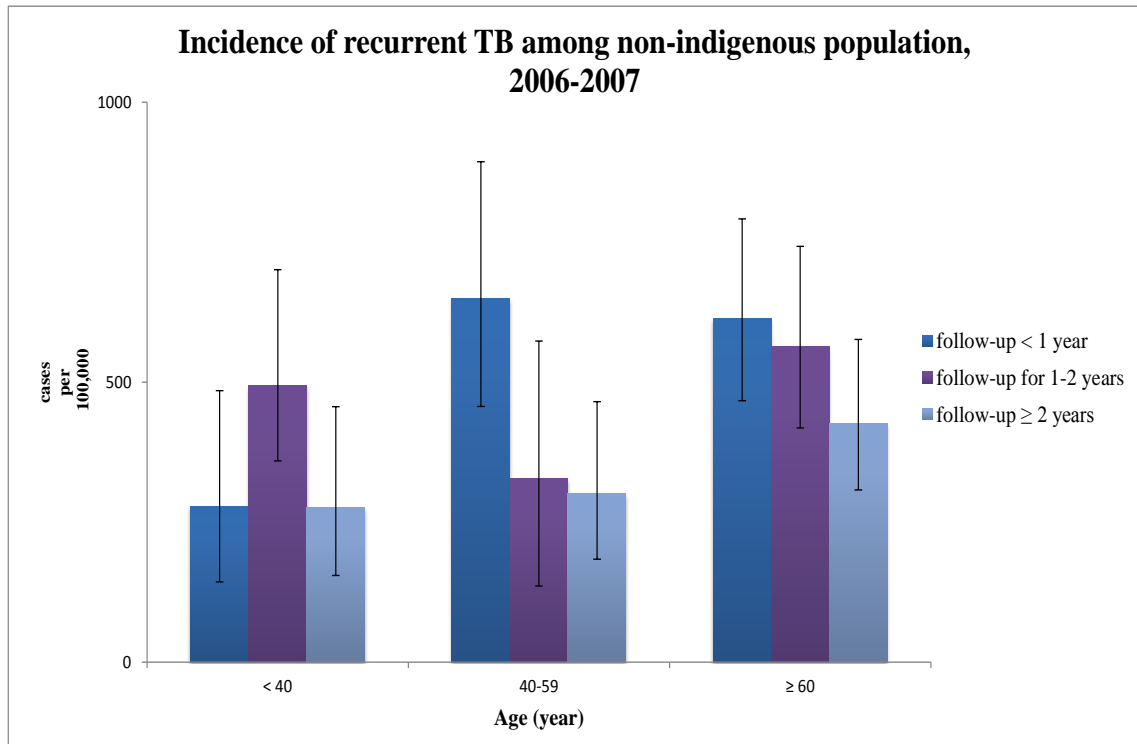
圖三、(a)原住民族群不同年齡層與完治後不同追蹤時間的復發率

(b) 非原住民族群不同年齡層與完治後不同追蹤時間的復發率

(a)



(b)



表一、估計 2006-2007 年台灣肺結核病人完成治療世代之復發率 (Abbreviation: IRR = incidence rate ratio)

		復發個 案數	觀察人年	復發率(95% CI) (/100,000)	單變項分析 IRR (95% CI)	p value	多變項分析 IRR (95% CI)	p value
所有病人		305	62548.6	487.6 (434.4-545.5)	-	-	-	-
性別	女性	75	20099.3	373.1 (293.5-467.7)	Reference	-	Reference	-
	男性	230	42450.8	541.8 (474.0-616.5)	1.45 (1.12-1.88)	0.005	1.43 (1.10-1.85)	0.008
年齡層	0-19	15	2822.0	531.5 (297.3-876.7)	1.37 (0.77-2.46)	0.284	1.44 (0.80-2.57)	0.221
	20-39	47	12148.8	386.9 (284.2-514.5)	Reference		Reference	
	40-59	87	18884.3	460.7 (369.0-568.3)	1.19 (0.84-1.70)	0.335	1.16 (0.81-1.66)	0.412
	60-79	117	22230.1	526.3 (435.3-630.8)	1.36 (0.97-1.91)	0.075	1.41 (1.00-1.98)	0.052
	80+	39	6464.9	603.3 (428.9-824.7)	1.56 (1.02-2.38)	0.040	1.66 (1.08-2.55)	0.021
族群	非原住民	273	59968.8	455.2 (402.8-512.6)	Reference	-	Reference	--
	原住民	32	2581.2	1239.7 (847.9-1750.0)	2.72 (1.89-3.93)	<.0001	2.97 (2.05-4.32)	<.0001

表二、台灣肺結核病人復發因子病例對照組之人口學，潛在性疾病與

前次結核病相關之特性分布

	病例 (n=251) N (%)	對照 (n=251) N (%)
年齡, 平均 (歲)	58.8	56.4
男性	186 (74.1)	170 (67.7)
居住地區		
北區	96 (38.3)	92 (36.7)
中區	50 (19.9)	41 (16.3)
南區	94 (37.5)	107 (42.6)
東區	11 (4.4)	11 (4.4)
原住民	20 (8)	6 (2.4)
飲酒習慣	60 (23.9)	38 (15.1)
抽菸	119 (47.4)	102 (40.6)
體重, 平均 (Kg)	56.3	55.7
前次結核病照護醫療院所		
醫學中心	82 (32.7)	89 (35.5)
區域醫院	101 (40.2)	92 (36.7)
地區醫院	60 (23.9)	52 (20.7)
診所	8 (3.2)	18 (7.2)
HIV 感染	3 (1.2)	3 (1.2)
未檢驗	209 (83.3)	223 (88.8)
自體免疫疾病	3 (1.2)	1 (0.4)
使用免疫抑制劑	1 (0.4)	2 (0.8)
糖尿病	84 (33.5)	55 (21.9)
癌症	35 (13.9)	22 (8.8)
末期腎衰竭	6 (2.4)	4 (1.6)
合併肺外病灶	44 (17.5)	45 (17.9)
前次結核病治療前開洞病灶	65 (25.9)	49 (19.5)
前次結核菌藥物敏感性試驗結果		
所有一線藥均敏感	147 (58.6)	133 (53.0)

