

計畫編號：MOHW109-CDC-C-315-112104

衛生福利部疾病管制署 109 年度科技研究發展計畫

**抗藥指標及共病接觸者之潛伏結核感
染介入措施
109 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、羅秀雲、馮琦芳

廖淑君、朱柏威、黃佑捷

執行期間：109 年 1 月 1 日至 109 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*

目錄

壹、 摘要	4
貳、 前言	9
參、 材料與方法.....	19
3.1 研究設計	19
3.2 資料收集.....	19
3.3 分析方法	23
3.4 樣本數估計.....	24
3.5 分析重點	26
肆、 結果	27
4.1 目標一 不良反應監測與比較.....	27
4.2 目標二 發病比率與發病風險.....	38
4.3 目標三 潛伏結核感染治療產生抗藥個案監測.....	43
4.4 討論	47
伍、 計畫重要研究成果及具體建議	52
5.1 結論及建議.....	52
5.2 計畫重要研究成果及具體建議	53
5.2.1 計畫之新發現或新發明	53
5.2.2 計畫對民眾宣導之成果	53

5.2.3 計畫對醫藥衛生具體的建議.....	54
陸、參考文獻.....	55
柒、附件一.....	70

壹、 摘要

臺灣從 2016 年開始推動加入 WHO 2035 結核病消除計畫，朝向每十萬人口僅 10 名個案發生率的全球目標邁進。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策略。2016 年除了提供速克伏(3HP)縮短治療時間，針對 isoniazid 抗藥個案之接觸者提供四個月 rifampin 處方(4R)，擴大潛伏結核感染治療適用對象。該 4R 處方相關的肝炎，在國內外的臨床試驗資料，顯示較九個月的每日一次 isoniazid (9H)來得低，但鮮少與 3HP 比較。2019 年針對具有免疫相關共病的接觸者，只要是培養陽性即使是塗片陰性，也開始提供潛伏感染篩檢暨治療，再一次擴大潛伏結核感染治療適用對象。

本計畫分成兩年針對三個目標進行。第一，2016 年起，凡接受 4R 為潛伏結核感染治療的個案，因不良反應永久中斷治療，較 3HP 使用者顯著較低[6.8% vs. 10.1%, $P < 0.001$]，肝炎發生風險則無顯著差異[0.7% vs. 1.0%, $P = 0.301$]。使用 4R 常見的不良反應，以皮疹/癢(28%)、嘔吐(16%)、頭暈(15%)、噁心(13%)較為常見。自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF alpha blockers、慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，皆較無上述共病之接觸者有更高的風險，發生不良反應。第二，以 2016 至 2019 年，INH 抗藥指標的潛伏結核感染接觸者，若使用 4R 與沒有開始治療，在追蹤一年便已經有統計上的顯著差異的保護力，86%(41%-97%，log rank test $p < 0.001$)。第三，2008/04/1~2020/06/30 期間，共有 259 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。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 57%。那些基因型比對不同的配對，追蹤「治療完成後還發病」者，INH 新增的抗藥達到 32%，在治療中斷後發病也達到 25%。速克伏使用後的 19948 人，觀察到 43 位發病，發生 INH 或 RMP 抗藥風險各為 0.01%，且皆為配對不成功菌株。目前觀察到一名 4R 使用者因不良反應而停藥後轉個案，但未新增抗藥性。我們將在第二年完成所有的計畫目標。

關鍵詞：rifampin、抗藥性、4R、共病

In 2016, Taiwan launched “End TB for 2035” project to achieve the global target of a TB incidence of 10/100,000 person-year. Providing latent TB infection (LTBI) screening and treatment has become one of the most important strategies for End TB. In 2016, the Taiwan CDC not only introduced once weekly 3HP regimen (comprised of 3-month weekly isoniazid + rifapentine) to shorten the course of treatment, but also provided a 4-month daily rifampin regimen (4R) to contacts who had an index with isoniazid-resistance to extend the benefits of LTBI treatment as broadly as possible. Hepatitis related to 4R has been shown to occur less frequently amongst those who received 9-month daily isoniazid (9H). Few studies have compared 4R to 3HP. Contacts with comorbidities of culture proved TB index patients have been provided LTBI diagnosis and treatment since 2019, irrespective of smear results, thus expanding populations who could benefit from LTBI treatment.

This project had 3 targets and would be completed within 2 years. First, 4R patients (from 2016 to the present) had lower probability to suffer from permanent discontinuation of treatment due to adverse reactions, compared to those receiving 3HP [6.8% vs. 10.1%, $P < 0.001$]. No statistic difference between the two groups as to hepatotoxicity [0.7% vs. 1.0%,

P=0.301]. Four leading adverse reactions included skin rash/itching (28%), vomiting (16%), headache (15%) and nausea (13%). For 4R patients with comorbidities including autoimmune diseases with TNF alpha blockers, chronic liver diseases, chronic renal failure with regular dialysis, steroid users, had increasing risk to discontinue treatment permanently. Second, after only one year of follow-up, for LTBI contacts of index patients with isoniazid resistance, who received 4R during 2016 to 2019, had 86% (41-97%, log rank test $p < 0.001$) protection from developing active tuberculosis compared to those not receiving any treatment. Third, 259 contacts starting LTBI treatment between April 1st, 2008 and March 31st, 2021, subsequently were diagnosed to have active TB. The concordance genotyping of mycobacterium strains was identified in 57% of pairs of index and contact. For those unmatched pairs, INH resistance could be up to 32% for those LTBI contacts who later developed active tuberculosis after completion of LTBI treatment and 25% for those who later developed diseases after interruption of LTBI treatment. Among 19948 3HP patients, 43 was found to develop TB. Drug resistance rates of INH and RMP were 0.01%, respectively and these resistant strains were all unmatched with the strains of their index patients. Up to now, only one 4R patient, who

permanently discontinued treatment due to adverse reaction, developed active TB and no drug resistance was found for this patient. We' ll complete all project targets before the end of second year.

keywords : rifampin, drug resistance, 4R · comorbidities

貳、 前言

臺灣從 2016 年開始推動「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 [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]。世界衛生組織的高階衛生部長會議於 2018 年 9 月於紐約的聯合國大會宣示了消除結核病的決心之後，預防結核發病，成為最重要策略之一 [3]。在會後也擬定了 7 個目標，在 2022 年由世界衛生組織召開追蹤會議，其中有關預防的部分，預計 2022 年底前全球要多提供 3000 萬人次的潛伏結核感染治療。台灣在 2018 年國人結核病新案的發生率已經從 2005 年的每 10 萬人口 72 人降至 39 人 [4]，結核病高危險群的潛伏感染治療人次，在 2018 年一舉突破 9000 人，並超過該年通報確診的結核病新案個數，視為結核病控制的黃金交叉年。

我國對確診為結核病病患之接觸者，有以下政策。首先，於 2007 年 9 月開始用公務預算提供接觸者至醫療院所檢查及諮詢的部分負擔費用，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小於 13 歲以下的接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付部分負擔費用外，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 [5]。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 [6]，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]。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]，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 [8]；另針對 isoniazid 抗藥個案之接觸者提供四個月 rifampin 處方(4R)，擴大潛伏結核感染治療適用對象。過去「潛伏結核感染全都治計畫」的 13 歲以上接觸者都匡列自高傳染力指標個案 (痰塗片陽性且培養鑑定出結核桿菌)，2019 年針對家戶內接觸者或具有免疫相關共病的接觸者，即使源自於中傳染力指標個案(痰塗片陰性但培養鑑定出結核桿菌)，也開始提供潛伏感染篩檢暨治療，再一次擴大潛伏結核感染治療適用對象。具有免疫相關共病指的是「13 歲(含)以上患有慢性病(如：糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)接觸者」，為此波潛伏結核感染檢驗及治療對象。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，就連論潛伏結核感染治療了。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，最重要的目標，是推動結核病患之愛滋病患者或小於五歲之家戶內接觸者之預防性 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 [9]。2015 年 WHO 出版的潛伏結核感染指引指出，在發生率小於每 10 萬人口 100 的國家，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 [6]。2018 年 WHO 更新潛伏結核感染指引 [10]，不再局限於 2015 年指引的對象，對結核病高發生國家，建議為了達成全球 2050 年根除結核，對於非愛滋感染者的全年齡家戶接觸者，若指標個案為細菌學確認的肺結核病人，在臨床(有或沒有胸部 x 光)排除活動性肺結核之後，都建議應該加強接觸者進行潛伏感染治療診斷與治療，並建議要加強三件事情：副作用的監測，促進治療的藥物順從性與完成率，以及在國家計畫的管理、監測及評估下推展。台灣已經在 2016 年針對痰塗片陽性且培養細菌學確診的肺結核病病人，拓展至全年齡層接觸者的 LTBI 診斷與治療，又在 2019 年新增具有共病的中傳染性指標個案的接觸者，進行潛伏感

染治療診斷與治療，且一率提供都治計畫並以個案管理的方式進行副作用的監測。

本計畫依國內「潛伏結核感染全都治計畫」，以接觸者為主要評估對象，但只要是有服用到公費提供的潛伏感染治療藥物的其他高風險個案，都會被囊括在我們追蹤藥物副作用的對象，一併進行監測。

目前廣泛被運用來診斷潛伏結核感染的方法，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，可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌帶來的偽陽性 [11]，這類檢驗工具雖然隨著時間有一些新一代產品問世，但嚴格地來說，尚未有創新到符合我們對數年內容易發病的潛伏感染診斷工具問世。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 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 [6]。然而臺灣環境中非典型結核桿菌近年來日趨增加 [12]，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 [11,13]。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，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%的接觸者因為 TST 的偽陽性而執行潛伏感染治療，且追蹤兩年單陽性接觸者無人發病 [14]。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 [15,16]，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。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起不良反應，是推動相關工作最在意的部分。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 [21]。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 [22]。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% [23]。在過去以九個月 isoniazid (以下簡稱 9H) 為單一選擇處方的年代，累積不少珍貴的數據。本署於 2013 年至 2015 年執行之研究發現，在 28,352 位進行 LTBI 治療的病人，共有 501 筆不良反應，肝炎及符合美國胸腔暨重症醫學會 (The American Thoracic Society, ATS) 標準的嚴重肝炎 (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，則<10 歲的發生率為 1%。20 歲達 1%，30 歲以上達 2-3% [24]，這個肝炎發生率高於歐美，嚴重肝炎在中高齡人口，仍然是一種威脅；且治療開始比率僅有 56%，超過 85 歲的更是只有 41% [25]，另外 9H 的處方時間較長，不少並人視為畏途，造成開始治療率偏低，18-29 歲僅有 65%，30-65 歲也只有 67%，且整體來說，有開始治療的病人，治療成功率僅能達到 83% [25]。然而 9H 處方的經驗，奠定了我國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 [11]。

速克伏的多國研究 [20]顯示，在成人治療者，肝炎的發生率較九個月的 isoniazid 顯著地下降，但同時也注意到類流感症狀的副作用大幅上升 [26]。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 [27]，故本署於 2016/4/1 起增加提供「速克伏」短程治療處方。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 [28]。參考臨床試驗及美國速克伏上市後監測項目，我國亦於 2017-2019 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相關研究[29,30,31,32,33]。該研究結果顯示，在接受速克伏治療的 4726 人中，肝炎發生率低 (43/4726, 0.9%)，且與 9H 依照年齡分層後比較，符合 ATS 的嚴重肝炎定義的比例，在 35-49 歲, 50-64 歲及 65 歲以上，分別為 0.5% vs. 2.4%、0.9% vs. 3.4%、0.4% vs. 1.5%，速克伏顯著的低於 9H。最常見造成永久停藥

