

計畫編號：DOH102-DC-2302

衛生福利部疾病管制署 102 年度科技研究發展計畫

**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
102 年期末報告**

研究報告

執行機構：疾病管制署愛滋及結核病組

計畫主持人：詹珮君醫師

研究人員：陳昶勳、王貴鳳、周如文、李品慧、許建邦、邱美玉、莊珮君、黃昱勳

執行期間：102 年 1 月 1 日至 102 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	7
肆、 材料與方法.....	13
伍、 結果	20
陸、 計畫重要研究成果及具體建議.....	51
柒、 參考文獻.....	53

貳、 摘要

台灣除了十年減半計畫的持續推動，在世界衛生組織 2050 年根除結核病的目標下，結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，是達成根除計畫執行的重點。疾病管制署為此，分別於 2008 年及 2012 年，於全國推動小於 13 歲兒童及 1986 年及以後出生之結核病接觸者潛伏結核感染篩檢及治療計畫。

本計畫針對 1986 年及以後出生，接觸者世代追蹤分成三個部分進行。對於在 2008/4/1 起到 2013/3/31 開始接受潛伏結核感染治療的個案，進行不良事件的監視及不良反應的分析。另以 2008/4/1 起至 2011/12/31 確診個案接觸者，有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者，以皮膚結核菌素測試陽性的個案為研究對象，比較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。最後對於 2008/4/1 起至 2013/9/30 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 的抗藥性。

在不良事件監測發現共有 302 筆不良反應造成潛伏感染治療的永久停藥，45%發生肝炎及嚴重肝炎為最多，而皮膚相關的癢或疹子為第二名 (30%)。除了兒童世代的肝毒性，維持在 2008-2010 研究的 1 %，初步估計接受治療的其他年齡世代，20 歲為 6‰，30 歲則可達 2%，60 歲則約 3%。利用 2008-2011 年世代追蹤，印證兒童接觸者發病風險的 predictive score，可以有 84%的預測價值，此一評分標準可以運用在兒童接觸者風險管理。第一次皮膚結核菌素測驗為陽性及陽轉者若接受潛伏結核感染治療，與未接受完整治療者比較，潛伏結核感染治療提供 90%的保護力(發病風險每 10 萬 90 人 vs. 每 10 萬人 900 人，RR=0.1, C.I=0.04~0.21,P value<0.001)。為釐清接受潛伏結核

感染者後續變成結核病個案是否是其產生抗藥性的主因，本研究另收集對照組 27 對菌株，基因型比對菌株相同 9 對 (33.3%)，病例組 22 對菌株，基因型比對菌株相同 10 對 (45%)，且在完成潛伏結核感染治療組的基因型別一致為 50% (2/4)，因曝露過潛伏感染治療的接觸者轉發病個案甚少，目前的資料不足以進行抗藥性是否增加，將依原計劃依三年期程陸續收案。

關鍵詞：結核病、兒童及青少年、isoniazid、不良反應、抗藥性、中斷治療

Besides the implementation of halving TB in 10 years in Taiwan, with the goal of elimination TB by 2050 according to World Health Organization, screening and treatment of latent TB infection (LTBI) in high risk population is one of the important strategies to achieve the goal. For this purpose, a nationwide program of screening and treatment of LTBI among contacts aged younger than 13 years was launched in 2008 and among contacts born in 1986 and after since 2012.

This program was aimed to do cohort analysis for contacts born in 1986 and after. The project was divided into three parts. Adverse events were collected for all contacts that started their LTBI treatment during 2008/4/1 and 2013/3/31 for evaluation of adverse reactions. TB contacts that had positive tuberculin skin test (TST) with confirmed TB index cases reported during 2008/4/1 – 2011/12/31 were enrolled. The incidence of TB was compared between those who received LTBI treatment and those who did not. For contacts that started their LTBI treatment during 2008/4/1 -2013/9/30 and found to subsequently become TB cases during our study period, mycobacteria strains were collected along with the strain of their corresponding index cases to clarify the emerging of isoniazid drug resistance.

A total of 302 patients with adverse reactions led to permanently discontinuation of isoniazid preventive therapy; Hepatitis and severe hepatotoxicity are the leading cause of adverse events, which comprised 45% of adverse events, followed by pruritus and skin rash (30%). The incidence of hepatitis and severe hepatotoxicity is estimated to be 1%

among children and adolescents, consistent with previous studies, the preliminary estimated incidence for is 6%, 2% and 3% for age-groups of 20-29,30-39 and 60 years and older, respectively. By using the information of the contact cohort of 2008-2011, the predictive score of TB risk among child contacts was validated and 84% of area under curve was estimated. Therefore, the developed scoring system is proper to implementation for risk management of child contacts. For contacts who had positive TST or who were converters, the protection was 90% for those who received complete LTBI treatment compared to those never received LTBI treatment (90/100,000 vs. 900/100,000, RR=0.1, C.I =0.04~0.21,P value<0.001). To clarify the emerging of isoniazid drug resistance among contacts who developed TB disease after exposure of isoniazid preventive therapy (IPT), 27 pair and 22 pair strains of M. tuberculosis were collected separately from control and case groups among contact and index patient pairs, respectively. The concordant genotype between contact and index pairs was 33.3% (9) and 45% (10) in control and case groups, respectively. For those who completed IPT, the concordance of genotype was 50% (2/4). Since the sample size is too few for the case group, we will keep on enrolling the contact and index pairs with diagnosis of TB among contacts.

keywords : Tuberculosis, children and adolescents, isoniazid, adverse reaction, drug resistance, discontinuation of therapy

參、 前言

一、 本文

目前國內的結核病防治以十年減半為目標，積極推動都治策略及結核病實驗室品管及多重抗藥性病患專案照顧。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 [1]。經過衛生福利部結核病諮詢委員會審慎評估，決定在 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 年 1 月 1 日以後出生的接觸者，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。台灣除了十年減半計畫的持續推動，在世界衛生組織 2015 年根除結核病的目標下 [2]，結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，是達成根除計畫執行的重點，以期減少潛伏感染的母數，降低未來發病率，使目標更可能達成。

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。即便如此，許多研究都明白的表示，幼童一旦是結核病接觸者，則終其一身的發病率可達 17%，比成人接觸者的 5% 來得高出與多 [3]。加拿大的資料顯示，結核病個案著兒童接觸者，若不提供治療，發病主要集中在前一兩年內，而發病最高的比例在五歲以下兒童；隨著皮膚結核菌素測試的大小越大，發病的

比率也越高 [4]。故世界衛生組織建議，僅針對小於五歲以下的幼童，在確認接觸者後，只要沒有發病的臨床證據，就可以投予預防性 isoniazid 治療六個月 [5]。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 [6]。

一般來說，接觸者有1/3的可能會被傳染而成為潛伏感染者，潛伏感染後終其一生有10%的發病機會，50%的發病多集中在曝露後前兩年內 [3]。依照台灣2005年通報確診的結核病患之接觸者世代追蹤來看，一年內發病比例為942/100,000，第二年則下降到288/100,000，第三年211/100,000。追蹤三年內發病的個案，有44%是在指標個案通報後3個月內診斷的[7]，意味著這些個案有可能與原指標有共同曝露的源頭、或者接觸者就是未診斷的傳染來源，或者接觸者本身抵抗力很差，例如：幼童及免疫力低下族群，在初次感染就發展成原發性結核病。若以年齡別來看，接觸者發病風險遠較同年齡層一般族群高，分別是12歲以下：206倍，12~24歲：30倍，25-44歲：22倍，45-64歲：10 倍及65歲以上：8倍。然而接觸者發病的風險高或低，會受到下列因素影響：(1) 指標個案本身的傳染性，(2) 接觸者本身的易感受性，(3) 接觸者與病患親密接觸的時間和所在空間結核菌的密度[8]。

全球87%以上的國家實施新生兒的卡介苗接種，來做為幼兒嚴重結核病發病的預防 [9]，故皮膚結核菌素測試的角色，常常引起爭議。台灣廣泛採用的結核菌素，為丹麥製PPD RT23 with Tween 80，劑量2 tuberculin unit (TU)/0.1 mL，Mantoux test，48~72小時之間判讀反應硬

結。使用之結核菌素來源（菌株）、測驗與判讀技術、使用劑量、宿主因素、卡介苗接種、環境中的非典型分枝桿菌等因素都可能影響結核菌素反應的判讀 [10]。然而在民國75年及以後出生的世代，僅於出生後接種過一劑卡介苗，對接觸者需要評估潛伏感染時，是否能參考呢 [11]？由2005年傳染性結核病病患之兒童接觸者世代追蹤結果顯示，若只提供結核菌素皮膚測驗，未提供潛伏感染治療，則追蹤期間，結核菌素皮膚測驗的大小與發病呈現有正相關 [12]。在2008年4月以來，皮膚結核菌素測試陽性之接觸者兒童，“接受”九個月潛伏感染治療及“沒有接受”治療，追蹤約半年到一年半不等之後，已呈現減少96%皮膚結核菌素測試陽性之兒童接觸者的發病風險 [13]。初步看起來，與國外的接觸者檢查使用結核菌素皮膚測驗的情況相似 [10]。研究探討本土資料是否與國際研究結果之異同，將幫助未來政策擬定或修正之參考。

目前台灣的接觸者的追蹤，透過公務預算以及基層教育，使得平均一個指標個案的追蹤人數從2006年的2.6人，增加到2008年上半年的4.7人，再增加到2011年之8.1人 [14,15]。此時擴大接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療之範圍，不但使接觸者得到完整的資訊及醫療照顧，也讓以都治計畫為主軸之治療個案策略，能更進一步的涵蓋到接觸者的健康教育及預防發病。然而13歲以上至1986年及以後出生的接觸者世代，其日常生活已不侷限於家庭，學校、補習班、甚至其他的環境中結核菌之再暴露，是否會減低潛伏感染主動篩檢暨治療之有效性？還是因為此年齡世代的發病率比兒童還要高，且一旦發病其傳播力更強，衍生出來的接觸者更多，故其效益將較13歲以下兒童接觸者來得更大？也需要主動的評估來檢視政策推動的成效。但此部分需要足夠樣本數和追蹤時間，故需多年期計畫才可以完成2012年4月份擴大對

象的成效。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起不良反應，一直是台灣醫界對潛伏感染治療爭議的焦點。在大規模使用isoniazid 治療潛伏性感染最有經驗的莫過於美國。美國在1971-2年間對約14,000位接受isoniazid 治療的個案進行肝炎的大規模調查，發生肝炎者有1%，年紀愈大發生isoniazid肝炎機會愈大，小於20歲者0%，20-34歲0.3%，35-49歲1.2%，50-64歲者有2.3%發生肝炎。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 [16]。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 [17]。台灣隨著1985年新生兒全面施打B型肝炎，潛伏感染主動篩檢暨治療族群的B型肝炎帶原率已從9.8%降至0.7% [18]，也較不會有酒精性肝炎、肝硬化的問題。兒童使用isoniazid 治療潛伏感染的資料，國外看起來是相當安全的 [10]，國內2008年以來，累計治療的兒童接觸者超過3000人，臨床因不良反應導致停藥有39人，約佔6/1000 [19]。其中以皮疹最多，超過50%，目前尚未觀察到嚴重的藥物疹，如erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, hypersensitivity vasculitis, DRESS syndrome, erythroderma and exanthematous pustulosis等。而符合美國胸腔科學會指引之肝炎，觀察到4位，發生率為1.3/1000。無法排除與isoniazid相關且肝炎有超過正常值上限的5倍的個案（沒有觀察到3~5倍之間的個案），年齡1~9歲不等，眾數為5歲 [19]。分別在治療後179, 3, 12, 24天發生，臨床上的症狀分別是一位無症狀（關懷員和家人注意到孩子眼黃才就醫），1位服藥就開始發燒，另一位是肚子痛兩天，最後1位是疲倦，嘔吐。前三

