

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000109

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：  
從臨床、生物指標、基因到藥動分析

## 年度 / 全程 研究報告

執行機構：台灣呼吸健康促進協會

子計畫主持人：蘇維鈞、林恕民、李欣蓉、樹金忠

協同主持人：馮嘉毅、林智斌、潘聖衛、林淑文、李志元、陳崇裕

研究人員：李隆貴、何玫樺

執行期間：2019 年 01 月 01 日至 2019 年 12 月 31 日



封    面.....	1
目    錄.....	3
子計畫一.....	6
一、計畫摘要.....	7
1. 中文摘要.....	7
2. 英文摘要.....	8
二、本文.....	10
1、前言 .....	10
2、方法 .....	15
3、執行過程以及成果.....	18
4、討論 .....	37
5、結論與建議.....	41
6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議.....	42
7、參考文獻.....	43
子計畫二.....	45
一、計畫摘要.....	46
1. 中文摘要.....	46
2. 英文摘要.....	47
二、本文.....	48
1. 前言.....	48
2. 材料與方法.....	50
3. 結果.....	51
4. 討論.....	52

5. 結論與建議.....	53
6. 重要研究成果及具體建議.....	53
7. 參考文獻.....	54
8. 表、圖.....	56
三、附 錄 .....	60
附件一、長庚人體試驗委員會持續審查通過函.....	60
子計畫三.....	61
一、計畫摘要.....	62
1. 中文摘要.....	62
2. 英文摘要.....	64
二、本文.....	66
1、前言 .....	66
2、方法 .....	66
3、結果 .....	67
4、討論 .....	68
5、結論與建議.....	71
6、重要研究成果及具體建議.....	71
7、參考文獻.....	71
子計畫四.....	73
一、計畫摘要.....	74
1. 中文摘要.....	74
2. 英文摘要.....	75
二、本文.....	77
1、前言 .....	77
2、方法 .....	80
3、執行過程以及成果.....	84

4、討論 .....	90
5、結論與建議.....	92
6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議.....	93
7、參考文獻.....	94
三、附 錄.....	96
附件一、研究案倫委會持續審查通過函.....	96
附件二、2019 亞太防癆大會 (Union APMC)投稿接受函.....	98

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000109 子計畫一

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：

從臨床、生物指標、基因到藥動分析

子計畫一：不同臨床特性與潛伏結核感染治療引起的嚴重副作用之相關性

## 年度研究報告

執行機構：台灣呼吸健康促進協會

子計畫主持人：馮嘉毅

協同主持人：林智斌、潘聖衛

研究人員：李隆貴

執行期間：2019 年 01 月 01 日至 2019 年 12 月 31 日

## 子計畫一

### 一、計畫摘要

#### 1. 中文摘要

**研究目的：**由於近年來政府與醫界的共同努力，台灣每年結核病的發生率逐年下降，除了繼續加強活動性結核的診斷與治療外，潛伏結核感染的診斷與治療，很可能是讓結核病發生率繼續下降的契機。台灣疾病管制署自 105 年起針對結核病接觸者全面推行全人口的潛伏結核感染檢測與預防性治療，同時提供兩種不同的潛伏結核感染預防性治療處方: 3HP 與 9H，但這兩種處方廣泛施行的服藥順從性與安全性，尤其是在高齡族群可能產生的肝功能異常或是過敏反應，目前仍缺乏足夠的臨床資料佐證。

**研究方法：**針對 LTBI 而需要接受預防性治療的受試者進行多中心的收案，收集接受治療期間的副作用發生情形與種類，完成治療狀況，並與臨床因子和副作用的發生作分析。

**主要發現：**本研究目前共收案 378 位 LTBI 受試者，其中 270 位接受 3HP 處方，108 位接受非 3HP 處方，目前共有 254 位治療完畢，有 57 位中斷治療。3HP 處方病人與非 3HP 處方病人發生 Grade 1 以上副作用的比例分別是 63.3% (171/270)與 39.8% (43/108)，3HP 與非 3HP 處方的病人發生 Grade 2 以上副作用比例分別為 19.3% (52/270) 與 11.1% (12/108)。與發生 grade 2 以上副作用相關的臨床因子包括 BMI  $\leq$  23 (HR 1.87, 95% CI 1.06-3.31)，使用 3HP 處方 (HR 2.33, 95% CI 1.09-4.98) 與合併腎衰竭共病症 (HR 3.41, 95% CI 1.67-6.94)。使用非 3HP 處方與發生 grade 2 以上副作用，是與病人治療中斷的獨立相關因子。

**結論及建議：**本研究發現 3HP 處方與非 3HP 處方相比，雖然發生 grade 2 以上副作用的比例較高，但使用 3HP 處方的病人會有顯著較低的治療中斷率。從防疫的角度上來看，3HP 處方會是較好的治療處方選擇，但要小心使用在高風險發生副作用的病人。

關鍵詞：潛伏性結核病、Rifapentine、isoniazid、副作用、治療中斷

## 2. 英文摘要

**Rationale:** The safety issues and serious adverse drug reaction (ADR) associated with latent tuberculosis infection (LTBI) preventive treatment regimens are of great concern to both physicians and patients, because LTBI itself is not a disease state. Serious adverse effects, which may even fatal, has a great negative impact on both providers and persons receiving the treatment. Currently two LTBI treatment regimens are available in Taiwan, including 3HP regimen and 9H regimen. However, the treatment adherence and ADRs associated with these two regimens in whole population LTBI treatment strategy remain unclear. The hepatotoxicity and allergic reaction are of especially concern in elderly population.

**Methods:** Subjects who had LTBI and received the preventive treatment were prospectively recruited from 8 centers in Taiwan. The ADRs during LTBI treatment and rate of treatment interruption were recorded. The prevalence of ADRs and clinical factors associated with ADRs were analyzed.

**Results:** During the 2 year study period, a total of 378 LTBI cases were prospectively enrolled, including 270 cases with 3HP regimen and 108 cases with 9H regimen. The occurrence of  $\geq$  grade 1 ADRs in patients under 3HP and non-3HP regimens were 63.3% (171/270) and 39.8% (43/108) respectively. The occurrence of  $\geq$  grade 2 ADRs in patients under 3HP and non-3HP regimens were 19.3% (52/270) and 11.1% (12/108) respectively. Clinical factors associated with  $\geq$  grade 2 ADRs were BMI  $\leq$ 23 (HR 1.87, 95% CI 1.06-3.31), 3HP regimen (HR 2.33, 95% CI 1.09-4.98),



and renal failure (HR 3.41, 95% CI 1.67-6.94). Non-3HP regimen and occurrence of  $\geq$  grade 2 ADRs were independent factors associated with treatment interruption.

**Conclusion:** In this Taiwan multi-center study, LTBI patients under 3HP regimens were more likely to develop  $\geq$  grade 2 ADRs. However, patients treated with non-3HP had significantly higher treatment interruption rate. From the view of public health, 3HP is a better choice of LTBI treatment. However, it should be used with caution in population with high risk for ADRs.

**Key words:** latent tuberculosis infection, rifapentine, isoniazid, adverse drugs reaction, treatment interruption

## 二、本文

### 1、前言

#### 結核在台灣的重要性以及潛伏結核感染治療在目前結核防治的角色

到目前為止，結核病仍是世界上最嚴重的感染症之一，目前全球有將近三分之一的人口-約為 20 億人-曾有過肺結核的感染。根據世界衛生組織 (WHO) 最新的資料，在 2016 年，全球有 1 千零 40 萬人發生活動性結核病，另外有將近一百三十萬人死於結核病(1)。在台灣地區，雖然醫療水準與公共衛生持續的進步，台灣仍然是結核病的流行地區，自從 2006 年台灣地區推行『十年減半計畫』以來，台灣地區結核病的盛行率已經由 2008 年的每十萬人口 62 人下降到 2016 年的每十萬人口 43.0 人 (2)，儘管如此，台灣通報的新診斷結核病個案在 2016 年仍有 10,208 人，顯示結核病的防治在台灣仍然是公共衛生與防疫很大的挑戰。想要成功的控制結核病，就必須要能夠防止結核菌的傳播，除了早期診斷並有效治療活動性肺結核之外，診斷並治療潛伏性結核病 (latent tuberculosis) 也是世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 積極推動的另一個終結結核 (End TB strategy) 的重要策略 (3)，期望將復發成活動性結核”前”的接觸者或高危族群，在潛伏性結核感染的階段就治療，防止後續的發作 (reactivation)。

#### 潛伏結核感染簡介

當人體接觸到結核菌時，約有 30%的接觸者會被感染，在所有被感染的病人中，約有 5%的病人會在感染的當下立刻發病，成為原發性的結核病，而剩下 95%的感染者，則成為潛伏結核感染 (latent TB infection, LTBI) 的病人，終生大約有 10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路，除了與當初接觸時的細菌量有關外，每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色[4]。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織 (granulation tissue) 內，此時人體處在潛伏感染的狀況，不會立即發病，但肉芽腫內的結核菌並未被消滅，而是處在休

眠 (dormant) 的狀態，在往後的某個時間若身體的免疫功能下降，原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織，發生擴散導致發病，但理論上 90% 的潛伏感染患者，其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之，潛伏結核感染是一種免疫學的狀態，病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶，呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

### 潛伏結核感染之治療成效與副作用

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素，其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性，其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。根據美國 ATS/CDC (4) 和 WHO (3) 的建議，活動性結核病發病的高風險族群，包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、胸部 X 光有陳舊性肺結核病灶 (如上肺葉纖維化結節性病灶)、矽肺症、以及使用 TNF- $\alpha$  抑制藥物患者等，完成治療的潛伏結核感染者，可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約 90% 以上 (5)。

需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為為全年齡的抹片陽性結核病接觸者，潛伏結核感染預防性治療的藥物組合有多種選擇，目前的主流是使用 Isoniazid (兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg，最高劑量 300mg) 治療持續 9 個月 (9H)，除此之外，還有高劑量 Rifapentine (900mg) 與 Isoniazid (900mg) 兩種藥物合用的“速克伏”處方使用 3 個月。速克伏處方的最大優勢是只需要一周一次，治療 12 周，所以一個完整的治療只需要 12 個劑量，相較傳統的 Isoniazid 9 個月需要 270 個劑量，不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多，病人接受治療的服藥順從性困難也會增加許多。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外，另外一個差別是在副作用發生的機會。

在決定是否治療和治療處方之前還需考慮可能的藥物副作用，在預防性治療處方 (速克伏療程 [三個月每周一次的高劑量 Rifapentine 和 Isoniazid 治療]、或是

九個月每天一次的 Isoniazid 治療)，嚴重副作用仍有常 3 - 4% 的發生率 (6)，這類嚴重的副作用仍是臨床醫師與民眾最擔心的，因為潛伏結核感染本身不是“疾病狀態”，一旦發生嚴重副作用，甚至需住院或致命，對雙方都是很大的衝擊！這樣嚴重的副作用，不論是 isoniazid 導致的嚴重肝炎，或是速克伏相關的過敏或是心臟負荷，目前都是缺乏很好的預測模型，來作治療前評估、治療中的監控或甚至排除治療的條款。這對台灣推動全年齡治療尤其重要，過去治療的經驗（包括了美國以及台灣），對年齡較大、有共病症等的較複雜虛弱 LTBI 感染者，是缺乏大規模的調查而有可能有一定的風險的，因為嚴重副作用可能對於在高齡族群、不同種族、多重用藥和多重共病症 (co-morbidity) 的潛伏結核感染的接受治療者，發生的機會更高，而且接受治療者對嚴重副作用的承受能力也有限。因此，在推動全年齡接觸者潛伏結核感染預防性治療的當下，發展並驗證對其嚴重副作用的預測因子與模型是相當迫切需要的。

#### 不同臨床特性與潛伏結核感染治療引起的嚴重副作用之相關性

潛伏結核感染的預防性治療所導致的嚴重副作用，尤其是在高齡族群、有病毒性肝炎或是有慢性肝病的病患，使用預防性治療發生藥物性肝炎的可能性較高，另外，在使用與 rifapentine 有交互作用的長期藥物病人，如嚴重高血壓或精神控制藥物，可能會因速克伏處方，而造成原來的慢性疾患難以控制而停藥或有併發症，另外過敏以及感冒類似症狀，也可能達到嚴重程度，但目前對於其背後機轉和因子並不清楚。

使用 Isoniazid 9 個月的治療處方最值得注意的副作用是肝功能異常。根據美國在 1970 年代所進行的的大規模研究 (7)，在將近 14,000 位接受 Isoniazid 治療的病人中，有 174 位 (1.3%) 發生藥物相關肝功能異常，當中有 8 位病人死亡，與藥物性肝炎相關的危險子主要是年齡 (>35 歲) 與飲酒，其中小於 20 歲的病人沒有人發生藥物性肝炎。Isoniazid 另外一個較常見的副作用為週邊神經病變，但在沒有特殊疾病的健康人，發生率 < 0.2%，其他更罕見的副作用還包括貧血、

白血球低下與癲癇等。根據新近的一個跨國多中心隨機分配研究 (6)，發表在新英格蘭雜誌，從 2001 至 2008 年收案了將近 8000 個病人，使用 3HP 處方的病人比起 9H 處方的病人，發生肝功能異常的機會顯著較低 (0.4% vs. 2.7%,  $p < 0.001$ )，但研究也發現，速克伏的處方，會有較高的機會發生如血壓下降、蕁麻疹、類流感症狀等過敏反應 (3.8% vs. 0.5%,  $p < 0.001$ )，整體而言，因為副作用而導致停藥的比例是速克伏高於 9H 處方 (4.9% vs. 3.7%,  $p = 0.009$ )，但所有原因導致用藥中斷的比例則是速克伏處方低於 9H (17.9% vs. 31.%,  $p < 0.001$ )。雖然這是非常大型的跨國多中心前瞻性研究，但還是有幾個問題值得我們注意，首先是所有參與研究的國家中並沒有亞洲國家，亞洲人的收案數很有限，僅約 12~13%，華人的比例則未知，此研究也沒有針對亞洲人特別做次族群分析。其次，收案病人的平均年齡為 35~36 歲，顯示大多數受試者為年輕病人，這兩種處方在年齡相對較大的族群是否同樣安全，仍有待進一步研究。

由以上可知，針對潛伏結核感染的高危險族群進行潛伏結核感染是目前結核病防治的趨勢，而使用 3HP 的治療處方相較於 9H 的治療處方，有較短的治療時間與較高的治療完成率，同時有相近的活動性結核病預防率。但在**高齡、具不同共病症的 LTBI 感染者**，兩種處方的安全性與嚴重副作用的預測因子為何，目前的資料並不多。

台灣疾病管制署已經在 105 年正式全面推動全人口的潛伏結核感染預防性治療政策，鼓勵被診斷為潛伏結核感染的結核病接觸者接受預防性治療，同時提供速克伏與 9H 兩種處方選擇，但是在台灣地區病人，關於安全性的資料其實相對不足，這在高齡、具共病症或使用多重藥物的一些特殊的族群，更是重要的議題，值得我們研究分析，調查研究

**目的：**評估接受治療者的年齡、性別、種族、共病症、原來已使用藥物不同，對使用不同潛伏結核感染治療處方後發生肝功能異常與過敏反應等嚴重副作用的影響，並分析相關的臨床預測因子，以及後續可供調整的建議。

## 2、方法

- 一、 研究型式: 本研究為前瞻性觀察性研究。
- 二、 研究地點: 台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、花蓮慈濟醫院、台大醫院雲林分院、高雄榮民總醫院、台中榮民醫院、義大醫院等八家醫院，以前瞻性方式收案潛伏結核感染個案。
- 三、 收案之納入條件與排除條件如下：

### 納入條件

1. 活動性結核病接觸者 (主要) 或
2. 計畫接受生物製劑治療者 或
3. 計畫或已接受器官移植者 且
4. 丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)檢測陽性 且
5. 同意接受潛伏結核感染治療

### 排除條件

1. 小於 20 歲
2. 孕婦
3. 胸部 X 光有疑似活動性結核病灶

## 四、 研究方法:

1. 所有收案的患者，都將接受胸部 X 光檢查以排除活動性結核病，胸部 X 光表現由各醫院的負責醫師判讀，所有收案的患者在參加研究前都將簽署受試者同意書。所有個案也將依照疾管局建議在開始治療前檢測肝功能 (AST, ALT, total bilirubin)、腎功能 (BUN, Cr)、病毒性肝炎指標 (HBsAg, Anti-HCV) 與血球檢查 (WBC, Hb, Plt, DC) 等。

### 2. 潛伏結核感染檢測

本研究所收入的結核病感染者，將被定義為丙型干擾素釋放檢測 (Interferon Gamma Releasing Assay, IGRA)檢測陽性，IGRA 使用的試劑為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)。

### 3. 潛伏結核感染治療

關於潛伏結核感染的治療，經負責醫師說明治療處方的目的與可能副作用後，潛伏結核感染個案原則上由個案自行選擇接受 3HP 或是 9H 的治療處方，但若指標個案為 INH 抗藥則為 4R 處方，若為指標個案 Rifampicin 抗藥則為 9H 處方。選擇 3HP 治療處方的個案，將依疾病管制署規定接受 12 周、每周一次的 Rifapentine (>50kg:900mg, 32.1-50kg: 750mg)與 Isoniazid (15mg/kg, 最大劑量 900mg)的合併治療，總共 12 次劑量，個案同時須按照疾管署要求接受潛伏結核感染都治計畫 (DOPT); 選擇 9H 治療處方的個案，將依疾病管制署規定接受 9 個月，每天一次 Isoniazid (5mg/kg, 最大劑量 300mg)的單方治療，總治療過程共計 270 次劑量。

對於確定診斷潛伏結核感染但不願意接受治療的個案，我們也將詢問並分析個案不願意接受治療的原因。

潛伏結核感染個案若為結核病接觸者，我們將鼓勵病人盡量加入潛伏結核感染都治計畫(DOPT)，若潛伏結核感染個案為計畫接受生物製劑治療者 或計畫接受或已接受器官移植者，我們也已經與台北市、新北市、桃園市、雲林縣、高雄市、花蓮縣各衛生局的都治窗口聯繫病人納都事宜，如篩檢後陽性個案由計畫助理至系統協助開案，並通知合作區域衛生局協助篩檢後都治服務等，也都得到正面的回應。讓我們在進行研究的同時，也可以藉此提升 LTBI 個案照顧的品質。

### 4. 副作用評估

在治療期間，所有個案不論是使用 3HP 或是 9H 處方，在開始用藥後第二周、第四周、第八周以及之後至少每兩月一次追蹤全血球數量與肝功能指數，直到治療結束。肝炎的定義為肝功能指數(AST, ALT) 大於正常值 5 倍 (無肝炎症狀) 或 3 倍 (有肝炎症狀)，或是總膽紅素 (total bilirubin) 大於 3mg/dL。若是個案治療前肝功能



基礎值大於正常值 2 倍，則肝炎定義修改為肝功能指數大於治療前 2 倍。若是肝功能出現異常，由診治醫師根據醫療常規決定是否暫停用藥或是永久停藥。

除了肝炎副作用之外，我們也將追蹤個案治療過程中出現的其他副作用，包括 Flu-like syndrome、過敏反應、頭暈、疲倦、肌肉酸痛、腸胃道不適、皮疹、神經功能異常、精神狀態異常等症狀，由診治醫師決定同時記錄個案因為副作用而用藥中斷或是停藥的比例。

## 5. 研究項目

- 1). 本研究將探討結核病接觸者接受兩種不同潛伏結核感染治療處方後（速克伏 vs. 9H）服藥順從性與藥物副作用的差異。
- 2). 比較的項目包括：服藥中斷率、副作用發生率、和嚴重副作用發生率和表現。
- 3). 記錄的臨床因子，包括了年齡、性別、種族、肝炎病毒帶原、生物製劑使用、器官移植、腎臟功能、肝機能不全等共病症。
- 4). 記錄的病人的用藥，包括一大類為也會對肝有副作用的藥物、一大類是會與isoniazid或rifapentine有藥物間交互作用的藥物。