的嚴重不良反應為類流感症候群 (52/12452, 0.4%)，過敏(hypersensitivity)雖然發生率極低 (35/12452,0.3%)，但可能會導致暈厥造成後續的不良反應 (8/12452,0.06%)，故已完成速克伏用藥須知之修訂，提醒服藥民眾遇到急性過敏反應依注意事項，以及服藥後若有頭暈現象應該怎麼變換姿勢等警語。研究亦顯示，經由全國性藥物安全監測資料比對，跟速克伏相關的嚴重不良反應，由疾管署因為公衛目的所取得資料，並沒有遺漏，表示這個系統的警覺度是夠高的 [33]。2016 年起，凡是 isoniazid 抗藥的指標個案的接觸者，台灣開始提供 4R 處方的建議。美國和歐洲都推薦 4R 處方，4R 相關的肝炎很少，較 9H，來得低，副作用少且治療期短，唯一的缺點是藥物藥物之間的交互作用，與速克伏有類似的缺點[34]。但過去 4R 處方在台灣在研究中[35,36]，由於諮詢委員會擔心潛伏感染治療下，抗藥性產生的問題，一直沒有成為推薦的處方。由於速克伏在高齡人口仍然有較不能容忍的副作用，故希望透過分析 4R 的藥物副作用分析，了解是否值得推廣此一處方給其他非抗藥性指標的接觸者。此外，4R 處方鮮少與 3HP 比較，我們也希望了解副作用發生的型態是否不同。

傳統上與結核病發病相關的疾病，分成免疫相關或者解剖組織結構相關，前者包括了愛滋病感染 [37]或先天的免疫不全、使用免疫抑制劑 (例如癌症等需要化療的藥物) [38]以及其他因為治療風濕免疫疾病 [39]，需要長期使用類固醇或其他生物製劑(TNF-alpha blocker 等)去壓制 T 細胞的免疫；後者則是胃切除、塵肺症、慢性腎病 [40]等病人。過去對於糖尿病與結核病的研究告訴我們，糖尿

病可能會增加結核病的發作達 3 倍 [41]，台灣本土的健保資料庫評估風險為 1.31 (1.23–1.39)，略低於國外的系統性分析 [42]。糖尿病與潛伏結核感染的關係，常常是無法有統計上的顯著，在一篇系統性分析研究顯示，12 個斷代研究提供了糖尿病也許會增加潛伏結核感染的可能 (pooled OR, 1.18; 95% CI, 1.06–1.30) [43]，值得更多的研究來佐證這個發現。台灣在 2015 年的李醫師研究報告，針對 2005-2012 年未接受潛伏結核感染治療的接觸者 (雖然中位數年齡是 35 歲相對年輕)，經過健保資料庫勾稽，提供寶貴的共病資料 [44]。接觸者合併潛在性疾病最多的為：慢性阻塞性肺病 (6.4%)、合併糖尿病 (3.3%)、慢性腎臟疾病(3.2%)、其中有為慢性腎衰竭合併透析治療 (<0.1%)。合併潛在疾病的接觸者結核病發生率以塵肺症最高(2420.66/100,000)，合併糖尿病、慢性腎臟疾病、透析治療者分別為 406.4 487.6, 648.7/100,000 人。接觸者的結核病發病率隨暴露後時間增加而下降，但透析者並未觀察到這樣的趨勢。該研究指出，發病風險最高的是合併 HIV 感染 (aHR: 2.80, 1.66-4.74) 和塵肺症 (aHR: 3.20, 1.98-5.17) 之接觸者。然而該研究缺乏高齡人口，也沒有潛伏結核感染的診斷結果，故本研究希望透過 2016 之後的接觸者世代，透過健保資料勾稽以及多變項分析，能夠提供共病對於接觸者發病的影響，並且評估治療對於這群高危險族群的效益有多大？以及是否值得推廣到中傳染性指標個案的接觸者？

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 [45,46]，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 106 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 [47]，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 [48]。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 [49]；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 [50]。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，故本計劃將擴大監測 4R，並將持續回饋監測的資料給臨床醫療端。

故本計畫預計將對於 2016/1/1 至 2020/12/31 凡因指標個案 isoniazid 抗藥而接受 rifampin 為潛伏結核感染治療的個案為研究對象，針對稀有的嚴重不

良反應繼續進行追蹤監測。以 2016 至 2019 年完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染接觸者為研究對象，在調整提供潛伏結核感染介入與否的情況下，分析患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)的接觸者，追蹤滿至少一年發病率，是否有所不同。對 2019 之政策對象(以 2019/1/1 至 2019/6/30 痰塗片陰性但培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病之接觸者)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，比較接受治療與否，一年發病率是否有所不同之次族群分析。並持續針對 2008/4/1 至 2021/3/31 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，確認是否為同一基因型別菌株及是否產生 isoniazid 或 rifampin 的抗藥性。

參、 材料與方法

3.1 研究設計

本研究分為三個部分，皆為世代追蹤研究：

1. 監測因指標個案 isoniazid 抗藥而接受 rifampin 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。
2. 完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染接觸者為研究對象，在調整提供潛伏結核感染介入與否的情況下，分析患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)的接觸者，追蹤滿至少一年發病率，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，確認是否為同一基因型別菌株及是否產生抗藥性。

3.2 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 起凡因指標個案 isoniazid 抗藥而接受 rifampin 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。
2. 自 2016/1/1 起到 2019/6/30，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。
 - 患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)接受接觸者追蹤且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結

核感染個案之接觸者。

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) (本計畫預計執行二年)，世代之最後一名接受評估的接觸者，完成 12 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。
- 2020 年 (第一年) 4 月下載接觸者資料，對於培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)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。
- 2021 年 (第二年) 4 月下載接觸者資料，對於培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)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。另針對 2019 以後因政策而新增痰塗片陰性但培

養鑑定出結核桿菌指標個案之慢性病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 2021/3/31，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 [51]及藥物敏感性測試結果 [52]。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。

4. 將 1 (不良反應的資料)、2(接觸者的資料，合併第 3 項)之資料至衛生福利部衛生福利資料科學中心勾稽健保資料以調整人口學與共病因子對不良反應發生及發病的影響，檔案名稱依序為：rifampin 計畫不良反應、接觸者發病。該檔案資料來源為 2008 年至 2021 年疾病管制署中央傳染病追蹤系統通報個案，資料包含指標個案通報日期、確診日期、銷案原因與日期、痰塗片結果、痰培養結果、抗藥結果；接觸者身分證字號(勾稽健保資料庫用)、通報日期、X 光日期與結果、皮膚結核菌素測驗結果、丙型干擾素釋放試驗結果；潛伏結核感染治療開始日期、使用處方、都治狀況、銷案原因；接觸

者轉個案通報日期、確診日期、銷案原因與日期、痰塗片結果、痰培養結果、抗藥結果。利用衛生福利部衛生福利資料科學中心健保資料庫，疾管署研究人員親持加密之資料攜入後，勾稽 2003 至 2019 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)、死因統計檔(Health-10)、評鑑等級檔(Health-11)、及癌症登記年報檔(Health-45)，以瞭解合併如：器官移植術後、慢性腎衰竭合併透析及糖尿病或各類型癌症等風險因子對潛伏結核感染治療過程中產生不良反應或結核病接觸者轉個案之影響。該中心之健保署資料也將以同一 Hash function 將身分證字號進行編碼，然後再將兩資料檔已編碼後之身分證字號進行連結，連結後將該編碼欄位及其他可識別之資料刪除或轉換。連結後的資料將只存於加值應用協作中心一台電腦。須由疾管署研究人員經身分核對及登記，且不得攜帶行動電話或任何儲存裝置始得進入該中心作業區進行分析。分析後不得攜出原始資料，僅以次級資料攜出，且不得攜出兩筆以下之資料。

5. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- 結核病患者的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料（如姓名、病歷號碼等）也將予以刪除或轉換。
- 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置

於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。

- 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。

3.3 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。
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，接觸者依丙型干擾素釋放檢驗結果、年齡、是否加入潛伏性感染治療、是否完成潛伏性感染治療等進行分析。另外，因個別個案

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. 我們分成兩個部份來進行治療是否會增加抗藥性病人的增加，首先，族群中藥物抗藥性比例是否因為用藥進行 LTBI 治療而增加的推估，不能僅針對活動性結核病人培養菌株的抗藥性比例進行比較。族群中抗藥性比例推估方式，參考美國 CDC 作法依照有進行抗藥性測試所見的抗藥比例 [53]，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。由於接觸者是否治療，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。此外，接觸者進行潛伏感染治療後發病，將使用基因分型(含 spoligotyping 及 MIRU-VNTR)來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。

3.4 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. 若以 95%信賴區間及 80%檢定效力，無慢性共病者的暴露後年內結核病發病率為 1%，慢性共病組/無慢性共病組比例為 15：85 (參考李品慧醫師等人的研究，30 歲以上接觸者有共病者佔總接觸者 15%) [44]，假設共病

帶來的相對危險性為 2 (例如糖尿病)·則預估符合慢性共病組個案以及無慢性共病組之樣本數各約 1,342 位和 7,512 位。若為其他相對危險性更高的疾病如慢性腎病(5-7 倍的相對危險性) 或血液腫瘤 (8-10 倍的相對危險性) 及塵肺症 (10-20 倍的相對危險性)等·需要的樣本數就更低。然而因為 LTBI 治療的推廣·七成的個案可能會接受治療·接受治療會減少發病率達 8 成·故我們的樣本術估計可能要超過至少 56%的效果影響 (意即樣本數要 2.5 至 3 倍才足以偵測)。2016~2019 年·估計 30 歲以上 IGRA 陽性接觸者約為 28,800 人·推測慢性共病組 4,320 人及無慢性共病者 24480 人·由於本計畫收案對象非限制 30 歲以上之接觸者·因此預計收樣本數還會更多·應足夠。

3. 在研究期間(2008/4/1 起到 2021/3/31)·估計約 67,000 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 67-201 位曝露過預防性投藥或接受治療後·再變成病人的可能·截至 2018/12/31 為止·觀察到 181 位接受過治療後發病而成為病人·121 組指標與接觸者皆有菌株·104 組調回。2020 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。
- 完成潛伏結核感染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。

3.5 分析重點

1. 監測 rifampin 副作用

接受 rifampin 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。

2. 有無接受潛伏感染治療之十二個月預後

本計畫所稱之 12 個月預後，係以確診結核病且培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性，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。

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。

肆、結果

4.1 目標一 不良反應監測與比較

我們針對 2016/4/1 至 2019/12/31 接受潛伏結核感染治療的 35,487 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 2020 年 9 月份。

