

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-123116

衛生福利部疾病管制署 107 年度科技研究發展計畫

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

研究報告

執行機構：疾病管制署慢性傳染病組

計畫主持人：詹珮君

研究人員：黃彥芳、周如文、李品慧、楊祥麟、黃淑華

盧珉如、朱柏威、黃佑捷

執行期間：107 年 1 月 1 日至 107 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.....	9
肆、	材料與方法.....	16
伍、	結果.....	23
陸、	計畫重要研究成果及具體建議.....	59
柒、	參考文獻.....	62
捌、	附件一.....	74

貳、 摘要

臺灣從 2016 年開始推動加入 WHO 2035 結核病消除計畫，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病的目標邁進。全年齡層結核病接觸者的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點。2016 年起更引進速克伏處方 (三個月的每週一次 isoniazid + rifapentine, 3HP) 縮短治療療程，提供潛伏感染的接觸者另一個選擇。

本計畫分成三年針對三個目標進行，第二年的成果如下。第一，2016 年起共有 14676 位曾接受潛伏結核感染治療的個案，高達 68.7%的個案選擇使用 3HP。接受 3HP 治療的潛伏感染者較 9H 不容易因不良反應永久中斷治療[6.6% (662/10077) vs. 8.0% (367/4599), P=0.01]外，多變項分析顯示，年齡越大、女性、指標來自非高風險地區，因 3HP 不良反應而永久停藥的機會越大。以 2016/4/1 至 2017/06/30 接受 LTBI 治療者，追蹤至 2018/5/30，使用 3HP 治療的病人因任何理由永久停藥的風險，顯著地比傳統 9H 治療來得低 [12.6%(586/4656) vs. 17.2% (501/2906),P<0.001]，且使用 3HP 者的治療完成率顯著較高[87.5% vs. 82.8%，P<0.001]。然而兩種治療因副作用永久停藥的原因截然不同，3HP 永久停藥的個案，36%有發燒的問題 (發生率 3.5%)，使用 9H 的病人則有 56%是肝炎的問題 (發生率 4.5%)。有 85 位 (0.84%) 因使用 3HP 而產生嚴重不良反應，最多為類流感(佔 53%)，發生率為 0.5%，其次為過敏(24%，0.2%)及肝炎(11%，0.09%)。有三位病人疑似有暈眩的情況，但僅一位可能與 3HP 處方有關。

第二，在比較潛伏結核感染治療是否對結核病接觸者有保護力時，為求治療完成至觀察日至少超過一年，我們僅能收集高風險結核病個案於 2016/1/1 至

2016/9/30 確診其 5 歲以上、IGRA 陽性接觸者共 6754 人進行分析。這群接觸者中，36%以 3HP 進行治療、31%以 9H 進行治療、33%沒有進行治療。用 3HP 進行治療者對比於無治療者，其保護力一年為 87%(73%-93%, log rank test $p < 0.001$)；在排除接受治療前已經有臨床症狀的個案，保護力則提升到 94%(85%-98% · log rank test $p < 0.001$)，而 9H 於 3HP 的成效無顯著差異(log rank test $p = 0.313$)。調整了其他變項，除了 LTBI 未完成治療顯著地與發病的風險高度相關達 15 倍以上之外，接觸者性別為男性，接觸者與指標個案為共同居住等因子，亦與發病有顯著的關聯性。

第三，2008/04/1~2018/06/30 期間，共有 164 位曾經接受潛伏結核感染治療的接觸者被通報為結核病個案並且確診，我們利用指標沒有 INH 抗藥的接觸者，估計治療組與未曾治療組的 INH 抗藥，沒有統計上顯著的差異(0.84/1000 VS. 0.49/1000 · $P = 0.26$)。其中 110 組 (67%)指標個案與接觸者皆有菌株，菌株蒐集成功率達 86%，其中 50.5%的個案是在治療前發病 (48/95)。透過菌株基因分型比對，接觸者發病與指標菌株配對相同為 66.3%。指標沒有 INH 抗藥，但接觸者的菌株有抗藥，可估計因為 9H 治療，新產生 INH 抗藥為 12.7% (8/63)。3HP 使用後的發病觀察到 16 位，12 位個案治療前發病，1 位治療中發病，3 位治療結束後發病，目前尚未觀察到因治療產生的新抗藥。最後一年預計可針對接觸者本身的共病狀況進行健保資料勾稽，以達到接觸者副作用或發病的較佳預估，並達成 3HP 治療與抗藥性產生監測的目標，以提供政策參考。

關鍵詞：結核病、潛伏結核感染全都治、isoniazid、抗藥性、速克伏

Taiwan's strategy for tuberculosis (TB) elimination by 2035 to join World Health Organization (WHO), was launched in 2016 to comply with the WHO's long term policies for eliminating TB by 2050. These goals cannot be achieved if TB contacts of all ages do not receive latent TB infection (LTBI) screening and treatment. In 2016, a weekly 3HP regimen (isoniazid + rifapentine) was introduced. This regimen shortens the course of treatment, providing an alternative treatment choice for infected contacts.

This project has 3 targets and is slated for completion in 3 years. Results from the second year are provided in this report. First, for 14676 LTBI patients from 2016 and onward, up to 68.7% chose to receive 3HP. Those who received 3HP suffered less from adverse effects (AEs) leading to permanent discontinuation of treatment compared to those receiving 9H [6.6% (662/10077) vs. 8.0% (367/4599), P=0.01]. Multi-variate analysis revealed that older patients, females and those with index TB patients from areas with non-high TB prevalence had a higher risk of suffering AEs leading to permanent discontinuation of treatment. Those who received 3HP had a lower risk of ceasing treatment for any reason compared to those receiving 9H [12.6% (586/4656) vs. 17.2% (501/2906), P<0.001] and

had higher treatment completion rates for treatment [87.5% vs. 82.8% · $P < 0.001$]. The most frequently encountered AEs leading to permanent discontinuation of the two regimens were quite different: for patients with 3HP, 36% discontinued treatment due to fever (3.5% incidence); for patients with 9H, 56% discontinued treatment due to hepatitis (4.5% incidence). Eighty-five (0.84%) patients with 3HP who met the criteria for severe AEs, namely flu-like illness (53%, 0.5% incidence), hypersensitivity (24%, 0.2% incidence), and hepatotoxicity (18%, 0.09% incidence) permanently discontinued 3HP. Three patients suffered from near-fainting—we considered only one of these episodes related to 3HP.

Second, to compare the protective aspect of LTBI treatment over the prevention of TB contacts from developing tuberculosis, we enrolled those still under observation a year after completing LTBI treatment in an analysis program. We collected 6754 contacts aged 5 years and older of positive IGRA with high risk TB index patients diagnosed between 2016/1/1 and 2016/9/30. Among them, 36% received 3HP, 31% received 9H and 33% received no treatment. The effectiveness of 3HP compared to no treatment after 1 year was 87% (73%-93%, log rank test $p < 0.001$). Excluding those who already had TB symptoms before LTBI treatment, 3HP effectiveness

was up to 94% (85%-98% · log rank test $p < 0.001$). There was no significant difference of effectiveness between the two regimens (log rank test $p = 0.313$). After adjusting for other covariates, the risk of developing TB increased up to 15 times for those who hadn't completed LTBI treatment, while being male and living together with index TB patients also increased said risk.

Third, 164 contacts who started LTBI treatment from 2008/04/1 to 2018/6/30 subsequently developed active TB. We used contacts excluding those known to have index patients with INH resistance to estimate INH resistance between treatment and non-treatment groups. We found there was no difference between the two groups (0.84/1000 VS. 0.49/1000 · $P = 0.26$). Among them, 110 pairs (67%) had bacteriological evidence from both contacts and corresponding index TB patients. Among these, 95 paired (86%) mycobacterium strains were collected to clarify the emergence of treatment-related resistance, while 50.5% (48/95) developed TB before commencement of LTBI treatment. Up to 66.3% were matched within the pairs. The emergence of 9H treatment-related resistance was estimated to be 12.7% (8/63) by comparing those matched pairs with non-INH indexed patients and those with contacts who subsequently

developed INH resistance. For those who received 3HP, 16 developed TB: 12 before commencement of LTBI treatment, 1 during treatment and 3 after completion of treatment. No emerging resistance was observed among those who received 3HP currently.

In the final year of this project, we anticipate obtaining co-morbidities for the aforementioned contacts by utilizing the National Health Insurance database. Because of this, we believe we can derive better estimates for developing AEs or TB diseases. We will also complete the surveillance of emerging resistance cases related to 3HP treatment for the purposes of making policy.

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

參、 前言

臺灣從 2016 年開始推動「加入 WHO 2035 結核病消除計畫」，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病 (tuberculosis, TB) 的目標邁進 [1]。結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點 [2]。對於確診為結核病病患之接觸者，已於 2007 年 9 月開始用公務預算提供接觸者檢查至醫療院所檢查及諮詢的費用，因此而提高了接觸者完成檢查的比例。在 2008 年 4 月開始推動傳染性結核病病患之小於 13 歲以下接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付外，並輔以都治計畫，針對治療過程策略化提升完成率，進而提高治療所帶來的保護力及減少可能產生的抗藥性 [3]。2012 年 4 月進一步擴大接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療之範圍，延展到 1986/1/1 以後出生的接觸者，若指標個案為確診耐酸性塗片陽性且培養為結核分枝桿菌的指標個案，接觸者為共同居住，校園或密集機構之接觸狀況。2015 年疾病管制署為達成 2035 年消除結核病的目標 [4]，考量我國 2013 年發生率已降至 49.4 例/10 萬人，結核病負擔進步至中度負擔程度之際，應可借鏡美國、日本、新加坡、英國等結核病發生率較低國家執行潛伏結核感染治療之經驗 [2]。WHO 也在 2014 年推出潛伏結核感染指引，建議發生率小於 100/10 萬的國家，應該開始針對結核病高風險族群進行預防性治療 [5]，以期減少潛伏感染的母數，降低未來發病率，故本署於 2015 年推動「潛伏結核感染全都治計畫先驅計畫，邀請

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

接觸者檢查一向是結核病控制手段的一環，但在開發中國家中，往往僅能照顧到已發病個案的管理，沒有更多的人力及資源來做接觸者檢查，就遑論治療了。但世界衛生組織也承認這方面的推動不力，與診斷資源不足非常有關，目前最重要的目標，是推動愛滋病患者若為結核病患之接觸者之預防性 isoniazid 治療。相反的，以歐洲、美國、加拿大為首的已開發國家，由於境內已是結核病低盛行率，對於移民及接觸者或相對高危險群，則採行積極的潛伏感染主動篩檢暨治療 [7]。2014 年 WHO 出版的潛伏結核感染指引指出，第一優先建議執行潛伏結核感染治療的對象：分別是 HIV 感染的同住者、TB 接觸者、正在使用 TNF 治療、洗腎、等候器官移植、矽肺症的病人。其次為監獄受刑人、醫療照護工作者、從 TB 高風險國家境外移入、遊民、藥物濫用者。同時，指引也特別提到，目前並不建議直接無差別的針對糖尿病患、有酗酒、吸菸或體重過輕的人主動提供治療 [5]。本計畫依國內「潛伏結核感染全都治計畫」，以接觸者為評估對象。

近來研發診斷潛伏結核感染的新方法，是利用結核菌特異抗原在體外

刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*Mycobacterium tuberculosis* specific Interferon- γ)，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，應可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌帶來的偽陽性 [8]。而 WHO 為此在 2015 年針對結核病潛伏感染者公布了執行準則，建議在高收入及中高收入國家，若 TB 發生率少於 100/10 萬的國家，可使用皮膚結核菌素測試 (tuberculin skin test, 以下簡稱 TST) 或血中結核菌丙型干擾素測試 (interferone gamma release assay, 以下簡稱 IGRA) 作為潛伏感染的診斷工具 [5]。然而臺灣環境中非典型結核桿菌近年來日趨增加 [9]，另一項因素是臺灣部分成人 (民國 74 年及以前出生世代) 於國小六年級曾經補接種卡介苗，均可能干擾 TST 監測潛伏結核感染的效果 [8,10]。在本署 2010 至 2012 年執行的「結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫」先驅計畫發現，如果以 TST 及 IGRA 同時當作診斷工具，雙陽性才提供潛伏結核感染治療，則可以減少近 50% 的接觸者執行潛伏感染治療，本計畫追蹤至 2014 年 3 月，單陽性接觸者尚無人發病 [11]。故疾病管制署於 2014 年諮詢專家意見，以 TST 與 IGRA 並行，作為 2015 「潛伏結核感染全都治計畫」先驅計畫的診斷潛伏結核感染的篩檢。而目前用來檢測潛伏結核感染的工具，有克肺癆 (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, QFT-GIT) 及 TSPOT-TB，均獲得美國 FDA 認證 [12,13]，也取得本國藥證許可。2016/3/1 起，不分縣市全國推動之「潛伏結核感染全都治計畫」，五歲以下接觸者使用 TST 進行診斷，五歲及以上使用克肺癆進行診斷。