單一藥物抗藥	18 (7.2)	11 (4.4)
兩種以上藥物抗藥	9 (3.6)	4 (1.6)
不明	77 (30.6)	103 (41.0)
前次結核病治療兩個月培養陽性	26 (10.4)	11 (4.4)
處方不符合診治指引	60 (23.9)	42 (16.7)
前次結核病治療超過 270 天	77 (30.6)	74 (29.5)
都治超過 $\geq 60\%$ 用藥天數	68 (27.1)	57 (22.7)

表三、影響台灣肺結核病人復發之相關因子分析結果

	病例 (n=251)	對照 (n=251)	單變項		多變項	
	N (%)	N (%)	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
糖尿病	84 (33.5)	55 (21.9)	1.74 (1.18-2.59)	0.006	1.84 (1.14-2.98)	0.013
年齡(歲)						
< 40	47 (18.7)	60 (23.9)	0.78 (0.48-1.28)	0.325	1.11 (0.61-2.02)	0.739
40 - 59	72 (28.7)	72 (28.7)	Reference	-	Reference	-
≥ 60 year	132 (52.6)	119 (47.4)	1.11 (0.75-1.63)	0.615	1.21 (0.77-1.92)	0.412
體重(Kg)						
< 50	78 (31.1)	65 (25.9)	1.45 (0.98-2.15)	0.064	1.94 (1.20-3.12)	0.007
50 - 69	137 (54.6)	163 (64.9)	Reference	-	Reference	-
≥70	36 (14.3)	23 (9.2)	1.92 (1.08-3.43)	0.026	1.42 (0.76-2.65)	0.272
男性	186 (74.1)	170 (67.7)	1.33 (0.92-1.94)	0.132	1.44 (0.88-2.35)	0.144
原住民	20 (8)	6 (2.4)	3.33 (1.34-8.30)	0.010	4.32 (1.59-11.75)	0.004
飲酒習慣	60 (23.9)	38 (15.1)	1.96 (1.18-3.23)	0.009	1.76 (0.95-3.26)	0.072
抽菸	119 (47.4)	102 (40.6)	1.34 (0.93-1.93)	0.117	1.14 (0.69-1.87)	0.616
癌症	35 (13.9)	22 (8.8)	1.62 (0.94-2.79)	0.083	1.77 (0.96-3.26)	0.070

末期腎衰竭	6 (2.4)	4 (1.6)	1.50 (0.42-5.32)	0.530	1.36 (0.35-5.33)	0.655
合併肺外病灶	44 (17.5)	45 (17.9)	0.97 (0.62-1.52)	0.909	1.16 (0.69-1.95)	0.574
前次結核病治療前開洞病灶	65 (25.9)	49 (19.5)	1.40 (0.93-2.10)	0.104	1.03 (0.63-1.70)	0.898
處方不符合診治指引	60 (23.9)	42 (16.7)	1.56 (1.00-2.44)	0.049	1.54 (0.94-2.54)	0.088
都治超過 ≥ 60%用藥天數	68 (27.1)	57 (22.7)	1.27 (0.84-1.91)	0.255	1.11 (0.70-1.77)	0.662

表四、影響台灣肺結核病人復發因子(僅分析前次處方符合診治指引, n=318)

	Adjusted OR	95% CI	P value
糖尿病	1.97	(1.04-3.73)	0.04
年齡 (歲)	1.46	(0.67-3.17)	0.34
< 40			
40-59	Reference		
≥ 60	0.93	(0.50-1.73)	0.81
體重 (Kg)	1.82	(1.00-3.32)	0.05
< 50			
50 - 69	Reference		
≥70	2.04	(0.87-4.78)	0.10
男性	1.34	(0.73-2.47)	0.35
原住民	3.58	(0.87-14.69)	0.08
飲酒習慣	2.13	(0.93-4.85)	0.07
抽菸	1.57	(0.80-3.07)	0.19
癌症	2.26	(0.99-5.17)	0.05
末期腎衰竭	1.77	(0.35-8.91)	0.49
前次結核病治療	0.78	(0.42-1.46)	0.43
前開洞病灶			
合併肺外病灶	1.22	(0.62-2.40)	0.56
都治超過 ≥ 60%			
用藥天數	1.80	(0.99-3.26)	0.05

表五、個案健保承保金額與結核病復發之分析結果 (n=280)

承保金額 (元/月)	病例組 n=140	對照組 n=140	單變項分析 OR	p value
<21000	65 (46.4%)	57 (40.7%)	1	0.360
≥ 21000	75 (53.6%)	83 (59.3%)	0.81 (0.52-1.27)	

表六、合併糖尿病之結核病人，在病例與對照組前次結核病治療期間

追蹤糖化血色素的頻率分布

追蹤 HbA1C 頻率	病例組, n=84 N (%)	對照組, n=55 N (%)
在結核病治療期間未曾監 測 HbA1c	58 (69)	37 (67)
結核病治療加強期*		
未曾監測	72 (85.7)	49 (89.1)
結核病治療連續期		
未曾監測	68 (81.0)	42 (76.4)
1 次 HbA1c	12 (14.3)	10 (18.2)
2 次 HbA1c	4 (4.8)	2 (3.6)
3 次 HbA1c	0 (0.0)	1 (1.8)