在 35,487 位清楚知道接受潛伏結核感染治療項目的個案中，21,555(60.7%) 使用 3HP，12,133(34.2%)使用 isoniazid (9H)，而指標個案菌株為 isoniazid 抗藥的接觸者無法使用含有 isoniazid 成分的 3HP 與 9H 處方，改使用 4 個月 rifampin(4R) (一直到 2020 年 4 月以後，國家政策才將 4R 成為第一線處方，本研究期間，此類型使用情況非常稀少)。表 1-1 顯示接受治療的接觸者中，性別對於處方的選擇沒有顯著差異 ($P=0.379$, Chi-square test)；由於 4R 處方因 2016-2019 年政策對象僅有指標 isoniazid 抗藥者可使用，因此各年齡層的使用率皆約為 5%左右，整體來看 12 歲以下及 75 歲以上以 9H 為主要治療處方，12-74 歲則皆以 3HP 為主($P<0.001$, Chi-square test)；因為治療較短，3HP 與 4R 成功完成治療的比例當然高出 9H 許多 (85.6% vs. 88.6% vs.79.6%)。從客戶意向來分析，將各年齡層使用 3HP、4R 或 9H 處方的比例繪於圖 1-1，可見 4R 在各年齡層的比例皆相近，而 9H 則為老年與幼兒使用較多，其餘皆使用 3HP。

表 1-1. 接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用 3HP、4R、9H 處方進行

接觸者本身年齡等特質的分析

	總數		3HP		4R		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
全部	35487		21555	60.7	1799	5.1	12133	34.2	
性別									0.379
男	17375	48.96	10593	49.14	854	47.47	5928	48.86	
女	18112	51.04	10962	50.86	945	52.53	6205	51.14	
年齡分層									<.001
小於2歲	1095	3.09	1	0.00	50	2.78	1044	8.60	
02-11歲	2581	7.27	359	1.67	112	6.23	2110	17.39	
12-17歲	911	2.57	551	2.56	42	2.33	318	2.62	
18-29歲	3306	9.32	2523	11.70	187	10.39	596	4.91	
30-39歲	4017	11.32	3015	13.99	206	11.45	796	6.56	
40-49歲	5040	14.20	3766	17.47	247	13.73	1027	8.46	
50-64歲	10446	29.44	7333	34.02	524	29.13	2589	21.34	
65-74歲	4106	11.57	2354	10.92	228	12.67	1524	12.56	
75-84歲	2711	7.64	1203	5.58	134	7.45	1374	11.32	
85歲以上	1274	3.59	450	2.09	69	3.84	755	6.22	
銷案原因									<.001
完成治療	29709	83.72	18454	85.61	1594	88.60	9661	79.63	
中斷治療	5387	15.18	3019	14.01	199	11.06	2169	17.88	
治療中死亡	310	0.87	51	0.24	6	0.33	253	2.09	
轉出	59	0.17	31	0.14	0	0.00	28	0.23	
未銷案	22	0.06	0	0.00	0	0.00	22	0.18	

圖 1-1. 不同年齡層使用 3HP、4R、9H 的比例

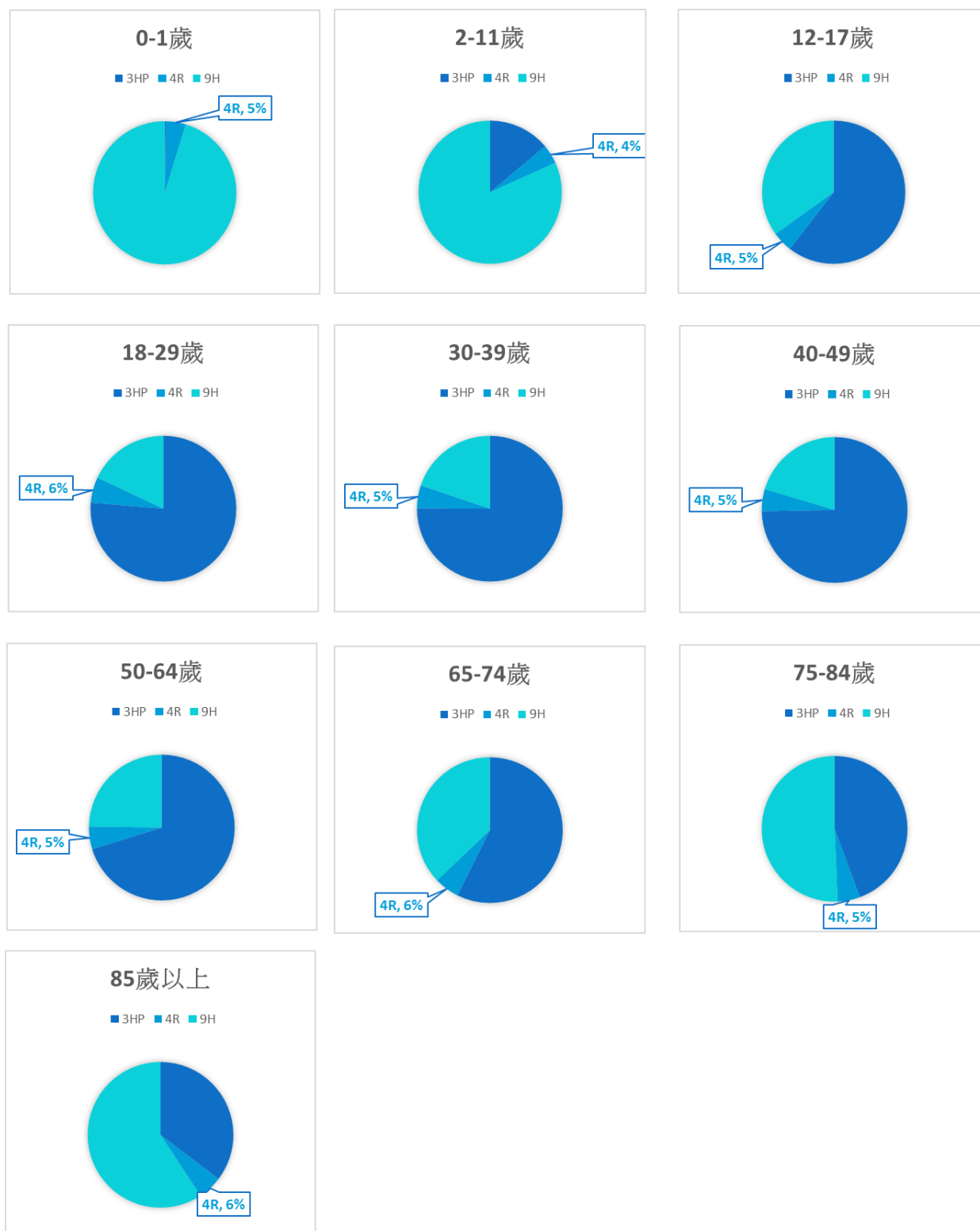


表 1-2 顯示所有曾經接受潛伏結核感染治療的 35,487 位感染者中，以速克伏、4R 處方，造成治療永久中斷原因的比較 (9H 服藥時間比較長，比較結果比較不公平)。整體來說，接受 3HP 治療的潛伏感染者有 2,186 位因為不良反應而永久中斷治療，相較之下，4R 的潛伏感染者有 122 位因不良反應永久中斷治療 [6.8% (122/1799) vs. 10.1% (2186/21555) , P<0.001, Chi-square test]顯著較低，而 4R 治療的病人因任何理由永久停藥的風險，也顯著地比 3HP 治療來得低 [11.1% (199/1799) vs. 14.0%(3019/21555),P<0.001, Chi-square test]。

表 1-2. 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 3HP、4R、9H 處方來進行中斷原因的比較

	總數	3HP	4R		9H		
	n(%)	n(%)	比率 n/21555(%)	n(%)	比率 n/1800(%)	n(%)	比率 n/12132(%)
總數	35487	21555		1799		12133	
中斷原因	5387(100)	3019(100)		199(100)		2169(100)	
指標個案排除診斷	16(0.3)	1(0)	0.00	0(0)	0.00	15(0.7)	0.12
指標個案抗藥	253(4.7)	111(3.7)	0.51	9(4.5)	0.50	133(6.2)	1.10
指標個案無細菌學證據	77(1.4)	18(0.6)	0.08	0(0)	0.00	59(2.7)	0.49
接觸者確診	57(1.1)	26(0.9)	0.12	2(1.0)	0.11	29(1.3)	0.24
不良反應停藥	3193(59.3)	2186(72.4)	10.14	122(61.0)	6.78	885(40.8)	7.29
拒絕	1055(19.6)	472(15.6)	2.19	42(21.1)	2.33	541(24.9)	4.46
其他	578(10.7)	189(6.3)	0.88	21(10.6)	1.17	368(17.0)	3.03
失落	27(0.5)	14(0.5)	0.06	1(0.5)	0.06	12(0.6)	0.10
TT陰性開始治療	131(2.4)	2(0.1)	0.01	2(1.0)	0.11	127(5.9)	1.05

在研究期間，指標個案為 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之接觸者進行潛伏結核感染治療，僅能選用 4 個月 rifampin，因此 4R 非可供接觸者自由選擇處方，故比較對象應為指標有此抗藥的情境，其接觸者是否願意接受 4R 的潛伏結核感染治療。由表 1-3 可知，3022 位指標 isoniazid 抗藥的接觸者中，僅

有 1799 位 (59.5%)接觸者接受 4R 潛伏結核感染治療。若對照開始 4R 治療者與未治療者，65 歲以下開始治療者，較 65 歲及以上開始治療的比率，顯著較高[66.9% (1397/2087) vs. 55.8% (402/720), P<0.001, Chi-square test]。

指標藥敏檢測結果出來前，已開始使用 3HP 或 9H 開始治療，其中拒絕或停止治療者服用 3HP 有 60 人(因為抗藥停止 41 人、副作用 9 人、拒絕 5 人，其他 5 人)，服用 9H 有 44 人(因為抗藥停止 29 人、副作用 10 人、拒絕 2 人、其他 3 人)，另外則分別有 77 人 (3HP)，33 人 (9H)即使指標有抗藥問題，依然完治。

表 1-3. 指標個案 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之接觸者，依照其使用

3HP、4R、9H 處方或無治療者進行接觸者本身年齡等特質的分析

	總數		3HP		4R		9H		no LTBI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全部	3022		137	4.5	1799	59.5	78	2.6	1008	33.4
性別										
男	1428	47.3	61	44.5	854	47.5	30	38.5	483	47.9
女	1594	52.7	76	55.5	945	52.5	48	61.5	525	52.1
年齡分層										
小於2歲	58	1.9	0	0.0	58	3.2	0	0.0	0	0.0
2-11歲	122	4.0	1	0.7	108	6.0	1	1.3	12	1.2
12-17歲	83	2.7	3	2.2	55	3.1	4	5.1	21	2.1
18-29歲	325	10.8	15	10.9	195	10.8	6	7.7	109	10.8
30-39歲	372	12.3	29	21.2	214	11.9	11	14.1	118	11.7
40-49歲	416	13.8	18	13.1	248	13.8	4	5.1	146	14.5
50-64歲	870	28.8	44	32.1	519	28.8	23	29.5	284	28.2
65-74歲	393	13.0	20	14.6	214	11.9	13	16.7	146	14.5
75-84歲	249	8.2	5	3.6	125	6.9	9	11.5	110	10.9
85歲以上	134	4.4	2	1.5	63	3.5	7	9.0	62	6.2
銷案原因										
完成治療	1703	56.4	77	56.2	1593	88.5	33	42.3	0	0.0
中斷治療	304	10.1	60	43.8	200	11.1	44	56.4	0	0.0
治療中死亡	7	0.2	0	0.0	6	0.3	1	1.3	0	0.0
轉出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
未銷案	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