疾病管制署於 2013 至 2015 年執行的潛伏結核感染執行成效計畫，統計 2008 年 4 月至 2011 年 12 月的接觸者資料，印證兒童接觸者發病風險的 predictive score，可以有 84%的預測價值；同時發現完成第一次 TST 且為陽性的青少年及成人結核病個案接觸者，"接受"九個月潛伏感染治療比起"沒有接受"治療者，追蹤一年到一年半後，可減少 84%的發病風險，第二年延長追蹤時間至 2012 年的接觸者，也發現同樣的結果。若計算 LTBI 治療的實際成效，可發現每治療 107 名受到感染的接觸者，可比未治療者多防止 1 名 TB 病人的發生。若分 0 至 12 歲、13 至 29 歲及 30 歲以上三年齡層來觀察，曾接受治療在 0 至 12 歲族群的保護力為 86% (70-95)，在 13 至 29 歲及 30 歲以上的保護力則分別為 90% (78-97)和 73% (36-92)，三個年齡層每多預防一名 TB 病人發生所需要治療的受感染接觸者分別為 280, 99, 344，顯示 LTBI 治療無論在兒童接觸者，或是在青少年及成人接觸者，都有不錯的效益 [14-16]。美國疾病管制及預防中心，對於三個月的「速克伏」處方進行研究。該多國潛伏感染治療臨床試驗，6000 多名受試者分別接受九個月每日 300 mg isoniazid (自行服藥 isoniazid 單方)、或三個月一周一次 900 mg isoniazid 與 rifapentine 900 mg (都治之複合治療)，結果有 69%和 82%受試者完成治療 [17]。4.3/1000 和 1.9/1000 的受試者變成結核病人，複合治療不比單獨使用 isoniazid 來得差 (non-inferior trial)。在服藥順從性達 100%的受試者中，只有 2/1000 和 1/1000 變成病人，顯見服藥順從性的重要。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起不良反應，一直是臺灣醫界對潛伏感染治療爭議的焦點。使用 isoniazid 治療潛伏結核感染，產生肝炎的機會除了與年齡有關，肝炎的發生與病人原來是否有肝病，如嚴重的酒精性肝炎等有關 [18]。近期的大規模 isoniazid 用於治療潛伏性感染的臨床追蹤顯示，在小心地使用之下，只有 0.1~0.15% 的人有肝炎的發生，導致肝炎而死亡者約有 0.023%；會致死的主因，是已經出現肝炎臨床症狀但病人持續服藥所導致 [19]。臺灣隨著 1985 年新生兒全面施打 B 型肝炎，年輕的成人和幼童的 B 型肝炎帶原率已從 9.8% 降至 0.7% [20]。本署於 2013 年至 2015 年執行之研究也發現，共 28,352 位 LTBI 病人進行治療。在 501 筆不良反應中，肝炎及嚴重肝炎 (53%) 為最多導致永遠停藥的不良反應項目，而皮膚相關的癢或疹子為第二名 (12%)。年齡愈大，因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升 (trend test, $p < 0.001$)；而肝炎 ($n=264$) 在 30 歲以上會有 3-5% 的發生率，若為嚴重肝炎 ($n=164$ ，即符合美國胸腔暨重症醫學會，The American Thoracic Society，建議的肝炎標準)，則 <10 歲的發生率為 1‰，20 歲達 1%，30 歲以上達 2-3%。檢視所有肝炎住院人數共 15 人 (占肝炎 5.68%；占嚴重肝炎 9.15%) [21]，肝炎發生率高於歐美，但嚴重度沒有增加，故全年齡接觸者推廣潛伏結核感染治療，使用 isoniazid 應該是安全的。對於怎麼追蹤治療中的一般風險潛伏感染者，以及高危險群為確保安全，治療前治療中的監測項目，都已經敘明於結核病診治指引中 [8]。前述速克伏的多國研究亦顯示，在成人治療者，肝炎的發生率較九個月

的 isoniazid 顯著地下降，但同時也注意到類流感狀的副作用大幅上升 [22]。然而借鏡該研究大幅提升完治率的優點，且美國於 2011 年寫進治療指引，大規模推廣速克伏處方 [23]，故本署於 2016/4/1 起增加提供「速克伏」短程治療處方，供醫療上診治潛伏結核感染之選擇，希望透過此治療期程較短、較少肝炎副作用的新處方選擇，協助傳染性肺結核病之全年齡層接觸者，都能經過檢驗接受治療，以減少接觸者未來的發病。臨床如何正確使用速克伏及如何監視副作用的產生和處理，本署已公佈相關指引供臨床醫師參考 [24]。參考臨床試驗及美國速克伏上市後監測項目，本計劃亦將針對因副作用永久停藥之原因，進行新藥安全性分析及探討。

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

藥性菌株，治療失敗。目前可治療結核病的藥物不只 isoniazid 一種，一旦 isoniazid 抗藥，使用其他三種一線藥還是可以在六到九個月完成治療。即使在 HIV 及結核病高盛行率的南非，使用 isoniazid 的潛伏感染治療，也沒有增加社區的 isoniazid 抗藥盛行率 [30]。速克伏的部分，資料較少，前述多中心速克伏研究顯示，在 20 位有菌株可比對的結核病發病受試者中，兩株 isoniazid 抗藥菌株來自 isoniazid 組 (2/3745)，換算起來約 0.5/1000。一株 rifampin 抗藥菌株則來自於複方組 (1/3986)，治療過程有中斷情況。跟治療相關的抗藥性產生，在政策擴張的同時，是需要被監測的項目，本計劃將回饋持續監測的資料給臨床醫療端。

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

肆、 材料與方法

4.1 研究設計：

本研究分為三個部分，皆為世代追蹤研究：

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

4.2 資料收集

此計畫分為三個部分，接觸者世代追蹤的研究對象分別為：

1. 自 2016/4/1 起凡接受速克伏為潛伏結核感染治療的個案，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用。並整理 2008 年之後使用九個月 Isoniazid 之世代，進行永久中斷的原因和治療產生的副作用之比較。
2. 自 2016/1/1 起到 2017/09/30，由中央傳染病追蹤管理中，在這段時間登記且確診個案的接觸者。
 - 有接受接觸者追蹤並執行 QFT-GIT 的五歲以上接觸者。

- 其指標個案必須為 2016 年之後發病並確診之肺結核病患，銷案原因非排除之個案。

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

- 接觸者發病資料，發病病歷每年度分兩次收集，第一次收集時間為 4 月 (期中報告) 及第二次收集時間為 7 月 (期末報告) (本計畫預計執行三年)，世代之最後一名接受評估的接觸者，完成 24 個月追蹤 (期末報告)；若為 LTBI 治療者，於當年度期末報告應至少已經於停止治療追蹤 12 個月。
- 2017 年 (第一年) 將「2010-2012 結核病接觸者進階二期試辦計畫」外部資料庫的 IGRA 資料完整鍵入中央傳染病追蹤管理系統中。
- 2018 年 (第二年) 4 月下載 2016 年接觸者資料，對於 QFT-GIT 陽性者分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。並初步分析 2016 年接觸者執行 QFT-GIT 的成果與 LTBI 治療加入比率。
- 2019 年 (第三年) 4 月下載 2016 年 1 月至 2017 年 9 月接觸者資料，對於 QFT-GIT 陽性者分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。

3. 自 2008/4/1 起到 2019/6/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記

- 其指標個案必須為 2008 年之後發病，並確診之具傳染性肺結核病患，銷案原因非排除之個案。
- 發病菌株取得：曾接受過潛伏結核感染治療，接觸者及其指標的菌株，儘可能取得，經實驗室確認基因型別 [31]及藥物敏感性測試結果 [32]。由於個案菌株超過兩年往往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。若可行，會儘量將之指標個案菌株，進行前瞻性的收集。

4. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- 結核病患者的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料（如姓名、病歷號碼等）也將予以刪除或轉換。
- 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- 若有必要前往醫院抄取病歷資料，則病歷應由專人至各醫院抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，皆發公文請醫院協助，紙本文件亦由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- 所得之明細資料只存於一台個人電腦中，該電腦需輸入密碼才能使用。
- 使用防毒軟體並時時更新防毒軟體與進行電腦掃毒。

- 存放個案資料的檔案夾皆進行加密處理。

4.3 分析方法：

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

1. 針對潛伏結核感染治療之中斷原因及副作用分析，在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。因速克伏於 2016 年才開始使用，而使用 9 個月 Isoniazid 的世代則由 2008 年開始，兩個組別適用的對象跟著政策會有差異，我們在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。
2. 針對接觸者發病之指標及接觸者，進行敘述性統計分析。針對潛伏結核感染者，依照其接受潛伏結核感染治療與否，追蹤發病率，進行 Poisson 分析；多變項分析則以 Cox regression analysis 來進行。使用的變項可依指標個案的人口學基本資料，接觸者依 QFT-FIT 結果、年齡、是否加入潛伏性感染治療、是否以都治關懷協助給藥、是否完成潛伏性感染治療等進行分析。3HP 與 9H 進行比較時，會將指標個案的抗藥狀況、納入都治與否，納入控制變項，以減少比較上的偏誤。另外，因 3HP 於 2016 年才開始使用，而使用 9H 的世代則由 2008 年開始，兩個組別追蹤時間的長短不一，會使用分層分析或者存活分析來處理。

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

4.4 樣本數估計：

1. 永久中斷的原因和治療產生的副作用：觀察性敘述性研究，故無樣本數估計的需要。
2. 五歲及以上的接觸者世代，依文獻推估，由於接觸者都是最近暴露過結核菌的狀況，故將接觸者視為最近感染，預期在兩年內發病的機會約為 5% [33]，藥物保護不發病的效果，十二個月的 isoniazid 為 55-83%，九個月估計 68% [34]。由台灣過去世代研究得知 [35,36]，合理的發病率估計應介於 0.8-2%之間，且治療完成率可能在 60-90%之間，治療保護力則是在 70-90%之間，參考前期研究，假設發病率 1%，完成治療與不治療比例約為 3:2，治療完成率 70%，保護力 80%，以 $\alpha=0.05$ ， $\text{power}=80\%$ ，來計算樣本數，則治療組需 2481，非治療組 1654，總樣本數為 4135。於 2016/4/1 起，於全國推行全督治計畫與短程速克伏處方，至 2016/6/30 止，依中央傳染病通報系統通報進行潛伏結核感染治療者，使用速克伏者 636 人、使用 isoniazid 者 985 人，合計 1621 人，推估一年中進行潛伏結核感染治療者約 6484 人，假設潛伏結核感染者進行治療的比例為 60%，推估

每年潛伏結核感染者約 10807 人、治療組 6484 人、非治療組 4322 人，開始有 3HP 處方之後的一年，收案人數應該足夠。

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

- 開始執行 LTBI 治療 (2008/4/1 至今) 之歷年菌株，經檢視符合 LTBI 治療後發病者，若對應之指標個案菌株，兩者均存在者，全數調回分析。
- 完成 9 個月 LTBI 療程後發病之菌株配對，是此研究之關鍵對象，為達到有效樣本，本計畫未來會陸續盡可能收載關鍵對象之所有發生的檢體。

4.5 分析重點：

1. 監測速克伏副作用與 isoniazid 之差異

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

2. 有無接受潛伏感染治療之十八個月預後

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

3. 曝露過預防性投藥或接受治療後產生之抗藥性菌株

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

伍、 結果

目標一

我們針對 2016/4/1 至 2018/06/30 接受速克伏 (3HP) 或傳統 9 個月的 INH 治療，年齡在 12 歲及以上的 14676 位潛伏結核感染者(政策對象)進行不良反應的監測及初步的分析，追蹤到 2018 年 9 月份。

在 14676 位清楚知道接受潛伏結核感染治療項目的個案中，10077(68.7%) 使用 3HP，4599(31.3%)使用 isoniazid (9H)，表 1-1 顯示接受治療的接觸者中，由於政策關係，九成以上的接觸者，為指標個案痰塗片陽性且痰培養為結核菌的接觸者(13429,91.5%)，在使用速克伏的接觸者其指標個案痰塗片陽性且痰培養為結核菌比例較 9H 的接觸者來得高 (91.9% vs. 90.7%, $P=0.025$) ; 男性比女生較願意使用 3HP 處方 (70.2% vs. 67.2%, $P<0.001$) ; 65 歲以下較 65 歲及以上，有較多機會選擇 3HP 處方(73.3% vs. 51.0%, $P<0.001$) ; 因為治療較短，3HP 成功完成治療的比例當然高出許多 (87.9% vs. 71.0%) ，但 9H 尚有 11.5% 尚未銷案，故無法直接做比較。從客戶意向來分析，將各年齡層使用 3HP 或 9H 處方的比例繪於圖 1-1，可見 12 到 74 歲年齡層的接觸者，都是比較傾向選擇 3HP 的。我們進一步用分層分析來看，即使控制性別之後，12-74 歲的族群，仍傾向選擇 3HP ($P<0.001$, CMH method)，如表 1-2。

表 1-1. 接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用 3HP 或者 isoniazid

處方進行指標個案傳染性與接觸者本身年齡等特質的分析

	總數		3HP		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	
全部	14676		10077	68.7	4599	31.3	
指標個案傳染性							0.020
無法判定	310	2.1	189	1.9	121	2.6	
S(-)且C(-)	177	1.2	126	1.3	51	1.1	
S(-)C(MTB)	760	5.2	506	5.0	254	5.5	
S(+)C(MTB)	13429	91.5	9256	91.9	4173	90.7	
性別							<.001
男	7253	49.4	5090	50.5	2163	47.0	
女	7423	50.6	4987	49.5	2436	53.0	
年齡分層							<.001
12-17歲	548	3.7	334	3.3	214	4.7	
18-29歲	1755	12.0	1348	13.4	407	8.8	
30-39歲	1951	13.3	1441	14.3	510	11.1	
40-49歲	2448	16.7	1867	18.5	581	12.6	
50-64歲	4936	33.6	3539	35.1	1397	30.4	
65-74歲	1584	10.8	936	9.3	648	14.1	
75-84歲	1021	7.0	463	4.6	558	12.1	
85歲以上	433	3.0	149	1.5	284	6.2	
銷案原因							<.001
完成治療	12118	82.6	8855	87.9	3263	71.0	
中斷治療	1823	12.4	1125	11.2	698	15.2	
治療中死亡	124	0.8	22	0.2	102	2.2	
轉出	25	0.2	16	0.2	9	0.2	
未銷案	586	4.0	59	0.6	527	11.5	

註: 此時間區間內另有 507 位接觸者因對 INH 抗藥或其他原因而使用 4 個月的 rifampin 進行治療，非本計畫關注對象，數量亦不足，暫不分析討論。

表 1-2. 不同年齡層男女選用處方偏好

Controlling for gender CMH p<0.001	男			女		
	3HP(%)	9H	合計	3HP(%)	9H	合計
總計	5090(70)	2163	7253	4987(67)	2436	7423
12-17歲	180(58)	130	310	154(65)	84	238
18-29歲	726(79)	194	920	622(74)	213	835
30-39歲	678(74)	233	911	763(73)	277	1040
40-49歲	970(78)	280	1250	897(75)	301	1198
50-64歲	1860(73)	704	2564	1679(71)	693	2372
65-74歲	429(62)	264	693	507(57)	384	891
75-84歲	179(45)	215	394	284(45)	343	627
85歲以上	68(32)	143	211	81(36)	141	222

