

衛生福利部疾病管制署 105 年度委託科技研究計畫

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

105 年度研究報告

執行機構：衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：李品慧

研究人員：詹珮君、黃彥芳、黃淑華、邱美玉、盧珉如、
林佑安

執行期間：105 年 01 月 01 日至 105 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣玖拾柒萬元整

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布

研究成果應事先徵求本署同意*

目錄

一、 中文摘要	3
二、 英文摘要	6
三、 研究背景	8
四、 研究目的	10
五、 材料與方法	12
六、 研究結果與討論.....	17
七、 結論與建議	23
八、 105 年度計畫重要研究成果及具體建議.....	27
九、 參考文獻	29
十、 圖表.....	31

一、中文摘要

研究目的：

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

研究方法：

本年度以 2005 年至 2012 年培養陽性確診的結核病個案之三十歲以上接觸者且進行潛伏結核感染檢驗為研究對象，勾稽署內 HIV 資料庫及健保資料庫後，以瞭解合併不同潛在性疾病的接觸者，追蹤至 2015 年 12 月 31 日其發展為活動性結核病之發病風險，並進一步參考疾病管制署疫情報導、健康保險署醫療服務給付項目及支付標準，估計接觸者篩檢前及開始 LTBI 治療的費用。所使用之研究方法為世代追蹤研究，計算接觸者合併不同潛在性疾病之結核病發生率及需要被治療的病人數目（Number needed to treat, NNT）。

結果：

符合研究的三十歲以上傳染性結核病之接觸者共有 11,241 人曾接受潛伏結核感染診斷，年齡中位數為 49 (IQR: 39-59)。TST 整體陽性率為 77.3%，QFT 整體陽性率為 29.2%。符合診斷碼定義之糖尿病及慢性腎臟疾病接觸者分別為 1108 和 481 人，年齡中位數為 64 (IQR: 54-76)和 68 (IQR: 54-78)，QFT 整體陽性率則分別為 45.5%和 46.9%。經校正年齡、性別、承保薪資、是否為家戶暴露、指標個案是否抹片陽性以及是否有開洞病灶，發現接觸者合併糖尿病 (aOR: 2.27, 95% CI: 1.16-4.19)和慢性腎臟病(aOR: 1.82, 95% CI: 1.56-5.18)仍有較高的 QFT 陽性比例。我們追蹤完成潛伏結核感染及中斷或未治療的接觸者截至 2015 年 12 月 31 日觀察是否發病，以計算需治療多少潛伏感染者可預防一位結核病個案 (number needed to treat, NNT)。NNT 在整體接觸者、合併糖尿病、合併慢性腎臟疾病接觸者分別為 168.84、71.93、121.22 人。在年齡層<65 歲的接觸者，我們發現 NNT 可以由整體接觸者的 220.79 人改為限縮於合併糖尿病可大幅降至 87.58 人。接觸者進行潛伏感染治療最少整體醫療和公衛花費約 125 萬 (使用 3HP 處方) 以避免一位接觸者發展成活動性結核病病患。在使用 3HP 處方在合併糖尿病 (診斷碼或診斷

碼且用藥定義) 接觸者費用最低, 約為 45-53 萬。若將合併共
病和年齡層一起考慮, 合併糖尿病的接觸者在 65 歲以上約需花
費 46 萬, 小於 65 歲則約 65 萬可以預防一位活動性結核病。

結論與建議：

從接觸者合併糖尿病和慢性腎臟疾病來篩檢潛伏結核感染, 會
比整體的接觸者有較高的陽性率和效益。合併糖尿病、或慢性腎臟
疾病接觸者所需治療潛伏結核感染的數目以預防一位活動性結核病
發病 (NNT), 比一般接觸者的 NNT 更低。對於進一步達到 2035 消
除結核策略可提供相關防治參考。

關鍵字：台灣、結核病、接觸者、風險、糖尿病、慢性腎臟疾病
、需要被治療的病人數目

二、英文摘要

Background

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

Methods

We conducted a cohort study using contacts of active TB patients from Taiwan TB registry during 2005-2012. Contacts with age ≥ 30 years from infectious index TB patients who received latent tuberculosis infection testing (tuberculin skin test, TST; or Quantiferon TB gold test, QFT) were followed till December 31, 2015 for developing active TB disease. Contacts who developed active TB disease before TB notification of the index TB case or receiving LTBI treatment were excluded. The demographic and index case information of contacts were obtained from the TB registry. We also used the unique individual identifier of each contact to cross-link with the national health insurance (NHI) claims database for the underlying medical condition of diabetes and chronic kidney disease. We estimated the incidence of contacts in groups of completion of LTBI treatment, interruption and not receiving LTBI treatment. Further the numbers needed to treat (NNT) were estimated in general contacts and contacts with underlying medical conditions of diabetes and CKD.

Results

A total of 11,241 contacts receiving LTBI testing were enrolled in our study. The median age of overall contacts with LTBI was 49 (IQR: 39-59); TST and QFT testing positive rate was 77.3% and 29.2%, respectively. There are 1108 contacts with diabetes and 481 contacts with CKD; the median age was 64 (IQR: 54-76) and 68 (IQR: 54-78), respectively. The QFT positive rate was 45.5% and 46.9% in these two underlying medical conditions. Until the end of 2015, the estimated NNT in general contacts, contacts with diabetes and contacts with CKD was 168.84, 71.93 and 121.22. In the group of contacts aged <65 years, we found the NNT could

be reduced from 220.79 in general contacts to 87.58 in contacts with diabetes. The cost for LTBI treatment would be around 1.25 million New Taiwan dollars if using 3HP regimen to prevent one contact developing active TB disease. The cost would be even lower in contacts with diabetes, which costs 0.65 million if using 3HP regimen in contacts aged <65 years and 0.46 million in contacts aged ≥ 65 years.

Conclusion

There would be higher positive rate of LTBI infection if we target to screen contacts with diabetes or chronic kidney disease. The number needed to treat in order to prevent one active TB case would be lower in contacts with diabetes or chronic kidney disease.

Key words: Taiwan, tuberculosis, contacts, latent tuberculosis infection, diabetes, chronic kidney disease, number needed to treat

三、研究背景

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

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

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

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

四、研究目的

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

本計畫的目的為：

1. 合併不同共病之接觸者，追蹤其後續發展為活動性結核病之發病率以及相較於一般接觸者之發病風險
2. 推估對於合併高風險因子之接觸者，若進行潛伏結核感染治療可預防接觸者發病之效益
3. 分年計畫目的：
 - i. 第一年 (2014)：勾稽 HIV 資料庫及 2006 年至 2012 年健保資料庫，瞭解接觸者合併 HIV 感染，或類風溼性關節炎合併生物製劑使用者，發展為活動性結核病之發病率
 - ii. 第二年 (2015)：勾稽 HIV 資料庫及 2003 年至 2012 年健保資料庫接觸者糖尿病、慢性腎衰竭患者，發展為活動性結核病之發病率

iii. 第三年 (2016)：推估對於合併高風險因子之接觸者，若進行潛伏結核感染治療可預防接觸者發病之效益

五、材料與方法

a. 研究對象

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

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

b. 事件定義

接觸者於 `index_date` 進入研究，2015 年 12 月 31 日研究截止之追蹤期間內確診為結核病

c. 設限定義

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

d. 暴露定義

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

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

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

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

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

3. Diabetes mellitus (DM)糖尿病：

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

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

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

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

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

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

其他潛在性疾病定義包含：

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

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

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

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

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

後一個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次主診斷 (ICD-9-CM)

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

e. 資料收集

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

的健保資料範圍包含：2003 年至 2012 年全民健保處方及治療明細檔_門急診 (Health-01)、全民健保處方及治療明細檔_住院 (Health-02)、全民健保處方及治療醫令明細檔_門急診 (Health-04)、全民健保處方及治療醫令明細檔_住院 (Health-05)、全民健保承保檔 (Health-07)及死因統計檔 (Health-10)，進行健保資料庫分析。

4. 潛伏結核感染治療效益分析參考衛生福利疾病管制署疫情報導^[10]並依據衛生福利部中央健康保險署 2016 年醫療服務給付項目及支付標準

f. 樣本數估計

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

g. 資料分析

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

h. 潛伏結核感染治療效益分析

研究對象選取為指標個案為培養陽性之三十歲以上接觸者，且接受潛伏結核感染檢驗者（結核菌素測驗或丙型干擾素試驗），並計算接受潛伏結核感染治療與未接受（或中斷）治療者的結核病發生率，以計算需要被治療的病人數目（NNT）

1. 醫療成本：依據衛生福利部中央健康保險署 2016 年醫療服務給付項目及支付標準，計算接觸者於醫療院所掛號、檢查、

- 治療之費用及點數；藥品費用（3HP、9H 用藥、TST 試劑、IGRA 試劑）則以疾病管制署採購之費用即可使用之人數估計
2. 都治成本：參考衛生福利疾病管制署疫情報導 2016 年 3 月 22 日第 32 卷第 6 期「潛伏結核感染治療成本分析，以中臺灣兩縣市為例」，以臺中市（都會地區）、南投縣（偏鄉地區）的單次都治成本^[10]，作為最高及最低的 LTBI 費用估計依據
 3. 另潛伏感染之處方則假設 9H 與 3HP 之治療效益（efficacy）相當^[11]

