

計畫編號：MOHW110-CDC-C-315-122111

衛生福利部疾病管制署 110 年度科技研究發展計畫

**抗藥指標及共病接觸者之潛伏結核感
染介入措施
110 年期末報告**

研究報告

執行機構：疾病管制署慢性傳染病組

計畫主持人：詹珮君

研究人員：周如文、李品慧、羅秀雲、馮琦芳、廖淑君、朱柏威、孫韻婷

執行期間：110 年 1 月 1 日至 110 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意*

目錄

壹、摘要.....	6
貳、前言.....	11
參、材料與方法.....	21
3.1 研究設計.....	21
3.2 資料收集.....	21
3.3 分析方法.....	25
3.4 樣本數估計.....	26
3.5 分析重點.....	28
肆、結果.....	29
4.1 目標一 不良反應監測與比較.....	29
4.2 目標二 速克伏發病率與發病風險.....	29
4.3 目標三 潛伏結核感染治療產生抗藥個案監測.....	54
4.4 討論.....	54
伍、計畫重要研究成果及具體建議.....	69
5.1 結論及建議.....	69
5.2 計畫重要研究成果及具體建議.....	70

5.2.1 計畫之新發現或新發明.....	70
5.2.2 計畫對民眾宣導之成果.....	71
5.2.3 計畫對醫藥衛生具體的建議.....	71
陸、參考文獻.....	72
柒、附件一.....	82

表 1-1. 接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用 3HP、4R、9H 處方進行接觸者本身年齡等特質的分析 (N=44181 人).....	30
表 1-2 所有曾經潛伏結核感染治療但永久中斷的原因整理，依照其使用 3HP、4R、9H 處方來進行中斷原因的比較.....	34
表 1- 3 3HP 與 9H 分年齡層完治率與 4R 使用者的比較.....	34
表 1- 4 指標個案 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之接觸者，依照其使用 3HP、4R、9H 處方或無治療者進行接觸者本身年齡等特質的分析.....	36
表 1-5 使用 4R 之潛伏結核感染接觸者發生不良反應而造成永久中斷的危險因子。資料來源：衛生福利資料科學中心.....	37
表 1-6 潛伏結核感染接觸者接受 4R 治療，因不良反應導致永久停藥的各種不良反應發生比率(未排除不應治療者).....	39
表 1-7 處方 4R 分年齡層肝炎發生率與 3HP/9H 的比較。.....	40
表 1- 8 使用 4R 期間依照計畫，死亡案例之 20 位 (不含 3 人無法確認其相關性及 2 人病歷來不及調閱)之住院診斷列表.....	43
表 1- 9 使用 4R 期間依照計畫，達到嚴重不良事件之 22 位出院診斷列表.....	43
表 1-10 與 4R 相關的嚴重不良反應清單.....	44
表 2-1 指標個案與接觸者依接觸者年齡分層之人口學變項描述性統計表.....	49
表 2-2 潛伏感染接觸者的發病危險因子多變項 Cox proportional hazard method 分析.....	50
表 3-1. 2008/4-2020/12 指標確診之接觸者執行 LTBI 評估後，接受 4R 或者 3HP 治療與未接	

受治療，分年齡層抗藥性比較	56
表 3-2 分年齡層分治療藥物不同時期(LTBI 治療前或 LTBI 治療中或中斷治療後發病或完成 LTBI 治療)發病之接觸者，菌株收案情形與抗藥狀況	58
表 3-3 使用 4R 進行 LTBI 治療發病病人，菌株收案情形與抗藥狀況	61
表 3-4 使用 4R 進行 LTBI 治療發病病人狀況	61
圖 1-1-A. 不同年齡層使用 3HP、9H、4R 的比例 (2016/4/1~2019/12/31，N=35,487 人)	31
圖 1-1-B 2020/1/1~2021/9/30 不同年齡層使用 3HP、4R、9H 的比例 (N=11,404 人)	32
圖 2-1. 各年齡分層治療與否的發病情況 (每人年) (A) 指標為痰塗片「陽性」及培養為 MTBC； (B) 指標為痰塗片「陰性」及培養為 MTBC	47
圖 2-2 指標個案 INH 抗藥下，接觸者使用 4R 與不治療者的發病率比較，接觸者發病的 Kaplan-Meier 存活分析	52
圖 2-3 指標個案 RMP 抗藥下，接觸者使用 9H 與不治療者的發病率比較，接觸者發病的 Kaplan-Meier 存活分析圖	53
圖 3-1-A	54
圖 3-1-B	55
圖 3-2. 菌株取得、比對示意圖	57

壹、 摘要

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

本計畫分成兩年針對三個目標進行。第一，2016 年起，凡接受 4R 為潛伏結核感染治療的個案，因不良反應永久中斷治療，與 3HP 使用者類似 [7.9% vs. 8.0%, P=0.837]，肝炎發生風險則無顯著差異[0.7% vs. 0.98%, P=0.284]。使用 4R 常見的不良反應，以皮疹/癢(27.8%)、嘔吐(21.0%)、頭暈(16.6%)、噁心(16.1%)較為常見。自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF alpha blockers、慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，皆較無上述共病之接觸者有更高的風險，發生不良反應。第二，以 2016 至 2019 年，INH 抗藥指標的潛伏結核感染接觸者，若使用 4R 與沒有開始治療者相比，提供了 93% (70% - 98%)的保護力。第三、我們利用指標沒有 rifampin 抗藥的接觸者，估計治療組 (3HP/4R)與未曾治療組的 rifampin 抗藥，沒有統計上顯著的差異 (0.08/1000

VS.0.4/1000, P=0.104)。2008/04/1~2020/12/31 期間，共有 289 位曾經接受潛伏結核感染治療的接觸者在追蹤到 2021/3/31，被通報為結核病個案並且確診。透過菌株基因分型比對，接觸者發病與指標菌株配對相同為 57%。那些基因型比對不同的配對，追蹤「治療完成後還發病」者，INH 新增的抗藥達到 30%，在治療中斷後發病也達到 23%。目前觀察到 54 為 3HP 使用者，和一名 4R 使用者暴露過藥物後轉個案，但未新增 RMP 抗藥。

關鍵詞：rifampin、抗藥性、4R、共病

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

This project had 3 targets and was completed within 2 years. First, 4R patients (from 2016 to the present) had similar probability to suffer from permanent discontinuation of treatment due to adverse reactions, compared to those receiving 3HP [7.9% vs. 8.0%, $P=0.837$]. No statistical difference between the two groups as to hepatotoxicity [0.7% vs. 0.98%,

P=0.284]. Four leading adverse reactions included skin rash/itching (28%), vomiting (21%), headache (17%) and nausea (16%). For 4R patients with comorbidities including autoimmune diseases with TNF alpha blockers, chronic liver diseases, chronic renal failure with regular dialysis, steroid users, had increasing risk to discontinue treatment permanently.