觀察不良反應造成永久停藥的危險因子(如表 1-4)，透過多變相分析顯示，年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，性別與是否為山地鄉住民的因

子影響不顯著。透過勾稽健保資料庫，分析接觸者本身的共病情況，可以發現自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF alpha blocker、慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，皆較無上述共病之接觸者，有更高的風險發生不良反應。糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，其實也有更高風險發生不良反應，只是沒有達到統計顯著。

使用 4R 產生不良反應而導致永久停藥的有 122 人 (佔整體的 6.8%)，常見的不良反應，以皮疹/癢(34,28%)、嘔吐(20,16%)、頭暈(18,15%)、噁心(16,13%)較為常見 (表 1-5)。對照前期研究(速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估，106 年-108 年)，3HP 常見不良反應以發燒(37%)、皮疹/癢(23%)、頭暈(22%)為大宗，9H 以肝炎(56%)、皮疹/癢(20%)、疲勞(11%)、食慾不振(9%)等不良反應較為常見。使用 4R 的接觸者，正常值 2 倍以上肝炎共 13 人(11%)，發生比率 0.7%(13/1799)，與 3HP 肝炎發生比率無顯著差異(1.0% · 96/9822 · P=0.301, Chi-square test)，低於 9H 肝炎發生比率(4.5% · 239/5253 · P<0.001, Chi-square test)。5 倍以上肝炎 6 人(5%)，發生比率 0.3%(6/1799) 與 3HP 肝炎發生比率無顯著差異(0.4% · 43/9822 · P=0.530, Chi-square test)，低於 9H 肝炎發生比率(2.4% · 128/5253 · P<0.001, Chi-square test)。其中黃疸的病人發生比率 0.3%，在 3HP 和 9H 使用者中，這樣的比率分別為 0.3% 和 0.2%，皆無顯著差異(P=0.901、

P=0.354, Chi-square test)。待 4R 組的人數增加，我們會進行年齡層肝炎發生率的計算，並與其他處方進行比較。

表 1-4. 使用 4R 之潛伏結核感染接觸者發生不良反應而造成永久中斷的危險因子。資料來源：衛生福利資料科學中心

Risk of adverse effects leading to permanently discontinuation of treatment				Univariate regression		Multivariate regression	
變數				Relative risk (95% CI)		Adjusted relative risk (95% CI)	
年齡				1.03	(1.02~1.04)	1.02	(1.01~1.04)
	小於30歲	6/370	1.6%				
	30-49歲	24/403	6.0%				
	50-64歲	29/452	6.4%				
	65-74歲	26/203	12.8%				
	75-84歲	20/116	17.2%				
	85歲以上	5/55	9.1%				
山地鄉							
	非山地鄉	104/1479	7.0%	1.44	(0.62~3.35)	1.4	(0.56~3.46)
	山地鄉	6/120	5.0%				
性別							
	女	60/815	7.4%	1.17	(0.79~1.72)	1.2	(0.80~1.80)
	男	50/784	6.4%				
自體免疫症候群且使用生物製劑TNF alpha blocker							
	是	3/7	42.9%	10.14	(2.30~47.12)	31.51	(2.74~362.22)
	否	107/1592	6.7%				
慢性肝病							
	是	4/10	40.0%	9.33	(2.59~33.56)	7.95	(2.11~29.88)
	否	106/1589	6.7%				
慢性腎衰竭且定期透析治療							
	是	9/35	25.7%	5.01	(2.29~10.99)	2.96	(1.28~6.88)
	否	101/1564	6.5%				
使用類固醇							
	是	34/289	11.8%	2.17	(1.41~3.32)	1.68	(1.04~2.72)
	否	76/1310	5.8%				
糖尿病							
	是	37/274	13.5%	2.68	(1.76~4.07)	1.35	(0.82~2.24)
	否	73/1325	5.5%				
心血管疾病							
	是	36/253	14.2%	2.85	(1.87~4.36)	1.35	(0.81~2.25)
	否	74/1346	5.5%				
治療個案大於100人之醫療院所							
	是	57/819	7.0%	1.03	(0.70~1.51)	1.13	(0.75~1.71)
	否	53/780	6.8%				
高血壓							
	是	53/451	11.8%	2.55	(1.72~3.77)	0.93	(0.55~1.58)
	否	57/1148	5.0%				
其它免疫製劑							
	是	3/38	7.9%	1.17	(0.35~3.85)	0.16	(0.02~1.38)
	否	107/1561	6.9%				

表 1-5. 指標個案 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之潛伏結核感染接觸者接受

4R 治療，因不良反應導致永久停藥的各種不良反應發生比率(未排除不應治療

者)

4R	n (100)	比率 (%) n/1799
皮疹/癢	34(27.9)	1.9
嘔吐	20(16.4)	1.1
頭暈	18(14.8)	1.0
噁心	16(13.1)	0.9
頭痛	15(12.3)	0.8
疲勞	13(10.7)	0.7
肝炎	13(10.7)	0.7
食慾不振	10(8.2)	0.6
腹痛	6(4.9)	0.3
T-bi>1.2	6(4.9)	0.3
胸悶/喘	5(4.1)	0.3
肌肉痛	5(4.1)	0.3
發燒	4(3.3)	0.2
高血壓	3(2.5)	0.2
白血球低下	2(1.6)	0.1
貧血	0(0)	0.0
	122(100)	

註：此處肝炎定義為超過正常值上限2倍上升

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，定義為可能治療藥物有關之嚴重不良反應。截至 2020/06/30 為止，接受過 4R 的 2386 人中，24 人符合上述之嚴重不良事件定義，其中 12 人死亡(10 人死亡與 4R 無關，2 人分別於安養中心與家中過世，未送醫，無相關病歷較難確認其相關性)，12 人住院之住院原因請見表 1-6，「可能與 4R 相關的嚴重不良反應」為 6 人，發生比率為 0.25%，皆康復出院追蹤，目前均無長期後遺症。對照前期研

究(速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估, 106 年-108 年), 「可能與 3HP 相關的嚴重不良反應風險」為 120/13427 (0.89%), 兩者為達統計顯著差異 (P=0.001, Chi-square test)

在 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 評分後「可能與 4R 的嚴重不良反應」為 6 人, 其中 5 名女性, 1 名男性, 年齡最輕為 36 歲最長為 83 歲, 皆發生在用藥的第一個月內, 觀察至今, 皆未能於出院後, 重新使用藥物完成治療(表 1-7)。六十五歲及以上年齡的長者共 3 名(50%), 一位是 80 歲女性, 有糖尿病、高血壓及失智病史, 吃 RMP 之後, 持續嘔吐, 約一週後至急診發現低血鈉 (Na: 112.8) 及合併泌尿道感染情況, 故住院一週內出院。83 歲女性, 有糖尿病、高血壓病史, 服藥約 10 天, 因為頭暈在家中摔倒並致撕裂傷, 沒有紀錄完全失去意識, 做腦部斷層掃描有少量蜘蛛腦膜下出血, 因此住院觀察。住院期間發現, 個案近期常常跌倒, 故加做脊椎核磁共振, 診斷腰椎 L4 有壓力性骨折, 狀況穩定後出院。65 歲女性, 個案有糖尿病、高血壓、慢性腎臟病及心臟血管疾病, 服藥第二天就抱怨視力模糊、腳痠痛及下肢水腫, 第三天開始皮膚癢, 三天後, 抱怨胸悶, 噁心/嘔吐, 食慾不振, 倦怠等類流感表現, 故至醫院急診發現血壓偏高, 198/127 mmHg, 肝功能略升, GOT/GPT/T-bil: 67/53/1.3, 胸痛方面的檢查包括心肌炎酵素等正常, 心電圖也沒有缺血性心臟病的表現, 血鈉偏低, 個案自述停藥後症狀緩解。停藥四天後做心導管另外發現, 個案的 LAD: 80% 狹窄 (in stent stenosis), LCX 70-80%狹窄, 穩定後出

院。

另外三名年齡較輕的不良反應個案分別是，48 歲男性，病例無記載特殊病史，服藥 2 週左右，抱怨發燒、寒顫、骨頭痛等類流感症狀，故暫時停藥一週；一週後再試藥，個案皮疹癢、發燒、視力模糊，到急診發現血壓偏低(85/64 mmHg) 雖未達低血壓標準，但合併有白血球過高 (>30000) · Lactic acidosis, 肝功能尚可(GPT/T-bil: 59/1.7), 起初疑似休克併急性腎衰竭住院，但後來認為是急性過敏，大量補充輸液後，個案病情穩定於第二天出院返家。36 歲女性，服藥前的血球是正常的 (WBC 6310,Hb 13, Plt 279K) · 服藥滿一個月後斷續發燒數日，抽血發現 WBC 只剩 680, neutrophil 1.2%, Hb:11.8, Plt 279K · 個案還有皮膚癢起疹子的症狀。骨髓檢查顯示僅 hypo-cellular · 沒有因細菌病毒感染造成的變化，或者淋巴癌血癌的表現，且停藥後再抽血，WBC 1900, neutrophil 12% · 逐漸恢復狀況良好，故出院，疑似過敏造成的低嗜中性球血症。45 歲女性，原本有癲癇病史，使用 Tegretol, Clobazam, Dilantin 等藥物控制發作已逾 30 年，另外有糖尿病及高血壓，個案在服藥三週後，癲癇發作，當時血壓偏高沒有發燒，住院後影像學沒有腦部病灶變化，故調整抗癲癇藥物，雖然曾經再併用 RMP 達 5 天，但最終還是選擇中斷。

表 1-6.使用 4R 期間依照計畫，達到嚴重不良事件之 12 位住院個案住院原因

(不含死亡個案)之列表

嚴重不良反應		RMP相關	RMP無關
總計		6	6
	低血鈉症	1	1
	低嗜中性球發燒	1	
	暈倒	1	
	過敏	1	
	類流感	1	
	癲癇症狀加劇	1	
	大水泡性類天泡瘡		1
	肺炎		1
	腦血管破裂		1
	疑似肝炎		1
	暫時性腦缺血發作		1

表 1-7.嚴重不良反應清單 (與 RMP 相關與不相關皆羅列於此供參)

