

計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000203

衛生福利部疾病管制署 104 年度科技研究發展計畫

**結核病接觸者潛伏感染治療介入成效
暨安全性及抗藥性產生評估
104 年期末報告**

研究報告

執行機構：疾病管制署愛滋及結核病組

計畫主持人：詹珮君醫師

研究人員：陳昶勳、王貴鳳、周如文、李品慧、許建邦、
盧珉如、莊佩君、黃昱勳

執行期間：104 年 1 月 1 日至 104 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	8
肆、 材料與方法.....	14
伍、 結果	22
陸、 計畫重要研究成果及具體建議.....	73
柒、 參考文獻.....	76

貳、 摘要

疾病管制署為達到世界衛生組織 2050 年根除結核病的目標，分別於 2008 年及 2012 年，推動小於 13 歲兒童及 1986 年及以後出生之結核病接觸者潛伏結核感染篩檢及治療計畫。

本計畫針對接觸者世代追蹤，完成三個目標的分析。首先對於在 2008/4/1 起到 2014/9/30 開始接受潛伏結核感染治療的個案，進行造成永久停藥的不良事件的監視及不良反應的分析。另以 2008/4/1 起至 2013/12/31 確診病人接觸者，有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者，以皮膚結核菌素測試陽性的個案為研究對象，比較接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案，發病率是否有所不同。最後對於 2008/4/1 起至 2015/8/31 接受治療的潛伏結核感染者卻發病的病人，取得病人及原指標病人發病之菌株，確認是否產生 isoniazid 的抗藥性。

在不良事件監測發現共有 561 筆不良反應造成潛伏感染治療的永久停藥，在 13 歲以上之青少年及成人 56%-68% 的不良反應是肝炎及嚴重肝炎，13 歲以下則以皮膚相關的癢或疹子為永久停藥的原因 (53%)。肝炎的發生與年齡成正比，<10 歲的發生率為 1‰，20 歲達 1‰，30 歲以上則可達 2%-4% ($p < 0.001$)。因肝炎導致住院的比例為 0.56‰ (16/28353)，沒有觀察到因治療導致死亡的病人。肝功能上升 ≥ 10 倍正常值上限所造成的住院率，亦隨年齡上升顯著上升 (<13 歲: 0.2‰ vs. 13-29 歲: 1.8‰ vs. ≥ 30 歲: 2.2‰, $p = 0.014$)。

利用 2008-2013 年世代追蹤，第一次皮膚結核菌素測驗為陽性即接受潛伏結核感染治療，Kaplan-Meier 存活分析顯示，追蹤超過 60 個月後，潛伏結核感染治療所提供的保護力仍然顯著 (Log rank test, <13

歲與 13-29 歲與 ≥ 30 歲: $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.0055$)。追蹤 24 個月時，在 < 13 歲族群的保護力為 86% (70-95)，在 ≥ 13 到 29 歲及 ≥ 30 歲的保護力則分別為 90% (78-97) 和 73% (36-92)。透過敏感性測試，我們觀察到 ≥ 30 歲的潛伏感染治療保護力，不是永遠保持顯著有效。依照 2012 年政策進行指標病人確診八週後的唯一一次結核菌素測試陰性，則後續發病率相當低 (48-106/10 萬)，提供此族群未來無須再進行 12 個月追蹤的證據。

未暴露過潛伏結核感染治療的族群，其 INH 抗藥機率为 0.66%，暴露過潛伏結核感染治療的族群 0.40%，經過年齡別校正分析之後，暴露過潛伏結核感染治療並未造成族群的 INH 抗藥性差異 (Cochran-Mantel-Haenszel statistics, p value = 0.65)。由於暴露過潛伏結核感染治療要能再發病是很稀有的，以至於經過 3 年的計劃性蒐集菌株，能調閱成功配對菌株的機會還是很有限。因此本計畫無法就基因型別相同組別的接觸者轉病人，再做更多細部的分層分析。但透過初步的統計和個案討論，本計畫已建立未來監測 INH 治療衍生出來的抗藥性結核病的研究，相關證據的藍圖。

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

To achieve the goal of elimination TB by 2050 according to the World Health Organization, the Taiwan CDC launched a nationwide program for the screening and treatment of latent TB infection (LTBI) among contacts aged younger than 13 years in 2008. This program was subsequently expanded in 2012 to include contacts born in 1986 and after.

We completed a cohort analysis for contacts and our 3 project goals have all been achieved. Records of adverse events that led to permanent discontinuation of isoniazid preventive therapy (IPT) were collected for patients who started treatment during 2008/4/1 and 2014/9/30 to evaluate adverse reactions. TB contacts that had positive tuberculin skin test (TST) with confirmed TB index cases reported during 2008/4/1 – 2013/9/31 were enrolled. The incidence of TB was compared to between those who received LTBI treatment and those who did not. For contacts that started their LTBI treatment during 2008/4/1 -2015/8/31 and who became TB cases during our study period, mycobacteria strains were collected along with the strains of any corresponding index cases to chart the emergence of isoniazid drug resistance.

A total of 561 patients had adverse reactions which led to the permanently discontinuation of IPT; Hepatitis and severe hepatotoxicity were the leading causes of adverse reactions among adolescent and young adult contacts who received IPT, which comprised 56-68% of adverse reactions; for contacts aged younger than 13 years, pruritus and skin rash (53%) were the leading causes of adverse reactions. The incidence of hepatitis and severe hepatotoxicity increased with age ($p < 0.001$): for children aged younger than 10 years it was 1%; for young adults aged 20-29 years it was up to 1%; and for adults aged older than 30

years it was 2-4%. The admission rate for hepatotoxicity was 0.56‰ (16/28353) and no mortality was noted in our surveillance. The admission rate due to patients who suffered from hepatitis higher than 10 times of upper normal limits increased with age significantly (aged < 13 years: 0.2‰ vs. aged 13-29 years: 1.8‰ vs. aged ≥30 years: 2.2‰ , p= 0.014).

By using the contact cohort information for those who tested positive on their first TST, the Kaplan-Meier survival analysis shows that LTBI treatment provides significant protections even after more than 60 months of follow-up (Log rank test, p<0.001, p<0.001, p=0.0055 for contacts aged younger than 13 years, aged between 13-29 years and ≥30 years, respectively). Treatment protection at 24 months was 86% (70-95) for patients aged younger than 13 years; 90% (78-97) and 73% (36-92) for patients aged between 13-29 years and ≥30 years, respectively. With sensitivity analysis, protection of LTBI treatment for patients aged ≥30 years was not always consistently significant. For those who had only a single negative TST after 8 weeks of diagnosis of their index patients, the incidence of active TB was as low as 48-106/100,000. This evidence led to the cessation of the 12-month follow-up policy for this group of contacts.

The incidence of INH-resistant TB was estimated to be 0.66‰ among LTBI patients who had not exposed to INH treatment compared to 0.40‰ among those who had exposed to INH treatment. After age-stratified analysis, no significance was observed between the two populations (Cochran-Mantel-Haenszel statistics, p value=0.65). Since the rarity nature of developing TB among those who had exposed LTBI treatment, the availability of paired M. tuberculosis strains was still limited even after 3

years of collection. It was not possible to do further stratified analysis for contacts who developed TB with the matched genotyping pairs with his/her index patients. However, through this preliminary analysis and case discussion, the blueprint for future research of INH resistant TB emerging from LTBI treatment has been established.

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

參、 前言

一、 本文

目前國內的結核病防治以十年減半為目標，積極推動都治策略及結核病實驗室品管及多重抗藥性病患專案照顧。對於確診為結核病病患之接觸者，已於 2007 年 9 月開始用公務預算提供接觸者檢查至醫療院所檢查及諮詢的費用，因此而提高了接觸者完成檢查的比例。在 2008 年 4 月開始推動傳染性結核病病患之小於 13 歲以下接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付外，並輔以都治計畫，針對治療過程策略化提升完成率，進而提高治療所帶來的保護力及減少可能產生的抗藥性 [1]。經過衛生福利部結核病諮詢委員會審慎評估，決定在 2012 年 4 月進一步擴大接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療之範圍，延展到 1986 年 1 月 1 日以後出生的接觸者，若指標病人為確診耐酸性塗片陽性且培養為結核分枝桿菌的指標病人，接觸者為共同居住，校園或密集機構之接觸狀況。台灣除了十年減半計畫的持續推動，在世界衛生組織 2015 年根除結核病的目標下 [2]，結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，是達成根除計畫執行的重點，以期減少潛伏感染的母數，降低未來發病率，使目標更可能達成。

接觸者檢查一向是結核病控制手段的一環，但在開發中國家中，往往僅能照顧到已發病病人的管理，沒有更多的人力及資源來做接觸者檢查，就遑論治療了。即便如此，許多研究都明白的表示，幼童一旦是結核病接觸者，則終其一身的發病率可達 17%，比成人接觸者的 5% 來得高出與多 [3]。加拿大的資料顯示，結核病病人著兒童接觸者，若不提供治療，發病主要集中在前一兩年內，而發病最高的比例在五歲以下兒童；隨著皮膚結核菌素測試的大小越大，發病的

比率也越高 [4]。故世界衛生組織建議，若為五歲以下的幼童，在確認接觸者後，只要沒有發病的臨床證據，就可以投予預防性 isoniazid 治療六個月 [5]。但世界衛生組織也承認這方面的推動不力，與診斷資源不足非常有關，目前最重要的目標，是推動愛滋病患者若為結核病患之接觸者的預防性 isoniazid 治療。相反的，以歐洲、美國、加拿大為首的已開發國家，由於境內已是結核病低盛行率，對於移民及接觸者或相對高危險群，則採行積極的潛伏感染主動篩檢暨治療 [6]。

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

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

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

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

象的成效。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起不良反應，一直是台灣醫界對潛伏感染治療爭議的焦點。在大規模使用isoniazid 治療潛伏性感染最有經驗的莫過於美國。美國在1971-2年間對約14,000位接受isoniazid 治療的個案進行肝炎的大規模調查，發生肝炎者有1%，年紀愈大發生isoniazid肝炎機會愈大，小於20歲者0%，20-34歲0.3%，35-49歲1.2%，50-64歲者有2.3%發生肝炎。除了與年齡有關，肝炎的發生與個案原來是否有肝病，如嚴重的酒精性肝炎等有關 [16]。近期的大規模isoniazid 用於治療潛伏性感染的臨床追蹤顯示，在小心地使用之下，只有0.1-0.15%的人有肝炎的發生，導致肝炎而死亡者約有0.023%；會致死的主因，是已經出現肝炎臨床症狀但個案持續服藥所導致 [17]。台灣隨著1985年新生兒全面施打B型肝炎，潛伏感染主動篩檢暨治療族群的B型肝炎帶原率已從9.8%降至0.7% [18]，也較不會有酒精性肝炎、肝硬化的問題。兒童使用isoniazid 治療潛伏感染的資料，國外看起來是相當安全的 [10]，國內2008年以來，累計治療的兒童接觸者超過3000人，臨床因不良反應導致停藥有39人，約佔6/1000 [19]。其中以皮疹最多，超過50%，目前尚未觀察到嚴重的藥物疹，如erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, hypersensitivity vasculitis, DRESS syndrome, erythroderma and exanthematous pustulosis等。而符合美國胸腔科學會指引之肝炎，觀察到4位，發生率為1.3/1000。無法排除與isoniazid相關且肝炎有超過正常值上限的5倍的個案（沒有觀察到3-5倍之間的個案），年齡1-9歲不等，眾數為5歲 [19]。分別在治療後179, 3, 12, 24天發生，臨床上的症狀分別是一位無症狀（關懷員和家人注意到孩子眼黃才就醫），1位服藥就開始發燒，另一位是肚子痛兩天，最後1位是疲倦、嘔吐。前

三位皆試著檢驗其他造成肝炎的原因，肝炎病毒或其他易造成兒童肝功能上升的檢查均陰性。停藥約兩個月後，肝功能恢復正常；第四位為fetal alcohol syndrome 個案，有腦性麻痺及癲癇，肝炎與Tegretol及isoniazid合併使用有關，停藥2週後，肝功能回到正常，Tegretol藥物也調回正常劑量。由於isoniazid相關之肝炎在兒童屬於稀有的不良反應，應該累計較多的使用者，長期監測得到安全性結果，故持續地追蹤是必要的。在國內則鮮少有成人單獨使用isoniazid的不良反應資料發表，僅以Bowerman在花蓮山地鄉進行潛伏性感染的治療，該文獻中並未有因不良反應而無法完成治療者，但接受個案數不超過100位，主要是20-50歲年齡層 [20]。我們可以預期，13歲以上至1986年及以後出生的接觸者世代，接受isoniazid治療，應該是安全無虞的，但是否較兒童容易發生肝炎，而發生的後果如何，需要主動的評估。國內確實需要本土的資料回答相關的安全性問題，可提供一般基層醫療醫師在執行治療時的佐證，透過實證醫學，亦將對未來政策推動有長足的幫助。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起接受治療個案體內菌株的抗藥性，是國內外學者常討論的議題。雖然過去的研究顯示，isoniazid潛伏感染治療並沒有明顯地增加後續抗藥性結核病的風險 [21, 22]，但都因為研究的樣本太少，資料收集不易，無法完全排除引起抗藥性的可能。活動性結核病發病的狀態下，估計結核菌對於isoniazid的抗藥性，約每 10^6 隻細菌，會自然選擇出抗藥性菌株；菌量越大，自然產生抗藥性的機會就會增加 [8]，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 [23]。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 [24]；但如果潛伏感染者已經有症狀

或者症狀不明顯，臨床醫師沒有辨識出來，此時投與isoniazid 潛伏感染治療，就有可能篩選出抗藥性菌株，治療失敗。多國潛伏感染治療臨床試驗，6000多名受試者分別接受九個月每日300 mg isoniazid (自行服藥isoniazid單方)、或三個月一周一次900 mg isoniazid與 rifapetine 900 mg (都治之複合治療)，結果有82%和69%受試者完成治療 [25]。4.3/1000 和1.9/1000的受試者變成結核病人，複合治療不比單獨使用isoniazid來得差(non-inferior trial)。在服藥順從性達100%的受試者中，只有2/1000和1/1000變成病人，顯見服藥順從性的重要。在20位有菌株可比對的結核病發病受試者中，兩株isoniazid抗藥菌株來自isoniazid組 (2/3745)，換算起來約0.5/1000。一株rifampin 抗藥菌株則來自於複方組(1/3986)，治療過程有中斷情況。這個臨床試驗的受試者多半為非HIV感染者，我們大約可以參考。雖說目前可治療結核病的藥物不只isoniazid一種，一旦isoniazid抗藥，使用其他三種一線藥還是可以在六到九個月完成治療。即使在HIV及結核病高盛行率的南非，使用isoniazid 的潛伏感染治療，也沒有增加社區的isoniazid抗藥盛行率 [26] 但是產生抗藥性，終究是臨床治療的疑慮，應該要有資料來佐證發生率極低的事實。

本計畫為3年期計畫：本計畫預計將以2008/4/1起到**2014/9/30**開始接受潛伏結核感染治療的個案，進行不良事件的監視及不良反應的分析。另以2008/4/1起至**2013/9/30**確診病人接觸者，有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者，以皮膚結核菌素測試陽性的個案為研究對象，比較接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案，發病率是否有所不同。最後對於2008/4/1起至**2015/8/31**接受治療的潛伏結核感染者，於研究期間發病的個案，取得個案及原指標病人發病之菌株，確認是否產生isoniazid的抗藥性。

肆、 材料與方法

4.1 此計畫分為三個部分，皆為世代追蹤研究。

4.1.1 對於接受潛伏結核感染(latent TB infection, LTBI)治療或預防性用藥的接觸者，進行副作用的監視及分析。

4.1.2 以皮膚結核菌素測試陽性的個案為研究對象，有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案，採用世代追蹤的方式，確認發病率並比較其是否有所不同。

4.1.3 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病人之菌株，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：

4.2.1 自 2008/4/1 起到 2014/9/30，由「結核病中央傳染病追蹤管理系統」，下載在這段時間登記並開始接受潛伏結核感染治療的個案，取得基本資料及中斷/銷案原因；針對可能的藥物治療副作用中斷，進行逐案病歷資料的調閱。

4.2.2 自 2008/4/1 起到 2013/9/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記確診病人的接觸者，且必須符合下列條件。

4.2.2.1 有接受接觸者檢查並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者。

4.2.2.2 其指標病人為確診之肺結核病患，其銷案原因非排除診斷。

4.2.2.3 追蹤過程中，若已有資料不完整，邏輯不符合，或者因為第一次皮膚結核菌素測試為陰性，而應該有第二次皮膚結核菌素測試結果卻缺乏，由研究人員及助理協助資料的完整性，以利後續分析。

勾稽接觸者發病資訊必須是「結核病中央傳染病追蹤管理系統」發病確診病人，追蹤時間至 2015/8/310 止，該確診病人的接觸者世代，均完成收案後 24 個月的追蹤。

4.2.3 自 2008/4/1 起到 2015/8/31，由「結核病中央傳染病追蹤管理系統」下載在這段時間開始接受潛伏結核感染治療的個案，若於治療中或完成治療後通報成為結核病人，儘可能取得接觸者及其指標的菌株，經實驗室確認基因型別 [27]及藥物敏感性測試結果 [28]。由於病人菌株超過兩年往往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。若可行，會儘量將此年齡世代之指標病人菌株，進行前瞻性的收集。

4.2.4 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

4.2.4.1 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。

4.2.4.2 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。

4.2.4.3 病歷由專人至各醫院抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，紙本文件亦由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。

4.2.4.4 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。

- 4.3.1 針對接受潛伏結核感染治療九個月的個案，進行中斷/銷案原因分析，並針對可能的藥物治療副作用中斷，確認副作用的種類及嚴重度，完成敘述性統計。
- 4.3.2 針對指標年齡、性別、痰塗片或痰培養狀況、是否為居住於高風險區域；接觸者年齡、性別、與指標關係別、皮膚結核菌素測案大小，是否曾多重暴露其他病人、接觸者發病時程進行敘述性統計。使用 Poisson 分析進行上述變項與接觸者發病的關聯性分析。而多變項分析則以 Cox regression analysis 來進行。
- 4.3.3 接觸者發病後，分析接觸者及其指標病人的菌株，是否為同一基因型，進行是否接受過潛伏結核感染治療的個案對照研究；若確定為同一基因型，則就藥物敏感性測試結果分析 isoniazid 抗藥的比例。

4.4 樣本數估計

- 4.4.1 在 2008/4/1 起到 2014/3/31，13 歲以下一年約 1500-2000 名接受治療，估計開始治療超過 12000 人，可進行副作用監測，其中超過 10000 名已完成銷案。而 13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代 (2012 年 1 月 1 日至 12 月 22 日約有 1000 名接受治療，但之前此年齡層接受治療一年約 100 位)，估計約有 2500 名開始治療，可進行副作用監測，其中超過 1300 名已完成治療。
- 4.4.2 參照台灣 13 歲以下 2008/4/1-2009/9/30 接觸者世代追蹤的經驗，追蹤 12 個月，皮膚結核菌素測試陽性者發病率為 2%，但是若排除掉一開始接觸者檢查就已經發病的兒童，其實就只剩 0.8%。若將接觸者檢查時已經發病的病人排除，兩年的發病率約為 1.5%，九個月的治療保護力 96% [13]; 以 $\alpha=0.05$ ，

power=80%，1:1 設計，治療的保護力設為 90%來計算樣本數，則治療組需 1591，非治療組需 1591，總樣本數達 3184。在本研究期間 (自 2008/4/1 起到 2012/12/31 的世代)，13 歲以下之接觸者，估計約有 29000 名完成皮膚結核菌素測試。其中 40-45%為皮膚結核菌素測試結果陽性，約為 13000 人，60-70%接受治療，且 85%會完成治療，故完成治療組約有 6600-7500 人，完全沒接受過治療又沒發病約 5000 人-5500 人不等，治療與不治療比例約為 5:4。綜上，最保守估計，只要沒治療組 2500，治療組 3100，此樣本數預期可提供 $\alpha=0.01$ ，power=90% 的統計檢定結果。13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代，過去尚未有完整的資料來進行推估，目前僅有 2012 年資料較完整，依文獻推估，由於接觸者都是最近暴露過結核菌的狀況，故將接觸者視為最近感染，則皮膚結核菌素測試陽性(包括陰性轉陽性)的接觸者，預期在兩年內發病的機會約為 5% [29]。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% [30]; 但是由 13 歲以下世代知，合理的發病率估計應介於 0.8-5%之間，且治療完成率可能在 60-90%之間，治療保護力則是在 70-90%之間，故取發病率 1%，完成治療與不治療比例約為 5:4，治療完成率 75%，保護力 80%，以 $\alpha=0.05$ ，power=80%，來計算樣本數，則治療組需 1865，非治療組 1492，總樣本數為 3357；13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代，接受皮膚結核菌素測試篩檢在 2012 年以前非政策所規定，完成治療者只有 968 位，然而接受治療者多半為群聚事件之接觸者，較難與未接受治療者進行比較 (未接受治療者達 934 位)。根據 2012 年 1 月 1 日至 12 月 22 日的統計資料顯示，約有 1700

名符合政策對象接受皮膚結核菌素測試篩檢陽性，其中約 1000 位接受治療，治療率約 60%。本計畫持續追蹤到 2015 年底結束，則有把握觀察到該年齡層足夠樣本數之兩年發病率之差異。若收案研究對象若能夠收到 2013/9/30 止，則接受皮膚結核菌素測試篩檢估計陽性者約為 4000 人，且接受治療並完成約可達 1800 人，再至少追蹤 12 個月，到 2015 年底結束才能有較完整的資訊可以提供政策評估。故建議本計畫得以延續，將得到 13 歲以上至 1986 年及以後出生的接觸者世代完整的結果。