Second, for LTBI contacts of index patients with isoniazid resistance, who received 4R during 2016 to 2019, had 93% (70-98%) protection from developing active tuberculosis compared to those not receiving any treatment. Third, we used contacts excluding those known to have index patients with rifampin resistance to estimate rifampin resistance between treatment and non-treatment groups. We found there was no difference between the two groups (0.08/1000 VS. 0.4/1000 · P=0.104). 289 contacts starting LTBI treatment between April 1st, 2008 and December 31st, 2020, subsequently were diagnosed to have active TB, followed up until March 31st. The concordance genotyping of mycobacterium strains was identified in 57% of pairs of index and contact. For those unmatched pairs, isoniazid resistance could be up to 30% for those LTBI contacts who later developed active tuberculosis after completion of LTBI treatment and 23% for those who later developed diseases after interruption of LTBI treatment. Up to

now, 54 3HP patients and one 4R patient developed active TB but no newly-developed rifampin resistance was found among them.

keywords : rifampin, drug resistance, 4R · comorbidities

貳、 前言

臺灣從 2016 年開始推動「 2035 結核病消除計畫」，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病的目標邁進 [1]。結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點 [2]。世界衛生組織的高階衛生部長會議於 2018 年 9 月於紐約的聯合國大會宣示了消除結核的決心之後，預防結核發病，成為最重要策略之一 [3]。在會後也擬定了 7 個目標，在 2022 年由世界衛生組織召開追蹤會議，其中，有關預防的部分，預計 2022 年底前，全球要多提供 3000 萬人次的潛伏結核感染治療。台灣在 2018 年國人結核病新案的發生率已經從 2005 年的每 10 萬人口 72 人降至 39 人[4]，結核病高危險群的潛伏感染治療人次，在 2018 年一舉突破 9000 人，並超過該年通報確診的結核病新案個數，視為結核病控制的黃金交叉年。

我國對確診為結核病病患之接觸者，有以下政策。首先，於 2007 年 9 月開始用公務預算提供接觸者至醫療院所檢查及諮詢的部分負擔費用，提高了接觸者完成檢查的比例。在 2008 年 4 月開始推動傳染性結核病病患小於 13 歲以下的接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付部分負擔費用外，並輔以都治計畫，針對治療過程策略化提升完成率，進而提高治療所帶來的保護力及減少可能產生的抗藥性 [5]。2012 年 4 月進一步擴大接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療之範圍，延展到 1986/1/1 以後出生的接觸者，若指標個案為確診耐酸性塗

片陽性且培養為結核分枝桿菌的指標個案，接觸者為共同居住，校園或密集機構之接觸狀況。2015 年疾病管制署為達成 2035 年消除結核病的目標 [6]，考量我國 2013 年發生率已降至 49.4 例/10 萬人，結核病負擔進步至中度負擔程度之際，應可借鏡美國、日本、新加坡、英國等結核病發生率較低國家，執行潛伏結核感染治療之經驗 [2]。故本署於 2015 年推動「潛伏結核感染全都治計畫先驅計畫」，邀請 6 (基隆市、新竹市、臺中市、彰化縣、南投縣) +1 (臺東縣) 個縣市共同參與 [2]，將潛伏感染治療推廣至全年齡層接觸者。2016/3/1 起，不分縣市全國推動「潛伏結核感染全都治計畫」，並於 2016/4/1 起，提供「速克伏」短程處方，縮短治療期程 [8]；另針對 isoniazid 抗藥個案之接觸者提供四個月 rifampin 處方(4R)，擴大潛伏結核感染治療適用對象。過去「潛伏結核感染全都治計畫」的 13 歲以上接觸者都匡列自高傳染力指標個案 (痰塗片陽性且培養鑑定出結核桿菌)，2019 年針對家戶內接觸者或具有免疫相關共病的接觸者，即使源自於中傳染力指標個案(痰塗片陰性但培養鑑定出結核桿菌)，也開始提供潛伏感染篩檢暨治療，再一次擴大潛伏結核感染治療適用對象。具有免疫相關共病指的是「13 歲(含)以上患有慢性病(如：糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)接觸者」，為此波潛伏結核感染檢驗及治療對象。此時，評估和監測新計畫對疾病防治帶來的益處及對臨床醫療及流行病學的影響，顯得格外重要。

接觸者檢查一向是結核病控制手段的一環，但在開發中國家中，往往僅能照

顧到已發病個案的管理，沒有更多的人力及資源來做接觸者檢查，就連論潛伏結核感染治療了。世界衛生組織也承認這方面的推動不力，與診斷資源不足非常有關，最重要的目標，是推動結核病患之愛滋病患者或小於五歲之家戶內接觸者之預防性 isoniazid 治療。相反的，以歐洲、美國、加拿大為首的已開發國家，由於境內已是結核病低盛行率，對於移民及接觸者或相對高危險群，則採行積極的潛伏感染主動篩檢暨治療 [9]。2015 年 WHO 出版的潛伏結核感染指引指出，在發生率小於每 10 萬人口 100 的國家，第一優先建議執行潛伏結核感染治療的對象：分別是 HIV 感染的同住者、TB 接觸者、正在使用 TNF 治療、洗腎、等候器官移植、矽肺症的病人。其次為監獄受刑人、醫療照護工作者、從 TB 高風險國家境外移入、遊民、藥物濫用者。同時，指引也特別提到，目前並不建議直接無差別的針對糖尿病患、有酗酒、吸菸或體重過輕的人主動提供治療 [6]。2018 年 WHO 更新潛伏結核感染指引[10]，不再局限於 2015 年指引的對象，對結核病高發生國家，建議為了達成全球 2050 年根除結核，對於非愛滋感染者的全年齡家戶接觸者，若指標個案為細菌學確認的肺結核病人，在臨床(有或沒有胸部 x 光)排除活動性肺結核之後，都建議應該加強接觸者進行潛伏感染治療診斷與治療。並建議要加強三件事情：副作用的監測，促進治療的藥物順從性與完成率，以及在國家計畫的管理、監測及評估下推展。台灣已經在 2016 年針對痰塗片陽性且培養細菌學確診的肺結核病病人，拓展至全年齡層接觸者的 LTBI 診斷與治療，又在 2019 年新增具有共病的中傳染性指標個案的接觸者，進行潛伏感