## 6. 統計分析

臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 或 Fisher's test 檢定分析，連續變項將以 independent sample t 或 Mann Whitney U test 檢定分析。在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析，使用 Logistic regression model。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 20.0 統計軟體（SPSS, Inc., Chicago, IL, USA）。

### 3、執行過程以及成果

#### 設立

本計畫的子計畫一，目標為調查 LTBI 感染病人接受 9 個月 isoniazid 或 3 個月速克伏處方治療者，發生副作用的情形，病人臨床特徵，如年齡、身高體重、性別、共病症等與副作用發生的相關性，建構客觀評估之量表，在進行治療前預測病人發生副作用的風險，好發的時間，以及病人因副作用停藥時，重新試藥的可行性與安全性評估。

本研究進行的方式，是在全國 8 家合作醫院，包括台大醫院、台北榮總、長庚醫院、高雄榮總、臺大雲林分院、義大醫院、台中榮總與花蓮慈濟醫院，招募 Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 陽性者 (意指代表潛伏結核感染 [Latent tuberculosis infection, LTBI])，經醫師評估適合 LTBI 治療，並經解釋同意後開始進行 LTBI 治療的病人，收案後追蹤並評估副作用的情形。此研究案在各醫院的人體試驗委員會通過後，開始執行。

#### 線上資料平台建立

在計畫通過後，本研究透過台灣胸腔暨重症醫學會的協助，使用 REDCap 系統，建立跨院多中心的線上資料輸入平台，所有合作醫院的合作醫師都可以隨時了解各醫院的收案進度，為確保病人的隱私保護，所有輸入的病人資料都不包含可供辨識的相關資料，如生日、姓名、身分證字號等，都不會出現在平台上，平台功能除了可直接輸出資料以供分析外，也可主動提醒臨床助理病人預計回診追蹤的相關事宜。

#### 受試者招募成果

本計劃在實施前有跟各縣市衛生局進行溝通，請各縣市衛生局協助轉介病人。自 2018 年 1 月開始，依照各醫院通過 IRB 審查的進度，陸續開始在門診進

行潛在受試者說明及招募，徵詢潛在受試者意願，有意願者則進一步邀請到 LTBI 門診諮詢，同意者簽署試驗同意書後接受相關研究流程安排。到 2019 年 10 月底止，在 8 家合作醫院，已共計有 378 位受試者加入本研究之子計畫一項，在所有的病人中接受治療的原因中有 251 位是活動性結核病接觸者，43 位是接受生物製劑前篩檢 LTBI 陽性，53 位是器官移植前篩檢 LTBI 陽性，31 位是慢性腎衰竭篩檢 LTBI 陽性或其他原因，目前以已收案的受試者接受的處方來看，在所有的 378 位收案病人中，有 270 位使用 3HP 療程；有 95 位接受 9H 療程，13 位接受 4R 療程，總計 108 位接受非 3HP 處方。潛伏結核感染的接觸者中有 79.3% 接受 3HP 速克伏處方，37% 病人接受非 3HP 處方，會選擇非 3HP 處方的病人主要是因為指標個案為 INH 抗藥而選擇 4R 處方，或是無法配合 DOPT 政策而選擇 9H 處方。

#### 病人的基本資料

目前已經收案的 378 位病人中，平均年齡是  $52.8 \pm 16.3$  歲，男性約占一半，共有 199 位(52.6%)，女性 179 (47.4%)位，病人的相關臨床資料與接受治療的處方如表一，病人的平均 BMI 為 24.8，117 (25.9%)位有抽菸史，51 位(13.5%) 有糖尿病，23 位(6.1%)有惡性腫瘤，45 位(11.9%)有慢性腎衰竭，47 位(12.4%)有自體免疫疾病，23 位(6.1%)有器官移植病史，98 (15.9%)位有使用免疫抑制藥物，34 位(10.4%)有病毒性肝炎。在 251 位活動性結核病接觸者中，214 位選擇 3HP 處方，37 位選擇非 3HP 處方，非結核病接觸者的病人則是使用非 3HP 處方者略高。接受 3HP 處方與非 3HP 處方的病人在接受治療的原因上有顯著差異，而在臨床特性部分，兩組病人的年齡、性別、BMI、抽菸與喝酒比例都是接近的。在共病症的部份，使用非 3HP 處方的病人有較高的比例合併自體免疫疾病、器官移植術後、與使用免疫抑制藥物。此外，使用 3HP 處方與使用非 3HP 處方的病人血中的肝功能指數沒有顯著差異，但使用非 3HP 處方的病人 GFR 顯著較低。

表一、接受潛伏結核感染病人的臨床特色比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	Non-3HP	
Case number	378	270	108	
Mean age (SD)	52.8 (16.3)	52.9 (16.5)	52.6 (15.7)	0.888
Male	199 (52.6%)	144 (53.3%)	55 (50.9%)	0.672
Mean BMI (SD)	24.8 (4.4)	25.0 (4.3)	24.3 (4.5)	0.208
Smoking history	117 (31.0%)	87(32.2%)	30 (27.8%)	0.398
Alcohol consumption	33 (8.7%)	26 (9.6%)	7 (6.5%)	0.327
Indication of LTBI treatment				<0.001
Active TB contact	251 (66.4%)	214 (79.3%)	37 (34.3%)	
Biological agents	43 (11.4%)	16 (5.9%)	27 (25%)	
Organ transplant	53 (14.0%)	18 (6.7%)	35 (32.4%)	
Others	31 (8.2%)	22 (8.1%)	9 (8.3%)	
Comorbidities				
Diabetes	51 (13.5%)	37 (13.7%)	14 (13.0%)	0.849
Malignancies	23 (6.1%)	19 (7%)	4 (3.7%)	0.221
Renal failure	45 (11.9%)	29 (10.7%)	16 (14.8%)	0.269
Autoimmune diseases	47 (12.4%)	21 (7.8%)	26 (24.1%)	<0.001
Immuno-suppressant	98 (25.9%)	55 (20.4%)	43 (39.8%)	<0.001
Organ transplant	23 (6.1%)	3 (1.1%)	20 (18.5%)	<0.001
Hepatitis	34 (10.4%)	17 (7.6%)	17 (16.2%)	0.018
Laboratory study				
AST	23.4 (11.9)	23.1 (10.8)	24.2 (14.2)	0.789
ALT	23.2 (16.8)	23.4 (17.4)	22.7 (15.1)	0.720
T.Bil	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.839
GFR	79.5 (33.8)	82.7 (32.4)	72.4 (36.1)	0.013

### 副作用發生的情形

本研究收案的病人在接受治療後的第二周、第四周與第八周會固定回診接受抽血檢查與副作用追蹤，並記錄發生副作用的時間。在全部 220 位病人中有 214 位 (55.6%)病人發生 Grade 1 以上的副作用，3HP 處方病人與非 3HP 處方病人發

生 Grade 1 以上副作用的比例分別是 63.3% (171/270)與 39.8% (43/108)，3HP 發生 grade1 以上副作用的機會顯著較高。發生副作用的種類與比例如表二，整體而言，發生比例最高的副作用是疲倦：100 位 (26.5%)，暈眩其次：85 位 (22.5%)，接下來是噁心嘔吐：37 位(14.3%)與發燒 41 位(10.8%)，其他的副作用皆小於 10%。3HP 處方副作用的前三名分別是：疲倦、暈眩、與噁心嘔吐，非 3HP 處方病人副作用的前三名分別是：疲倦、暈眩、與肌肉痠痛/胃口下降。其中 3HP 處方病人發生噁心嘔吐、疲倦、暈眩、頭痛與發燒的比例顯著高於非 3HP 處方病人，其他的副作用在兩種處方的病人則沒有太大的差異。

在抽血相關的檢驗部分，共有 42 位(10.9%)病人發生肝功能異常，在 3HP 處方與非 3HP 處方兩組病人發生肝功能異常的比例是類似的。其中有 33 位為 AST/ALT 上升，有 11 位是合併黃疸。33 位 AST/ALT 上升的病人中，有 8 位 (24.2%)有 3 倍以上的上升，其中有 3 位病人出現 AST/ALT 大於 5 倍的上升，在 3HP 與 9H 兩組病人發生 AST/ALT 上升的比例是類似的，而在黃疸部分，3HP 處方病人出現黃疸的比例略高於非 3HP 處方病人，但是沒有統計學上差異。此外，有 12 人(3.2%)病人出現新發生的骨髓抑制相關的副作用(白血球下降)，其中 11 人是接受 3HP 處方的病人。在所有的病人中，有 12 位出現新發生的嗜伊紅性血球的增加(eosinophil >500)，在 3HP 處方與非 3HP 處方的比例是接近的。

表二、接受潛伏結核感染病人的所有副作用比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	9H	
Case number	378	270	108	
Any adverse reaction	214 (56.6%)	171 (63.3%)	43 (39.8%)	<0.001
Clinical symptoms				
GI upset	21 (5.6%)	18 (6.7%)	3 (2.8%)	0.136
Nausea/vomiting	54 (14.3%)	49 (18.1%)	5 (4.6%)	0.001
Anorexia	31 (8.2%)	25 (9.3%)	6 (5.6%)	0.236
Skin rash/itching	37 (9.8%)	30 (11.1%)	7 (6.5%)	0.171
Fatigue	100 (26.5%)	84 (31.1%)	16 (14.8%)	0.001
Dizziness	85 (22.5%)	71 (26.3%)	14 (13%)	0.005
Headache	50 (13.2%)	47 (17.4%)	3 (2.8%)	<0.001
Fever	41 (10.8%)	40 (14.8%)	1 (0.9%)	<0.001
Myalgia/arthralgia	36 (9.5%)	30 (11.1%)	6 (5.6%)	0.096
Finger numbness	14 (3.7%)	11 (4.1%)	3 (2.8%)	0.547
Laboratory test				
Hepatotoxicity	42 (13.4%)	31 (14.2%)	11 (11.6%)	0.538
Elevated liver enzyme				
Any	33 (8.7%)	23 (8.5%)	10 (9.3%)	0.818
1X~3X	25 (6.6%)	18 (6.7%)	7 (6.5%)	
3X~5X	5 (1.3%)	3 (1.1%)	2 (1.9%)	
>5X	3(0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.9%)	
Jaundice	11 (2.9%)	10 (3.7%)	1 (0.9%)	0.190
Leukopenia	12 (3.2%)	11 (4.1%)	1 (0.9%)	0.115
Eosinophilia	12 (3.2%)	8 (3.0%)	4 (3.7%)	0.748

我們也針對 Grade 2 以上副作用的部分作分析，在 378 位收案的病人中，有 64 位 (16.9%) 發生 grade 2 以上副作用，3HP 與 9H 處方的病人的發生比例分別為 19.3% (52/270) 與 11.1% (12/108)，雖然 3HP 組的 grade 2 以上副作用較高，但兩組處方間沒有統計學上顯著差異(p=0.056)。如表三所示，在 3HP 組常見的 grade 2 以上副作用前三名是疲倦(7.4%)、噁心嘔吐(5.9%)、與暈眩(4.8%)，在非 3HP 處方組最常見的 grade 2 以上副作用是暈眩(5.6%)、疲倦(4.6%) 與食慾下降(2.8%)。3HP 組與非 3HP 組在 grade 2 以上副作用中差異較大的項目是噁心嘔吐(5.9% vs. 0.9%, p=0.034)與發燒(4.1% vs. 0%, p=0.038)。在肝炎部分，3HP 組為 1.9%，9H 組為 2.8%，一樣沒有統計學上顯著的差異。

表三、接受潛伏結核感染病人的 grade 2 以上副作用比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	9H	
Case number	378	270	108	
Any grade 2 adverse reaction	64 (16.9%)	52 (19.3%)	12 (11.1%)	0.056
Clinical symptoms				
GI upset	5 (1.3%)	5 (1.9%)	0	0.327
Nausea/vomiting	17 (4.5%)	16 (5.9%)	1 (0.9%)	0.034
Anorexia	11 (2.9%)	8 (3%)	3 (2.8%)	0.923
Skin rash/itching	7 (1.9%)	7 (2.6%)	0	0.199
Fatigue	25 (6.6%)	20 (7.4%)	5 (4.6%)	0.326
Dizziness	19 (5%)	13 (4.8%)	6 (5.6%)	0.766
Headache	15 (4%)	14 (5.2%)	1 (0.9%)	0.077
Fever	11 (2.9%)	11 (4.1%)	0	0.038
Myalgia/arthralgia	14 (3.7%)	13 (4.8%)	1 (0.9%)	0.077
Finger numbness	2 (0.5%)	2 (0.7%)	0	1.000
Hepatotoxicity	8 (2.1%)	5 (1.9%)	3 (2.8%)	0.349

若是比較 251 位接觸者與 127 位非接觸者的 grade 2 以上副作用差異，如表四所示，兩者間各類 grade 2 以上副作用發生情形沒有顯著差異。

**表四、接觸者與非接觸者的 grade 2 以上副作用比較**

	Overall	TB contact		P value
		Yes	No	
Case number	378	251	127	
Any grade 2 adverse reaction	64 (16.9%)	43 (17.1%)	21 (16.5%)	0.884
Clinical symptoms				
GI upset	5 (1.3%)	4 (1.6%)	1 (0.8%)	0.667
Nausea/vomiting	17 (4.5%)	11 (4.4%)	6 (4.7%)	0.880
Anorexia	11 (2.9%)	8 (3.2%)	3 (2.4%)	0.757
Skin rash/itching	7 (1.9%)	6 (2.4%)	1 (0.8%)	0.431
Fatigue	25 (6.6%)	15 (6%)	10 (7.9%)	0.483
Dizziness	19 (5%)	10 (4%)	9 (7.1%)	0.192
Headache	15 (4%)	10 (4%)	5 (3.9%)	0.982
Fever	11 (2.9%)	9 (3.6%)	2 (1.6%)	0.272
Myalgia/arthralgia	14 (3.7%)	10 (4%)	4 (3.1%)	0.685
Finger numbness	2 (0.5%)	2 (0.8%)	0	0.553
Hepatotoxicity	8 (2.1%)	6 (2.4%)	2 (1.6%)	0.723
LTBI regimen				<0.001
3HP regimen	270 (71.4%)	214 (85.3%)	56 (44.1%)	
9H regimen	108 (28.6%)	37 (14.7%)	71 (55.9%)	



### 不同年齡層的比較

我們進一步分析不同年齡層病人發生副作用的差異，如圖一所示，在 grade 1 以上副作用部份，雖然 50-64 歲組的病人有較高的發生比率，但不同年齡層的發生比例沒有太大差異，都約在 45-60%之間。但在 grade 2 以上副作用部份，我們可以發現 <35 歲組的病人發生 grade 2 以上副作用的比例最低，是 5.6%，而 35-65 組的病人，發生比例顯著較高，為 18~21%，而在高齡族群(65 歲以上)，發生 grade 2 以上副作用的比例則為 14~15%。顯示高齡族群發生副作用的比例並沒有比較高。

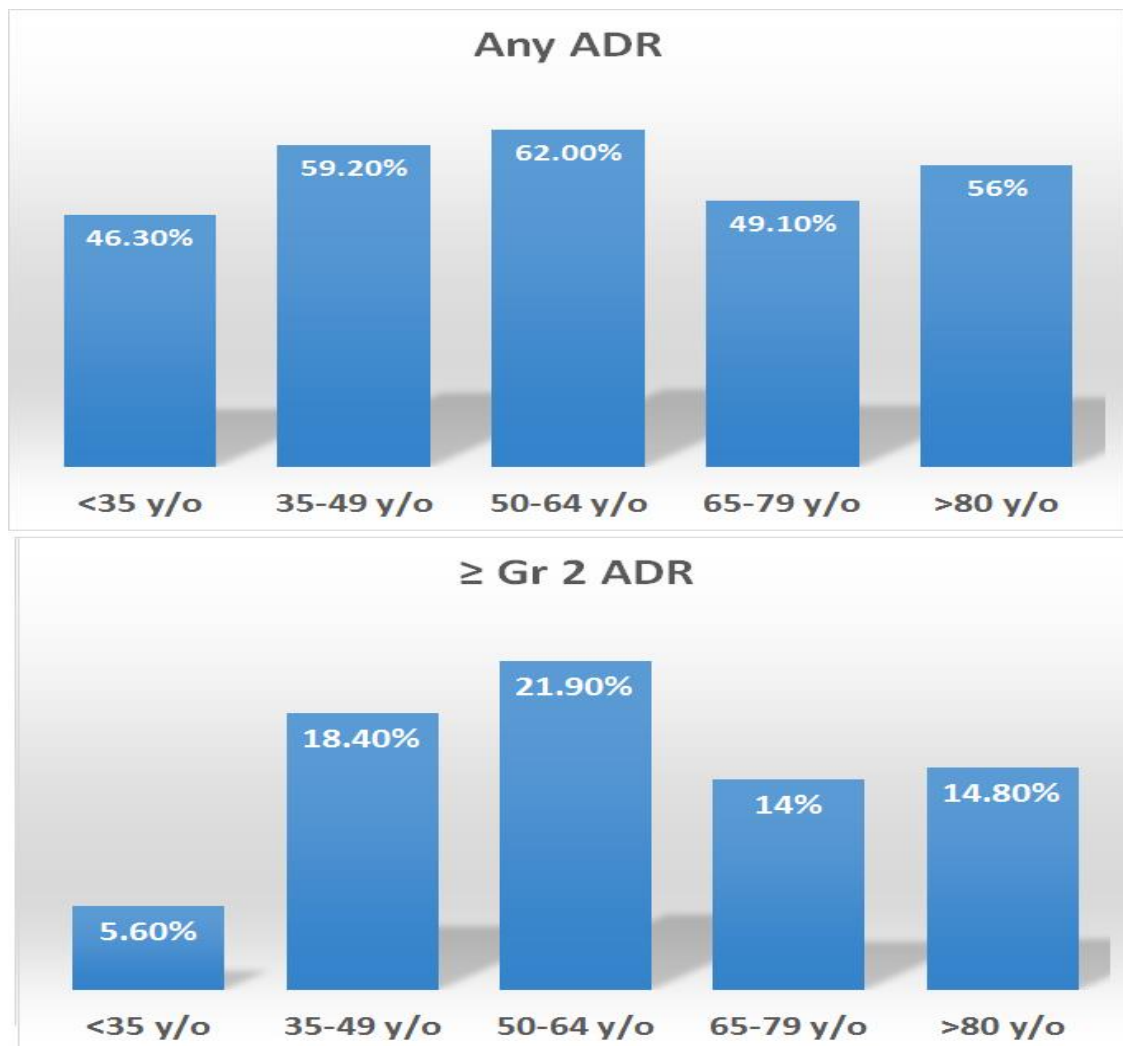


Figure 1. 不同年齡層族群的任何副作用與 grade 2 以上副作用的發生比例比較

## 發生副作用病人的臨床特性

我們接下來分析接受 LTBI 預防性治療病人有無發生副作用的臨床特色差異。如表五所示，在任何副作用的部分，我們發現與沒有副作用的病人相比，發生任何副作用的病人使用 3HP 處方的比例較高( $p>0.001$ )，此外有趨勢顯示使用免疫抑制劑的比例較低( $p=0.078$ )，合併器官移植較少( $p=0.081$ )，但兩者都沒有統計學上顯著的差異，其他的臨床特色包括年齡、性別與共病症等，在兩組病人都是接近的。

表五、有無發生任何副作用的臨床因子分析

	Overall	Any ADR		P value
		Yes	No	
Case number	378	214	164	
Mean age (SD)	52.8 (16.3)	52.9 (15.6)	52.6 (17.2)	0.852
Male	199 (52.6%)	107 (50%)	92 (56.1%)	0.239
Mean BMI (SD)	24.8 (4.4)	24.6 (4.2)	25.0 (4.6)	0.349
Smoking history	117 (31.0%)	67 (31.3%)	50 (30.5%)	0.864
Alcohol consumption	33 (8.7%)	18 (8.4%)	15 (9.1%)	0.802
Indication of LTBI treatment				0.309
Active TB contact	251 (66.4%)	149 (69.6%)	102 (62.2%)	
Biological agents	43 (11.4%)	19 (8.9%)	24 (14.6%)	
Organ transplant	53 (14.0%)	29 (13.6)	24 (14.6%)	
Others	31 (8.2%)	17 (7.9%)	14 (8.5%)	
Comorbidities				
Diabetes	51 (13.5%)	31 (14.5%)	20 (12.2%)	0.518
Malignancies	23 (6.1%)	13 (6.1%)	10 (6.1%)	0.993
Renal failure	45 (11.9%)	30 (14%)	15 (9.1%)	0.147
Autoimmune diseases	47 (12.4%)	21 (9.8%)	26 (15.9%)	0.078
Immuno-suppressant	98 (25.9%)	49 (22.9%)	49 (29.9%)	0.125
Organ transplant	23 (6.1%)	9 (4.2%)	14 (8.5%)	0.081
Hepatitis	34 (10.4%)	18 (8.4%)	16 (9.8%)	0.651
LTBI regimen				<0.001
3HP	270 (71.4%)	171 (79.9%)	99 (60.4%)	
9H	108 (28.6%)	43 (20.1%)	51 (39.6%)	