位皆試著檢驗其他造成肝炎的原因，肝炎病毒或其他易造成兒童肝功能上升的檢查均陰性。停藥約兩個月後，肝功能恢復正常；第四位為 fetal alcohol syndrome 病人，有腦性麻痺及癲癇，肝炎與Tegretol及isoniazid合併使用有關，停藥2週後，肝功能回到正常，Tegretol藥物也調回正常劑量。由於isoniazid相關之肝炎在兒童屬於稀有的不良反應，應該累計較多的使用者，長期監測得到安全性結果，故持續地追蹤是必要的。在國內則鮮少有成人單獨使用isoniazid的不良反應資料發表，僅以Bowerman在花蓮山地鄉進行潛伏性感染的治療，該文獻中並未有因不良反應而無法完成治療者，但接受個案數不超過100位，主要是20-50歲年齡層 [20]。我們可以預期，13歲以上至1986年及以後出生的接觸者世代，接受isoniazid治療，應該是安全無虞的，但是否較兒童容易發生肝炎，而發生的後果如何，需要主動的評估。國內確實需要本土的資料回答相關的安全性問題，可提供一般基層醫療醫師在執行治療時的佐證，透過實證醫學，亦將對未來政策推動有長足的幫助。

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 [21,22]，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 [23]，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 [24]。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 [25]；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，此時投與isoniazid 潛伏感染治療，就有可能篩選出抗藥性菌株，治療失敗。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82%和69%受試者完成治療 [26]。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。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。這個臨床試驗的受試者多半為非HIV感染者，我們大約可以參考。雖說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盛行率 [27] 但是產生抗藥性，終究是臨床治療的疑慮，應該要有資料來佐證發生率極低的事實。

本計畫預計將以2008/4/1起到2013/3/31開始接受潛伏結核感染治療的個案，進行不良事件的監視及不良反應的分析。另以2008/4/1起至2011/12/31 確診個案接觸者，有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者，以皮膚結核菌素測試陽性的個案為研究對象，比較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。最後對於2008/4/1起至2013/9/30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的抗藥性。

肆、 材料與方法

4.1 此計畫分為三個部分，皆為世代追蹤研究。

1. 對於接受潛伏結核感染治療的個案，進行不良事件的監視及不良反應的分析。
2. 以皮膚結核菌素測試陽性的個案為研究對象，有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案，採用世代追蹤的方式，確認發病率並比較其是否有所不同。
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，1986 年及以後出生，接觸者世代追蹤的研究對象分別為：

1. 自2008/4/1起到2013/3/31，由中央傳染病通報系統中，下載在這段時間登記並開始接受潛伏結核感染治療的個案，取得基本資料及中斷/銷案原因；針對可能的藥物治療不良事件中斷，進行逐案病歷資料的調閱。

(不良事件定義：銷案原因為治療中死亡、中斷治療原因為(疑似)副作用、拒絕或其他經初步原因判定有疑似不良反應產生，需調回病歷審查者)。

(不良反應定義：經病歷翻閱後，無法排除該中斷原因與藥物不良反應有關；本計畫僅能觀察個案是否於服藥後有特殊反應產生，無法直接判定該不良反應是否直接為藥物造成的副作用，為避免讓人混淆，故後續將以不良反應統稱)。

2. 自2008/4/1起到2011/12/31，由中央傳染病通報系統中，在這段時

間登記

- 有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者。
- 其指標個案必須為2008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皮膚結核菌素測試結果及胸部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，或者因為第一次皮膚結核菌素測試為陰性，而應該有第二次皮膚結核菌素測試結果卻缺乏，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，發病病歷分兩次收集，第一次收集時間為2013/6/30（期中報告）及第二次收集時間為2013/9/30（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，亦完成接檢後18個月（期中報告）及21個月追蹤（期末報告）。
- 接觸者資料於每年度4月下載前年度接觸者資料執行分析（範例：2013年4月下載2011年全年接觸者資料）。

3. 自2008/4/1起到2013/9/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記

- 有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者，
- 其指標個案必須為2008年之後發病並確診之肺結核病患，銷案原因非排除之個案

4. 接觸者發病，不論是否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 [28]及藥物敏感

性測試結果 [29]。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，會儘量將此年齡世代之指標個案菌株，進行前瞻性的收集。

5. 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。
- 病歷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，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. 針對接受潛伏結核感染治療九個月的個案，進行中斷/銷案原因分析，並針對監視到的可能的藥物治療不良事件中斷，確認不良反應的種類及嚴重度，完成敘述性統計。
2. 針對接觸者發病及指標及接觸者，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狀況，區分成指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病個案，及指標個案為痰塗片及培養為陰性（胸部 X 光有空洞者除外）。接觸者本身依皮膚結核菌素測試、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。

3. 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 抗藥的比例。

4.4 樣本數估計

1. 在 2008/4/1 起到 2013/3/31, 13 歲以下一年約 1500 名接受治療，估計開始治療超過 7500 人，可進行不良事件監測，其中超過 6000 名已完成治療。而 13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代 (2012/1-4 有 350 名接受治療，但之前此年齡層接受治療一年約 100 位)，估計約有 1800 名開始治療，可進行不良事件監測，其中超過 1000 名已完成治療。
2. 參照台灣 13 歲以下 2008/4/1-2009/9/30 接觸者世代追蹤的經驗，追蹤 12 個月，皮膚結核菌素測試陽性者發病率為 2%，但是若排除掉一開始接觸者檢查就已經發病的兒童，其實就只剩 0.8%。若將接觸者檢查時已經發病的個案排除，兩年的發病率約為 1.5%，九個月的治療保護力 96% [13]; 以 $\alpha=0.05$ ， $\text{power}=80\%$ ，1:1 設計，治療的保護力設為 90% 來計算樣本數，則治療組需 1591，非治療組需 1591，總樣本數達 3184。在本研究期間 (自 2008/4/1 起到 2011/12/31 的世代)，13 歲以下之接觸者，估計約有 20000

名完成皮膚結核菌素測試。其中 40-45%為皮膚結核菌素測試結果陽性，約為 9000 人，60-70%接受治療，且 90%會完成治療，故完成治療組約有 5000 人，完全沒接受過治療又沒發病約 2700-3600 不等，治療與不治療比例約為 5:4。綜上，最保守估計，只要沒治療組 2500，治療組 3100，此樣本數預期可提供 $\alpha=0.01$ ， $\text{power}=90\%$ 的統計檢定結果。13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代，過去尚未有完整的資料來進行推估，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，則皮膚結核菌素測試陽性(包括陰性轉陽性)的接觸者，預期在兩年內發病的機會約為 5% [30]。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% [31]; 但是由 13 歲以下世代知，合理的發病率估計應介於 0.8-5%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，故取發病率 1%，完成治療與不治療比例約為 5:4，治療完成率 75%，保護力 80%，以 $\alpha=0.05$ ， $\text{power}=80\%$ ，來計算樣本數，則治療組需 1865，非治療組 1492，總樣本數為 3357; 13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代，因為接受皮膚結核菌素測試篩檢非政策所規定，估計此段時間治療的總數可能只有 400 位，離 1865 位太遙遠；且接受治療者多半為群聚事件之接觸者，較難與未接受治療者進行比較。根據 2012/1-4 月，約有 600 名符合政策對象接受皮膚結核菌素測試篩檢陽性，其中 350 位接受治療，治療率約 60%。本計畫依然會進行分析，但建議延長追蹤計畫到 2015 年底結束。因為收案研究對象若能夠收到 2013/9/30 止，則接受皮膚結核菌素測試篩檢估計陽性者約為 4000 人，且接受治療並完成約可達 1800，再至少追蹤 12 個月，到 2015 年底結束。故建

議以三年連續計畫為宜，將得到 13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代完整的結果。

3. 在研究期間(2008/4/1 起到 2013/9/30)，約 10750 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 10-32 位曝露過預防性投藥或接受治療後，再變成病人的可能。而未治療的所有接觸者，若變成病人，也將收集，確定是否為同一菌株，作為對照，此類配對菌株的數量可以 $10750 \times 4/6 = 7166$ 位沒有治療，約 1%發病，估計為 72 位沒有接受治療變成病人的接觸者。由於必須要同時有指標及接觸者菌株，較難估計達成率。由於菌株能否完整保留及配對不易，估計可能收集到 20-50 對菌株不等(25-50%達成率)，本計畫將盡可能收載所有發生的檢體。

4.5 分析重點

1. 治療期間之不良反應的發生頻率

將逐一將因藥物治療的產生不良事件而中斷治療的個案，調閱病歷，確定其不良反應的型態、及停藥後是否有不良反應，以及個案是否有其他慢性疾病等因子進行探究。肝炎的發生與年齡之間的關係，會特別進行比較。

2. 接觸個案十八個月內之發病與皮膚結核菌素測試大小或指標個案細菌學證據之間的相關性

我們可以分析指標個案的傳播風險、接觸者年齡、接觸者發病與否，與接觸者所做之皮膚結核菌素測試大小或者與陽轉率是否有相關。

13 歲以上部分，因為以痰塗片陽性且培養確定為結核分枝桿菌之指

標個案的接觸者，為接受潛伏性感染診斷及治療的對象。故分析將著重於評估目前非潛伏感染評估的對象，是否有特定的危險因子，造成接檢後之發病。

3. 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，係以指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病個案，其接觸者若皮膚結核菌素測試陽性，完整接受九個月治療潛伏性感染治療之個案，與同樣為指標個案痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病個案，其接觸者若皮膚結核菌素測試陽性，但完全未接受過治療者進行比較。13 歲以上則是以痰塗片陽性且培養確定為結核分枝桿菌之指標個案的接觸者，為接受潛伏性感染診斷及治療的對象，故評估治療有效性，將以此族群為分析的對象。

4. 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 抗藥的比例。

伍、 結果

目標一

本目標原始收案共計 20,231 位病人進行潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 治療，169 人為重覆註記，故剔除，餘 20,062 人為符合納入分析的總數。透過表 1-1 檢視其銷案原因可分成，完成治療 60.4%，中斷治療者有 31.4%，仍在治療中(尚未中斷或者銷案者) 7.8%。由於我們在這個目標下在意的是發生與治療有關的不良反應，故必須重新檢視治療中斷的 6370 人，中斷的原因是否為不良反應 (表 1-2)。按照台灣國家結核病計畫接觸者檢查暨潛伏結核感染治療工作手冊的規定，中斷治療者原本就應該中斷的理由包括，接受預防性投藥後因為未陽轉故停藥有佔一半(46%)，因為指標 INH 抗藥而停藥則有 14.5%，指標個案排除診斷而停止治療的則有 11.4%，確診為結核病者為 0.7%，轉出佔 0.4%，失落佔 0.1%。若依據「中央傳染病追蹤管理」系統上登錄為(疑似)副作用之發生率佔需要治療者中的 2.98% (表 1-3)，但實際是否產生不良反應仍需進一步進行病歷審查分析。

為了解導致永遠停藥的不良反應，本研究依研究方法分成以下幾點進行病歷審查及分析：

銷案原因為「其他」必須要在系統「註釋欄位」中提示，為何選取「其他」來進行銷案。在銷案原因為其他的 487 位病人中，經過人工初篩，在註釋欄位中，若有提及病人不舒服或者病人因為醫療原因不得不結束治療者，就由醫師來進行病歷資料回顧，審視中斷原因是否為不良反應。有 69 位病人經過病歷資料回顧來進行判定，到本期末報告定稿之前，5 位因為臨床資料不齊全，完全無法判定，必須繼續進行臨床或公衛資料調閱，除此之外，有 5 位可能有肝炎以外之不

良反應，但資料不足以判定其不良反應之程度，必須繼續進行臨床或公衛資料調閱。其餘 59 位經審查後，有 1 位確定是不良反應但歸類到其他銷案，這名個案為一治療後肝功能異常之 59 歲男性，從 2012/8/8 開始接受 INH 治療，非 BC 肝炎之帶原者，在服藥 90 天時，常規肝功能檢查發現 GOT/GPT/T-bil: 86/186/1.73 (ULN=39/42/1.2); 停掉 INH，七天後追蹤肝功能: 56/105; 十四天後: 36/60/1.26; 一個月後: 23/30/0.59; 雖然停藥時，肝功能超過正常值上限的兩倍，故符合本研究中可能為藥物引起之肝炎的標準，但病人臨床沒有症狀，肝功能上升僅介於三倍但未達五倍之間，故尚未到達停藥標準，在本研究被列為輕微不良反應。另外有 2 位則分別是 8 歲及 48 歲的女性，治療十四天時，肝功能有小於正常值上限兩倍之內的上升，就被停藥，無法列入不良反應計算，歸類為其他是正確的。有 11 位病人非不良反應但歸類亦非其他，大宗為三個月 TST 陰性無需治療後中斷，或者已完成 270 天治療但系統紀錄與病歷不合。總結，於其他項銷案中，找到一位符合不良反應但歸類到其他銷案的接觸者，但非嚴重不良反應。