案號	個案年齡	性別	Score	與4R有關	SAE發生(月)	住院診斷	停藥後是否恢復	是否繼續治療LTBI	完成LTBI
F0011	87	M	3	N	1M	尿路敗血症	N	interruption	N
F0016	86	F	3	N	2M	心臟衰竭	N	interruption	N
F0029	48	M	7	Y	1M	過敏	Y	interruption	N
F0062	92	M	-1	N	3M	低血鈉症	N	interruption	N
F0070	65	F	5	Y	1M	類流感	Y	interruption	N
F0086	84	M	-1	N	3M	尿路敗血症	N	interruption	N
F0092	36	F	5	Y	1M	低嗜中性球發燒	unknown	interruption	N
F0095	77	F	0	N	3M	心肌梗塞	N	interruption	N
F0096	86	M	0	N	4M	心包膜炎	N	interruption	N
F0121	73	M	0	N	1M	腦血管破裂	Y	interruption	N
F0131	80	F	3	無法判斷	1M	死亡	N	interruption	N
F0144	84	F	-1	N	2M	肺炎	Y	interruption	N
F0161	79	M	0	N	3M	流感併發肺炎	N	interruption	N
F0171	63	F	3	無法判斷	1M	死亡	N	interruption	N
F0178	80	F	3	N	1M	低血鈉症	Y	interruption	N
F0179	58	F	2	N	4M	疑似肝炎	Y	interruption	N
F0181	71	F	0	N	2M	暫時性腦缺血發作	Y	interruption	N
F0185	83	F	7	Y	1M	暈倒	Y	interruption	N
F0205	45	F	5	Y	1M	癲癇症狀加劇	Y	interruption	N
F0207	83	F	3	N	1M	死亡	N	interruption	N
F0208	100	F	3	N	1M	死亡	N	interruption	N
F0209	80	F	10	Y	1M	低血鈉症	Y	interruption	N
F0210	77	M	2	N	2M	大水泡性類天泡瘡	Y	interruption	N
F0211	68	M	3	N	1M	肺炎	N	interruption	N

4.2 目標二 發病比率與發病風險

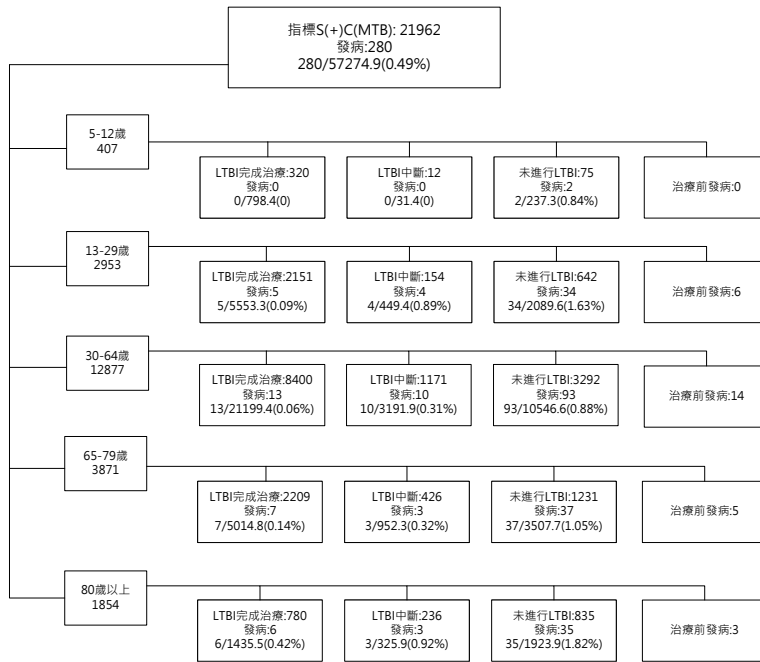
在比較潛伏結核感染治療是否對結核病接觸者有保護力時，為求治療完成至觀察日至少超過一年，因此目前我們收集高風險結核病個案於 2016/1/1 至 2019/3/31 確診其 5 歲以上、IGRA 陽性接觸者共 24,362 人進行分析。這群接觸者中，11,118(46%)以速克伏進行治療、5,109(21%)以 isoniazid 進行治療、769(3%)以 rifampin 進行治療、7,366(30%)沒有進行治療。所謂的高風險結核病個案係指培養陽性或有結核菌證據者，觀察至 2020/9/30 日，平均追蹤日為 937 日(標準差 396 日)。成果將依年齡分層：5-12 歲、13-29 歲、30-64 歲、65-79 歲、80 歲以上執行分析。

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。LTBI 治療前即已有影像或痰培養證據顯示已發病，或指標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 489 人/10 萬人年，目前 5-12 歲的接觸者只有未治療者有兩位發病(0.63%/年)。各年齡完成 LTBI 治療後的發生率介在 0.07%-0.39%/年之間不等，相較於未進行治療者 (0.63%-1.78%/年) 來得低。相較之下，IGRA 陰性接觸者相同的觀察時間內只有 0.04%/年(5-12 歲: 0%/年，13-29: 0.02%/年, 30-64 歲 0.04% /年, 65-79: 0.09%/年, 80 歲及以上: 0.15%/年)，則遠低於 IGRA 陽性接觸者。圖 2-1 則將指標依照痰塗片是否陽性進行分層，圖片陰性的個案數分層後仍嫌不足尚不進行進一步分析。

圖 2-1. 各年齡分層治療與否的發病情況 (每人年) (A) 指標為痰塗片「陽性」

及培養為 MTBC ; (B) 指標為痰塗片「陰性」及培養為 MTBC

(A)



(B)

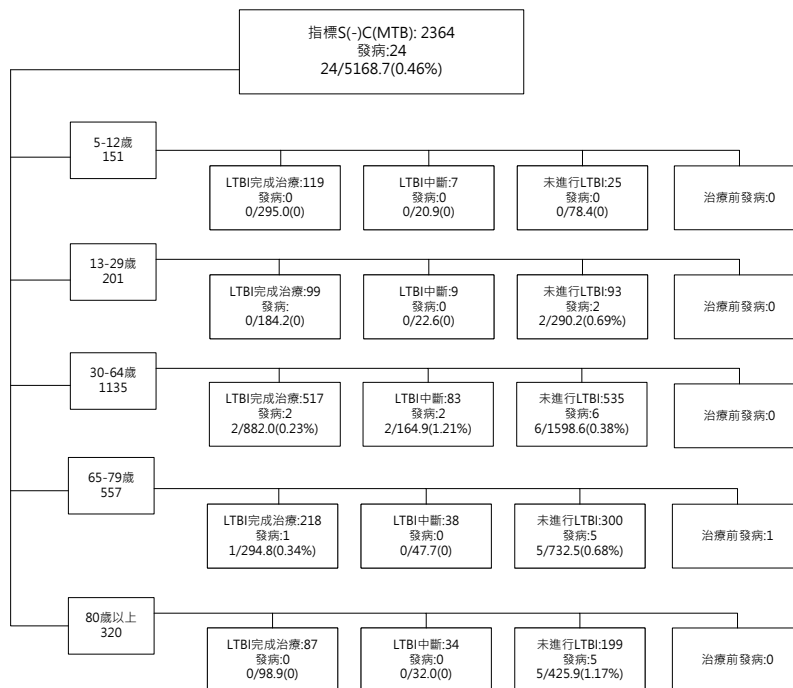


表 2-1 顯示，接觸者依照不同治療處方及不同的共病，來看發生率下降的效果；在不同共病和不同處方中，LTBI 治療效果相當穩定，治療效果從 84% (使用類固醇族群) 到 91% (糖尿病族群) 不等，證明在不同的族群，即使是有共病的個案，LTBI 治療都提供了卓著的保護力。

表 2-1. 接觸者接受 LTBI 與否保護力的比較

		人年發生率(%)	RR**	95%CI	
3HP	接受LTBI	0.16	0.143	(0.089	0.230)
	無LTBI	1.08			
4R	接受LTBI	0.14	0.139	(0.033	0.587)
	無LTBI	0.98			
糖尿病	接受LTBI	0.19	0.094	(0.054	0.165)
	無LTBI	2.00			
其他免疫製劑	接受LTBI	0.41	0.144	(0.051	0.409)
	無LTBI	2.82			
使用類固醇	接受LTBI	0.31	0.159	(0.105	0.241)
	無LTBI	1.95			
高血壓	接受LTBI	0.18	0.107	(0.070	0.166)
	無LTBI	1.69			
心血管疾病	接受LTBI	0.25	0.14	(0.085	0.231)
	無LTBI	1.81			
心律不整	接受LTBI	0.20	0.142	(0.059	0.338)
	無LTBI	1.41			
*Poisson Regression Model					

資料來源：衛生福利資料科學中心

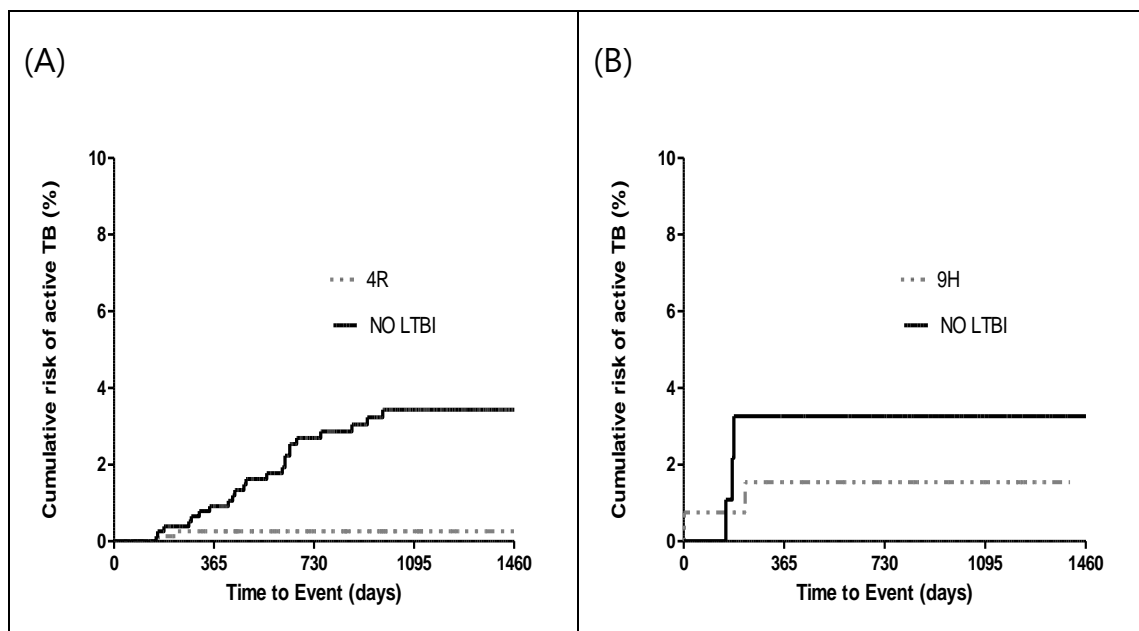
註：慢性腎衰竭且定期透析治療、慢性肝病、自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF

alpha blocker、HIV、癌症、胃切除及空腸迴腸手術等風險因子因個案人數接受 LTBI

人數低於 2，不符合衛生福利資料科學中心攜出規定，因此不予列入。

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，3HP 治療保護力於前期研究中已有比較，本計畫針對指標個案 INH 抗藥下使用 4R 或不治療者進行比較，觀察追蹤過程中 Kaplan-Meier 估計發生率的改變(圖 2-2)，初步結果，使用 4R 進行治療者對比於無治療者發病比率 (0.14% vs. 0.98% ， RR:0.139(0.033,0.587))，在追蹤 1 年便已經有統計上的顯著差異(log rank test $p < 0.001$)，其保護力為 86%(41%-97%)。待 4R 組的人數增加，將繼續觀察 95%信賴區間是否逐漸縮小。對比 RMP 抗藥下，使用 9H 進行治療者對比於無治療者發病比率 (0.70% vs. 1.08% ， RR:0.648(0.108,3.878))，但因 RMP 抗藥下使用 9H 治療者在同一觀察區間內僅有 136 名個案，統計上的暫無顯著差異(log rank test $p = 0.742$)。對照前期研究(速克伏全都治：副作用，介入成效及抗藥性產生評估，106 年-108 年)使用 3HP 進行治療者對比於無治療者發病比率(0.16% vs. 1.08% ， RR:0.143(0.089,0.230))，在統計上有顯著差異(log rank test $p < 0.001$)，其保護力為 86%(77%-91%)。