4.4.3 在研究期間 (2008/4/1 起到 2014/9/30)，約 27000 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 19-73 位曝露過預防性投藥或接受治療後，再變成病人的可能，2013 年計畫中，依照以下規則進行收集：

4.4.3.1 2013 年計畫期間將開始執行 LTBI 治療 (2008 年 4 月 1 日至今) 之歷年菌株，經檢視符合 LTBI 治療後發病者，若對應之指標病人菌株，兩者均存在者，全數調回分析。

4.4.3.2 經費有限，因為完成 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

4.5.1 治療期間之副作用的發生頻率

將逐一將因藥物治療的副作用而中斷治療的個案，調閱病歷，確定其副作用的型態、及停藥後是否有副作用，以及個案是否有其他慢性疾病等因子進行探究。肝炎的發生與年齡之間的關

係，會特別進行比較。

4.5.2 接觸個案 24 個月內之發病與皮膚結核菌素測試大小或指標病人細菌學證據之間的相關性：

我們可以分析指標病人的傳播風險、接觸者年齡、接觸者發病與否，與接觸者所做之皮膚結核菌素測試大小或者與陽轉率是否有相關。**13 歲以上部分**，因為以痰塗片陽性且培養確定為結核分枝桿菌之指標病人的接觸者，為接受潛伏性感染診斷及治療的對象。故分析將著重於評估目前非潛伏感染評估的對象，是否有特定的危險因子，造成接檢後之發病。

4.5.3 有無接受潛伏感染治療之 24 個月預後

本計畫所稱之 18 個月預後，係以指標病人痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病病人，其接觸者若皮膚結核菌素測試陽性，完整接受九個月治療潛伏性感染治療之個案，與同樣為指標病人痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有空洞之確診結核病病人，其接觸者若皮膚結核菌素測試陽性，但完全未接受過治療者進行比較。**13 歲以上**則是以痰塗片陽性且培養確定為結核分枝桿菌之指標病人的接觸者，為接受潛伏性感染診斷及治療的對象，故評估治療有效性，將以此族群為分析的對象。

4.5.4 曝露過預防性投藥或接受治療後產生之抗藥性菌株

接觸者治療後或治療中發病，分析接觸者及其指標病人的菌株，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 抗藥的比例，與接觸者無治療組分析比較。

4.6 分年進度及收案方式如下

4.6.1 (2014)第二年

目標一：自 2008/4/1 起到 2014/3/31，由中央傳染病通報系統中，下載在這段時間登記並開始接受潛伏結核感染治療的個案。

目標二：自 2008/4/1 起到 2012/12/31，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者且指標病人必須為 2008 年之後發病並確診之肺結核病患，銷案原因非排除之病人。

目標三：自 2008/4/1 起到 2014/9/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記，並開始接受潛伏結核感染治療的病人且變成結核病確診(未診斷排除)病人。

4.6.2 (2015)第三年

目標一：自 2008/4/1 起到 2014/9/30，由中央傳染病通報系統中，下載在這段時間登記並開始接受潛伏結核感染治療的個案。

目標二：自 2008/4/1 起到 2013/9/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記有接受接觸者追蹤並有至少一次皮膚結核菌素測試結果的接觸者且指標病人必須為 2008 年之後發病並確診之肺結核病患，銷案原因非排除之病人。

目標三：自 2008/4/1 起到 2015/8/31，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記，並開始接受潛伏結核感染治療的病人且變成結核病確診(未診斷排除)病人。

並將上年度未審查完之病歷調回，並撰寫計畫總結期末報告。

4.7 成果預估

4.7.1 結核病接觸者潛伏結核感染治療不良反應發生率監測。

主要監測 LTBI 治療產生不良反應導致停止治療的風險，藉此提供國家政策未來推行至不同年齡層的 LTBI 治療參考運用。

4.7.2 結核病接觸者潛伏結核感染之效益分析。

可瞭解目前政策推行 LTBI 治療，效益有多大。

4.7.3 結核病接觸者潛伏結核感染治療，產生抗藥性菌株之監測。

以了解執行 INH 9 個月之 LTBI 治療，對後續抗藥性結核病產生的影響。

4.7.4 學術演講口頭報告一篇

伍、 結果

目標一

自 2008/4/1 起到 2014/9/30，由中央傳染病通報系統中，下載在這段時間登記並開始接受潛伏結核感染(Latent TB Infection, LTBI) 治療的 28,353 個案 (Table 1-1)。隨著政策的推進，2008-2009 年，接受治療者以<13 歲的潛伏感染治療為主，約占九成；2010-2011 年，由於疾管署及中部部分縣市，開始全年齡層先驅計畫的推動，>=13 歲逐漸增加到 45%；2012 年起，全國政策擴張至納入 1986 年以後出生的族群，>=13 歲進一步提升到超過五成。總治療人數呈現緩和上升的趨勢，由於 2014 年僅是前三季的總和，評估約有 5000-6000 潛伏結合感染者開始 LTBI 治療，男女性別比相當，但>=35 歲以上比例在 2011 年達高峰 (18%)。30 歲及以上，雖非治療政策對象，但歷年來累積 4584 名，用藥人數足以達成目標一進行副作用監測。

透過 Table1-1 檢視其銷案原因可分成，完成治療 20,119(約 80%)，中斷治療者有 8,135(約 29%)。為瞭解導致永遠停藥的不良反應，針對上述 8135 位治療中斷的病人，若為(疑似)副作用，治療中死亡，進行病歷調閱審視；若為其他中斷、或是因拒絕服藥而中斷治療者，已由系統中斷原因欄位，檢視是否有疑似副作用的可能性，則一併調回審視。另，本研究同時會調閱中斷治療原因為確診結核病之接觸者，於目標二及三中使用與討論。

在中斷治療原因為「其他」，於 3 年內的計畫期程，共發現 26 名有(疑似)副作用的症狀，經檢視後找到 9 位符合不良反應但歸類到其他銷案的接觸者。中斷治療原因為「拒絕」，於 3 年內的計畫期程，共發現 31 名有(疑似)副作用的症狀，經檢視後找到 2 位符合不良反

應但歸類到其他銷案的接觸者，但皆非嚴重不良反應。審視銷案原因為死亡的 48 位個案，無個案因不良反應死亡。在中斷治療原因為「(疑似)副作用」的 584 人中，有 34 筆資料其歸類不應歸為使用 INH 藥物造成的不良反應，其中 1 名為轉病人，1 名為使用 3HP 造成的不良反應，而其他的原因為：病人治療前的肝功能基礎值已經異常，病人治療後肝功能些微上升但未達正常值上限之兩倍就被停藥（此兩項應歸為其他），或拒絕等。因此，不良反應者共計 561 人 (Table 1-2)。上述歸類謬誤將經過與公衛基層溝通後，確定其轉歸再進行系統上之更動。

由 Table 1-1 與 1-2 交叉計算可知，接觸者的潛伏感染治療，因為 INH 抗藥而停藥的比例平均為 4.2%，最高的是 2011 年的 6.5%，2014 年的比例為 3.1%。由 Table 1-3 則了解，歷年來，因拒絕中斷治療比例平均為 5.37%，在 2011 年達到最高 7.35%；而不良反應中斷平均為 2.48%，在 2011 年亦達到高峰 3.22%，後於 2013-2014 下降回到 2.5% 以下，推測與 2011 年接受治療者年齡較年長有關。

Table 1-1 所有開始潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 治療之接觸者分年度人口學變項列表

	總數		LTBI 治療年度													
			2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014 (- 9/30)	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全部	28353	100	1402	4.94	2628	9.27	3902	13.76	4948	17.45	5906	20.83	5485	19.35	4082	14.40
case_inf2015																
無法判定	65	0.23	11	0.78	16	0.61	6	0.15	14	0.28	10	0.17	6	0.11	2	0.05
單純肺外	45	0.16	21	1.50	7	0.27	5	0.13	2	0.04	5	0.08	4	0.07	1	0.02
S(-)且 C(-)且 CXR 異常無開洞	640	2.26	155	11.06	141	5.37	65	1.67	72	1.46	66	1.12	105	1.91	36	0.88
CXR 有開洞	389	1.37	21	1.50	35	1.33	55	1.41	185	3.74	35	0.59	33	0.60	25	0.61
無 MTB 證據，但為 S(+)/orC(+)	2284	8.06	172	12.27	282	10.73	361	9.25	496	10.02	398	6.74	356	6.49	219	5.37
S(-)C(MTB)	7405	26.12	376	26.82	820	31.20	1301	33.34	1573	31.79	1450	24.55	1109	20.22	776	19.01
S(+)/C(MTB)	17525	61.81	646	46.08	1327	50.49	2109	54.05	2606	52.67	3942	66.75	3872	70.59	3023	74.06
性別																
男	14403	50.80	692	49.36	1356	51.60	2065	52.92	2481	50.14	2901	49.12	2869	52.31	2039	49.95
女	13950	49.20	710	50.64	1272	48.40	1837	47.08	2467	49.86	3005	50.88	2616	47.69	2043	50.05
LTBI 治療系統年齡分層																
9 歲(含)以下	11809	41.65	1017	72.54	1777	67.62	2135	54.72	1946	39.33	1858	31.46	1701	31.01	1375	33.68
10-19 歲	9486	33.46	330	23.54	652	24.81	988	25.32	1531	30.94	2218	37.56	2201	40.13	1566	38.36
20-29 歲	2874	10.14	18	1.28	33	1.26	108	2.77	339	6.85	780	13.21	825	15.04	771	18.89
30-39 歲	1073	3.78	18	1.28	33	1.26	151	3.87	342	6.91	282	4.77	139	2.53	108	2.65
40-49 歲	1169	4.12	10	0.71	48	1.83	188	4.82	320	6.47	305	5.16	201	3.66	97	2.38
50-59 歲	1015	3.58	7	0.50	37	1.41	161	4.13	242	4.89	242	4.10	234	4.27	92	2.25
60-69 歲	462	1.63	2	0.14	21	0.80	62	1.59	94	1.90	129	2.18	114	2.08	40	0.98
70-79 歲	253	0.89	.	.	18	0.68	49	1.26	63	1.27	59	1.00	42	0.77	22	0.54
80-89 歲	190	0.67	.	.	7	0.27	57	1.46	62	1.25	28	0.47	26	0.47	10	0.24
90 歲(含)以上	22	0.08	.	.	2	0.08	3	0.08	9	0.18	5	0.08	2	0.04	1	0.02
年齡分層																
<13	16707	58.92	1308	93.30	2360	89.80	2977	76.29	2735	55.27	2759	46.72	2566	46.78	2002	49.04
13-29	7062	24.91	43	3.07	81	3.08	180	4.61	933	18.86	2006	33.97	2128	38.80	1691	41.43
30-34	1087	3.83	28	2.00	37	1.41	168	4.31	371	7.50	275	4.66	116	2.11	92	2.25
>=35	3497	12.33	23	1.64	150	5.71	577	14.79	909	18.37	866	14.66	675	12.31	297	7.28
銷案原因																
完成治療	20119	70.96	887	63.27	1684	64.08	2526	64.74	3119	63.04	4397	74.45	4289	78.20	3217	78.81
中斷治療	8135	28.69	512	36.52	940	35.77	1357	34.78	1806	36.50	1497	25.35	1172	21.37	851	20.85
中斷治療-治療中死亡	48	0.17	1	0.07	3	0.11	13	0.33	14	0.28	5	0.08	11	0.20	1	0.02
中斷治療-轉出	43	0.15	2	0.14	1	0.04	6	0.15	9	0.18	7	0.12	13	0.24	5	0.12
未銷案	8	0.03	8	0.20
LTBI 關懷員類別																
DOPT	25494	89.92	1184	84.45	2367	90.07	3551	91.00	4426	89.45	5364	90.82	4947	90.19	3655	89.54
無 DOPT	2859	10.08	218	15.55	261	9.93	351	9.00	522	10.55	542	9.18	538	9.81	427	10.46

直接觀察治療分級

無 DOPT 或 DOPT 天數少於治療天數 50%

6189 **21.83** 344 **24.54** 488 **18.57** 696 **17.84** 1049 **21.20** 1337 **22.64** 1278 **23.30** 997 **24.42**

有 DOPT，天數介於治療天數的 50-80%

18157 **64.04** 934 **66.62** 1840 **70.02** 2549 **65.33** 3093 **62.51** 3834 **64.92** 3342 **60.93** 2565 **62.84**

有 DOPT，天數大於治療天數的 80%

4007 **14.13** 124 **8.84** 300 **11.42** 657 **16.84** 806 **16.29** 735 **12.44** 865 **15.77** 520 **12.74****居住於 TB 高發生區域**

否

27016 **95.28** 1305 **93.08** 2437 **92.73** 3708 **95.03** 4695 **94.89** 5598 **94.78** 5296 **96.55** 3977 **97.43**

是

1337 **4.72** 97 **6.92** 191 **7.27** 194 **4.97** 253 **5.11** 308 **5.22** 189 **3.45** 105 **2.57**

Table 1-2 潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 分年度各項中斷原因佔所有治療中斷原因之分布(排除銷案原因為完成治療)

	總數		LTBI 治療年度													
			2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014 (-9/30)	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	8226		515	6.26	944	11.48	1376	16.73	1829	22.23	1509	18.34	1196	14.54	857	10.42
中斷治療原因																
3 個月 TST ^a 未陽轉	3336	40.55	270	52.43	553	58.58	707	51.38	726	39.69	570	37.77	308	25.75	202	23.57
拒絕	1222	14.86	49	9.51	73	7.73	119	8.65	267	14.60	248	16.43	237	19.82	229	26.72
指標 INH 抗藥	1181	14.36	37	7.18	119	12.61	218	15.84	321	17.55	190	12.59	168	14.05	128	14.94
指標排除診斷	934	11.35	48	9.32	88	9.32	154	11.19	256	14.00	152	10.07	144	12.04	92	10.74
其他	728	8.85	84	16.31	71	7.52	87	6.32	103	5.63	172	11.40	150	12.54	61	7.12
不良反應	561	6.82	16	3.11	27	2.86	57	4.14	117	6.40	153	10.14	106	8.86	85	9.92
指標病人無細菌學證據	103	1.25	.	.	3	0.32	51	4.26	49	5.72
確診為結核病 ^b	59	0.72	5	0.97	5	0.53	14	1.02	13	0.71	12	0.80	7	0.59	3	0.35
治療中死亡	48	0.58	1	0.19	3	0.32	13	0.94	14	0.77	5	0.33	11	0.92	1	0.12
轉出	43	0.52	2	0.39	1	0.11	6	0.44	9	0.49	7	0.46	13	1.09	5	0.58
失落	11	0.13	3	0.58	1	0.11	1	0.07	3	0.16	.	.	1	0.08	2	0.23

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

b. 59 名確診結核病，50 名完成管理，8 名確診後排除結核病（6 名因結核病使用 2 個月 RE 處方治療，可算完成 LTBI 治療；2 名未持續治療），1 名為曾經是 TB 病人，銷案錯誤，將改正。

Table 1-3 應完成潛伏結核感染 (Latent TB Infection, LTBI) 治療之接觸者分年度銷案原因分布

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

	總數		LTBI 治療年度													
			2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014 (-9/30)	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全部	22740		1042	4.58	1860	8.18	2809	12.35	3632	15.97	4982	21.91	4807	21.14	3608	15.87
銷案原因																
中斷-拒絕	1222	5.37	49	4.70	73	3.92	119	4.24	267	7.35	248	4.98	237	4.93	229	6.35
中斷-其他	724	3.18	84	8.06	69	3.71	87	3.10	103	2.84	172	3.45	149	3.10	60	1.66
中斷-其他	728	3.20	84	8.06	71	3.82	87	3.10	103	2.84	172	3.45	150	3.12	61	1.69
中斷-不良反應	561	2.47	16	1.54	27	1.45	57	2.03	117	3.22	153	3.07	106	2.21	85	2.36
中斷-轉出	43	0.19	2	0.19	1	0.05	6	0.21	9	0.25	7	0.14	13	0.27	5	0.14
中斷-失落	11	0.05	3	0.29	1	0.05	1	0.04	3	0.08	.	.	1	0.02	2	0.06
未銷案	8	0.04	8	0.22
完成治療	20119	88.47	887	85.12	1684	90.54	2526	89.93	3119	85.88	4397	88.26	4289	89.22	3217	89.16

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

在 561 筆不良反應中，肝炎及嚴重肝炎 (Hepatitis,52%) 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 (Skin Rash, Rash: 19%)。若依<13 歲、13-29 歲(13 歲至 1986 年 1 月 1 日以後出生)及 30 歲以上(1985 年 12 月 31 日以前出生)分層來看，肝炎及嚴重肝炎在 13 歲以上的族群仍為最多導致永遠停藥的不良反應項目(兩個年齡層分別為 56%, 68%)，其次是皮膚癢或疹子 (兩個年齡層分別為 13%, 9%)；而<13 歲則以皮膚相關癢疹為最多(53%)導致永遠停藥的不良反應項目，肝炎及嚴重肝炎佔 20%。在 INH 治療 LTBI 的狀況下，就肝炎及嚴重肝炎該項不良反應來看，<13 歲的發生機會，顯著地較 13 歲及以上的族群，來得低 (Chi-square test, $P < 0.01$)。在 2014 年部分個案因為加入臨床試驗，接受 3HP 處方 (12 個劑量的 INH + Rifapentine)，這類病人在研究期間數量極少 (不超過 100 位)，雖偵測到 1 位因為發燒而永遠中斷治療，但不含與此次報告。