圖 1-1. 不同年齡層使用 3HP 與 9H 的比例

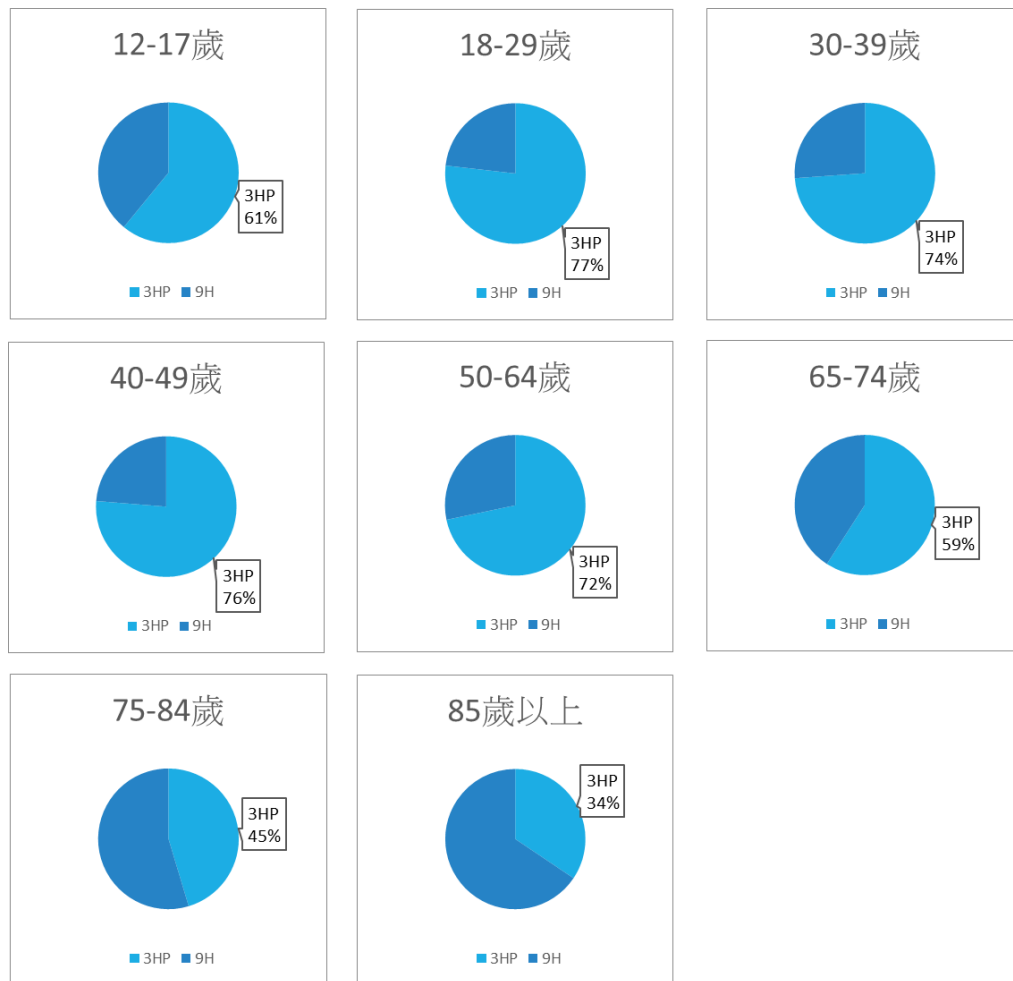


表 1-3 顯示所有曾經接受潛伏結核感染治療的 14676 位感染者中，目前的治療結果。接受 3HP 治療的潛伏感染者有 662 位因為不良反應而永久中斷治療，相較之下，9H 的潛伏感染者有 367 位因不良反應永久中斷治療 [6.6% (662/10077) vs. 8.0% (367/4599), $P=0.001$] 顯著較低，而 3HP 治療的病人因任何理由永久停藥的風險，也顯著地比傳統 9H 治療來得低 [11.2%(1125/10077) vs. 15.2% (698/4599), $P<0.001$]。使用 3HP 因為不良反應而永久停藥的風險似乎與性別年齡層有關，初步的分析顯示 30-84 歲之間的

女性比同齡男性更容易發生因為不良反應而永久停藥的情況 (表 1-4) , 且在 12-17 歲,40-49 歲兩組達到統計顯著的差異 (圖 1-2) 。

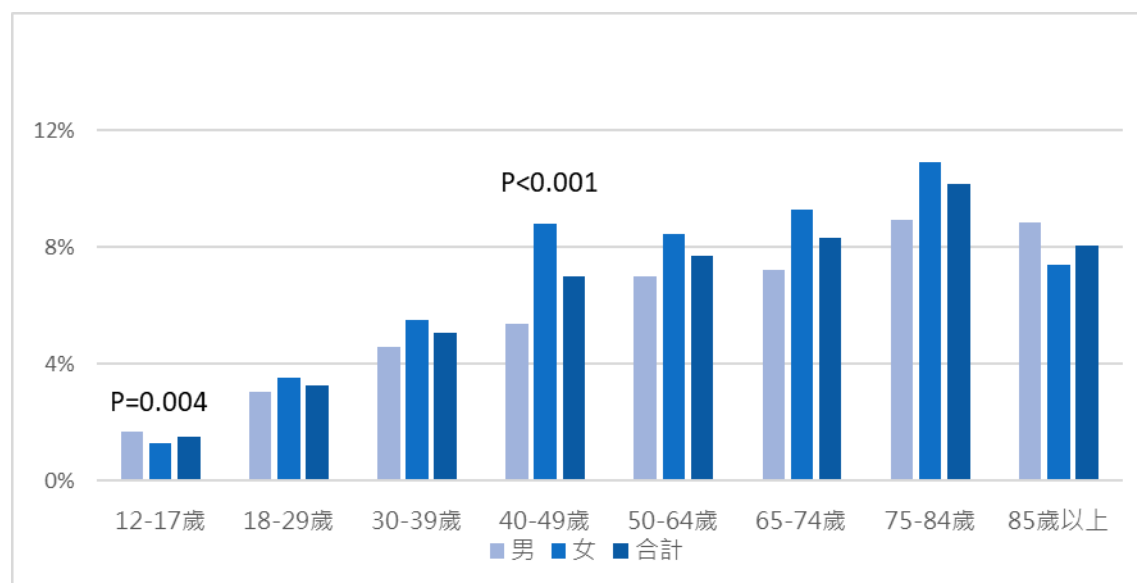
表 1-3. 所有曾經潛伏結核感染治療但永久中斷的原因整理 , 依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方來進行中斷原因的比較

	總數	3HP	9H		
	n(%)	n(%)	比率 n/10077(%)	n(%)	比率 n/4599(%)
總數	14676	10077		4599	
中斷原因	1823(100)	1125(100)		698(100)	
指標個案排除診斷	8(0.5)	0(0)	0.00	8(1.2)	0.17
指標個案抗藥	142(7.8)	87(7.7)	0.86	55(7.9)	1.20
指標個案無細菌學證據	29(1.6)	13(1.2)	0.13	16(2.3)	0.35
接觸者確診	18(1.0)	11(1.0)	0.11	7(1.0)	0.15
不良反應停藥	1029(56.5)	662(58.8)	6.57	367(52.6)	7.98
拒絕	380(20.1)	236(21.0)	2.34	144(20.6)	3.13
其他	204(11.2)	110(9.8)	1.09	94(13.5)	2.04
失落	13(0.7)	6(0.5)	0.06	7(1.0)	0.15

表 1-4.使用速克伏發生不良反應年齡層及性別分析

	使用3HP人數			因不良反應停止使用3HP人數		
	男	女	合計	男(%)	女(%)	合計(%)
總計	5090	4987	10077	291(6)	371(7)	662(7)
12-17歲	180	154	334	3(2)	2(1)	5(1)
18-29歲	726	622	1348	22(3)	22(4)	44(3)
30-39歲	678	763	1441	31(5)	42(6)	73(5)
40-49歲	970	897	1867	52(5)	79(9)	131(7)
50-64歲	1860	1679	3539	130(7)	142(8)	272(8)
65-74歲	429	507	936	31(7)	47(9)	78(8)
75-84歲	179	284	463	16(9)	31(11)	47(10)
85歲以上	68	81	149	6(9)	6(7)	12(8)

圖 1-2.使用速克伏發生不良反應年齡層及性別比率



觀察造成永久停藥不良反應的危險因子(如表 1-5)，多變相分析顯示，年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，女性產生不良反應的風險比男性顯著的高，而速克伏使用個案中產生不良反應的風險與 9H 無顯著差異，其他變數除了指標是否來自高風險地區有差異外，其餘變數皆不顯著。

表 1-5.發生不良反應的危險因子

Risk of adverse effects leading to permanently discontinuation of treatment				Univariate regression		Multivariate regression		P value
變數			Relative risk (95% CI)	Adjusted relative risk (95% CI)				
年齡			1.02	(1.01~1.02)	1.017	(1.01~1.02)	<0.001	
性別								
	男	441/7253 (6.08%)	1		1			
	女	588/7423 (7.92%)	1.33	(1.17~1.51)	1.29	(1.13~1.47)	<0.001	
處方								
	3HP	662/10077 (6.57%)	1		1			
	9H	367/4599 (7.98%)	1.23	(1.08~1.41)	1.10	(0.96~1.27)	0.125	
指標來自非高風險地區								
	否	39/927 (4.21%)	1		1			
	是	990/13749 (7.20%)	1.77	(1.27~2.45)	1.66	(1.19~2.31)	0.002	
治療醫院治療個案大於100								
	否	437/6366 (6.86%)	1		1			
	是	592/8310 (7.12%)	1.04	(0.92~1.18)	1.10	(0.97~1.26)	0.118	
指標痰塗片陽性								
	否	72/1074 (6.70%)	1		1			
	是	957/13602 (7.04%)	1.05	(0.82~1.35)	1.09	(0.83~1.43)	0.502	
與指標共同居住								
	否	528/7562 (6.98%)	1		1			
	是	501/7114 (7.04%)	1.01	(0.89~1.15)	1.10	(0.96~1.26)	0.139	

對於病人治療的結果比較，以 2016/4/1 至 2017/06/30 接受 LTBI 治療，追蹤至 2018/5/30，已排除不需治療的個案(指標個案排除診斷、指標個案抗藥、指標個案無細菌學證據、接觸者確診)，並有足夠的時間追蹤確保所有個案 (尤其是 9H)皆完成銷案，其結果如表 1-6，3HP 的不良反應的風險顯著高於 9H [9.7% (453/4656) vs. 8.3% (241/2906), $P < 0.001$]，但使用 3HP 治療的病人因任何理由永久停藥的風險，顯著地比傳統 9H 治療來得低 [12.6%(586/4656) vs. 17.2% (501/2906), $P < 0.001$]，使用 3HP 者的治療完成率顯著較高[87.5% vs. 82.8%， $P < 0.001$]。比較此世代的受治療個案發生不良反應的態樣(表 1-7)，其中使用速克伏者以發燒(165,37%)、皮疹/癢(102,23%)、頭暈(97,22%)、嘔吐(89,20%)、為最常見之不良反應。肝炎的發生率約為 0.9%，達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者為 26 人，發生率約為 0.6%；使用 9H 者則以肝炎(134,56%)、皮疹/癢(47,20%)、疲勞(27,11%)、食慾不振(21,9%)為最常見之不良反應。其中達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者為 66 人，發生率約為 2.2%。3HP 發生 GPT 達正常值 5 倍以上嚴重肝炎比率顯著低於 9H[0.6%(26/4726) vs. 2.2%(66/2996), $P < 0.001$]。

表 1-6. 2016/4/1~2017/6/30 間接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方進行指標個案傳染性與接觸者本身年齡等特質的分析(排除不應治療者)

	總數		3HP		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	
全部	7562		4656	61.6	2906	38.4	
指標個案傳染性							0.050
無法判定	102	1.3	50	1.1	52	1.8	
S(-)且C(-)	59	0.8	40	0.9	19	0.7	
S(-)C(MTB)	284	3.8	175	3.8	109	3.8	
S(+)C(MTB)	7117	94.1	4391	94.3	2726	93.8	
性別							0.010
男	3663	48.4	2324	49.9	1339	46.1	
女	3899	51.6	2332	50.1	1567	53.9	
年齡分層							<.001
12-17歲	323	4.3	195	4.2	128	4.4	
18-29歲	902	11.9	620	13.3	282	9.7	
30-39歲	988	13.1	654	14.0	334	11.5	
40-49歲	1253	16.6	874	18.8	379	13.0	
50-64歲	2464	32.6	1579	33.9	885	30.5	
65-74歲	836	11.1	444	9.5	392	13.5	
75-84歲	554	7.3	214	4.6	340	11.7	
85歲以上	242	3.2	76	1.6	166	5.7	
銷案原因							<.001
完成治療	6478	85.7	4073	87.5	2405	82.8	
副作用中斷治療	691	9.1	453	9.7	241	8.3	
其他原因中斷治療	293	3.9	121	2.6	172	5.9	
治療中死亡	85	1.1	8	0.2	77	2.6	
其他	15	0.2	4	0.1	11	0.4	

表 1-7. 2016/4/1~2017/6/30 間接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方不良反應發生比率(未排除不應治療者)

	3HP		9H		
	n (100)	比率 (%)	n/4726	n (100)	比率 (%) n/2996
發燒	165(36)		3.5	發燒	9(4) 0.3
皮疹/癢	102(23)		2.2	皮疹/癢	47(20) 1.6
頭暈	97(21)		2.1	頭暈	13(5) 0.4
嘔吐	89(20)		1.9	嘔吐	5(2) 0.2
頭痛	68(15)		1.4	頭痛	5(2) 0.2
食慾不振	52(16)		1.1	食慾不振	21(9) 0.7
疲勞	52(16)		1.1	疲勞	27(11) 0.9
肌肉痛	47(10)		1.0	肌肉痛	1(0) 0.0
噁心	44(10)		0.9	噁心	6(2) 0.2
肝炎	43(10)		0.9	肝炎	134(56) 4.5
腹痛	24(5)		0.5	腹痛	5(2) 0.2
	453 (100)			241 (100)	

當個案因不良反應而住院 (或急診留觀超過一日)，或死亡或暈厥時，定義為嚴重不良反應，參考美國速克伏不良反應相關研究[1]的 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 給予評分，當分數大於 5 分時，定義為可能與 3HP 有關之嚴重不良反應。2018/6/30 為止，接受過 3HP 的 10077 人中，129 人符合上述之嚴重不良反應定義，其中 14 人死亡 (皆排除與 3HP 有關)，112 人因不良反應住院(表 1-8)。85 人的嚴重不良反應可能跟 3HP 有關 (score \geq 5)，故「可能與 3HP 有關的嚴重不良反應發生率」為 0.84%，平均年齡 53 歲 (17 歲至 86 歲)，43 位男性、42 女性(表 1-9)，住院多與類流感有關 (45,53%)，其發生率為 0.5%。第二名常見的原因是過敏 (20,23.5%)，其發生率為 0.2%。而與 3HP 有關且因肝炎住院共 9 人(11%)，其中達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者 3 人，其發生率為 0.03%；若包含非因肝炎住院(如因類流感住院)而實際觀察與 3HP 有關之肝炎反應共 20 人，肝功能 GPT 達正常值 5 倍以上共 9 人，其發生率 0.09%。