圖 2-2 接觸者 Kaplan-Meier 存活分析圖 (A) 指標個案 INH 抗藥下，接觸者使用 4R 與不治療者的發病率比較; (B) 指標個案 RMP 抗藥下，接觸者使用 9H 與不治療者的發病率比較。



4.3 目標三 潛伏結核感染治療產生抗藥個案監測

只要 2008/4/1-2020/06/30 曾經接受過 LTBI 治療且觀察到 2020/9/30，通報到系統沒有排除結核病的病人，皆納入指標與發病接觸者的菌株配對調閱。表 3-1 可看出，LTBI 治療中或是 LTBI 完治後發病病人共計 259 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進行指標菌株的蒐集，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的情況。

在 259 位確診為結核病的接觸者中，其中 182 組 (70%) 指標和接觸者都有結核菌培養陽性報告，158 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 87% (表 3-1)。這 158 對蒐集回來的接觸者，男:女= 97:61，年齡層分布: <13 歲的個案為 25 人，13-17 歲為 14 人，18-29 歲為 23 人，30-64 歲為 50 人，65-79 歲為 26 人，80 歲以上為 20 人。接觸者轉個案與 LTBI 治療的時間關聯如下:67 個案治療前發病 (42.4%)，31 位因故未完成治療之後發病 (19.6%)，4 位治療中發病 (2.5%)，56 位治療結束後發病 (35.4%)，最常見的仍然還是在治療前已經發病。接觸者發病有菌株的比例在 LTBI 治療前已經發病，治療中斷發病，治療期間發病和治療完成後發病，並不相同，分別為 76/118 [64%] vs 36/41(83%) vs 5/10 (50%) vs 67/90 (74%)；若分成治療完成前發病 (82/128)和治療後發病 (103/131)，則很顯然的治療完成前發病者，較治療完成後才發病者，不易獲得菌株(64% vs 79%, P=0.009)。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 90 人(57.0%)，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 9 人 (9/90，10.0%)。

菌株比對 matched 表示指標個案的抗藥性可作為接觸者發病後抗藥性的基礎值，進行比較。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 (3/38, 8%)；治療開始時未發病，但過程中發病總共 10 名，只有收集到兩組菌株配對，其中一組為新增 INH 抗藥，表示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，有一位新增 INH 抗藥 (1/19, 5%)。但如果是治療完成後還發病，則產生 4 位 INH 抗藥病人，抗藥性約為 13%(4/31)。

但同樣是「治療完成後還發病」這個情況，在菌株不 matched 的那組 25 人之中，INH 新增的抗藥達到 32%，在治療中斷後發病也達到 25%。若治療完成後還發病的所有菌株都保存完整且可調回的情況下，是否 matched 也照蒐集回來的菌株來做回推，那麼 matched 組會有 4.8 位新增 INH 抗藥，不 matched 組會有 9.6 位新增抗藥，新增 INH 抗藥總人數達到 14 位，約佔 LTBI 治療後發病個案總數(90 人)的 16%。用類似的方式，同樣也可以推估「治療中斷後發病」的族群，新增 INH 抗藥約佔 10%。治療期間發病的接觸者僅 10 位，菌株不易培養陽性，故在此先不進行推估。

本世代追蹤期間接觸者發病為 MDRTB 共兩名 (No. 227 & 258)，兩位皆為機構住民服用 9H 處方，與指標個案皆無法 matched，一位是治療前即發病個案，另外一名則為治療完成後，約 160 天發病。

使用 3HP 處方後發病者共 43 位，其中有 2 位新增 INH 抗藥 (No 161 & 317)，另外 2 位則新增 RMP 抗藥(No 95 & 235)，估計發生風險各為 $2/19948=0.01\%$ ，上

述四位個案菌株與其指標菌株比對皆無法 match，故很難判斷新增抗藥為 LTBI 治療所致，還是暴露抗藥的其他指標所致；INH 抗藥的 2 位，其中一個個案因為治療造成過敏性休克而住院後驗痰培養為 *M. tuberculosis* 後確診，另外一位則是治療完成後兩年多之後才發病；RMP 抗藥的 2 位，其中一位是治療前已經有發病跡象，僅暴露 3HP 一個劑量，懷疑發病收治住院再單獨暴露了 INH 一週，才發現真的發病，另外一位則是機構住民，為一呼吸器依賴個案，個案暴露非抗藥指標後接受 3HP，但完治後 2 年多發病發現 RMP 抗藥後無法完治死亡。但該菌株在 RRTB 和 MDRTB 菌株庫為 MIRU 同型 C00179，分別為兩株 RR-TB 與一株 MDRTB 菌株。

4R 使用者目前只有觀察到 1 名接觸者發病，指標 INH 抗藥故選擇 4R，但個案服藥後全身無力、肚子悶痛、食慾不振，故永久停止治療，除此之外個案的肺部電腦斷層影像在追蹤中惡化，支氣管鏡洗出液於停藥後不到 3 個月確診，接觸者菌株與指標個案 matched，故該案非治療造成的新增抗藥。接受 4R 治療的世代樣本數尚小，有待後續觀察追蹤。

表 3-1. LTBI 治療前或 LTBI 治療中或中斷治療後發病或完成 LTBI 治療發病人，菌

株收案情形與抗藥狀況

	LTBI全體		LTBI治療前發病		LTBI治療中斷後發病		LTBI治療中發病		LTBI治療後發病	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
總數	70977	100%	118	100%	41	100%	10	100%	90	100%
年齡	52(36-63)		28(15-62)		35(13-58)		42(15-65)		45(16-65)	
女性	35470	50%	46	39%	15	37%	5	50%	32	36%
指標S+C+	52758	74%	101	86%	31	76%	8	80%	73	81%
指標INH抗藥	3530	5%	4	3%	8	20%	1	10%	2	2%
指標RMP抗藥	914	1%	2	2%	2	5%	0	0%	2	2%
9H	48643	69%	95	81%	36	88%	10	100%	74	82%
3HP	19948	28%	23	19%	4	10%	0	0%	16	18%
4R	2386	3%	0	0%	1	2%	0	0%	0	0%
有菌株			76	64%	34	83%	5	50%	67	74%
有菌株且調回			68	89%	31	91%	4	80%	55	82%
菌株match			39	57%	19	61%	2	50%	30	55%
新增INH抗藥			3	8%	1	5%	1	50%	4	13%
新增RMP抗藥			0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
菌株不match			29	43%	12	39%	2	50%	25	45%
新增INH抗藥			2	7%	3	25%	0	0%	8	32%
新增RMP抗藥			3	10%	0	0%	0	0%	1	4%

有菌株%=有菌株/總數
 有菌株且調回%=有菌株且調回/有菌株
 菌株Match%=菌株match/有菌株且調回
 菌株match新增INH抗藥%=菌株match新增INH抗藥/菌株match
 菌株match新增RMP抗藥%=菌株match新增RMP抗藥/菌株match
 菌株不Match%=菌株不match/有菌株且調回
 菌株不match新增INH抗藥%=菌株不match新增INH抗藥/菌株match
 菌株不match新增RMP抗藥%=菌株不match新增RMP抗藥/菌株match

4.4 討論

Rifampin (RMP)作用在阻止蛋白質的製造來毒殺結核分枝桿菌，它同時對於活躍分裂的細胞跟已經冬眠的細胞都有效，很適合拿來治療 LTBI。使用四個月的 RMP (4R)作為 LTBI 處方，國外文獻臨床耐受性和完成率相當好，在台灣也有兩個高品質小型的臨床試驗的研究提供國內使用參考 [42, 43]。自 2016 年起，我國開始將 4R 處方開始用於 isoniazid 抗藥的指標之接觸者 [44]，本研究在兩年期計畫中最重要的就是要探討 2016 年起，使用 4R 在 INH 抗藥性指標的 LTBI 接觸者，安全性和成效如何？

從第一年的報告顯示，4R 不論是在因不良反應而永久中斷治療已及任何理由永久停藥，都顯著地比 3HP 表現優異，安全性上不論是肝炎或嚴重不良反應，則至少與 3HP 的風險一樣低或更低。目前雖沒有 3HP 直接與 4R 比較的隨機分配臨床試驗，但較新的回溯性世代研究，追蹤由病人自行服用 3HP 或 4R [53]，在美國的丹佛收案資料顯示治療完成率在 3HP 較 4R 高(79% vs 68%, $p < 0.0001$)，且 50 歲級以上的 LTBI 個案這各差距更大 (87% vs 64%)，而且在這個年齡族群，副作用 3HP 還顯著比 4R 低 (5.4% vs 13/6% adjusted risk ratio 0.37, $P = 0.02$)，即使年齡不分層，兩者之間沒有統計顯著差異，這跟我們在台灣觀察到的結果，是完全相反的。丹佛的公衛狀況和台灣的差別在於，他們沒有執行都治，可能不知道領藥是否表示服藥，而且在丹佛，九成服用 LTBI 治療者是非美國出生的，超過 50 歲仍需要 LTBI 治療的個案，很有可能幾乎都是移民長者，他們可能只領藥沒有完成治療，因為一週一次很方便，所以也沒有報告副作用。目前台灣因為 4R 只用在具有 INH 抗藥的指標病人的接觸者身上，故年齡層較 9H 偏低但比 3HP 偏高，雖存在有選擇偏誤的問題，但也應該是讓結果對 3HP 更有利。

明年將陸續收納 2020 年使用在非 INH 抗藥指標的接觸者，觀察對完成率及耐受性的影響，持續擴大樣本數，於第二年進行年齡分層的比較，及稀有不良反應的搜集和觀察。

年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，性別與是否為山地鄉住民的因子影響不顯著。透過勾稽健保資料庫，分析接觸者本身的共病情況，想瞭解哪些共病情況下，也許是疾病本身或者使用的藥物，會增加 4R 服用時發生不良反應而造成永久中斷的風險。在羅傑斯回歸模型底下，可以清楚看到性別、山地鄉居民、服藥的醫院是否為一年服務超過 100 人的醫院，或其他免疫抑制劑（非生物製劑 TNF alpha blocker 類固醇），對 4R 服用時發生不良反應而造成永久中斷的風險沒有影響，但其餘的慢性病：慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，皆較無上述共病之接觸者，有更高的風險發生不良反應而導致永久停藥，唯一的差別只是糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，在多變項分析時，無法達到統計顯著。故初步看起來，有上述共病的個案，在 LTBI 治療的管理過程中，需要更多公衛的支持和醫療的協助以利完成治療。