Fig1-1-1 <13 歲潛伏結核感染治療期間因不良反應(N=140)而永久停藥之原因分布，

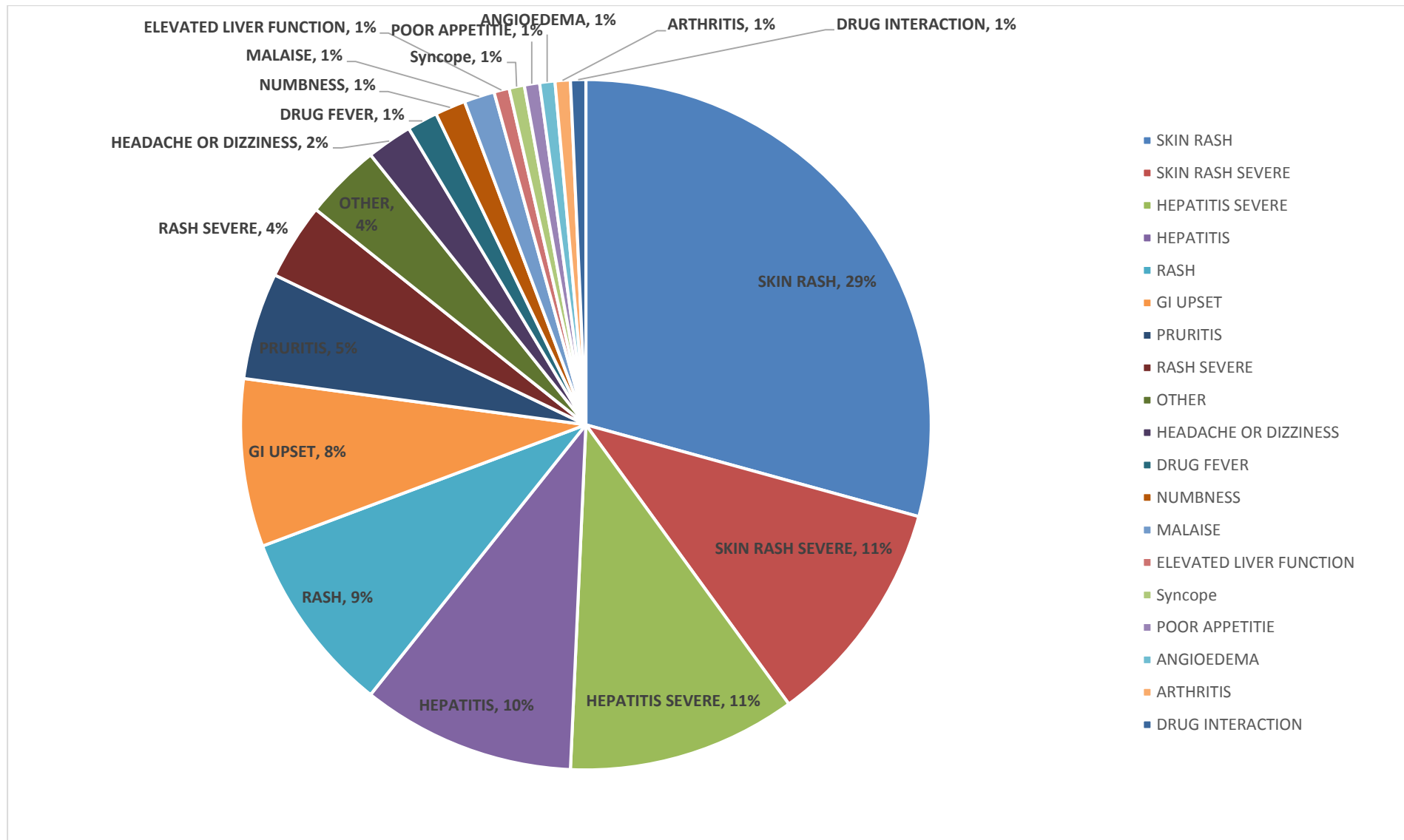


Fig1-1-2 13-29 歲潛伏結核感染治療期間因不良反應(N=167)而永久停藥之原因分布

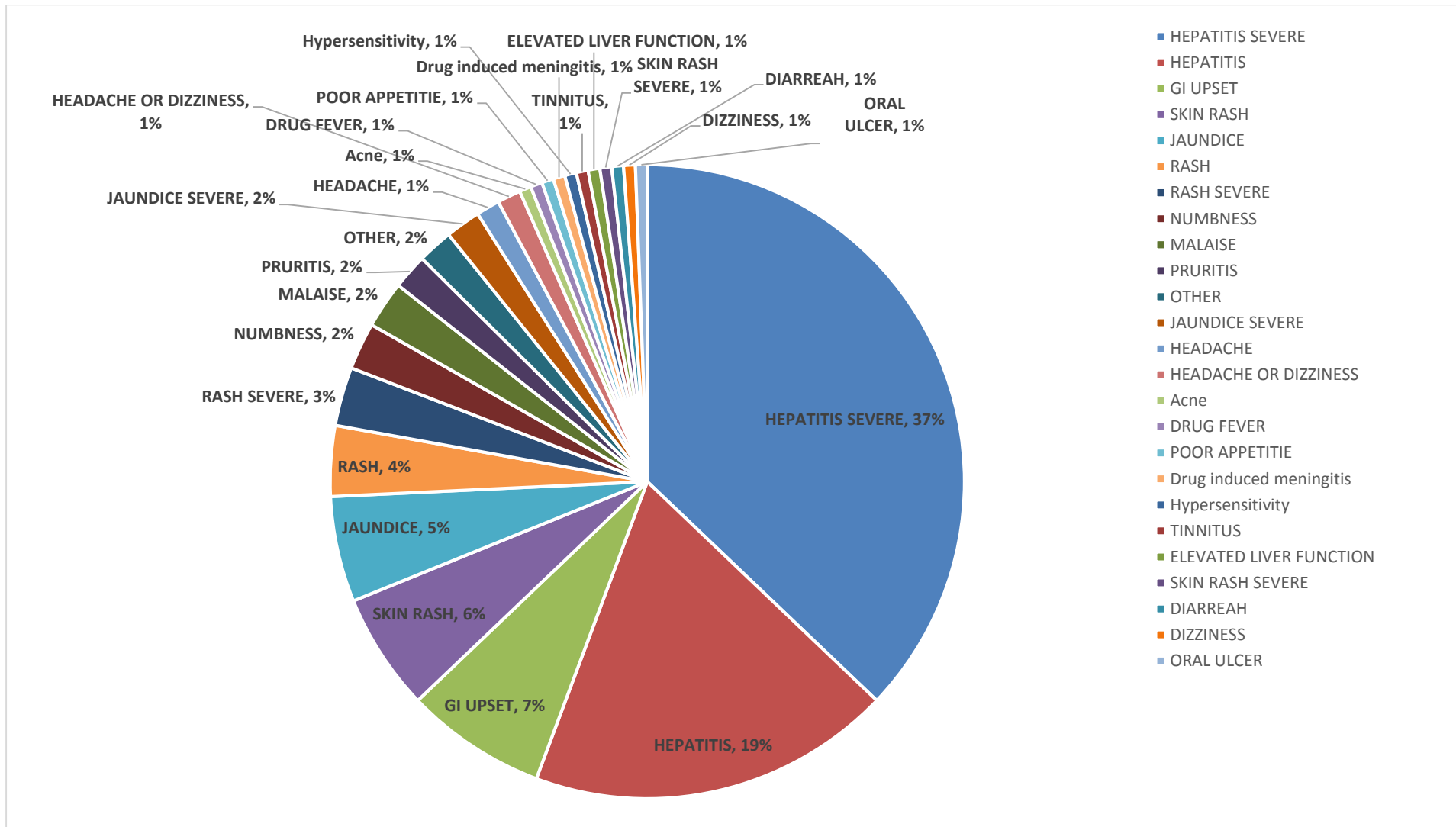
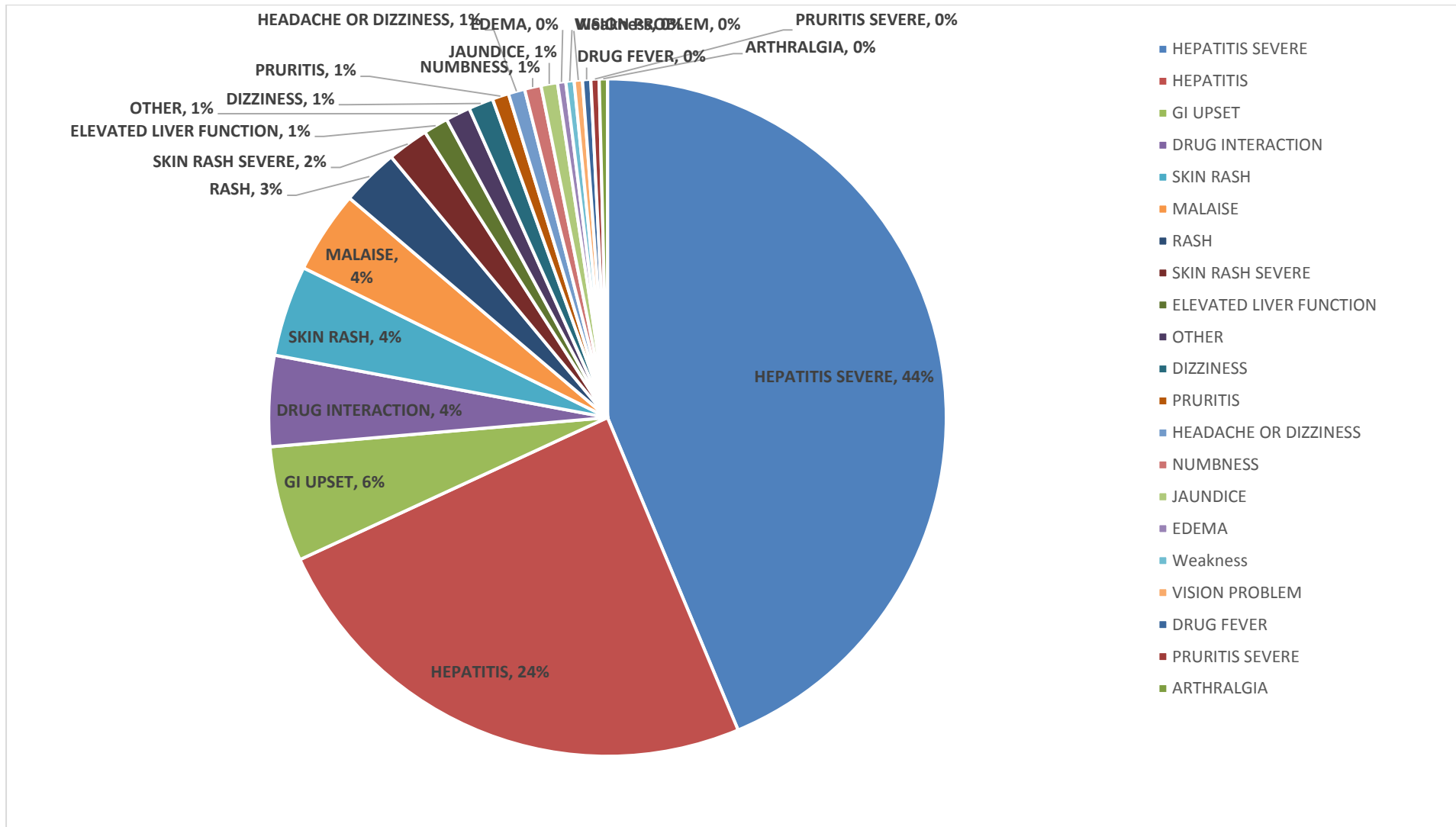


Fig1-1-3 30 歲以上潛伏結核感染治療期間因不良反應(N=254)而永久停藥之原因分布



在 295 筆的肝炎不良反應中，參考美國胸腔暨重症醫學會(ATS)標準，可將肝炎及嚴重肝炎依照嚴重程度區分為：

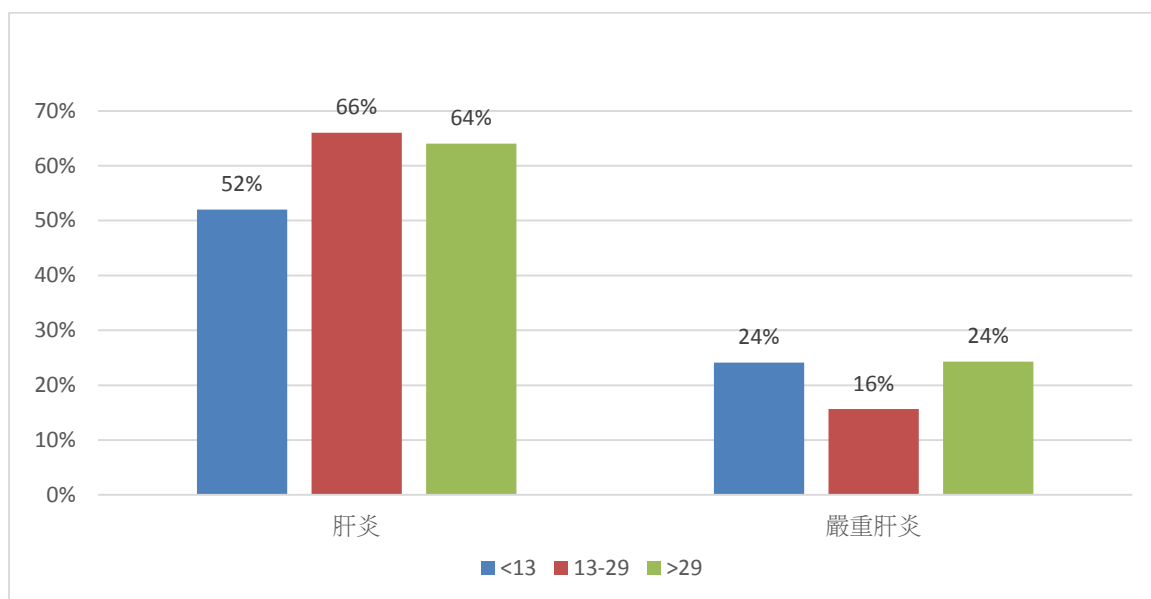
4. 達肝功能正常值上限 10 倍上升: 64 位(22%, 有 13 位住院<20%>);
3. 肝功能超過正常值上限 5 倍上升有症狀，但未達 10 倍上升有: 20 位(7%, 有 3 位住院<15%>);
2. 肝功能超過正常值上限 5 倍上升無症狀，但未達 10 倍上升有: 78 位(26%，住院<0%>);
1. 肝功能超過正常值上限 3 倍上升有症狀，但未達 5 倍上升有: 25 位(8%，住院<0%>);
0. 肝功能超過正常值上限 2 倍上升未達 3 倍(不論有無症狀)或上升達 3 倍但未達 5 倍 (無症狀) (此狀況未達 ATS 標準，但為文獻中腸胃科專科的肝炎): 108 位(37%, 住院<0%>)。

因肝炎導致住院的比例為 **0.56‰ (16/28353)**，沒有觀察到死亡個案。達肝功能正常值上限 10 倍上升的 64 名個案中 (6 位<13 歲)，肝功能異常發生的時間為開始潛伏結核感染治療的 5-262 天, median: 60 天；從發現肝功能異常到停止治療的分布為 0-136 天，median 0 天，其中肝功能異常到停藥時間差 136 天者，為一同時發現與 B.C 肝慢性肝炎帶原的病人。其中有 13 位住院，住院者有 10 位偵測到同時合併黃疸情況。分年齡層(<30 歲 vs. 30-59 歲 vs. ≥ 60 歲) 因肝炎住院的比例為: 0.2‰ (5/24169) vs. 1.8‰ (6 /3257) vs. 2.2‰ (2 /927) (p=0.014)，隨年齡顯著上升。住院個案中，5 位年齡 <30 歲和 2 位 ≥60 歲的病人，均無已知的共病；在剩下的 30-59 歲的 6 位，1 位為前述 B.C 肝慢性肝炎帶原，一位有酒癮，另一位同時因失眠合併使用安眠藥。另外三位住院的個案，是屬於肝功能超過正常值上限 5 倍上升有症狀，但未達 10 倍上升的嚴重度，三位均無特殊共病。

在不同年齡分層因為肝炎而導致永久停藥者，肝炎的嚴重度分布比

例如下圖 Fig 1-2，三個年齡層，符合美國胸腔暨重症醫學會肝炎 (嚴重程度為 1-4) 分別為 52% vs. 66% vs. 64% (trend test, p=0.50)；若討論達肝功能正常值上限 10 倍上升的嚴重肝炎(嚴重程度 4) 發生比例，則分別為 24% vs. 16% vs. 24% (trend test, p=0.42)。

Fig1-2 潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥之肝炎(N=298)嚴重程度分布(符合美國胸腔暨重症醫學會肝炎分類)。



<13 歲,N=29; 13-29 歲,N=93; >29 歲,N=173
 肝炎:符合美國胸腔暨重症醫學會肝炎分類>=1(N=187)。
 嚴重肝炎:符合美國胸腔暨重症醫學會肝炎分類=4(N=64)

在 LTBI 治療過程中產生不良反應而永久停藥之年齡層發生率如 Table 1-4：隨著年齡增加，因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升 (trend test, p<0.001)；肝炎(n=295)在 30 歲以上會有 3-5%的發生率，若為嚴重肝炎 (n=187,即符合美國胸腔暨重症醫學會建議的肝炎標準)，則<10 歲的發生率為 1‰，20 歲達 1%，30 歲達 2-4%。若依用藥人日計算其發生率，也同樣發現隨著年齡上升有上升的趨勢。檢視所有肝炎住院人數共 16 人(占肝炎 5.42%;占嚴重肝炎 8.56%)

本研究另探討是否有其他危險因子會影響其肝炎發生率，在單變項分析(Table1-5)可見，年齡愈高、女性、非居住於 TB 高發生區域、治療 <100 例的醫院發生肝炎的比率、未加入 DOPT 或是 DOPT 天數低於治療日的 50%較高；年齡愈高、非居住於 TB 高發生區域、未加入 DOPT 或

是 DOPT 天數低於治療日的 50%、治療<100 例的醫院發生嚴重肝炎的比率較高。倘若將危險因子放入 COX Proportion Hazard model 分析，年齡、未加入 DOPT 或是 DOPT 天數低於治療日的 50%、治療<100 例的醫院發生肝炎及嚴重肝炎的風險都較高，且達到統計顯著差異。

Table 1-4 潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥比率

	LTBI Treatment		Adverse Effect			HEPATITIS				HEPATITIS(defined by ATS ^β)					
	N	%	System Enroll(n)	A.E(n)	%	n	%	person_day ^α	incidence (per 1000)	n	%	Admission		person_day ^α	incidence (per 1000)
												n	%		
Age-specific/Total	28353	100.00	584	565	1.99	295	1.04	6131510	0.048	187	0.66	16	8.56	6131510	0.031
<10	11809	41.65	107	102	0.86	23	0.19	2391394	0.010	13	0.11	3	23.08	2391394	0.005
10-19	9486	33.46	127	125	1.32	46	0.48	2164185	0.021	25	0.26	3	12.00	2164185	0.012
20-29	2874	10.14	107	100	3.48	59	2.05	685180	0.086	42	1.46	0	0.00	685180	0.061
30-39	1073	3.78	54	54	5.03	38	3.54	225730	0.168	27	2.52	3	11.11	225730	0.120
40-49	1169	4.12	75	72	6.16	49	4.19	248739	0.197	29	2.48	3	10.34	248739	0.117
50-59	1015	3.58	67	66	6.50	48	4.73	218232	0.220	28	2.76	2	7.14	218232	0.128
60-69	462	1.63	33	32	6.93	24	5.19	99363	0.242	20	4.33	2	10.00	99363	0.201
70-79	253	0.89	12	11	4.35	6	2.37	53213	0.113	3	1.19	0	0.00	53213	0.056
>=80	212	0.75	2	3	1.42	2	0.94	45474	0.044	0	0.00	0	0.00	45474	0.000
					<0.001**		<0.001**		<0.001**						<0.001**

A.E System Enroll(n): A.E(Adverse Effect)，系統註記為(疑似)副作用停藥人數; A.E(n): 完成病歷審查後確定為不良反應; LTBI: 潛伏結核感染。

α: person_day: (停藥日-開始服藥日)人日加總; **: Trend test, p<0.001。

β: ATS: 美國胸腔暨重症醫學會(The American Thoracic Society); 本研究參考該學會訂定之肝炎程度所做分類。

Table 1-5 潛伏結核感染治療期間因不良反應而永久停藥比率

	合計		不良反應		發生肝炎比例			發生嚴重肝炎(符合美國胸腔暨重症醫學會肝炎定義)		
	N	%	N	%	N	%	Test	N	%	Test
合	28353	100.00	565	1.99	295	1.04		187	0.66	
年齡分層										
9歲(含)以下	11809	41.65	102	0.86	23	0.19	<0.001**^α	13	0.11	<0.001**^α
10-19歲	9486	33.46	125	1.32	46	0.48		25	0.26	
20-29歲	2874	10.14	100	3.48	59	2.05		42	1.46	
30-39歲	1073	3.78	54	5.03	38	3.54		27	2.52	
40-49歲	1169	4.12	72	6.16	49	4.19		29	2.48	
50-59歲	1015	3.58	66	6.50	48	4.73		28	2.76	
60-69歲	462	1.63	32	6.93	24	5.19		20	4.33	
70-79歲	253	0.89	11	4.35	6	2.37		3	1.19	
80歲(含)以上	212	0.75	3	1.42	2	0.94		0	0	
LTBI 性別為女性										
否	14403	50.80	249	1.73	125	0.87	<0.001**	86	0.60	0.186
是	13950	49.20	316	2.27	170	1.22		101	0.72	
居住於 TB 高發生區域										
否	27016	95.28	560	2.07	293	1.08	<0.001**	185	0.68	0.004*
是	1337	4.72	5	0.37	2	0.15		2	0.15	
直接觀察治療分級										
無 DOPT ^β 或 DOPT 天數少於治療天數 50%	6189	21.83	250	4.04	100	1.62	<0.001**	68	1.10	<0.001**
有 DOPT，天數介於治療天數的 50-80%	18157	64.04	264	1.45	161	0.89		96	0.53	
有 DOPT，天數大於治療天數的 80%	4007	14.13	51	1.27	34	0.85		23	0.57	
治療 ≥100 例之醫院										
否	6419	22.64	143	2.23	82	1.28	0.03*	60	0.93	0.003*
是	21934	77.36	422	1.92	213	0.97		127	0.58	

α: Trend test, β:直接觀察治療。*p<0.05;**P<0.001。

Table 1-6 嚴重肝炎(符合美國胸腔暨重症醫學會肝炎定義)導致永久停藥之危險因子 (multivariate Cox's proportional hazard model)

Risk factor	No. of hepatotoxicity /person-day(‰)	Full model		Stepwise model	
		HR	(95% C.I.)	HR	(95% C.I.)
Age(Mean=,IQR=)		1.05**	(1.04-1.05)	1.05**	(1.04,1.05)
Female	101/3034087(0.033)	1.23	(0.92-1.64)	1.23	(0.92-1.64)
Male	86/3097423(0.027)	Ref ^α	-	Ref	-
有 DOPT ^β ，天數大於治療天數的 80%	23/992884(0.023)	0.11**	(0.07-0.19)	0.11**	(0.07-0.19)
有 DOPT，天數介於治療天數的 50-80%	96/4134304(0.023)	0.38**	(0.28-0.52)	0.38**	(0.27-0.52)
無 DOPT 或 DOPT 天數少於治療天數 50%	68/1004322(0.067)	Ref	-	Ref	-
Hospital(case≥100)	127/4712609(0.026)	0.64*	(0.47-0.87)	0.64*	(0.47-0.87)
Hospital(case<100)	60/1418901(0.042)	Ref	-	Ref	-
Residence in high-incidence area	2/263459(0.007)	0.49	(0.12,2.02)	-	-
Not residence in high-incidence area	185/5868051(0.031)	Ref	-	-	-
Adjusted R-square		0.072		0.098	
Proportional test		p=0.05		p=0.09	