一共有 45 位類流感嚴重不良反應，僅有 1 位醫師嘗試將 3HP 處方完成而治療成功，20 位 (44.4%) 嚴重不良反應者嘗試使用 9H 處方，結果顯示，11(55%) 依然無法耐受而永遠停藥。其中有 2 位是因為肝炎無法完成，有 7 位是因為類流感症狀持續，另外 2 位因為持續盜汗，以及心跳過慢而無法吃完 9H，這群因類流感而永久停藥的病人，有一半可能與 INH 有關。

觀察到 20 位有過敏 (hypersensitivity)嚴重不良反應的現象，症狀在第一次服藥後就有，起初的症狀可能是類流感或者疲勞不適，頭暈等，每次不良反應出現的時間，在服藥後有提早的趨勢，產生嚴重不良反應該次，從第一次到第八次不等 (但其實 70% 發生在三個劑量之內)，常有冒冷汗、喘及胸悶或腹痛等狀況，至急診或住院時有血壓低下、心跳快的狀況，部分病患抱怨有快要昏過去的感覺，經給予輸液後症狀緩解，緩解速度從 6-48 小時不等。也有部分是以肺部積水為表現，必須使用到注射抗組織胺/ 類固醇才能控制。由於無法再 challenge 3HP，其中 4 位改用 300mg INH，有 2 位能夠成功用藥，表示當初的過敏可能與 rifapentine 較有關；但另外 2 位立刻發生過敏，證實過敏可能與 INH 有關。另外 14 位沒有改使用 9H 故較難確定是哪一種藥物成分引起過敏反應，他們通通都停止用藥無法治療完成。目前觀察到停藥後，嚴重不良反應均緩解，未留下長期後遺症。

暈厥相關的 3 人，是我們非常關注的失去意識即將暈倒的三位，兩位判定與 3HP 無關，分別為暈倒的 92 歲機構男性住民，在服用 8th dose 之後的七天被發現暈倒意識不清，住院發現是肺炎並敗血性休克，依照 score 分數未達 5 分故計為不相關；另外一位判定無關暈厥者是 65 歲女性，是個有二尖瓣脫垂病史的病人，個案在服用 3rd dose 3HP 前已有心悸情況，當日 13:00 服藥後 14:00 下樓梯時昏厥，至急診住院；急診檢查心電圖並未看到心律不整，住院心臟核醫掃描檢查發現個案有冠狀動脈疾病及高血脂症，判斷可能為神經及心因性的昏

厥。個案自己認為是 3HP 造成，故不願服藥沒能完成治療，依照該 score 分數未達 5 分故計為不相關。暈眩的 38 歲男性，因 score 分數大於 5 分，判定與 3HP 有關。此個案是 5th dose 劑量後暈眩，至慈濟台北住院觀察：當日早上六點都治完，個案近中午暈眩不適快昏倒，由家人叫救護車就醫當日住院治療。使用 5th dose 前兩天就開始有咳嗽、喉嚨痛、喘。住院當天發燒，急診 X 光顯示右下肺葉肺炎，住院抗生素治療。另外關於頭暈的部分病歷的血壓心跳與心電圖結果均正常。後轉服用 9H，無不適並完成治療。

表 1-8. 服用速克伏發生嚴重不良反應之列表

嚴重不良反應	3HP相關	3HP無關
總計	85	44
類流感	45	6
藥物過量	1	
蕁麻疹		1
橫紋肌溶解症	1	
增殖性天皰瘡		1
慢性阻塞性肺病		1
嘔吐	3	
過敏	20	
蜂窩組織炎		1
腹痛		1
腸胃道出血		1
暈眩	1	
硬膜下血腫		1
敗血症		2
酒精性肝硬化		1
酒精戒斷症候群	1	
哮喘		2
原因不明		2
食道靜脈屈張出血		1
肺癌		1
肺炎	1	7
泌尿道感染		4
昏厥		1
抽筋		1
肝炎	9	
低鈉血症		1
血小板低下	1	
皮疹	2	
心臟衰竭		2
心血管疾病		1
心肌梗塞		2
中風		2
上腸胃道出血		1

表 1-9. 因速克伏產生嚴重不良反應個案清單

案號	個案年齡	性別	Score	與3HP有關	SAE發生 (by dose)	SAE樣態	停藥後是否恢復	是否繼續治療LTBI	完成LTBI
SAE001	51	M	7	可能	1 st	藥物過量	Y	continued	Y
SAE002	42	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE008	40	F	6	可能	4 th	肝炎	Y	轉9H	Y
SAE009	81	F	7	可能	1 st	嘔吐	Y	轉9H	Y
SAE010	74	M	6	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE011	54	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE012	58	M	11	極可能	8 th	酒精戒斷症候群	Y	interruption	N
SAE014	43	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE016	51	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE017	22	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE019	60	M	5	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE021	57	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE025	46	F	8	可能	2 nd	肝炎	Y	interruption	N
SAE026	23	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE027	75	M	9	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE028	42	M	8	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE034	42	F	5	可能	2 nd	類流感	Y	interruption	N
SAE035	58	M	5	可能	3 rd	肝炎	Y	interruption	N
SAE036	50	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE037	62	F	8	可能	9 th	類流感	Y	轉9H	Y
SAE039	44	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE040	47	M	8	可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE043	41	F	6	可能	3 rd	皮疹	Y	interruption	N
SAE044	54	F	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE046	62	F	10	極可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE051	81	M	8	可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE059	63	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE061	33	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE062	65	F	11	極可能	3 rd	嘔吐	Y	轉9H	Y
SAE064	86	M	11	極可能	7 th	類流感	Y	轉9H	N
SAE066	42	M	11	極可能	6 th	類流感	Y	轉9H	N
SAE067	60	F	11	極可能	3 rd	過敏	Y	轉9H	Y
SAE068	50	M	7	可能	5 th	肺炎	Y	轉9H	Y
SAE069	60	M	5	可能	8 th	肝炎	Y	轉9H	Y
SAE070	62	M	11	極可能	4 th	過敏	Y	轉9H	N
SAE071	62	M	5	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE072	60	M	8	可能	7 th	過敏	Y	interruption	N
SAE073	49	F	5	可能	2 nd	過敏	Y	interruption	N
SAE078	82	M	11	極可能	4 th	過敏	Y	interruption	N
SAE084	72	F	6	可能	5 th	暈眩	Y	轉9H	Y
SAE086	79	F	11	極可能	3 rd	過敏	Y	轉9H	N
SAE091	43	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N

案號	個案年齡	性別	Score	與3HP有關	SAE發生 (by dose)	SAE樣態	停藥後是否恢復	是否繼續治療LTBI	完成LTBI
SAE092	56	F	5	可能	2 nd	橫紋肌溶解症	Y	interruption	N
SAE094	36	M	11	極可能	8 th	過敏	Y	interruption	N
SAE095	51	M	8	可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE096	34	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE097	78	M	8	可能	4 th	皮疹	Y	轉9H	Y
SAE098	77	F	8	可能	4 th	類流感	Y	轉9H	Y
SAE099	25	M	10	極可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE101	74	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE102	61	F	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE104	48	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE106	17	M	11	極可能	8 th	過敏	Y	interruption	N
SAE107	38	M	8	可能	1 st	過敏	Y	interruption	N
SAE110	54	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE111	23	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE112	28	F	8	可能	3 rd	肝炎	Y	轉9H	N
SAE113	56	M	11	極可能	3 rd	過敏	Y	轉9H	N
SAE114	60	M	8	可能	7 th	血小板低下	Y	interruption	N
SAE115	56	F	8	可能	4 th	嘔吐	Y	interruption	N
SAE116	61	M	8	可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE117	42	M	8	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE119	53	M	6	可能	4 th	類流感	Y	continued	Y
SAE120	24	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE121	54	M	8	可能	4 th	類流感	Y	轉9H	Y
SAE122	42	M	5	可能	4 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE126	61	F	8	可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE127	61	F	11	極可能	2 nd	類流感	Y	轉9H	N
SAE128	49	F	10	極可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE130	51	M	8	可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE131	20	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE133	79	F	11	極可能	3 rd	過敏	Y	轉9H	not yet
SAE134	38	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE135	63	F	8	可能	2 nd	過敏	Y	interruption	N
SAE136	84	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE139	33	F	11	極可能	3 rd	過敏	Y	interruption	N
SAE140	74	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE145	51	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE147	36	F	7	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	not yet
SAE148	49	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	not yet
SAE154	61	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE155	61	F	10	極可能	8 th	過敏	Y	轉9H	N
SAE156	38	M	10	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE158	82	F	7	可能	1 st	類流感	Y	interruption	N
SAE159	48	F	7	可能	4 th	類流感	Y	interruption	N

目標二

在比較潛伏結核感染治療是否對結核病接觸者有保護力時，為求治療完成至觀察日至少超過一年，因此目前我們僅能收集高風險結核病個案於 2016/1/1 至 2016/9/30 確診其 5 歲以上、IGRA 陽性接觸者共 6754 人進行分析。這群接觸者中，2441(36%)以速克伏進行治療並完成治療、2093(31%)以 isoniazid 進行治療並完成治療、2220(33%)沒有進行治療。指標個案依其傳染性區分為單純肺外結核、痰塗片陰性且痰培養陰性或未知、痰塗片陽性或痰培養陽性或有結核菌證據等三種(如圖 2-1)。本研究第二部分分析對象，為觀察痰塗片陽性或痰培養陽性或有結核菌證據者 (圖 2-1 中的黃色框框)，共 6588 人，觀察至 2018/6/30 日，平均追蹤日為 756 日(標準差 119 日)。成果將依年齡分層：5-12 歲、13-29 歲、30-64 歲、65-79 歲、80 歲以上執行分析，其詳細人口學變數描述統計請參考表 2-1。

圖 2-1. 指標個案傳染性與接觸者發病情形

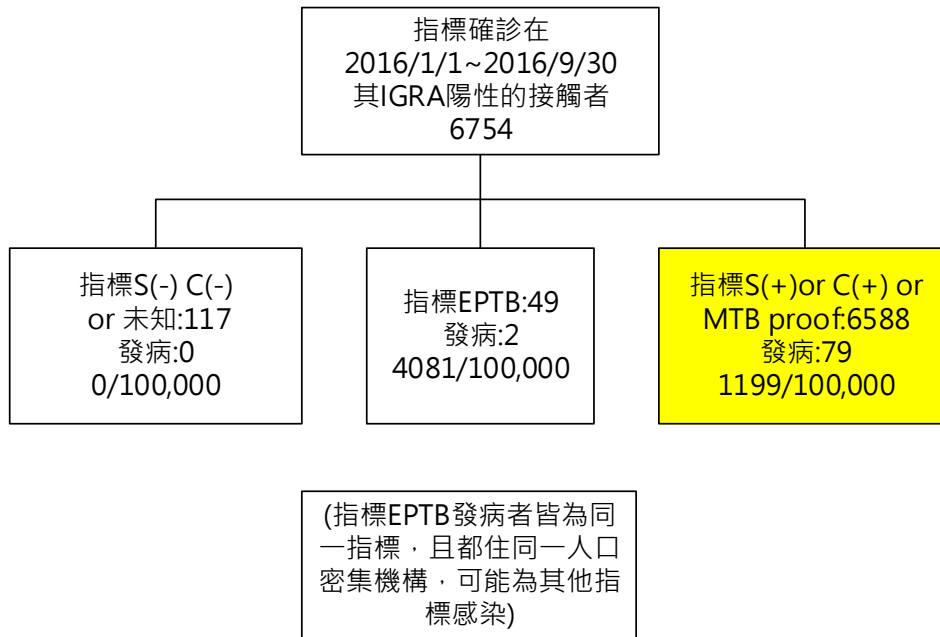


圖 2-2. 各年齡分層治療與否的發病情況 (每百人年)