我們進一步比較有無發生 grade 2 以上副作用的病人的臨床特性差異。如表六所示，若是與沒有副作用或是副作用為 grade 1 的病人相比，發生 grade 2 以上副作用的病人合併糖尿病的比例較高 ( $p=0.031$ )，合併腎衰竭的比例較高 ( $p<0.001$ )，有趨勢顯示使用 3HP 處方的比例較高，但沒有統計學上的差異 ( $p=0.056$ )。其他的臨床特性，如年齡、性別、BMI 等，兩組病人都是接近的。

**表六、有無發生 grade 2 以上副作用的臨床因子分析**

	Overall	Grade 2 ADR		P value
		Yes	No	
Case number	378	64	314	
Mean age (SD)	52.8 (16.3)	54.4 (14.0)	52.5 (16.7)	0.400
Male	199 (52.6%)	28 (43.8%)	171 (54.5%)	0.118
Mean BMI (SD)	24.8 (4.4)	24.4 (4.3)	24.9 (4.4)	0.420
Smoking history	117 (31.0%)	24 (37.5%)	93 (29.6%)	0.214
Alcohol consumption	33 (8.7%)	5 (7.8%)	28 (8.9%)	0.775
Indication of LTBI treatment				0.096
Active TB contact	251 (66.4%)	43 (67.2%)	208 (66.2%)	
Biological agents	43 (11.4%)	4 (6.3%)	39 (12.4%)	
Organ transplant	53 (14.0%)	14 (21.9)	39 (12.4%)	
Others	31 (8.2%)	3 (4.7%)	28 (8.9%)	
Comorbidities				
Diabetes	51 (13.5%)	14 (21.9%)	37 (11.8%)	0.031
Malignancies	23 (6.1%)	4 (6.3%)	19 (6.1%)	0.952
Renal failure	45 (11.9%)	16 (25%)	29 (9.25%)	<0.001
Autoimmune diseases	47 (12.4%)	6 (9.4%)	41 (13.1%)	0.416
Immuno-suppressant	98 (25.9%)	12 (18.8%)	86 (27.4%)	0.151
Organ transplant	23 (6.1%)	4 (6.3%)	19 (6.1%)	1.000
Hepatitis	34 (10.4%)	7 (10.9%)	27 (8.6%)	0.551
LTBI regimen				0.056
3HP	270 (71.4%)	52 (81.3%)	218 (69.4%)	
9H	108 (28.6%)	12 (18.8%)	96 (30.6%)	

我們分開比較使用 3HP 處方與非 3HP 處方病人發生 grade 2 以上副作用的臨床特性比較，如表七與表八所示，使用 3HP 處方發生 grade 2 以上副作用病人有較高比例為器官移植評估病人與合併腎衰竭病人。使用非 3HP 處方發生 grade 2 以上副作用病人有較高比例為糖尿病人。

**表七、使用 3HP 處方病人發生 Grade 2 以上副作用的臨床特性比較**

	Overall	Grade 2 ADR		P value
		Yes	No	
Case number	270	52	218	
Mean age (SD)	52.9 (16.5)	56.0 (14.0)	52.2 (17.0)	0.133
Male	144 (53.3%)	29 (55.8%)	97 (44.5%)	0.143
Mean BMI (SD)	25.0 (4.3)	24.3 (4.0)	25.1 (4.4)	0.260
Smoking history	87(32.2%)	19 (36.5%)	68 (31.2%)	0.459
Alcohol consumption	26 (9.6%)	4 (7.7%)	22 (10.1%)	0.598
Indication of LTBI treatment				0.038
Active TB contact	214 (79.3%)	39 (75%)	175 (80.3%)	
Biological agents	16 (5.9%)	2 (3.8%)	14 (6.4%)	
Organ transplant	18 (6.7%)	8 (15.4%)	10 (4.6%)	
Others	22 (8.1%)	3 (5.8%)	19 (8.7%)	
Comorbidities				
Diabetes	37 (13.7%)	10 (19.2%)	27 (12.4%)	0.197
Malignancies	19 (7%)	4 (7.7%)	15 (6.9%)	0.837
Renal failure	29 (10.7%)	12 (23.1%)	17 (7.8%)	0.001
Autoimmune diseases	21 (7.8%)	4 (7.7%)	17 (7.8%)	0.980
Immuno-suppressant	55 (20.4%)	7 (13.5%)	48 (22%)	0.169
Organ transplant	3 (1.1%)	1 (1.9%)	2 (0.9%)	0.534
Hepatitis	17 (7.6%)	4 (7.7%)	13 (6%)	0.645

表八、使用非 3HP 處方病人發生 Grade 2 以上副作用的臨床特性比較

	Overall	Grade 2 ADR		P value
		Yes	No	
Case number	108	12	96	
Mean age (SD)	52.6 (15.7)	54.4 (14.0)	52.5 (16.7)	0.400
Male	55 (50.9%)	7 (58.3%)	46 (47.9%)	0.496
Mean BMI (SD)	24.3 (4.5)	24.4 (4.3)	24.9 (4.4)	0.420
Smoking history	30 (27.8%)	5 (41.7%)	25 (26%)	0.308
Alcohol consumption	7 (6.5%)	1 (8.3%)	6 (6.3%)	0.782
Indication of LTBI treatment				0.425
Active TB contact	37 (34.3%)	4 (33.3%)	33 (34.4%)	
Biological agents	27 (25%)	2 (16.7%)	25 (26%)	
Organ transplant	35 (32.4%)	6 (50%)	29 (30.2%)	
Others	9 (8.3%)	0	9 (9.4%)	
Comorbidities				
Diabetes	14 (13.0%)	4 (33.3%)	10 (10.4%)	0.048
Malignancies	4 (3.7%)	0	4 (4.2%)	1.000
Renal failure	16 (14.8%)	4 (33.3%)	12 (12.5%)	0.077
Autoimmune diseases	26 (24.1%)	2 (16.7%)	24 (25%)	0.727
Immuno-suppressant	43 (39.8%)	5 (41.7%)	38 (39.6%)	1.000
Organ transplant	20 (18.5%)	3 (25%)	17 (17.7%)	0.540
Hepatitis	17 (16.2%)	3 (25%)	14 (14.6%)	0.398

若同時比較發生 grade 2 以上副作用的 3HP 處方與非 3HP 處方病人臨床特性，如表九所示，發生 grade 2 以上副作用的非 3HP 處方病人有較高比例為使用免疫抑制劑病人與器官移植術後病人。

表九、3HP 與非 3HP 處方病人發生 Grade 2 以上副作用的臨床特性差異

	Overall grade 2 ADR	Regimens		P value
		3HP	Non-3HP	
Case number	64	52	12	
Mean age (SD)	54.4 (14.0)	54.4 (14.0)	52.5 (16.7)	0.400
Male	28 (43.8%)	23 (44.2%)	5 (41.7%)	0.872
Mean BMI (SD)	24.4 (4.3)	24.4 (4.3)	24.9 (4.4)	0.420
Smoking history	24 (37.5%)	19 (36.5%)	5 (41.7%)	0.214
Alcohol consumption	5 (7.8%)	4 (7.7%)	1 (8.3%)	1.000
Indication of LTBI treatment				0.011
Active TB contact	43 (67.2%)	39 (75%)	4 (33.3%)	
Biological agents	4 (6.3%)	2 (3.8%)	2 (16.7%)	
Organ transplant	14 (21.9)	8 (15.4%)	6 (50%)	
Others	3 (4.7%)	3 (5.8%)	0	
Comorbidities				
Diabetes	14 (21.9%)	10 (19.2%)	4 (33.3%)	0.438
Malignancies	4 (6.3%)	4 (7.7%)	0	1.000
Renal failure	16 (25%)	12 (23.1%)	4 (33.3%)	0.460
Autoimmune diseases	6 (9.4%)	4 (7.7%)	2 (16.7%)	0.312
Immuno-suppressant	12 (18.8%)	7 (13.5%)	5 (41.7%)	0.039
Organ transplant	4 (6.3%)	1 (1.9%)	3 (25%)	0.019
Hepatitis	7 (10.9%)	4 (7.7%)	3 (25%)	0.115

### 腎功能與副作用的相關性

我們也針對病人腎功能與副作用發生情形進行分析，如圖二所示，不論是使用 3HP 處方或是非 3HP 處方病人，eGFR<10 的病人發生 grade 2 以上副作用的機會都會顯著上升，但 eGFR 10~60 與 eGFR>60 的病人發生副作用的比例則是沒有明顯的差異。顯示不管是 3HP 處方或是非 3HP 處方，腎功能對副作用的影響，主要只發生在腎功能極度下降，接近末期腎病變的病人才會增加風險，在腎功能輕到中度的病人，副作用的發生與腎功能惡化的程度並沒有太大的差異。

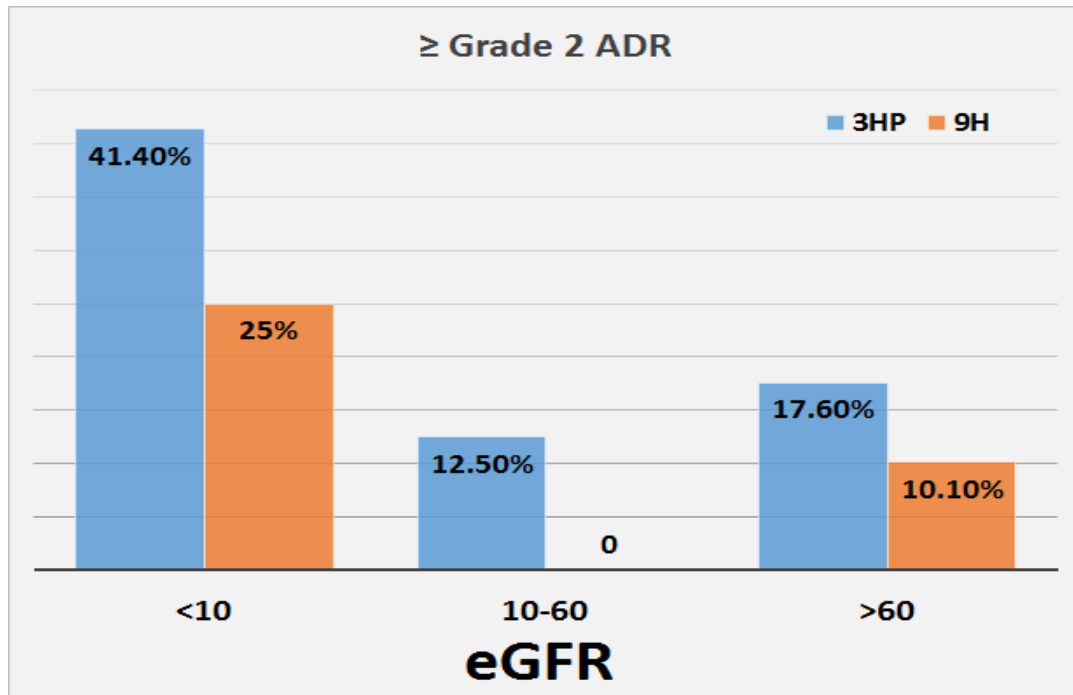


Figure 2. 腎功能與 grade 2 以上副作用的相關性

#### 與副作用發生相關的臨床獨立因子分析

我們使用多變數分析來探討與副作用發生相關的臨床獨立因子，如表十所示，唯一與發生任何副作用相關的臨床因子是使用 3HP 處方(HR 2.55, 95% CI 1.54-4.24)。

表十、有無發生任何副作用的多變項分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age ≥ 50 years old	1.14 (0.75-1.72)	0.544	1.18 (0.77-1.81)	0.458
BMI ≤ 23	1.36 (0.88-2.10)	0.162	1.42 (0.89-2.27)	0.138
Female	1.28 (0.85-1.92)	0.240	1.29 (0.83-1.99)	0.256
3HP regimen	2.61 (1.65-4.13)	<0.001	2.55 (1.54-4.24)	<0.001
Autoimmune dis.	0.58 (0.31-1.07)	0.080	0.73 (0.38-1.40)	0.339
Organ transplant	0.47 (0.20-1.12)	0.087	0.76 (0.29-2.00)	0.582
Renal failure	1.62 (0.84-3.12)	0.150	1.75 (0.88-3.48)	0.109

若是探討與 grade 2 以上副作用相關的臨床因子，如表十一所示，可以發現相關的獨立臨床因子包括 BMI $\leq$  23 (HR 1.87, 95% CI 1.06-3.31)、使用 3HP 處方(HR 2.33, 95% CI 1.09-4.98)，與慢性腎衰竭 (HR 3.41, 95% CI 1.67-6.94)。

表十一、有無發生 grade 2 以上副作用的多變項分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age $\geq$ 50 years old	1.44 (0.82-2.53)	0.204	1.44 (0.80-2.58)	0.222
BMI $\leq$ 23	1.75 (1.01-3.02)	0.045	1.87 (1.06-3.31)	0.032
Female	1.54 (0.90-2.64)	0.120	1.54 (0.86-2.76)	0.144
3HP regimen	1.91 (0.97-3.74)	0.059	2.33 (1.09-4.98)	0.028
Autoimmune dis.	0.69 (0.28-1.70)	0.418	0.90 (0.35-2.32)	0.824
Organ transplant	1.04 (0.34-3.15)	0.952	1.56 (0.43-5.64)	0.498
Renal failure	3.28 (1.66-6.48)	0.001	3.41 (1.67-6.94)	0.001

我們也使用多變項分析比較不同種類副作用相關的臨床因子，如表十二所示，不同種類的副作用，與其相關的臨床因子有一定的差異，但整體來說，腎衰竭與大多數的副作用都有相關。

表十二、與不同種類 grade 2 以上副作用相關的臨床因子多變項分析

	Fatigue	Dizziness	Nausea/vomit	Myalgia
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Age $\geq$ 50 years old	0.96 (0.38-2.39)	1.72 (0.56-5.30)	0.95 (0.33-2.72)	1.83 (0.58-5.77)
BMI $\leq$ 23	1.65 (0.68-4.02)	1.18 (0.42-3.31)	0.64 (0.20-2.01)	1.24 (0.41-3.76)
Female	0.91 (0.38-2.21)	3.67 (1.23-10.90)	2.61 (0.89-7.65)	7.85 (1.68-36.73)
3HP regimen	1.96 (0.63-6.06)	0.87 (0.29-2.61)	6.65 (0.82-53.85)	7.52 (0.90-62.93)
Diabetes	2.58 (0.96-6.94)	3.25 (1.09-9.66)	0.61 (0.12-3.10)	0.42 (0.05-3.61)
Autoimmune dis.	0.38 (0.05-3.02)	0.41 (0.05-3.39)	0.90 (0.35-2.32)	2.27 (0.54-9.52)
Organ transplant	1.79 (0.32-10.02)	1.87 (0.34-10.31)	1.74 (0.15-19.83)	1.57 (0.23-12.51)
Renal failure	4.25 (1.67-10.85)	5.71 (2.01-16.21)	4.32 (1.28-14.57)	1.86 (0.36-9.55)



我們依據多變數分析的結果，設計了一個計分系統評估病人發生 grade 2 副作用的風險，BMI <23 為 1 分，使用 3HP 處方為 1 分，合併腎衰竭為 2 分，滿分 4 分，我們發現使用這樣的計分系統，4 分的病人發生 grade 2 以上副作用的比例為 60%，3 分的病人發生 grade 2 以上副作用的比例為 38.5%，2 分的病人的發生比例為 19.5%，1 分的病人的發生比例為 13.6%，0 分病人的發生比例為 7%，可以有效的評估病人接受治療後發生 grade 2 以上副作用的風險。

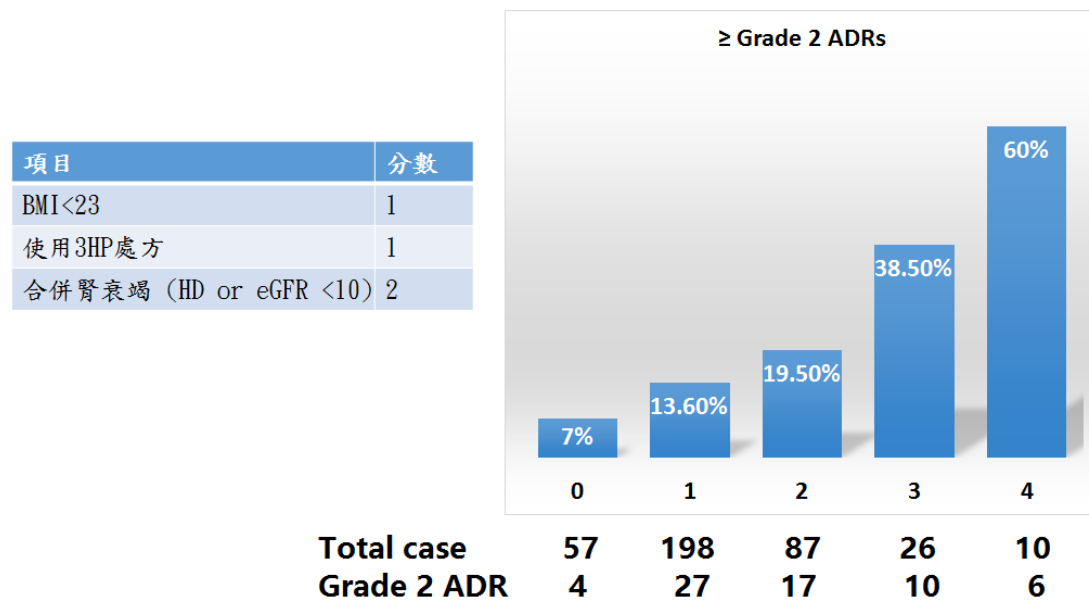


Figure 3. 評估發生 grade 2 以上副作用的評分系統

### 治療結果

目前收案的 378 位病人中，有 254 人完成治療，有 67 人目前仍持續治療中，有 57 人治療中斷，整體的治療中斷比例為 15.1% (表八)。使用 3HP 處方的病人中有 35 人(13%)治療中斷，使用非 3HP 處方的病人中有 22 人(20.5%)治療中斷。在停止治療的原因中，使用 3HP 處方停藥的 35 位病人中，28 人(80%)是因為副作用而停藥，3 人(8.6%)是病人拒絕，4 人(11.4%)是因為其他原因，而在使用非 3HP 處方停藥的 22 位病人中，有 7 人(31.8%)因為副作用而停藥，10 人(45.5%)是病人拒絕，另外有 5 人(22.7%)是因為其他原因而停藥。

表十三、病人目前治療情形

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	9H	
Current treatment status				0.158
On-going treatment	67 (17.7%)	47 (17.4%)	20 (18.5%)	
Completed treatment	254 (67.2%)	188 (69.6%)	66 (26%)	
Treatment interrupted	57 (15.1%)	35 (13%)	22 (20.5%)	
Causes of treatment interruption				<0.001
ADR	35 (9.3%)	28 (10.4%)	7 (6.5%)	
Patient refuse	13 (3.4%)	3 (1.1%)	10 (9.3%)	
Other	9 (2.4%)	4 (1.3%)	5 (4.6%)	