α: Ref: reference, β 直接觀察治療。*p<0.05;**P<0.001。

目標二

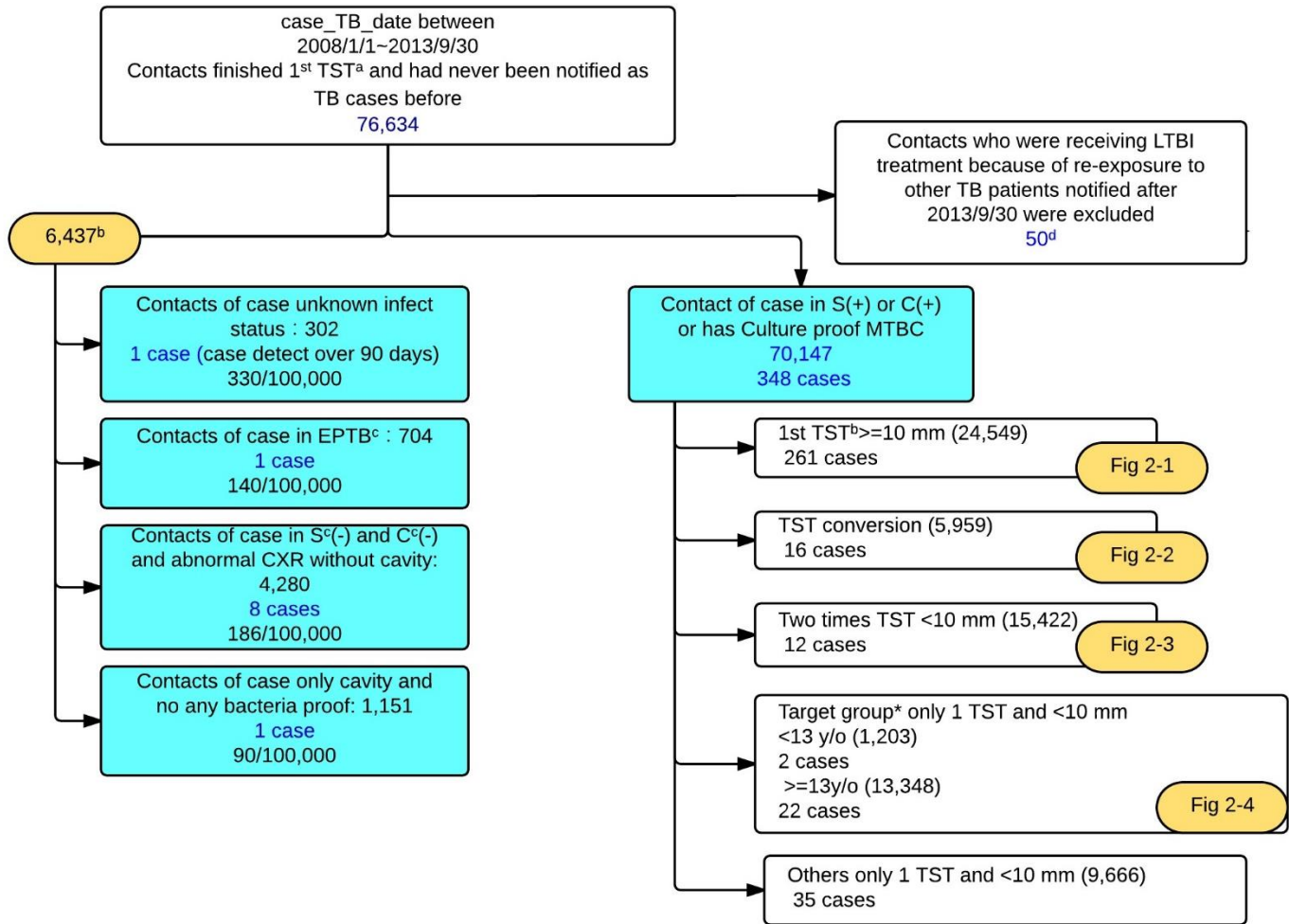
自 2008/4/1 起到 2013/9/30，由「結核病(Tuberculosis, TB)中央傳染病通報系統」(以下簡稱 TB 系統)中，在這段時間登記接受接觸者檢查，至少一次皮膚結核菌素測試(Tuberculin skin test, TST)結果的接觸者，且未曾確診過為結核病病患，共計 76,634 名(Fig2,其指標病人必須為 2008/4/1 之後發病並確診的 TB 病人且銷案原因非排除之病人共計 19,507 名)。以下分析對象為指標病人是痰塗片或培養陽性、或有陽性結核桿菌證據，且接觸者不應仍在 LTBI 治療中，共 70,147 名接觸者，觀察至 2015/8/31 的 LTBI 治療成效，其平均追蹤天數為 1033 天，約 2.8 年(標準差 783 天)。成果將依年齡層分層：未滿 13 歲(<13)、13 歲至 1986 年 1 月 1 日以後出生(13-29)、1985 年 12 月 31 日(含)以前(>29)出生執行分析，其詳細人口學變項敘述統計請參考 Table 2-1。

從 Fig 2-1 來看，第一次 TST 陽性，但未接受 LTBI 治療者(No LTBI treatment)以及 LTBI 中斷治療是因為其他原因中斷、指標個案為 INH 抗藥、疑似治療中發生副作用或是轉出(Entered LTBI treatment and STOP)，發生結核病的機會為約每 10 萬人 976 人(125/12,799)。相較於 TST 陽性完成 9 個月 LTBI 治療者以及 LTBI 中斷治療是因為確實在治療中間變成結核病病人(Completed LTBI treatment)，發生結核病的機會為每 10 萬 223 人(26/11,640)。不考慮追蹤時間的情況下，發病風險粗估經過完整治療後，下降約 77.2%，(RR=0.22,C.I=0.14-0.34, P value<0.001)，若計算其 number needed to treat (NNT)為 132 人。

Fig2-2 可看到若 TST 陽轉，發病風險粗估經過完整治療後，下降約 79.8%，(RR=0.20,C.I=0.05-0.76, P value=0.018)，若計算其 number needed to treat (NNT)為 328 人。**>=13 歲的接觸者，並非執行 2 次 TST 陽轉的政策目標對象，也因為執行人數較少，未見治療帶來的**

顯著差異(P 值均>0.05)；倘若僅看<13 歲政策對象的接觸者，可發現其保護力可達 8.5 成(RR:0.15,C.I:0.03-0.81)，NNT 為 303 人。LTBI 治療帶來的效益，除使用完成 LTBI 治療以及從未接受治療的兩組接觸者進行估計外，亦可參考僅有細菌學證據所計算出來的效益，視為一種敏感度測試。

Fig 2. 指標病人傳染性與接觸者發病情形



a. TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗。

b. 6,437(8%)名接觸者，這 80%的接觸者均來自2011年前的資料，可能源至於早期對接觸者誰該進行TST不熟悉所致。

c. S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR表示胸部X光檢查;EPTB表示單純肺外結核病。

d. 50名接觸者因重複接觸不同指標病人，導致重新接受LTBI治療，排除不計。

*Target group:

接觸者TST必須具指標個案通報時間達8周以上

<13歲接觸者指標符合：S(+) or C(+)

>=13歲指標符合：C(MTB)

Table 2-1 指標病人及接觸者人口學變項敘述統計表

	合計 (全部)		接觸者年齡層					
			<13		13-29		>29	
	N	%	N	%	N	%	N	%
合計 (全部)	70147	100.00	28618	100.00	25140	100.00	16389	100.00
病人性別								
女	25604	36.50	10293	35.97	9958	39.61	5353	32.66
男	44155	62.95	18217	63.66	15010	59.71	10928	66.68
不詳	388	0.55	108	0.38	172	0.68	108	0.66
病人痰塗片(陽性)								
否	20483	29.20	12877	45.00	3529	14.04	4077	24.88
是	49664	70.80	15741	55.00	21611	85.96	12312	75.12
病人痰培養(陽性)								
否	1422	2.03	781	2.73	210	0.84	431	2.63
是	68725	97.97	27837	97.27	24930	99.16	15958	97.37
病人痰培養(MTB)								
否	4319	6.16	2438	8.52	749	2.98	1132	6.91
是	65828	93.84	26180	91.48	24391	97.02	15257	93.09
病人傳染性分類								
非 MTB 但任一陽性	4319	6.16	2438	8.52	749	2.98	1132	6.91
S(-)C(MTB)	19130	27.27	12008	41.96	3231	12.85	3891	23.74
S(+)C(MTB)	46698	66.57	14172	49.52	21160	84.17	11366	69.35
與指標病人關係別								
Household	38620	55.06	22248	77.74	6080	24.18	10292	62.80
School and Congregate	26391	37.62	6118	21.38	18055	71.82	2218	13.53
Workplace	4589	6.54	211	0.74	914	3.64	3464	21.14
Casual and other	547	0.78	41	0.14	91	0.36	415	2.53
家戶內接觸者								
否	31527	44.94	6370	22.26	19060	75.82	6097	37.20
是	38620	55.06	22248	77.74	6080	24.18	10292	62.80
高風險區域								
否	67146	95.72	26406	92.27	24359	96.89	16381	99.95
是	3001	4.28	2212	7.73	781	3.11	8	0.05
接觸者性別								
女	34677	49.43	13679	47.80	11952	47.54	9046	55.20
男	35330	50.37	14933	52.18	13096	52.09	7301	44.55
不詳	140	0.20	6	0.02	92	0.37	42	0.26
TST 施打情形								
僅執行第 1 次 TST	27142	38.69	10299	35.99	5535	22.02	11308	69.00
僅執行第 2 次 TST	21007	29.95	766	2.68	16820	66.91	3421	20.87
同時執行第 1 次及第 2 次 TST	21998	31.36	17553	61.34	2785	11.08	1660	10.13
第 1 次 TST 檢查情形	21007	29.95	766	2.68	16820	66.91	3421	20.87

未執行								
陰性	31912	45.49	20307	70.96	5918	23.54	5687	34.70
陽性	17228	24.56	7545	26.36	2402	9.55	7281	44.43
第 2 次 TST 檢查情形								
未執行	27142	38.69	10299	35.99	5535	22.02	11308	69.00
陰性	29226	41.66	13193	46.10	13511	53.74	2522	15.39
陽性	13779	19.64	5126	17.91	6094	24.24	2559	15.61
第 1 次 TST 大小								
TST<10mm	45598	65.00	20912	73.07	17545	69.79	7141	43.57
TST 10-14mm	13760	19.62	4705	16.44	4644	18.47	4411	26.91
TST 15-19mm	7457	10.63	2063	7.21	2115	8.41	3279	20.01
TST >=20mm	3332	4.75	938	3.28	836	3.33	1558	9.51
接觸者重複暴露								
否	65679	93.63	27565	96.32	23485	93.42	14629	89.26
是	4468	6.37	1053	3.68	1655	6.58	1760	10.74
接觸者轉結核病人的時間區間								
未發病	69793	99.50	28533	99.70	25036	99.59	16224	98.99
指標通報之 3 個月內	121	0.17	37	0.13	23	0.09	61	0.37
接受 LTBI 治療之接觸者在開始治療前 已有證據顯示發病	13	0.02	5	0.02	7	0.03	1	0.01
指標通報之 3 個月後	214	0.31	40	0.14	72	0.29	102	0.62
非 TB	6	0.01	3	0.01	2	0.01	1	0.01

a. S(Smear)表示痰塗片;C(Culture)表示痰培養;CXR 表示胸部 X 光檢;MTB:陽性結核桿菌。

b. TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗。

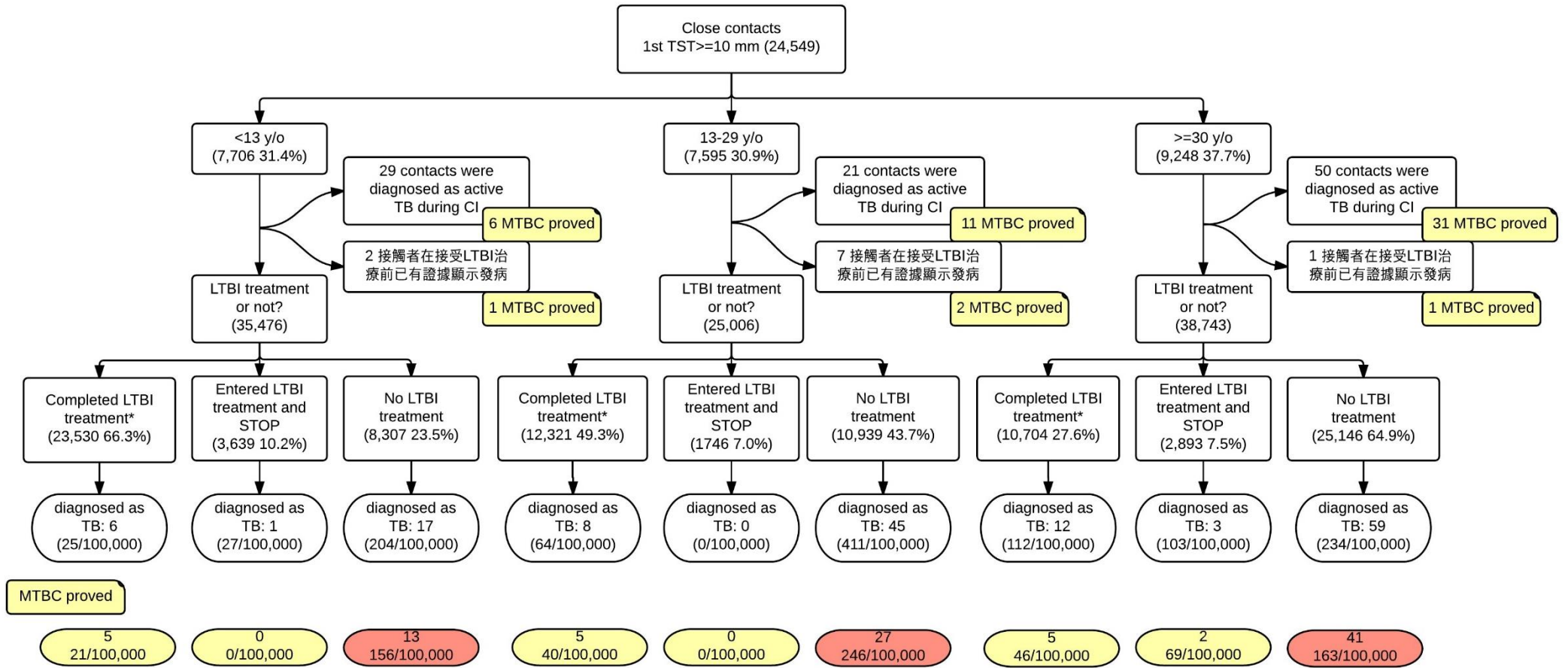
c. 因身分證號 ID 無法辨識，故性別為不詳。

變數	N	平均值	標準差	最小值	最大值	Q1(25%)	中位數	Q3(75%)
病人年齡	70147	47.90	25.83	0	100	21	47	73
接觸者年齡	70147	20.48	17.81	0	100	9	16	24
追蹤天數	70147	1033.19	782.76	0	3105	117	1080	1536

Fig2-3 為 2 次 TST 檢查均為陰性，追蹤期程中<13 歲的年齡層發病率(每十萬人 50 人發病)如預期相當的低，故此類接觸者除非有新的暴露，不然不太需要再進行追蹤。此類接觸者的發病率與第一次 TST 陽性未治療的潛伏感染者發病率(每十萬人 204 人發病)有明顯差異($p=0.002$)。

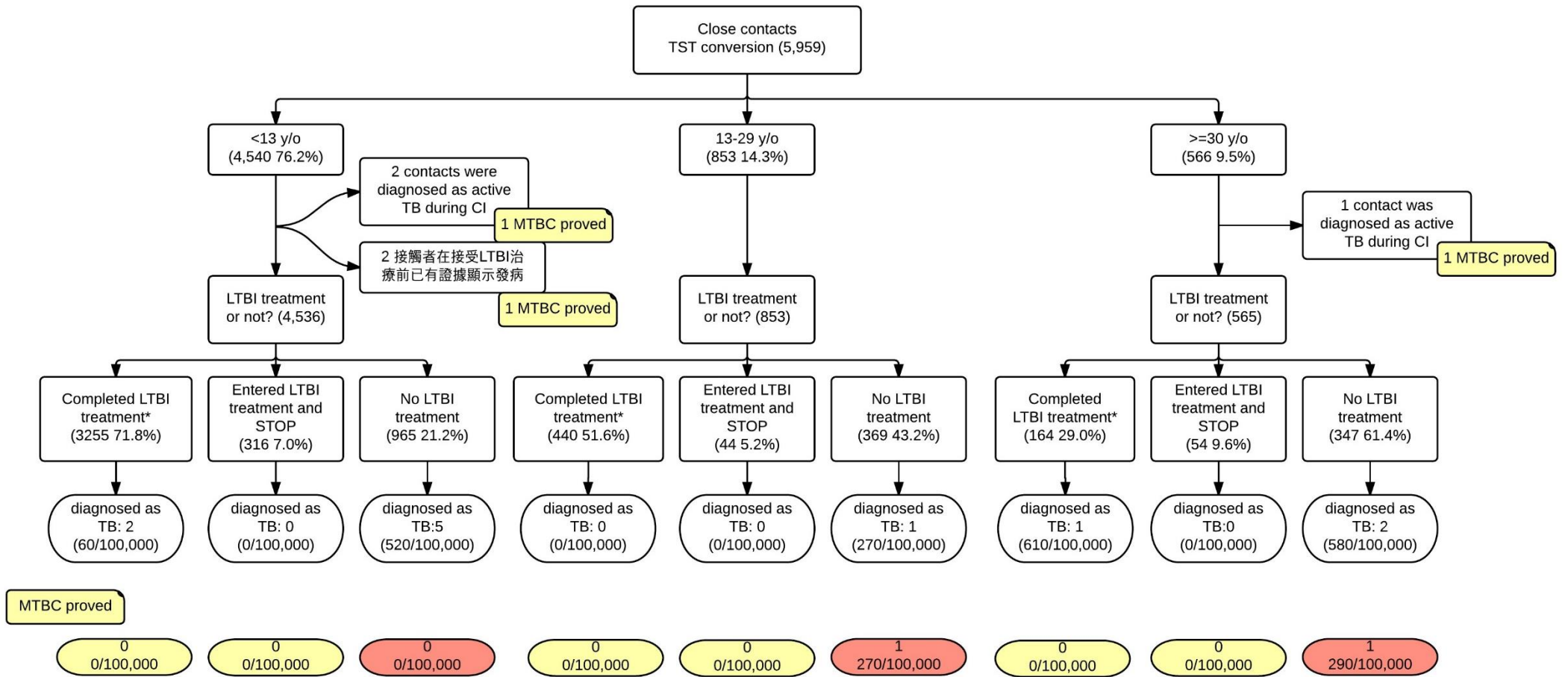
2012 年開始，為了擴充接受治療的年齡層，13-29 歲接受 TST 檢查的政策延後到 8 週後只做一次，這群按照政策執行一次 TST 且為陰性的接觸者，由 Fig2-4 可看出<13 歲與 13-29 歲的接觸者，若第 3 個月 TST 檢查呈現陰性，其發病率分別為每 10 萬人 80 人發病、每 10 萬人 100 人發病，其發病率偏低。

Fig 2-1 病人確診時間為 2008/4/1-2013/9/30 之接觸者完成第 1 次 TST 檢查陽性，追蹤至 2015/8/31 之發病情形



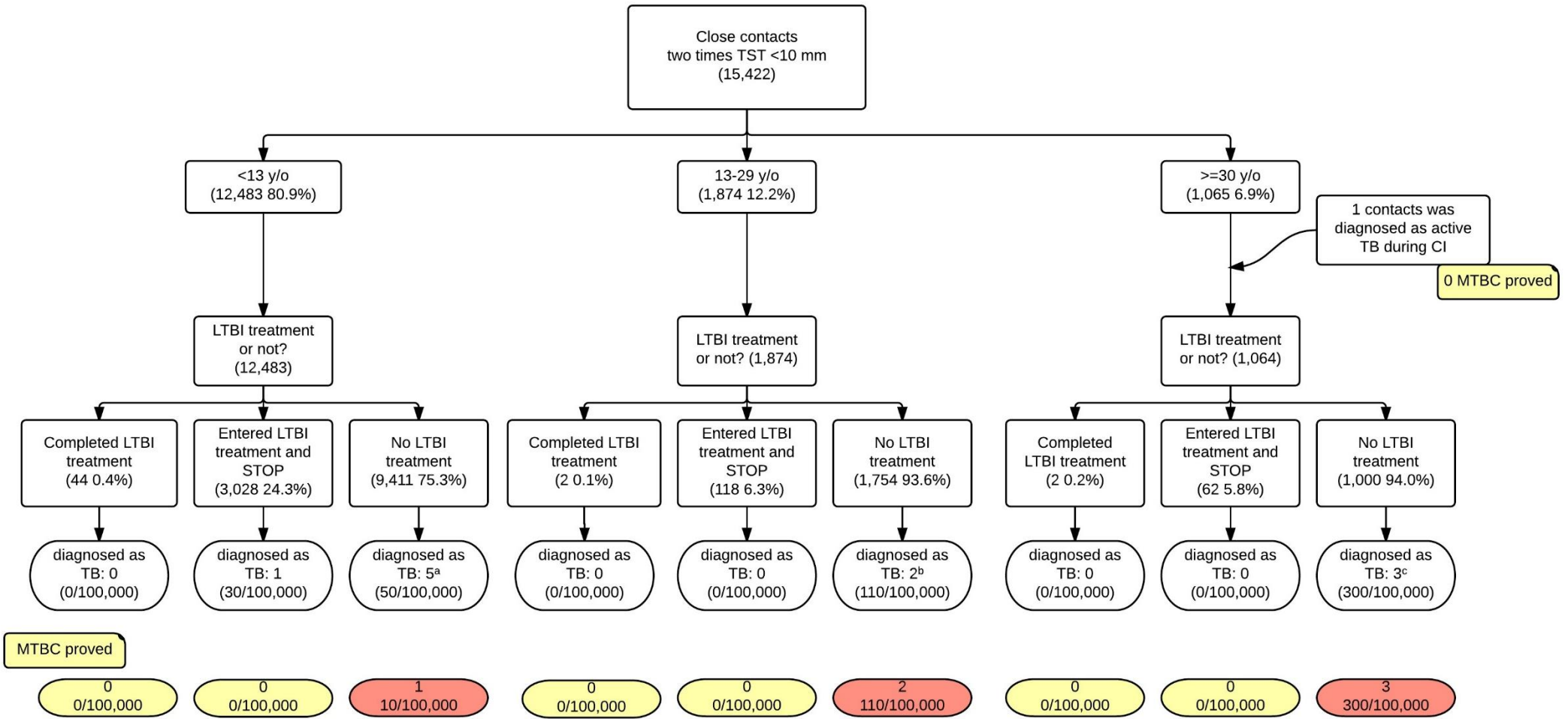
*Completed LTBI treatment + Stop LTBI treatment due to developing active TB
 縮寫: TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗;LTBI(Latent TB Infection treatment)表示潛伏感染治療

Fig 2-2 病人確診時間為 2008/4/1-2013/9/30 之接觸者完成第 2 次 TST 檢查後陽轉，追蹤至 2015/8/31 之發病情形



*Completed LTBI treatment + Stop LTBI treatment due to developing active TB
 縮寫: TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗;LTBI(Latent TB Infection treatment)表示潛伏感染治療