染治療診斷與治療，且一率提供都治計畫並以個案管理的方式進行副作用的監測。

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

目前廣泛被運用來診斷潛伏結核感染的方法，是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*M. tuberculosis* specific Interferon- γ)，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌帶來的偽陽性 [11]，這類檢驗工具雖然隨著時間有一些新一代產品問世，但嚴格地來說，尚未有創新到符合我們對數年內容易發病的潛伏感染診斷工具問世。而 WHO 為此在 2015 年針對結核病潛伏感染者公布了執行準則，建議在 TB 發生率少於 100/10 萬的國家，可使用皮膚結核菌素測試 (tuberculin skin test, 以下簡稱 TST) 或血中結核菌丙型干擾素測試 (interferone gamma release assay, 以下簡稱 IGRA) 作為潛伏感染的診斷工具 [6]。然而臺灣環境中非典型結核桿菌近年來日趨增加 [12]，另一項因素是臺灣部分成人(民國 74 年及以前出生世代) 於國小六年級曾經補接種卡介苗，均可能干擾 TST 監測潛伏結核感染的效果 [11,13]。在本署 2010 至 2012 年執行的「結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫」先驅計畫發現，TST 及 IGRA 同時當作診斷工具，雙陽性才提供潛伏結核感染治療，則可以減少近 50%的接觸者因為 TST 的偽陽性而執行潛伏感染治療，且追蹤兩年單陽性接觸者無人發病 [14]。故疾病管制署於 2014 年諮詢專家意見，以

TST 與 IGRA 並行，作為 2015「潛伏結核感染全都治計畫」先驅計畫的診斷潛伏結核感染的篩檢。而目前用來檢測潛伏結核感染的工具，有克肺癆 (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, QFT-GIT)及 TSPOT-TB，均獲得美國 FDA 認證 [15,16]，也取得本國藥證許可。2016/3/1 起，不分縣市全國推動之「潛伏結核感染全都治計畫」，五歲以下接觸者使用 TST 進行診斷，五歲及以上使用克肺癆進行診斷。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起不良反應，是推動相關工作最在意的部分。使用 isoniazid 治療潛伏結核感染，產生肝炎的機會除了與年齡有關，肝炎的發生與病人原來是否有肝病，如嚴重的酒精性肝炎等有關 [18]。大規模 isoniazid 用於治療潛伏性感染的臨床追蹤顯示，在小心地使用之下，只有 0.1~0.15%的人有肝炎的發生，導致肝炎而死亡者約有 0.023%；會致死的主因，是已經出現肝炎臨床症狀但病人持續服藥所導致 [19]。臺灣隨著 1985 年新生兒全面施打 B 型肝炎，年輕的成人和幼童的 B 型肝炎帶原率已從 9.8%降至 0.7% [20]。在過去以九個月 isoniazid (以下簡稱 9H)為單一選擇處方的年代，累積不少珍貴的數據。本署於 2013 年至 2015 年執行之研究發現，在 28,352 位進行 LTBI 治療的病人，共有 501 筆不良反應，肝炎及符合美國胸腔暨重症醫學會 (The American Thoracic Society, ATS) 標準的嚴重肝炎 (53%) 為最多導致永遠停藥的不良反應項目，而皮膚相關的癢或疹子為第二名 (12%)。年齡愈大，因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升(trend test, $p < 0.001$)；而肝炎($n=264$)

在 30 歲以上會有 3-5%的發生率，若為嚴重肝炎，則<10 歲的發生率為 1‰，20 歲達 1%，30 歲以上達 2-3%[21]，這個肝炎發生率高於歐美，嚴重肝炎在中高齡人口，仍然是一種威脅；且治療開始比率僅有 56%，超過 85 歲的更是只有 41% [4]。另外 9H 的處方時間較長，不少並人視為畏途，造成開始治療率偏低，18-29 歲僅有 65%，30-65 歲也只有 67%，且整體來說，有開始治療的病人，治療成功率僅能達到 83% [4]。然而 9H 處方的經驗，奠定了我國對於怎麼追蹤治療中的一般風險潛伏感染者，以及高危險群為確保安全，治療前治療中的監測項目，都已經敘明於結核病診治指引中 [11]。

速克伏的多國研究顯示[20]，在成人治療者，肝炎的發生率較九個月的 isoniazid 顯著地下降，但同時也注意到類流感症狀的副作用大幅上升 [22]，然而借鏡該研究大幅提升完治率的優點，且美國於 2011 年寫進治療指引，大規模推廣速克伏處方 [22]，故本署於 2016/4/1 起增加提供「速克伏」短程治療處方。臨床如何正確使用速克伏及如何監視副作用的產生和處理，本署已公佈相關指引供臨床醫師參考 [24]。參考臨床試驗及美國速克伏上市後監測項目，我國亦於 2017-2019 針對因副作用永久停藥之原因，進行新藥安全性分析及探討相關研究[25,26,27,28,29]。該研究結果顯示，在接受速克伏治療的 4726 人中，肝炎發生率低 (43/4726, 0.9%)，且與 9H 依照年齡分層後比較，符合 ATS 的嚴重肝炎定義的比例，在 35-49 歲, 50-64 歲及 65 歲以上，分別為 0.5% vs. 2.4%、0.9% vs. 3.4%、0.4% vs. 1.5%，速克伏顯著的低於 9H。最常見造成永久停藥的嚴重

不良反應為類流感症候群 (52/12452, 0.4%)，過敏(hypersensitivity)雖然發生率極低 (35/12452,0.3%)，但可能會導致暈厥造成後續的不良反應 (8/12452,0.06%)，故已完成速克伏用藥須知之修訂，提醒服藥民眾遇到急性過敏反應依注意事項，以及服藥後若有頭暈現象應該怎麼變換姿勢等警語。研究亦顯示，經由全國性藥物安全監測資料比對，跟速克伏相關的嚴重不良反應，由疾管署因為公衛目的所取得資料，並沒有遺漏，表示這個系統的警覺度是夠高的 [29]。2016 年起，凡是 isoniazid 抗藥的指標個案的接觸者，台灣開始提供 4R 處方的建議。美國和歐洲都推薦 4R 處方，4R 相關的肝炎很少，較 9H 來得低，副作用少且治療期短，唯一的缺點是藥物藥物之間的交互作用，與速克伏有類似的缺點[33]。但過去 4R 處方在台灣在研究中[31,32]，由於諮詢委員會擔心潛伏感染治療下，抗藥性產生的問題，一直沒有成為推薦的處方。由於速克伏在高齡人口仍然有較不能容忍的副作用，故希望透過分析 4R 的藥物副作用分析，了解是否值得推廣此一處方給其他非抗藥性指標的接觸者。此外，4R 處方鮮少與 3HP 比較，我們也希望了解副作用發生的型態是否不同。

傳統上與結核病發病相關的疾病，分成免疫相關或者解剖組織結構相關，前者包括了愛滋病感染[33]或先天的免疫不全、使用免疫抑制劑 (例如癌症等需要化療的藥物) [38]以及其他因為治療風濕免疫疾病[35]，需要長期使用類固醇或其他生物製劑(TNF-alpha blocker 等) 去壓制 T 細胞的免疫；後者則是胃切除、塵肺症、慢性腎病[36]等病人。過去對於糖尿病與結核病的研究告訴我們，糖尿