我們進一步分析與治療中斷相關的臨床因子，如表十四所示，我們發現有無發生治療中斷的病人在臨床特性與共病症部分都沒有太大的差異，唯一的差異是治療中斷的病人有較高的比例合病腎衰竭 ( $p=0.041$ )，治療中斷的病人也有較高的比例發生 grade 2 以上副作用 ( $p<0.001$ )，此外，使用非 3HP 處方則有較高的比例出現治療中斷，但沒有統計學上的顯著差異 ( $p=0.056$ )。

表十四、與治療中斷相關的臨床因子

	Overall	Treatment interruption		P value
		Yes	No	
Case number	311	57	254	
Mean age (SD)	52.8 (16.3)	54.5 (16.9)	52.5 (16.8)	0.414
Male	166 (53.4%)	27 (47.4%)	139 (54.7%)	0.239
Mean BMI (SD)	24.8 (4.4)	24.1 (3.5)	24.7 (4.5)	0.335
Smoking history	98 (31.5%)	19 (33.3%)	79 (31.1%)	0.743
Alcohol consumption	25 (8%)	3 (5.3%)	22 (8.7%)	0.394
Indication of LTBI treatment				0.309
Active TB contact	251 (66.4%)	149 (69.6%)	102 (62.2%)	
Biological agents	43 (11.4%)	19 (8.9%)	24 (14.6%)	
Organ transplant	53 (14.0%)	29 (13.6)	24 (14.6%)	
Others	31 (8.2%)	17 (7.9%)	14 (8.5%)	
Comorbidities				
Diabetes	43 (13.8%)	9 (15.8%)	34 (13.4%)	0.635
Malignancies	16 (5.1%)	2 (3.5%)	14 (5.5%)	0.536
Renal failure	40 (12.9%)	12 (21.1%)	28 (11%)	0.041
Autoimmune diseases	42 (13.5%)	11 (19.3%)	31 (12.2%)	0.157
Immuno-suppressant	69 (22.2%)	14 (24.6%)	55 (21.7%)	0.633
Organ transplant	20 (6.4%)	3 (5.3%)	17 (6.7%)	0.691
Hepatitis	27 (8.7%)	20 (7.9%)	7 (12.3%)	0.286
LTBI regimen				0.056
3HP	233 (71.7%)	35 (61.4%)	188 (74%)	
9H	88 (28.3%)	22 (38.6%)	66 (26%)	
Any ADR	178 (57.2%)	38 (66.7%)	140 (55.1%)	0.111
≥ Gr 2 ADR	58 (18.6%)	24 (42.1%)	34 (13.4%)	<0.001

最後我們使用多變術分析探討與病人治療中斷相關的獨立臨床因子，如表十五所示，我們發現與治療中斷相關的臨床因子為發生 grade 2 以上副作用 (HR 5.17, 95% CI 2.62-10.19)，而使用 3HP 處方則可以顯著減少發生治療中斷的機會 (HR 0.45, 95% CI 0.23-0.86)。

表十五、與治療中斷相關的臨床因子多變數分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
3HP regimen	0.56 (0.31-1.02)	0.058	0.45 (0.23-0.86)	0.015
Renal failure	2.15 (1.02-4.55)	0.045	1.39 (0.62-3.14)	0.426
≥ Gr 2 ADR	4.71 (2.49-8.91)	<0.001	5.17 (2.62-10.19)	<0.001

## 4、討論

本研究為多中心的前瞻性觀察性研究，探討潛伏結核感染病人接受 3HP 處方、9H 處方或 4R 處方後的副作用與治療完成情形，我們發現若以前瞻性的方法主對詢問病人，有一半以上的病人會有程度不一的副作用，但 grade 2 以上的副作用僅約 16.9%，也就是大約只是 1/4 的副作用是 grade 2 以上副作用。在我們的觀察中，3HP 處方的副作用確實多於 9H 處方，由其是在與類流感症狀相關的副作用，如發燒，頭痛、肌肉痠痛與腸胃不適的部分更是明顯。不論 3HP 處方還是非 3HP 處方，主要的副作用都是以疲倦與暈眩為多。與 grade 2 以上副作用相關臨床因子包括低 BMI，使用 3HP 處方及腎衰竭等。我們的病人整體的治療中斷比例為 15.1%，我們發現使用 3HP 處方的病人有顯著較低的治療中斷率，3HP 處方造成治療中斷的主要原因是副作用，而造成 9H 處方治療中斷的主要原因是病人拒絕治療。而發生 grade 2 以上副作用會顯著的增加病人治療中斷的機會。

本研究第一年收案的病人，使用 3HP 處方與非 3HP 處方兩組病人有不小的臨床差異，這與本研究收案的族群有關，由於當時 3HP 處方主要仍使用於活動性結核病接觸者，因此第一年收案的非 3HP 組病人主要是包括使用生物製劑前篩檢或是器官移植前篩檢病人，這也造成兩組病人臨床特色的差異，使用非 3HP 組的病人年齡較輕、BMI 較低、有較多的共病症等，但從第二年開始，在疾管署的支持下，我們在生物製劑前篩檢或是器官移植前篩檢病人也開始使用 3HP 處方，因此兩組病人的差異下降，但整體來說，使用非 3HP 處方的病人仍然有較多的病人合併自體免疫疾病、器官移植術後與使用免疫抑制藥物，這是判讀本研究結果時需要注意的。

本研究最重要的研究目標是探討副作用發生的情形，我們發現發生任何副作用的比例超過 50%，而在 3HP 組的病人又更高，這樣的比率高於國外的報告 (6, 8-10)，美國一個包含 3288 位 LTBI 病人的研究顯示整體的副作用比例約為 35.7% (10)，另外一個台灣的研究則報告 3HP 處方的副作用比例為 49.2% (11)，不同研究間的差異除了可能使用的副作用評估量表不完全相同外，也有可能與不同人種的特性有關，另外一個需要注意的原因則是年齡的差異，過去幾篇探討 3HP 或 9H 處方副作用與效果的研究所收案的病人，平均年齡約為 30~35 歲，而本研究收案病人的平均年齡為 55.7 歲，3HP 組病人的平均年齡更是高達 58 歲，這樣的年齡差距也很可能會是造成病人副作用比例差異的原因，值得我們注意。由於進行全人口都治之後，高齡族群的潛伏結核感染病人將會是我們無法迴避的族群，這個族群接受治療之後的安全性，自然也就更值得我們的重視。在我們的研究中，雖然整體的副作用比例高達 50% 以上，但若是只探究 grade 2 以上副作用的比例，則僅約 16.8%，顯示只有不到 1/3 的副作用會嚴重到影響病人的日常生活，其他 2/3 以上的副作用雖然造成病人的不適，但並不影響病人的日常生活與工作。這樣的比例，與過去的研究相比也是接近的。

關於年齡對 LTBI 病人治療時副作用的影響，由於過去的幾個大型研究收入的病人的平均年齡都約 30~35 歲，因此難以評估。新近一篇來自中國大陸的研究收入 50~69 歲的偏高齡族群病人，使用不同方式的 H+P 處方進行治療(12)，他們發現與 HP 處方相關的藥物副作用比例為 17~19%，有 28~40% 的治療中斷與副作用有關，在他們的多變數分析中，年齡並不是與副作用發生相關的獨立危險因子，不過他們的研究沒有包括 50 歲以下的病人，因此沒有與 50 歲以下的病人比較。我們的研究中所收入的病人年齡範圍較廣，在我們的分析中，有趨勢顯示 <35 歲的病人確實有較低的副作用發生比例，但是大於 35 歲的病人，發生副作用的比例，在不同的年齡組別則是沒有顯著差異。

在我們觀察到的副作用中，不論是 3HP 處方還是非 3HP 處方，最常見的副作用都是暈眩與疲倦，這與其他的研究略有不同，前述美國的研究最常見的副作用是噁心，其次是疲倦，而新近的台灣地區研究中最常見的副作用是疲倦，其次是發燒，造成這樣的差異除了除了種族的因素外，我們還是認為與年齡應該有一定的相關性。因為高齡族群本身容易合併心血管與腦血管問題，因此可能對暈眩的副作用更為敏感，這也是我們治療高齡族群 LTBI 病人所需要注意的。此外，3HP 處方病人的 grade 2 以上副作用在腸胃道不適、發燒、頭痛、肌肉痠痛的部分比非 3HP 處方病人有較大的差異，這可能與 Rifapentine 的藥物特性有關，造成較多的嚴重類流感症狀，我們的發現也跟新近的台灣地區研究是接近的。

過去的研究顯示，3HP 處方與 9H 處方相比最大的好處是有比較少的肝功能異常副作用，而在我們的研究中，非 3HP 處方出現 AST/ALT 升高的比例確實是略高於 3HP 處方，但是並沒有太大的差距，而在膽紅素上升的部分，整體發生的比例很低，但是卻是 3HP 處方多於非 3HP 處方，這跟我們使用 rifampin 治療 TB 病人的經驗是相符的。不過整體而言 grade 2 以上肝功能異常，也就是 AST/ALT 指數上升超過 3 倍的個案，則兩種處方發生的機會都不高，分別是 3HP 處方 1.9%，非 3HP 處方 2.8%，仍是非 3HP 處方會高於 3HP 處方。但是整體而言，我們的研究結果顯示，3HP 處方在相對高齡的族群，在肝功能副作用的部分，仍然算是一個安全的處方。

本研究的重點是探討與副作用發生相關的臨床獨立預測因子，我們發現 BMI  $\leq 23$ ，使用 3HP regimen 與合併腎衰竭共病症是與 grade 2 以上副作用發生相關的獨立危險因子，其中低 BMI 會增加副作用部分在之前的許多研究中都已經有所報告，但腎衰竭對副作用的可能影響，則是從來沒有被提及過。這一部分是因為過去的研究是以接觸者為主，而不包括器官移植前病人，另外一方面是過去的研究收案病人的年齡層都較低，也不會有太多腎功能不良病人可供評估，因此無法發現腎功能不良病人在接受治療時可能出現的副作用問題。而腎功能不良病人

所出現的副作用的問題是否與藥物代謝後的血中濃度高低有相關，尤其是過去的研究顯示 INH 的代謝後濃度可能是造成副作用的主要原因，這部份值得我們做更進一步的藥物代謝分析研究來證實。不過我們的分析也顯示，副作用發生的機會跟腎功能的關係不是線性的，只有到末期腎病變的病人，發生副作用的風險才會大幅上升，此外，對腎衰竭的病人來說，不論是使用 3HP 處方還是 9H 處方，發生 grade 2 以上副作用的機會都會比腎功能較佳的病人高很多，並沒有那個處方可以降低腎衰竭病人的副作用風險。

本研究仍在持續進行中，收案的病人中有 311 人已經結束治療，其中有 57(18.3%)，3HP 處方病人的中斷率為 15%，非 3HP 處方的中斷率為 25%，這樣的治療中斷比例比 PREVENT TB 研究低，但是比台灣之前另外一個研究高。若進一步探討停止治療的原因，3HP 處方的病人大多是因為副作用的出現而中斷治療，而非 3HP 處方的病人則大多是病人本身拒絕治療，顯示 3HP 處方的病人在沒有嚴重副作用的情形下，大多可以完成完整的治療。而非 3HP 處方因為主要是 9H 處方，在缺乏 DOPT 管理時與極長的治療時間下，即使沒有出現副作用，病人仍有較高的機會放棄完整的治療。造成防疫上的可能漏洞。經過多變數的分析，與病人治療中斷有關的獨立因子包括使用非 3HP 處方與出現 grade 2 以上副作用。



## 5、結論與建議

- 1) 本多中心前瞻性觀察性研究，追蹤 LTBI 個案接受治療的副作用發生情形。可以發現所有病人發生任何副作用的發生率約為 56.6%，而 Grade 2 以上的副作用則為 16.9%。
- 2) 3HP 處方病人發生任何副作用的發生率高於非 3HP 處方，而 Grade 2 以上的副作用則在 3HP 處方與非 3HP 處方間沒有顯著差異。
- 3) 3HP 處方與非 3HP 處方病人最常見的副作用都是疲倦，其次是暈眩。噁心嘔度與發燒是 3HP 處方顯著較多的 grade 2 以上副作用。
- 4) 與任何副作用相關的獨立臨床因子為使用 3HP 處方。與 Grade 2 以上副作用相關的獨立臨床因子為 BMI $\leq$  23，使用 3HP 處方與合併腎衰竭。
- 5) 3HP 處方病人得治療中斷率是 15%，非 3HP 處方病人的治療中斷率是 25%，3HP 處方有顯著較低的治療中斷率。
- 6) 我們的兩年期研究結果顯示，3HP 處方會有較高的 grade 2 以上副作用發生情形，但病人整體完成治療的比例較高而非 3HP 處方發生副作用的機會雖然較低，但整體完成治療的比例較低。其中合併低 BMI 與腎衰竭病史的病人是我們特別要注意容易發生 grade 2 以上副作用的高風險族群。由這樣的結果看來，3HP 處方與 9H 處方都仍然有相關的問題存在，都不能算是兼顧安全性與完成度的最佳處方，但就防疫的角度來說 3HP 是比較好的治療選擇。而後續新的治療方式，如短程的 1 個月 HP 處方，是否較能兼顧安全性與完成度，值得我們更進一步的研究。

## 6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

本研究針對接受 LTBI 治療的兩種不同治療處方受試者進行副作用觀察以及追蹤，發現超過一半的病人會發生程度不一的副作用，但其中只有約 1/4 的病人的副作用會影響到日常生活 ( $\geq$  grade 2)。BMI  $\leq$  23，使用 3HP 處方與合併腎衰竭是臨床上與 grade 2 以上副作用相關的臨床因子。接受 3HP 處方的病人有顯著較低的治療中斷率。而發生 grade 2 以上副作用也會顯著增加治療中斷的風險。我們的結果顯示使用 3HP 的病人雖然可能有較高的副作用，但病人整體的治療完成率是較高的，非 3HP 處方雖然適應性較好，但整體的治療完成率較低。我們認為總體來說 3HP 處方是防疫上較好的治療處方選擇，但對高危險群的病人要小心使用。而後續新的治療方式，如短程的 1 個月 HP 處方，是否較能兼顧安全性與完成度，值得我們更進一步的研究。

## 7、参考文献

1. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
2. Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC annual report 2017. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2017.
3. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandavelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-1576.
4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-51.
5. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-1170.
6. 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, Team TBTCPTS. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-2166.
7. 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.
8. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME, Tuberculosis Trials C. 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.
9. 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; 62: 53-59.

10. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, Wang SH, Stewart B, Griffin P, Hunt G, Shah N, Marco A, Patil N, Mukasa L, Moro RN, Jereb J, Mase S, Chorba T, Bamrah-Morris S, Ho CS. High Rate of Treatment Completion in Program Settings With 12-Dose Weekly Isoniazid and Rifapentine for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1085-1093.
11. 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 (Edinb)* 2018; 111: 121-126.

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000109 子計畫二

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：  
從臨床、生物指標、基因到藥動分析  
(子計畫二)

年度 / 全程研究報告

執行機構：台灣呼吸健康促進學會

計畫主持人：子計畫主持人 林恕民

研究人員：林口長庚胸腔內科系主任

執行期間： 2019 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日

## 子計畫二

### 一、計畫摘要

#### 1. 中文摘要

##### 背景

進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素，其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性，其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。而對於發生副作用風險的預測並沒有很好的預測。

##### 方法

這個研究為前瞻性，多中心的研究。檢驗病人血液中的生物指標（用 ELISA 的方式），並且將生物指標用來預測病人是否產生副作用。測量其準確性。

##### 結果

共有 270 位病人。這 270 個病人皆使用 3HP，233 個病人同意抽血以供研究。在這 233 個病人中，有 50 個病人有較為嚴重的副作用(AE group)，為(21.6%)。在副作用方面，並沒有死亡的個案。不管是 Grade 1, grade2, grade 3 or grade 4 的副作用，AE group 都顯著的比較高。尤其是發燒，噁心，疲倦，肌肉痠痛。吃藥前的 HMGB1，可以發現在 AE group，HMGB1 有顯著的較高(865.0±160.0 vs 759.0±174.3, P=0.02)，吃藥前的 S100A8 和 S100A9 兩組並沒有差異。HMGB1 的 ROC AUC 為 0.697。吃藥前的 sTREM-1，可以發現在 AE group，sTREM-1 有顯著的較高(222.9±30.4 vs 124.3±14.3, P=0.01)。sTREM-1 的 ROC AUC 為 0.837

##### 結論

HMGB1 和 sTREM-1 或許可以用來預測病人是否產生副作用。

關鍵字 潛伏結核感染 副作用 生物指標

## 2. 英文摘要

### **Abstract**

#### **Background**

One of the major issues of treating latent tuberculosis (TB) is the possibility of transformation into active TB. Another issue is the risk of adverse side effect. However, there is no adequate method to predict the adverse side effect.

#### **Methods**

This is a prospective; multi-centers study to measure the biomarker from subject's blood to predict the adverse side effect. Elisa was used to measure biomarker.

#### **Results**

270 subjects took 3HP and 233 subjects completed biomarkers measurement. Fifty of them (21.6%) had significant adverse side effects. (AE group) The mortality rate in both groups is zero. Adverse side effects including grade 1, grade 2, grade 3, grade 4 are significant higher in AE group such as fever, nausea, fatigue and myalgia. The baseline HMGB1 is significant higher in AE group ( $865.0 \pm 160.0$  vs  $759.0 \pm 174.3$ ,  $P=0.02$ ). However, Both S100A8 and S100A9 were no significant difference between two groups. The AUC of HMGB1 to predict adverse side effect is 0.697. The baseline sTREM-1 is significant higher in AE group ( $222.9 \pm 30.4$  vs  $124.3 \pm 14.3$ ,  $P=0.01$ ). The AUC of sTREM-1 to predict adverse side effect is 0.837.

#### **Conclusion**

HMGB1 and sTREM-1 may be used to predict adverse side effect in latent TB subjects who taking 3 HP.