Fig 2-3. 病人確診時間為 2008/4/1-2013/9/30 之接觸者完成第 2 次 TST 檢查後均為陰性，追蹤至 2015/8/31 之發病情形



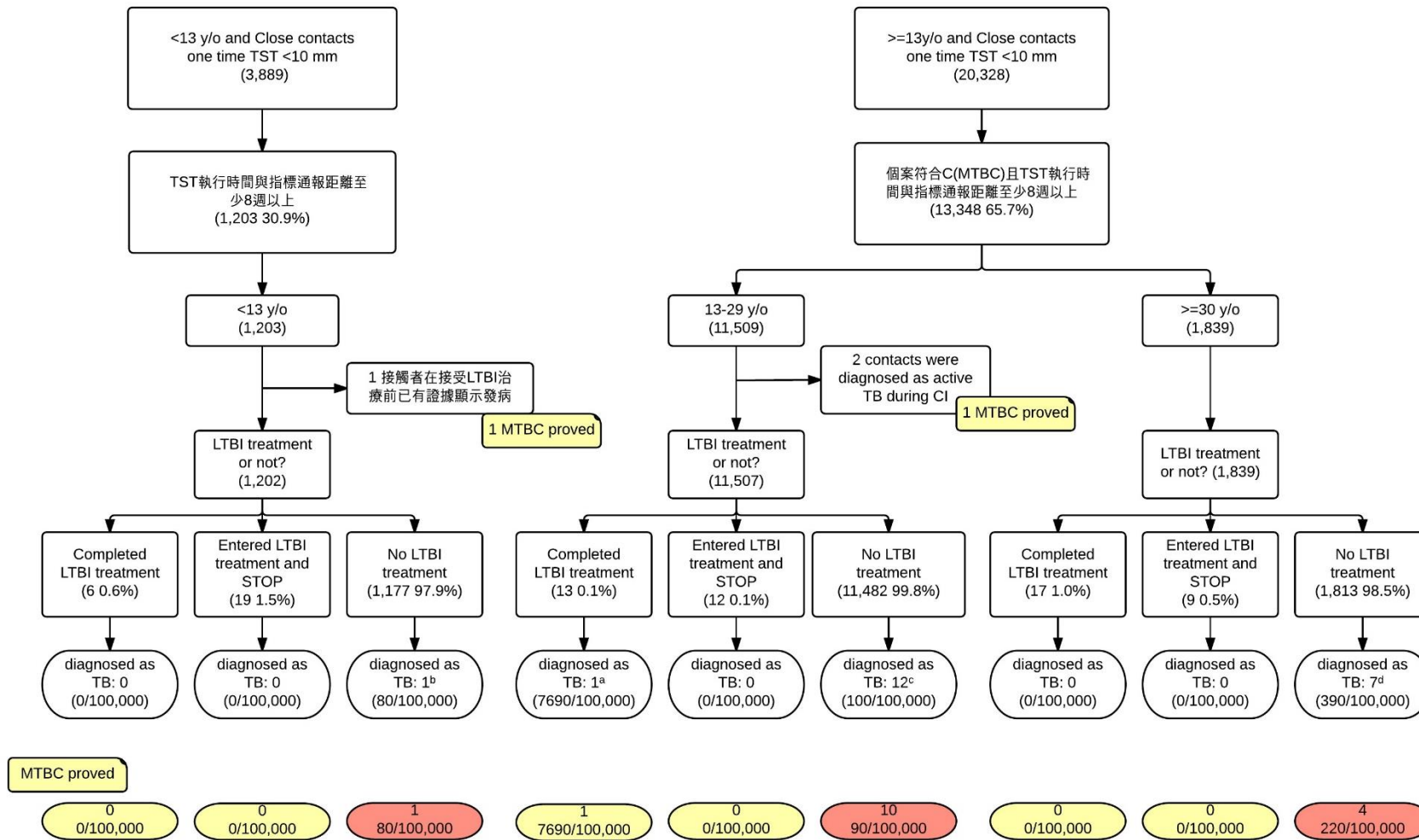
縮寫: TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗;LTBI(Latent TB Infection treatment)表示潛伏感染治療

a. <13歲未治療發病,最後一次TST距離診斷結核病天數,依小至大: 573,675,1866,1155,1672

b. 13-29歲未治療發病,最後一次TST距離診斷結核病天數,依小至大: 436,1551

c. 30歲(含)以上,未治療發病,最後一次TST距離診斷結核病天數,依小至大: 44,175,545

Fig 2-4. 病人確診時間為 2008/4/1-2013/9/30 之接觸者僅執行一次 TST 且為陰性，追蹤至 2015/8/31 之發病情形



縮寫: TST(Tuberculin skin test)表示皮膚結核菌素測驗;LTBI(Latent TB Infection treatment)表示潛伏感染治療
a.個案因2015年再度於家戶內暴露另一名同樣基因型別的指標,導致發病。
b. <13歲未治療發病,最後一次TST距離診斷結核病天數:2013
c. 13-29歲未治療發病,1案於執行TST檢查前發病,其餘最後一次TST距離診斷結核病天數中位數(Q1-Q3):419(256.5-627)
d. 30歲(含)以上,2案於執行TST檢查前發病,其餘最後一次TST距離診斷結核病天數依小至大:37,219,637,727,1335

如果把追蹤時間的差異考慮進來，我們使用存活分析針對利用 TST 診斷需要進行 LTBI 治療的接觸者，依照曾接受治療與未曾接受治療，來看在追蹤過程中 Kaplan-Meier 估計發病率的改變 (Fig 2-5-A)。不論哪一個年齡層，接受治療的 LTBI 接觸者，在追蹤 60 個月之後，發病的差異仍然在統治上達顯著差異 (Log rank test, <13 歲與 13-29 歲與 ≥ 30 歲: $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.0055$)。若進行敏感性測試，完成治療組僅收納完成九個月治療的人，再加上因確診為結核病而中斷 LTBI 治療的人，其餘皆視為未完成治療，作分年齡層 Kaplan-Meier 存活分析圖 (Fig 2-5-B)。這樣的分組方式，會讓 ≥ 30 歲的組，追蹤到 60-72 個月時，看起來效果不佳，但無論哪個年齡層在追蹤 60 個月之後，發病的差異仍然在統治上達顯著差異 (Log rank test, <13 歲與 13-29 歲與 ≥ 30 歲: $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.025$)。如果我們把因確診為結核病而中斷 LTBI 治療的人，也歸到未完成治療組 (圖未顯示)，那麼治療的保護力在無論哪個年齡層，都非常顯著。

三個年齡層的最後一位接觸者，在本研究中，都已經追蹤達 24 個月，故整理 24 個月的保護力如 Table 2-2。曾接受治療在 <13 歲族群的保護力為 86% (70-95)，在 ≥ 13 到 29 歲及 ≥ 30 歲的保護力則分別為 90% (78-97) 和 73% (36-92)。若進行敏感性測試，完成治療與未完成治療，可見 ≥ 30 歲的保護力下降，與未完成治療組比起來，沒有統計上的差異。如果我們把因確診為結核病而中斷 LTBI 治療的人，也歸到未完成治療組 (Table 未顯示)，那麼治療的保護力就非常顯著。三個年齡層曾接受治療與未曾接受治療的 NNT 分別為 280, 99, 344，若分組方式完成治療與未完成治療，則 NNT 分別為 446, 120, 478。

Table 2-2 接觸者分年齡層，接受 TST^a 診斷需要進行 LTBI^b 治療，追蹤 24 個月 LTBI 治療組與非治療組保護力計算

	<13 歲				13-29 歲				≥30 歲			
	發生率 (per 100000)	Number needed to treat	RR	95%CI	發生率 (per 100000)	Number needed to treat	RR	95%CI	發生率 (per 100000)	Number needed to treat	RR	95%CI
曾經治療	63	280	0.14**	(0.05-0.30)	123	99	0.10**	(0.03-0.22)	113	344	0.27*	(0.08-0.64)
未曾治療	420				1130				404			
敏感性測試												
完成治療 (含治療失敗) ^c	71	446	0.24**	(0.09-0.48)	140	120	0.14**	(0.05-0.29)	147	478	0.41 ^e	(0.14-1.18)
未完成治療 (含未完成治療) ^d	295				968				356			

a. TST:皮膚結核菌素測驗

b. LTBI:潛伏結核感染

c. 治療中斷為確診為結核病患，且經過 chart review 後無法視為治療一開始即為結核病人。

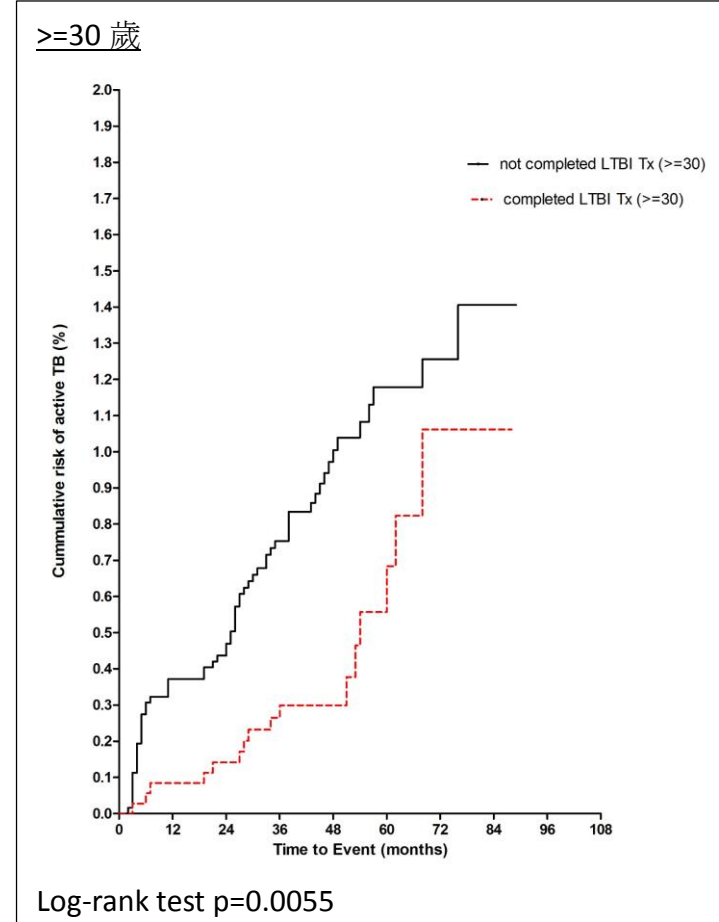
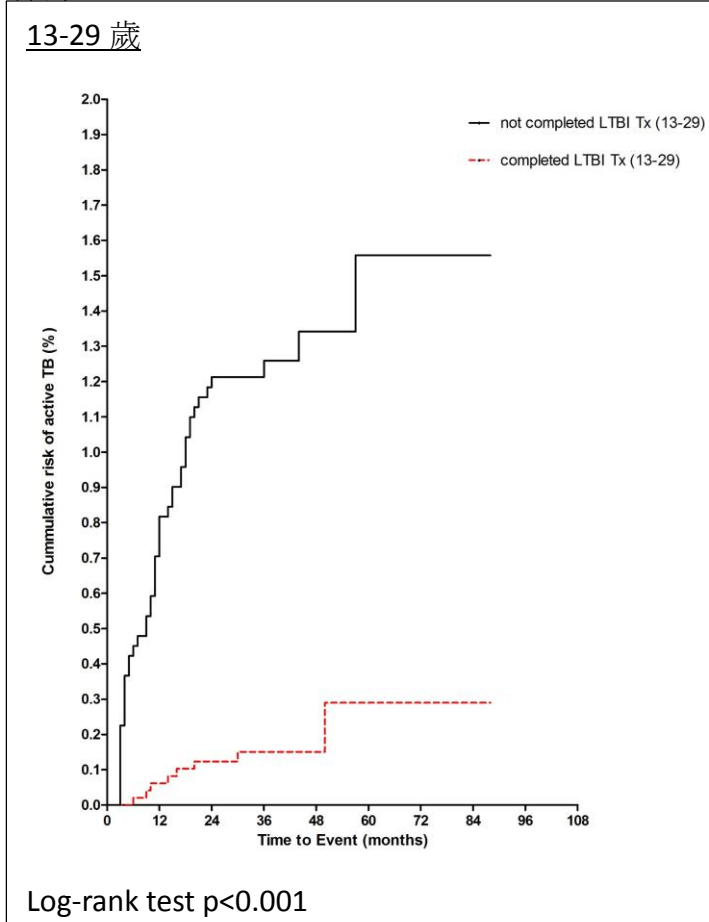
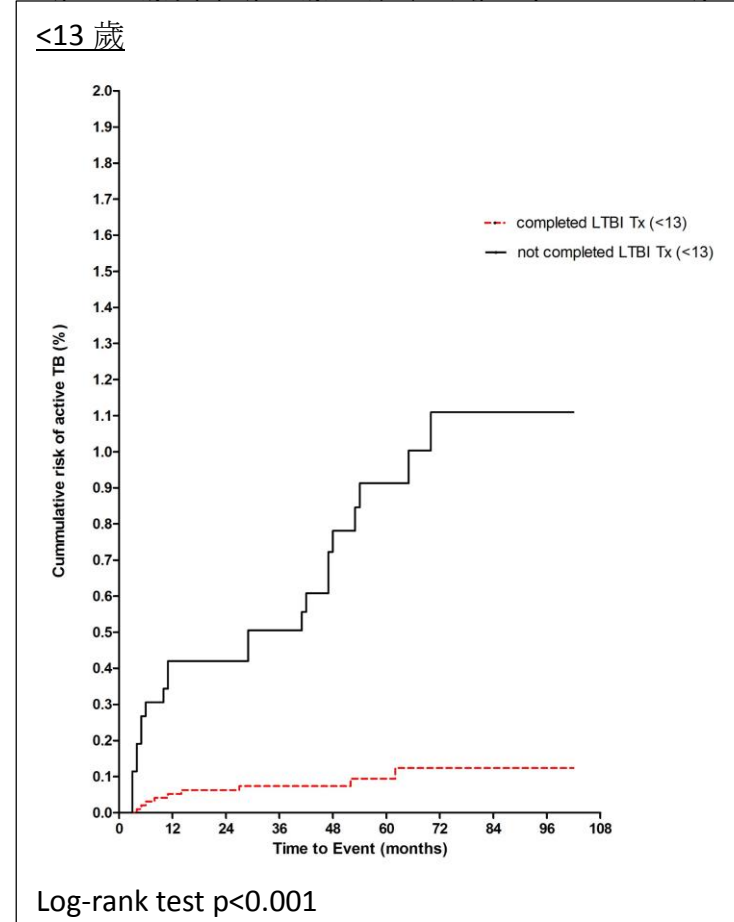
d. 治療中斷為副作用、其他、轉出、因指標個案 INH 抗藥而停止治療。

e. p value=0.10

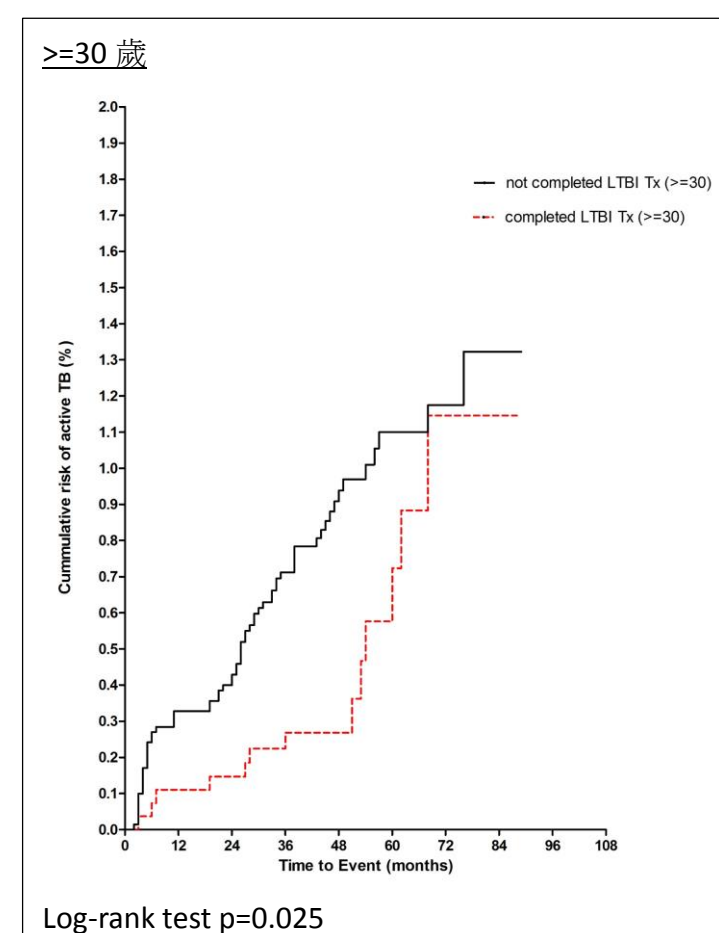
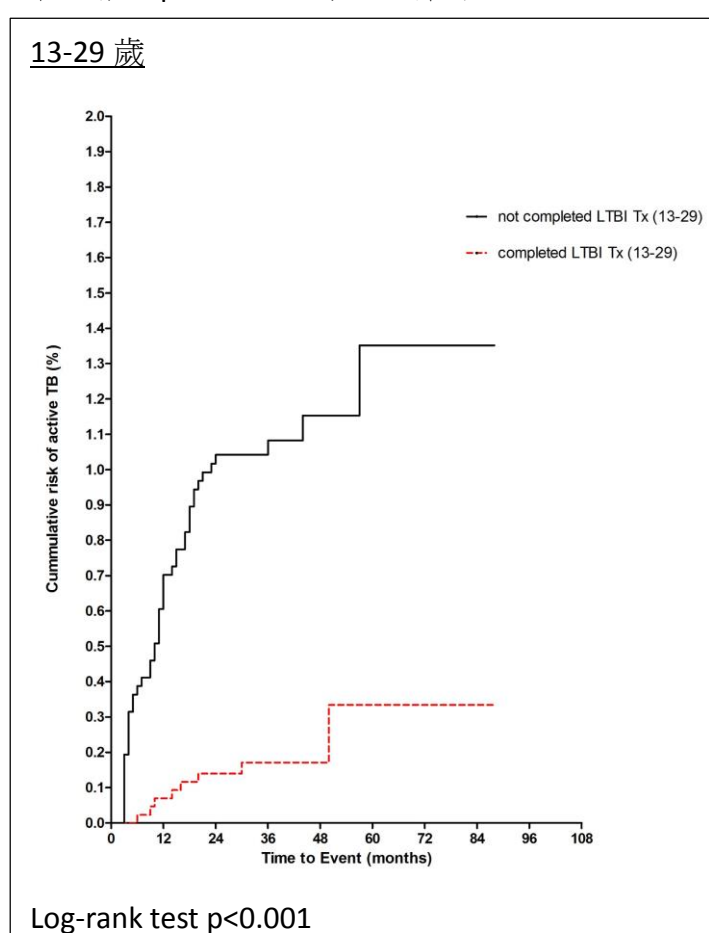
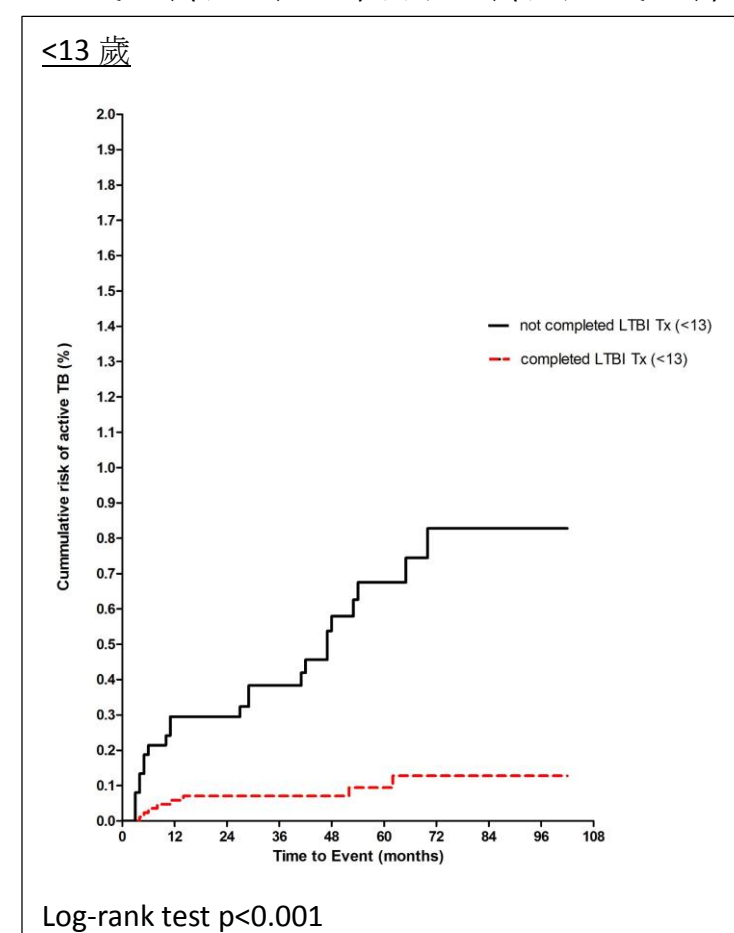
*p-value<0.05, **p-value<0.001