六、研究結果與討論

一、研究結果：

本年度選取 2005 年至 2012 年痰培養陽性確診結核病個案之年齡為 30 歲以上接觸者，經勾稽健保資料庫後，排除未承保及異常的資料，共計有 231761 人進入本年度研究。其中有 11241 人 (4.9%) 曾接受過結核菌素皮膚試驗 (Tuberculosis skin test, TST)、或丙型干擾素篩檢 (QuantiFERON-TB, QFT)任一檢查 (Figure 1)。

曾接受過 TST 檢查的接觸者共計 11065 人，其中 TST 結果陽性 (包含 TST 陽轉) 有 8554 人(77.3%)；曾接受過 QFT 檢查的共計 1651 人，其中 QFT 結果陽性有 482 人 (29.2%)

我們將接觸者資料勾稽健保資料庫，以進一步瞭解合併糖尿病和慢性腎臟疾病的潛伏感染陽性率，發現合併以診斷碼定義之糖尿病的接觸者有 1108 人 (9.86%)，符合診斷碼且有用藥的糖尿病之接觸者有 526 人 (4.68%)，符合慢性腎臟疾病則有 481 人 (4.28%)。本研究符合慢性腎臟疾病的接觸者並無符合長期透析的病人 (本研究透析定義：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼，且 2 次間隔 90 天以上)。由接觸者人口學特性 (Table 1)可知：曾接受 TST 或 QFT 任一檢查的接觸者(N=11241)，女性比例(54.60%)高於男性(45.40%)；年齡多為 30-49 歲族群(52.82%)；接觸者與指標個案的暴露關係以共同居住為最多(67.42%)；有 3.59%的接觸者會再暴露於具傳染性的指標個案。

我們發現合併糖尿病或慢性腎臟疾病的接觸者和整體的接觸者

比較 (Table 1)，男女比例、其指標個案抹片陽性比例以及健保承保薪資皆相近。但是有糖尿病或慢性腎臟病的接觸者其年齡中位數為 64 歲 (IQR: 54-76)和 68 歲 (IQR: 54-78)，比一般接觸者高 (median: 49, IQR:39-59)；且再度暴露傳染性結核病個案、合併慢性肝臟疾病、惡性腫瘤、慢性阻塞性肺部疾病以及門急診的使用次數也比一般接觸者高。此外，合併糖尿病的接觸者約有 20%合併慢性腎臟疾病；慢性腎臟及病的接觸者則有較高的比例合併自體免疫疾病和長期類固醇使用。

潛伏感染陽性率的分析發現：合併以診斷碼定義之糖尿病的接觸者接受過 TST 檢查 1091 人，結果陽性有 755 人 (TST 陽性率 69.2%)；接受過 QFT 檢查的共計 123 人，其中 QFT 結果陽性有 56 人 (QFT 陽性率 45.5%)。若我們將糖尿病的定義改以診斷碼加上用藥 (較嚴謹的定義) 則 TST 陽性率為 74.0%；QFT 陽性率 47.5%，陽性率和僅以診斷碼定義的糖尿病相近。合併慢性腎臟病 TST 陽性率 63.6%；QFT 陽性率 46.9% (Table 2)。

所有接觸者若經 TST 或 QFT 檢查任一結果為陽性的有 8648 人 (Figure 2a)，其中完成 LTBI 治療有 1761 人 (20.4%)、未完成 LTBI 治療有 511 人 (5.9%)、未接受 LTBI 治療有 6376 人 (73.7%)。我們追蹤至 2015 年 12 月 31 日接觸者是否因發病被通報，我們發現發病人數在這三組不同 LTBI 治療情況下分別有 8 人 (0.5%)、10 人 (2.0%)、74 人 (1.2%)。以合併糖尿病 (診斷碼定義) 的潛伏感染接觸者之發病情況 (Figure 2b)，完成 LTBI 治療有 171 人 (22.3%)、未完成 LTBI 治療有 38 人 (4.9%)、未接受 LTBI 治療有 559 人 (72.8%)，結核病發病人數分別為 1 人 (0.6%)、2 人 (5.3%)、9 人 (1.6%)。若糖尿病定義改為合併診斷碼及用藥 (Figure 2c)，完成 LTBI

治療有 85 人 (21.7%)、未完成 LTBI 治療有 19 人 (4.9%)、未接受 LTBI 治療有 288 人 (73.5%)，結核病發病人數分別為 0 人 (0.0%)、1 人 (5.3%)、5 人 (1.7%)。合併以慢性腎臟病的潛伏結核接觸者 (Figure 2d)，完成 LTBI 治療有 67 人 (21.8%)、未完成 LTBI 治療有 19 人 (6.2%)、未接受 LTBI 治療有 222 人 (72.1%)，結核病發病人數分別為 0 人 (0.0%)、0 人 (0.0%)、9 人 (4.1%)。

在我們計算需要治療多少潛伏結核感染以避免一個活動性結核病個案時，所有的接觸者有 511 位 (5.9%) 沒有完成 LTBI 治療，可能的原因包含：指標個案 INH 抗藥、副作用、接觸者拒絕、或因發病而停止 LTBI 治療。依據 104 年的署內研究計畫報告，我們發現 857 位未完成 LTBI 治療的接觸者，其中斷的原因包含：24% 的接觸者因為接觸者暴露後八週 TST 並未陽轉，16% 其指標個案排除 TB 或沒有培養鑑定為結核菌的證據，另外有 10% 是使用藥物發生不良反應、及 27% 的接觸者拒絕繼續 LTBI 治療，僅有 0.4% 是在 LTBI 治療中發生活動性結核病而中斷 LTBI 治療。而在本計畫中，我們觀察中斷 LTBI 治療的 511 位潛伏結核感染陽性者，37% 因副作用中斷，30% 拒絕繼續治療，19% 因為指標個案為 INH 抗藥，最後僅有 6 位 (1%) 中斷治療原因是因為轉為活動性個案而中斷潛伏感染治療。在副作用的部分，由於我們擷取自中央傳染病系統之中斷潛伏結核感染的原因，未作病歷調閱以釐清副作用的嚴重性，但就過去疾管署自行研究計畫發現因肝炎導致住院的比例約為千分之 0.56，且並沒有因不良反應而死亡的個案。由於潛伏感染治療均在指標個案確診後第三個月才會進行評估及給藥，為了進一步瞭解是 LTBI 治療失敗，或者是因為轉介至合作醫師給藥的時間較晚，所以可能才剛開始潛伏感染治療而無法阻止個案發病。我們進一步分析中斷治

療的接觸者若一旦發病，發病時間距離暴露指標個案約為多久。結果我們發現發病距離暴露的中位數為 5 個月 (3-37)，因此扣除政策面即會有至少兩個月以上的時間差，加上由於並沒有調回所以接觸者發病的臨床病歷和 X 光僅就署內巨量資料進行分析，我們推測很有可能一半以上的中斷治療的發病個案是在開始 LTBI 治療前或治療不久轉為病人。因此在計算 NNT 時，我們將分成：(1) 完整接受治療 vs. 合併中斷治療加上從未接受 LTBI 治療的 TB 發生率來計算；以及(2)完整接受治療 vs.從未接受 LTBI 治療的 TB 發生率計算（不將中斷 LTBI 治療的情況考慮進去）。主要分析仍以（1）為主，而（2）的資料請參閱 Supplement table 1。

以全體三十歲以上接觸者來看，經推算 NNT (number needed to treat) (Table 3)，需治療 168.84（計算方法 1）到 730.87（計算方法 2）位潛伏結核感染接觸者以避免 1 個發展成活動性結核病病人。若以方法 1 計算不同年齡層的 NNT： ≥ 65 歲為 72.79、 < 65 歲為 220.79；若不考慮中斷 LTBI 治療的情況， ≥ 65 歲的 NNT 為 191.41、 < 65 歲為 1366.83。

合併以診斷碼定義的糖尿病接觸者來看，需治療 71.93 位潛伏結核感染者以避免 1 個發展成活動性結核病病人。若計算不同年齡層的 NNT： ≥ 65 歲為 61.82、 < 65 歲為 87.25。合併以診斷碼及用藥代碼定義的糖尿病接觸者需治療 60.25 位潛伏結核感染者以避免 1 個發展成活動性結核病病人。但由於進入研究的接觸者人數較少（ $n=392$ ），若進一步計算不同年齡層的 NNT： ≥ 65 歲為 126.22、 < 65 歲為 55.44 以供參考。合併慢性腎臟病（本研究不含透析患者）的接觸者需治療 121.22 位潛伏結核感染者以避免 1 個發展成活動性結核病病人。但由於進入研究的接觸者人數更少（ $n=314$ ），若進一