Keyword: latent TB, side effect, biomarker

## 二、本文

### 1、前言

當人體接觸到結核菌時，約有30%的接觸者會被感染，在所有被感染的病人中，約有5%的病人會在感染的當下立刻發病，成為原發性的結核病，而剩下95%的感染者，則成為潛伏結核感染（latent TB infection, LTBI）的病人，終生大約有10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路，除了與當初接觸時的細菌量有關外，每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織（granulation tissue）內，此時人體處在潛伏感染的狀況，不會立即發病，但肉芽腫內的結核菌並未被消滅，而是處在休眠（dormant）的狀態，在往後的某個時間若身體的免疫功能下降，原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織，發生擴散導致發病，但理論上90%的潛伏感染患者，其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之，潛伏結核感染是一種免疫學的狀態，病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶，呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

#### 潛伏結核感染之治療成效與副作用

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素，其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性，其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。根據美國ATS/CDC 和WHO的建議[1, 2]，活動性結核病發病的高風險族群，包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、胸部X 光有陳舊性肺結核病灶（如上肺葉纖維化結節性病灶）、矽肺症、以及使用TNF- $\alpha$  抑制藥物患者等，完成治療的潛伏結核感染者，可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約90%以上[3]。需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為為全年齡的抹片陽性結核病接觸者，潛伏結核



感染預防性治療的藥物組合有多種選擇，目前的主流是使用 Isoniazid（兒童10mg/kg 成人5mg/kg，最高劑量300mg）治療持續9個月（9H），除此之外，還有高劑量 Rifapentine(900mg)與 Isoniazid(900mg)兩種藥物合用的”速克伏”處方使用3個月，速克伏處方的最大優勢是只需要一周一次，治療12周，所以一個完整的治療只需要12個劑量，相較傳統的 Isoniazid 9個月需要270個劑量，不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多，病人接受治療的服藥順從性也會增加許多。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外，另外一個差別是在副作用發生的機會。但在決定是否治療和治療處方之前還需考慮可能的藥物副作用，在預防性治療處方(速克伏療程 [三個月每周一次的高劑量 Rifapentine 和 Isoniazid 治療]、或是九個月每天一次的 Isoniazid 治療)，嚴重副作用仍有常3 - 4%的發生率[4]，這類嚴重的副作用仍是臨床醫師與民眾最擔心的，因為潛伏結核感染本身不是”疾病狀態”，一旦發生嚴重副作用，甚至需住院或致命，對雙方都是很大的衝擊！這樣嚴重的副作用，不論是isoniazid導致的嚴重肝炎，或是速克伏相關的過敏或是心臟負荷，目前都是缺乏很好的預測模型，來作治療前評估、治療中的監控或甚至排除治療的條款。這對台灣推動全年齡治療尤其重要，過去治療的經驗（包括了美國以及台灣），對年齡較大、有共病症等的較複雜虛弱LTBI感染者，是缺乏大規模的調查而有可能有一定的風險的，因為嚴重副作用可能對於在高齡族群、不同種族、多重用藥和多重共病症（co-morbidity）的潛伏結核感染的接受治療者，發生的機會更高，而且接受治療者對嚴重副作用的承受能力也有限。因此，在推動全年齡接觸者潛伏結核感染預防性治療的當下，發展並驗證對其嚴重副作用的預測因子與模型是相當迫切需要的。

在執行潛伏結核感染的預防性治療前，高風險（如>35歲）或有疑慮的潛伏結核患者都會接受肝腎功能以及血球計數的篩檢，若肝指數和腎功能正常，過敏相關的嗜伊紅性白血球皆正常，即可進行治療。然而，其它的血中的發炎以及免疫物質，如C reactive protein、TREM-1等，卻少被發現與治療後的肝炎或過敏與類流感有相關性。在治療當中，目前能監控的，目前仍是肝炎相關的轉胺酶酵素，包括了alanine transaminase

(ALT)與aspartate transaminase (AST) 在有肝炎症狀時小於正常值上限的3 倍，而無症狀時是小於5 倍，而發燒、過敏、頭暈、噁心、嘔吐、喘等等，皆無相當客觀的評估，皆依賴症狀評量表作分級 [9]，對病人的輕微症狀是否會惡化，目前並無好的預測工具，臨床醫師皆是報著觀察的心態，縮短回診的時間，以免延遲發現嚴重副作用而不知。這樣的醫療行為，對醫師來說是很危險的。因此，研發可能的預測因子，幫忙醫師面對在治療潛伏結核感染時的副作用後續變化預測，是相當重要的。例如，面對病人接受”速克伏”治療時，病人在第一劑之下已有發燒一天，嘔吐二次的經驗下，面對病人回診時的疑問，除了給予退燒藥和止吐藥之外，只能說再觀察，如果等到變嚴重時再停藥，相信民眾是會相當擔心的。這個時候，如果有適當的biomarker 可輔佐判斷，醫療雙方都會比放心。

在生物指標當中，TREM-1(triggering receptor expressed on myeloid cells) 是表現在嗜中性顆粒細胞和巨噬細胞/單核細胞上，含有跨膜糖蛋白區域的受體[10]，可以觸發和擴大炎症反應[5]，在肺部過敏性發炎上會有對比程度上的相互對應[6]，並對B肝的發炎上有預後的參考性[7]，其他生物指標物，如interferon- $\gamma$ 、procalcitonin，C-reactive protein，HMGB1，S100A8，S100A9是臨床較具可近性，可作常規檢驗的生物指標，也已被證明在感染、敗血症期間增加[8, 9]。因此推測，在病人在發生藥物引起的嚴重副作用時或之前，這些發炎或免疫指標，可能會上升而可供檢測作為醫療的判斷參考。

## 2、材料與方法

### 受試者招募成果

由北榮，臺大，林口長庚，高榮等多個醫學中心同時收案。

### 納入標準

1. 活動性結核病接觸者（主要）或
2. 計畫接受生物製劑治療者 或

3. 計畫接受器官移植者 且
4. 丙型肝炎病毒釋放檢測 (IGRA) 檢測陽性 且
5. 接受潛伏結核感染治療

#### 排除條件

1. 小於20 歲
2. 孕婦
3. 胸部X 光有疑似活動性結核病灶
4. 有isoniazid 或rifampicin 抗藥

#### a. 常規:

治療前: CBC/DC, BUN/Cre, T-bil, ALT, AST, CXR

治療後追蹤 2/4/8 周、8 周後每二月、GrII 以上 AE 時, 抽 CBC/DC, BUN/Crea, T-bil, ALT, AST

考慮以 grade 3 副作用作為主動停藥的依據

#### b. 研究檢體

各中心將血清離心, 冰在攝氏-80 度的冰箱, 之後集中到林口長庚, 累積一定數量後再測 HMGB1, S100A8, S100A9, TREM-1

### 3、結果

子計畫二收錄270個病人(Table 1), 這270個病人皆使用3HP, 並且有233個病人同意抽血以供研究。在這233個病人中, 有50個病人(21.6%)有 $\geq$ Gr2 ADR副作用。表二顯示在3HP中產生較多的副作用主要是Nausea(5.9%), Fatigue(7.4%), Fever(4.1%), Myalgia(4.8%)。表三顯示糖尿病和腎衰竭的病人比較會有 $\geq$ Gr2 ADR副作用。

在這些病人中, 我們尋找有 $\geq$ Gr2 ADR due to Nausea, Fatigue, Fever, Myalgia。

我們先取一部份的檢體出來試驗。因為 TNF- $\alpha$  與 Nausea, Fatigue, Fever, Myalgia 都有相關，所以我們先看看 TNF- $\alpha$  在 baseline, 2 weeks, exacerbation 這些時間上的變化(8.5 $\pm$ 1.6 vs 11.2 $\pm$ 1.3 vs 59.2 $\pm$ 6.3, N=7)。可以發現在 exacerbation 時 TNF- $\alpha$  顯著上昇。而 HMGB1 以及 sTREM1 都有放大發炎的效果(Figure 1)，會使得 TNF- $\alpha$  顯著上昇。所以我們來看一下 HMGB1，可以發現在 Gr2 ADR due to Nausea, Fatigue, Fever, Myalgia 的病人，baseline HMGB1 有顯著的較高(897.8 $\pm$ 35.7 vs 686.8 $\pm$ 28.2, P=0.01)，另外來看一下 sTREM1，之前的研究發現 DM, Obesity and CRF 會影響 sTREM1 的值。所以我們也來看一下洗腎是否有影響。CRF vs Non-CRF(1861.0 $\pm$ 183.6 vs 236.3 $\pm$ 30.5, P=0.01);所以洗腎的病人明顯較高。同樣的 DM and obesity vs Non-DM and obesity (358.8 $\pm$ 57.1 vs 160.9 $\pm$ 20.6, P=0.01)，另外以腎功能 GFR 來和 TREM-1 做 correlation 的評估 ( $R^2=0.253$ , P=0.005) (Figure 2)。所以將 DM, Obesity and CRF 排除。在這個條件下，sTREM1 兩組也有顯著差異(222.9 $\pm$ 30.4 vs 124.3 $\pm$ 14.3, P=0.01)。HMGB1 的 ROC curve 並不漂亮，AUC 0.697，但是 sTREM1 比較好一點 (AUC 0.837) (Figure 3)。

我們取有 Gr2 ADR baseline, 2 week and exacerbation 和沒有 Gr2 ADR baseline, 2 week 來作比較(Figure 3)。可以看到在 baseline 兩組即有差異。而 Gr2 ADR 這一組中的病人在第二周 sTREM1 似乎已有上昇。而且在 exacerbation 時，有極為明顯的 peak。

#### 4、討論

這是一個前瞻性，多中心的研究。檢驗病人血液中的生物指標（用 ELISA 的方式），並且將生物指標用來預測病人是否產生副作用。測量其準確性。目前共收錄 270 個病人，21.6%病人有較為嚴重的副作用(Gr2 ADR)。生物指標 sTREM1 和 HMGB1 在 Gr2 ADR 中明顯較高。sTREM1 表現較為優異，也許 sTREM1 可以用來預測病人是否產生副作用。

使用 3HP 的病人，若有糖尿病和洗腎，產生副作用的比例明顯較高。在 Lin et al 在

2018 發表在 J Microbiology, immunology and infection 中[10]，ESRD 病人有副作用的比例為 69.2%，也是非常的高。所產生的副作用最常見的是 Nausea, Fatigue, Fever, Myalgia。而這些都和 TNF- $\alpha$  相關，而且本研究也證明了 TNF- $\alpha$  的確在產生症狀時有明顯的升高。過去已經證明 HMGB1 以及 sTREM1 都有放大發炎的效果，會使得 TNF- $\alpha$  顯著上昇。因此 HMGB1 以及 sTREM1 可能在這裡扮演一個重要的角色。在我們的研究中又發現糖尿病和洗腎 baseline HMGB1 以及 sTREM1 比較高並且糖尿病和洗腎有較高比例的副作用，因此更加證明 baseline HMGB1 以及 sTREM1 的高低也許可以用來預測 Gr2 副作用的發生。為了避免糖尿病以及腎功能的干擾，我們選擇排除這些病人。在我們的研究中，在健康接觸者的族群中，發生 Gr2 ADR 的人，baseline sTREM1 和 HMGB1 濃度較高。而就預測發生 Gr2 ADR 的表現上，sTREM1 表現較為優異，也許 sTREM1 可以用來預測病人是否產生副作用。

## 5、結論與建議

sTREM1 或許可以用來預測病人是否產生副作用。

## 6、重要研究成果及具體建議

sTREM1 或許可以用來預測病人是否產生副作用。

## 7、参考文献

- 1 Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandavelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M: Management of latent mycobacterium tuberculosis infection: Who guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46:1563-1576.
- 2 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA: Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-1613.
- 3 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A: Predictive value of a whole blood ifn-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164-1170.
- 4 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, Team TBTCPTS: Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155-2166.
- 5 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M: Cutting edge: Inflammatory responses can be triggered by trem-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164:4991-4995.
- 6 Bucova M, Suchankova M, Dzurilla M, Vrlik M, Novosadova H, Tedlova E, Urban S, Hornakova E, Seligova M, Durmanova V, Penz P, Javor J, Paulovicova E: Inflammatory marker strem-1 reflects the clinical stage and respiratory tract obstruction in allergic asthma bronchiale patients and correlates with number of neutrophils. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:628754.
- 7 Liao R, Sun TW, Yi Y, Wu H, Li YW, Wang JX, Zhou J, Shi YH, Cheng YF, Qiu SJ, Fan J: Expression of trem-1 in hepatic stellate cells and prognostic value in hepatitis b-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103:984-992.
- 8 Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT: Role of c-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia.

*Korean J Intern Med* 2009; 24:337-342.

9 Ugajin M, Miwa S, Shirai M, Ohba H, Eifuku T, Nakamura H, Suda T, Hayakawa H, Chida K: Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2011; 37:371-375.

10 Lin SY, Tu HP, Lu PL, Chen TC, Wang WH, Chong IW, Chen YH: Metformin is associated with a lower risk of active tuberculosis in patients with type 2 diabetes. *Respirology* 2018; 23:1063-1073.

11 Hermann GE, Rogers RC: Tnfalpha: A trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist* 2008; 14:53-67.

12 Hayden MS, Ghosh S: Regulation of nf-kappab by tnf family cytokines. *Semin Immunol* 2014; 26:253-266.

13 Rai V, Agrawal DK: The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Can J Physiol Pharmacol* 2017; 95:1245-1253.

14 Maru Y, Tomita T, Deguchi A, Ieguchi K, Takita M, Tsukahara F, Takemura K, Kitao A, Gusovsky F: Drug targeting based on a new concept-targeting against tlr4 as an example. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15:83-87.

15 Li M, Guo L, Wang H, Wang T, Shen Y, Liao Z, Wen F, Chen L: Rage-ligands axis: A new 'driving force' for cigarette smoke-induced airway inflammation in copd? *Respirology* 2015; 20:998-999.

## 8、表、圖

表一、接受潛伏結核感染病人的臨床特色比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	Non-3HP	
Case number	378	270	108	
Mean age (SD)	52.8 (16.3)	52.9 (16.5)	52.6 (15.7)	0.888
Male	199 (52.6%)	144 (53.3%)	55 (50.9%)	0.672
Mean BMI (SD)	24.8 (4.4)	25.0 (4.3)	24.3 (4.5)	0.208
Smoking history	117 (31.0%)	87(32.2%)	30 (27.8%)	0.398
Alcohol consumption	33 (8.7%)	26 (9.6%)	7 (6.5%)	0.327
Indication of LTBI treatment				<0.001
Active TB contact	251 (66.4%)	214 (79.3%)	37 (34.3%)	
Biological agents	43 (11.4%)	16 (5.9%)	27 (25%)	
Organ transplant	53 (14.0%)	18 (6.7%)	35 (32.4%)	
Others	31 (8.2%)	22 (8.1%)	9 (8.3%)	
Comorbidities				
Diabetes	51 (13.5%)	37 (13.7%)	14 (13.0%)	0.849
Malignancies	23 (6.1%)	19 (7%)	4 (3.7%)	0.221
Renal failure	45 (11.9%)	29 (10.7%)	16 (14.8%)	0.269
Autoimmune diseases	47 (12.4%)	21 (7.8%)	26 (24.1%)	<0.001
Immuno-suppressant	98 (25.9%)	55 (20.4%)	43 (39.8%)	<0.001
Organ transplant	23 (6.1%)	3 (1.1%)	20 (18.5%)	<0.001
Hepatitis	34 (10.4%)	17 (7.6%)	17 (16.2%)	0.018
Laboratory study				
AST	23.4 (11.9)	23.1 (10.8)	24.2 (14.2)	0.789
ALT	23.2 (16.8)	23.4 (17.4)	22.7 (15.1)	0.720
T.Bil	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.839
GFR	79.5 (33.8)	82.7 (32.4)	72.4 (36.1)	0.013



表二、接受潛伏結核感染病人的 grade 2 以上副作用比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	Non-3HP	
Case number	378	270	108	
Any grade 2 adverse reaction	64 (16.9%)	52 (19.3%)	12 (11.1%)	0.056
Clinical symptoms				
GI upset	5 (1.3%)	5 (1.9%)	0	0.327
Nausea/vomiting	17 (4.5%)	16 (5.9%)	1 (0.9%)	0.034
Anorexia	11 (2.9%)	8 (3%)	3 (2.8%)	0.923
Skin rash/itching	7 (1.9%)	7 (2.6%)	0	0.199
Fatigue	25 (6.6%)	20 (7.4%)	5 (4.6%)	0.326
Dizziness	19 (5%)	13 (4.8%)	6 (5.6%)	0.766
Headache	15 (4%)	14 (5.2%)	1 (0.9%)	0.077
Fever	11 (2.9%)	11 (4.1%)	0	0.038
Myalgia/arthralgia	14 (3.7%)	13 (4.8%)	1 (0.9%)	0.077
Finger numbness	2 (0.5%)	2 (0.7%)	0	1.000
Hepatotoxicity	8 (2.1%)	5 (1.9%)	3 (2.8%)	0.349

表三、3HP 有無發生 grade 2 以上副作用的臨床因子分析

	Grade 2 ADR		P value
	Yes	No	
Case number	52	218	
Mean age (SD)	54.4 (14.0)	52.5 (16.7)	0.400
Male	23 (44.2%)	119 (54.6%)	0.217
Mean BMI (SD)	24.4 (4.3)	24.9 (4.4)	0.420
Smoking history	19 (36.5%)	65 (29.8%)	0.400
Alcohol consumption	5 (9.6%)	19 (8.7%)	0.790
Comorbidities			
Diabetes	12 (23.1%)	26 (11.9%)	0.046
Malignancies	3 (5.7%)	15 (6.8%)	0.999
Renal failure	13 (25.0%)	20 (9.2%)	0.003
Autoimmune diseases	5 (9.6%)	28 (12.8%)	0.416
Immuno-suppressant	11 (21.1%)	58 (26.6%)	0.151
Organ transplant	3 (5.7%)	15 (6.8%)	0.999
Hepatitis	6 (11.5%)	20 (9.2%)	0.551

Figure 1

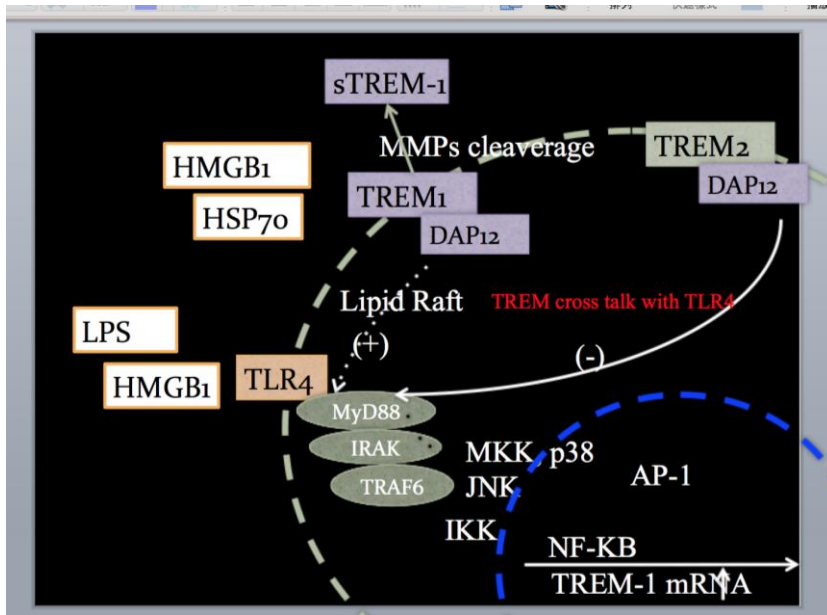


Figure 2

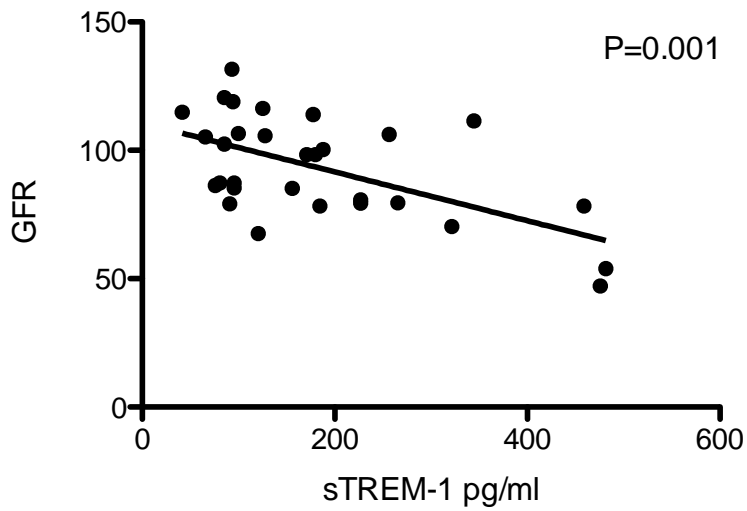


Figure 3

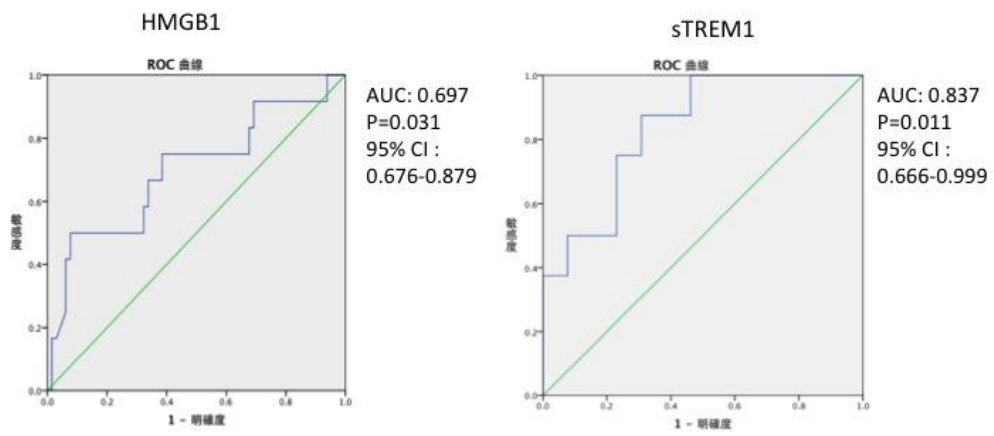
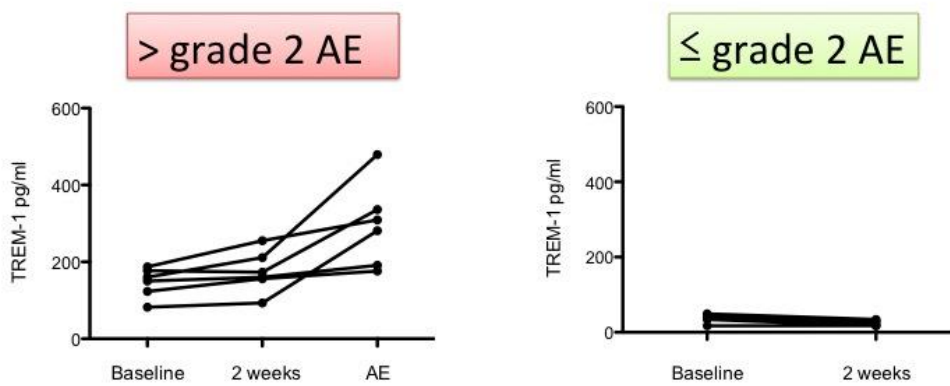