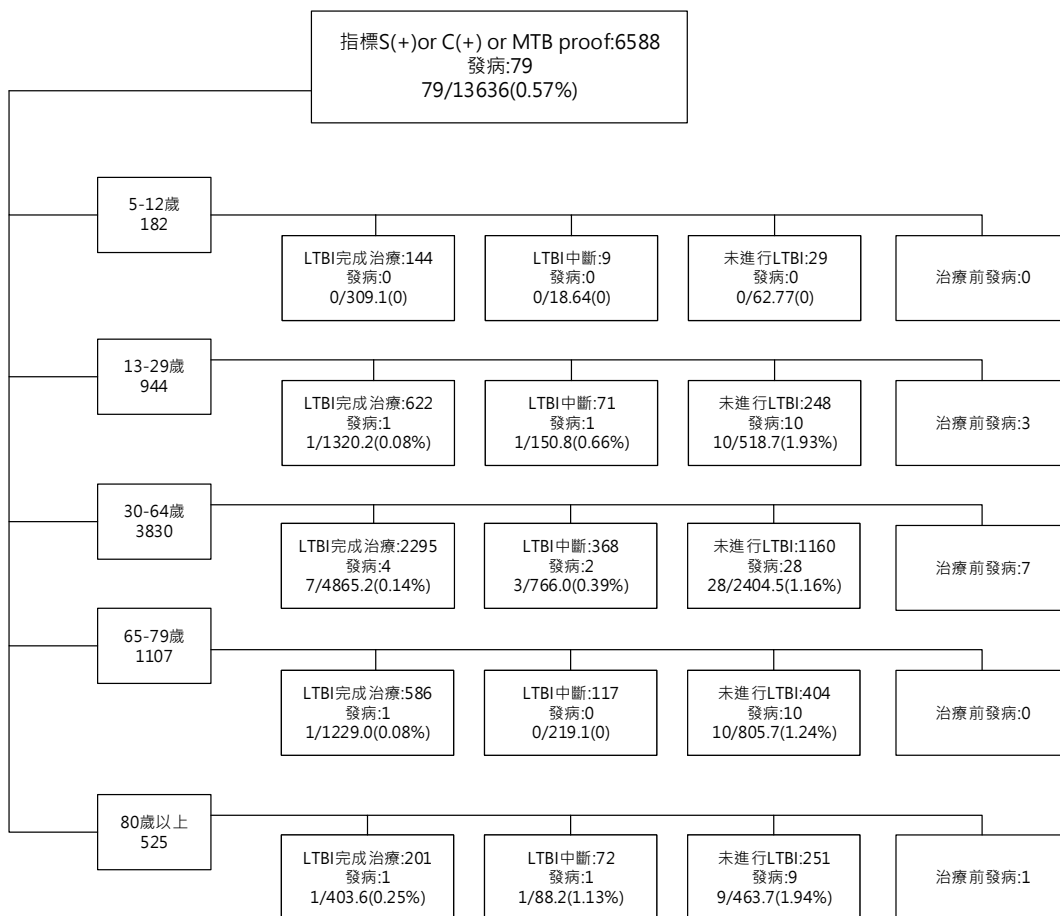


表 2-1 指標個案與接觸者依接觸者年齡分層之人口學變項描述性統計表

		接觸者年齡別											
		全部		5-12		13-29		30-64		65-79		80 up	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		6588		182		944		3830		1107		525	
指標男性	否	1942	29.5	66	36.3	290	30.7	1169	30.5	273	24.7	144	27.4
	是	4646	70.5	116	63.7	654	69.3	2661	69.5	834	75.3	381	72.6
指標痰塗片陽性	否	483	7.3	48	26.4	48	5.1	254	6.6	78	7.0	55	10.5
	是	6105	92.7	134	73.6	896	94.9	3576	93.4	1029	93.0	470	89.5
指標痰培養陽性	否	23	0.3	0	0.0	1	0.1	17	0.4	3	0.3	2	0.4
	是	6565	99.7	182	100.0	943	99.9	3813	99.6	1104	99.7	523	99.6
指標痰培養MTB	否	92	1.4	1	0.5	7	0.7	48	1.3	20	1.8	16	3.0
	是	6496	98.6	181	99.5	937	99.3	3782	98.7	1087	98.2	509	97.0
指標傳染性分類	s(+)-c(MTB)	6034	91.6	134	73.6	890	94.3	3531	92.2	1017	91.9	462	88.0
	s(-)-c(MTB)	462	7.0	47	25.8	47	5.0	251	6.6	70	6.3	47	9.0
	非MTB但任一陽性	92	1.4	1	0.5	7	0.7	48	1.3	20	1.8	16	3.0
接觸者關係別	人口密集機構	486	7.4	0	0.0	9	1.0	176	4.6	142	12.8	159	30.3
	共同居住(非家屬)	987	15.0	7	3.8	65	6.9	447	11.7	254	22.9	214	40.8
	共同居住(家屬)	2188	33.2	128	70.3	303	32.1	1267	33.1	406	36.7	84	16.0
	其他	1271	19.3	28	15.4	107	11.3	815	21.3	254	22.9	67	12.8
	學校接觸者	348	5.3	19	10.4	245	26.0	75	2.0	9	0.8	0	0.0
	職場接觸者	1308	19.9	0	0.0	215	22.8	1050	27.4	42	3.8	1	0.2
高風險區域	否	6054	91.9	160	87.9	832	88.1	3522	92.0	1032	93.2	508	96.8
	是	534	8.1	22	12.1	112	11.9	308	8.0	75	6.8	17	3.2
接觸者性別	女	3255	49.4	87	47.8	418	44.3	1923	50.2	603	54.5	224	42.7
	男	3263	49.5	95	52.2	492	52.1	1872	48.9	503	45.4	301	57.3
	不詳	70	1.1	0	0.0	34	3.6	35	0.9	1	0.1	0	0.0

從圖 2-2 來看，本計畫透過針對 LTBI 治療後轉個案之病人進行病歷調閱，將在開始 LTBI 治療前即有臨床症狀者獨立出來，避免干擾經 LTBI 治療後發病率的正確性。其中不論是 LTBI 治療前即已有影像或痰培養證據顯示已發病，或個案確診三個月內發病的接觸者，皆定義為治療前發病。整體發病率為 0.57/百人年，目前 5-12 歲的接觸者沒有發病個案。各年齡完成 LTBI 治療後的發生率介在 0.08-0.25/百人年之間不等，相較於 LTBI 治療中斷 (0-1.13/百人年) 或未進行治療者 (1.16-1.94/百人年) 來得低。

考慮追蹤的時間差異下，使用存活分析針對 IGRA 陽性需要進行 LTBI 治療者，分為使用 3HP 與無治療組、3HP(排除治療前已有臨床症狀)與無治療組、3HP 與 9H 組，觀察追蹤過程中 Kaplan-Meier 估計發生率的改變(圖 2-3)，初步結果，使用 3HP 進行治療者對比於無治療者，在追蹤 1 年便已經有統計上的顯著差異(log rank test $p < 0.001$)，其保護力(表 2-2)為 87%(73%-93%)，在排除接受治療前已經有臨床症狀的個案(log rank test $p < 0.001$)，保護力則提升到 94%(85%-98%)，而 9H 於 3HP 的成效無顯著差異(log rank test $p = 0.314$)。

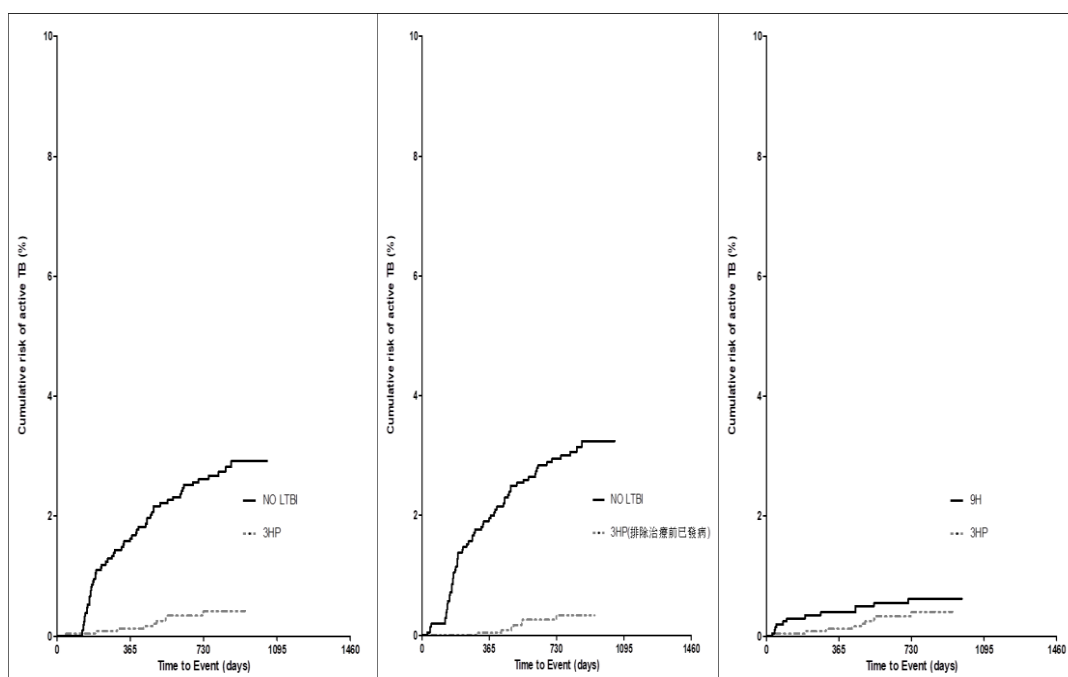
表 2-2 接觸者接受 LTBI 與否及接受不同處方治療保護力的比較

	人年發生率(%)	RR**	95%CI	
接受3HP 無LTBI	0.18	0.131	(0.065	0.265)
	1.35			
接受3HP* 無LTBI*	0.09	0.062	(0.025	0.153)
	1.61			
3HP 9H	0.18	0.641	(0.270	1.522)
	0.28			

*治療前已發病視為無治療

** Poisson Regression Model

圖 2-3 接觸者 Kaplan-Meier 存活分析圖



在接觸者發病可能危險因子的相關分析，利用 Cox Proportion Hazard Model 來進行單變項及多變項分析(如表 2-3)。依結核病中央傳染通報系統所能取得的資料中，調整了其他變相，除了 LTBI 未完成治療顯著地與發病的風險高度相關達 15 倍以上之外，接觸者性別為男性，接觸者與指標個案為共同居住等因子，亦與發病有顯著的關聯性。

其中完成治療後發病的 7 人，6 女 1 男，平均 50 歲(15-89 歲)，其中有 4 位此次報告完成前，已完成病歷調閱及菌株比對。這中間的四對菌株，有三對可以調閱，且兩對配對成功為同基因型的菌株，這兩人分別是接受 3HP 和 9H 治療，且都有糖尿病的問題，後者的 HbA1C 曾經高達 14mg/dL，可能糖尿病控制不佳造成即使治療也無法抑制發作，幸運的是兩人雖然同基因型但也都沒有因為治療而得到抗藥。另一案為職場接觸者且菌株比對不合者，治療 3HP 完成後滿一年發病，臨床為大量單側肋膜積水，應屬最近的暴露，可惜暴露來源不明。第四位個案是一位慢性腎病病友，缺菌株無法進行比對，完成 3HP 之後滿一年肺外結核發病，除了病理和 AFS 陽性，切片沒有送 MTBC，痰液亦沒有結核菌。結核病的診斷稍嫌薄弱，但也正在治療中。

表 2-3 接觸者與指標危險因子之 Cox Proportion Hazard Model

	接觸者		發病		Univariate Cox proportion Hazard model			Multivariate Cox proportion Hazard model					
	N	%	N	%	每10萬人 發生率	人年發生 率(%)	HR	95% CI	HR	95% CI			
全部	6588	100	79	100	1199	0.58							
指標年齡							0.993	0.983	1.003	0.986	0.974	0.997	
接觸者年齡							1.005	0.993	1.016	1.003	0.991	1.016	
指標性別男性	否	1942	29	17	22	875	0.42						
	是	4646	71	62	78	1334	0.65	1.534	0.897	2.623	1.497	0.872	2.570
接觸者性別男性	否	3325	50	30	38	902	0.43						
	是	3263	50	49	62	1502	0.73	1.689	1.072	2.660	1.581	1.002	2.495
共同居住	否	3413	52	31	39	908	0.44						
	是	3175	48	48	61	1512	0.73	1.674	1.066	2.630	1.904	1.194	3.035
高風險地區	否	6054	92	70	89	1156	0.56						
	是	534	8	9	11	1685	0.81	1.444	0.721	2.891	1.504	0.735	3.079
指標Smear陽性	否	483	7	10	13	2070	1.00						
	是	6105	93	69	87	1130	0.55	0.546	0.282	1.061	0.702	0.355	1.387
指標胸部X光開洞	否	1783	27	21	27	1178	0.56						
	是	4805	73	58	73	1207	0.59	1.042	0.632	1.716	1.023	0.611	1.713
指標重開	否	6273	95	74	94	1180	0.57						
	是	315	5	5	6	1587	0.76	1.308	0.529	3.235	0.947	0.380	2.360
LTBI未完成治療	否	3848	58	7	9	182	0.09						
	是	2704	41	72	91	2663	1.31	15.097	6.948	32.802	15.353	7.033	33.517

目標三

只要 2008/4/1-2018/6/30 曾經接受過 LTBI 治療且觀察到 2018/8/31 通報到系統沒有排除的病人，皆納入菌株調閱。指標確診到接觸者經治療後發病(排除治療前已有臨床症狀者)的平均值為 3.6 年，發病時間差長條圖如圖 3-1。圖 3-2 是收案的流程可看出，LTBI 治療中或是 LTBI 完治後發病病人共計 164 名，為避免收不到菌株，有些接觸者才通報我們就納入並積極地等待菌株的蒐集，但事後發現接觸者個案排除診斷或者接觸者發病早在 LTBI 治療前就已經有證據等問題。

依照文獻我們在經過 LTBI 治療的族群，理應進行族群中 INH 抗藥性比例的比較，而非僅針對活動性結核病人培養菌株的抗藥性比例進行比較。族群中抗藥性比例歸估方式參考美國 CDC 作法依照有進行抗藥性測試所見的抗藥比例 [26]，來回推那些沒有進行抗藥性測試但是有菌株的族群中的抗藥性個案分子，再依族群母數計算族群中推估之抗藥比例。接觸者是否治療，會因為指標是否有 INH 抗藥，而停止或甚至不開始 LTBI 治療，故分析時，若接觸者之指標病人曾有 INH 抗藥註記，則不納入比較。目標族群為 2008/4 至 2018/6 以前確診有接受 LTBI 治療的 LTBI 病人，對照則利用自 2008/4 至 2018/6 指標確診其接觸者沒有開始治療的 LTBI 者；進行年齡分層控制之分析，結果如表 3-1。兩族群的 INH 粗抗藥性是沒差異的 ($P=0.265$)，經過年齡層的控制，結果也沒有統計顯著的差異(Cochran-Mantel-Haenszel statistics, p value= 0.247)。

圖 3-1.指標確診到接觸者發病(半年)