步計算不同年齡層的 NNT： ≥ 65 歲為 66.03、 < 65 歲為 562.74 以供參考。

本研究亦依據現行篩檢試劑（QFT 由疾管署購買試劑或自費市場參考價格、門診及胸部 X 光）、及治療潛伏感染的費用（就診、治療相關含生化檢驗、及都治費用，請見 Supplementy table 2）、NNS 和 NNT，來分別估計篩檢出一位潛伏感染陽性者且排除活動性結核病的篩檢費用，以及應治療潛伏感染以避免一位活動性結核病患的費用做進一步分析。但費用的估計並未包含病人因篩檢或治療潛伏感染而衍生的非醫療相關支出或薪資減少的花費。

由潛伏結核感染治療成本計算表 (Table 4)：若使用 QFT 為工具，我們至少需花費 9513 元才有辦法找到 1 名 LTBI 篩檢結果陽性的接觸者來進入治療，若接觸者合併糖尿病（診斷碼定義）或慢性腎臟病，則最低費用會降至 6156 和 5876 元。

都治的成本隨著選擇不同潛伏感染處方對公衛的影響最大。若以中台灣的都治成本估計 LTBI 治療費用，3HP 處方至少需花費約 125 萬以避免一位接觸者發展成活動性結核病病患，其中 16% 的金額為都治的費用；而 9H 處方則需花費約 407 萬，其中 78% 的金額為都治的費用。若進一步將接觸者年齡分層，使用 3HP 處方在 ≥ 65 歲接觸者約需 54 萬， < 65 歲接觸者至少需花費約 164 萬以避免一位接觸者發展成活動性結核病病患。

若接觸者合併糖尿病（以診斷碼定義），則使用 3HP 處方治療費用從 125 萬降至約 53 萬（下降 57%）、9H 處方從 407 萬降至 173 萬；若進一步將接觸者年齡分層，使用 3HP 處方在 ≥ 65 歲接觸者從 54 萬降至 46 萬（下降 15%）， < 65 歲接觸者至少需花費從 164 萬降至 65 萬（下降 60%）以避免一位接觸者發展成活動性結核病病

患。

討論：

我們的研究顯示合併糖尿病的接觸者，其 QFT 的陽性率為 45.5%，相較於本署過去委託生策會執行以醫院為基礎的糖尿病患者之潛伏感染研究結果，有較高的 QFT 陽性率 (45.5% vs 23.8%)。可能的原因為本研究的對象均為傳染性結核病人的接觸者，另外本研究族群的年齡層略高 (64 vs 57 歲)。而本研究合併糖尿病的接觸者，其 QFT 陽性率略高於本署 100-102 年進階接觸者追蹤計畫裡 \geq 65 歲一般族群接觸者的 QFT 陽性率 (45.5% vs 33%)。由於本研究絕大多數有檢驗 QFT 的糖尿病接觸者主要來自本署的 100-102 年進階接觸者追蹤計畫，但合併 CKD 接觸者之 QFT 陽性率也與糖尿病接觸者相當，所以我們推測在合併共病的接觸者仍有其他可能干擾因子，例如：是否因較多的就診次數而增加暴露醫院裡其他結核病人的風險使其 QFT 陽性率較高。但也由此可知，從接觸者合併糖尿病和慢性腎臟疾病來篩檢潛伏結核感染，會比沒有合併共病以及非接觸者（生策會研究族群）有較高的陽性率。我們藉由有接受 QFT 檢驗的接觸者做進一步的邏輯迴歸分析，以尋找和 QFT 陽性的相關因子 (Table 5)，發現在單變項分析時，合併有糖尿病 (OR: 3.96, 95%CI: 1.28-13.33) 或慢性腎衰竭 (OR: 3.77, 95%CI: 2.96-4.76) 的接觸者，對於其 QFT 檢查有較高的陽性率且有統計上顯著意義。即使加入其他人口學因子，經模型選取後，糖尿病 (aOR: 2.27, 95% CI: 1.16-4.19) 及慢性腎臟病 (aOR: 1.82, 95% CI: 1.56-5.18) 在多變項模型中，相較於沒有糖尿病或慢性腎臟病者仍有較高的 QFT 陽性比例。

在世界衛生組織在 2015 年所提出的潛伏結核感染治療建議中，在符合發生率低於 100/100,000 的國家，建議對傳染性結核病病人的

接觸者進行 LTBI 治療^[12]。但對於糖尿病患者（remote infection），則因所能取得文獻有限（並未有足夠的文獻提供潛伏感染比例以及發生率）而沒有建議 LTBI 治療。台灣自 2008 年起針對接觸者追蹤以及逐步擴大潛伏感染治療的年齡層，雖自 2016 年起潛伏結核感染治療擴大至全年齡層、最強傳染性個案（抹片陽性且培養陽性）之接觸者均可進行 LTBI 治療，但 2016 年之前仍有約 23 萬以上的指標是傳染性結核病（培養陽性）之接觸者並未考慮潛伏感染的診斷與治療。對於接觸者來說距離暴露越久其 LTBI 治療的效益會隨時間遞減，但若未來要擴大且回溯接觸者進行潛伏結核感染，可以考慮合併糖尿病或慢性腎臟疾病接觸者優先納入，其所需的 NNT 會比一般接觸者的 NNT 更低。且 NNT 在年齡層小於 65 歲合併糖尿病的接觸者，相較於小於 65 歲一般接觸者更是可大幅下降達 60%（87.58 vs 220.79）。而針對合併慢性腎臟疾病的 NNT，本研究的族群並無洗腎的末期 CKD 病人，且符合研究條件的人數僅 314 人，故 NNT 的估計變動較大。另國內的生策會委託計畫研究針對末期腎衰竭接受透析治療的病人進行 LTBI 篩檢與治療，推估約需治療 64.3 位來預防一位活動性結核病患，比本研究之 NNT 更低，主要可能的原因為末期腎衰竭發生 TB 風險會比較早期的慢性腎臟疾病來的更高。但整體而言在本研究發現合併 CKD 接觸者進行 LTBI 治療的 NNT 仍較一般接觸者為低。

由本研究發現若要預防一位活動性結核病個案，給予傳染性指標 30 歲以上小於 60 歲合併糖尿病的接觸者潛伏感染治療，最低需花費為使用 3HP 處方約為 45 萬。若僅看其醫療支出（不含都治支出）則約需 37.6 萬。我們由過去的李等人在 2004 年結核病醫療品

質支付的研究中^[13]發現：治療一位結核病個案的醫療支出需美金 4889 元（台幣 156448 元），若有合併一項以上的共病因子的話，醫療支出會是一般個案的 1.88 倍。若再考慮物價膨脹因素，在今日治療一位具有共病的活動性結核病人至少超過 30.3 萬元

（ $156448 \times 1.03 \times 1.88 = 302945$ ），因此花費在潛伏結核感染治療的費用以預防一位活動性個案和治療一位活動性個案的支出相差不多。

在台灣的結核病照護體系來說，因為有全民健保，事實上對結核病人本身來說，從開始有症狀、到就醫而後診斷通報治療，最大的經濟影響仍然來自於非醫療的間接支出。關於在台灣因結核病造成的重大支出(catastrophic cost)相關研究非常少，我們僅發現鍾等人收集 2006 年結核病個案都治研究：估計結核病人治療期間非醫療的間接支出約為台幣 14016~71070 元（13608~69000 元^[14]，但要再考慮物價膨脹 3%）。因為潛伏結核感染若使用 3HP 的治療僅 12 週，遠遠短於一般結核病 6-9 個月的治療，且以副作用來說 3HP 潛伏感染使用的藥物遠比完整結核病治療四種以上藥物來得少（完整抗結核治療發生肝炎等副作用高，某些醫院估計約有 18% 的病人產生副作用導致需藥物調整或住院而延長結核病治療時間）。因此若加上非醫療支出，光是一位結核病人的整體花費可能至少在 33 萬到 39 萬之間（醫療：302945 元 + 都治：12600~15171 元 + 間接支

出：14016~71070 元)，仍與潛伏感染治療以預防一位結核病個案的金額相近，且給予潛伏感染治療可間接預防發病個案再度傳播出去的相關支出。

本研究限制包含：(1) 由於本研究是以署內所取得之接觸者資料進行分析，而非臨床試驗之條件，進行潛伏感染治療之 30 歲以上族群所佔比例有限，因此所提供之數據是在結核病防治實際執行下所觀察到的預防效益，此外潛伏感染檢驗試劑是在疾管署給付的情形下計算，若回歸健保支付則檢驗的試劑費用可能需要調高。(2) NNT 的推估是 TST 或 QFT 任一陽性進行潛伏感染治療後續發病情況推算，相較於若使用 QFT 此專一性較高之檢查，本研究的 NNT 可能高估。(3) 接受潛伏感染的治療是以 9H 治療情形下的完治或中斷及不曾接受潛伏感染治療的結核病發生率進行推估，雖然 3HP 的處方治療效益在國外的大型研究發現不遜於 9H，但在不同年齡層發生副作用導致停藥/後續發病的發生率在台灣有可能不同，需後續觀察自 2016 年推動 3HP 短程處方後對於接觸者發病進行更長期的追蹤。