Figure 4

sTREM-1 between 2 groups



### 三、附 錄

#### 附件一、長庚人體試驗委員會持續審查通過函

## 長庚醫療財團法人人體試驗倫理委員會 通知

地 址：105台北市敦化北路199號  
傳 真：03-3494549  
聯絡人及電話：黃詩輝(03)3196200#3712  
電子郵件信箱：shihhsua@egmh.org.tw

受文者： 林口長庚醫院程文俊院長、肺感染及免疫科 林恕民 學術組副教授級主治醫師、林口長庚醫院醫研部

通知日期： 2019年 03月 05日

主旨： 有關肺感染及免疫科 林恕民 學術組副教授級主治醫師主持之「潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：從臨床、生物指標、基因到藥動分析(原201800081B0)」臨床試驗計畫期中報告(本會案號201800081B0C101)，本案經核同意備查。請查照。

說明：

- 一、 本試驗計劃期中報告業經本院人體試驗倫理委員會審核通過，同意備查。
- 二、 試驗期間如發生嚴重不良事件，請立即通報全國藥物不良反應通報中心，並依本院相關規定通報本會與執行機構。
- 三、 本次核准執行期間：2019年3月5日-2020年2月11日
- 四、 下次期中報告頻率：一年繳交一次。
- 五、 下次期中報告繳交截止日期：2020年2月11日，為免影響主持人執行研究之權益，請於截止日前兩個月繳交報告(期中報告繳交頻率為三個月者，得於試驗到期前一個月繳交報告)，以利審查作業進行。若未繳交或延遲繳交期中報告，以致本會無法於截止日前，核發下次試驗執行期間，則本研究不得繼續執行。
- 六、 特此通知。



計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000109 子計畫三

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：  
從臨床、生物指標、基因到藥動分析  
(子計畫三)

年度 / 全程 研究報告

執行機構：台灣呼吸健康促進協會

計畫主持人：子計畫主持人 李欣蓉

研究人員：

執行期間：2019 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日

## 子計畫三

### 一、計畫摘要

#### 1. 中文摘要

研究目的：結核病為重要公共衛生問題，而潛伏性結核感染的治療為結核疫情控制的重要策略之一。然而潛伏性結核感染治療藥物，可以引發多種併發症，包括暈眩、倦怠、腸胃不適、皮疹、肝炎等等。本研究希望檢測尋找和副作用相關的 HLA 基因型，以期未來能提供為預測副作用產生的工具。

研究方法：邀請符合現行政策接受潛伏性結核感染治療之病人參加研究。抽全血，抽取 DNA 後，保留進行 HLA typing。於開始服用藥物的第二週、第四週、第八週和第 12 週進行追蹤副作用的觀察及抽血追蹤肝功能。

主要發現：總共 216 位有抽血以進行基因型檢查，共 106 女性，110 位男性，平均年齡  $54.3 \pm 15.5$  歲。其中位 131 為接觸者，36 位為準移植患者，有 23 準備接受生物製劑和其他 26 位。其中 45 位(20.8%)接受九個月 isoniazid (9H)治療，166 位(76.9%)接受三個月 isoniazid+rifapentine(3HP)治療，5 位 (2.3%) 接受 4R。共 134 位產生副作用(134/216, 62.0%)，其中 117 位接受 3HP 治療，16 位接受 9H 治療，1 位接受 4R。副作用產生達 grade 2 以上有 37 位(17.1%)。常見任何副作用包括疲倦(31.5%)、暈眩(27.3%)、噁心(17.6%)、發燒(13.0%)、肌肉痠痛(11.1%)、肝炎 (10.2%)、食慾下降(7.4%)、皮膚癢(10.2%)、皮疹(9.3%)、腸胃不適(5.1%)、手腳麻(5.1%)及腹瀉(2.3%)。

N=378 常見副作用包括暈眩(22.5%)、疲倦(26.5%)、噁心(14.3%)、發燒(10.8%)、肌肉痠痛(3.7%)、食慾下降(2.9%)、肝炎 (2.1%)、皮疹(1.9%)、腸胃不適(1.3%)及手腳麻(0.5%)。

綜合來看，和肝炎相關副作用基因型包括:HLA-A\*0101, A\*0201, A\*0203, B\*4006;和皮疹相關副作用的基因型包括:HLA-A\*0101, A\*3501。

結論及建議事項：目前發現有些 HLA-typing 僅在有副作用者出現，但數目仍少，有待驗證。HLA-typing 和不同副作用和嚴重度的關係進行分析中。

關鍵字：潛伏性結核感染治療、副作用、基因型

## 2. 英文摘要

**Aim of the study:** Tuberculosis (TB) is an important public health problem and treatment of latent TB infection is a corner strategy for control of TB. However, many adverse events are associated with the treatment regimens for latent TB infection, including dizziness, fatigue, gastrointestinal upset, skin rash, hepatitis etc. This study aims to investigate genotypes associated with various adverse events due to drugs used to treat latent TB infection, which may be used as a tool to predict adverse events (AE) prior to treatment.

**Methods:** Patients who have indications for latent TB treatment under current policy are invited to join the study. Whole blood is drawn, DNA extracted, and HLA typing was done. Patients are followed up at baseline, week 2, 4, 8 and 12 for adverse events and liver function, while under 3 months isoniazid-rifapentine treatment (3HP) and followed monthly after 8 weeks while under 9 months of isoniazid (9H) or 4 months of rifampin (4R) treatment.

**Main findings:** 216 patients were enrolled, 106 women, 110 men, average age  $54.3 \pm 15.5$  years. 131 were TB contacts, 36 were candidates for transplantation and 23 were candidates for anti-TNF alpha blocker treatment. 45 (20.8%) received 9H, 166 (76.9%) received 3HP and 5 (2.3%) received 4R. AE occurred in 134/216 (62.0%), of which 117 were on 3HP and 16 on 9H and 1 was on 4R. AE of at least grade 2 occurred in 37 (17.1%). The most common AE include fatigue (31.5%), dizziness (27.3%), nausea (17.6%), fever (13.0%), myalgia (11.1%), hepatitis (10.2%), anorexia (7.4%), pruritis (10.2%), skin rash (9.3%), gastrointestinal upset (5.1%), limb numbness (5.1%) and diarrhea (2.3%).

Associated genotypes for hepatitis included HLA-A\*0101, A\*0201, A\*0203, B\*4006.



Associated genotypes for skin rash included HLA-A\*0101, A\*3501.

**Conclusion and Suggestion:** Several HLA-typing is associated with AE, but due to the small numbers, it is inconclusive. Most AEs were of mild severity, associations with severity needs to be further investigated.

Keywords: latent tuberculosis infection, adverse events, genotype

## 二、本文

### 1、前言

**研究問題之背景與現況：**藥物副作用為潛伏性結核感染治療的重要障礙。近年研究顯示藥物副作用(adverse drug reactions, ADR)和基因型有關聯<sup>1</sup>。

其中好幾種藥物和 human leucocyte antigen (HLA) 基因的 specific alleles 有相關。例如抗愛滋病毒藥物 abacavir 所產生的 hypersensitivity syndrome 和 HLA-B\*5701 有關，allopurinol hypersensitivity 和 HLA-B\*5801 有關，抗甲狀腺藥物所產生的 agranulocytosis 和 HLA-B\*3802 和 HLA-DRB1\*0803 有關係，carbamazepine 所產生的 Steven-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)則和 HLA\*1502 有關，flucloxacillin 所造成的肝炎和 HLA-B\*5701 也有關係，。

**研究目的：**潛伏性結核感染治療使用藥物包括 isoniazid、rifampin、rifampin，可以產生皮疹、肝炎、及類流感症狀。本研究希望檢測尋找和副作用相關的 HLA 基因型，以期未來能提供為預測副作用產生的工具。

### 2、方法

**研究型式：**本研究為前瞻性觀察性研究。

**研究地點：**台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、花蓮慈濟醫院、台大醫院雲林分院、高雄榮民總醫院等五家醫院，以前瞻性方式收案潛伏結核感染個案。

收案之納入條件與排除條件如下：

#### **納入條件**

活動性結核病接觸者（主要）或  
計畫接受生物製劑治療者 或  
計畫接受器官移植者 且  
丙型肝炎病毒釋放檢測（IGRA）檢測陽性 且  
同意接受潛伏結核感染治療

#### **排除條件**

小於 20 歲  
孕婦

胸部 X 光有疑似活動性結核病灶

指標個案有 isoniazid 或 rifampicin 抗藥

子計畫三

已納入收案的受試者，分離個案治療前與發生副作用時的 DNA，並保存於冷凍櫃，並檢測受試者的 HLA typing 的基因型。

基因型分析法

使用含 potassium EDTA (ethylene diamine tetra-acetic acid) 之真空試管 (BD, Franklin Lakes, NJ) 抽取受試者約 8 mL 血液檢體，經離心處理，收集上層血漿與分層界面的白血球、上清液與白血球置於 2 mL 冷凍管中，保存於-80°C 冰箱中。檢測時取出儲存於-80 °C 冰箱中的白血球解凍，接著使用 QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, California, USA) 萃取 DNA。萃取出 DNA 以 NanoDrop® 分光光度計 (spectrophotometer) 定量，稀釋為標準濃度後，儲存於-80 °C 冰箱中備用。The HLAssure SE SBT Kit (TBG biotechnology) 利用核酸檢測方式，提供高解析度的 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 之型別鑑定結果。分析個案的不同基因的基因型，與發生輕微副作用或是嚴重副作用的發生的 odds ratio，並分析預測能力。

綜合分析並驗證其預測之效能。

### 3、結果

總共 216 位有抽血以進行基因型檢查，共 106 女性，110 位男性，平均年齡 54.3±15.5 歲。其中位 131 為接觸者，36 位為準移植患者，有 23 準備接受生物製劑和其他 26 位。其中 45 位(20.8%)接受九個月 isoniazid (9H)治療，166 位(76.9%)接受三個月 isoniazid+rifapentine(3HP)治療，5 位 (2.3%) 接受 4R。共 134 位產生副作用(134/216, 62.0%)，其中 117 位接受 3HP 治療，16 位接受 9H 治療，1 位接受 4R。

副作用產生達 grade 2 以上有 37 位(17.1%)。常見任何副作用包括疲倦 (31.5%)、暈眩(27.3%)、噁心(17.6%)、發燒(13.0%)、肌肉痠痛(11.1%)、肝炎 (10.2%)、食慾下降(7.4%)、皮膚癢(10.2%)、皮疹(9.3%)、腸胃不適(5.1%)、手腳麻(5.1%)及腹瀉(2.3%)

本基因型研究當中，有產生嚴重肝炎副作用導致停藥者有 8 位，產生皮疹有 20 位，僅有一位為 grade 2。

綜合來看，和肝炎相關副作用基因型包括:HLA-A\*0101, A\*0201, A\*0203, B\*4006(表 1);和皮疹相關副作用的基因型包括:HLA-A\*0101, A\*3501(表 2)。

#### 4、討 論

臨床提供藥物治療面臨的最大問題之一就是藥物副作用。大約 10%藥物副作用為免疫機制導致<sup>2</sup>，其中最顯著相關的為基因型為 HLA allele<sup>3</sup>。由於 HLA allele 的個人之間變異相當大，而研究中副作用產生的少，故要能夠達到統計上有顯著意義的統計功效相當低(low power)<sup>4</sup>。若要能有效的進行藥物基因研究，需要和大的基因型資料庫進行比對統計。目前有的資料庫包括 allele frequency net database<sup>5, 6</sup> 可以提供參考比對。

本研究產生嚴重肝炎副作用的僅 8 位，產生皮疹有 20 位參與基因檢測，但絕大多數為輕度(僅一位 Grade 2)，故難以分析嚴重度和基因型的相關性。

Table 1. Associated genes with severe hepatitis

Candidate Risk Alleles for Hepatitis							
Cases (N=8)				Controls (N=208)			
Allele	Observed	Frequency	Std error	Observed	Frequency	Std error	Ratio
<b>A*01:01</b>	1	0.625	0.059	3	0.007	0.004	84.5
<b>A*02:01</b>	1	0.625	0.059	35	0.087	0.014	7.2
<b>A*02:03</b>	1	0.625	0.059	21	0.052	0.011	12.0
A*02:07	1	0.063	0.059	44	0.109	0.016	0.6
A*11:01	6	0.375	0.117	121	0.300	0.022	1.3
A*24:02	4	0.250	0.125	85	0.210	0.021	1.2
A*31:01	1	0.063	0.059	7	0.017	0.006	3.6
A*33:03	1	0.063	0.059	30	0.074	0.013	0.8
B*13:01	1	0.063	0.059	27	0.071	0.013	0.9
B*15:01	1	0.063	0.059	21	0.055	0.012	1.1
B*15:02	1	0.063	0.059	17	0.045	0.010	1.4
B*15:11	1	0.063	0.059	5	0.013	0.006	4.8
B*15:18	1	0.063	0.059				
B*27:04	1	0.063	0.059	11	0.029	0.008	2.2
B*35:01	2	0.125	0.077	10	0.026	0.008	4.8
B*38:02	1	0.063	0.059	19	0.050	0.011	1.3
B*40:01	2	0.125	0.077	74	0.194	0.019	0.6
<b>B*40:06</b>	2	0.125	0.117	4	0.011	0.005	11.9
B*46:01	1	0.063	0.059	46	0.120	0.017	0.5
B*54:01	1	0.063	0.059	15	0.039	0.010	1.6
B*55:02	1	0.063	0.059	15	0.039	0.011	1.6
DQA1*01:	2	0.167	0.096	82	0.360	0.035	0.5
DQA1*03:	6	0.500	0.000	87	0.382	0.034	1.3
DQA1*05:	1	0.083	0.076	41	0.180	0.026	0.5
DQA1*06:	3	0.250	0.102	14	0.061	0.015	4.1
DQB1*03:	8	0.667	0.096	111	0.496	0.035	1.3
DQB1*04:	2	0.167	0.096	16	0.071	0.018	2.3
DQB1*06:	2	0.167	0.096	41	0.183	0.028	0.9
DRB1*04:	5	0.313	0.086	99	0.238	0.021	1.3
DRB1*08:	2	0.125	0.077	33	0.079	0.013	1.6
DRB1*09:	1	0.063	0.059	62	0.149	0.018	0.4
DRB1*11:	1	0.063	0.059	35	0.084	0.013	0.7
DRB1*12:	4	0.250	0.088	50	0.120	0.015	2.1
DRB1*14:	1	0.063	0.059	28	0.067	0.012	0.9
DRB1*15:	2	0.125	0.077	48	0.115	0.017	1.1

Table 2. Associated genes with skin rash

Candidate Risk Alleles for Skin Rash							
Cases (N=20)				Controls (N=196)			
Allele	Observed	Frequency	Std error	Observed	Frequency	Std error	Ratio
<b>A*01:01</b>	2	0.050	0.034	2	0.005	0.004	9.4
A*02:01	4	0.100	0.045	32	0.084	0.015	1.2
A*02:03	1	0.025	0.024	21	0.055	0.012	0.5
A*02:07	5	0.125	0.048	40	0.105	0.016	1.2
A*11:01	12	0.300	0.065	115	0.303	0.023	1.0
A*11:02	2	0.050	0.034	15	0.040	0.010	1.3
A*24:02	7	0.175	0.064	82	0.216	0.022	0.8
A*26:01	2	0.050	0.034	13	0.034	0.009	1.5
A*30:01	1	0.025	0.024	2	0.005	0.004	4.7
A*33:03	4	0.100	0.057	27	0.071	0.013	1.4
B*13:01	1	0.026	0.026	27	0.075	0.014	0.4
B*13:02	1	0.026	0.026	3	0.008	0.005	3.2
B*15:01	2	0.053	0.035	20	0.056	0.012	0.9
B*15:02	2	0.053	0.035	16	0.044	0.011	1.2
B*27:04	1	0.026	0.026	11	0.031	0.009	0.9
<b>B*35:01</b>	5	0.132	0.051	7	0.019	0.007	6.8
B*40:01	6	0.158	0.053	70	0.194	0.020	0.8
B*40:06	1	0.026	0.026	5	0.014	0.007	1.9
B*46:01	6	0.158	0.065	41	0.114	0.017	1.4
B*51:01	3	0.079	0.042	15	0.042	0.010	1.9
B*54:01	3	0.079	0.042	13	0.036	0.010	2.2
B*55:02	1	0.026	0.026	15	0.042	0.012	0.6
B*56:01	1	0.026	0.026	5	0.014	0.006	1.9
B*56:04	1	0.026	0.026				
B*58:01	4	0.105	0.060	21	0.058	0.012	1.8
DQA1*01:	4	0.200	0.078	80	0.364	0.036	0.6
DQA1*03:	10	0.500	0.123	83	0.377	0.034	1.3
DQA1*05:	4	0.200	0.105	38	0.173	0.026	1.2
DQA1*06:	2	0.100	0.063	15	0.068	0.016	1.5
DQB1*02:	2	0.100	0.095	13	0.060	0.017	1.7
DQB1*03:	13	0.650	0.101	106	0.491	0.036	1.3
DQB1*04:	1	0.050	0.047	17	0.079	0.019	0.6
DQB1*05:	3	0.150	0.073	38	0.176	0.026	0.9
DQB1*06:	1	0.050	0.047	42	0.194	0.029	0.3
DRB1*03:	3	0.075	0.053	20	0.051	0.011	1.5
DRB1*04:	10	0.250	0.056	94	0.240	0.022	1.0
DRB1*08:	3	0.075	0.040	32	0.082	0.014	0.9
DRB1*09:	12	0.300	0.089	51	0.130	0.017	2.3
DRB1*11:	2	0.050	0.034	34	0.087	0.014	0.6
DRB1*12:	4	0.100	0.045	50	0.128	0.016	0.8
DRB1*13:	1	0.025	0.024	5	0.013	0.006	2.0
DRB1*14:	1	0.025	0.024	28	0.071	0.013	0.4
DRB1*15:	4	0.100	0.045	46	0.117	0.018	0.9

## 5、結論與建議

目前發現有些 HLA-typing 僅在有副作用者出現，但數目仍少，有待驗證。  
HLA-typing 和不同副作用和嚴重度的關係進行分析中。

## 6、重要研究成果及具體建議

目前發現有些 HLA-typing 僅在有副作用者出現，但數目仍少，有待驗證。  
HLA-typing 和不同副作用和嚴重度的關係，需要累積更多個案才能進行分析。

## 7、參考文獻

1. Fan WL, Shiao MS, Hui RC, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017;2017:3186328.
2. Chen CJ, Cheng CF, Lin HY, et al. A comprehensive 4-year survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(6):647-51.
3. Alfirevic A, Pirmohamed M. Drug-induced hypersensitivity reactions and pharmacogenomics: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010;11(4):497-9.
4. Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res* 2015;43(Database issue):D784-8.
5. Allele frequency net database. <http://www.allelefrequencies.net> Accessed Nov 14, 2018.
6. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, et al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res* 2011;39(Database issue):D913-9.