病可能會增加結核病的發作達 3 倍[37]，台灣本土的健保資料庫評估風險為 1.31 (1.23–1.39)，略低於國外的系統性分析 [38]。糖尿病與潛伏結核感染的關係，常常是無法有統計上的顯著，在一篇系統性分析研究顯示，12 個斷代研究提供了糖尿病也許會增加潛伏結核感染的可能 (pooled OR, 1.18; 95% CI, 1.06–1.30) [39]，值得更多的研究來佐證這個發現。台灣在 2015 年的李醫師研究報告，針對 2005-2012 年未接受潛伏結核感染治療的接觸者 (雖然中位數年齡是 35 歲相對年輕)，經過健保資料庫勾稽，提供寶貴的共病資料 [40]。接觸者合併潛在性疾病最多的為：慢性阻塞性肺病 (6.4%)、合併糖尿病 (3.3%)、慢性腎臟疾病(3.2%)、其中有為慢性腎衰竭合併透析治療 (<0.1%)。合併潛在疾病的接觸者結核病發生率以塵肺症最高(2420.66/100,000)，合併糖尿病、慢性腎臟疾病、透析治療者分別為 406.4, 487.6, 648.7/100,000 人。接觸者的結核病發病率隨暴露後時間增加而下降，但透析者並未觀察到這樣的趨勢。該研究指出，發病風險最高的是合併 HIV 感染 (aHR: 2.80, 1.66-4.74) 和塵肺症 (aHR: 3.20, 1.98-5.17) 之接觸者。然而該研究缺乏高齡人口，也沒有潛伏結核感染的診斷結果，故本研究希望透過 2016 之後的接觸者世代，透過健保資料勾稽以及多變項分析，能夠提供共病對於接觸者發病的影響，並且評估治療對於這群高危險族群的效益有多大？以及是否值得推廣到中傳染性指標個案的接觸者？

對於潛伏感染的治療，是否容易引起接受治療個案體內菌株的抗藥性，是國內外學者常討論的議題。雖然過去的研究顯示，isoniazid 潛伏感染治療並沒有

明顯地增加後續抗藥性結核病的風險 [41,42]，但都因為研究的樣本太少，資料收集不易，無法完全排除引起抗藥性的可能。活動性結核病發病的狀態下，估計結核菌對於 isoniazid 的抗藥性，約每 106 隻細菌，會自然選擇出抗藥性菌株，菌量越大，自然產生抗藥性的機會就會增加 [43]，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 [44]。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 [45]；但如果潛伏感染者已經有症狀或者症狀不明顯，臨床醫師沒有辨識出來，此時投予 isoniazid 潛伏感染治療，就有可能篩選出抗藥性菌株，治療失敗。目前可治療結核病的藥物不只 isoniazid 一種，一旦 isoniazid 抗藥，使用其他三種一線藥還是可以在六到九個月完成治療。即使在 HIV 及結核病高盛行率的南非，使用 isoniazid 的潛伏感染治療，也沒有增加社區的 isoniazid 抗藥盛行率 [46]。速克伏的部分，資料較少，前述多中心速克伏研究顯示，在 20 位有菌株可比對的結核病發病受試者中，兩株 isoniazid 抗藥菌株來自 isoniazid 組 (2/3745)，換算起來約 0.5/1000。一株 rifampin 抗藥菌株則來自於複方組 (1/3986)，治療過程有中斷情況。跟治療相關的抗藥性產生，在政策擴張的同時，是需要被監測的項目，故本計劃將擴大監測 4R，並將持續回饋監測的資料給臨床醫療端。

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

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

參、 材料與方法

3.1 研究設計

本研究分為三個部分，皆為世代追蹤研究：

1. 監測因指標個案 isoniazid 抗藥而接受 rifampin 為潛伏結核感染治療之個案，永久中斷治療原因與治療產生之副作用。
2. 完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染接觸者為研究對象，在調整提供潛伏結核感染介入與否的情況下，分析患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)的接觸者，追蹤滿至少一年發病率，是否有所不同。
3. 對於接受治療的潛伏結核感染者，於研究期間發病的個案，取得接觸者及原指標個案之菌株，確認是否為同一基因型別菌株及是否產生抗藥性。

3.2 資料收集

此計畫分為三個部分，接觸者世代追蹤的研究對象分別為：

1. 自 2016/4/1 起凡因指標個案 isoniazid 抗藥而接受 rifampin 為潛伏結核感染治療的個案，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用。
2. 自 2016/1/1 起到 2019/6/30，由中央傳染病追蹤管理中，在這段時間登記且確診個案的接觸者。
 - 患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)接受接觸者追蹤且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結

核感染個案之接觸者。

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

- 接觸者發病資料，發病病歷每年度分兩次收集，第一次收集時間為 4 月 (期中報告) 及第二次收集時間為 7 月 (期末報告) (本計畫預計執行二年)，世代之最後一名接受評估的接觸者，完成 12 個月追蹤 (期末報告)；若為 LTBI 治療者，於當年度期末報告應至少已經於停止治療追蹤 12 個月。
- 2020 年 (第一年) 4 月下載接觸者資料，對於培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。
- 2021 年 (第二年) 4 月下載接觸者資料，對於培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。另針對 2019 以後因政策而新增痰塗片陰性但培

養鑑定出結核桿菌指標個案之慢性病接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。

3. 自 2008/4/1 起到 2021/3/31，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記

- 其指標個案必須為 2008 年之後發病，並確診之具傳染性肺結核病患，銷案原因非排除之個案。
- 發病菌株取得：曾接受過潛伏結核感染治療，接觸者及其指標的菌株，儘可能取得，經實驗室確認基因型別 [47]及藥物敏感性測試結果 [48]。由於個案菌株超過兩年往往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。

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

者轉個案通報日期、確診日期、銷案原因與日期、痰塗片結果、痰培養結果、抗藥結果。利用衛生福利部衛生福利資料科學中心健保資料庫，疾管署研究人員親持加密之資料攜入後，勾稽 2003 至 2019 年全民健保處方及治療明細檔門急診(Health-01)、全民健保處方及治療明細檔住院(Health-02)、全民健保處方及治療醫令明細檔門急診(Health-04)、全民健保處方及治療醫令明細檔住院(Health-05)、全民健保承保檔(Health-07)、死因統計檔(Health-10)、評鑑等級檔(Health-11)，及癌症登記年報檔(Health-45)，以瞭解合併如：器官移植術後、慢性腎衰竭合併透析及糖尿病或各類型癌症等風險因子對潛伏結核感染治療過程中產生不良反應或結核病接觸者轉個案之影響。該中心之健保署資料也將以同一 Hash function 將身分證字號進行編碼，然後再將兩資料檔已編碼後之身分證字號進行連結，連結後將該編碼欄位及其他可識別之資料刪除或轉換。連結後的資料將只存於加值應用協作中心一台電腦。須由疾管署研究人員經身分核對及登記，且不得攜帶行動電話或任何儲存裝置始得進入該中心作業區進行分析。分析後不得攜出原始資料，僅以次級資料攜出，且不得攜出兩筆以下之資料。

5. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

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

於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。

- 若有必要前往醫院抄取病歷資料，則病歷應由專人至各醫院抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，皆發公文請醫院協助，紙本文件亦由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- 所得之明細資料只存於一台個人電腦中，該電腦需輸入密碼才能使用。
- 使用防毒軟體並時時更新防毒軟體與進行電腦掃毒。
- 存放個案資料的檔案夾皆進行加密處理。

3.3 分析方法

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

1. 針對潛伏結核感染治療之中斷原因及副作用分析，在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。
2. 針對接觸者發病之指標及接觸者，進行敘述性統計分析。針對潛伏結核感染者，依照其接受潛伏結核感染治療與否，追蹤發病率，進行 Poisson 分析；多變項分析則以 Cox regression analysis 來進行。使用的變項可依指標個案的人口學基本資料，接觸者依丙型干擾素釋放檢驗結果、年齡、是否加入潛伏性感染治療、是否完成潛伏性感染治療等進行分析。另外，因個別個案

追蹤時間的長短不一，會使用分層分析或者存活分析來處理。

3. 我們分成兩個部份來進行治療是否會增加抗藥性病人的增加，首先，族群中藥物抗藥性比例是否因為用藥進行 LTBI 治療而增加的推估，不能僅針對活動性結核病人培養菌株的抗藥性比例進行比較。族群中抗藥性比例推估方式，參考美國 CDC 作法依照有進行抗藥性測試所見的抗藥比例[46]，來回推那些沒有進行抗藥性測試，但是有菌株的族群中的抗藥性個案分子，再依族群母數計算，族群中推估之抗藥比例。由於接觸者是否治療，會因為指標是否有 INH 抗藥，而停止或甚至不開始 LTBI 治療，故分析時，若接觸者之指標病人曾有 INH 抗藥註記，則不納入比較。此外，接觸者進行潛伏感染治療後發病，將使用基因分型(含 spoligotyping 及 MIRU-VNTR)來分析接觸者及其指標個案的菌株，是否為同一基因型，若確定為同一基因型，則就藥物敏感性測試結果分析 isoniazid 或 rifampin 抗藥的比例。

3.4 樣本數估計

1. 永久中斷的原因和治療產生的副作用：觀察性敘述性研究，故無樣本數估計的需要。
2. 若以 95%信賴區間及 80%檢定效力，無慢性共病者的暴露後年內結核病發病率為 1%，慢性共病組/無慢性共病組比例為 15：85 (參考李品慧醫師等人的研究，30 歲以上接觸者有共病者佔總接觸者 15%) [40]，假設共病

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

3. 在研究期間(2008/4/1 起到 2021/3/31)·估計約 67,000 位曝露過預防性投藥或接受治療·但再變成病人的發生數甚少·依照上述文獻·治療失敗約 10-30%·發病率因為治療由 1%下降到 0.1-0.3%·約有 67-201 位曝露過預防性投藥或接受治療後·再變成病人的可能·截至 2018/12/31 為止·觀察到 181 位接受過治療後發病而成為病人·121 組指標與接觸者皆有菌株·104 組調回。2020 年起·依照以下規則進行收集：

- 開始執行 LTBI 治療 (2008/4/1 至今) 之歷年菌株·經檢視符合 LTBI 治療後發病者·若對應之指標個案菌株·兩者均存在者·全數調回分析。
- 完成潛伏結核感染療程後發病之菌株配對·是此研究之關鍵對象·為達

到有效樣本，本計畫未來會陸續盡可能收載關鍵對象之所有發生的檢體。

3.5 分析重點

1. 監測 rifampin 副作用

接受 rifampin 為潛伏結核感染治療之個案，永久中斷治療原因與治療產生之副作用。

2. 有無接受潛伏感染治療之十二個月預後

本計畫所稱之 12 個月預後，係以確診結核病且培養鑑定出結核桿菌指標個案之患有慢性病(糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者)接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性，完整接受治療潛伏性感染治療之個案，與完全未接受過治療者進行比較，評估治療有效性。

3. 曝露過預防性投藥或接受治療後產生之抗藥性菌株

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

肆、結果

4.1 目標一 不良反應監測與比較

我們在 2021/3/31 下載 2016/4/1 至 2020/12/31 開始接受潛伏結核感染治療的 45,299 位潛伏結核感染者(政策對象)進行不良反應的監測的分析，治療結果追蹤到 2021 年 9 月份，唯因使用 INH 處方(9H)，治療結果追蹤時間所需較長，因此 9H 僅下載至 2020/9/30 開始治療者。

在 45,299 位清楚知道接受潛伏結核感染治療項目的個案中，26,242 位(57.9%)使用 3HP，15,638 位(34.5%)使用 isoniazid (9H)，116 位(0.3%)使用 1HP，962 位(2.1%)使用 3HR，40 位(0.1%)使用 Fluoroquinolone。而指標個案菌株為 isoniazid 抗藥的接觸者，無法使用含有 isoniazid 成分的 3HP 與 9H 處方，依政策使用 4 個月 rifampin(4R) 共 2301 人 (2020 年 4 月以後，國家政策才開放 4R 成為第一線處方，不限於指標個案菌株為 isoniazid 抗藥的接觸者使用)。

表 1-1 顯示接受三種主要處方(3HP、4R 及 9H)治療的 44181 位接觸者中，性別對於處方的選擇沒有達統計顯著差異 ($P=0.059$, Chi-square test)；3HP 與 4R 成功完成治療的比例高出 9H 許多(87.2% vs. 86.9% vs.80.5%， $P<0.001$)。將各年齡層使用 3HP、4R 或 9H 處方的比例繪於圖 1-1，以 2016-2019 之圖 1-1A 顯示，4R 在各年齡層的比例皆相近 (4-6%不等)，而 9H 則為老年與兒童使

用超過 50%，12-74 歲族群以 3HP 使用為主。再看 2020 年之後之圖 1-1B 顯示，由於政策上鬆綁，4R 在 12-64 歲族群的使用上升到 9-14% 的比例不等，連 75-84 歲都有 11.9% 的使用率。而 3HP 在各年齡層的使用都下降，65-74 歲甚至下降到 43%，比 9H 還低 (46%)，主要的原因推測是 3HP 處方中的 rifapentine，2020 年初因 COVID-19 疫情在義大利太嚴重以至於影響生產，台灣因此有延遲到貨的狀況，導致各年齡層所佔比例，均較 2019 年底來得佔比略減。

表 1-1. 接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用 3HP、4R、9H 處方進行接觸者本身年齡等特質的分析 (N=44181 人)