表 1-1 潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 治療人口學變項列表

	總數		LTBI 治療年度											
			2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%
全部	20062		1408		2666		3924		4942		5916		1206	
性別														
女	9892	49.31	708	50.28	1285	48.2	1841	46.92	2471	50.0	3010	50.88	577	47.84
男	10170	50.69	700	49.72	1381	51.8	2083	53.08	2471	50.0	2906	49.12	629	52.16
年齡														
無法判定	55	0.27	10	0.71	33	1.24	6	0.15	6	0.12
<=9	9165	45.68	1023	72.66	1784	66.92	2134	54.38	1955	39.56	1868	31.58	401	33.25
10-19	6139	30.6	319	22.66	617	23.14	987	25.15	1517	30.7	2218	37.49	481	39.88
20-29	1481	7.38	19	1.35	34	1.28	105	2.68	346	7.00	779	13.17	198	16.42
30-39	879	4.38	18	1.28	43	1.61	154	3.92	336	6.80	284	4.80	44	3.65
40-49	930	4.64	10	0.71	62	2.33	202	5.15	316	6.39	308	5.21	32	2.65
50-59	716	3.57	7	0.5	43	1.61	163	4.15	238	4.82	239	4.04	26	2.16
60-69	330	1.64	2	0.14	25	0.94	64	1.63	94	1.9	129	2.18	16	1.33
70-79	191	0.95	.	.	15	0.56	49	1.25	63	1.27	58	0.98	6	0.50
80-89	157	0.78	.	.	8	0.3	57	1.45	62	1.25	28	0.47	2	0.17
>=90	19	0.09	.	.	2	0.08	3	0.08	9	0.18	5	0.08	.	.
年齡層														
無法判定	55	0.27	10	0.71	33	1.24	6	0.15	6	0.12
<13	12798	63.79	1323	93.96	2351	88.18	2988	76.15	2756	55.77	2769	46.81	611	50.66
13-Born														
After														
1986/1/1	3615	18.02	24	1.7	62	2.33	159	4.05	906	18.33	2004	33.87	460	38.14
Born Before														
1985/12/31	3594	17.91	51	3.62	220	8.25	771	19.65	1274	25.78	1143	19.32	135	11.19
LTBI 個案管														
理單位縣市														
台中市	2931	14.61	183	13	340	12.75	426	10.86	990	20.03	864	14.6	128	10.61
台北市	671	3.34	45	3.2	95	3.56	81	2.06	149	3.01	226	3.82	75	6.22
台東縣	272	1.36	28	1.99	63	2.36	62	1.58	59	1.19	52	0.88	8	0.66
台南市	1366	6.81	82	5.82	154	5.78	336	8.56	307	6.21	393	6.64	94	7.79
宜蘭縣	411	2.05	63	4.47	64	2.4	66	1.68	114	2.31	85	1.44	19	1.58
花蓮縣	341	1.70	27	1.92	82	3.08	77	1.96	42	0.85	95	1.61	18	1.49

金門縣	26	0.13	.	.	9	0.34	2	0.05	8	0.16	4	0.07	3	0.25
南投縣	1297	6.46	70	4.97	194	7.28	333	8.49	284	5.75	373	6.30	43	3.57
屏東縣	1020	5.08	84	5.97	191	7.16	188	4.79	218	4.41	280	4.73	59	4.89
苗栗縣	375	1.87	31	2.2	55	2.06	63	1.61	60	1.21	147	2.48	19	1.58
桃園縣	1538	7.67	126	8.95	219	8.21	300	7.65	346	7.00	489	8.27	58	4.81
高雄市	1597	7.96	116	8.24	169	6.34	229	5.84	317	6.41	589	9.96	177	14.68
基隆市	394	1.96	68	4.83	45	1.69	33	0.84	71	1.44	159	2.69	18	1.49
連江縣	1	0.01	1	0.02	.	.
雲林縣	681	3.39	17	1.21	157	5.89	158	4.03	148	2.99	160	2.70	41	3.40
新北市	2297	11.45	225	15.98	276	10.35	473	12.05	426	8.62	731	12.36	166	13.76
新竹市	269	1.34	22	1.56	42	1.58	56	1.43	73	1.48	65	1.10	11	0.91
新竹縣	523	2.61	58	4.12	77	2.89	97	2.47	124	2.51	147	2.48	20	1.66
嘉義市	241	1.20	13	0.92	29	1.09	66	1.68	84	1.70	39	0.66	10	0.83
嘉義縣	633	3.16	30	2.13	64	2.4	103	2.62	235	4.76	180	3.04	21	1.74
彰化縣	3163	15.77	110	7.81	341	12.79	771	19.65	887	17.95	836	14.13	218	18.08
澎湖縣	15	0.07	10	0.71	.	.	4	0.1	.	.	1	0.02	.	.
銷案原因														
治療中或未 銷案	1571	7.83	.	.	1	0.04	1	0.03	3	0.06	580	9.80	986	81.76
治療中死亡 轉出	37	0.18	1	0.07	3	0.11	13	0.33	14	0.28	6	0.10	.	.
中斷治療	27	0.13	2	0.14	1	0.04	6	0.15	9	0.18	7	0.12	2	0.17
完成治療	6306	31.43	518	36.79	947	35.52	1352	34.45	1802	36.46	1474	24.92	213	17.66
直接觀察預 防治療	12121	60.42	887	63	1714	64.29	2552	65.04	3114	63.01	3849	65.06	5	0.41
無	2010	10.02	222	15.77	260	9.75	351	8.94	516	10.44	536	9.06	125	10.36
有	18052	89.98	1186	84.23	2406	90.25	3573	91.06	4426	89.56	5380	90.94	1081	89.64

表 1-2 潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 治療中斷原因年度頻率分布(排除銷案原因為完成治療)

	總數		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%
全部	6370		521		951		1371		1825		1487		215	
銷案原因														
治療中死亡	37	0.58	1	0.19	3	0.32	13	0.95	14	0.77	6	0.4	.	.
轉出	27	0.42	2	0.38	1	0.11	6	0.44	9	0.49	7	0.47	2	0.93
中斷治療														
失落	8	0.13	3	0.58	1	0.11	1	0.07	3	0.16
拒絕	749	11.76	49	9.4	75	7.89	118	8.61	250	13.7	221	14.86	36	16.74
指標個案 INH 抗藥停止治療	921	14.46	37	7.1	119	12.51	218	15.9	324	17.75	190	12.78	33	15.35
指標個案排除診斷停止治療	729	11.44	48	9.21	88	9.25	152	11.09	255	13.97	155	10.42	31	14.42
(疑似) 副作用	460	7.22	19	3.65	37	3.89	67	4.89	139	7.62	170	11.43	28	13.02
確診為結核病 ^a	45	0.71	5	0.96	5	0.53	13	0.95	13	0.71	9	0.61	.	.
TST ^b 陰性開始治療, 3 個月 TST 未陽轉而停止治療	2905	45.6	274	52.59	557	58.57	707	51.57	729	39.95	576	38.74	62	28.84
其他	487	7.65	83	15.93	65	6.83	76	5.54	89	4.88	153	10.29	21	9.77
指標個案無細菌學證據	2	0.03	2	0.93

a. 45 名確診結核病 37 名完成管理, 7 名確診後排除結核病 (5 名因結核病使用 2 個月 RE 處方治療, 可算完成 LTBI 治療; 2 名未持續治療), 1 名曾經為結核病因銷案分類錯值 (已更正為其他)。

b. TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗

表 1-3 潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 治療，銷案原因年度頻率分布

(排除 TST^a 未陽轉、指標 INH 抗藥、指標排除診斷不需治療、確診為結核病、指標個案無細菌學證據)

	總數		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%	個數	%
全部	15460		1044		1897		2834		3621		4986		1078	
LTBI 銷案原因														
治療中	1571	10.16	.	.	1	0.05	1	0.04	3	0.08	580	11.63	986	91.47
治療中死亡	37	0.24	1	0.10	3	0.16	13	0.46	14	0.39	6	0.12	.	.
轉出	27	0.17	2	0.19	1	0.05	6	0.21	9	0.25	7	0.14	2	0.19
完成治療	12121	78.40	887	84.96	1714	90.35	2552	90.05	3114	86	3849	77.2	5	0.46
中斷治療														
失落	8	0.05	3	0.29	1	0.05	1	0.04	3	0.08
拒絕	749	4.84	49	4.69	75	3.95	118	4.16	250	6.90	221	4.43	36	3.34
(疑似) 副作用	460	2.98	19	1.82	37	1.95	67	2.36	139	3.84	170	3.41	28	2.60
其他	487	3.15	83	7.95	65	3.43	76	2.68	89	2.46	153	3.07	21	1.95

a. TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗

同樣的，銷案原因為「拒絕」在系統「註釋欄位」中若提示，病人不舒服或者病人因為醫療原因不得不結束治療者，就由醫師來進行病歷資料回顧，審視拒絕原因是否為不良反應。在銷案原因為拒絕的 749 位病人中，總計有 19 位病人需要進行病歷資料回顧，並將資料調回；到本期末報告定稿之前，2 位因為臨床資料不齊全，無法判定，必須繼續進行臨床或公衛資料調閱；有 1 位應為 3 個月 TST 陰性中斷治療被歸類到拒絕；有 2 位符合不良反應，第一位病人為 14 歲女性，從 2012/6/16 開始接受 INH 治療，非 BC 肝炎之帶原者，在服藥 84 天時，進行第一次肝功能檢查發現 GOT/GPT/T-bil: 19/19/2.3；因黃疸停掉 INH，一個月後追蹤黃疸指數仍為：2.2，醫師下了 congenital hyperbilirubinemia 的診斷，但沒有確切的診斷，因為沒有用 INH 之前之基礎值，仍將歸類於不良反應。另外一位是治療後肝功能異常之 19 歲男性，2010/8/30 開始治療，六個月時因為兵役體檢檢查，發現 GOT/GPT:41/105，停藥後回診時肝功能已降至 34/64，但因為病人堅持故中斷已經將近完成的治療。雖然停藥時，肝功能超過正常值上限的兩倍，故符合本研究中可能為藥物引起之肝炎的標準，但病人臨床沒有症狀，肝功能上升僅介於三倍但未達五倍之間，故尚未到達停藥標準。總結，於拒絕項銷案中，找到 2 位符合不良反應但歸類到拒絕銷案的接觸者，但皆非嚴重不良反應。