計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-00109 子計畫四

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：

從臨床、生物指標、基因到藥動分析

子計畫四：潛伏結核感染治療時血中藥物濃度與嚴重副作用的相關性

## 年度 / 全程 研究報告

執行機構：台灣大學醫學院附設醫院

子計畫主持人：樹金忠

協同主持人：林淑文、李志元、陳崇裕

研究人員：何玫樺

執行期間：2019 年 01 月 01 日至 2019 年 12 月 31 日

## 子計畫四

### 一、計畫摘要

#### 1. 中文摘要

**研究目的：**因為潛伏結核感染本身不是”疾病狀態”，在預防性治療中一旦發生嚴重副作用，對醫療雙方都是很大的衝擊！然而，對 LTBI 治療嚴重的副作用，這對台灣施行全年齡 LTBI 治療很重要，因對於在高齡族群和多重共病症 (co-morbidity) 的潛伏結核感染的治療接受者，其血中濃度可能會受到影響而不同，導致造成副作用，但目前仍缺乏很好的預測和監控。

**研究方法：**針對 LTBI 而需要接受預防性治療的受試者進行多中心的收案，檢測其血中的藥物濃度，並與臨床因子 (包括共病症) 和副作用的發生作分析。

**主要發現：**此研究針對準備接受 LTBI 治療的受試者進行副作用觀察以及血液藥物濃度的監控，發現使用 3HP 的 LTBI 受試者其發生 Grade 2 以上的副作用發生率約為 37.5%，而 Grade 3 以上的副作用則為 9.7%。在血中藥物濃度的監測下，發現在年齡<50 歲和洗腎共病症等臨床因子會有較低的 RPT 濃度，另外，洗腎共病症則會與較高的 INH 濃度相關。在第二級或第二級以上的用藥副作用的發生，目前發現似乎與 INH 濃度較有關係，發生發燒皮疹等過敏的副作用則有發現與 RPT 代謝速率較慢有相關的情形。

**結論及建議：**在台灣多醫學中心共同收案，執行 LTBI 治療的副作用與血中藥物濃度監控分析，可以發現 3HP 處方，其血中 RPT 濃度會受到年齡和腎衰竭共病症等臨床因子會影響，而 INH 濃度會與洗腎共病症相關。目前觀察 grade 2 以上的副作用與 INH 濃度較相關，而發燒皮疹等副作用則與 RPT 代謝速率相關。但此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。

**關鍵詞：**潛伏性結核病、Rifapentine、isoniazid、藥物動力學、血中濃度

## 2. 英文摘要

**Rationale:** The safety issues and serious adverse effects associated with latent tuberculosis infection (LTBI) preventive treatment regimens are of great concern to both physicians and patients, because LTBI itself is not a disease state. Serious adverse effects, which may even be fatal, has a great negative impact on both providers and persons receiving the treatment. It is important for Taiwan where LTBI treatment is applied for all ages. All clinically relevant factors such as old age and multiple comorbidity may influence drug level and lead to adverse drug response (ADR). However, there are scarce studies focusing on monitoring the drug level and discussing the factors influencing the level.

**Methods:** Subjects who had LTBI and received the preventive treatment were recruited to monitor the blood drug level in multi-centers in Taiwan. The clinical factors and AE correlating with the drug level were analyzed.

**Results:** During the 1<sup>st</sup> year study period, 37.5% of subjects received 3HP preventive therapy for LTBI had  $\geq$  Grade 2 of AE and 9.7% had  $\geq$  Grade 3 ADR. Under blood drug level examination, we found that age  $<$  50 years old, and comorbidity of chronic renal failure requiring dialysis were correlated with lower blood level of rifampentine than the corresponding groups. Patients with chronic renal disease requiring dialysis had higher INH blood level than those without renal dysfunction. The subjects with  $\geq$  Grade 2 ADR had higher INH and its metabolite in blood. Those with the ADR of fever or skin rash had slower metabolism rate of rifampentine than the remaining participants without fever or skin rash during the treatment of 3HP.

**Conclusion:** In this Taiwan multi-center study, the rate of  $\geq$  Grade 2 AE during 3HP was 37.5% and  $\geq$  Grade 2 ADR was 9.7%. Age and underlying chronic renal

failure requiring dialysis affect the rifapentine blood level whereas comorbidity of dialysis influence isoniazid blood level. At present,  $\geq$  Grade 2 AE by 3HP seems correlated INH blood level but the adverse effect of fever or skin rash is associated with slow metabolism rate of rifapentine.

**Key words:** latent tuberculosis infection, rifapentine, isoniazid, pharmacokinetics, blood drug level

## 二、本文

### 1、前言

#### 結核在台灣的重要性以及潛伏結核感染治療在目前結核防治的角色

到目前為止，結核病仍是世界上最嚴重的感染症之一，目前全球有將近三分之一的人口-約為 20 億人-曾有過肺結核的感染。根據世界衛生組織 (WHO) 最新的資料，在 2016 年，全球有 1 千零 40 萬人發生活動性結核病，另外有將近一百三十萬人死於結核病(1)。在台灣地區，雖然醫療水準與公共衛生持續的進步，台灣仍然是結核病的流行地區，自從 2006 年台灣地區推行『十年減半計畫』以來，台灣地區結核病的盛行率已經由 2008 年的每十萬人口 62 人下降到 2016 年的每十萬人口 43.0 人 (2)，儘管如此，台灣通報的新診斷結核病個案在 2016 年仍有 10,208 人，顯示結核病的防治在台灣仍然是公共衛生與防疫很大的挑戰。想要成功的控制結核病，就必須要能夠防止結核菌的傳播，除了早期診斷並有效治療活動性肺結核之外，診斷並治療潛伏性結核病 (latent tuberculosis) 也是世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 積極推動的另一個終結結核 (End TB strategy) 的重要策略 (3)，期望將復發成活動性結核”前”的接觸者或高危族群，在潛伏性結核感染的階段就治療，防止後續的發作 (reactivation)。

#### 潛伏結核感染簡介

當人體接觸到結核菌時，約有 30%的接觸者會被感染，在所有被感染的病人中，約有 5%的病人會在感染的當下立刻發病，成為原發性的結核病，而剩下 95%的感染者，則成為潛伏結核感染 (latent TB infection, LTBI) 的病人，終生大約有 10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路，除了與當初接觸時的細菌量有關外，每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色[4]。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織 (granulation tissue) 內，此時人體處在潛伏感染的狀況，不會立即發病，但肉芽腫內的結核菌並未被消滅，而是處在休

眠 (dormant) 的狀態，在往後的某個時間若身體的免疫功能下降，原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織，發生擴散導致發病，但理論上 90% 的潛伏感染患者，其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之，潛伏結核感染是一種免疫學的狀態，病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶，呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

### 潛伏結核感染之治療成效與副作用

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素，其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性，其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。根據美國 ATS/CDC (4) 和 WHO (3) 的建議，活動性結核病發病的高風險族群，包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、胸部 X 光有陳舊性肺結核病灶 (如上肺葉纖維化結節性病灶)、矽肺症、以及使用 TNF- $\alpha$  抑制藥物患者等，完成治療的潛伏結核感染者，可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約 90% 以上 (5)。

需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為為全年齡的抹片陽性結核病接觸者，潛伏結核感染預防性治療的藥物組合有多種選擇，目前的主流是使用 Isoniazid (兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg，最高劑量 300mg) 治療持續 9 個月 (9H)，除此之外，還有高劑量 Rifapentine (900mg) 與 Isoniazid (900mg) 兩種藥物合用的“速克伏”處方使用 3 個月。速克伏處方的最大優勢是只需要一周一次，治療 12 周，所以一個完整的治療只需要 12 個劑量，相較傳統的 Isoniazid 9 個月需要 270 個劑量，不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多，病人接受治療的服藥順從性困難也會增加許多。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外，另外一個差別是在副作用發生的機會。

在決定是否治療和治療處方之前還需考慮可能的藥物副作用，在預防性治療處方 (速克伏療程 [三個月每周一次的高劑量 Rifapentine 和 Isoniazid 治療]、或是

九個月每天一次的 Isoniazid 治療)，嚴重副作用仍有常 3 - 4% 的發生率 (6)，這類嚴重的副作用仍是臨床醫師與民眾最擔心的，因為潛伏結核感染本身不是“疾病狀態”，一旦發生嚴重副作用，甚至需住院或致命，對雙方都是很大的衝擊！這樣嚴重的副作用，不論是 isoniazid 導致的嚴重肝炎，或是速克伏相關的過敏或是心臟負荷，目前都是缺乏很好的預測模型，來作治療前評估、治療中的監控或甚至排除治療的條款。這對台灣推動全年齡治療尤其重要，過去治療的經驗（包括了美國以及台灣），對年齡較大、有共病症等的較複雜虛弱 LTBI 感染者，是缺乏大規模的調查而有可能有一定的風險的，因為嚴重副作用可能對於在高齡族群、不同種族、多重用藥和多重共病症 (co-morbidity) 的潛伏結核感染的接受治療者，發生的機會更高，而且接受治療者對嚴重副作用的承受能力也有限。因此，在推動全年齡接觸者潛伏結核感染預防性治療的當下，發展並驗證對其嚴重副作用的預測因子與模型是相當迫切需要的。

#### 潛伏結核感染治療時血中藥物濃度與嚴重副作用的相關性

LTBI 傳統的治療，是以 9 個月每日服用一般劑量的 isoniazid (9H)，雖然在一般族群只被報導有約 4% (6)，但過去認為與藥物性肝炎相關的危險子主要是年齡 (>35 歲) (7)，即便是目前已建議全年齡治療，大於 35 歲的潛伏結核感染接觸者仍被認為是高風險需要接受常規的肝腎功能檢驗。而年齡大的得到肝炎的原因，較多推論是在肝臟代謝酵素功能衰退而導致血中的藥物濃度增高，進一步使其毒性或副作用機會上升，但目前尚無進一步的在同樣代謝基因型下檢測不同年齡的代謝能力，這在推動年齡大或肝臟機能可能較差的 LTBI 治療時（不論是 9H 或是速克伏處方），是需要被驗證的，可作後續肝炎發生的預測。

另外，在 rifapentine 的使用，過去的臨床試驗研究 (6, 8) 和藥物動力學 (9) 的報導大都集中在美國，而無台灣或亞洲本土的文獻可供參考，在過去台灣的使用初步經驗，體重較輕但尚未達到指引中需要調整劑量的 LTBI 治療者（如

51Kg)，同樣給予 900 mg 的 rifapentine 時，臨床上看到其副作用是較明顯的。在台灣推動 3HP 全年齡治療的同時，研究其藥物動力學在不同共病症族群中觀察到的情形，並作後續的劑量可能調整方向，是需要台灣本土的資料作校正的。

**目的：**調查接受速克伏處方治療者，在年輕族群與高齡、腎功能不全、其它共病症，其血中濃度與嚴重副作用發生的相關性，以及後續可供調整的建議。

## 2、方法

(1)研究型式: 本研究為前瞻性觀察性研究。

(2)研究地點: 台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、台大醫院雲林分院、高雄榮民總醫院、義大醫院等五家醫院，以前瞻性方式收案潛伏結核感染個案。

(3)收案之納入條件與排除條件如下：

### 納入條件

6. 活動性結核病接觸者 (主要) 或
7. 計畫接受生物製劑治療者 或
8. 計畫或已接受器官移植者 且
9. 丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)檢測陽性 且
10. 同意接受潛伏結核感染治療

### 排除條件

4. 小於 20 歲
5. 孕婦
6. 胸部 X 光有疑似活動性結核病灶



#### **(4)研究方法:**

7. 所有收案的患者，都將接受胸部 X 光檢查以排除活動性結核病，胸部 X 光表現由各醫院的負責醫師判讀，所有收案的患者在參加研究前都將簽署受試者同意書。所有個案也將依照疾管局建議在開始治療前檢測肝功能(AST, ALT, total bilirubin)、腎功能 (BUN, Cr)、病毒性肝炎指標(HBsAg, Anti-HCV)與血球檢查(WBC, Hb, Plt, DC)等。

#### **8. 潛伏結核感染檢測**

本研究所收入的結核病感染者，將被定義為丙型干擾素釋放檢測 (Interferon Gamma Releasing Assay, IGRA)檢測陽性，IGRA 使用的試劑為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)。

#### **9. 潛伏結核感染治療**

關於潛伏結核感染的治療，經負責醫師說明治療處方的目的與可能副作用後，潛伏結核感染個案原則上由個案自行選擇接受 3HP 或是 9H 的治療處方，但若指標個案為 INH 抗藥則為 4R 處方，若為指標個案 Rifampicin 抗藥則為 9H 處方。選擇 3HP 治療處方的個案，將依疾病管制署規定接受 12 周、每周一次的 Rifapentine (>50kg:900mg, 32.1-50kg: 750mg)與 Isoniazid (15mg/kg, 最大劑量 900mg)的合併治療，總共 12 次劑量，個案同時須按照疾管署要求接受潛伏結核感染都治計畫 (DOPT); 選擇 9H 治療處方的個案，將依疾病管制署規定接受 9 個月，每天一次 Isoniazid (5mg/kg, 最大劑量 300mg)的單方治療，總治療過程共計 270 次劑量。

對於確定診斷潛伏結核感染但不願意接受治療的個案，我們也將詢問並分析個案不願意接受治療的原因。

潛伏結核感染個案若為結核病接觸者，我們將鼓勵病人盡量加入潛伏結核感染都治計畫(DOPT)，若潛伏結核感染個案為計畫接受生物製劑治療者 或計畫接受或已接受器官移植者，我們也已經與台北市、新北市、桃園市、雲林縣、高雄市、花

蓮縣各衛生局的都治窗口聯繫病人納都事宜，如篩檢後陽性個案由計畫助理至系統協助開案，並通知合作區域衛生局協助篩檢後都治服務等，也都得到正面的回應。讓我們在進行研究的同時，也可以藉此提升 LTBI 個案照顧的品質。

## 10. 副作用評估

在治療期間，所有個案不論是使用 3HP 或是 9H 處方，在開始用藥後第二周、第四周、第八周以及之後至少每兩月一次追蹤全血球數量與肝功能指數，直到治療結束。肝炎的定義為肝功能指數(AST, ALT) 大於正常值 5 倍 (無肝炎症狀) 或 3 倍 (有肝炎症狀)，或是總膽紅素 (total bilirubin) 大於 3mg/dL。若是個案治療前肝功能基礎值大於正常值 2 倍，則肝炎定義修改為肝功能指數大於治療前 2 倍。若是肝功能出現異常，由診治醫師根據醫療常規決定是否暫停用藥或是永久停藥。

除了肝炎副作用之外，我們也將追蹤個案治療過程中出現的其他副作用，包括 Flu-like syndrome、過敏反應、頭暈、疲倦、肌肉酸痛、腸胃道不適、皮疹、神經功能異常、精神狀態異常等症狀，由診治醫師決定同時記錄個案因為副作用而用藥中斷或是停藥的比例。

## 11. 血中藥物濃度檢測

- 1). 根據受試者的意願，作不同抽血點的分組。針對所有的受試者，在用藥穩定後，單次隨常規抽血時抽取服藥後濃度單點藥物濃度 (3 小時、6 小時、24 小時或 48 小時)，作臨床分析。
- 2). 檢測 Rifapentine、25-deacetyl rifapentine 和 soniazid、acetyl-isoniazid 血中濃度檢測，作代謝率和最大濃度的估算。本研究將使用 mass spectrometry system 偵測藥物和其代謝物的血中濃度 (簡述如下)。

### **The liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry system (LC-ESI/MS)**

The LC conditions were performed using an Agilent 1290 UPLC system equipped with quaternary solvent pump, an auto-sampler, a sample reservoir, and

a column oven. An Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18 2.1×100mm (1.8 μm) column (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) was employed as the separation compounds. The mobile phase was composed of 5 mM ammonium acetate (solvent A), and 0.1% formic acid in 90% acetonitrile (solvent B) with a flow rate of 0.4 mL min<sup>-1</sup>. The linear gradient was used from 1% solvent B to 95% within the first 6 min. Isocratic elution with 95% solvent B was maintained for 6-7 min. The sample reservoir and the column oven were maintained at 4 °C and room temperature (25 °C), respectively. The injection volume was 5 μL.

The mass spectrometric analysis was performed using an Agilent 6460 triple quadrupole system (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). The positive electrospray ionization mode was utilized with the following parameters: dry gas temperature of 350 °C, dry gas flow rate of 11L min<sup>-1</sup>, nebulizer pressure of 50 psi, sheath gas temperature of 350 °C, sheath gas flow rate of 11L min<sup>-1</sup>, nozzle voltage of 0 V, capillary voltage of 3500 V. The data gathered for the transition pairs, and collision energy (CE) of the four target compounds and their four isotopes (isoniazid, acetyl-isoniazid, rifapentine, desacetyl-rifapentine, rifampicin and rifabutin) are listed.

- 3). 整理了解 isoniazid 與 rifapentine 在台灣人代謝的相關藥物動力曲線，以相關影響因子和與副作用的預測因子。

## 12. 統計分析

臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 或 Fisher's test 檢定分析，連續變項將以 independent sample t 或 Mann Whitney U test 檢定分析。在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析，使用 Logistic regression model。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 20.0 統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

### 3、執行過程以及成果

#### 1). 設立

本計畫(MOHW-108-CDC-C-114-000104 子計畫四)的子計畫四,目標為調查 LTBI 感染病人接受預防性治療者,在比較一般接受治療者 (general TB contact) 與高齡、體重輕、和共病症 (如腎功能不全),其血中藥物濃度的變化情形與嚴重副作用發生的相關性。

本研究進行的方式,是招募 Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)陽性者 (意指代表潛伏結核感染 [ Latent tuberculosis infection, LTBI]),經醫師評估適合 LTBI 治療,並經解釋同意後開始進行 LTBI 治療的病人,收案後追蹤並評估副作用的情形。此研究案在各醫院倫委會通過後 (台大醫院倫委會案號: 201709038RINB, 附件一),開始執行。

#### 2). 受試者招募成果

於 2019 年 1 月開始於收案醫院門診進行潛在受試者說明及招募,徵詢潛在受試者意願,有意願者則進一步邀請到 LTBI 門診諮詢,同意者簽署試驗同意書後接受相關研究流程安排。其中,2019 至今已有 41 位受試者加入本研究之子計畫四(>本年度計畫設定的 40 位),若合併 2018 年期的收案,共有 167 人次在治療中接受血液中藥物濃度的檢體檢驗。

#### 3). 目前篩檢的初步情形

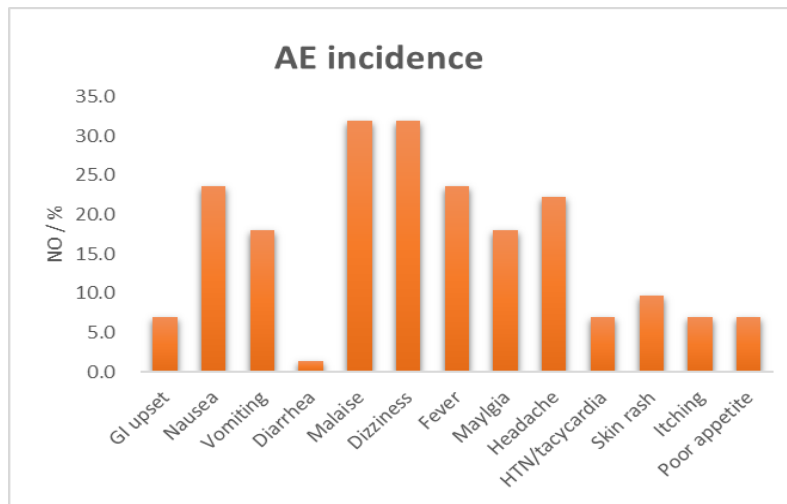
合併 2018 年度已收案的受試者,接受 3HP 組的受試者其平均年齡為 55.53 (SD: 16.28),男性為 51.4%。其中治療的適應症,包括了 68.1% 是接觸者,20.9%腎衰竭接受長期透析,5.6%自體免疫疾病需要使用生物製劑的 (其中 25% 是類風溼關節炎 [rheumatoid arthritis] 的病人; 50% 是克隆氏症 [Crohn's disease]; 25% 是僵直性脊椎炎 [ankylosing spondylitis] 的病人);