	總數		3HP		4R		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
全部	44181		26242	59.4	2301	5.2	15638	35.4	
性別									0.059
男	21766	49.3	13065	49.8	1077	46.8	7624	48.8	
女	22415	50.7	13177	50.2	1224	53.2	8014	51.2	
年齡分層									<0.001
<2歲	1281	2.9	3	0.0	39	1.7	1239	7.9	
2-11歲	3062	6.9	452	1.7	106	4.6	2504	16.0	
12-17歲	1025	2.3	600	2.3	45	2.0	380	2.4	
18-29歲	3957	9.0	2972	11.3	250	10.9	735	4.7	
30-39歲	4927	11.2	3635	13.9	277	12.0	1015	6.5	
40-49歲	6244	14.1	4625	17.6	323	14.0	1296	8.3	
50-64歲	12938	29.3	8917	34.0	654	28.4	3367	21.5	
65-74歲	5394	12.2	2977	11.3	311	13.5	2106	13.5	
75-84歲	3583	8.1	1493	5.7	207	9.0	1883	12.0	
85歲以上	1770	4.0	568	2.2	89	3.9	1113	7.1	
銷案原因									<0.001
完成治療	37462	84.8	22874	87.2	1999	86.9	12589	80.5	
中斷治療	6145	13.9	3237	12.3	286	12.4	2622	16.8	
治療中死亡	496	1.1	87	0.3	16	0.7	393	2.5	
轉出	76	0.2	43	0.2	0	0.0	33	0.2	
未銷案	2	0.0	1	0.0	0	0.0	1	0.0	

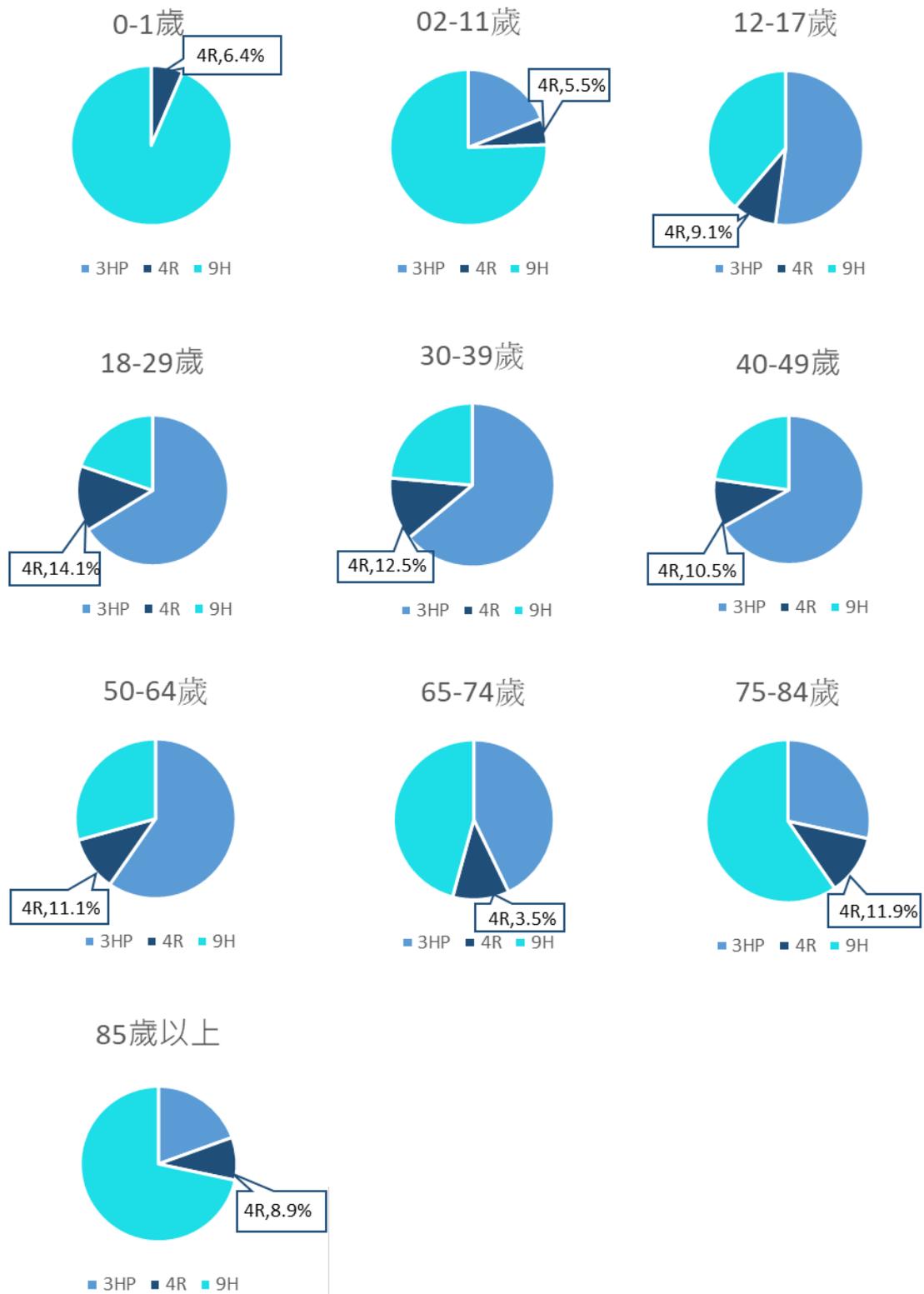
圖 1-1-A. 不同年齡層使用 3HP、9H、4R 的比例 (2016/4/1~2019/12/31 .

N=35,487 人)



圖 1-1-B 2020/1/1~2021/9/30 不同年齡層使用 3HP、4R、9H 的比例

(N=11,404 人)



我們利用前述的 44,181 位接受潛伏結核感染治療的 44,181 位感染者 (表 1-2) , 做治療永久中斷原因的比較 (因為 9H 服藥時間比較長 , 我們只取用 15,638 位在 2020/9/30 以前登記為潛伏結核感染治療之 9H 使用者來做比較 , 則比較結果較為公平) 。整體來說 , 接受 4R 治療的潛伏感染者有 181 位因不良反應永久中斷治療 , 相較之下 , 接受 3HP 治療的潛伏感染者有 2,095 位因為不良反應而永久中斷治療 [7.9% (181/2301) vs.8.0% (2095/26242) , P=0.837, Chi-square test] 沒有統計差異 ; 相較於接受 9H 治療的潛伏感染者有 1,211 位因為不良反應而永久中斷治療 [7.9% (181/2301) vs. 7.7% (1211/15638) , P=0.838, Chi-square test] , 亦沒有統計差異 。而 4R 治療的病人因任何理由永久停藥的風險與 3HP 治療相比 , 亦沒有統計顯著差異 [13% (302/2301) vs. 12.8%(3363/26242), P=0.1809 , Chi-square test] 沒有統計差異 ; 但相較於接受 9H 治療的潛伏感染者有 3,051 位因任何理由永久停藥 [13% (302/2301) vs. 20% (3051/15638) , P<0.001, Chi-square test] , 有顯著統計差異 。由此可知 , 當 4R 使用逐漸推廣到一般接觸者後 , 不限於指標個案為 INH 抗藥的接觸者後 , 過去較 3HP 因不良反應永久中斷治療或因任何理由永久停藥的風險低的優勢就消失了 。雖然 4R 與 9H 因不良反應中斷停藥沒有差異 , 但 4R 比 9H 因任何理由永久停藥的風險還是顯著的低了些 。經年齡分層分析後 (圖 1-3) , 治療成功率的方向性仍然沒有改變 , 除了在 50-64 歲 , 4R 略勝 3HP 一籌 , 但到了 65 歲以上反而 3HP 有較高的完成率 。而