七、結論與建議

1. 從接觸者合併糖尿病和慢性腎臟疾病來篩檢潛伏結核感染，會比
(1) 整體的接觸者、以及 (2) 過去非接觸者但合併共病族群有較高的陽性率和效益。
2. 合併糖尿病、或慢性腎臟疾病接觸者所需治療潛伏結核感染的數目以預防一位活動性結核病發病 (NNT)，比一般接觸者的 NNT 更低。且 NNT 在年齡層小於 65 歲且合併糖尿病的接觸者，相較於小於 65 歲的一般接觸者更是大幅下降達 60% (87.58 vs 220.79)。
3. 治療潛伏感染以預防一位活動性結核病的花費，在使用 3HP 處方在合併糖尿病 (診斷碼或診斷碼且用藥定義) 接觸者最低，約為 45-53 萬。
4. 若將合併共病和年齡層一起考慮，合併糖尿病的接觸者在 65 歲以上約需花費 46 萬，小於 65 歲則約 65 萬可以預防一位活動性結核病。

八、105年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

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

主持人：李品慧 計畫編號：MOHW105-CDC-C-315-133119

1. 計畫之新發現或新發明

- (1). 從接觸者合併糖尿病和慢性腎臟疾病來篩檢潛伏結核感染，會比整體的接觸者、以及過去非接觸者但合併共病族群有較高的陽性率和效益。
- (2). 合併糖尿病、或慢性腎臟疾病接觸者所需治療潛伏結核感染的數目以預防一位活動性結核病發病 (NNT)，比一般接觸者的 NNT 更低。且 NNT 在年齡層小於 65 歲且合併糖尿病的接觸者，相較於小於 65 歲的一般接觸者更是大幅下降達 60% (87.58 vs 220.79)。
- (3). 治療潛伏感染以預防一位活動性結核病的花費，在使用 3HP 處方在合併糖尿病 (診斷碼或診斷碼且用藥定義) 接觸者最低，約為 45-53 萬。
- (4). 若將合併共病和年齡層一起考慮，合併糖尿病的接觸者在 65 歲以上約需花費 46 萬，小於 65 歲則約 65 萬可以預防一位活動性結核病。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

中斷或未接受潛伏結核感染治療的接觸者，結核病的發病率遠高於

有完成治療的接觸者。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

若後續將持續擴大或回溯接觸者，特別是考慮共病個案的潛伏感染治療族群選擇，我們建議：

- (1). 合併糖尿病、或慢性腎臟疾病接觸者所需治療潛伏結核感染的數目以預防一位活動性結核病發病 (NNT)，比一般接觸者的 NNT 更低。且 NNT 在年齡層小於 65 歲且合併糖尿病的接觸者，相較於小於 65 歲的一般接觸者更是大幅下降達 60% (87.58 vs 220.79)。
- (2). 治療潛伏感染以預防一位活動性結核病的整體醫療和公衛花費，在使用 3HP 處方在合併糖尿病 (診斷碼或診斷碼且用藥定義) 接觸者最低，約為 45-53 萬。若將合併共病和年齡層一起考慮，合併糖尿病的接觸者在 65 歲以上約需花費 46 萬，小於 65 歲則約 65 萬可以預防一位活動性結核病。

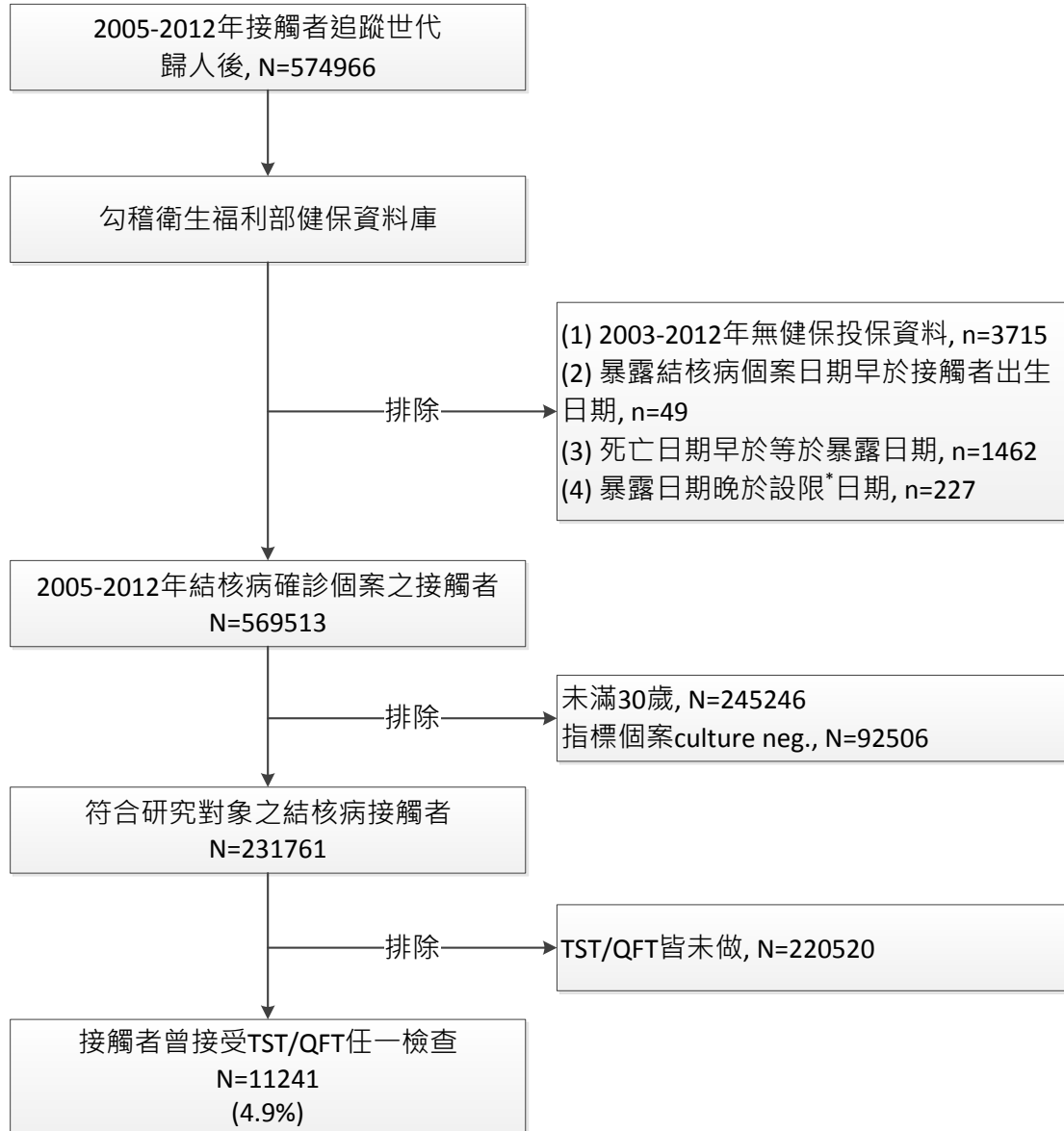
九、參考文獻

1. *World Health Organization. Global TB control report 2012.* Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2012.
2. *Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan). Taiwan Tuberculosis Control Report 2012.*
3. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. **HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response.** *Clin Infect Dis.* 2010 May 15;50 Suppl 3:S201-7.
4. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. **Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants.** *Clin Infect Dis.* 2005 Feb 15;40(4):581-7. Epub 2005 Jan 25.
5. Jain A, Singh JA. **Harms of TNF inhibitors in rheumatic diseases: a focused review of the literature.** *Immunotherapy.* 2013 Mar;5(3):265-99.
6. Jeon CY, Murray MB. **Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies.** *PLoS Medicine.* 2008 Jul 15;5(7):e152. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152.
7. Hu HY, Wu CY, Huang N, Chou YJ, Chang YC, Chu D. **Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease.** *Epidemiol Infect.* 2014 Jan;142(1):191-9.
8. Ferebee SH, Mount FW. **Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts.** *The American review of respiratory disease.* 1962 Apr;85:490-510.
9. 衛生福利部疾病管制署. 邁向 2035 消除結核：我國加入 WHO 2035 消除結核第一期計畫. Accessed on 2015, from <http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=89b930c89c1c71cf&nowtreeid=48549c36029ae7b6>
10. 衛生福利部疾病管制署-疫情報導. 潛伏結核感染治療成本分析，以中臺灣兩縣市為例. 10.6524/EB.20160322.32(6).001
11. Timothy R. Sterling et al. **Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection.** *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2155-66.
12. WHO. **Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.** Accessed on Nov 2015, from <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en>
13. Lee CY, Chi MJ, Yang SL, Lo HY, Cheng SH. **Using financial incentives to improve the care of tuberculosis patients.** *Am J Manag Care.* 2015;21(1):e35-e42
14. Chung WS, Yang MC, Lee MC. **Costs and Cost Effectiveness of Directly Observed**