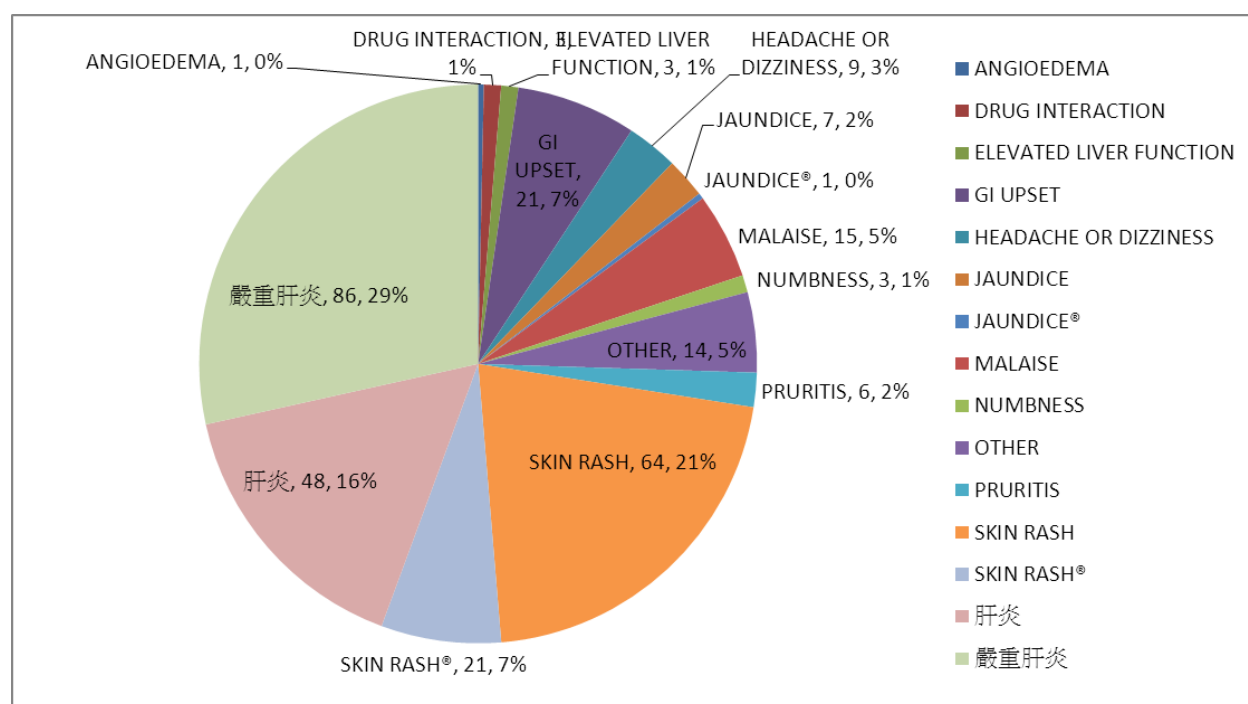
審視銷案原因為死亡的 37 位個案，無個案因不良反應死亡。

銷案原因為不良反應的 460 位病人中，56 筆資料為新增尚未審視病歷，將於下一年度繼續進行，其餘共有 404 筆資料以審視。有 1 位轉歸為發病個案；45 筆資料因為臨床資料不齊全，無法判定，必須繼續進行臨床或公衛資料調閱，亦將於下一年度繼續進行；有 59 筆資料其歸類不應歸為不良反應，主要的銷案原因為：病人治療前的肝功能基礎值已經異常，醫師認為不宜治療，或病人治療後肝功能些

微上升但未達正常值上限之兩倍就被停藥 (此兩項應歸為其他), 以及拒絕, 上述歸類謬誤將經過與公衛基層溝通後, 確定其轉歸再進行系統上之更動。總結, 於 (疑似) 副作用項銷案中, 總計有 299 筆經審視後歸類為不良反應。

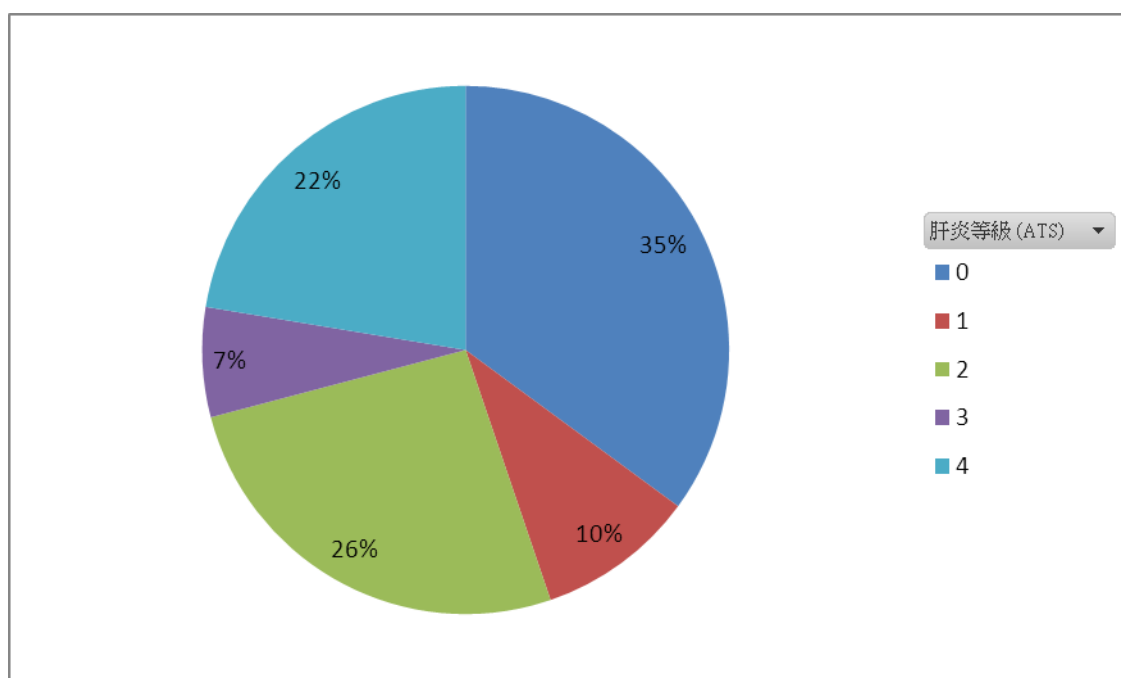
綜上所述, 共有 302 筆不良反應, 其分布如 Fig 1-1: 肝炎及嚴重肝炎 (45%) 為最多導致永遠停藥的不良反應項目, 而皮膚相關的癢或疹子為第二名 (30%)。

Fig1-1 潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥之原因分布



其中肝炎及嚴重肝炎依照嚴重程度區分為: 4. 達肝功能正常值上限 10 倍上升: 30 位 (其中 6 位有住院進行治療及檢查); 肝功能超過正常值上限 5 倍上升有症狀有: 9 位; 肝功能超過正常值上限 5 倍上升無症狀有: 35 位; 肝功能超過正常值上限 3 倍上升有症狀有: 13 位; 肝功能超過正常值上限 2 倍上升未達 3 倍 (不論有無症狀) 或上升達 3 倍但未達 5 倍 (無症狀): 47 位。分布比例如下圖 Fig 1-2:

Fig1-2 潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥之肝炎嚴重程度分布



潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥與所有接受治療的病人的年齡做比較可計算出因不良反應而停藥的比例如表 1-4：

隨著年齡增加，因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升；比較重要的肝炎，30 歲以上會有 2% 的發生率，若為嚴重肝炎（即符合美國胸腔暨重症醫學會建議的肝炎標準），則 <10 歲的發生率為千分之一，二十歲達千分之六，三十歲達百分之二。

表 1-4 潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥比率

	合計	不良反應而停藥		因肝炎停藥		因嚴重肝炎停藥	
	N	N	%	N	%	N	%
合計	20007	302		134		86	
潛伏感染治療 年齡層							
<=9	9165	72	0.79	14	0.15	8	0.09

10-19	6139	54	0.88	14	0.23	8	0.13
20-29	1481	39	2.63	16	1.08	9	0.61
30-39	879	37	4.21	22	2.5	18	2.05
40-49	930	38	4.09	27	2.9	14	1.51
50-59	716	32	4.47	24	3.35	16	2.23
60-69	330	19	5.76	11	3.33	10	3.03
70-79	191	9	4.71	5	2.62	3	1.57
80-89	157	2	1.27	1	0.64	0	0

目標二

本目標將至少完成一次皮膚結核菌素測試的接觸者收案至 2011 年底，共計 12,526 名指標個案及 40,113 名接觸者，其詳細人口學變項敘述統計請參照表 2-1。

表 2-1 指標個案及接觸者人口學變項敘述統計表

	合計 (全部)		確診年							
			2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
指標個案										
合計	12526		2480		3236		3290		3520	
個案年齡層										
<13	145	1.16	47	32.41	42	28.97	28	19.31	28	19.31
13-Born After 1986/1/1	520	4.15	77	14.81	133	25.58	125	24.04	185	35.58
Born Before 1985/12/31	11861	94.69	2356	19.86	3061	25.81	3137	26.45	3307	27.88
個案性別										
男性	8278	66.09	1634	19.74	2128	25.71	2172	26.24	2344	28.32
女性	4200	33.53	842	20.05	1098	26.14	1105	26.31	1155	27.5
無法判定 ^c	48	0.38	4	8.33	10	20.83	13	27.08	21	43.75
個案傳染性^a										
個案傳染性無法判定	95	0.76	20	21.05	28	29.47	21	22.11	26	27.37
單純肺外	238	1.9	66	27.73	75	31.51	64	26.89	33	13.87
S(-)且 C(-)且 CXR 異常無開	1414	11.29	294	20.79	372	26.31	365	25.81	383	27.09

洞										
非 S(+)且 C(MTB)但 S(+)orC(+)orCXR 有開洞	5233	41.78	1003	19.17	1311	25.05	1354	25.87	1565	29.91
S(+)且 C(MTB) 個案為居住地 為山地鄉	5546	44.28	1097	19.78	1450	26.14	1486	26.79	1513	27.28
否	11886	94.89	2355	19.81	3073	25.85	3126	26.3	3332	28.03
是	640	5.11	125	19.53	163	25.47	164	25.63	188	29.38
接觸者										
合計	40113		6195		9060		10229		14629	
接觸者年齡										
<=9	16655	41.5	3804	61.4	4416	48.7	4555	44.5	3880	26.5
10-19	11635	29.0	1527	24.7	2486	27.4	2880	28.2	4742	32.4
20-29	3219	8.0	186	3.0	392	4.3	641	6.3	2000	13.7
30-39	2359	5.9	168	2.7	395	4.4	573	5.6	1223	8.4
40-49	2397	6.0	185	3.0	513	5.7	590	5.8	1109	7.6
50-59	1882	4.7	166	2.7	397	4.4	482	4.7	837	5.7
60-69	857	2.1	80	1.3	189	2.1	194	1.9	394	2.7
70-79	662	1.7	62	1.0	182	2.0	172	1.7	246	1.7
80-89	399	1.0	17	0.3	77	0.9	132	1.3	173	1.2
>=90	48	0.1	.	.	13	0.1	10	0.1	25	0.2
接觸者年齡層										
<13	23592	58.8	5167	83.4	6174	68.2	6388	62.5	5863	40.1
13-Born After 1986/1/1	6526	16.3	210	3.4	865	9.6	1287	12.6	4164	28.5
Born Before 1985/12/31	9995	24.9	818	13.2	2021	22.3	2554	25.0	4602	31.5
接觸者為家戶 接觸者										
否	13515	33.7	1591	25.7	2327	25.7	3180	31.1	6417	43.9
是	26598	66.3	4604	74.3	6733	74.3	7049	68.9	8212	56.1
接觸者外國人										
本國人	39522	98.5	6136	99.1	8963	98.9	10103	98.8	14320	97.9
非本國人	591	1.5	59	1.0	97	1.1	126	1.2	309	2.1
接觸者性別										
男	20270	50.5	3110	50.2	4713	52.0	5247	51.3	7200	49.2
女	19762	49.3	3073	49.6	4333	47.8	4968	48.6	7388	50.5
不詳 ^c	81	0.2	12	0.2	14	0.2	14	0.1	41	0.3
第一次 TST^b										
無資料	2525	6.3	207	3.3	260	2.9	305	3.0	1753	12.0
陰性	24480	61.0	4139	66.8	5458	60.2	6500	63.5	8383	57.3

陽性	13108	32.7	1849	29.9	3342	36.9	3424	33.5	4493	30.7
第二次 TST										
無資料	23243	57.9	4125	66.6	5505	60.8	6004	58.7	7609	52.0
陰性	12114	30.2	1494	24.1	2631	29.0	3138	30.7	4851	33.2
陽性	4756	11.9	576	9.3	924	10.2	1087	10.6	2169	14.8
接觸者發病										
未發病	39924	99.5	6158	99.4	9004	99.4	10182	99.5	14580	99.7
接檢 0-3 個月內 通報	88	0.2	11	0.2	27	0.3	23	0.2	27	0.2
接檢超過 3 個月 通報	101	0.3	26	0.4	29	0.3	24	0.2	22	0.2

a. S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR 表示胸部 X 光檢查。

b. TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗。

c. 因身分證號 ID 無法辨識，故性別為不詳。

計畫執行的其中一個指標是觀察未滿 13 歲第二次接觸者檢查完成率 (表 2-2)，接觸者必須是高傳染性確診個案的接觸者 (排除指標個案細菌學檢查為陰性或 NTM，接觸者若曾經是 TB 個案或曾經執行 LTBI 治療過也應排除)，第一次 TST 陰性自 2008/4/1~ 2012/12/31 共計 15,527 人，其第二次 TST 完成數共 13,164 人(整體完成率為 84.8%)，隨執行年度愈久完成率愈佳，延遲接檢的人數也隨著執行年度遞減 (Trend test $p < 0.01$)。