9H 在 12-19 歲以及 65 歲以上是旗鼓相當的。

表 1-2 所有曾經潛伏結核感染治療但永久中斷的原因整理，依照其使用 3HP、

4R、9H 處方來進行中斷原因的比較

	總數	3HP		4R		9H	
	n(%)	n(%)	比率 n/26242(%)	(%)	比率 n/2301(%)	n(%)	比率 n/15638(%)
總數	44181	26242		2301		15638	
中斷原因	6716(100)	3363(100)		302(100)		3051(100)	
指標個案排除診斷停止治療	21(0.3)	2(0.1)	0.0	0(0.0)	0.0	19(0.6)	0.1
指標個案抗藥停止治療	283(4.2)	121(3.6)	0.5	11(3.6)	0.5	151(4.9)	1.0
指標個案無細菌學證據	89(1.3)	23(0.7)	0.1	0(0.0)	0.0	66(2.2)	0.4
接觸者確診	76(1.1)	32(1.0)	0.1	5(1.7)	0.2	39(1.3)	0.2
副作用	3487(51.9)	2095(62.3)	8.0	181(59.9)	7.9	1211(39.7)	7.7
拒絕	1405(20.9)	662(19.7)	2.5	62(20.5)	2.7	681(22.3)	4.4
其他	669(10.0)	298(8.9)	1.1	25(8.3)	1.1	346(11.3)	2.2
失落	40(0.6)	19(0.6)	0.1	4(1.3)	0.2	17(0.6)	0.1
TT陰性開始治療	145(2.2)	3(0.1)	0.0	0(0.0)	0.0	142(4.7)	0.9
治療中死亡	442(6.6)	77(2.3)	0.3	14(4.6)	0.6	351(11.5)	2.2
轉出	59(0.9)	31(0.9)	0.1	0(0.0)	0.0	28(0.9)	0.2

表 1- 3 3HP 與 9H 分年齡層完治率與 4R 使用者的比較

各處方 完成治療率	3HP處方				9H處方				4R處方		
	完成治療	Total	%	*p(4R)	完成治療	Total	%	*p(4R)	完成治療	Total	%
00-11歲	433	455	95.2%	0.14	3274	3743	87.5%	<0.001	142	145	97.9%
12-19歲	907	952	95.3%	0.23	437	475	92.0%	0.95	71	77	92.2%
20-34歲	3838	4199	91.4%	0.89	887	1076	82.4%	<0.001	300	329	91.2%
35-49歲	5853	6681	87.6%	0.63	1508	1875	80.4%	<0.001	432	489	88.3%
50-64歲	7708	8917	86.4%	0.04	2700	3367	80.2%	<0.001	584	654	89.3%
65歲以上	4135	5038	82.1%	0.01	3783	5102	74.1%	0.079	470	607	77.4%

*p-value : chi-square test

在 2020 年期末報告中，我們針對 2016/4/1 至 2019/12/31 期間，指標個案為 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之接觸者進行潛伏結核感染治療的分析，由於此類接觸者僅建議選用 4 個月 rifampin，依此原則來了解台灣接觸者選用 LTBI 處方的接受度及偏移性。由表 1-4 可知，3022 位指標 isoniazid 抗藥的接觸者中，僅有 1799 位 (59.5%)接觸者接受 4R 潛伏結核感染治療。若對照開始

4R 治療者與未治療者，65 歲以下開始治療者，較 65 歲及以上開始治療的比率，顯著較高[66.9% (1397/2087) vs. 55.8% (402/720), $P < 0.001$, Chi-square test]。指標藥敏檢測結果出來前，已開始使用 3HP 或 9H 開始治療，其中拒絕或停止治療者服用 3HP 有 60 人(因為抗藥停止 41 人、副作用 9 人、拒絕 5 人，其他 5 人)，服用 9H 有 44 人(因為抗藥停止 29 人、副作用 10 人、拒絕 2 人、其他 3 人)，另外則分別有 77 人 (3HP)，33 人 (9H)即使指標有抗藥問題，依然完治。2021 年 4 月底，疾管署針對 INH 抗藥沒有接受 4R 治療 (若接受 3HP/9H 就算了)，要求縣市衛生局盤點後提供治療，但因為遇到 COVID-19 疫情，2021/9/30 再追蹤，原來沒有治療的 1008 人依然沒有接受治療，業務單位將持續觀察 2021 下半年之後新診斷的，指標個案為 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之接觸者，進行潛伏結核感染治療 4R 的使用情形。

表 1- 4 指標個案 isoniazid 抗藥且 rifampin 敏感之接觸者，依照其使用

3HP、4R、9H 處方或無治療者進行接觸者本身年齡等特質的分析

	總數		3HP		4R		9H		no LTBI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
總數	3022	100	137	4.5	1799	59.5	78	2.6	1008	33.4
性別										
男	1428	47.3	61	44.5	945	52.5	30	38.5	483	47.9
女	1594	52.7	76	55.5	854	47.5	48	61.5	525	52.1
年齡分層										
00-01歲	58	1.9	0	0.0	58	3.2	0	0.0	0	0
02-11歲	122	4.0	1	0.7	108	6.0	1	1.3	12	1.2
12-17歲	83	2.7	3	2.2	55	3.1	4	5.1	21	2.1
18-29歲	325	10.8	15	10.9	195	10.8	6	7.7	109	10.8
30-39歲	372	12.3	29	21.2	214	11.9	11	14.1	118	11.7
40-49歲	416	13.8	18	13.1	248	13.8	4	5.1	146	14.5
50-64歲	870	28.8	44	32.1	519	28.8	23	29.5	284	28.2
65-74歲	393	13.0	20	14.6	214	11.9	13	16.7	146	14.5
75-84歲	249	8.2	5	3.6	125	6.9	9	0.0	110	10.9
85歲以上	134	4.4	2	1.5	63	3.5	7	9.0	62	6.2
銷案原因										
完成治療	1699	56.2	77	56.2	1589	88.3	33	42.3	0	0
中斷治療	308	10.2	60	43.8	204	11.3	44	56.4	0	0
治療中死亡	7	0.2	0	0.0	6	0.3	1	1.3	0	0
未銷案	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0

觀察不良反應造成永久停藥的危險因子(如表 1-5)，追蹤到 2020/9/30，透過多變相分析顯示，年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，性別與是否為山地鄉住民的因子影響不顯著。透過勾稽健保資料庫，分析接觸者本身的共病情況，可以發現自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF alpha blocker、慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，皆較無上述共病之接觸者，有更高的風險發生不良反應。糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，其實也有更高風險發生不良反應，但沒有達到統計顯著。