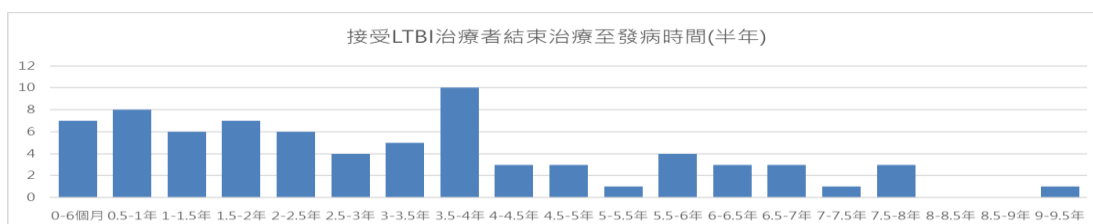


圖 3-2. 菌株取得、比對示意圖

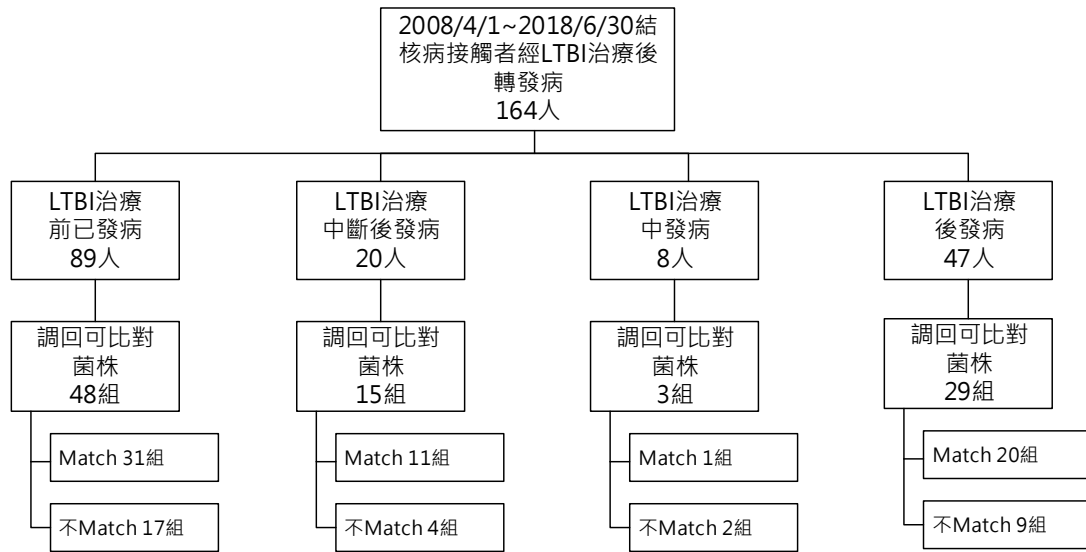


表 3-1. 2008/4-2018/6 接觸者執行 LTBI 評估，接受治療與未接受治療分年齡

層抗藥性比較

		執行LTBI評估為LTBI		發病率		發病且MTBC(有培養陽性)		發病且有藥敏測試		發病且INH抗藥		推估INH抗藥人數		
		N	%	n	%	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	p_value
Total	no LTBI treatment	19804		496	2.50	309	15.60	279	14.09	15	0.76	17	0.84	0.265
	Enter LTBI treatment	30196		154	0.51	100	3.31	101	3.34	15	0.50	15	0.49	
Controlling for age													0.247	
0-12	no LTBI treatment	3618		45	1.24	17	4.70	13	3.59	1	0.28	1	0.36	0.723
	Enter LTBI treatment	9551		37	0.39	24	2.51	24	2.51	3	0.31	3	0.31	
13-17	no LTBI treatment	785		35	4.46	23	29.30	18	22.93	1	1.27	1	1.63	0.844
	Enter LTBI treatment	1328		26	1.96	13	9.79	13	9.79	3	2.26	3	2.26	
18-29	no LTBI treatment	2325		75	3.23	48	20.65	42	18.06	2	0.86	2	0.98	0.762
	Enter LTBI treatment	2697		26	0.96	17	6.30	17	6.30	3	1.11	3	1.11	
30-64	no LTBI treatment	9656		211	2.19	117	12.12	114	11.81	6	0.62	6	0.64	0.181
	Enter LTBI treatment	13152		41	0.31	27	2.05	28	2.13	3	0.23	3	0.22	
65-79	no LTBI treatment	2195		54	2.46	43	19.59	39	17.77	3	1.37	3	1.51	0.341
	Enter LTBI treatment	2560		14	0.55	10	3.91	10	3.91	1	0.39	1	0.39	
>80	no LTBI treatment	1225		76	6.20	61	49.80	53	43.27	2	1.63	2	1.88	0.790
	Enter LTBI treatment	908		10	1.10	9	9.91	9	9.91	2	2.20	2	2.20	

註解
 1. 推估INH抗藥人數=培養陽性人數*培養陽性且有藥敏檢測比例*有藥敏檢測且INH抗藥
 2. P-value使用Fisher Exact Test 與Cochran-Mantel-Haenszel statistic for stratification analysis
 3. "per 1000"為個數/執行LTBI評估為LTBI個數*1000

在 164 位確診為結核病的接觸者中，其中 110 組指標和接觸者都有結核菌培養陽性報告，95 位指標和接觸者的菌株皆蒐集齊備能進行比對，蒐集成功率達 86% (表 3-2)。這 95 對蒐集回來的接觸者，男:女 = 63:32，<13 歲的個案為 20 人，13-17 歲為 11 人，18-29 歲為 16 人，30-64 歲為 29 人，65-79 歲為 10 人，80 歲以上為 9 人。接觸者轉個案與 LTBI 治療的時間關聯如下 (表 3-2): 48 個案治療前發病 (50.5%)，15 位因故未完成治療之後發病 (15.8%)，3 位治療中發病 (3.2%)，29 位治療結束後發病 (30.5%)，最常見的仍然還是在治療前已經發病。不論是治療與發病的前後時間點，透過菌株比對，整體來說，接觸者發病與指標菌株配對相同為 63 人(66.3%)，我們利用指標沒有 INH 抗藥，但接觸者的菌株有抗藥，提供因為治療新產生 INH 抗藥的估計，為 8 人 (8/63，12.7%)。

仔細來看，治療前已發病，但暴露 INH 藥物，新產生 INH 抗藥為 3 人 (3/31, 10%)；治療開始時未發病，但過程中發病總共 8 名，這類病人不容易培養出菌株但唯一有 match 的菌株，剛好是 INH 抗藥，也昭示了把活動性結核病當潛伏結核感染治療，或治療期間發病的病人，比較可能產生對治療藥物的抗藥性。倘若治療前沒有發病，治療期間亦無發病跡象，若因為其他原因停藥沒有完成，同樣有一位新增 INH 抗藥 (1/11, 9%)。但如果是治療完成後還發病，則產生 3 位 INH 抗藥病人，抗藥性約為 15%。

由於 3HP 從 2016 年 4 月正式啟用，故觀察到 2018 年 6 月 16 位發病個案

與使用 3HP 有關 (表 3-3) , 個案數甚少但可做初步分析 , 男:女 = 14: 2 , 18-29 歲為 3 人 , 30-64 歲為 12 人 , 80 歲以上 1 人 , 12 位個案治療前發病 , 1 位治療中發病 , 3 位治療結束後發病 , 故治療累積劑量從一個 dose 到 12 個 doses 不等。8 位個案治療前發病 , 暴露 3HP 較短 , 其中一位 59 歲男性個案為 INH 抗藥個案的接觸者 (表 3-4) , 誤給了 3HP 治療 , 一個 DOSE 後因為懷疑發病 , 故停藥 , 接觸者發病培養出來的結核桿菌 , 與指標不 matched , 為 INH 沒抗藥但 RMP 抗藥菌株 , 由於指標未明 , 僅服用過一個 DOSE , 其 RMP 抗藥與治療關係無法確認。另一位個案則是 82 歲男 , 與指標不 matched , 但治療 4 個 doses 後因副作用住院後查出 TB 故停藥 , 接觸者轉個案培養出 INH 抗藥但 RMP 沒抗藥的 TB 菌。完整治療後發病的三位 , 有兩位有菌株但一位 matched 一位不 matched , matched 的那位是一位 42 歲男性 , 是一名糖尿病病人 , 2014 年的 HbA1c 為 7.5。12 個 doses 完治後 (親眼目睹了 4 個 doses) 約 6 個月後 , 因為流感就醫照胸部 X 光片有新增的 LUL 鎖骨後的病灶 , 被培養出與指標 matched 的結核桿菌故診斷活動性結核病 , 但完全沒有產生新增抗藥。不 matched 的是 32 歲男性職場接觸者 , 治療 3HP 完成後滿一年發病 , 臨床為大量單側肋膜積水 , 應屬最近不知名的新暴露 , 沒有新的抗藥產生。沒菌株的是一位 64 歲的慢性腎病病友 , 完成 3HP 之後滿一年肺外結核發病 , 但除了病理和 AFS 陽性 , 切片沒有送 MTBC , 痰液亦沒有結核菌。結核病的診斷稍嫌薄弱 , 但也正在治療中。

表 3-2. 分年齡層 LTBI 治療前或 LTBI 治療中或中斷治療後發病或完成 LTBI 治療發病病人，菌株收案情形與抗藥狀況

接觸者在LTBI治療前即已發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	89		55	61.8	48	87.3	31	64.6	3	9.7	17	35.4	1	5.9
<13	20	22.5	10	50.0	8	80.0	7	87.5	0	0.0	1	12.5	0	0.0
13-17	17	19.1	8	47.1	7	87.5	5	71.4	2	40.0	2	28.6	0	0.0
18-29	16	18.0	9	56.3	7	77.8	4	57.1	0	0.0	3	42.9	0	0.0
30-64	25	28.1	19	76.0	17	89.5	12	70.6	1	8.3	5	29.4	1	20.0
65-79	6	6.7	4	66.7	4	100.0	2	50.0	0	0.0	2	50.0	0	0.0
>80	5	5.6	5	100.0	5	100.0	1	20.0	0	0.0	4	80.0	0	0.0
接觸者未完成LTBI治療之後發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	20		16	80.0	15	93.8	11	73.3	1	9.1	4	26.7	1	25.0
<13	8	9.0	8	100.0	7	87.5	5	71.4	1	20.0	2	28.6	0	0.0
13-17	2	2.2	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
18-29	3	3.4	3	100.0	3	100.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	-
30-64	4	4.5	2	50.0	2	100.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	-
65-79	2	2.2	2	100.0	2	100.0	1	50.0	0	0.0	1	50.0	1	100.0
>80	1	1.1	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-	1	100.0	0	0.0
接觸者在LTBI治療過程中發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	8		4	50.0	3	75.0	1	33.3	1	100.0	2	66.7	1	50.0
<13	2	2.2	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
13-17	1	1.1	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-	0	0.0	0	-
18-29	2	2.2	1	50.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-
30-64	1	1.1	1	100.0	0	0.0	0	-	0	-	1	-	0	0.0
65-79	1	1.1	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
>80	1	1.1	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-	1	100.0	1	100.0
接觸者在LTBI治療完成後發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	47		35	74.5	29	82.9	20	69.0	3	15.0	9	31.0	3	33.3
<13	11	12.4	9	81.8	5	55.6	5	100.0	2	40.0	0	0.0	0	-
13-17	7	7.9	4	57.1	4	100.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	-
18-29	7	7.9	7	100.0	5	71.4	4	80.0	1	25.0	1	20.0	1	100.0
30-64	14	15.7	9	64.3	9	100.0	4	44.4	0	0.0	5	55.6	1	20.0
65-79	5	5.6	4	80.0	4	100.0	3	75.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0
>80	3	3.4	2	66.7	2	100.0	0	0.0	0	-	2	100.0	1	50.0

表 3-3.使用速克伏進行 LTBI 治療發病人，菌株收案情形與抗藥狀況。

	發病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		新增RMP抗藥		菌株不match		INH抗藥		RMP抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	16		13	81.3	12	92	6	50.0	0	0.0	0	0	6	50.0	1	16.7	1	16.7
接觸者在LTBI治療前即已	12	75.0	10	83.3	9	90	5	55.6	0	0.0	0	0	4	44.4	0	0.0	1	25.0
接觸者在LTBI中斷後發病	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
接觸者在LTBI治療中即已	1	6.3	1	100.0	1	100	0	0.0	0	-	0	-	1	100.0	1	100.0	0	0.0
接觸者在LTBI治療完成後	3	18.8	2	66.7	2	100	1	50.0	0	0.0	0	0	1	50.0	0	0.0	0	0.0

表 3-4.使用速克伏進行 LTBI 治療發病人狀況。

txgroup	case	gender	age at contact	接觸者檢查的即時性 (指標確診 - X光)	LTBI治療的即時性 (建檔-開始治療)	TB at the beginning of LTBI tx	culture approved	dx by CT only	available for test matched	matched	指標INH抗藥	指標RMP抗藥	接觸者INH抗藥	接觸者RMP抗藥	親眼目睹的3HP DOSE	新增INH抗藥	新增RMP抗藥
治療前就已經是病人	1	M	59	24	105	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	Y	1	N	Y
治療前就已經是病人	2	M	23	139	104	Y	N	Y	N	-	N	N	-		4	N	N
治療前就已經是病人	3	M	48	0	98	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	3	N	N
治療前就已經是病人	4	M	34	5	682	Y	Y	N	N	-	N	N	N	N	2	N	N
治療完成後發病	5	M	43	15	277	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療前就已經是病人	6	M	47	23	15	Y	N	Y	N	-	N	N	-	-	12	N	N
治療前就已經是病人	7	M	21	29	126	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	1	N	N
治療前就已經是病人	8	F	51	9	92	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	1	N	N
治療過程中發病	9	M	82	46	51	N	Y	N	Y	N	N	N	Y(low level)	N	4	Y	N
治療前就已經是病人	10	M	27	28	68	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	1	N	N
治療前就已經是病人	11	M	59	62	0	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	9	N	N
治療前就已經是病人	12	M	48	(5)	0	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	2	N	N
治療完成後發病	13	M	64	(21)	58	N	N	N	N	-	N	N	-	-	12	N	N
治療前就已經是病人	14	M	63	44	82	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	15	M	32	22	113	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N
治療前就已經是病人	16	F	46	28	75	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N

目標四

對於結核病接觸者接受接觸者檢查是否已完成，開始潛伏結核感染治療的比率與使用處方種類，九成的院所已完成自動化介接，並即時顯示於 monitor 系統(系統介面與範例請參考圖 4-1~圖 4-3)。今年新增接觸者 X 光自動介接健保資料庫(圖 4-4)，使接觸者 X 光片結果的呈現更及時與正確。目前尚在建置的系統有，根據結核病接觸者發病的高危險因子，自動串聯健保資料庫，若有發現高風險之接觸者，則主動顯示於中央傳染病追蹤管理系統的接觸者頁面，讓公衛端可以快速的了解需要特別關注的接觸者，以提高防疫功效，此功能接近開發完成，尚於內部測試階段，預計於 108 年上線。