Fig 2-5 接觸者分年齡層，接受 TST^a 診斷需要進行 LTBI^b 治療，Kaplan-Meier 存活分析圖

A. 曾經治療與未曾治療，分年齡層 Kaplan-Meier 存活分析圖



B. 完成治療(含治療失敗)^c 與未治療(含未完成治療)^d，分年齡層 Kaplan-Meier 存活分析圖



a. 縮寫 TST:皮膚結核菌素測驗;
 b. LTBI:潛伏結核感染
 c. 治療中斷為確診為結核病患，且經過 chart review 後無法視為治療一開始即為結核病人。d. 治療中斷為副作用、其他、轉出、因指標個案 INH 抗藥而停止治療。

在接觸者發病與可能危險因子的相關性分析，排除掉接觸者性別不詳，與指標性別不詳的 449 位接觸者後，依據<13 歲(表 2-3-1)，13-29 歲(表 2-3-2)、30 歲以上 (表 2-3-3)年齡層，利用 Cox Proportion Hazard Model 進行單變項及多變項分析。

表 2-3-1 發現，在<13 歲的接觸者族群，多變項分析將可能的風險因子放入回歸模式校正後，仍可發現年齡較大的小朋友、接觸者 TST 愈大、接觸者重複暴露其他指標、與指標是家戶內接觸者、指標年齡較輕、指標居住於 TB 高發生區域、指標為痰塗片陽性、指標胸部 X 光有空洞仍可發現顯著。

表 2-3-2 因指標病人培養陰性的接觸者沒有人發病，故本分析僅針對培養陽性的接觸者作分析(n=24,145)。研究發現，在 13-29 歲的接觸者族群，接觸者 TST 愈大、接觸者重複暴露其他指標、指標若為男性、指標居住於高風險區域、指標胸部 X 光有空洞、指標曾經重開，都會讓接觸者有較高風險發展成 TB。多變項分析將可能的風險因子放入回歸模式校正後，仍可發現接觸者 TST 愈大、接觸者重複暴露其他指標、與指標是家戶或學校之接觸者、指標胸部 X 光有空洞可發現顯著。

表 2-3-3 發現，在 30 歲以上的接觸者族群，在單變項分析中可看到接觸者年齡較大、接觸者若為男性、接觸者 TST 愈大、接觸者重複暴露其他指標、與指標是家戶內接觸者、指標居住於高風險區域，都會讓接觸者有較高風險發展成 TB。多變項分析將可能的風險因子放入回歸模式校正後，仍可發現接觸者年齡較大、接觸者若為男性、接觸者 TST 愈大、接觸者重複暴露其他指標、與指標是家戶內接觸者、指標居住於高風險區域與未來是否發展成 TB 病人有其相關。

表 2-3-1 <13 接觸者發病與指標、接觸者危險因子之 Cox proportion hazard model

	Total		Case			Univariate Cox Proportion Hazard model		Multivariate Cox Proportion Hazard model			
	N	%	N	%	Incidence (per 100,000)	HR	95%CI	Full Model		Stepwise selection	
								HR	95%CI	HR	95%CI
全部	28504	100	82	0.29	290						
接觸者年齡 (Mean=6.8,SD=3.6)	-	-	-	-	-	1.08*	(1.02-1.15)	1.08*	(1.01-1.15)	1.08*	(1.01-1.15)
指標年齡 (Mean=54.3,SD=22.6)	-	-	-	-	-	0.97**	(0.97-0.99)	0.97**	(0.96-0.99)	0.97**	(0.96-0.99)
接觸者男性											
否	13623	47.79	39	0.29	290	1	-	-	-	-	-
是	14881	52.21	43	0.29	290	0.99	(0.64-1.52)	0.99	(0.64-1.53)	1.00	(0.64-1.54)
第 1 次 TST 大小											
<10mm	20828	73.07	27	0.13	130	1	-	-	-	-	-
10-14mm	4684	16.43	13	0.28	280	4.33**	(2.23-8.41)	4.93**	(2.52-9.64)	4.93**	(2.52-9.64)
15-19mm	2056	7.21	21	1.02	1020	20.97**	(11.76-37.42)	11.27**	(6.17-20.59)	11.24**	(6.17-20.50)
>=20mm	936	3.28	21	2.24	2240	47.23**	(26.46-84.32)	16.19**	(8.72-30.07)	16.47**	(8.93-30.40)
指標病人男性											
否	10288	36.09	32	0.31	310	1	-	-	-	-	-
是	18216	63.91	50	0.27	270	0.90	(0.58-1.41)	1.04	(0.66-1.65)	1.05	(0.66-1.66)
家戶內接觸者											
否	6344	22.26	5	0.08	80	1	-	-	-	-	-
是	22160	77.74	77	0.35	350	4.98**	(2.02-12.31)	8.32**	(3.16-21.89)	8.44**	(3.21-22.22)
指標居住於高風險區域											
否	26292	92.24	55	0.21	210	1	-	-	-	-	-
是	2212	7.76	27	1.22	1220	5.84**	(3.68-9.25)	3.53**	(2.15-5.79)	3.56**	(2.18-5.83)
指標病人痰塗片(陽性)											
否	12826	45	12	0.09	90	1	-	-	-	-	-
是	15678	55	70	0.45	450	5.51**	(2.99-10.17)	3.49**	(1.84-6.62)	3.46**	(1.83-6.55)
接觸者重複暴露其他指標											
否	27453	96.31	64	0.23	230	1	-	-	-	-	-
是	1051	3.69	18	1.71	1710	8.28**	(4.9-13.97)	2.03*	(1.13-3.64)	1.95*	(1.11-3.42)
指標病人胸部 x 光(開洞)											
否	22379	78.51	40	0.18	180	1	-	-	-	-	-
是	6125	21.49	42	0.69	690	4.26**	(2.76-6.57)	1.82*	(1.15-2.87)	1.86*	(1.17-2.94)
指標病人痰培養(MTB)											
否	2424	8.5	2	0.08	80	1	-	-	-	-	-
是	26080	91.5	80	0.31	310	4.44*	(1.09-18.08)	2.71	(0.66-11.14)	-	-
指標病人是重開案											
否	26790	93.99	71	0.27	270	1	-	-	-	-	-
是	1714	6.01	11	0.64	640	2.43**	(1.29-4.58)	0.85	(0.43-1.70)	-	-

a.TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗。*p<0.05;**p<0.001

表 2-3-2 指標病人為培養陽性結核桿菌^a，其 13-29 歲接觸者發病與指標、接觸者危險因子之 Cox proportion hazard model

	Total		Case			Univariate Cox Proportion Hazard model		Multivariate Cox Proportion Hazard model			
	N	%	N	%	Incidence (per 100,000)	Hazard model		Full Model		Stepwise selection	
						HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
全部	24145	100	101	0.42	420						
接觸者年齡 (Mean=18.2,SD=3.2)	-	-	-	-	-	0.97	(0.91-1.03)	0.95	(0.89-1.01)	0.95	(0.9-1.02)
指標年齡(Mean,Sd) (Mean=30.4,SD=21.7)	-	-	-	-	-	1	(0.99-1.01)	1.00	(0.99-1.01)	1.00	(0.99-1.01)
接觸者男性											
否	11536	47.78	42	0.36	360	1	-	-	-	-	-
是	12609	52.22	59	0.47	470	1.25	(0.84-1.86)	1.23	(0.82-1.85)	1.25	(0.83-1.87)
第 1 次 TST 大小											
<10mm	16783	69.51	21	0.13	130	1	-	-	-	-	-
10-14mm	4497	18.62	12	0.27	270	3.84**	(1.88-7.81)	4.01**	(1.97-8.19)	3.98**	(1.95-8.12)
15-19mm	2052	8.5	33	1.61	1610	26.25**	(15.14-45.52)	25.58**	(14.68-44.56)	25.70**	(14.76-44.75)
>=20mm	813	3.37	35	4.31	4310	72.62**	(42.11-125.22)	69.58**	(39.81-121.62)	69.82**	(40.05-121.74)
指標病人男性											
否	9648	39.96	30	0.31	310	1	-	-	-	-	-
是	14497	60.04	71	0.49	490	1.56*	(1.02-2.39)	1.22	(0.79-1.90)	1.22	(0.78-1.89)
家戶及學校接觸者											
否	1849	7.66	4	0.22	220	1	-	-	-	-	-
是	22296	92.34	97	0.44	440	2.40	(0.88-6.55)	3.28*	(1.18-9.06)	3.38*	(1.23-9.33)
指標居住於高風險區域											
否	23371	96.79	92	0.39	390	1	-	-	-	-	-
是	774	3.21	9	1.16	1160	3.28**	(1.66-6.51)	1.88	(0.91-3.88)	1.89	(0.92-3.91)
指標病人胸部 x 光(開洞)											
否	15605	64.63	48	0.31	310	1	-	-	-	-	-
是	8540	35.37	53	0.62	620	2.10**	(1.42-3.11)	1.76*	(1.16-2.68)	1.87*	(1.25-2.79)
接觸者重複暴露其他指標											
否	22534	93.33	84	0.37	370	1	-	-	-	-	-
是	1611	6.67	17	1.06	1060	2.79**	(1.66-4.71)	1.69	(0.95-3.03)	1.74*	(1.01-3.00)
指標病人痰塗片(陽性)											
否	3219	13.33	9	0.28	280	1	-	-	-	-	-
是	20926	86.67	92	0.44	440	1.58	(0.79-3.13)	1.36	(0.67-2.78)	-	-
指標病人是重開案											
否	23379	96.83	92	0.39	390	1	-	-	-	-	-
是	766	3.17	9	1.17	1170	3.21**	(1.62-6.36)	1.17	(0.55-2.50)	-	-
指標病人痰培養(MTB)											
否	24145	100	101	0.42	420	-	-	-	-	-	-
是						-	-	-	-	-	-

a. 排除 Culture 非陽性結核桿菌之接觸者共 748 人，因無人發病，原本 N=24,893。b. TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗。*p<0.05;**p<0.001

表 2-3-3 30 歲以上接觸者發病與指標、接觸者危險因子之 Cox proportion hazard model

	Total		Case		Incidence (per 100,000)	Univariate Cox Proportion Hazard model		Multivariate Cox Proportion Hazard model			
	N	%	N	%		HR	95%CI	Full Model		Stepwise selection	
								HR	95%CI	HR	95%CI
全部	16251	100	162	1.00	1000						
接觸者年齡 (Mean=47.6,SD=15.7)	-	-	-	-	-	1.05**	(1.04-1.06)	1.05**	(1.04-1.06)	1.05**	(1.04-1.06)
指標年齡(Mean,Sd) (Mean=63.1,SD=21.9)	-	-	-	-	-	1.01	(1.00-1.01)	0.99	(0.99-1.00)	0.99	(0.99-1.00)
接觸者男性											
否	9005	55.41	58	0.64	640	1	-	-	-	-	-
是	7246	44.59	104	1.44	1440	2.30**	(1.67-3.17)	1.94**	(1.4-2.7)	1.93**	(1.39-2.67)
第 1 次 TST 大小											
<10mm	7069	43.5	37	0.52	520	1	-	-	-	-	-
10-14mm	4383	26.97	36	0.82	820	1.94*	(1.94-1.22)	2.56**	(1.6-4.08)	2.57**	(1.61-4.09)
15-19mm	3250	20	52	1.6	1600	4.04**	(4.04-2.65)	4.52**	(2.93-6.98)	4.48**	(2.91-6.9)
>=20mm	1549	9.53	37	2.39	2390	6.21**	(6.21-3.93)	6.58**	(4.12-10.49)	6.62**	(4.16-10.54)
指標病人男性											
否	5344	32.88	45	0.84	840	1	-	-	-	-	-
是	10907	67.12	117	1.07	1070	1.31	(0.93-1.84)	1.23	(0.87-1.75)	1.21	(0.85-1.70)
家戶內接觸者											
否	6016	37.02	33	0.55	550	1	-	-	-	-	-
是	10235	62.98	129	1.26	1260	2.44**	(1.66-3.57)	1.83*	(1.22-2.76)	1.86*	(1.24-2.79)
指標居住於高風險區域											
否	16243	99.95	161	0.99	990	1	-	-	-	-	-
是	8	0.05	1	12.5	12500	12.61*	(1.76-90.12)	40.36**	(5.46-298.47)	39.93**	(5.44-293.02)
接觸者重複暴露其他指標											
否	14498	89.21	126	0.87	870	1	-	-	-	-	-
是	1753	10.79	36	2.05	2050	2.33**	(1.61-3.37)	1.99**	(1.36-2.93)	2.02**	(1.38-2.95)
指標病人痰塗片(陽性)											
否	4048	24.91	43	1.06	1060	1	-	-	-	-	-
是	12203	75.09	119	0.98	980	0.94	(0.67-1.34)	1.09	(0.76-1.56)	-	-
指標病人痰培養(MTB)											
否	1127	6.93	18	1.6	1600	1	-	-	-	-	-
是	15124	93.07	144	0.95	950	0.63	(0.38-1.02)	0.61	(0.37-1.02)	-	-
指標病人胸部 x 光(開洞)											
否	13648	83.98	132	0.97	970	1	-	-	-	-	-
是	2603	16.02	30	1.15	1150	1.28	(0.86-1.90)	1.12	(0.74-1.71)	-	-
指標病人是重開案											
否	15232	93.73	147	0.97	970	1	-	-	-	-	-
是	1019	6.27	15	1.47	1470	1.61	(0.94-2.73)	0.98	(0.56-1.71)	-	-

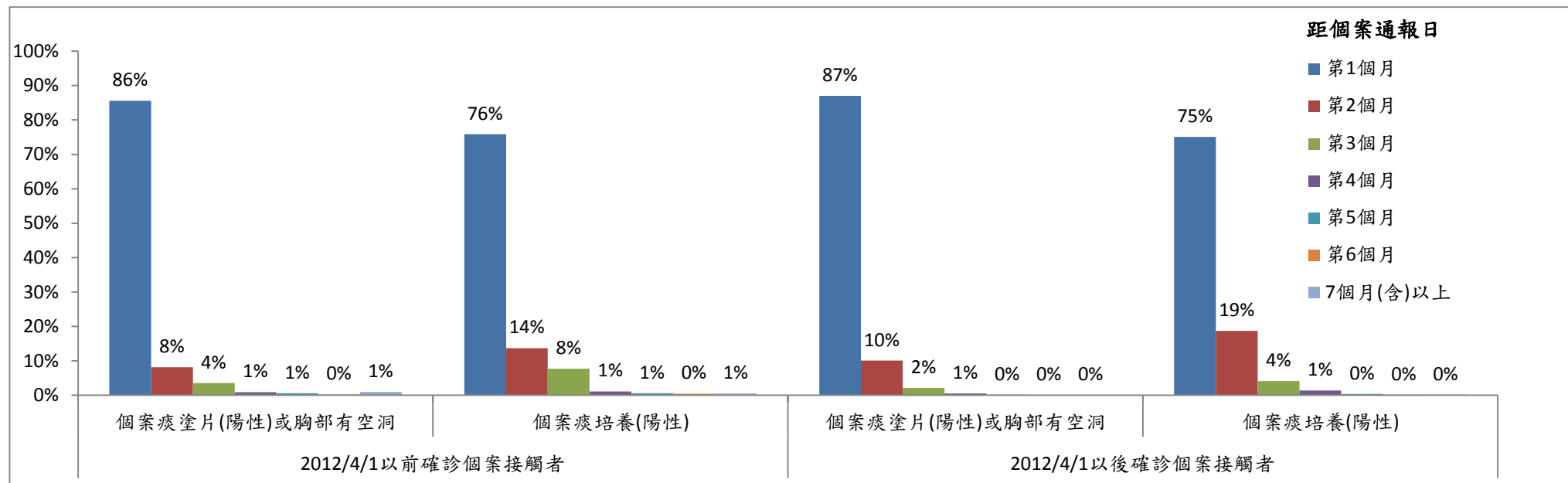
a.TST(Tuberculin skin test)皮膚結核菌素測驗。*p<0.05;**p<0.001。

本目標於 104 年期中，為提供疾病管制署權責單位知悉目前 TST 的執行改況，接觸者在執行 TST 時是否有延遲？計算 TST 執行日與指標病人通報日的間隔周數，製成長條圖。<13 歲的接觸者，符合政策應執行 TST 的接觸者，共 17,989 人於第 1 個月及第 3 個月進行 TST 檢查。若指標病人的確診資訊為痰塗片陽性或胸部 X 光有空洞，第 1 個月的接觸者檢查，約有 87% 的人落在規定時程(Fig 2-5)；倘若病人確診資訊是依據培養陽性，則有 75% 的人在規定時程內檢查，差距約 10-12% (Chisq, $p < 0.001$)。若依據 2012/4/1(擴大年齡層執行接觸者檢查的公告時間)分野，並給予 1 個月的緩衝，計算第 3 個月以後才接檢的比率，發現延遲接檢的比率有下降趨勢 (Chisq, $p < 0.001$)。在第 3 個月的接觸者檢查時程的方面，大部分的人集中在第 3 個月-第 4 個月完成檢查(48%-73%, Fig 2-6);同樣也發現指標病人確診的資訊不同，規定時程內檢查的比率也會不同(Chisq, $p < 0.001$);2012/4/1 後同樣也發現延遲接檢的比率有下降趨勢(Chisq, $p < 0.001$)。此結果顯示，指標病人的確診方式，確實會影響公共衛生執行接檢的時程，而痰塗片陽性或胸部 X 光有空洞的接觸者，普遍能在指標病人通報的一個月內完成第一次接觸者檢查。此外，雖然延遲接檢的比率，長期來看有顯著地改善；但第二次接檢 TST 在指標確診第 5 個月以後，才完成的比例，仍然達 20-30%，有再進步提早完成的空間。

13 歲-1986/1/1 以後出生的接觸者，符合政策應執行 TST 的接觸者，共 16,295 人於第 3 個月執行 TST 檢查。2012/4/1 以前，僅 75% 的人在第 2 個月-第 4 個月完成檢查，2012/4/1 以後已提升至 84%(Chisq, $p < 0.001$)(Fig 2-7)。我們利用同一群接觸者，計算與指標病人的開始用藥間隔，發現執行率與使用指標病人通報日相近，主要原因應該是，該類接觸者的指標病人，均為塗片陽性及培養為陽性結核

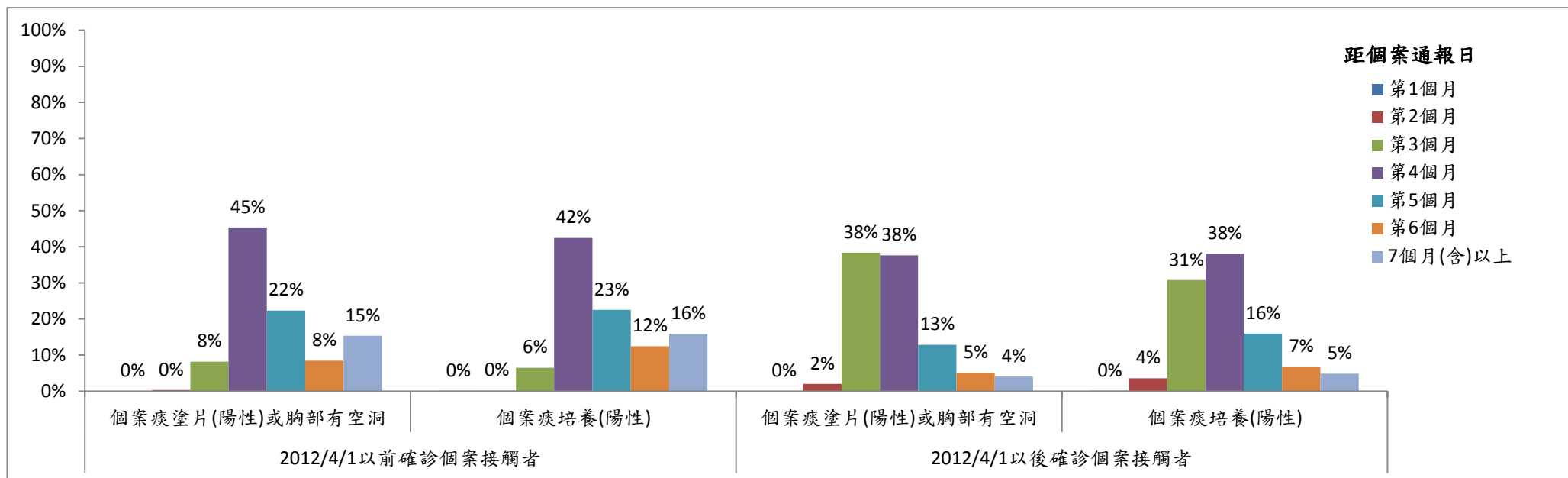
桿菌，通報時即立即用藥。因指標病人開始用藥後之 14 日後就不具傳染力，接觸者若能以此時間精算去完成第 8-12 週的 TST，應可將第 4 個月以後才完成的 34%的接觸者，提早即時地完成篩檢並開始治療。

Fig 2-1, 未滿 13 歲完成 2 次結核菌素測驗(TST)的接觸者，依指標病人細菌學證據觀察其接觸者檢查時程(第 1 次 TST)。



列標籤	第 1 個月	第 2 個月	第 3 個月	第 4 個月	第 5 個月	第 6 個月	7 個月(含)以上	總計
2012/4/1 以前確診個案接觸者	10351	1314	664	125	80	38	103	12675
個案痰塗片(陽性)或胸部有空洞	6472	614	268	68	48	16	75	7561
個案痰培養(陽性)	3879	700	396	57	32	22	28	5114
2012/4/1 以後確診個案接觸者	4365	721	156	47	14	4	7	5314
個案痰塗片(陽性)或胸部有空洞	2750	318	67	17	6	1	3	3162
個案痰培養(陽性)	1615	403	89	30	8	3	4	2152
總計	14716	2035	820	172	94	42	110	17989