Therapy Short-Course (DOTS) for Pulmonary Tuberculosis in Taiwan. *Journal of Medicine and Health* 2012, Vol. 1, No. 1, P33-45

十、圖表

Figure1. 接觸者收案流程



*設限定義：接觸者 (1)於2005至2012年期間退出健保，至2012年12月31日截止仍為未加保狀態，或 (2)於2005至2012年內發生非結核相關死亡。

Figure 2a. 潛伏感染接觸者之結核病發病收案流程

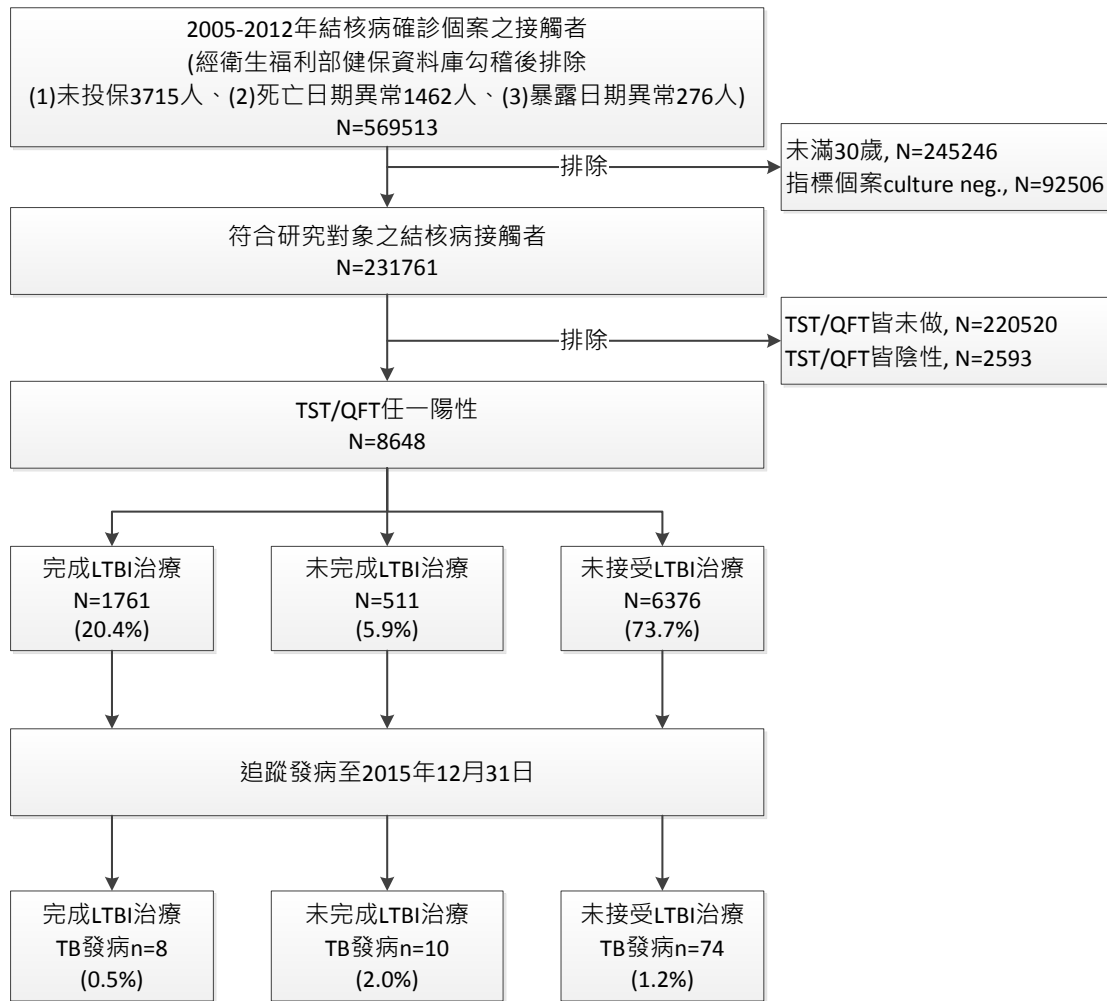


Figure 2b. 潛伏感染且合併糖尿病(以診斷碼定義)接觸者之結核病發病收案流程

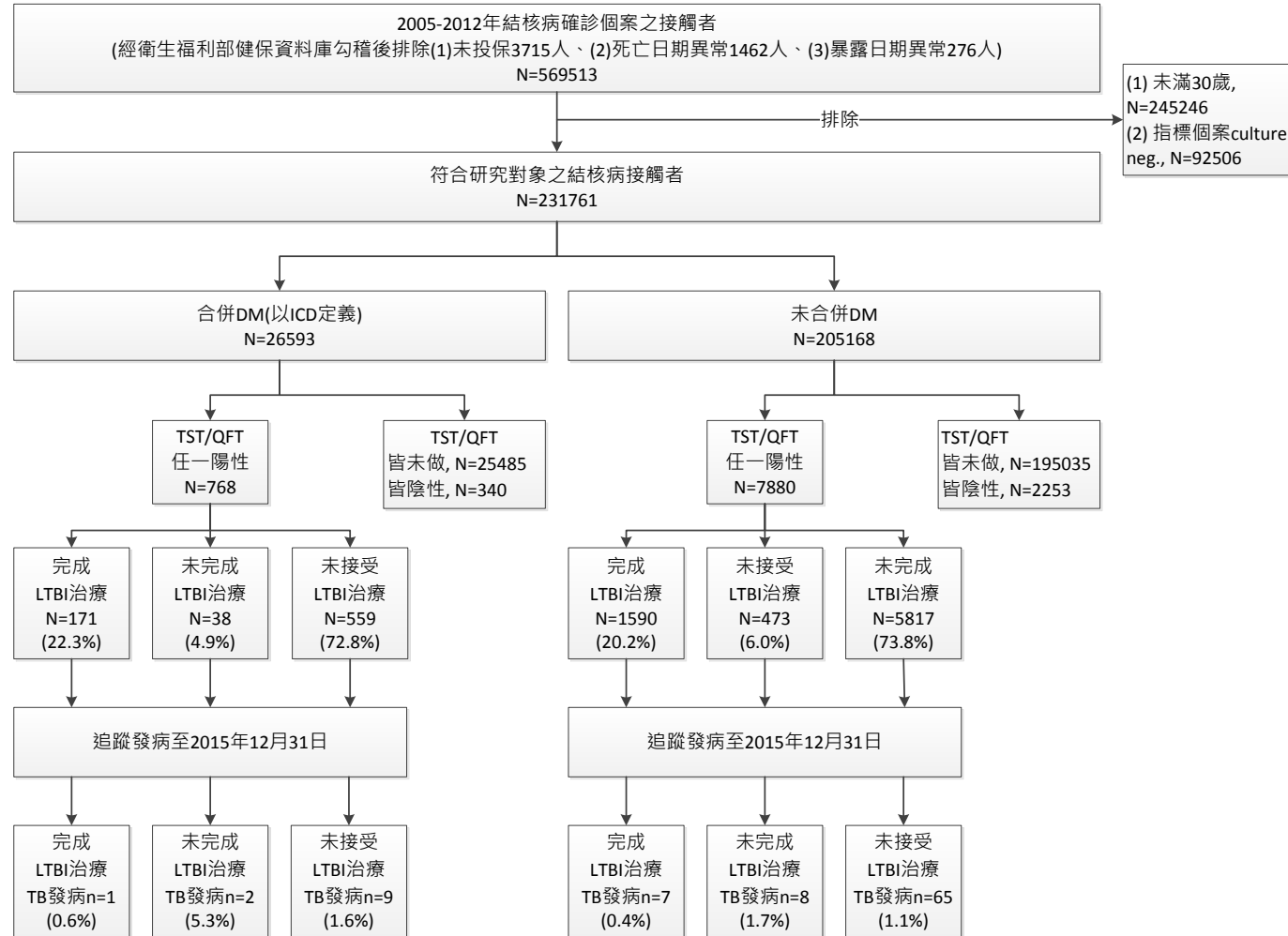


Figure 2c. 潛伏感染且合併糖尿病(以診斷碼及用藥)接觸者之結核病發病收案流程

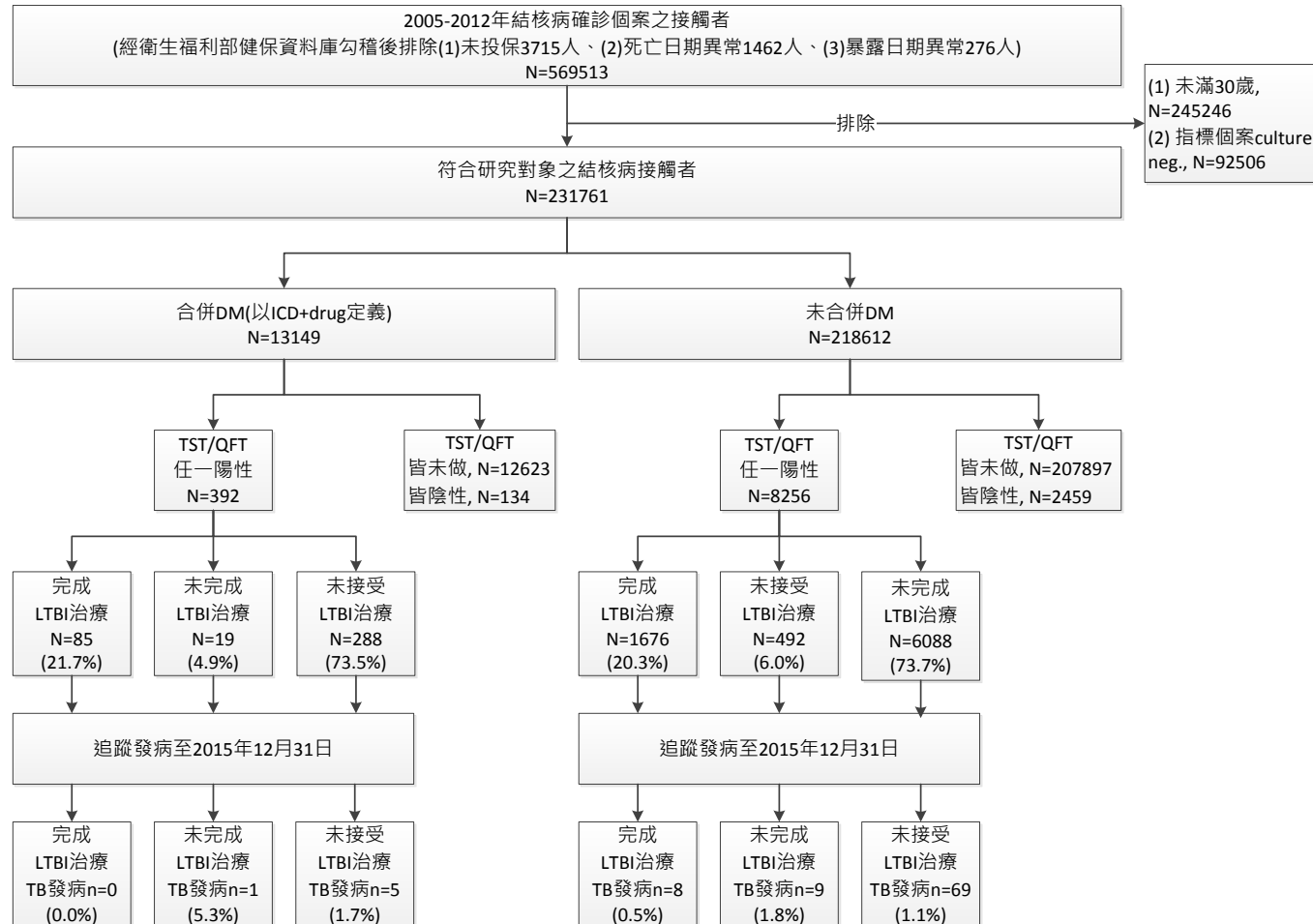


Figure 2d. 潛伏感染且合併慢性腎臟病接觸者之結核病發病收案流程

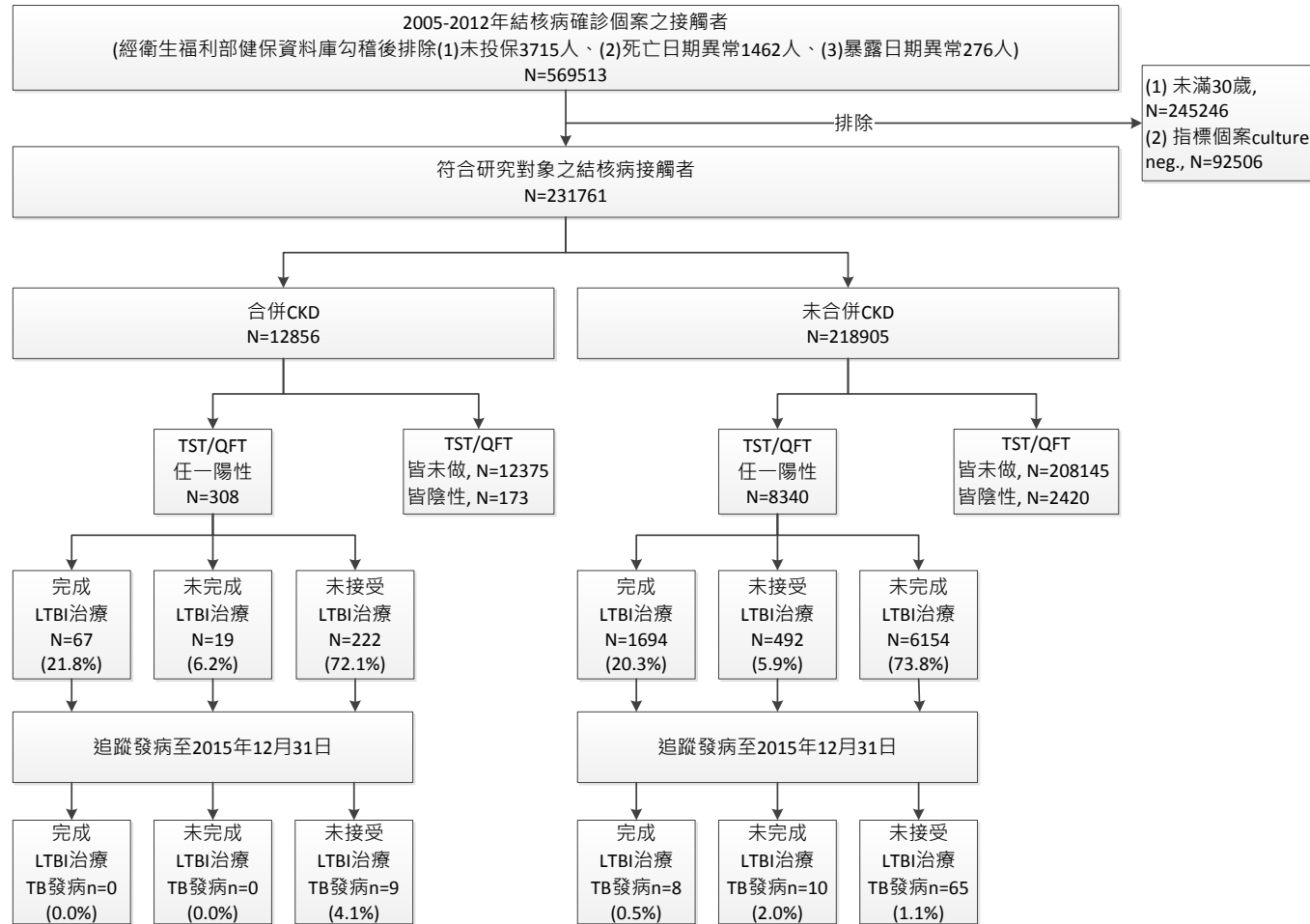


Table 1. 傳染性結核病接觸者潛伏結核診斷族群之人口學

	All contacts N=11241		Contacts with DM ¹ N=1108		Contacts with DM ² N=526		Contacts with CKD ³ N=481	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gender								
Male	5103	45.40	492	44.40	236	44.87	243	50.52
Female	6138	54.60	616	55.60	290	55.13	238	49.48
Age median(years)	49 (IQR: 39-59)		64 (IQR: 54-76)		64 (IQR:53-75)		68 (IQR: 54-78)	
Age group(years)								
30-49	5937	52.82	178	16.06	80	15.21	82	17.05
50-69	3774	33.57	495	44.68	242	46.01	175	36.38
≥70	1530	13.61	435	39.26	204	38.78	224	46.57