1.4%接受生物製劑使者，和其它 (4.2%)。

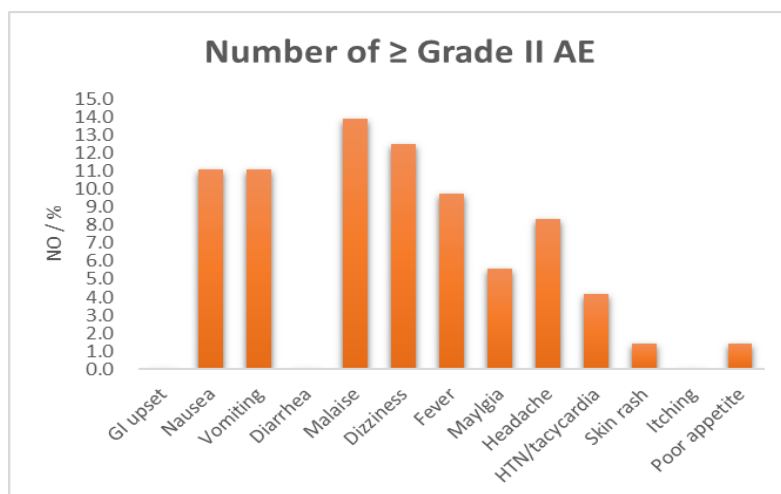
#### 4). 目前副作用發生的情形

目前在治療後追蹤時，全部有收案藥物濃度的受試者，共有 60 位 (83.3%) 發生任何程度的副作用(分布如圖一)，其中大於等於 Grade 2 以上的有 27 位(37.5%) (圖二)，大於等於 Grade 3 以上的有 7 位(9.7%)。

圖一. 任何程度副作用發生情形之分布圖。



圖二. 大於等於 Grade 2 的副作用發生情形之分布圖。

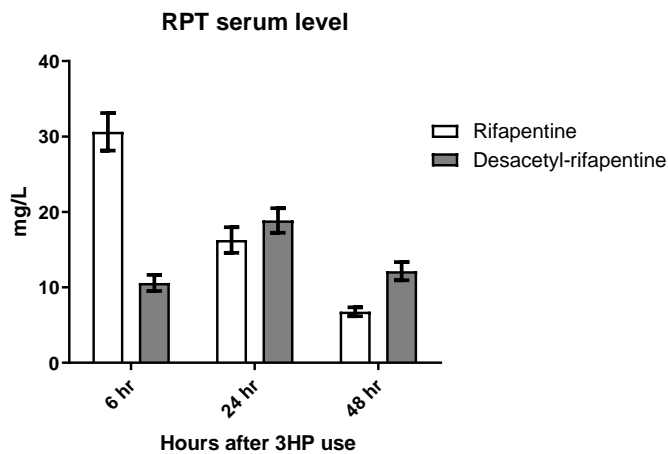


### 5). 篩檢 3HP 病患的血中 Rifapentine 和 isoniazid 以及代謝物的情形

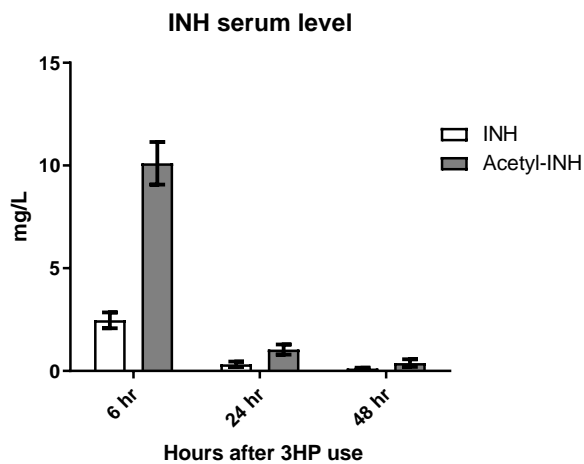
目前對於接受治療且有收案監測血液濃度的病人，目前已完成檢驗其服藥後血液中 3 小時 (n=4)、6 小時 (n=68)、24 小時 (n=50) 和 48 小時 (n=45) 血中 isoniazid (INH) / rifapentine (RPT) 以及代謝物 acetyl-isoniazid (acetyl-INH) 和 desacetyl-rifapentine (d-RPT) 的濃度 (圖三)。目前可對應過去的文獻，RPT 的 peak 是約在 6 小時，而 dRPT 代謝物是在 24 小時左右才到 peak；另一方面，以 6 小時來看 INH 則已過了 peak，可能看到相對濃度以及後續代謝速率的變化。

圖三. 3HP 處方服藥後的血液中(A) Rifapentine 以及代謝物 Desacetyl-rifapentine 和 (B) isoniazid 和 acetyl-isoniazid 藥物濃度分布曲線

(A)



(B)



#### 6). 與 Rifapentine 和 isoniazid 血中濃度相關的臨床因子

Rifapentine 與其代謝物的血中濃度與其它的因子的相關性(表一)，年齡較 <40 歲似乎 CpeakRPT 較低 ( $p=0.023$  by Oneway ANOVA)，而與治療的 co-morbidity 的相關性，發現接觸者和使用生物製劑的病人 (腎功能正常) 的服藥後 6 小時血中代謝物 dRPT 與 CKD 病人相較，有較高的趨勢 ( $p= 0.054$  by Mann Whitney U test) ，而 24 小時的 RPT 和 dRPT 濃度都是 CKD 的病人較低

對 INH 濃度來說，而 CKD 洗腎的腎友的 6 小時 isoniazid 和 24 小時血中 acetyl-isoniazid 都是較正常腎功能組高的 ( $p=0.005$  and  $<0.001$ )，可推測似乎共病症也會影響藥物的代謝，但後續的機轉及確切影響仍需進一步的研究。

#### 7). AE 與 Rifapentine 和 isoniazid 血中濃度和代謝率的相關性

另外，對於有大於等於 Grade 2 的藥物副作用的受試者，其服藥後 6 小時的 RPT 藥物濃度似乎有較低的趨勢，但未達統計顯著意義 ( $p=0.078$ )，但與 RPFT 的代謝率  $K(\text{hr}^{-1})$  相關，有大於等於 Grade 2 的藥物副作用的受試者其 RPFT 代謝率較小 (0.025 vs 0.039,  $p=0.048$ ); 而 isoniazid 6 小時和 24 小時血中濃度以及 24 小時 acetyl-INH 是較無明顯副作用組 ( $\leq$  Grade 1 AE) 來得高的。

針對發燒和皮疹等的過敏副作用，似乎 RPT 在服藥後 6 跟 24 小時的血中濃度都較高 (但無統計顯著差異); 而 RPT 的代謝率則是邊緣性的較低 (0.023 vs 0.037,  $p=0.088$ )，且估算的 RPT 168hr AUC 在有過敏副作用是較大的 (1401 vs 901,  $p=0.022$ )。

表一. 血中 Rifapentine (RPT) 、isoniazid (INH)與其代謝物 desacetyl-RPT (dRPT) 和 acetyl-INH 的濃度與各次分群的分層分析。

Blood Level (ppm)										
Drug / metabolite			RPT		dRPT		INH		acetyl-INH	
Item	Label	Timing NO	6hr	24hr	6hr	24hr	6hr	24hr	6hr	24hr
Age	>65	17	27.54	13.64	10.30	14.38	3.02	0.34	9.17	1.282
	50-65	28	34.71	17.52	11.89	20.46	2.82	0.52	11.17	1.62
	<50	20	22.10	13.39	6.12	16.95	2.61	0.26	11.63	1.52
	p value		0.023	0.369	0.020	0.206	0.887	0.606	0.487	0.828
Sex	Female	32	29.10	16.60	10.19	19.52	2.44	0.35	10.73	1.20
	Male	33	28.70	13.91	9.47	15.92	3.19	0.45	10.88	1.75
	p value		0.922	0.337	0.680	0.214	0.238	0.642	0.928	0.230
Co-mor bidity	Contact / biologics	50	30.71	16.10	10.93	18.91	2.37	0.31	10.37	1.01
	CKD	11	20.70	11.60	5.85	10.61	4.54	0.68	12.64	3.28
	p value		0.054	0.197	0.015	0.042	0.005	0.136	0.267	<0.001
BW	<55 kg	17	28.04	14.56	8.82	16.56	2.63	0.17	11.62	1.13
	55-70 kg	30	28.88	15.33	9.33	17.81	3.00	0.53	10.15	1.63
	>70 kg	17	29.67	15.13	10.81	17.47	2.77	0.38	11.22	1.59
	p value		0.959	0.978	0.665	0.950	0.884	0.422	0.732	0.685
BMI	≥23	26	29.25	15.64	9.88	17.30	2.53	0.35	11.32	1.60
	<23	39	27.81	14.19	9.29	17.79	3.31	0.50	10.08	1.34
	p value		0.437	0.975	0.481	0.525	0.292	0.312	0.203	0.740
Drug	PC	34	30.30	17.27	10.54	19.29	2.176	0.233	11.39	1.34



Time	AC	30	26.69	12.78	8.81	15.72	3.56	0.59	9.629	1.67
	p value		0.392	0.125	0.358	0.250	0.035	0.128	0.285	0.490
ADR	≤1 grade	41	31.36	15.69	10.53	19.09	2.31	0.16	10.66	0.99
	≥2 grade	24	23.86	14.15	8.44	14.98	3.65	0.82	11.06	2.43
	p value		0.078	0.608	0.260	0.179	0.039	0.002	0.813	0.002
Fever and skin rash	No	45	28.06	14.37	9.17	18.17	2.926	0.42	10.43	1.59
	Yes	16	31.27	18.51	11.44	16.29	2.50	0.35	11.84	1.10
	p value		0.486	0.237	0.239	0.582	0.547	0.811	0.441	0.384

Abbreviation: AE, adverse effect; CKD, chronic kidney disease

#### 8). 初步計畫的發表成果

目前初步的結果，已整理後在 2019 年的 APRC 亞太防癆大會發表（見附件二）。

## 4、討論

此研究針對準備接受 LTBI 治療的潛在受試者進行副作用觀察以及血液藥物濃度的監控，發現使用 3HP 的 LTBI 受試者其發生任何副作用的發生率約為在 Grade 2 以上的副作用則為 37.5%。在血中藥物濃度的監測下，包括服用藥物的年齡和慢性腎衰竭共病症會影響血中的藥物濃度。而前者主要觀察到年齡小於 50 歲者其血中 RPT 的藥物濃度較低；而慢性腎衰竭共病症則與 INH 和 RPT 的藥物血中濃度有關，簡單的說，INH 血中濃度在腎衰竭者較正常腎功能受試者高，而 RPT 血中濃度則是在腎衰竭者較低。在所有種類發生第二級以上(含) 的 ADR 的發生，目前發現似乎與 INH 濃度較有關係 (C6&C24 的 INH 濃度較高而 C24 的 Acetyl-INH 較高)。而發燒和皮疹等過敏性的任何程度的副作用，則與較慢的 RPT 的代謝速率、較大的 RPT AUC<sub>168hr</sub> 和較快的 INH 代謝率有相關

關於臨床影響 RPT 藥物濃度的因子，服藥時間對 RPT 吸收會有影響，過去了解與高脂肪食物一起服用，會增加 33%到 86% (9)。在本研究中，也發現類似的趨勢 (雖然尚未達統計顯著)，在飯後服用藥物的 24hr AUC 會比 AC 使用高 (517.6 [SD:260.4] vs 416.9 [229.2], p=0.166)，約差 19.5%，顯示著治療者若有要避免 RPT 的副作用時，可改成空腹使用 3HP 療程，而未達到統計的可能性，則是有些病人是飯後二小時，或是使用低脂肪的飲食，影響了飯後影響 RPT 吸收的特性。

在過去的研究中，年齡並沒有報導影響 RPT 的藥物動力曲線 (11)，但過去使用 weekly RPT 的經驗族群都偏年輕，而在台灣推動全年齡接觸者潛伏結核感染治療，需要重視的。目前的研究中，可能是有年齡較大，因而有顯示出年齡<50 歲的族群，其 C<sub>6</sub> (C<sub>max</sub>) of RPT 濃度較低，反過來看年齡大於 50 歲後，其 RPT 的血中濃度會上升，推論可能是體內代謝的能力下降，但需後續代謝的研究輔助，但是因為目前治療 LTBI 的全年齡治療策略下，這個議題是值得我們後續的深入探討。

慢性腎衰竭，目前的收案人數且有多點抽血藥物濃度的約 11 人，可以看到其血中 RPT/dRPT 的濃度皆較低，而 C24 的 RPT/dRPT 已達到統計顯著；另一方面，血中 INH 的濃度和代謝物 acetyl-INH 則有較高的表現，其中 C6 的 INH 和 C24 的 acetyl-INH 為顯著的較高。造成 INH 和其代謝物較高的可能解釋是腎臟無法排除，而 CKD 是會減少肝臟 Acetylation 的酵素功能(12, 13)，進而減緩 INH 在體內的代謝速率，增加其血中濃度。然而對於 RPT 病人的濃度在腎臟衰竭受試者較低，目前則無較好的文獻支持，推論可能在腎衰竭時，代償提高肝臟 RPT 代謝能力的增加，使得濃度較低，但此一假設，仍需要未來的研究也驗證。

而目前看任何大於或等於 Grade 2 的 ADR 情形，發生與 INH 較有顯著的關係，可能會受到目前的收案中有 CKD 洗腎、使用生物製劑和準備移植的病人而被影響，需要小心判讀，並需有未來大規模得驗證確實。而 RPT 的代謝速率，在有發燒皮疹等過敏副作用的病人是較緩慢的，這顯示出發燒這類似過敏性的副作用，可能與 RPT 的代謝速率有關，可以用來當作監控。

本研究的限制主要在抽血的時間點，可能會受到當中的體質差異而變化，而收案受試者中，異質性大，雖可討論適合的面向更廣，但是分析容易受到不同的臨床因子而影響，若要各次分組分析，因各次分組的人數較少會不易分析出統計結果，尚無法下肯定的結論；另外，在抽血的時間點，只有二個時間，對於整體的 AUC 是以估算的方式，可能會有偏差。

總結來說，在台灣多個醫學中心共同收案，執行 LTBI 治療的副作用與血中藥物濃度監控，可以發現 3HP 的使用，在年齡<50 歲和有腎衰竭共病症等臨床因子會有較低的 RPT 濃度有關，而腎衰竭病史則會與較高的 INH 濃度相關。發生 grade 2 以上的副作用目前整體與 INH 濃度相關，而發生發燒皮疹等過敏的副作用可能與 RPT 的代謝較慢相關。

## 5、結論與建議

- 1) 在台灣多個醫學中心共同收案，執行 LTBI 治療的副作用監控，可以發現 3HP 的使用且有參加血中藥物濃度檢測的受試者，發生 Grade 2 以上副作用的發生率約為 37.5%，而 Grade 3 以上的副作用則為 9.7%%。
- 2) 年齡<50 歲和腎衰竭等臨床因子會有較低的 RPT 濃度有關。
- 3) 腎衰竭則會與較高的 INH 濃度相關。
- 4) 發生 grade 2 以上的副作用目前整體與較高 INH 濃度相關。
- 5) 發生發燒皮疹等過敏的副作用可能與 RPT 的代謝較慢相關。

## 6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

此研究針對準備接受LTBI治療的潛在受試者進行副作用觀察以及血液藥物濃度的監控，發現使用3HP的LTBI受試者其發生Grade 2以上（含）之副作用的發生率約為37.5%，而Grade 3以上的副作用則為9.7%。在血中藥物濃度的監測下，包括年齡、慢性腎衰竭皆會影響血中的藥物濃度。而這兩者主要觀察到與RPT的藥物濃度有關，而後者則發現與INH的藥物血中濃度有關；在第二級以上（含）的ADR的發生，目前發現似乎與INH濃度較有關係。RPT的代謝速率，目前發現發生發燒過敏等副作用的受試者會有較慢的情形。但此結論需要未來更大規模的治療資料，作為未來的指標參考。

## 7、参考文献

1. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
2. Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC annual report 2017. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2017.
3. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandavelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-1576.
4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-51.
5. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-1170.
6. 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, Team TBTCPTS. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-2166.
7. 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.
8. Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, Pachucki C, Wang YC, Conwell DS, Mosher A, Samuels M, Vernon A, Tuberculosis Trials Consortium CfDC, Prevention AG. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1526-1530.
9. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Wing D, Peloquin CA, Engle M, Bliven E, Prihoda TJ, Gelfond JA, Scott NA, Abdel-Rahman SM, Kearns GL, Burman WJ, Sterling TR, Villarino ME, Tuberculosis Trials Consortium PTBPG. Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in

- Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3: 132-145.
10. Shu CC, Lee CH, Lee MC, Wang JY, Yu CJ, Lee LN. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 934-939.
  11. Weiner M, Bock N, Peloquin CA, Burman WJ, Khan A, Vernon A, Zhao Z, Weis S, Sterling TR, Hayden K, Goldberg S, Tuberculosis Trials C. Pharmacokinetics of rifapentine at 600, 900, and 1,200 mg during once-weekly tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1191-1197.
  12. Nolin TD, Naud J, Leblond FA, Pichette V. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 898-903.
  13. Kim YG, Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim S, Lee JS, Han JS, Cha YN. Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 612-620.

### 三、附 錄

#### 附件一、研究案倫委會持續審查通過函

## 國立臺灣大學醫學院附設醫院 函

地 址：臺北市中山南路7號  
聯絡人：陳秀雯  
電 話：(02)23123456 分機 63594

受文者：如行文單位  
發文日期：中華民國108年9月27日  
發文字號：校附醫倫字第1083705995號  
速別：普通件  
密等及解密條件或保密期限：  
附件：無

主旨：有關台端所主持之「潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析：從臨床、生物指標、基因到藥動分析」（本院案號：201709038RINB）純學術臨床試驗/研究計畫案持續審查報告，業經本院B研究倫理委員會審查同意繼續執行，並提第124次會議報備追認，請查照。

說明：

- 一、本臨床試驗核准之有效期限自2019年10月25日至2020年10月24日，計畫主持人應於許可到期日前10週至前6週向研究倫理委員會提出持續審查申請，若原試驗/研究期限已過或即將到期，須一併提出展延試驗/研究期限申請。本案需經持續審查通過後，方可繼續執行。未於許可到期日前通過持續審查，需立即停止所有試驗/研究活動，包含受試者停止繼續試驗/研究、停止收案、停止檢體及資料分析等，直到通過持續審查後始得繼續執行。若試驗已結束，請於結束後三個月內提出結案報告。
- 二、本院研究倫理委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。
- 三、凡執行本院研究倫理委員會(REC)通過之臨床試驗或研究案，請研究人員在邀請可能參加試驗/研究之病友、家屬或民眾時，先分發給予「臺大醫院臨床試驗/研究參與者須知」單張，並依單張內容詳細說明參加本院之試驗或研究



將受到之保護，上述給予單張及知情同意之過程請記錄於  
病歷。

正本：內科部 樹金忠 主治醫師  
副本：研究倫理委員會行政中心

裝



訂

線

附件二、2019 亞太防癆大會 (Union APRC)投稿接受函

25 March 2019

**The 7<sup>th</sup> Union Asia Pacific Regional Conference  
April 23-26, 2019, Manila Philippines**

**Chin-Chung Shu**

National Taiwan University Hospital

Dear Chin-Chung Shu:

The Research Presentation Committee is pleased to inform you that your abstract entitled **028 The adherence and adverse effect of using preventive therapy for latent tuberculosis therapy among kidney transplant candidates** [Theme: TB Treatment] has been accepted for POSTER presentation in the Union Asia Pacific Regional Conference. The date of your presentation will be on April 24, Wednesday, 1330-1500 at the Mezzanine, Reception Hall, Philippine International Convention Center.

Please be reminded that the presenting author must be registered in the Congress. You can register online at the [www.unionaprc2019.org](http://www.unionaprc2019.org). If you find that you are unable to attend due to an emergency situation, and you are unable to have a co-investigator deliver the presentation in your place, please notify us immediately.

We certainly look forward to your valuable participation and honorable presence in our landmark congress.

Very truly yours,

**The Committee on Research Presentation**