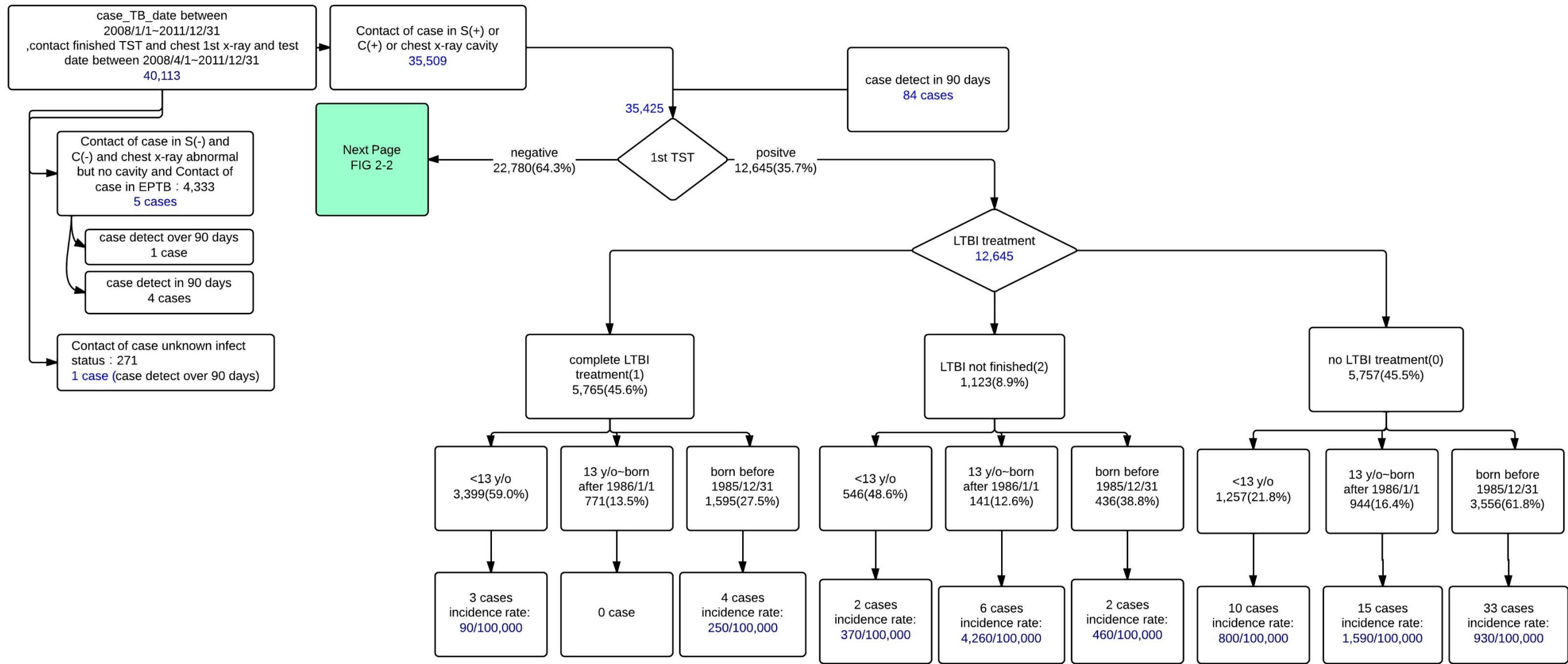
表 2-2 接觸者第一次 TST 陰性，需執行第二次 TST 完成率

	合計		第二次檢查未完成				第二次檢查完成	
			第一次 TT 於確診 60 日內完成		第一次 TT 於確診 61 後完成			
	N	%	N	%	N	%	N	%
合計 (全部)	15527	100	1913	12.3	450	2.9	13164	84.8
2008	2616	16.85	949	36.3	248	9.5	1419	54.2
2009	3051	19.65	313	10.3	74	2.4	2664	87.3
2010	3428	22.08	198	5.8	103	3.0	3127	91.2
2011	3404	21.92	195	5.7	23	0.7	3186	93.6
2012	3028	19.5	258	8.5	2	0.1	2768	91.4

本計畫利用 Fig 2-1~Fig2-3 三個圖表呈現檢查流程及發病狀況：確診指標個案為痰塗片陽性或培養陽性或 CXR 有空洞，而接受 TST 與 CXR 接觸者檢查之接觸者，共計 35,425 人。有 84 人在個案診斷日後的 90 天內診斷，接觸者的發病與指標個案歸為 co-prevalent case。追蹤至 2013 年 9 月，剩餘未發病個案，共計有 99 人發病。從 Fig2-2 來看，第一次 TST 陽性，但未接受 LTBI 治療者，發生結核病的機會為約每 10 萬人 1,010 人，而三個年齡層分別為每 10 萬 800 人；每 10 萬 1590 人；每 10 萬 930 人。相較於 TST 陽性或陽轉接受完整 LTBI 治療者，發生結核病的機會為每 10 萬 121 人，而三個年齡層分別為每 10

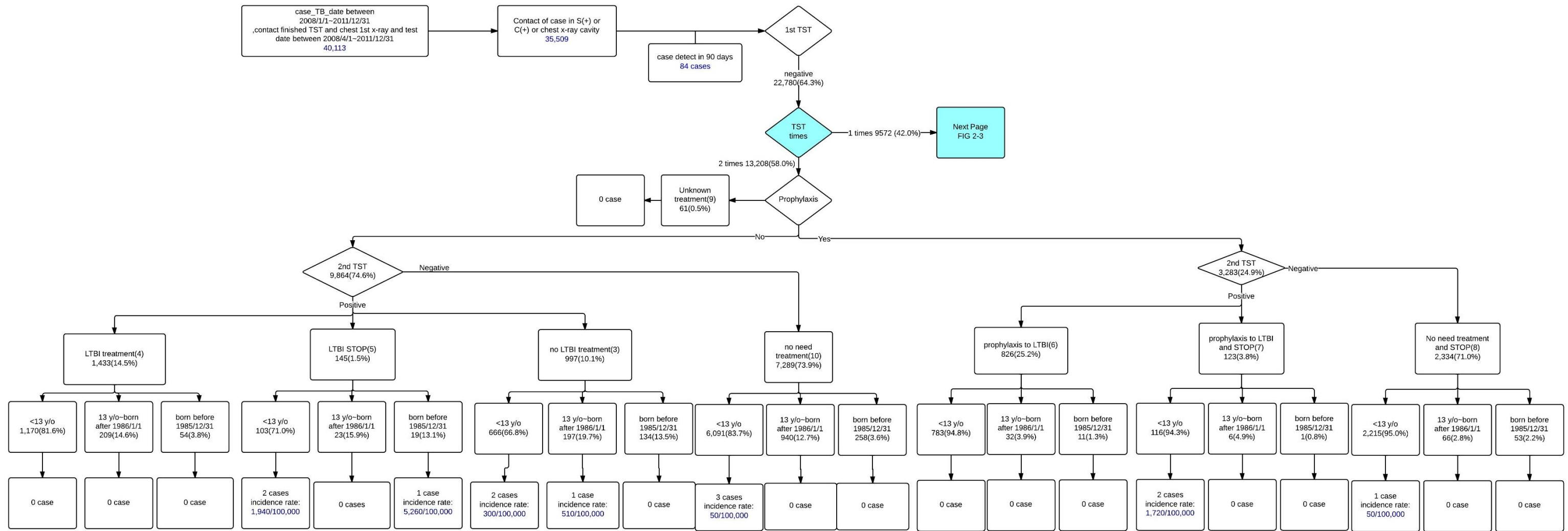
萬 90 人；每 10 萬 0 人；每 10 萬 250 人，發病風險粗估經過完整治療後，下降 88.0%, (RR=0.12,C.I=0.05~0.26, P value<0.001)。若考慮第一次 TST 陽性及 TST 陽轉，但未接受 LTBI 治療者，發生結核病的機會為約每 10 萬人 900 人，而三個年齡層分別為每 10 萬 620 人；每 10 萬 1400 人；每 10 萬 890 人。相較於 TST 陽性或陽轉接受完整 LTBI 治療者，發生結核病的機會為每 10 萬 90 人，而三個年齡層分別為每 10 萬 60 人；每 10 萬 0 人；每 10 萬 240 人，發病風險粗估經過完整治療後，下降 90%, (RR=0.1, C.I=0.04~0.21,P value<0.001)，未來會逐案審視病歷，判斷診斷與 LTBI 治療相關的合理性與否，再更進一步作為該政策效益評估的根據。

Fig 2-1 接觸者檢查及 LTBI (含 Prophylaxis) 治療示意圖-1



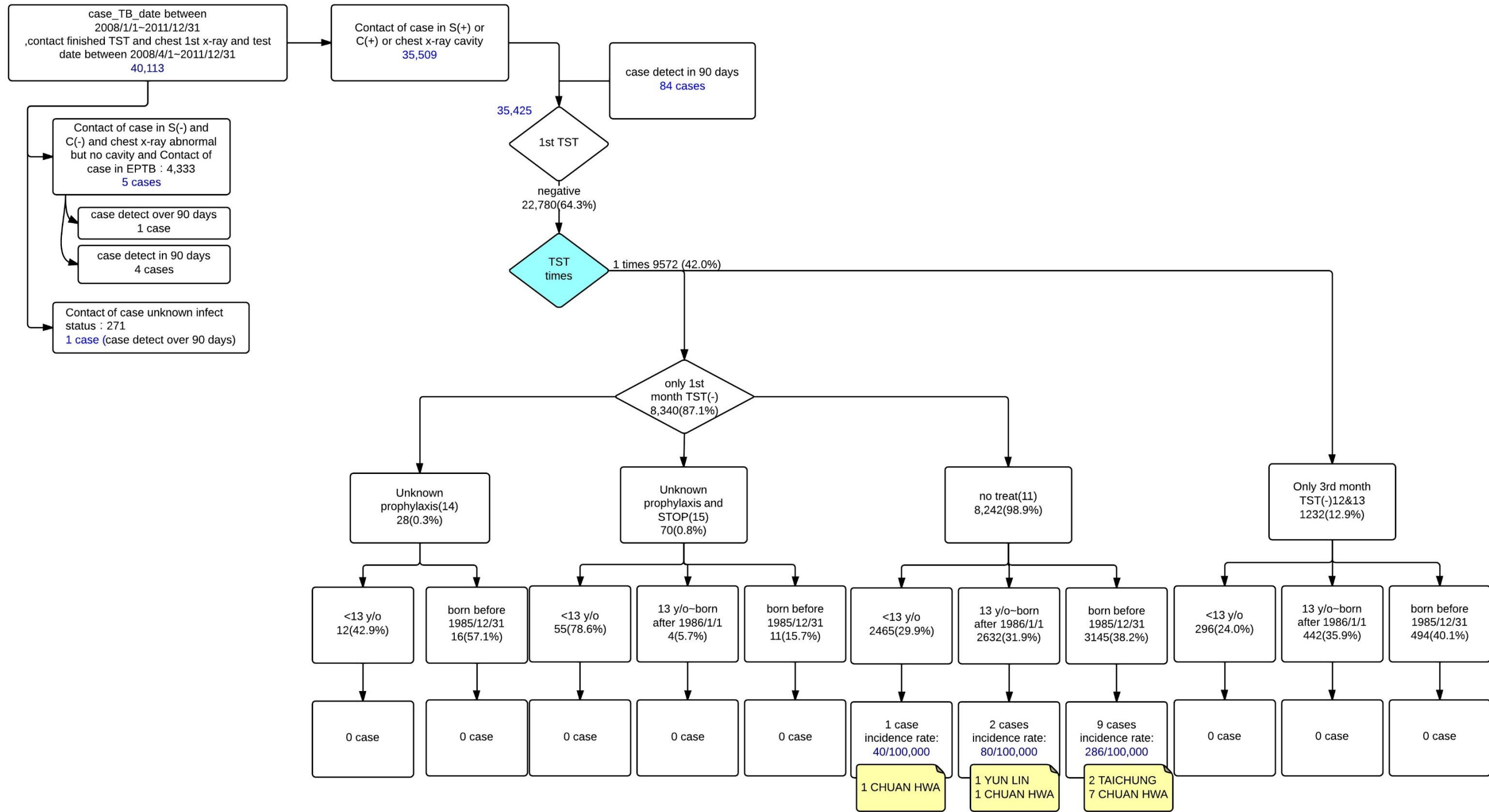
縮寫: S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR 表示胸部 X 光檢查;TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗

Fig 2-2 接觸者檢查及 LTBI (含 Prophylaxis) 治療示意圖-2



縮寫: S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR 表示胸部 X 光檢查; TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗
*Unknown prophylaxis:結核菌素測試陰性，不應該預防性用藥卻仍執行治療

Fig 2-3 接觸者檢查及 LTBI (含 Prophylaxis) 治療示意圖-3



縮寫: S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR 表示胸部 X 光檢查;TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗

在執行接觸者檢查過程中，仍然有 61 名接觸者在確認 TST 二次均為陰性，但還是開始執行治療，經檢視 20 名接觸者完程 9 個月治療（小於 1 歲接觸者 7 人）；39 名接觸者中斷治療（小於 1 歲接觸者 4 人）；2 名治療中是因為暴露 2013 高傳染性個案重啟治療（Fig2-3），由此資料顯示在執行檢查中仍有公共衛生人員誤判的情事。

在接觸者發病與可能危險因子的相關性分析，各危險因子分別利用 Poisson Regression 執行相關性檢定（如表 2-3），排除個案確診 90 日內即發病且未曾執行過潛伏感染治療的接觸者，共 14,043 人可納入分析。指標個案傳染性為 S(+)且 C(MTB)且 CXR 異常有開洞的接觸者，比起非 S(+)且 C(MTB)但 S(+) or C(+) or CXR 有開洞接觸者高出 3.4 倍(C.I.:1.7-7.0,p<0.01)的危險性成為病人；指標個案若為 S(+)且 C(MTB)且 CXR 無開洞的接觸者也有 2.9 倍的風險（C.I.:1.6-5.4,p<0.01）；接觸者若為 13 歲至 1986/1/1 以後出生，比起<13 歲的個案高出 4.1 倍（C.I.:2.0-8.3,p<0.01）風險會成為病人，1985/12/31 以前出生的接觸者可達 4.5 倍（C.I.:2.4-8.3,p<0.01）；若接觸者 TST 介於 10-14mm，其發病風險是 TST 小於 10mm 接觸者的 6.9 倍(C.I.:2.7-17.3,p<0.01)；TST 介於 15-19mm，其發病風險是小於 10mm 接觸者的 19.9 倍（C.I.:8.1-48.7,p<0.01）；大於或等於 20mm 其發病風險是小於 10mm 接觸者的 35.5 倍（C.I.:13.9-89.4,p<0.01）。另外將接觸者是否曾經陽轉的證據同時進行分析，發現陽轉接觸者比起未陽轉高出 7.5 倍（C.I.:1.5-36.2,p<0.05）風險會成為病人；同時發現第一次執行 TST 就陽性，比未陽轉高出 24.5 倍風險變成病人（C.I.:7.7-78.1,p<0.01）。

表 2-3 Poisson Regression 指標個案及接觸者危險因子與發病相關性

	合計 (全部)		接檢超過 3 個月通報		Relative Risk (95% Confidence Interval)
	N	%	N	%	
合計 (全部)	14043	100	64	0.46	
個案年齡層(確診 1)					
<13	689	4.91	1	0.15	ref.
13-Born After 1986/1/1	1990	14.17	16	0.8	5.5(0.7-41.8)
Born Before 1985/12/31	11364	80.92	47	0.41	2.8(0.3-20.6)
個案性別					
女性	4801	34.19	26	0.54	ref.
男性	9211	65.59	38	0.41	0.7(0.5-1.3)
無法判定	31	0.22	.	.	
個案傳染性 ^a					
非 S(+)且 C(MTB)但 S(+)orC(+)orCXR 有 開洞	6817	48.54	15	0.22	ref.
S(+)且 C(MTB)且 CXR 無開洞	5228	37.23	34	0.65	2.9(1.6-5.4)**
S(+)且 C(MTB)且 CXR 異常有開洞	1998	14.23	15	0.75	3.4(1.7-7.0)**
與個案是家戶接觸者					
否	4877	34.73	20	0.41	ref.
是	9166	65.27	44	0.48	1.2(0.7-2.0)
個案居住地為山地 鄉					
否	13344	95.02	60	0.45	ref.
是	699	4.98	4	0.57	1.3(0.5-3.5)
接觸者年齡層 1					
<13	8014	57.07	15	0.19	ref.
13-Born After 1986/1/1	2081	14.82	16	0.77	4.1(2.0-8.3)**
Born Before 1985/12/31	3948	28.11	33	0.84	4.5(2.4-8.3)**
接觸者性別					
女	6872	48.94	24	0.35	ref.
男	7136	50.82	40	0.56	1.6(0.9-2.7)
不詳	35	0.25	.	.	
TST ^b (mm)					
<10mm	8286	59	6	0.07	ref.
10-14mm	3426	24.4	17	0.50	6.9(2.7-17.3)**
15-19mm	1665	11.86	24	1.44	19.9(8.1-48.7)**
>=20mm	666	4.74	17	2.55	35.5(13.9-89.4)**
conversion					
未陽轉	7289	51.9	3	0.04	ref.
陽轉	997	7.1	3	0.3	7.3(1.5-36.2)*
第一次 TST 即陽性	5757	41	58	1.01	24.5(7.7-78.1)**

a. S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR 表示胸部 X 光檢查。

b. TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗

*p<0.05;**p<0.01

本署於 2009-2011 年「兒童接觸者結核病潛伏性感染篩檢暨治療及 12 個月追蹤計畫」發現，接觸者第一次結核菌素測試大小、是否居住於高發生率地區、個案痰塗片狀況、及個案性別是預測發病之重要之危險因子[32]。利用該研究發明的風險評分方式 (predictive score for TB risk)，應用在本研究 25,847 名高傳染性個案之完整執行 TST 檢查的接觸者(25,927 人，排除個案性別不詳 80 人)，依危險因子不同而給予不同之風險分數(risk score，表 2-4)；透過分數加總後，分層看各總分分層的發病情形，再利用 area under ROC curve (AUROC) 來看評分方式的敏感性如何。若僅以 13 歲以下來進行計算，不論是否排除 3 個月接檢發病個案，均發現危險分數愈高，其發病率愈高(表 2-5-1 及表 2-5-2)。評分達 7 分者的發病率為 8.62%，若排除 3 個月接檢發病仍可達 1.85%；若觀察 13 歲以上接觸者，評分達 7 分者的發病率為 33%，若排除 3 個月接檢發病仍為 33%。利用 ROC curve(Fig 2-4) 可看出各風險因子預測發病之狀況[32]，該風險評估方式整體之 AUROC 可達 84%，有很好的辨別發病的效果 (AUROC=0.84, 95% CI=0.78-0.90)。

表 2-4 完成執行 TST 檢查 (25,847 人) 接觸者，風險分數列表

	所有完成 TST 檢查者						<13 歲完成 TST 檢查者						Risk Score
	合計		未發病		發病		合計		未發病		發病		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
合計 (全部)	25847	100.0	25685	99.4	162	0.6	16385	100	16333	99.68	52	0.32	
TST induration of contacts													
TST<10mm	13168	51.0	13155	99.9	13	0.1	11167	68.15	11156	99.9	11	0.10	0
TST 10-14 mm	7090	27.4	7052	99.5	38	0.5	3121	19.05	3117	99.87	4	0.13	2
TST 15-19mm	3862	14.9	3799	98.4	63	1.6	1404	8.57	1387	98.79	17	1.21	3
TST>=20mm	1727	6.7	1679	97.2	48	2.8	693	4.23	673	97.11	20	2.89	4
Smear result of the index TB patient													
Non-positive	10603	41.0	10570	99.7	33	0.3	7325	44.71	7320	99.93	5	0.07	0
Positive	15244	59.0	15115	99.2	129	0.9	9060	55.29	9013	99.48	47	0.52	1
abscore													
Non-high incidence area	24493	94.8	24353	99.4	140	0.6	15174	92.61	15141	99.78	33	0.22	0
High incidence area	1354	5.2	1332	98.4	22	1.6	1211	7.39	1192	98.43	19	1.57	1
genderscore													
Female	8673	33.6	8618	99.4	55	0.6	10705	65.33	10673	99.7	32	0.30	1
Male	17174	66.4	17067	99.4	107	0.6	5680	34.67	5660	99.65	20	0.35	0

TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗

Fig 2-4 利用 ROC 曲線觀察<13 歲接觸者各風險因子預測發病的狀況

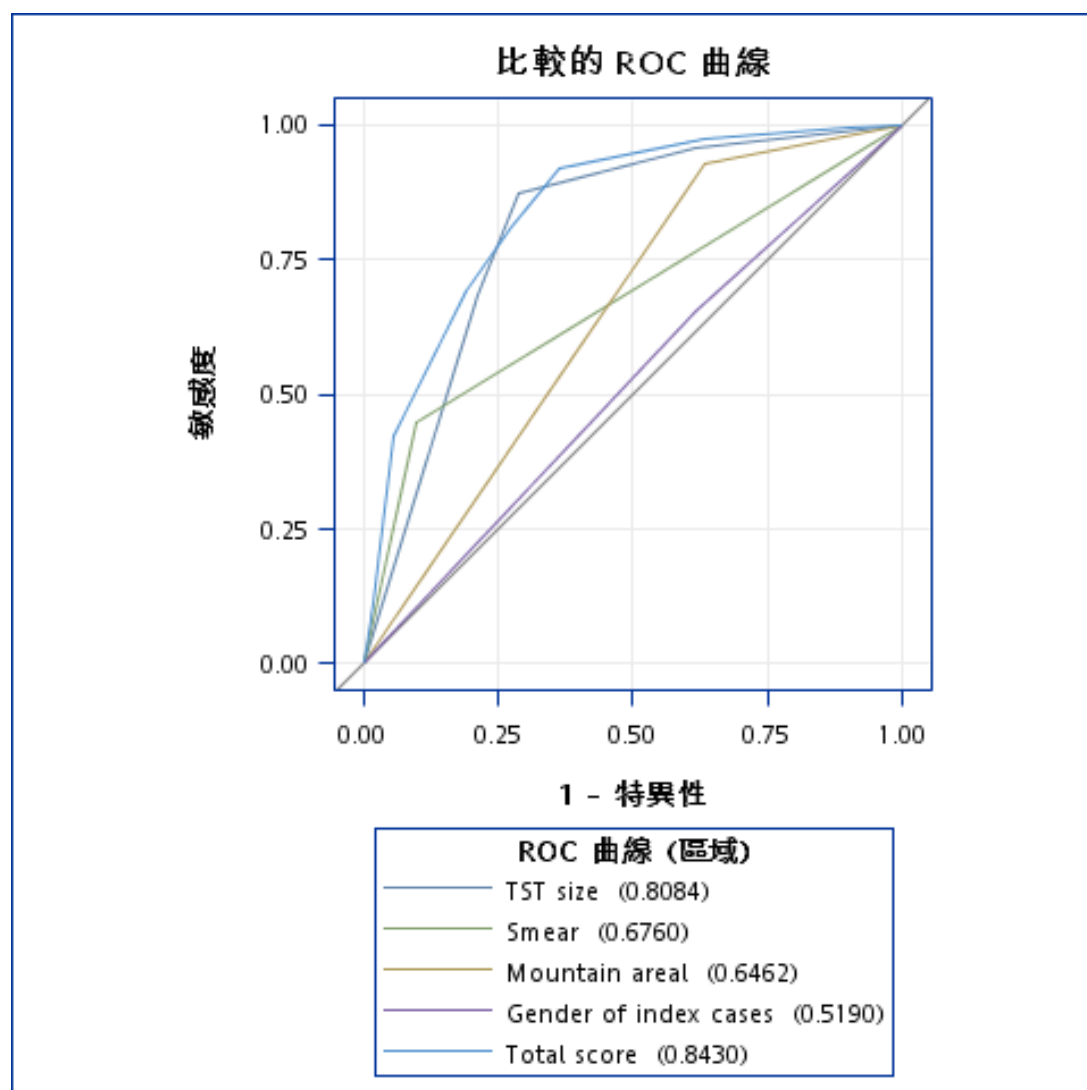


表 2-5-1 風險分數加總分類及其發生率(含接觸者檢查 3 個月內發病)