Exposure settings								
Household	7579	67.42	837	75.54	416	79.09	331	68.81
Others	3662	32.58	271	24.46	110	20.91	150	31.19
Re-exposure								
0	10838	96.41	1063	95.94	507	96.39	458	95.22
≥1	403	3.59	45	4.06	19	3.61	23	4.78
Infectiousness of index case								
Smear positive	8344	74.23	817	73.74	375	71.29	357	74.22
Chest x-ray of index case								
Cavitation	1756	15.62	168	15.16	75	14.26	60	12.47
Others	9485	84.38	940	84.84	451	85.74	421	87.53
Comorbid disease								
Diabetes ⁴	526	4.68	526	47.47	-	-	122	25.36
CKD	481	4.28	221	19.95	122	23.19	-	-
Rheumatoid arthritis ⁵	63	0.56	6	0.54	4	0.76	5	1.04
Autoimmune disease ⁶	167	1.49	18	1.62	10	1.90	17	3.53
Liver disease ⁷	62	0.55	18	1.62	9	1.71	11	2.29
HIV ⁸	9	0.08	2	0.18	0	0.00	1	0.21
Pneumoconiosis ⁹	2	0.02	1	0.09	1	0.19	0	0.00
COPD ¹⁰	1060	9.43	233	21.03	100	19.01	134	27.86
Transplantation ¹¹	3	0.03	1	0.09	0	0.00	1	0.21
Malignancy ¹²	261	2.32	63	5.69	36	6.84	36	7.48
Using steroid ¹³	69	0.61	11	0.99	6	1.14	18	3.74
Jejunum or ileum surgery ¹⁴	3	0.03	1	0.09	1	0.19	1	0.21
Gastrectomy ¹⁵	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