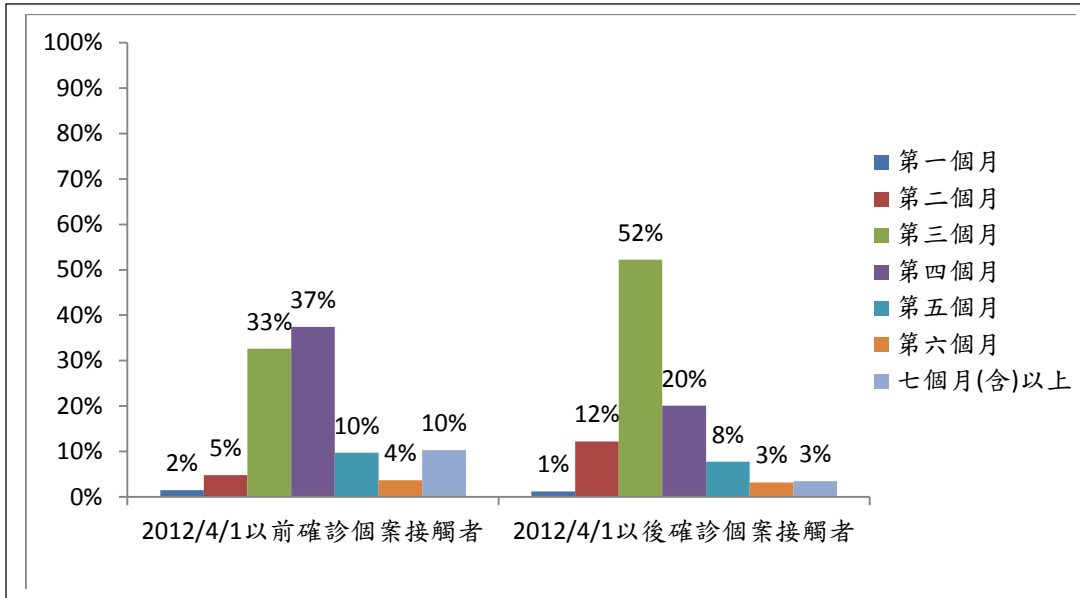
Fig 2-2, 未滿 13 歲完成 2 次結核菌素測驗(TST)的接觸者，依指標病人細菌學證據觀察其接觸者檢查時程(第 2 次 TST)。



	第 1 個月	第 2 個月	第 3 個月	第 4 個月	第 5 個月	第 6 個月	7 個月(含)以上	總計
2012/4/1 以前確診病人接觸者	10	31	949	5601	2840	1273	1971	12675
病人痰塗片(陽性)或胸部有空洞	4	24	617	3430	1689	637	1160	7561
病人痰培養(陽性)	6	7	332	2171	1151	636	811	5114
2012/4/1 以後確診病人接觸者	3	139	1875	2007	749	309	232	5314
病人痰塗片(陽性)或胸部有空洞	1	63	1213	1189	406	162	128	3162
病人痰培養(陽性)	2	76	662	818	343	147	104	2152
總計	13	170	2824	7608	3589	1582	2203	17989

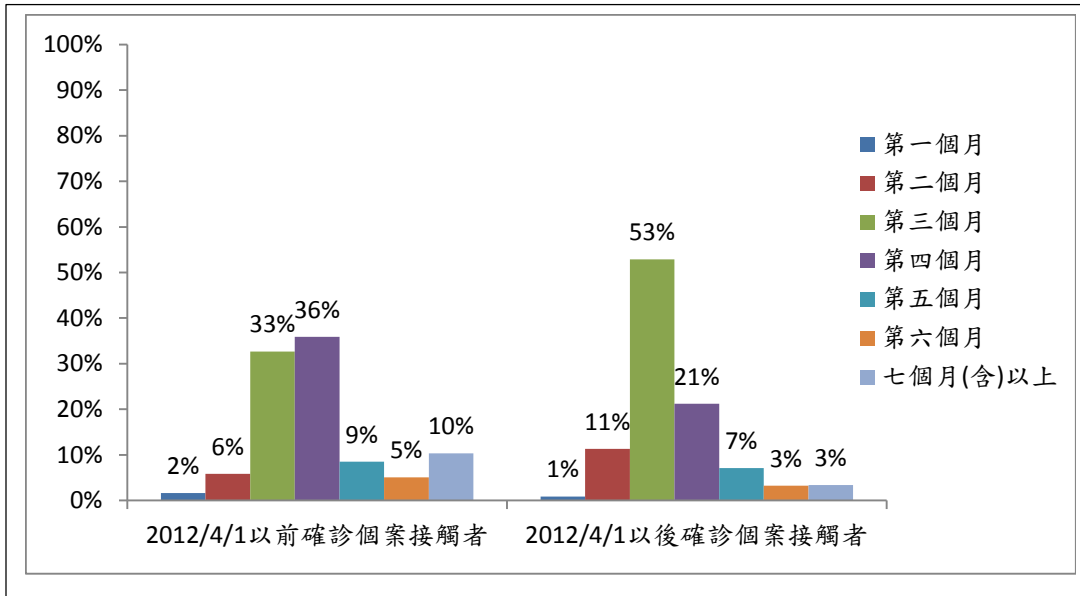
Fig 2-3, 13 歲-1986/1/1 以後出生，完成第 3 個月結核菌素測驗(TST)的接觸者，依指標病人細菌學證據觀察其接觸者檢查時程。

距指標病人通報日



列標籤	第一個月	第二個月	第三個月	第四個月	第五個月	第六個月	七個月(含)以上	總計
2012/4/1 以前 確診個案接觸者	42	132	904	1038	270	101	286	2773
2012/4/1 以後 確診個案接觸者	161	1653	7058	2712	1044	430	464	13522
總計	203	1785	7962	3750	1314	531	750	16295

距指標病人用藥日



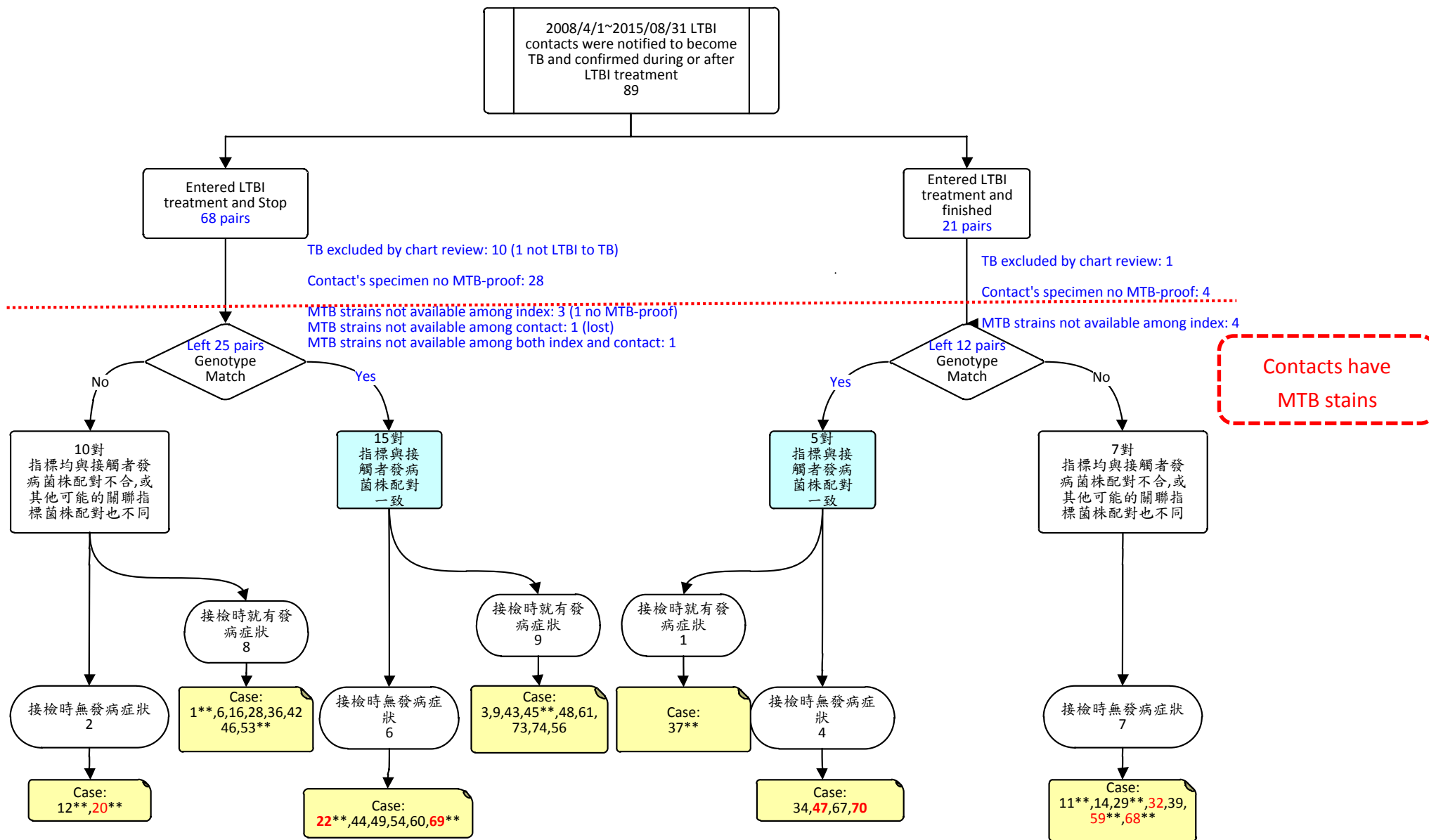
列標籤	第一個月	第二個月	第三個月	第四個月	第五個月	第六個月	七個月(含)以上	總計
2012/4/1 以前 確診個案接觸者	46	162	906	996	236	141	286	2773
2012/4/1 以後 確診個案接觸者	119	1526	7155	2864	965	435	458	13522
總計	165	1688	8061	3860	1201	576	744	16295

目標三

只要 2008/4/1-2015/8/31 曾經接受過 LTBI 治療且觀察到 2015/8/31，通報到系統沒有排除的病人，皆納入菌株調閱。Figure 3-1 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 89 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 (21) 依照有進行抗藥性測試所見的抗藥比例，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 2013/9 以前確診有接受 LTBI 治療的 LTBI 病人，對照則利用目標二 2008/4 至 2013/9 沒有開始治療的 LTBI 病人；此外，由於兩組間年齡分布在接受治療組顯著的以 <13 歲居多，故進行年齡分層控制之分析，結果如 Table 3-1。兩族群的 INH 粗抗藥性是沒有差異的 ($P=0.21$)，經過年齡層的控制，結果也沒有統計顯著的差異 (Cochran-Mantel-Haenszel statistics, $p\text{ value}= 0.65$)。

Figure 3-1 菌株取得、比對及抗藥情形示意圖



**曾與其他個案接觸過
紅字:個案為Isoniazid個案

Table 3-1 2008/4-2013/9 接觸者執行 LTBI^a 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 ^b (有培養陽性)		發病且有藥敏測試		發病且 Isoniazid 抗藥		推估 Isoniazid 抗藥人數 ^c		
	N	%	n	%	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	p-value
Total													
No LTBI treatment	12074		210	1.74	120	9.94	110	9.11	8	0.66	9	0.72	0.21 ^d
Enter LTBI treatment	17582		64	0.36	39	2.22	39	2.22	7	0.40	7	0.40	
Controlling for age													0.65^e
<13													
No LTBI treatment	3059		43	1.41	13	4.25	11	3.60	0	0.00	0	0.00	1.00 ^d
Enter LTBI treatment	9338		21	0.22	11	1.18	11	1.18	2	0.21	2	0.21	
13-29													
No LTBI treatment	3093		60	1.94	34	10.99	34	10.99	3	0.97	3	0.97	0.38 ^d
Enter LTBI treatment	4773		17	0.36	9	1.89	9	1.89	2	0.42	2	0.42	
>=30													
No LTBI treatment	5922		107	1.81	73	12.33	65	10.98	5	0.84	6	0.95	1.00 ^d
Enter LTBI treatment	3471		26	0.75	19	5.47	19	5.47	3	0.86	3	0.86	

a. LTBI 潛伏結核病感染

b. MTBC:培養鑑定為陽性結核桿菌

c. 所有培養陽性的病人數 X 培養陽性且有完成藥敏測試的比例 X 有藥敏測試並計算出的 INH 抗藥比例

d. Fisher Exact Test

e. Cochran–Mantel–Haenszel statistics for stratification analysis

f. No LTBI treatment:2008/4/1~2013/9/30 確診，S+或 C+個案且不曾為 INH 抗藥，LTBI 接觸者未執行 LTBI 治療。

g. Enter Ltbi treatment:2008/4/1~2013/9/30 確診，有 S+或 C+個案且不曾為 INH 抗藥，LTBI 接觸者執行 LTBI 治療。

指標病人與接觸者發病是否基因型別相同的部分，由於能調閱菌株有限，本計畫無法就基因型別相同的組別再做太多細部的比較分析，但可透過初步的統計和個案討論，做未來釐清相關證據的藍圖。Fig 3-1 可見，可進行菌株比對者留下 37 對菌株。其中 20 對(54%)菌株吻合：完治後發病 5 案，1 案(Case37)經病歷審視後，發現其實於接觸者檢查階段就有發病證據，但沒有產生 INH 抗藥，其餘 4 案(Case34,47,67,70)，有 2 案為產生 INH 抗藥菌株 (Case47,70) (50%)。另外 20 對為治療中發病，8 案 (Case3,9,43,45,48,61,74,56) 經病歷審視後，發現其實於接觸者檢查階段就有發病證據，但沒有產生 INH 抗藥，其餘治療中發病 6 案 (Case22,44,49,54,60,69)，有 2 案為產生 INH 抗藥菌株 (Case22,69) (33%)。在不一致的 17 組中，則發現 4 名(完治 3 名，治療中 1 名) 接觸者發病病人為 INH 抗藥。

由 Table 3-2 可知，若接觸者轉病人是在 LTBI 治療前即已發病，只是一時不察開始 LTBI 治療，則菌株吻合可達 55.6%，而且不論吻合與否，INH 抗藥偏低，目前調回來的 18 對菌株為 0% INH 抗藥。如果是接觸者在 LTBI 治療過程中發病，則菌株吻合高達 75%，是三組中最高的，表示雖然沒辦法在一開始 LTBI 治療時，就有證據顯示接觸者已經發病，但其實接觸者已經是發病了，抗藥性的部分因為病人數極少，較難進行比較。如果是完成治療後才發病的，<13 歲的兩個病人 100%與指標菌株吻合，且 100%抗藥，這兩案會就個案狀況進行報告。>=30 歲則不一致高達 85.7%，也會進行進一步的分析。

Table 3-2 分年齡層 LTBI^a 治療前或 LTBI^a 治療中或完成 LTBI^a 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 suspected TB at contact tracing														
	發病個案		有菌株		有菌株已調回		菌株 match		INH 抗藥		菌株不 match		INH 抗藥	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	38		22	56.4	18	81.8	10	55.6	0	0.0	8	47.1	0	0.0
<13	14	36.8	7	50.0	5	71.4	4	80.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
13-29	13	34.2	4	30.8	3	75.0	1	33.3	0	0.0	2	66.7	0	0.0
>=30	11	28.9	11	83.3	10	90.9	5	50.0	0	0.0	5	55.6	0	0.0
接觸者在 LTBI 治療過程中發病														
	發病個案		有菌株		有菌株已調回		菌株 match		INH 抗藥		菌株不 match		INH 抗藥	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	21		9	42.9	8	88.9	6	75.0	2	33.3	2	25.0	1	50.0
<13	6	28.6	2	33.3	2	100.0	1	50.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0
13-29	7	33.3	4	57.1	3	75.0	3	100.0	2	66.7	0	0.0	0	-
>=30	8	38.1	3	37.5	3	100.0	2	66.7	0	0.0	1	33.3	1	100.0
接觸者在 LTBI 治療完成後發病														
	發病個案		有菌株		有菌株已調回		菌株 match		INH 抗藥		菌株不 match		INH 抗藥	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	19		15	78.9	11	84.6	4	36.4	2	50.0	7	63.6	3	42.9
<13	4	21.1	4	100.0	2	50.0	2	100.0	2	100.0	0	0.0	0	-
13-29	4	21.1	3	75.0	2	66.7	1	50.0	0	0.0	1	50.0	1	100.0
>=30	11	57.9	8	72.7	7	87.5	1	14.3	0	0.0	6	85.7	2	33.3

a. LTBI 潛伏結核病感染

b. INH: isoniazid

利用蒐集到 2015/8/31 的所有接受 LTBI 治療且發病接觸者(Table 3-2)，來討論基因型別相同與否，及抗藥與治療間的問題。完成 9 個月 LTBI 治療之後，才診斷結核病的 19 人中：小於 13 歲的有 4 位 (Case 23, 25, 47, 70)，接觸者當時的年齡為 8 歲,9 歲,10 歲,11 歲，皆有培養陽性的診斷依據，其中 2 位 INH 抗藥。2 位來自南投仁愛鄉，2 位來自都會區；僅 2 位來自都會區的病人有指標病人(皆為家戶內)檢體可取得指標病人檢體以進行基因型比對，均與指標病人吻合。其中一案 (Case 47) 為 10 歲第一型糖尿病青少年病人，在台北接受 LTBI 治療，血糖用胰島素控制不佳，完成治療後 111 天，診斷結核病已是在台中，病人多為自行服藥，都治時間短，該案發病之菌株有 INH 高濃度抗藥，此案之抗藥可能原因有二：服藥順從性及本身免疫問題；另一案為 Case70，病人為 8 歲，在仁武衛生所接受 LTBI 治療，DOPT 均正常，在第 12 個月接觸者檢查時發現異常，此病人發病距離 LTBI 治療完成為 144 天。但因為該案最初的胸部 X 光片遺失，無法確認是不是一開始的胸部 X 光即有異常。兩位來自山地鄉的接觸者轉發病由於沒有菌株可以比對，分別在完成 LTBI 治療之 1868, 1567 天後發病；因為病人都有參加 DOPT，背景結核病盛行率又高，研判再感染之可能較大。

另有一案相當特殊(Case 37)，審視過病歷後，認為在 LTBI 治療前就有疑似 TB 病兆：為 11 歲家庭內接觸者，菌株比對與指標吻合，且未產生 INH 抗藥。在接觸者檢查時，左上肺有輕微不正常浸潤，因為換一家醫院尋求 LTBI 治療評估第二意見諮詢，該院未再照 CXR 直接依病史給予治療，該案未都治，於完成治療後 438 天後，無症狀情況下追蹤 CXR 發現兩側上肺病灶，此病人菌株沒有 INH 抗藥，研判 LTBI 可能沒有服藥。

在完成 LTBI 治療後才發病，年齡層為 ≥ 30 歲的這群病人共有 11 位，有陽性培養菌株的有 8 位，其中 7 位可取得指標病人檢體以進行基因型比對。其年齡層分布為 51-98 歲, median 65 歲，發病距離 LTBI 完成的時間為 221-1257, median 546 天。僅 1 名(17%)與指標病人吻合但未發展成 INH 抗

藥菌株(Case 34)；另 6 名未吻合者，其中 1 案發病之菌株有 INH 高濃度抗藥 (Case32)，詳細同前所述。此年齡層 LTBI 治療後再發病，並非治療無效，最有可能的是機構內的年長住民及照護者再感染問題，病歷審視後發現，Case 11,14,29,34,39,59 均曾經住過長照機構，86%的治療失敗與機構內再暴露有關。然而這個年齡層因為不是政策推動的年齡對象，故主要會治療的原因也跟人口密集機構群聚事件有關係，未來擴大接觸者 LTBI 治療的年齡層時，建議針對分母分群來進行監視，釐清發生失敗的原因。

最後再進行次族群分析，想了解未完成 INH 九個月的族群所產生的抗藥比例是否比完成治療之後發病的抗藥比例要來得高。對照目標一的成果，2014/9/30 前曾經暴露過 INH 的 28353 位接觸者，後來有 75 位確診為結核病人 (0.26%)。其中：35 位 (47%)是治療前就已經有活動性結核病的證據 (not eligible for LTBI treatment)，19 位是完成治療後才發病，21 位是治療中才診斷為結核病 (breakthrough)。在這 75 位病人中，70 位為肺結核 (5 位同時合併肺外結核)，42 位培養確定為 MTB complex；另外 5 位為單純肺外結核，2 位培養確定為 MTB complex。所以整體細菌學確診率為 59%。在研究追蹤期間，凡是培養確定為 MTB complex 的 44 位病人，100% 完成藥物敏感性測試 (drug susceptibility test, DST)。其中 8 位有 INH 抗藥，且皆為高濃度 INH 抗藥，沒有 RMP 抗藥。我們計算可能的 INH 抗藥比率為 $44 * (8/44) / 28353 = 0.28\%$ 。如果只看這些有菌株的 44 位接觸者，其相關指標病人的菌株情況如下：2 位指標病人有 INH 抗藥 (其中一位是 MDR-TB)，相對應的接觸者發病為 INH 敏感。5 位指標病人的菌株無法得知其 INH 是否抗藥，但他們的接觸者，都是 INH 敏感。

在 35 位治療前就已經有活動性結核病的證據 (not eligible for LTBI treatment)，有 16 位 (49%)是在指標確診 90 天以後才診斷，距離開始 LTBI 治療的時間，中位數為 41 天(9-705)。其中 20 位有菌株，也都完成 DST，都是 INH 敏感。依照學理，如果只用 INH 來治療活動性結核病，則提供一