	合計		未滿 13 歲				13 歲及以上			
			未滿 13 歲總人數		發病		13 歲及以上總人數		發病	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	25847	100.0	16385	100	52	0.32	9462	100	110	1.16
score										
0	2012	7.8	1787	10.91	1	0.06	225	2.38	.	.
1	6196	24.0	5108	31.17	2	0.04	1088	11.5	1	0.09
2	5496	21.3	4443	27.12	7	0.16	1053	11.13	4	0.38
3	3808	14.7	1844	11.25	4	0.22	1964	20.76	14	0.71
4	4843	18.7	1840	11.23	5	0.27	3003	31.74	44	1.47
5	2551	9.9	920	5.61	14	1.52	1631	17.24	32	1.96
6	880	3.4	385	2.35	14	3.64	495	5.23	14	2.83
7	61	0.2	58	0.35	5	8.62	3	0.03	1	33.33

表 2-5-2 風險分數加總分類及其發生率 (排除接觸者檢查 3 個月內發病)

	合計		未滿 13 歲				13 歲及以上			
			未滿 13 歲總人數		發病		13 歲及以上總人數		發病	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	25772	100.0	16358	100	25	0.15	9414	100	62	0.66
score										
0	2012	7.8	1787	10.92	1	0.06	225	2.39	.	.
1	6196	24.0	5108	31.23	2	0.04	1088	11.56	1	0.09
2	5493	21.3	4442	27.15	6	0.14	1051	11.16	2	0.19
3	3801	14.8	1843	11.27	3	0.16	1958	20.8	8	0.41
4	4821	18.7	1836	11.22	1	0.05	2985	31.71	26	0.87
5	2526	9.8	911	5.57	5	0.55	1615	17.16	16	0.99
6	866	3.4	377	2.3	6	1.59	489	5.19	8	1.64
7	57	0.2	54	0.33	1	1.85	3	0.03	1	33.33

目標三

曝露過潛伏感染治療的接觸者轉發病個案甚少，目前的資料不足以進行抗藥性是否增加，初步分析如下：

有關接受過潛伏感染治療與否對於接觸者轉發病之抗藥性是否增加的部分，病例組 (22 對接受過潛伏感染治療) 與對照組 (27 對未暴露過潛伏感染治療) 收案共 49 對 (如表 3-1)，接觸者的年齡分布如下：小於或等於 13 歲 8 人 (16.3%)；大於 13 歲至 20 歲以下 7 人 (14.3%)；大於 20 歲至 40 歲以下 5 人 (10.2%)；大於 40 歲至 60 歲以下 12 人 (24.5%)；大於 60 歲 17 人 (34.7%)。男性 36 人 (73.5%)；女性 13 人 (26.5%)。與指標同居住 28 人 (57.1%)；非同住者 21 人 (42.9%)。與指標個案基因型比對後，基因型相同 19 人 (38.8%)；不同 30 人 (61.2%)，研究發現，性別與是否與指標個案同住，無論在基因型相同或是基因型不同均有類似的分布情況 ($p>0.05$)，但是在年齡分層卻發現，有相同基因型的發病個案，有較多人是屬於 20 歲以下的個案，占 52.7%；基因型不同的 53.3% 是屬於 60 歲以上的個案 ($p<0.01$)。比較病例組與對照組 (如表 3-2)，接觸者，男女的比率或與指標個案同住的比率，有類似的分布情況 ($p>0.05$)，在年齡分層發現，病例組近 60% 是小於 20 歲；對照組的年齡層相對來說多是較年紀大的發病個案 ($p<0.01$)。

由 Figure 3-1 可看出，對照組接觸者發病個案及指標個案共計 54 名，發現 3 名接觸者發病個案為 INH 抗藥，2 名指標個案分別為 INH 抗藥及 INH、RMP 抗藥。進一步確認該 3 名接觸者發病非由指標個案所致 (基因型不合)，雖然懷疑可能有其他指標個案，但也無法從現有資料庫中證實 (因系統無勾稽到有其他個案)；依此可算出盛行率約 9% (5/54)。倘若將病例組的指標個案 INH 抗藥分布也合併計算，

22 名病例組指標個案發現 1 名為 INH 抗藥，由此可估算 TB 個案抗藥性的盛行率約 8% (6/76)。

整個研究的 49 組接觸者和指標個案的基因型別一致的組別為 39% (9/49)，而 INH 抗藥為 10% (10/98)，即使只看控制組的抗藥情況亦為 9% (5/54)。對照組收案 27 對，基因型比對菌株相同 9 對 (33.3%)，病例組收案 22 對，基因型比對菌株相同 10 對 (45%)，且在完成潛伏結核感染治療組的基因型別一致為 50% (2/4)，表示在病例組的收案個數仍不足。在病例組和對照組的接觸者中，第一階段沒有基因型別相同的分別有 8 對和 4 對，在系統中仍有其他指標，其中一名接觸者有 INH 抗藥者 (在未完成潛伏結核感染治療組)，需進一步與發病個案比對基因型是否相同 (預計下年度持續進行比對)。曝露過潛伏感染治療的接觸者轉發病個案甚少，目前的資料不足以進行抗藥性是否增加，將依原計劃依三年期程陸續收案。

Figure 3-1 對照組（左）與病例組（右）菌株比對及抗藥情形示意圖

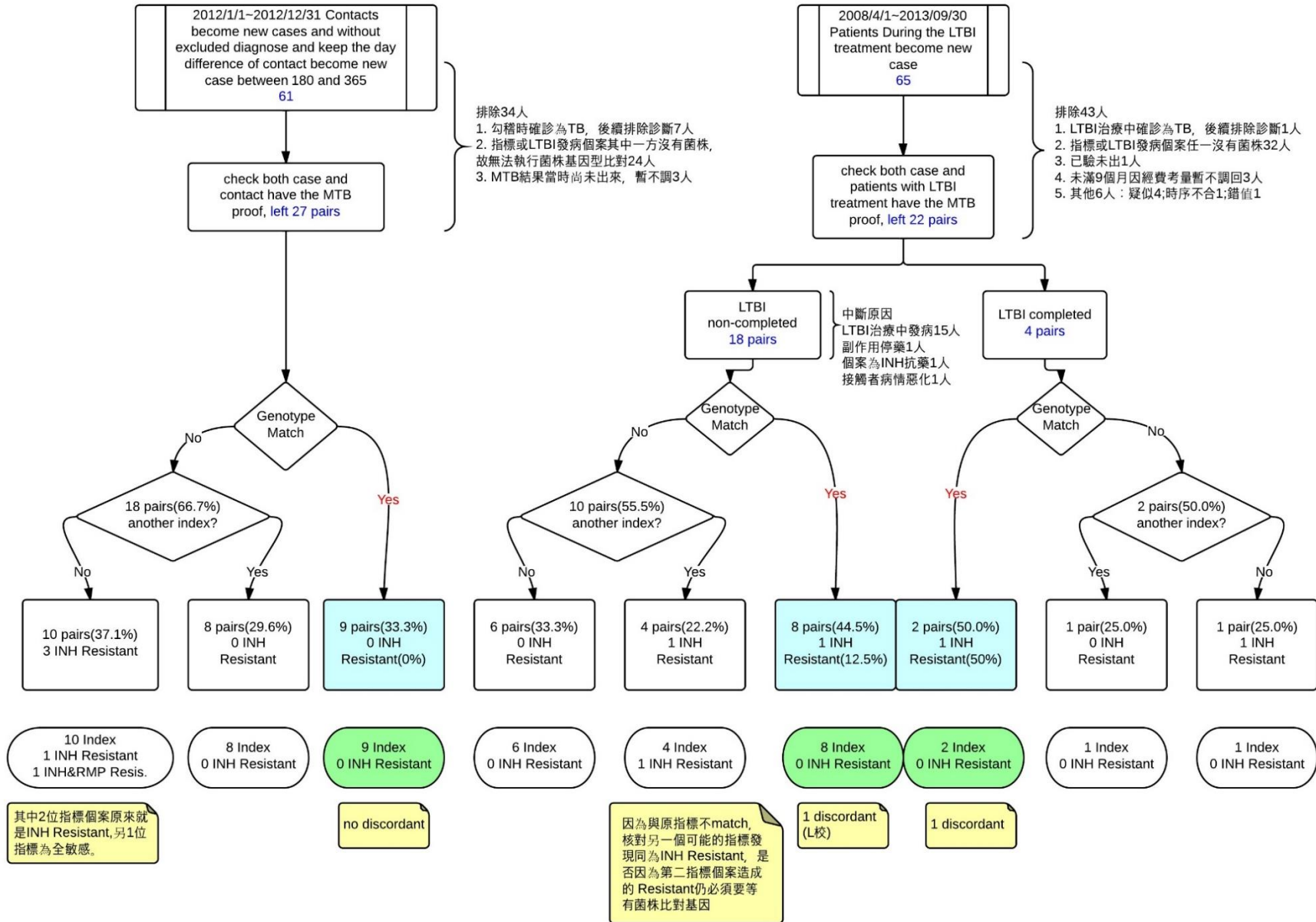


表 3-1 指標與個案之基因型別相同與否的一般變項列表

	合計		基因型不同		基因型相同		p-value
	N	%	N	%	N	%	
合計 (全部)	49		30		19		
年齡							
<=13	8	16.3	2	6.7	6	31.6	<0.01
13-20	7	14.3	3	10.0	4	21.1	
20-40	5	10.2	2	6.7	3	15.8	
40-60	12	24.5	7	23.3	5	26.3	
>60	17	34.7	16	53.3	1	5.3	
性別							
女	13	26.5	9	30.0	4	21.1	0.48
男	36	73.5	21	70.0	15	79.0	
與指標關係							
非共同居住	21	42.9	13	43.3	8	42.1	0.93
共同居住	28	57.1	17	56.7	11	57.9	

表 3-2 接觸者暴露過 LTBI 治療 (病例組) 與未暴露過 LTBI 治療 (對照組) 的一般變項列表

	合計		對照組		病例組		p-value
	N	%	N	%	N	%	
合計 (全部)	49		27		22		
年齡							
<=13	8	16.33	.	.	8	36.36	<0.01
13-20	7	14.29	2	7.41	5	22.73	
20-40	5	10.20	4	14.81	1	4.55	
40-60	12	24.49	9	33.33	3	13.64	
>60	17	34.69	12	44.44	5	22.73	
性別							
女	13	26.5	5	18.5	8	36.4	0.15
男	36	73.5	22	81.5	14	63.6	
與指標關係							
非共同居住	21	42.9	14	51.9	7	31.8	0.15
共同居住	28	57.1	13	48.2	15	68.2	

討論

由於今天是本計畫的第一年，雖然產出的資料很龐大，但由於潛伏感染治療世代的資料在系統有時差且需要人工進行審查病歷和判斷，且結核病人在接觸者的發病人數有限，必須經過長期追蹤，三個目標雖都達到設定的階段性目標，但包括目標一，監測因為治療造成的不良反應，目標二計算治療的有效性，目標三治療累積產生出來的INH抗藥，都必須要三年期計畫完整呈現才能勾勒出正確的結果。本年度最值得參考的結論有二，第一，累計相當量的不同年齡層，在臨床選擇開出潛伏結核感染處方的個案，在治療過程中尚未偵測到因不良反應導致的死亡，所有的不良反應都隨年齡增加而增加；除了兒童世代的肝毒性，維持在2008-2010研究的1‰，初步估計接受治療的其他年齡世代，在青少年維持與兒童相當的情況，20歲則達6‰，30歲則可達2‰，60歲則約3‰。第二，利用2008-2011年世代追蹤，印證兒童接觸者發病風險的predictive score [32]，可以有84%的預測價值，此一評分標準可以運用在兒童接觸者風險管理。

本計畫除了達到計畫目標的產出外，還肩負operational research的責任 [33]，對於現行的接觸者潛伏感染治療的制度及過程指標進行監測。從2008年開始到2012年的資料(表1-1)，可見由於受到確定結核病群聚事件的接觸者開始鼓勵用治療來防堵群聚繼續擴散以及部分縣市不設限接觸者治療的年齡，接受治療的族群，由2008年九成五皆為<13歲的接觸者，到2011年時，13歲到1986年及以後出生之接觸者，已增加到18%，1986年以前出生的接觸者，已超過一年1000人次；隨著國家接觸者潛伏感染治療的政策溫和擴張，2012年13歲到1986年及以後出生之接觸者，已增加到2000人，占整體治療總數的三成以上。各縣市在敦促接觸者接受治療的腳步和力道也不