4R 治療的效益與沒有治療的 LTBI 個案相比，初步分析為 86% (41-97%)，待 4R 組的人數增加，將繼續觀察 95%信賴區間是否逐漸縮小。由於過去 4R 處方多為觀察性研究，但在 2018 年，Dick Menzies 等人發表隨機臨床試驗比較 4R 與 9H 的療效和耐受性 [54]。兩個處方各收案超過 3000 名受試者，追蹤 28 個月的結果，通過不劣性試驗(non inferiority)，兩種處方統計上沒有差異。針對完成率 4R 相較於 9H 有 15.1%的優勢 (78.8% vs 63.2%, $p < 0.001$)，且在 Grade 3-5 的不良反應，4R 不論是什麼不良反應 (-1.1%) 或者肝毒性 (-1.2%) 都較低。雖然 4R 處方似乎較 9H 來得完美很多，但 INH 抗藥指標的接觸者，開始治療的 4R 的比率只

有 59.5%，65 歲以上高齡者更是下降到 55.8%，針對 INH 抗藥性結核病指標的接觸者 LTBI 開始治療偏低，將回報給權責單位，建議透過 LTBI 的個案管理來提升開始治療率。

我國從 2019 年起，針對中傳染性指標個案的接觸者，新增 13 歲及以上的家戶內及具有共病的接觸者，接受潛伏感染治療診斷與治療。本研究整理後發現，潛伏結核感染治療對於主要目標共病（糖尿病，其他免疫製劑，類固醇使用者，高血壓，心血管疾病及心律不整者）的 LTBI 接觸者的治療效益約 84-91%不等。對於中傳染性指標的接觸者，除了 LTBI 治療是保護因子之外，接觸者發病的危險因子將在下一個年度進行分析，可進一步瞭解哪些共病是發病的危險因子，以利權責單位權衡發病風險與治療中斷要花費的人力物力資源是否值得繼續投入。

接觸者在 2016 年追蹤至 2019/3/31，4R 治療後仍然發病的比率，各年齡層發生率介在 0.07%-0.39%/年之間不等，換算起來約為 70-390/10 萬/年，相較於丹佛另外一篇研究的結果，LTBI 治療開始一年後的發生率為 131/10 萬(65-234)，相當接近 [55]。以標準抗結核病藥物治療活動性結核病，有一定的比例會產生矛盾反應 (paradoxical reaction)[56]，只使用 INH 來治療活動性結核病人，文獻中也可以有類似的反應 [57]，在過去在 9H 的世代研究比較沒有注意到處方對意外發病的病人的影響。2016 年之後，有一名個案因為 INH 抗藥指標而接受 4R 治療後，全身無力、肚子悶痛、食慾不振，故永久停止治療；但停藥後個案的肺部電腦斷層影像在追蹤中惡化，支氣管鏡洗出液於停藥後不到 3 個月培養陽性確診，且接觸者菌株與指標個案 matched，與文獻所述的矛盾反應相似，很難分辨到底是 4R 副作用還是根本是矛盾反應。接受 4R 治療的世代樣本數尚小，有待後續觀察追蹤是否有類似的狀況。

本計劃延續 LTBI 治療必要進行的抗藥性監測，針對 2008/4/1-2020/06/30 曾經接受過

LTBI 治療且觀察到 2020/9/30，除了慣例蒐集接觸者暴露任何一種 LTBI 治療，日後發病時，盡快取得菌株與指標個案菌株來進行 MIRU 配對，針對抗藥性及接觸者病歷資料是否有證據顯示個案的發病時間來進行推演和分析。對照前期研究(速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估，106 年-108 年)，使用 9H 治療的世代，排除掉指標為 isoniazid 抗藥的接觸者，追蹤造成 isoniazid 抗藥的比率 0.29/1000 人，跟沒有治療的那群 0.44/1000 人，沒有統計顯著差異，即便考慮到有些人沒有菌株培養可以偵測抗藥，或者可能有抗藥但是沒有送藥物敏感性測試，來推估 isoniazid 抗藥的比例，仍然沒有統計顯著差異，這也跟美國 CDC 當年的結論一樣 [26]。是故使用 9H 的 LTBI 治療並不會顯著增加族群抗藥的風險，已經非本年度計劃目標。本年度我們進一步開始分析，如果個案從接觸者轉成病人，有沒有什麼分類的病人是我們要注意的？

在台灣結核病新案的 INH 抗藥性約為 7-9% 不等，我們發現在 matched 的指標接觸者配對中，如果是「治療完成後還發病」，則產生 INH 抗藥為 13%，比我們的新案抗藥性來得高；而「治療中發病」和「中斷治療後發病」的分母很小，抗藥性 50% 和 5% 起伏相對過大；而「治療之前已經發病」者則約為 8%，這類個案應該與一般新案類似無誤，然而這個部分可能低估，因為個案通常就是因為不知道發病才會開始 LTBI 治療，當發現接觸者其實是病人後通常就開始標準處方，也就治療成功了，目前沒有觀察到用過一段時間藥物，造成抗藥性的增加。往後資料庫逐漸增大，可以追蹤此類 LTBI 接觸者因發病完成結核病治療之後，是否復發。這次的期末報告，也針對個案與指標菌株不 matched，來進行分析，發現在接觸過治療的個案，有相對高的抗藥性。「治療完成後還發病」者，INH 新增的抗藥達到 32%，在治療中斷後

發病也達到 25%。「治療期間發病」的接觸者目前是 0% 但樣本數太少，「治療前已經發病者」INH 亦為 8%。INH 暴露過後若再發病，可能優先迅速提供藥物敏感性快篩測試，並且以 INH 抗藥為主。由於不是每個接觸者都有結核分枝桿菌培養陽性，能做基因型別和藥物敏感性測驗結果，本次報告結果中，我們有部分進行模擬回推，明年會持續使用此類方式盡量拼湊全貌。

結論，研究顯示 4R 是一個相對耐受性高完成率高的處方，值得推廣到非 INH 抗藥指標的接觸者來進行 LTBI 治療；然而在 INH 抗藥應該使用 4R 處方的接觸者，偏低的開始治療率，是值得改進的；由於特殊共病的個案治療中斷比例會比沒有共病者高，建議權責組考慮教育關懷員和醫院個案管理師，提供此類個案較多的支持與協助。由於暴露過 LTBI 治療的接觸者轉個案，尤其是治療中斷或者治療完成後發病者，有 INH 抗藥較高的情況，建議若資源許可，權責單位盡速提供 INH 抗藥的快速篩檢給這些發病個案，是必要的。

伍、計畫重要研究成果及具體建議

5.1 結論及建議

- 使用 4R 的個案導致永久停藥的不良反應發生率 (6.8%)與使用 3HP 個案 (10.1%) 顯著較低；
- 肝炎發生率，4R 與 3HP 使用者相當，僅 0.7%；
- 使用 4R 相關的嚴重不良反應機率为 0.25%，顯著比使用 3HP 個案相關的嚴重不良反應(0.89%) 較低；
- 除了年齡之外，合併有自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF alpha blocker、慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，皆較無上述共病之接觸者，有更高的風險發生不良反應而導致永久中斷治療。糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，其實也有更高風險發生不良反應，只是尚未達到統計顯著；
- 接觸者追蹤至少 12 個月，初步的發病率比較，指標 INH 抗藥下，使用 4R 治療者相較於未進行治療者提供的保護力達 86%；
- 接觸者進行 9H 潛伏結核感染治療所產生的新增抗藥結核與未治療組兩個世代比較，在 INH 並無顯著差異。但對個人來說，暴露過 LTBI 治療的接觸者轉個案，尤其是菌株沒有 matched 但是屬於治療中斷或者治療完成後發病者，INH 抗藥比例可達 32% 及 25%。
- 速克伏使用者雖有觀察到 INH 或 RMP 抗藥 (發生風險 0.01%)，但皆為與指標菌株

基因型非同型的情況，4R 使用者則因為數量較少，僅有發病一人(基因型同型但非抗藥)，將持續監測 RMP 抗藥性是否因治療而產生。

5.2 計畫重要研究成果及具體建議

5.2.1 計畫之新發現或新發明

- Chan PC. Latent TB treatment in Taiwan - Experience and Challenges (Invited speaker at the Tuberculosis Research Forum, Bangkok, Thailand, 20200114).
- Chan PC. Our Experience on LTBI Treatment with Rifapentine and INH in Taiwan. (Invited speaker at the the 95th Annual Virtual Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis (JSTB95), Yokohama, Japan, 20201012)
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, You-Chieh Huang, Chi-Fang Feng, Tai-Hua Chan, Ruwen Jou, Yeng-Fang Huang. Nationwide Surveillance of Emerging Isoniazid Resistance after Implementation of Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Contacts. (e-Poster at the 51st World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2020, 20201021).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, You-Chieh Huang, Chi-Fang Feng, Yeng-Fang Huang. Low Completion Rate of Once-weekly Rifapentine plus Isoniazid Regimen among Elderly Population. (e-Poster at the 51st World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2020, 20201023).

5.2.2 計畫對民眾宣導之成果

- 新短程潛伏結核感染治療 4R 處方，肝炎發生率較 9H 低，嚴重不良反應及不良反應而永久停藥比例都較 9H 與 3HP 為低，完成率也顯著較高，讓大家在潛伏結核感染治療上，多一種選擇；
- 4R 因不良反應永久停藥的風險約 6.8%，較其他處方為低可優先考量使用，副作用則以皮疹/癢、嘔吐、頭暈、或噁心較為常見。

- 即使在指標 INH 抗藥下，使用 4R 可提供保護力達 86%，請民眾積極參與治療，切莫放棄。

5.2.3 計畫對醫藥衛生具體的建議

- 若接觸者年齡較長或同時存在特定慢性共病，在 4R 的潛伏結核感染治療時，醫療和公衛要好好合作，來克服 LTBI 中斷停藥無法完成的挑戰。
- 對個人來說，暴露過 LTBI 治療的接觸者轉個案，尤其是菌株沒有 matched 但是屬於治療中斷或者治療完成後發病者，INH 抗藥比例可達 32%及 25%。建議若資源許可，權責單位盡速提供 INH 抗藥的快速篩檢給這些發病個案，是必要的。

陸、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 (Supl.):S221-47.
8. 衛生福利部疾病管制署,結核病診治指引第五版, 2013 年 8 月

9. Tsai CF, Shiao MY, Chang YH, Wang YL, Huang TL, Liaw YC, Tsao SM, Yang TP, Yang SC, Lin DB. Trends of mycobacterial clinical isolates in Taiwan. Transactions of the Royal of Tropical Medicine and Hygiene.2011;105:148-52.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114:1175–201.
11. Chan PC, Huang YH, Lu MJ, Lee PH, Hsu CB, Wang KF, Chen CH. Evaluation of different cutoff points for QuantiFERON®-TB Gold In-Tube among tuberculosis contacts. J Microbiol Immunol Infect 2015; 48(2): S28.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010. MMWR.2010;59.
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5905.pdf>
13. 陳盟勳, 現行潛伏性結核病感染的檢驗方法 : QuantiFERON 以及 T-SPOT 之差異, 衛生福利部胸腔病院衛教宣導海報, 2010 年 11 月
<http://www.ccd.mohw.gov.tw/public/knowledge/15771ea87f49487ec03d3b62076f5e75.pdf>
14. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. The Effectiveness of Isoniazid Preventive Therapy

in Adolescent and Adult TB Contacts - a population study (Poster discussion at 44th IUATLD, Barcelona, Spain, 20141101).

15. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Factors for TB among Adolescent and Young Adult Contacts. (Oral presentation at 2014 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20141109)
16. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Predictors for Developing Tuberculosis among Adult Tuberculosis Contacts. (Poster discussion at 46th IUATLD, Capetown, South Africa, 20151205).
17. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
18. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
19. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560-564.

20. Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in an hyperendemic area: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 796–800.
21. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Ping-hui Lee, Min-Ju Lu, Mei-Yu Chiou, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Adverse events and hepatotoxicity leading to permanent discontinuation of isoniazid preventive therapy. (Oral presentation at 2014 Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20140322).
22. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(4):527-3.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2011. *MMWR.*2011;60. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>
24. 行政院衛生福利部疾病管制署, 速克伏處方使用臨床建議 2016 年 6 月

25. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970;17:28–106.
26. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):744-51. Review
27. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don' t know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
28. Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 2:S241-9.
29. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the host: consequences for vaccine development. *APMIS* 2009;117:440-57.
30. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, Grant AD. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS.* 2010 Apr 24;24(7):1051-5.
31. Yang CY, Jou R, Chuang PC, Chang JT, Lee JJ, Huang RM. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a family proved by genotyping. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(10):808-14.

32. Rieder HL, Chonde MT, Myking H, Urbaniczik R, Laszlo A, Kim SJ, et al. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, role and operation in a low-income country. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1998.
33. Idem. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.
34. Snider DE Jr. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988;137:2-4.
35. Chan PC, Shinn-Fong 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. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium. 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 Aug 15;61(4):527-35.

38. Maria Elvira Balcells, et al., Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging infectious diseases*, 2006. 12(5): p. 744-51.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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>

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 台灣賽諾菲公司, 賽諾菲潛伏結核感染短程處方 rifapentine 取得台灣衛生福利部上市許可, Press release 2017.
<http://www.sanofi.com.tw/l/tw/zh/layout.jsp?scat=3B1F40D3-3D93-420F-A228-C39419E9C3D8>
50. 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.
51. <https://businessmirror.com.ph/address-latent-tb-infection-solve-a-resilient-disease/>
52. 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.
53. Hass MK, Aiona K, Erlandson KM, Belknap RW. Higher Completion Rates with Self-administered Once-weekly Isoniazid-Rifapentine versus Daily Rifampin in Adults with Latent Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 11;ciaa1364.
54. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283. PMID: 30067931.

55. Flynn AG, Aiona K, Haas MK, Reves R, Belknap R. Clinical Characteristics of Active Tuberculosis Diagnosed After Starting Treatment for Latent Tuberculosis Infection. *CID* 2020;71(5):1320–3.
56. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:803–9.
57. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:490–510.
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. 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.
60. 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.

61. Lee MR, Huang HL, Lin SW, Cheng MH, Lin YT, Chang SY, Yan BS, Kuo CH, Lu PL, Wang JY, Chong IW. Isoniazid Concentration and NAT2 Genotype Predict Risk of Systemic Drug Reactions during 3HP for LTBI. *J Clin Med*. 2019;6;8(6). pii: E812. doi: 10.3390/jcm8060812
62. H Fu, N Arinaminpathy. Impacts of systematic screening and treatment for incident of disease and latent infection of tuberculosis in Taiwan: a model-based analysis. EP-15-243-02, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
63. Gao L, Zhang H, Xin H, Liu J, Pan S, Li X, Guan L, Shen F, Liu Z, Wang D, Guan X, Yan J, Li H, Feng B, Cao X, Chen Y, Cui W, Zhang Z, Ma Y, Chen X, Zhou X, Jin Q; LATENTTB-NSTM study team. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomized controlled study. *Eur Respir J*. 2018 Dec 20;52(6). pii: 1801470. doi: 10.1183/13993003.01470-2018. Print 2018 Dec. PubMed PMID: 30361241.
64. Chan PC, Lee PH, Lu MJ, Huang YC, Feng TY, Chen WW, Lee CC, Huang YF, Chiang CY. Tolerability of Rifapentine-based Regimens in the Latent Tuberculosis Infection Treatment in the Elderly. *European Respiratory Journal* 2019 53(3). pii: 1802396. doi: 10.1183/13993003.02396-2018.

65. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, JeanJuste MA, Lama JR, Valencia J, Omoz-Oarhe A, Supparatpinyo K, Masheto G, Mohapi L, da Silva Escada RO, Mawlana S, Banda P, Severe P, Hakim J, Kanyama C, Langat D, Moran L, Andersen J, Fletcher CV, Nuermberger E, Chaisson RE; BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808. PubMed PMID: 30865794; PubMed Central PMCID: PMC6563914.
66. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.
67. 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 hemodialysis patients: High rates of adverse events. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Jun 2.pii: S1684-1182(18)30153-1.
68. 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.

69. P-C Chan, T-Y Feng, YC Huang, S-B Wu, Y-F Huang. The diagnosis and treatment cascade of latent tuberculosis infection among HIV co-infected tuberculosis contacts. PS -28-809-02, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
70. 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.
71. Kim HY, and Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018; 81(1): 6–12.
72. A Musinguzi, FC Semitala, A Katamba, J Nabunje, F Welishe, JL Ssemata, MR Kanya, DW Dowdy, A Cattamanchi, AR Katahoire. Providers' perceptions on delivery of weekly, rifapentine-based tuberculosis preventive therapy in an urban HIV/AIDS clinic in Uganda. SOA-02-1020-31, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
73. FC Semitala, A Musinguzi, J Kadota, F Welishe, J Nabunje, A Katamba, MR Kanya, DD Dowdy, A Katahoire. Clients' perceptions about weekly, rifapentine-based tuberculosis preventive therapy in an urban HIV/AIDS clinic in Uganda. SOA-02-1019-31, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.

74. S-H Chen, I Wang, C-C Huang, Y-J Liu, C-H Lee. Treatment adherence and patient satisfaction with electronic remote directly observed treatment and conventional in-person directly observed treatment for tuberculosis contacts with latent infection. PS -12-628-31, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
75. A Kanchar, S Muchuro, P Migambi, H Mabuza, K Sachdeva. T Fulfilling Commitments from the UN High Level Meeting on Tuberculosis: Programmatic Strategies for Taking Tuberculosis Preventive Treatment to Scale. SP -16-C1, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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.

柒、 附件一

Appendix Table 1. Definition of comorbidities

(開始 LTBI 治療前兩年間有符合以下定義)

Comorbidities	Definition
Diabetes Mellitus	At least one inpatient or three outpatient records with compatible diagnoses (ICD-9-CM code 250* / ICD-10-CM code E08-E11/E13) · or one outpatient record with prescription of \geq 28 day DDD of drugs listed below:
Chronic Kidney Disease	ICD-9-CM code 403.01/403.11/403.91/404.02/404.03/404.12/404.13/404.92/404.93 ICD-10-CM code I12.0/I13.11/I13.2/N185/N186

	At least one diagnosis coding with twice hemodialysis or peritoneal dialysis and at least 90 days apart for two dialysis interventions.
Steroid	PREDNISOLONE/DEXAMETHASONE/CORTISONE ACETATE/Methylprednisolone/BETAMETHASONE/Triamcinolone acetonide for accumulative DDD up to 28 days
Liver Disease	At least one inpatient or three outpatient records with compatible diagnoses ICD-9-CM code 571.2/571.5/571.6 ICD-10-CM code K702/K7030/K7031/K740-K743
Arrhythmia	At least one inpatient or three outpatient records with compatible diagnoses ICD-9-CM code 427-429 ICD-10-CM code I47-I51

hypertension	<p>At least one inpatient or three outpatient records with compatible diagnoses</p> <p>ICD-9-CM code 401-405/642</p> <p>ICD-10-CM code I10-I16/O10-O11/O13-O15</p>
TNF- α blocker	<p>RCIPD V group for autoimmune diseases (valid date at least including the start day of LTBI treatment):</p> <p>Systemic lupus/erythematosus (SLE)/Systemic sclerosis/Rheumatoid arthritis (Rheumatoid arthritis juvenile)</p> <p>Polymyositis/Dermatopolymyositis/Vasculitis/Polyarteritis nodosa/Hypersensitivity angiitis/Wegener' s granulomatosis/Giant cell arteritis/Thromboangiitis obliterans(Buerger' s disease)/Aortic arch syndrome(Takayasu)/Behcet' s disease/Pemphigus/Sicca syndrome/Crohn' s disease/Ulcerative colitis/ Kawasaki disease</p>

HIV	<p>At least one inpatient or outpatient records with compatible diagnoses</p> <p>ICD-9-CM code 042</p> <p>ICD-10-CM code B20/Z21</p>
Immunosuppressive Drug	<p>AZATHIOPRINE (aza)/PENICILLAMINE (dpeni)/HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE (hydro)/LEFLUNOMIDE (leflu)/MINOCYCLINE (mino)/METHOTREXATE (MTX)/SULFASALAZINE (sulfa)</p> <p>for accumulative DDD up to 28 days</p>
Cancer	<p>RCIPD I group for autoimmune diseases (valid date at least including the start day of LTBI treatment):</p> <p>ICD-10-CM code C00.0-C96.9(不含C94.4、C94.6)</p>

<p>Cardiovascular Disease</p>	<p>At least one inpatient or three outpatient records with compatible diagnoses</p> <p>ICD-9-CM code 115/390-392/394/395/397/410-412/415-417/420-425/429-435/437/438/440-444/446/456-459</p> <p>ICD-10-CM code G45/G46/I00-I02/I05-I09/I20-I28/I30-I43/I60-I63/I65-I75/I77/I79/I85-I87/I89/I95/I97/I99/M30/M31 /R58</p>
<p>Gastrectomy</p>	<p>Surgical procedures:</p> <p>Gastrectomy,total & angreconstruction</p> <p>Subtotal gastrectomy or hemigastrectomy with gastro-duodenostomy-without vagotomy</p> <p>Gastrectomy,subtotal or hemigastrectomy - with vagotomy</p>

	Gastrojejunostomy
	Gastrojejunostomy with vagotomy
	Re-exploration for postgastrectomy bleeding
	Proximal gastrectomy & esophagectomy & reconstruction
	Gastrectomy, total, with splenectomy or partial pancreatectomy
	Total gastrectomy, with LN dissection, with reconstruction (any type)
	Revision of gastrojejunostomy
	Resection of retained antrum, postgastrectomy
	Subtotal gastrectomy or hemigastrectomy with gastrojejunostomy-without vagotomy
	Subtotal gastrectomy or hemigastrectomy with Roux-en-Y gastrojejunostomy -without vagotomy
	Near total gastrectomy, with LN dissection, with reconstruction

	Radical subtotal gastrectomy, with reconstruction
	Laparoscopic subtotal gastrectomy
	Enterostomy (including colostomy 、Jujunostomy 、 permanent enterostomy)
	Closure of colon fistula-gastroclic with gastrectomy
	Laparoscopic jejunostomy
	Da Vinci assisted gastric bypass surgery
	Rorbot-assisted subtotal gastrectomy

ICD-9-CM, international classification of disease, ninth revision, clinical modification; ICD-10-CM, international classification of disease, tenth revision, clinical modification; DDD, defined daily dose; ATC, anatomical therapeutic chemical; RCIPD, registry for catastrophic illness patient database.

* Jiang YD, Chang CH, Tai TY, Chen JF, Chuang LM. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of

the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(11):599-604.

doi:10.1016/j.jfma.2012.09.014