外在選擇性壓力，勢必增加後續診斷為結核病時，INH 的抗藥性。在 21 位是治療中才診斷為結核病 (breakthrough)，其中 9 位有菌株，也都完成 DST，3 位 INH 抗藥，抗藥比例高達 33%。如果是完成九個月治療 19 位病人，其中 15 位有菌株，也都完成 DST，5 位 INH 抗藥，抗藥比例亦高達 33%。使用 Table 1-1 凡是使用過 INH 就算成分母來看 INH 抗藥比率：沒有完成 INH 九個月治療就發病，INH 抗藥比率為 $29 * (3/29) / 8229 = 0.36 ‰$ ；有完成九個月治療之後才發病，我們計算可能的 INH 抗藥比率為 $15 * (5/15) / 20119 = 0.25 ‰$ 。在統計上，未完成 INH 九個月的族群所產生的抗藥比例是比完成治療之後發病的抗藥比例要來得高 (Fisher exact test statistic, p value < 0.001)。

討論

本計畫歷時三年，最值得參考的結論有三，第一，超過 35 歲執行 LTBI 治療人數已累計超過 4500 人次，已有足夠的樣本可觀察高齡年齡層的藥物不良反應發生率。目前在治療過程中尚未偵測到因不良反應導致的死亡，其中有 16 名潛伏結核接觸者因肝炎而住院，住院率為每千人 0.56 人次，在肝功能上升 ≥ 10 倍正常值上限所造成的住院率，雖隨年齡上升顯著上升，但預後皆良好無後遺症。其二，雖然文獻已經告訴我們 INH 治療潛伏結核感染是有效的，但在台灣這種中度結核病發生率的國家，利用世代追蹤的方式，我們觀察到排除掉接檢一開始就發病的病人，那些願意接受治療的潛伏結核感染者與沒有接受治療的感染者，在指標確診的 24 個月後，不論哪個年齡層保護力都顯著有差異，且透過 Kaplan-Meier 存活分析可預估，此保護力到 60 個月之後仍然顯著。其三，對於 INH 治療衍生出來的抗藥性結核病，過去國內沒有任何資料，也沒有經驗。此次研究的發現，確認了暴露過潛伏結核感染治療，並未造成族群的 INH 抗藥性增加。

本計畫除了達到計畫目標的產出外，還肩負 operational research 的責任 [31]，對於現行的接觸者潛伏感染治療的制度及過程指標進行監測。這部分有六點重要發現。第一，從 2008 年開始到 2014/9/30 的資料 (Table 1-1)，可見由於受到確定結核病群聚事件的接觸者，開始鼓勵用治療來防堵群聚繼續擴散，以及部分縣市不設限接觸者治療的年齡，接受治療的族群，由 2008 年九成五皆為 <13 歲的接觸者，到 2013 年時，13 歲到 1986 年及以後出生之接觸者，已增加到 38%，1986 年以前出生的接觸者，也逐漸增加；隨著國家接觸者潛伏感染治療的政策溫和擴張 [32]，2013 年 13 歲到 1986 年及以後出生之接觸者，已占整體治療總數四成，並持續維持到 2014 年。未來擴展全年齡層之 LTBI 治療，亦可依循此一原則，透過與合作醫師的溝通與說服，將政策逐漸推廣。第二，<13 歲接觸者，陰轉陽的接觸者，已經取得

偏低但勉強可估計的樣本數，估計出保護力約為 85%，但 95%信賴區間非常寬；此結果顯示，在低年齡層，第一次 TST 與陽轉，可能都還是重要的，故 2016 全都治，在五歲以下使用 TST 的族群仍保留兩次 TST 的診斷方式。第三，依照 2012 年政策進行指標病人確診八週後的唯一一次結核菌素測試陰性 (Fig 2-4)，後續發病率相當低 (48-106/10 萬)，因此，提供此族群未來無須再進行 12 個月追蹤的證據。第四，接觸者治療，因為指標排除診斷而中斷或因為抗藥而中斷的比例，總計達中斷原因的 26%，這個部分的時效性，是最急迫應該要被改善的，因為如果能夠提高實驗室的診斷時效，則可以大幅減少不必要被暴露藥物的接觸者 [33]。指標病人的診斷與細菌學藥敏測驗的效率，有兩個關鍵步驟，1. 實驗室的 turnaround time, 2. 公衛獲得臨床實驗資料的即時性。此兩點除現行實驗室品質的管控外，疾管署在 2015 年已開始針對痰塗片陽性指標，建議完成分子鑑定，並納入診治指引最新版本 [34]，排除非結核分枝桿菌的干擾，亦可減少為數頗多的非結核分枝桿菌排除診斷。第五，在本研究已將 <13 歲接觸者發病之風險評估，運用到 <13 歲的接檢流程及 LTBI 治療，亦發展 app 供臨床工作者及公共衛生人員了解，挑選出最高風險的接觸者，盡力介入避免發病 [32]。再多累計了 3 年資料後，發現不論哪個年齡層的接觸者，只要 1) TST 越大 2) 接觸者重複暴露其他指標 3) 指標居住於 TB 高發生區域，接觸者的發病風險就越高。第六點，TST 只要夠大，雖然與未來發病在各個年齡層都相關，但是相關不表示符合效益。若為第一次檢查就 $\geq 10\text{mm}$ 的個案計算其 NNT 超過 100；若為陰轉陽，則 NNT 會超過 300。由於接觸者普遍接種過卡介苗，倘若使用 IGRA 診斷 LTBI，由國內國外文獻得知 [35-37]，可以降低因為卡介苗帶來的偽陽性，間接下降 NNT，減少不必要的治療。

在觀察不良反應造成 INH 治療永久中斷的研究部分，我們依照系統上 2008 年到 2013 年計劃結束之間，可能隱藏不良反應的所有情況，進行盤點

和審視，以估計不良反應的樣貌。在臨床選擇開出潛伏結核感染處方的潛伏結核接觸者，已累計不同年齡層相當數量，觀察到產生不良反應的比例，隨年齡增加而增加：兒童世代的肝毒性，維持在 2008-2010 研究的 1‰，初步估計接受治療的其他年齡世代，在青少年維持與兒童相當的情況，20 歲則達 1%，30 歲以上則可達 2-4%。在嚴重不良反應中，本研究中符合美國胸腔科醫學會的嚴重肝炎定義者為 5.6‰，但由於人口結構不同，影響藥物性肝炎發生的其他因子不同，直接比較是有困難的。舉例來說，本研究的結果與外國近期的觀察性研究 (例如：美國曼菲斯郡的七年研究) 的 5.6‰，看起來似乎完全吻合，但其實該研究全都是 25 歲以上的成人，(25-34 歲佔 45%)，以及肝炎的定義不同而不同 (該研究的嚴重肝炎定義為肝指數 5 倍以上上升才叫作嚴重肝炎，並不含 3 倍以上有症狀) [38]。在台灣，另一個研究以收容人為對象的臨床隨機分派治療 [39]，發生符合美國胸腔科醫學會的嚴重肝炎定義者的機會，約為 6%，該研究結果為 INH 與 RMP 的隨機分派研究，結果可說是很具代表性，但這機率遠比美國和台灣的社區接觸者潛伏感染治療藥來得高。理由是該研究為收容人，除了皆為成人之外，由於 B.C 肝炎帶原率，遠遠高於我們目前的研究對象，故結果也完全不同。該研究與它國此類 B.C 肝炎帶原率高的族群，接受 INH 治療產生肝毒性的報告是相近的 [40]。一般社區型研究，無法知道所有接受治療的病人 B.C 肝炎帶原之狀況，本研究亦有此限制，僅知道大部分發生肝炎的病人並非 B.C 肝帶原者，顯然，臨床醫師在進入治療的時候，已經做過初步篩選。故能夠發生嚴重肝炎的狀況，並不集中在 B.C 肝帶原者身上，反而發生在看似健康，但不可預期的病人身上，有意思的是，實驗室嚴重的肝炎 (\geq 正常值 10 倍以上)，臨床症狀不見得是嚴重的，住院的比例為 20% (13/64)，病人預後都很好；與國外 metaanalysis 的結果相比 [41]，在七個研究 INH 肝毒性的研究中，有三個研究共 15229 的個案，有提供治療相關住院的資訊，發現只有 1 位個案因肝毒性住院 (但本

研究中肝毒性跟他國相當，住院率卻偏高，16/28353 住院，大概是 8.6 倍)，也沒有個案因此而死亡。權責單位可針對這個部分做成教材進行宣導和經驗分享；然而，遇到厲害的肝炎仍然是臨床醫師的噩夢，需要的支持恐怕不是這樣的治療相當安全而已，從我們超高的住院率就略知一二了。使用 12 個劑量的短程 3HP 療法，不論是肝毒性造成的停藥，或者整體的完成治療率都優於 9 個月的 INH [25, 42]，故即使 9 個月的 INH 並未造成肝毒性導致的死亡和重殘，站在 2035 消除結核的國家結核病計畫目標下，推動高年齡層接觸者更快能夠接納 LTBI 治療，3HP 也許是一個降低肝毒性的解套方式。然而這個新的短程療法亦有其限制 [43]: 包括治療藥費昂貴、必須 100% 由都治給藥、新的副作用如發燒過敏等問題、以及特定族群有藥物藥物間交互作用的問題 (愛滋用藥 PI 為主、精神科用藥、經過 CYP-450 代謝的多種藥物包括美沙冬, Wafarin 等抗凝血劑)，都會影響其成本效益。

目標二的部分，治療成效結果符合預期，在 30 歲以上，用 TST $\geq 10\text{mm}$ 做接觸者潛伏結核感染的臨界值，使用 INH 治療的效能，以青少年的效果最好。Kaplan-Meier 存活分析中 (Fig 2-5) 看得最清楚，在 30 歲以上，治療的保護力雖然超過 60 個月依然統計顯著，但是在快要到 72 個月的時候，兩條存活曲線一下子就拉靠近了。我們知道這個族群治療後發病的病人，大部分都來自於人口密集機構的住民，還有一位是健康照顧者。由菌株基因比對也了解，指標與接觸者的菌株多半無法吻合，顯現出在人口密集機構，急需改善的恐怕是行政管理 (如果早期偵測病人，或者有效隔離疑似病患) 及通風換氣 (適應台灣濕度高又熱的天氣)，還有個人防護用具的選擇 (照顧者因為不舒適而不願意使用有效的口罩) 等感染控制原則 [44]。這種狀況跟將病人暴露於南非的高發盛行環境下 [45]，極為類似，只是在台灣，個案在治療結束 500 天左右經歷失敗，但南非礦工是，只要一停止潛伏感染治療，就失去保護力。故環境的控制將是未來討論的重點，如何進行有效的行政管理環境

控制，需要有策略性的躍進。

今年是本計畫的最後一年，主要針對疾病管制署於 2008/4/1 開始執行 LTBI 治療評估的開始日期進行收案，因為不同的目標追蹤的時間不太一樣，故目標的收案截止日期會不一致。目標一為了評估所有曾經接受 LTBI 治療者，在計劃結束時均可以完成銷案，以判定發生不良反應的比率，故僅收案至 2014/9/30；目標二為了分析 2008/4/1 確診病人的接觸者 LTBI 治療後的成效，為了讓每位接觸者都可以執行 2 年的追蹤，故僅收案到 2013/9/30 確診病人的接觸者；目標三為了評估是否因 LTBI 治療使用 INH，導致抗藥型菌株的產生，因為已知 LTBI 治療的保護力會使的發病人數大幅下降，故傾向能收多少案即收多少，所以才將截止日期設定於 2015/8/31。至本年度期末報告，前二個目標都有已有成果可供權責單位參考。目標三已依照文獻 [21]，選用族群 INH 抗藥性發生率來評估暴露和沒有暴露 INH 治療的族群，比僅針對活動性結核病人培養菌株的抗藥性比例進行比較，來得適合。也學習近期大型 3HP 臨床試驗，針對個案產生的抗藥性進行剖析 [25, 46]，也會在未來一年的各醫學會及教育訓練場次進行案例分享。由於暴露過潛伏結核感染治療要能再發病是很稀有的，以至於經過 3 年的計劃性蒐集菌株，能調閱成功配對菌株的機會還是很有限。但透過初步的統計和個案討論，本計畫已建立未來監測 INH 治療衍生出來的抗藥性結核病的研究，相關證據的藍圖。因 2016 年起，疾病管制署將推行全年齡層全都治計畫，仍會持續累計高年齡層進行 LTBI 治療的個案，將於 2017 年起，依照已經建立的通報收菌株及國家分枝桿菌實驗室的合作機制，健全 LTBI 治療引起抗藥性的評估。

陸、 計畫重要研究成果及具體建議

一、 結論及建議

- 目前在治療過程中尚未偵測到因不良反應導致的死亡，因肝炎而住院的住院率為每千人 0.56 人次，在肝功能上升 ≥ 10 倍正常值上限所造成的住院率，雖隨年齡上升顯著上升，但預後皆良好無後遺症。
- INH 治療潛伏結核感染是有效的，在指標確診的 24 個月後，各個年齡層保護力都是顯著有效的，透過 Kaplan-Meier 存活分析可預估，此保護力到 60 個月之後仍存在。但須注意，高年齡層的保護力不是永遠保持顯著有效 => 部分人口密集機構內的感染控制是需要進行改善的。
- 未暴露過潛伏結核感染治療的族群，其 INH 抗藥機率为 0.66%，暴露過潛伏結核感染治療的族群 0.40%，經過年齡別校正分析之後，暴露過潛伏結核感染治療並未造成族群的 INH 抗藥性差異 (Cochran-Mantel-Haenszel statistics, p value= 0.65)。對於 INH 治療衍生出來的抗藥性結核病，過去國內沒有任何資料，也沒有經驗。此次研究的發現，確認了暴露過潛伏結核感染治療，並未造成族群的 INH 抗藥性增加。
- 由於暴露過潛伏結核感染治療要能再發病是很稀有的，以至於經過 3 年的計畫性蒐集菌株，能調閱成功配對菌株的機會還是很有限。因此本計畫無法就基因型別相同組別的接觸者轉病人，再做更多細部的分層分析。但透過初步的統計和個案討論，本計畫已建立未來監測 INH 治療衍生出來的抗藥性結核病的研究，相關證據的藍圖=> 建議在未來擴大全年齡層接觸者之都治的潛伏結核感染治療，應持續監測抗藥性的產生及是否造成負擔。

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

- Chan PC, Peng SS, 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;189(2):203-213
- 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).
- 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).
- 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)
- Huang YH, Chan PC, Lu MJ, Liao YT, Hsu CB, Chen CH. The Effectiveness of Chest Radiographic Screening Among Tuberculosis Contacts. Taiwan Epidemiology Bulletin 2015;31:140-151.
- 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).

(二)、 計畫對民眾宣導之成果

潛伏結核感染治療是安全有效的策略，政府的政策是有實證流行病學支持的責任政治。

(三)、 計畫對醫藥衛生具體的建議

- 接觸者延遲接檢的比率，在研究期間有顯著的下降趨勢，接受潛伏結核感染治療的比例和人次也趨於穩定，表示基層公衛及民眾已熟悉接觸者檢查的模式與配套=> 建議未來接觸者檢查可以朝更有效的公眾構通、更細緻的執行方式，達到即時進行個案主動發現和提供潛伏結核感染治療的目標。
- <13 歲接觸者，陰轉陽的接觸者，已經取得偏低但勉強可估計的樣本數，估計出保護力約為 85%，但 95%信賴區間非常寬；此結果顯示，在低年齡層，第一次 TST 與陽轉，可能都還是重要的=>建議在五歲以下使用 TST 的族群，仍保留兩次 TST 的診斷方式。
- 依照 2012 年政策進行指標病人確診八週後的唯一一次結核菌素測試陰性 (Fig 2-4)，後續發病率相當低 (48-106/10 萬) => 建議此族群未來無須再進行 12 個月追蹤的證據。
- 接觸者治療，因為指標排除診斷而中斷或因為抗藥而中斷的比例，總計達中斷原因的 26%，這個部分的時效性，是最急迫應該要被改善的，因為如果能夠提高實驗室的診斷時效，則可以大幅減少不必要被暴露藥物的接觸者=> 建議痰塗片陽性指標病人，一律完成分子鑑定。

柒、 參考文獻

1. Chan PC, et al. Engaging all TB care providers to implement isoniazid preventive therapy nationwide. in *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011. Lille.
2. WHO, New action plan lays the foundation for tuberculosis elimination. 2010.
3. C. Robert Horsburgh, Jr., Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *The New England journal of medicine*, 2004. 350(20): p. 2060-7.
4. O. Moran-Mendoza, et al., Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2007. 11(9): p. 1014-20.
5. WHO, Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006, Geneva. . WHO/HTM/TB, 2006.
6. Anonymous., Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000. 161(4 Pt 2): p. S221-47.
7. Ling DL, et al. Tuberculosis contact investigation in Taiwan : a 5-year follow-up study. . in *Annual Meeting of Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2010. Taiwan, Taipei.
8. David G. Russell, Clifton E. Barry, 3rd, and JoAnne L. Flynn, Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science (New York, N Y)*, 2010. 328(5980): p. 852-6.
9. WHO, National Immunization Data - EPI Summaries by Country. <http://www.wpro.who.int/sites/epi/documents/NatImmDataEPISummariesByCountry.htm>.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group., Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. 2004. *Pediatrics*(1175-201).
11. Provincial Chronic Disease Control Bureau, A review of the tuberculosis control program in Taiwan, 1949-1989: Chronological Development of the Program, BCG vaccination. Taipei, Taiwan: Provincial Chronic Disease Control Bureau, 1991: p. 4-37.

12. Ling DL, et al., Contact investigation for tuberculosis in Taiwan contacts aged under 20 years in 2005. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2011. 15(1): p. 50-55.
13. Chan PC, et al. The effectiveness of isoniazid preventive therapy in children TB contacts: a population study. in *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011. Lille.
14. 行政院衛生署疾病管制局, TB 指標綜覽月報. 2008.
15. 行政院衛生署疾病管制局, TB 指標綜覽月報. 2012.
16. D. E. Kopanoff, D. E. Snider, Jr., and G. J. Caras, Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *The American review of respiratory disease*, 1978. 117(6): p. 991-1001.
17. S. R. Salpeter, Fatal isoniazid-induced hepatitis. Its risk during chemoprophylaxis. *The Western journal of medicine*, 1993. 159(5): p. 560-4.
18. Ni YH, Chang MH, and 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: p. 796-800.
19. Chan PC, et al. Safety of Latent TB Infection Treatment in children contacts. in *Taiwan Pediatric Association annual conference*. 2011. Taipei, Taiwan.
20. R. J. Bowerman, Community-wide INH treatment of latent TB infection in a BCG-vaccinated population: experience in rural Taiwan. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2007. 11(4): p. 470-2.
21. Maria Elvira Balcells, et al., Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging infectious diseases*, 2006. 12(5): p. 744-51.
22. S. H. Ferebee, Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibliotheca tuberculosea*, 1970. 26: p. 28-106.
23. C. Lienhardt, From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev*, 2001. 23(2): p. 288-301.
24. Jes Dietrich and T. Mark Doherty, Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the host: consequences for vaccine development. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 2009. 117(5-6): p. 440-57.
25. Timothy R. Sterling, et al., Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *The New England journal of medicine*, 2011. 365(23): p. 2155-66.
26. Clare L. van Halsema, et al., Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS (London, England)*, 2010. 24(7): p. 1051-5.
27. Chih-Yun Yang, et al., Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a family

- proved by genotyping. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 2007. 106(10): p. 808-14.
28. Rieder HL, 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, in *International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1998: Paris.
 29. I. Sutherland, Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Advances in tuberculosis research Fortschritte der Tuberkuloseforschung Progres de l'exploration de la tuberculose*, 1976. 19: p. 1-63.
 30. D. E. Snider, Jr., Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *The American review of respiratory disease*, 1988. 137(1): p. 2-4.
 31. Frank Cobelens, et al., Research on implementation of interventions in tuberculosis control in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS medicine*, 2012. 9(12): p. e1001358.
 32. Chan PC, et al., Treatment of latent tuberculosis infection in Taiwan: the present and future. *Taiwan Epidemiology Bulletin.*, 2013. 29: p. 40-9.
 33. Lin HH, et al., The impact of new tuberculosis diagnostics on transmission: why context matters. *Bulletin of the World Health Organization*, 2012. 90(10): p. 739-747A.
 34. 疾病管制署, 結核病診治指引(第 5.1 版). 第三章. 結核病的診斷. <http://goo.gl/8UIRJ4>.
 35. Chan PC, et al., Lower prevalence of tuberculosis infection in *Bacillus Calmette-Guérin* vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates. *Thorax*, 2013. 68(3): p. 263-268.
 36. Roland Diel, Robert Loddenkemper, and Albert Nienhaus, Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*, 2012. 142(1): p. 63-75.
 37. Yang CH, et al., Strategy to Better Select HIV-Infected Individuals for Latent TB Treatment in BCG-Vaccinated Population. *Plos One*, 2013. 8(8).
 38. Francis F. Fountain, et al., Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*, 2005. 128(1): p. 116-23.
 39. Chan PC, et al., Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2012. 16(5): p. 633-8.
 40. Alberto Fernandez-Villar, et al., Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role

- of hepatitis C. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2003. 36(3): p. 293-8.
41. H. Kunst and K. S. Khan, Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2010. 14(11): p. 1374-81.
 42. E. E. Bliven-Sizemore, et al., Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2015. 19(9): p. 1039-44, i-v.
 43. D. Shepardson, et al., Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculous infection in the United States. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2013. 17(12): p. 1531-7.
 44. Nardell EA., *Transmission and Institutional Infection Control of Tuberculosis*. Cold Spring Harb Perspectives in Medicine, 2015 Aug 20. pii: a018192. [Epub ahead of print].
 45. G. J. Churchyard, et al., A Trial of Mass Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Control. *New England Journal of Medicine*, 2014. 370(4): p. 301-310.
 46. Neil A. Martinson, et al., New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *The New England journal of medicine*, 2011. 365(1): p. 11-20.