	All contacts N=11241		Contacts with DM ¹ N=1108		Contacts with DM ² N=526		Contacts with CKD ³ N=481	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Health utilization¹⁶								
Outpatient visit median(times)	13	(IQR:6-25)	27	(IQR: 16-43)	30	(IQR: 19-44)	28	(IQR: 16-45)
Inpatient visit median(times)	0	(IQR:0-0)	0	(IQR: 0-1)	0	(IQR: 0-1)	0	(IQR: 0-1)
CXR median(times)	0	(IQR:0-0)	0	(IQR:0-0)	0	(IQR:0-0)	0	(IQR:0-0)

Abbreviation: CKD: chronic kidney disease; HIV: human immunodeficiency virus; COPD: chronic obstructive pulmonary disease

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

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

³CKD: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，但不包含透析治療患者（透析治療定義：接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼，且 2 次間隔 90 天以上）

⁴Diabetes: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積使用 DM 藥品滿 30 天以上且門診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁵Rheumatoid arthritis: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁶Autoimmune disease: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，並排除 Rheumatoid arthritis 合併使用 TNF- α blocker

⁷Liver disease: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁸HIV: 勾稽署內 HIV 資料庫後，若 (1)接觸者 HIV 通報日在 index_date 前，或 (2)接觸者 HIV 通報日在 index_date 後 6 個月內，或 (3)接觸者 HIV 通報日在 index_date 後 6 個月至 5 年內，且接觸者 HIV 通報日前後 3 個月的 CD4 檢驗數值 ≤ 200 或醫師通報 AIDS

⁹Pneumoconiosis: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

¹⁰COPD: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

¹¹Transplantation: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

¹²Malignancy: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

¹³Using steroid: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積使用類固醇滿 30 天以上

¹⁴Jejunum or ileum surgery: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內曾接受過空腸或迴腸手術

¹⁵Gastrectomy: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內曾接受過胃切除手術

¹⁶index_date 後 1 年並排除因 TB 就診

Table 2. 傳染性結核病接觸者潛伏結核感染陽性率及 Number needed to screen (NNS)

	All contacts N=231761	Contacts with DM¹ N=26593	Contacts with DM² N=13149	Contacts with CKD³ N=12856
Receiving TST test	11065 (4.8%)	1091 (4.1%)	520 (4.0%)	473 (3.7%)
Positive result of TST test	8554 (77.3%)	755 (69.2%)	385 (74.0%)	301 (63.6%)
Receiving QFT test	1651 (0.7%)	123 (0.5%)	61 (0.5%)	49 (0.4%)
Positive result of QFT test	482 (29.2%)	56 (45.5%)	29 (47.5%)	23 (46.9%)
NNS by TST	1.3	1.4	1.4	1.6
NNS by QFT	3.4	2.2	2.1	2.1

Abbreviation: DM: diabetes mellitus ; CKD: chronic kidney disease; NNS, number needed to screen

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

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

³CKD: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，但不包含透析治療患者（透析治療定義: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼，且 2 次間隔 90 天以上）

Table 3. 潛伏感染接觸者之結核病發生率及推估 Number needed to treat (NNT*)

	All contacts (N=8648)		DM ¹ contacts (N=768)		DM ² contacts (N=392)		CKD contacts (N=314)	
	Incidence (per 10 ⁵)	NNT	Incidence (per 10 ⁵)	NNT	Incidence (per 10 ⁵)	NNT	Incidence (per 10 ⁵)	NNT
All age group	219.26		320.45		331.95		614.22	
Status of LTBI Tx								
completion ^a	97.60 ^a	168.84	129.08	71.93	0.00	60.25	0.00	121.22
interruption ^b	455.40 ^b		1198.29		1292.01		0.00	
no ^c	234.42 ^c		321.08		367.70		824.92	
Age ≥ 65	706.11		684.56		630.64		1128.78	
Status of LTBI Tx								
completion ^a	277.74	72.79	362.08	61.82	0.00	126.22	0.00	66.03
interruption ^b	851.37		1260.57		0.00		0.00	
no ^c	800.19		719.22		792.28		1514.37	
Age < 65	141.07		46.78		98.56		132.18	
Status of LTBI Tx								
completion ^a	70.26	220.79	0.00	87.25	0.00	55.44	0.00	562.74
interruption ^b	379.75		1141.87		1803.61		0.00	
no ^c	143.42		0.00		0.00		177.70	

*NNT: $\frac{1}{b+c-a}$

1: DM 以診斷碼定義

2: DM 以診斷碼+用藥定義

Table 4. 潛伏結核感染診斷與治療成本計算

	All contacts	Contacts with Diabetes ¹	Contacts with Diabetes ²	Contacts with CKD	
Positive result of QFT test	482 (29.2%)	56 (45.5%)	29 (47.5%)	23 (46.9%)	
NNS ³	3.4	2.2	2.1	2.1	
NNT ⁴	168.84	71.93	60.25	121.22	
NNT (Age ≥ 65)	72.79	61.82	126.22	66.03	
NNT (Age < 65)	220.79	87.25	55.44	562.74	
LTBI screening cost⁵ (cost×NNS)					
Upper	16,354	10,582	10,101	10,101	
Lower	9,513	6,156	5,876	5,876	
Treatment cost⁶ (cost×NNT)					
3HP	Upper	1,869,903	796,625	667,269	1,342,512
	Lower	1,252,455	533,577	446,935	899,210
9H	Upper	5,342,942	2,276,225	1,906,611	3,836,007
	Lower	4,066,005	1,732,218	1,450,941	2,919,220
Age ≥ 65					
3HP	Upper	806,149	684,657	1,397,887	731,282
	Lower	539,956	458,581	936,300	489,811
9H	Upper	2,303,440	1,956,294	3,994,232	2,089,519
	Lower	1,752,929	1,488,749	3,039,630	1,590,134
Age < 65					
3HP	Upper	2,445,249	966,294	613,998	6,232,346
	Lower	1,637,820	647,221	411,254	4,174,405
9H	Upper	6,986,900	2,761,026	1,754,399	17,807,907
	Lower	5,317,065	2,101,155	1,335,106	13,551,905

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

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

$$^3\text{NNS} = \frac{1}{\text{QFT positive}}$$

$$^4\text{NNT} = \frac{1}{\text{未完成治療 TB 發生率} + \text{未接受治療 TB 發生率} - \text{完成治療 TB 發生率}}$$

⁵LTBI screening cost: 包含醫療院所掛號費、診察費、部分負擔、胸部 X 光檢查及 IGRA 檢驗

⁶Treatment cost: 包含醫療院所掛號費、診察費、部分負擔、藥事服務費、檢驗項目(GPT, GOT, T-Bil, HBsAg, Anti-HCV Ab, HIV ELISA/Combo Ag+Ab, CBC)、3HP 或 9H 處方藥費、DOPT 及治療後追蹤檢查 (GOT, GPT, T-Bil)

Table 5. 影響 QFT 陽性結果之因子 (N=1651)

	Univariate				Multivariate-model*			
	OR	95% CI		P	aOR	95% CI		P
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Male	1.02	0.82	1.26	0.8944	1.27	0.94	1.71	0.1153
Age (cont. variable)	1.05	1.04	1.05	<0.0001	1.05	1.03	1.06	<0.0001
Income (cont. variable)	1.00	1.00	1.00	0.0080	1.00	1.00	1.00	0.0520
Settings of exposure: Household	2.13	1.72	2.64	<0.0001	1.26	0.93	1.71	0.1310
Infectiousness of index case: S+C+	1.44	1.17	1.79	0.0007	1.59	1.18	2.12	0.0020
Chest X-ray of index: Cavitation	1.31	1.00	1.71	0.0538	0.86	0.59	1.27	0.4530
Re-exposure ≥ 1	0.62	0.35	1.10	0.0999				
Comorbid disease								
Diabetes ¹	3.37	1.99	5.68	<0.0001	2.27	1.16	4.19	<0.0001
Diabetes ²	3.96	1.28	13.33	<0.0001				
CKD ³	3.77	2.96	4.76	<0.0001	1.82	1.56	5.18	<0.0001
Rheumatoid arthritis ⁴	1.62	0.27	9.72	0.6079				
Malignancy ⁵	1.82	0.97	3.44	0.0645				
Using steroid ⁶	0.81	0.08	7.79	0.8537				

	Univariate				Multivariate-model*			
	OR	95% CI		P	aOR	95% CI		P
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Liver disease ⁷	0.97	0.19	5.02	0.9712				
COPD ⁸	1.86	1.23	2.82	0.0032				
Autoimmune disease ⁹	1.22	0.41	3.57	0.7236				
Health utilization¹⁰								
Outpatient visit (cont. variable)	1.02	1.02	1.03	<0.0001	1.02	1.00	1.03	0.0133