圖 4-1. Monitor 系統接觸者 X 光完成率頁面



圖 4-2. Monitor 系統接觸者 IGRA 陽性加入 LTBI 治療各處方頁面



圖 4-3. Monitor 系統 LTBI 治療完成率

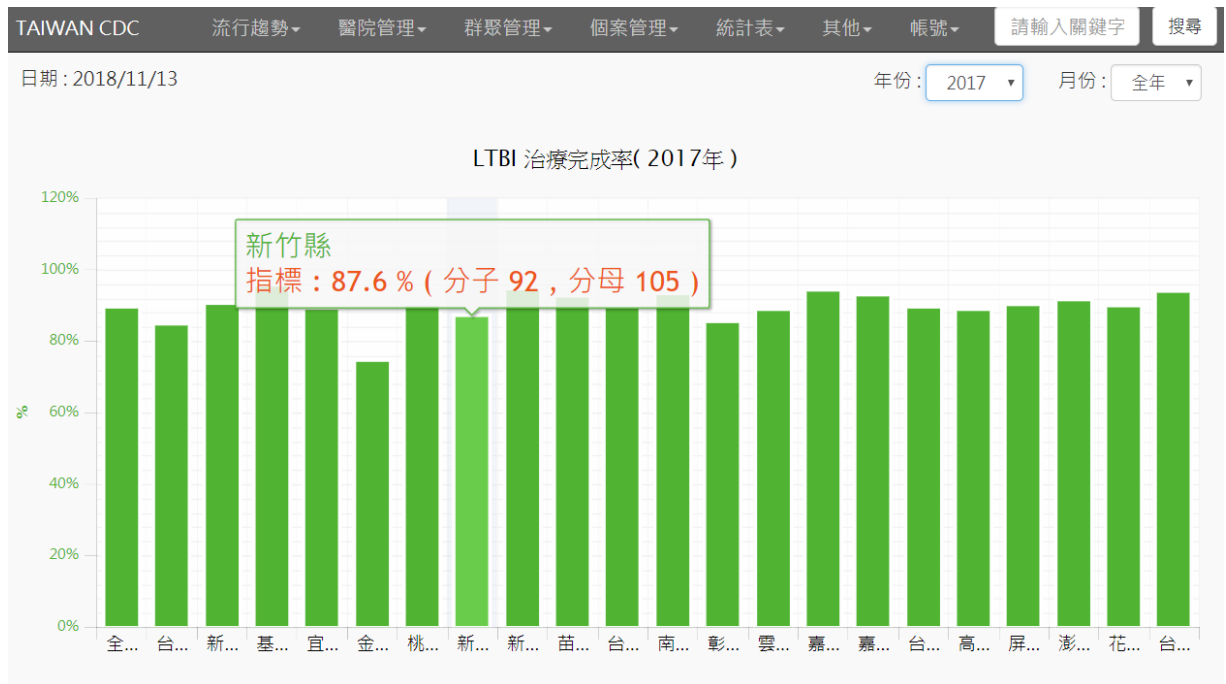


圖 4-4. 中央傳染病追蹤管理系統自動介接觸者 X 光結果頁面

【 IGRA 檢驗管理，手動新增一筆 IGRA 資料 】					
IGRA 結果 · 採檢日	陰性2018/7/4 上午 11:30:00	IGRA 檢驗值	QFT: Nil 0.06 TB antigen 0.05 Mitogen 10 T-SPOT:Nil	Panel A	Panel B Positive
【 胸部 X-ray 檢查紀錄，自動介接 】					
檢查日期	醫療機構名稱	檢查結果	異動日期	修改	
2018/09/18		異常D，無關結核病	2018/09/27	<input type="button" value="修改"/>	
【 長期追蹤資料 】					
第二次追蹤日期	2018/7/9 <input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第二次追蹤結果	異常，無關? <input type="button" value="選擇"/> > 防護溝(必) <input type="button" value="選擇"/>	第二次追蹤院所	1137050019 <input type="button" value="選擇"/>
第三次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第三次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第三次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第四次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第四次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第四次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第五次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第五次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第五次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第六次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第六次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第六次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第七次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第七次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第七次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第八次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第八次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第八次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第九次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第九次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第九次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
第十次追蹤日期	<input type="button" value="選擇"/> <input type="button" value="清除"/>	第十次追蹤結果	--- <input type="button" value="選擇"/>	第十次追蹤院所	<input type="button" value="選擇"/>
<input type="button" value="送出增修結果"/> <input type="button" value="清除資料"/> <input type="button" value="新增接觸者"/>					

討論

第二年的研究報告顯示，在台灣 2016 年起，進行 3HP 新的 LTBI 治療方式，經過疾病管制署主導之獲藥證前上市後藥物安全監測，同時觀察到與傳統治療 9H 相當的耐受性，及較 9H 優異、高達 87% 的治療完成率；經過一年以上的追蹤，完成 3HP 治療發病率為 0.09% 人年，與未接受治療發病率 1.61% 人年，顯示 3HP 治療提供 94% 的保護力，初步分析亦顯示治療效果與 9H 沒有統計上的差異；最後，抗藥性的監視，9H 世代沒有看到用藥或不用藥的族群有抗藥性統計顯著差異，就分子分型檢測後比較，極低的發病個案中，新增抗藥約 12.7%；3HP 世代尚未觀察到因治療產生的新增抗藥。依照計畫書規劃，治療效果的比較及抗藥監測，仍需第三年的資料較完整。由於台灣是僅次於美國，全球第一個以國家結核病計畫來推動 3HP 的國家，我們的資料陸續發表在期刊中，本計畫策略性的提供三個面向的監測，對潛伏結核感染治療的政策提供堅實的基石。

好的潛伏結核感染治療處方(Latent TB Infection, LTBI)，必須耐受性佳 (亦即副作用少)且越短越好，因為過去的研究顯示，同樣接受治療但若是療程越短則治療完成率會越高[38,43,44]。INH 是作用在結核分枝桿菌的細胞壁合成的抗生素，所以對正在分裂的細胞毒殺，是結核病史上用在 LTBI，研究最久的也幾乎等於是黃金標準的處方，一般來說使用 6-9 個月，台灣 2008 年剛開始推動兒童接觸者的 LTBI 治療處方，和後續於 2012 年增加了青年和青少年接觸者的治療，也都是以 9H 為主力[8,34]。Rifampin (簡稱 RMP)則是作用在阻止蛋白質的製造來毒殺結核分枝桿菌，優點是它同時對於活躍分裂的細胞跟已經冬眠的細胞都有效，換言之，更適合拿來治療 LTBI。單獨使用四個月的

RMP (4R) · 臨床耐受性和完成率相當好，但部份的專家擔憂抗藥性的衍生，在台灣除了兩個高品質但非大規模臨床試驗的研究外[37,45] · 2017 年起，開始用於 INH 抗藥的指標之接觸者[46]；搭配 INH 使用三個月(3HR) · 在歐洲也是常用的處方，在台灣目前還沒有大規模的使用經驗；或者使用 1970 年代就發現的 RMP 類的長效型 Rifapentine[17,47] · 如同本研究要探討 2016 年起，由結核病國家計畫 (National TB Program)推動的，搭配高劑量 900mg INH，一週一次一共 12 次的速克服 3HP · 3HP 在國外的經驗以美國最多[17,48,49] · 也因為都治的成本下降，被認為最經濟有效[50] · 從 2011 年由美國 CDC 推薦為 12 歲以上的 LTBI 處方之後[23] · 在美國已經有超過六年的經驗 · 而在其他國家 · 台灣終於也在 2017 年中 · 核給了藥證 · 使台灣成為 Rifapentine 第二個拿到藥證的國家[51] · 過去兩年 · 巴基斯坦和馬歇爾群島都在沒有藥證的情況下 · 推動了大規模的以 3HP 為主要處方的 LTBI 治療計畫 · 但目前並沒有更多的文獻探討不同人種 · 該藥嚴重副作用監測的報告 [52,53] ·

既然由 NTP 來執行 3HP 的推廣 · 監測處方的接受度、耐受性和副作用 · 是必然的 · 今年是三年計畫中的第二年 · 累計治療的比例顯示 · 18-65 歲的病人中 · 超過 7 成選擇 3HP 處方 · 與 9H 相比 · 在追蹤足夠時間之後 · 3HP 的不良反應的風險顯著高於 9H [9.7% vs. 8.3%] · 但使用 3HP 治療的病人因任何理由永久停藥的風險 · 顯著地比傳統 9H 治療來得低 [12.6% vs. 17.2%] · 使用 3HP 者的治療完成率顯著較高 [87.5% vs. 82.8%] · 3HP 因副作用永久停藥比我們在研究介紹中提及的美國臨床試驗來得高出許多 [22] · 但病人比較願意接受短期處方 · 造就了治療完成率逼近 9 成 · 台灣有一些本土的

研究在進行中，一方面是想要了解台灣人服藥後的血中濃度和藥物動力學與臨床試驗的差異在哪裡[54]，是否因為濃度偏高導致不良反應偏高？還是因為台灣人在代謝的基因上有一些單核苷酸多型性的盛行率差異[55]，造成藥物副作用偏高？目前在高負擔國家，已有愛滋病人臨床試驗提供證據顯示，使用一天一次的正常劑量 INH 300mg 與 Rifapentine 450-600mg 一個月(1HP)與 9H 有類似的效果，且副作用可以耐受[56]。與 4R 一樣，都是未來很有潛力的治療方式。

此次分析 3HP 副作用的 10077 人，第一名導致永久停藥的副作用仍然是類流感症狀的發燒 (3.5%)，第二名則是癢疹、頭暈及嘔吐(表 1-7)。9H 最重要的是肝炎 (4.5%)，第二名也是癢疹。3HP 治療相關的肝炎發生率約為 0.9%，3HP 發生 GPT 達正常值 5 倍以上嚴重肝炎比率顯著低於 9H [0.6% vs. 2.2%, $P < 0.001$]，3HP 因相關肝炎住院發生率為 0.03%；若包含非因肝炎住院(如因類流感住院)而實際觀察與 3HP 有關之肝炎，其發生率 0.09%。減少了許多肝毒性，這是過去在成人使用 9H 時，最常碰到的永久中斷原因[21]，也讓肝功能監測的負擔比較輕，以上的發現與美國在公共衛生大量推廣的所觀察到的情況類似 [22,49]。本研究中，類流感症狀永久停藥後，有 44%的人使用 9H 再試藥，結果一半的人沒有辦法忍受 INH，這意味著可能有一半對 3HP 類流感症狀無法耐受的個案，使用 9H 有機會成功完成治療。這是過去沒有報告過的。針對之前 Sterling 等人觀察到對 3HP 處方過敏 (hypersensitivity) 等嚴重不良反應[22]，在研究中有特別監測。造成永久停藥的過敏發生的比例為 0.2%，且 7 成發生在三個劑量之內。這類病人雖沒有造成生命危險，但對民眾和醫師的心理負擔相對大，20 位病人中僅有 4 位用

9H 試藥，有 50%無法耐受 INH，與類流感症狀類似，本質皆為一種藥物過敏的狀況，只是程度問題。當永久停藥的原因是過敏，往往是一次比一次嚴重，且少部分的病人會因為心跳過速仍無法維持血壓，產生頭暈和無法站立或喘的情況。為此疾病管制署已於今年年初將民眾服藥衛教單張更新，讓服用 3HP 的民眾都可以拿到，若有過敏的症狀，如何反應才能保安全無虞 (附件一)。這種嚴重的程度在過去兩篇台灣的研究[57,58]，僅有一篇樣本數足夠並觀察到系統性藥物反應，但無法回答過敏是針對 rifapentine 或是 INH，我們的研究可能可以有機會提供相關的數據。3HP 特有的暈厥、貧血或者黃疸等預期會有的稀有副作用[22]，我們將於第三年樣本數足夠時分析，並會再針對肝炎進行性別年齡的分層分析。

觀察造成永久停藥不良反應的危險因子多變相分析顯示，年齡越大，女性，以及指標是否來自高風險地區，皆可能是不良反應而永久停藥的危險因子，前兩者在台大團隊發表在 Tuberculosis 的文獻有類似的發現 [58]，我們更具體地計算出，即使調整了年齡及其它變項，女性相對於男性，約增加 29%不良反應而永久停藥的風險。至於指標是否來自高風險地區，常常意味著接觸者亦來自山地鄉，增加 66%不良反應而永久停藥的風險，是值得深入探討的議題。在接觸者發病可能危險因子的相關分析，提供了 LTBI 未完成治療顯著地與發病的風險高度相關達 15 倍以上；治療院所是否照顧超過百人的規模曾經是 9H 時代病人因為副作用永久停藥的因素，但此次分析發現，在 3HP 治療佔 7 成以上的世代，並沒有顯著的差異，可能 3HP 的治療時點短，經驗的差異已經不在顯著。我們在效益評估的部分，也進行發病的危險因子分析，除了 LTBI 未完成治療顯著地

與發病的風險高度相關達 15 倍以上之外，接觸者性別為男性，接觸者與指標個案為共同居住等因子，亦與發病有顯著的關聯性。但我們知道不論是治療中因為藥物交互作用產生副作用而永久停藥，或者是治療後發病，都可能與接受 LTBI 治療當下以及未來的免疫力甚至共病有關係。倘若治療時因為其他藥物受到影響，導致其他共病治療不佳，病人的感受就是一種副作用，將導致停藥；如果病人有腎臟疾病完成治療的比例偏低，已經在台灣的研究發現[59]；而免疫力在未來低下，也影響到治療的療效和未來發病的機會，後者在愛滋病人的研究是非常明顯的[60]。受限於資料取得，恐低估了接觸者以及其他共病對於本身免疫的影響，預計於下個年度的計畫，也就是第三年，嘗試連結健保資料庫，將相關共病危險因子加入討論。

使用 9H 治療的世代，造成 INH 抗藥的比率，跟沒有治療的那群，結果類似，這也跟美國 CDC 當年的結論一樣[26]，LTBI 治療並不會顯著增加族群抗藥的風險。在治療過程中難免會遇到 LTBI 處方前沒有辦法完全排除活動性結核的狀況；也有遇到 X 光片很清楚，但是留了三套痰培養後，長出結核分枝桿菌確診。我們知道結核病的發病過程，從感染，潛伏到發病，其實是一個過程，有人時間短暫有人時間漫長至數年，如圖 5-1 所示[61]，這類病人如果不是因為要接受 LTBI 篩檢治療，也不可能早期找出病灶，所以結論還是有利於疾病傳播的控制的，診斷的誤差是可以接受的。

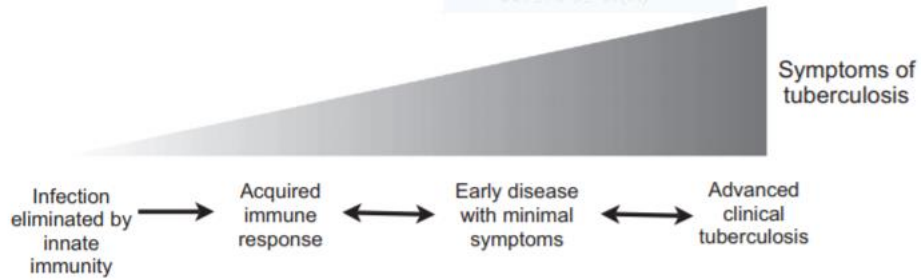


Figure 1. The spectrum from latent tuberculosis infection to disease.

此外，透過對經過治療後發病的接觸者及其指標的菌株收集，才比較能夠分辨到底是治療之前就已經發病，亦或是治療之後失敗以及再被環境中其他菌株傳染，可以進一步提供未來對治療處方的 EFFECTIVENESS 的分析。這個部分也容我們繼續監測，以回應臨床端對於抗藥性產生的疑慮。

陸、計畫重要研究成果及具體建議

一、結論及建議

- 使用速克伏的個案導致永久停藥的不良反應發生率 (6.6%)與使用 isoniazid 個案無差別；肝炎發生率僅 0.9%，相較於同時間區間內選擇 isoniazid 個案肝炎發生率 4.5%，有顯著的差別。
- 因使用速克伏而產生嚴重不良反應者的機率為 0.8%，多為發燒(53%)，其次為過敏(24%)與肝炎(11%)。
- 接觸者追蹤至少一年，初步的發病率比較，速克伏相較於未進行治療者提供的保護力達 87%；經過病歷比對排除掉治療前已發病個案，保護力可高達 94%；速克伏與 isoniazid 的保護力則沒有顯著差異。
- 接觸者進行潛伏結核感染治療所產生的新增抗藥結核與未治療組並無顯著差異。

二、計畫重要研究成果及具體建議

(一)、計畫之新發現或新發明

- Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Sheng-Nung Kao, Su-Hua Huang, Yeng-Fang Huang. Surveillance of Severe Adverse Events on Once-Weekly Rifapentine plus High-Dose Isoniazid for Latent

Tuberculosis Infection Treatment in Taiwan, 2016. (Poster discussion at 48th IUATLD, Gradalajara, Mexico, 20171013).

- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability Report on Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid among Child Contacts in Taiwan. (Oral presentation at 2017 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20171118).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability for Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid in Taiwan. (Poster at International Congress of Chemotherapy and Infection, ICC, Taipei, Taiwan, 20171124-27).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Wen-Wen Chen, Chia-Chi Lee, Yen-Fang Huang. Pharmacovigilance for Public Health Utility - Safety Monitoring of New Regimen for Latent Tuberculosis Infection Treatment. (Oral presentation at 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2018, Taipei, Taiwan, 20181129-20181202).

(二)、 計畫對民眾宣導之成果

- 短程潛伏結核感染治療，2016年起多一種處方速克服，讓大家選擇。

- 為了大家安全有效的使用，政府會監測使用期間，較稀有但可能與服用速克服處方相關的嚴重不良反應，以確保民眾的健康，由研究計畫已知速克伏較isoniazid 肝炎發生率為低，民眾不需過度擔心。
- 當永久停藥的原因是過敏，往往是一次比一次嚴重，且少部分的病人會因為心跳過速仍無法維持血壓，產生頭暈和無法站立或喘的情況。為此疾病管制署已於今年年初將民眾服藥衛教單張更新，提醒個案換姿勢要「慢慢換，扶著換」，讓服用 3HP 的民眾都可以拿到，若有過敏的症狀，如何反應才能保安全無虞

(三)、 計畫對醫藥衛生具體的建議

- 由沒有開始治療的 1719 位 LTBI 患者提供的理由可知，43%是拒絕開始，15%表示是醫師說不需要的，13% 因為指標有 INH 抗藥，建議將系統的下拉式選單增列 1. 擔心副作用; 2. 交通太遠或看診不方便; 3. 需要都治很麻煩不合理。並且依照可能的出現頻率來當下拉式選單之優先順序 (例如: 拒絕要放最後)。
- 中斷最大的原因還是副作用無法忍受，速克服的整體副作用比 9H 少，且以發燒為主，罕見個案產生過敏現象，所以在藥局發出藥物時，同時提供病人 medication guide, 介紹應對副作用的實際作為。
- 罕見的副作用例如暈厥，目前嚴重副作用中，僅有一名判定與 3HP 有關，將持續監控，並已經將相關知識增列於 medication guide 之中。

柒、參考文獻

1. 衛生福利部, 我國加入 WHO2035 消除結核第一期計畫, 2015 年 5 月
2. 衛生福利部疾病管制署,臺灣潛伏結核感染 (LTBI) 治療執行計畫, 2014 年 8 月
3. Chan PC, Chiou MY, Wang KF, Yang CH, Fang CT. Engaging all TB care providers to implement isoniazid preventive therapy nationwide. Int J Tuberc Lung Dis.2011;11:S295-6. (Poser discussion at 42st IUATLD, Lille, 20111029)
4. World Health Organization. New action plan lays the foundation for tuberculosis elimination.
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_20101013/en/index.html
5. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
6. 衛生福利部疾病管制署,105 年潛伏結核感染治療政策說明,2016 年 6 月

7. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Suppl.):S221-47.
8. 衛生福利部疾病管制署,結核病診治指引第五版, 2013 年 8 月
9. Tsai CF, Shiao MY, Chang YH, Wang YL, Huang TL, Liaw YC, Tsao SM, Yang TP, Yang SC, Lin DB. Trends of mycobacterial clinical isolates in Taiwan. *Transactions of the Royal of Tropical Medicine and Hygiene*.2011;105:148-52.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175–201.
11. Chan PC, Huang YH, Lu MJ, Lee PH, Hsu CB, Wang KF, Chen CH. Evaluation of different cutoff points for QuantiFERON®-TB Gold In-Tube among tuberculosis contacts. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48(2): S28.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010. *MMWR*.2010;59.
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5905.pdf>

13. 陳盟勳, 現行潛伏性結核病感染的檢驗方法 : QuantiFERON 以及 T-SPOT 之差異, 衛生福利部胸腔病院衛教宣導海報, 2010 年 11 月

<http://www.ccd.mohw.gov.tw/public/knowledge/15771ea87f49487ec03d3b62076f5e75.pdf>
14. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. The Effectiveness of Isoniazid Preventive Therapy in Adolescent and Adult TB Contacts - a population study (Poster discussion at 44th IUATLD, Barcelona, Spain, 20141101).
15. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Factors for TB among Adolescent and Young Adult Contacts. (Oral presentation at 2014 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20141109)
16. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Predictors for Developing Tuberculosis among Adult Tuberculosis Contacts. (Poster discussion at 46th IUATLD, Capetown, South Africa, 20151205).
17. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M,

- Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
18. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
 19. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560–564.
 20. Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in an hyperendemic area: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 796–800.
 21. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Ping-hui Lee, Min-Ju Lu, Mei-Yu Chiou, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Adverse events and hepatotoxicity leading to permanent discontinuation of isoniazid preventive therapy. (Oral presentation at 2014 Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20140322).
 22. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME. Flu-like and other systemic drug reactions

- among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(4):527-3.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2011. *MMWR.*2011;60.
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>
24. 行政院衛生福利部疾病管制署, 速克伏處方使用臨床建議 2016 年 6 月
25. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970;17:28–106.
26. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):744-51. Review
27. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don' t know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
28. Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New drugs for the treatment of tuberculosis:

- needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 2:S241-9.
29. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the host: consequences for vaccine development. *APMIS* 2009;117:440-57.
30. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, Grant AD. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS.* 2010 Apr 24;24(7):1051-5.
31. Yang CY, Jou R, Chuang PC, Chang JT, Lee JJ, Huang RM. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a family proved by genotyping. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(10):808-14.
32. Rieder HL, Chonde MT, Myking H, Urbaniczik R, Laszlo A, Kim SJ, et al. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, role and operation in a low-income country. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1998.
33. Idem. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.

34. Snider DE Jr. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988;137:2-4.
35. Chan PC, Shinn-Fornng Peng S, Chiou MY, Ling DL, Chang LY, Wang KF, Fang CT, Huang LM. Risk for tuberculosis in child contacts. Development and validation of a predictive score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):203-13.
36. 衛生福利部疾病管制署, 結核病接觸者潛伏感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估計畫, 2015 年 12 月
37. Francis F. Fountain, Elizabeth Tolley, Cary R. Chrisman and Timothy H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2005;128:116-123.
38. Chan PC, Yang CH, Chang LY, Wang KF, Lu BY, Lu CY, Shao PL, Hsueh PR, Fang CT, Huang LM. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 May;16(5):633-8.
39. Fernández-Villar A, Sopeña B, Vázquez R, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2003;36: 293–298.

40. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1374-1381.
41. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT tuberculosis study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 527–535.2.
42. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(11):1269-1278.
43. Anonymous. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60(4):555-64.
44. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Aug 15;170(4):445-9.

45. Wang JY, Shu CC, Lee CH, Yu CJ, Lee LN, Yang PC. Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *J Infect* 2012 Mar;64(3):291-8.
46. 疾病管制署, 結核病防治工作手冊, 2017 年 11 月
[http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=beac9c103df952c4
&nowtreeid=37e21e0a5dcdb27c](http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=37e21e0a5dcdb27c)
47. Birmingham AT, Coleman AJ, Orme ML, Park BK, Pearson NJ, Short AH, Southgate PJ. Antibacterial activity in serum and urine following oral administration in man of DL473 (a cyclopentyl derivative of rifampicin) [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol* 1978 Nov;6(5):455P-456P.
48. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015 Mar;169(3):247-55.
49. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New

- York City Health Department Clinics. Clin Infect Dis 2016 Jan 1;62(1):53-59.
50. Shepardson D, MacKenzie WR. Update on cost-effectiveness of a 12-dose regimen for latent tuberculous infection at new rifapentine prices. Int J Tuberc Lung Dis 2014 Jun;18(6):751.
51. 台灣賽諾菲公司, 賽諾菲潛伏結核感染短程處方 rifapentine 取得台灣衛生福利部上市許可
<http://www.sanofi.com.tw/l/tw/zh/layout.jsp?scat=3B1F40D3-3D93-420F-A228-C39419E9C3D8>
52. R Brostrom, G Dugan, J Hill, Z Zachraias, C Rodriguez, A Largen, M Konelios-Langinlur. TB & leprosy free Majuro: early findings of a mass TB and leprosy screening and treatment program in the Marshall Islands. Union 2018 Hague, Netherlands 49th.
53. <https://businessmirror.com.ph/address-latent-tb-infection-solve-a-resilient-disease/>
54. J-Y Wang, Y-W Huang, L-Y Chang. Toward safe and reachable preventive therapy for latent tuberculosis infection: a multicentre randomised controlled trial in Taiwan. Union 2018 Hague, Netherlands 49th.

55. Y-W Huang, S-F Yang, W-C Huang, W-T Yang. Evaluation and follow-up of the cause of adverse events with latent tuberculosis treatment by single nucleotide polymorphism. Union 2018 Hague, Netherlands 49th.
56. Susan Swindells, Ritesh Ramchandani, Amita Gupta, Constance A. Benson, Jorge T. Leon-Cruz, Ayotunde Omoz-Oarhe, Marc Antoine Jean Juste, Javier R. Lama, Javier A. Valencia, Sharlaa Badal-Faesen, Laura E. Moran, Courtney V. Fletcher, Eric Nuermberger, Richard E. Chaisson. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB in people with HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Boston, Massachusetts, 2018.
57. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, Tsao TC, Tsao SM. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine*. 2016 Aug;95(34):e4126.
58. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, Ruan SY, Wang JY, Wang JT. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis*. 2018 Jul;111:121-126.
59. Lin SY, Chiu YW, Lu PL, Hwang SJ, Chen TC, Hsieh MH, Chen YH. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection in

hemodialysispatients: High rates of adverse events. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018 Jun 2.pii: S1684-1182(18)30153-1

60. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD Jr, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Oct 28;356(9240):1470-4.
61. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis* 2017 Mar;56:68-76.

潛伏結核感染(LTBI)的 12 個劑量療程-速克伏短程治療處方用藥須知

! 使用速克伏短程治療處方者請務必加入「都治計畫」，由關懷員關懷服下每個劑量！

您已經被診斷出潛伏結核感染

您已經被檢驗出體內有結核菌但還沒有發病，目前不會傳染他人；但如果沒有接受治療，一旦自身免疫力降低時，就可能發病而且傳染給他人。

接受潛伏結核感染治療可以消滅您體內的結核菌，預防未來發病，是您最好的選擇。

什麼是「速克伏」短程治療處方？

「速克伏」短程治療處方(下稱速克伏)指的是---
您每週服用一次 rifapentine 和 isoniazid 二種藥物，共服藥 12 週就可以完成治療的一種短程療法。
未滿 2 歲的兒童、懷孕婦女或計畫於治療期間懷孕的婦女，建議使用其他處方。

使用「速克伏」短程治療處方要配合什麼？

「速克伏」是疾病管制署公費提供的藥物，所以必須接受衛生單位關懷員親自或視訊關懷服藥。您從醫院領藥回家後，先不要自行服用，請主動與開立接觸者檢查轉介單給您之衛生單位聯繫，衛生所關懷員會收回藥物並與您討論排定後續服藥時間。每次送藥時會觀察您服藥後是否有不舒服，以確保您安全的完成治療。

若您有服用任何其他藥物(包括避孕藥)，應告訴您的醫師。速克伏處方可能會對某些藥物造成干擾，因此讓您的醫師知道您正在服用的藥物是很重要的。若您因其他疾病同時服用藥物，請務必告知該醫師，您正在接受「速克伏」短程治療處方。

Rifapentine



Isoniazid

保護您的家人及朋友免於
感染結核病 - 您應完成潛
伏結核感染治療療程！

服用速克伏的注意事項

可能的副作用

部分服藥者可能會有下列不舒服，程度不會影響日常生活，多喝水多休息，服藥後數小時應可改善。但不舒服若持續超過 2 天，請與都治關懷員連繫，讓衛生所護理師及醫師協助您。

- 頭暈、頭痛
- 食慾不佳，或沒有食慾
- 胃不舒服、噁心或嘔吐
- 肌肉痠痛
- 無力、疲倦
- 發燒或畏寒
- 皮膚或眼白變黃
- 皮疹或搔癢
- 臉紅及寒顫
- 手腳刺痛或麻木

飲酒

服用本處方期間，每日飲酒會增加肝臟受損的風險，建議治療期間不要飲酒。

女性

- 本處方會干擾荷爾蒙避孕法(包括避孕丸、避孕環及針劑)。治療期間建議使用保險套或子宮內避孕器等方式避孕。
- 若您已經懷孕或疑似懷孕，請立刻通知您的醫師或公衛護士。

其他要注意事項

- 服藥後若有頭暈現象，換姿勢(如：平躺到坐起來，或由坐而起身)請採取「慢慢換、扶著換」，以避免因不適而導致跌倒。
- Rifapentine 可能會使您的尿液、唾液、眼淚或汗水變成橘紅色，這是正常現象，為了避免在治療期間被永久染色：請勿配戴非日拋隱形眼鏡、若您有配戴假牙，儘可能在不需要使用時把假牙取出。

過敏反應

雖然發生機會很低，但如果您在療程中發現下列症狀：在每次服藥後都發生，如：呼吸喘、胸悶、冒冷汗、劇烈腹痛及嘔吐，且不適的時間逐漸縮短，或症狀持續時間逐漸延長，或覺得快要暈倒，您可能出現過敏反應，請立即向關懷員或衛生所護理師反映。



若您出現急性過敏反應，請立即回到原就診醫院並與您的醫師聯絡；如果對於治療潛伏結核感染有任何疑問，亦請諮詢您的醫師或撥打 1922。

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-123116

計畫名稱：速克伏全都治:副作用，介入成效及抗藥性產生評估。

一、審查意見

1. 研究內容豐富且完整，實屬不易。
2. 年齡宜說明分組原則。
3. 個案報告建議可先投稿發表。
4. 未來健保資料分析建議進行共線性診斷，協助釐清慢性病之間的相關性。

二、審查結果

平均分數 87 分，逕予通過。

三、審查回覆

感謝委員建議，連結健保資料庫等相關分析預計於下一年度的報告中呈現。