一，由表 1-1 亦可觀察到，那些在 2013 年治療百分比下降的縣市（與前面其他年度做比較），除了治療的人次可能下降，也要考慮到，該等縣市資料輸入的不及時性問題。

比較值得注意的是，五年來，接觸者治療，因為指標排除診斷而中斷或因為抗藥而中斷的比例，總計達中斷原因的 25%，這個部分的時效性，是最急迫應該要被改善的，因為如果能夠提高實驗室的診斷效率，則可以大幅減少不必要被暴露藥物的接觸者 [34]。指標個案的診斷與細菌學藥敏測驗的效率，有兩個關鍵步驟，1. 實驗室的 turnaround time, 2. 公衛獲得臨床實驗資料的即時性。此兩點除現行實驗室品質的管控外，應該將全國結核菌資料藉由一平台，即時溝通，使得接觸者治療能夠根本不用開始或者更早適當的停止，這將是民國 104 年開始的健康雲計畫中，疾管署將著手開始處理的部分。

在 749 名中斷治療的個案，其拒絕的原因並未強制要求登載於系統中，無法進行分析，且真正拒絕的人數可能高於系統上所紀錄的人數（潛伏結核感染評估為陽性的個案，可能在一開始就拒絕治療），若直接利用這些 749 名拒絕治療的個案來代表所有拒絕的人，可能有失公正，故本計畫將於下年度延續計畫，透過較縝密的抽樣方式，以問卷提供公共衛生人員填寫真正拒絕原因進行分析。

在觀察不良反應造成 INH 治療永久中斷的研究部分，我們依照系統上 2008 年到 2013 年計劃結束之間，可能隱藏不良反應的所有情況，進行盤點和審視，以估計不良反應的樣貌。在嚴重不良反應中，本研究中符合美國胸腔科醫學會的嚴重肝炎定義者為 4‰，但由於人口結構不同，影響藥物性肝炎發生的其他因子不同，直接比較是有困難的。舉例來說，本研究的結果與外國近期的觀察性研究（例如：美國曼菲斯郡的七年研究）的 5.6‰，看起來似乎類似，但其實該研究全都是 25

歲以上的成人，(25-34 歲佔 45%)，以及肝炎的定義不同而不同 (該研究的嚴重肝炎定義為肝指數 5 倍以上上升才叫作嚴重肝炎，並不含 3 倍以上有症狀)[35]。在台灣，另一個研究以收容人為對象的臨床隨機分派治療 [36]，發生符合美國胸腔科醫學會的嚴重肝炎定義者的機會，約為 6%，該研究結果為 INH 與 RMP 的隨機分派研究，結果可說是很具代表性，但這機率遠比美國和台灣的社區接觸者潛伏感染治療藥來得高啊？理由是該研究為收容人，除了皆為成人之外，由於 B.C 肝炎帶原率，遠遠高於我們目前的研究對象，故結果也完全不同。該研究與它國此類 B.C 肝炎帶原率高的族群，接受 INH 治療產生肝毒性的報告是相近的 [37]。一般社區型研究，無法知道所有接受治療的病人 B.C 肝炎帶原之狀況，本研究亦有此限制，僅知道大部分發生肝炎的病人並非 B.C 肝帶原者，顯然，臨床醫師在進入治療的時候，已經做過初步篩選，故能夠發生嚴重肝炎的狀況，並不集中在 B.C 肝帶原者身上，反而發生在看似健康，但不可預期的病人身上，有意思的是，實驗室嚴重的肝炎(>正常值 10 倍以上)，臨床症狀不見得是嚴重的，住院的比例其實只有 20% (6/30)，病人預後都很好；與國外 metaanalysis 的結果相比[38]，在七個研究 INH 肝毒性的研究中，有三個研究共 15229 的個案，有提供治療相關住院的資訊，發現只有 1 位個案因肝毒性住院 (但本研究中肝毒性跟他國相當，住院率卻偏高，6/20062 住院，大概是 5 倍)，也沒有個案因此而死亡。權責單位可針對這個部分做成教材進行宣導和經驗分享；然而，遇到厲害的肝炎仍然是臨床醫師的噩夢，需要的支持恐怕不是這樣的治療相當安全而已，從我們超高的住院率就略知一二了，可以討論的是，萬一應注意而有注意，卻仍然不幸有病人因此而有不良癒後，則是否能由衛生單位，提供救濟的可能性。

目標二的部分，結果符合預期，治療成效即使包含較大年齡層，也可以看到約九成的保護力；然而該等資料仍有不足，除了將在未來兩年，取得更完整的 13 歲到 1986 年及以後出生世代接觸者之潛伏感染治療之有效性資料收集，以做評估外，<13 歲接觸者，目前尚缺陰轉陽，但沒有治療的樣本數 (僅 666 筆資料)，另外，只完成一次皮膚結核菌素測試但為陰性，且沒有治療的資料，個案數目可能已足夠，未來應審視其治療是否傳染性有益於完成兩次皮膚結核菌素測試評估的兒童；最後，雖然第一次皮膚結核菌素測試就大於 10mm 是已知的發病危險因子[12, 32]，但第二次皮膚結核菌素測試在台灣扮演的腳色是否也如國際間的建議[10]，仍然沒有定論，到底是陰轉陽的轉變大小比較重要，還是第二次皮膚結核菌素測試的絕對大小比較重要？目前因為此類病人的發病個案僅有 5 位，分析上仍有困難，將持續累積資料。

目標三的部分，病例组的收案个数在第一年仍然不足，未來兩年將持續針對病例组進行收案，若經費人力許可，亦考慮將對照組的年齡層抽樣下拉至與病歷組相近，以利未來分析比較之可比較性。

陸、 計畫重要研究成果及具體建議

一、結論及建議

- 在不良事件監測發現共有 302 筆不良反應，45%發生肝炎及嚴重肝炎為最多且為導致永遠停藥的不良反應項目，而皮膚相關的癢或疹子為其次(30%)。隨著年齡增加，因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升；比較重要的肝炎，30 歲以上會有 2%的發生率，若為嚴重肝炎 (即符合美國胸腔暨重症醫學會建議的肝炎標準)，則 <10 歲的發生率為千分之一，二十歲達千分之六，三十歲達百分之二。
- 利用 2008-2011 年世代追蹤，印證兒童接觸者發病風險的 predictive score，可以有 84%的預測價值。
- 接觸者治療，因為指標排除診斷而中斷或因為抗藥而中斷的比例，總計達中斷原因的 25%，這個部分的時效性，是最急迫應該要被改善的，因為如果能夠提高實驗室的診斷效率，則可以大幅減少不必要被暴露藥物的接觸者。
- 接受第一次皮膚結核菌素測驗為陽性及陽轉者，但未接受潛伏結核感染治療，發生結核病的機會為約每 10 萬人 900 人，接受完整治療者，發生結核病的機會為每 10 萬 90 人，發病風險粗估經過完整治療後可下降 90%, (RR=0.1,C.I=0.04~0.21,P value<0.001)。
- 因曝露過潛伏感染治療的接觸者轉發病個案甚少，目前的資料不足以進行抗藥性是否增加，將依原計劃依三年期程陸續收案。

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

- Pei-Chun Chan, Steven Shinn-Fong Peng, Mei-Yu Chiou, Bao-Yun Lu, Kwei-Feng Wang, Chi-Tai Fang, Li-Min Huang, Chien-Ban Hsu, Chang-Hsun Chen. The Evaluation of Effectiveness for Latent TB Infection Treatment among Child Contacts in Taiwan. Poster discussion at 44th IUATLD, 2013, Nov. 3rd, Paris, France.
- 兒童接觸者發病風險的 predictive score 之評分標準，可以運用在兒童接觸者風險管理。

(二)、計畫對民眾宣導之成果

- 本研究對於潛伏感染治療對於接觸者發病的有效性及安全性，可作公共衛生及公共衛生作為民眾宣導之用。

(三)、計畫對醫藥衛生具體的建議

- 本研究中符合美國胸腔科醫學會的嚴重肝炎定義者為 4%，肝毒性產生雖有一定的比例，但預後良好，並未監測到相關死亡；權責單位可針對這個部分做成教材進行宣導和經驗分享；然而，遇到厲害的肝炎仍然是臨床醫師的噩夢，需要的支持恐怕可能不是這樣的治療相當安全而已，可以討論的是，萬一應注意而有注意，卻仍然不幸有病人因此而有不良癒後，則是否能由衛生單位，提供救濟的可能性。
- 指標個案的診斷與細菌學藥敏測驗的效率，有兩個關鍵步驟，1. 實驗室的 turnaround time, 2. 公衛獲得臨床實驗資料的即時性。此兩點除現行實驗室品質的管控外，應該將全國結核菌資料藉由一平台，即時溝通，使得接觸者治療能夠根本不用開始或者更早適當的停止，這將是民國 104 年開始的健康雲計畫中，疾管署將著手開始處理的部分。

柒、 參考文獻

1. 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)
2. 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
3. Horsburgh CR , Jr. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
4. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1014-20.
5. World Health Organization.Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.2006, Geneva. WHO/HTM/ TB/2006.371
6. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Suppl.):S221-47.
7. Ling DL, Liaw YP, Lee CY, Wang KF, Lo HY, Yang HL, Chan PC. Tuberculosis contact investigation in Taiwan : a 5-year follow-up study. (Oral presentation at 2010 Annual Meeting of Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine, Taipei, 20121210)
8. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
9. World Health Organization. National Immunization Data - EPI Summaries by Country.
<http://www.wpro.who.int/sites/epi/documents/NatImmDataEPISummariesByCountry.htm>
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. Provincial Chronic Disease Control Bureau. A review of the tuberculosis control program in Taiwan, 1949-1989: Chronological Development of the Program, BCG vaccination. Taipei, Taiwan: Provincial Chronic Disease Control Bureau; 1991: 4-37.
12. Ling DL, Liaw YP, Lee CY, Lo HY, Yang HL, Chan PC. Contact investigation for tuberculosis in

- Taiwan contacts aged under 20 years in 2005. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:50-5.
13. Chan PC, Chiou MY, Wang KF, Yang CH, Chang LY, Huang LM. The effectiveness of isoniazid preventive therapy in children TB contacts: a population study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;11:S201-2. (Oral presentation at 42st IUATLD, Lille, 20111029)
 14. 行政院衛生署疾病管制局, TB 指標綜覽月報 2008 年 6 月
 15. 行政院衛生署疾病管制局, TB 指標綜覽月報 2012 年 1 月
 16. 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.
 17. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560–564.
 18. 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.
 19. Chan PC, Chiou MY, Hsieh MC, Wang KF, Chang LY, Yang CH, Huang LM. Safety of Latent TB Infection Treatment in children contacts (Oral presentation at 2011 Taiwan Pediatric Association annual conference, Spring, Taipei, Taiwan 20110423)
 20. Bowerman RJ. Community-wide INH treatment of latent TB infection in a BCG-vaccinated population: experience in rural Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(4):470–472.
 21. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970;17:28–106.
 22. 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
 23. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
 24. 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.
 25. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the host: consequences for vaccine development. *APMIS* 2009;117:440-57.
 26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. *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.
31. Snider DE Jr. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988;137:2-4.
32. Chan PC, Peng SF, Chiu MY, Ling DL, Chang LY, Wang KF, Fang CT, Huang LM. Risk for Tuberculosis in Child Contacts: Development and Validation of Predictive Score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (accepted with revision).
33. Cobelens F, van Kampen S, Ochodo E, Atun R, Lienhardt C. Research on implementation of interventions in tuberculosis control in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001358. Epub 2012 Dec 18.
34. Lin HH, Dowdy D, Dye C, Murray M, Cohen T. The impact of new tuberculosis diagnostics on transmission: why context matters. *Bull World Health Organ*. 2012 ;90(10):739-747A.
35. 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.
36. Chan PC, Yang CH, Chang LY, Wang KF, Lu BY, Lu CY, et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(5):633-8.
37. 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.
38. 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.