Abbreviation: CKD: chronic kidney disease ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease

*model selection 選出 Age, Settings of exposure, Infectiousness of index, Diabetes¹, CKD, and Outpatient visit

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

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

³CKD: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，但不包含透析治療患者（透析治療定義: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，有 2 次以上門診洗腎透析處置，且門診累積出現 2 次診斷碼，且 2 次間隔 90 天以上）

⁴Rheumatoid arthritis: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁵Malignancy: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁶Using steroid: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積使用類固醇滿 30 天以上

⁷Liver disease: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁸COPD: 接觸者於 index_date 前 2 年至 index_date 後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼

⁹Autoimmune disease: 接觸者於 index_date 前 2 年至後 1 個月內，門急診累積 3 次或住院 1 次診斷碼，並排除 Rheumatoid arthritis 合併使用 TNF- α blocker

¹⁰index_date 後 1 年並排除因 TB 就診

Supplement table 1

	<u>All contacts (N=8648)</u>			<u>DM¹ contacts (N=768)</u>			<u>DM² contacts (N=392)</u>			<u>CKD contacts (N=314)</u>		
	Incidence (per 10 ⁵)	NNT1 [*]	NNT2 ^{**}	Incidence (per 10 ⁵)	NNT1	NNT2	Incidence (per 10 ⁵)	NNT1	NNT2	Incidence (per 10 ⁵)	NNT1	NNT2
All age group	219.26			320.45			331.95			614.22		
Status of LTBI Tx												
completion ^a	97.60 ^a	168.84	730.87	129.08	71.93	520.84	0.00	60.25	271.96	0.00	121.22	121.22
interruption ^b	455.40 ^b			1198.29			1292.01			0.00		
no ^c	234.42 ^c			321.08			367.70			824.92		
Age ≥ 65	706.11			684.56			630.64			1128.78		
Status of LTBI Tx												
completion ^a	277.74	72.79	191.41	362.08	61.82	280.00	0.00	126.22	126.22	0.00	66.03	66.03
interruption ^b	851.37			1260.57			0.00			0.00		
no ^c	800.19			719.22			792.28			1514.37		
Age < 65	141.07			46.78			98.56			132.18		
Status of LTBI Tx												
completion ^a	70.26	220.79	1366.83	0.00	87.25	NA ³	0.00	55.44	NA	0.00	562.74	562.74
interruption ^b	379.75			1141.87			1803.61			0.00		
no ^c	143.42			0.00			0.00			177.70		

*NNT1: $\frac{1}{b+c-a}$

**NNT2: $\frac{1}{c-a}$

1: DM 以診斷碼定義

2: DM 以診斷碼+用藥定義

3: not available

Supplement table 2

			<u>All contacts</u>	<u>Contacts with Diabetes¹</u>	<u>Contacts with Diabetes²</u>	<u>Contacts with CKD</u>
		Positive result of QFT test	482 (29.2%)	56 (45.5%)	29 (47.5%)	23 (46.9%)
		NNS ⁴	3.4	2.2	2.1	2.1
		LTBI screening cost	16354	10582	10101	10101
		(cost×NNS)	9513	6156	5876	5876
		NNT ⁶	168.84	71.93	60.25	121.22
		NNT (Age ≥ 65)	72.79	61.82	126.22	66.03
		NNT (Age < 65)	220.79	87.25	55.44	562.74
Treatment cost (cost×NNT)						
		Treatment cost	1,869,903	796,625	667,269	1,342,512
	Upper	Drug cost	843,356 (45.10%)	359,290 (45.10%)	300,949 (45.10%)	605,494 (45.10%)
		DOPT cost	239,753 (12.82%)	102,141 (12.82%)	85,555 (12.82%)	172,132 (12.82%)
3HP		Treatment cost	1,252,455	533,577	446,935	899,210
	Lower	Drug cost	843,356 (67.34%)	359,290 (67.34%)	300,949 (67.34%)	605,494 (67.34%)
		DOPT cost	198,556 (15.85%)	84,590 (15.85%)	70,854 (15.85%)	142,555 (15.85%)
9H	Upper	Treatment cost	5,342,942	2,276,225	1,906,611	3,836,007

			<u>All contacts</u>	<u>Contacts with Diabetes¹</u>	<u>Contacts with Diabetes²</u>	<u>Contacts with CKD</u>
		Drug cost	27,352 (0.51%)	11,653 (0.51%)	9,761 (0.51%)	19,638 (0.51%)
		DOPT cost	3,852,085 (72.10%)	1,641,083 (72.10%)	1,374,604 (72.10%)	2,765,634 (72.10%)
		Treatment cost	4,066,005	1,732,218	1,450,941	2,919,220
	Lower	Drug cost	27,352 (0.67%)	11,653 (0.67%)	9,761 (0.67%)	19,638 (0.67%)
		DOPT cost	3,191,076 (78.48%)	1,359,477 (78.48%)	1,138,725 (78.48%)	2,291,058 (78.48%)
Age ≥ 65						
		Treatment cost	806,149	684,657	1,397,887	731,282
	Upper	Drug cost	363,586 (45.10%)	308,791 (45.10%)	630,469 (45.10%)	329,820 (45.10%)
		DOPT cost	103,362 (12.82%)	87,784 (12.82%)	179,232 (12.82%)	93,763 (12.82%)
3HP		Treatment cost	539,956	458,581	936,300	489,811
	Lower	Drug cost	363,586 (67.34%)	308,791 (67.34%)	630,469 (67.34%)	329,820 (67.34%)
		DOPT cost	85,601 (15.85%)	72,700 (15.85%)	148,435 (15.85%)	77,651 (15.85%)
9H	Upper	Treatment cost	2,303,440	1,956,294	3,994,232	2,089,519

			<u>All contacts</u>	<u>Contacts with Diabetes¹</u>	<u>Contacts with Diabetes²</u>	<u>Contacts with CKD</u>
		Drug cost	11,792 (0.51%)	10,015 (0.51%)	20,448 (0.51%)	10,697 (0.51%)
		DOPT cost	1,660,704 (72.10%)	1,410,423 (72.10%)	2,879,709 (72.10%)	1,506,474 (72.10%)
		Treatment cost	1,752,929	1,488,749	3,039,630	1,590,134
	Lower	Drug cost	11,792 (0.67%)	10,015 (0.67%)	20,448 (0.67%)	10,697 (0.67%)
		DOPT cost	1,375,731 (78.48%)	1,168,398 (78.48%)	2,385,558 (78.48%)	1,247,967 (78.48%)
Age < 65						
		Treatment cost	2,445,249	966,294	613,998	6,232,346
	Upper	Drug cost	1,102,846 (45.10%)	435,814 (45.10%)	276,923 (45.10%)	2,810,886 (45.10%)
		DOPT cost	313,522 (12.82%)	123,895 (12.82%)	78,725 (12.82%)	799,091 (12.82%)
3HP		Treatment cost	1,637,820	647,221	411,254	4,174,405
	Lower	Drug cost	1,102,846 (67.34%)	435,814 (67.34%)	276,923 (67.34%)	2,810,886 (67.34%)
		DOPT cost	259,649 (15.85%)	102,606 (15.85%)	65,197 (15.85%)	661,782 (15.85%)
9H	Upper	Treatment cost	6,986,900	2,761,026	1,754,399	17,807,907

	<u>All contacts</u>	<u>Contacts with Diabetes¹</u>	<u>Contacts with Diabetes²</u>	<u>Contacts with CKD</u>
Drug cost	35,768 (0.51%)	14,135 (0.51%)	8,981 (0.51%)	91,164 (0.51%)
DOPT cost	5,037,324 (72.10%)	1,990,609 (72.10%)	1,264,864 (72.10%)	12,838,913 (72.10%)
Treatment cost	5,317,065	2,101,155	1,335,106	13,551,905
Lower Drug cost	35,768 (0.67%)	14,135 (0.67%)	8,981 (0.67%)	91,164 (0.67%)
Lower DOPT cost	4,172,931 (78.48%)	1,649,025 (78.48%)	1,047,816 (78.48%)	10,635,786 (78.48%)

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

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

$${}^3\text{NNS} = \frac{1}{\text{QFT positive}}$$

$${}^4\text{NNT} = \frac{1}{\text{未完成治療 TB 發生率} + \text{未接受治療 TB 發生率} - \text{完成治療 TB 發生率}}$$

⁵LTBI screening cost: 包含醫療院所掛號費、診察費、部分負擔、胸部 X 光檢查及 IGRA 檢驗

⁶Treatment cost: 包含醫療院所掛號費、診察費、部分負擔、藥事服務費、檢驗項目 (GPT, GOT, T-Bil, HBsAg, Anti-HCV Ab, HIV ELISA/Combo Ag+Ab, CBC)、3HP 或 9H 處方藥費、DOPT 及治療後追蹤檢查 (GOT, GPT, T-Bil)