表 1-5 使用 4R 之潛伏結核感染接觸者發生不良反應而造成永久中斷的危險因子。資料來源：

衛生福利資料科學中心

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

經過都治紀錄和個管紀錄審閱，使用 4R 產生不良反應而導致永久停藥的有 205 人 (從拒絕和其他等永久中斷項目中找出，佔整體服用 4R 的 8.9%，同樣的病歷審查結果 3HP 為 10.1%)，其中有 56 人同時被我們在嚴重不良事件收案並調閱病例(最後有 7 件與 4R 相關的確定嚴重不良反應)。常見因 4R 治療產生永久停藥的不良反應，以皮疹/癢(27.8%)、嘔吐(21.0%)、頭暈(16.6%)、噁心(16.1%)較為常見 (表 1-6)。對照前期研究 (速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估，106 年-108 年)，3HP 常見不良反應以發燒(37%)、皮疹/癢(23%)、頭暈(22%)為大宗，9H 以肝炎(56%)、皮疹/癢(20%)、疲勞(11%)、食慾不振(9%)等不良反應較為常見。使用 4R 的接觸者，有肝炎症狀描述的共有 26 人，發生比率 1.1% (26/2,301)，GPT 正常值 3 倍以上肝炎共 17 人(發生比率 0.7%)，與 3HP 肝炎發生比率無顯著差異 (0.98% · 96/9822， $P=0.284$, Chi-square test)，且低於 9H 肝炎發生比率 (4.55% · 239/5253， $P<0.001$, Chi-square test)。5 倍以上肝炎 10 人(4.9%)，發生比率 0.43% (10/2301) 與 3HP 肝炎發生比率無顯著差異 (0.4% · 43/9822 · $P=0.983$, Chi-square test)，低於 9H 肝炎發生比率 (2.4% · 128/5253 · $P<0.001$, Chi-square test)。另外利用前期研究 (速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估，106 年-108 年) LTBI 開始治療時間為 2016/4~2018/6 的 3HP/9H 接觸者，與 4R (LTBI 治療開始時間為 2016/4 至 2020 年底)，GPT 正常值 5 倍

以上肝炎的比較，呈現於表 1-6，可知在 20 歲以上有足夠樣本數時，3HP 與 4R 肝炎的發生率相當，都比 9H 來得低。

表 1-6 潛伏結核感染接觸者接受 4R 治療，因不良反應導致永久停藥的各種不良反應發生比率(未排除不應治療者)

4R	n(%)	比率(%)n/2301
永久停藥的症狀	N=205	N=2301
皮疹/癢	57(27.8)	2.5
嘔吐	43(21.0)	1.9
頭暈	34(16.6)	1.5
噁心	33(16.1)	1.4
食慾不振	31(15.1)	1.3
疲勞	25(12.2)	1.1
頭痛	21(10.2)	0.9
全身無力	18(8.8)	0.8
肝炎	17(8.3)	1.1
發燒	11(5.4)	0.5
藥物交互握用	11(5.4)	0.5
皮膚變黃(黃疸)	11(5.4)	0.5
腹痛	9(4.4)	0.4
腹瀉	7(3.4)	0.3
肌肉痛	4(2.0)	0.2
失眠	4(2.0)	0.2
類流感	2(1.0)	0.1
血小板低下	1(0.5)	0.0
過敏	1(0.5)	0.0
暈厥	1(0.5)	0.0

共205人

註：此處肝炎定義為超過正常值上限3倍上升

表 1-7 處方 4R 分年齡層肝炎發生率與 3HP/9H 的比較。

各處方肝毒性發生率	3HP處方			p value (vs. 4R)	9H處方			p value (vs. 4R)	4R處方		
	肝毒性	Total	%		肝毒性	Total	%		肝毒性	Total	%
12-19歲	0	513	0.00%		0	287	0.00%		0	77	0.00%
20-34歲	4	1757	0.23%	0.297	12	661	1.82%	0.130	2	329	0.61%
35-49歲	14	2573	0.54%	0.324	24	983	2.44%	0.002	2	498	0.40%
50-64歲	21	3415	0.61%	0.633	51	1553	3.28%	0.000	3	654	0.46%
65歲以上	7	1483	0.47%	0.947	27	1579	1.71%	0.029	3	607	0.49%

1. LTBI開始治療時間2016/4~2018/6(3HP、9H)&2016/4~2020/12(4R)

2. 肝毒性定義：達 ATS guidelines 5x GPT

3. p-value：chi-square test

參考2008-2012世代12-19歲使用9H治療者肝毒性發生率為0.1-0.2%

當個案因不良反應而住院 (或急診留觀超過一日)，或死亡或暈厥時，定義為嚴重不良反應，參考美國速克伏不良反應相關研究的 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 給予評分，當分數大於 5 分時，定義為可能治療藥物有關之嚴重不良反應。在 2021/3/31 下載的 2020/12/31 以前開始治療的 4R 個案，截至 2021/09/30 為止，接受過 4R 的 2301 中，48 人符合上述之嚴重不良事件定義，其中 25 人死亡 (20 人死亡經病歷與死診研判與 4R 無關，3 人分別於安養中心與家中過世，未送醫，無相關病歷較難確認其相關性，2 人病歷雖來不及調閱但死診為尿路敗血症休克及敗血性休克併右足週邊血管動脈硬化併感染)，上述除病歷來不及調閱及死亡前無相關病歷難確認其相關性一共 5 人外，剩餘 20 人住院原因請見表 1-8。此外，一共有 23 人住院，除一位一般國民的病歷來不及調閱初判應為 4R 相關住院，其餘 22 位住院原因請見表 1-9。22 位住院的病人，「可能與 4R 相關的嚴重不良反應」為 8 人(寬估包含未完成病例調閱者)，發生比率為 0.3% (8/2301)，皆康復出院追蹤，目前均無長期後遺症。對照前期研究(速克伏全都治：副作用，介入成效及抗藥性產生評

估，106 年-108 年)。「可能與 3HP 相關的嚴重不良反應風險」為 120/13427 (0.89%)，兩者為達統計顯著差異 (P=0.004, Chi-square test)。

在 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 評分後「可能與 4R 的嚴重不良反應」為 7 人(除病歷來不及調閱)，其中 5 名女性，2 名男性，年齡最輕為 29 歲最長為 83 歲，皆發生在用藥的第一個月內，觀察至今，皆未能於出院後，重新使用藥物完成治療(表 1-10)。六十五歲及以上年齡的長者共 3 名(50%)，一位是 80 歲女性，有糖尿病、高血壓及失智病史，吃 RMP 之後，持續嘔吐，約一週後至急診發現低血鈉 (Na: 112.8) 及合併泌尿道感染情況，故住院一週內出院。83 歲女性，有糖尿病、高血壓病史，服藥約 10 天，因為頭暈在家中摔倒並致撕裂傷，沒有紀錄完全失去意識，做腦部斷層掃描有少量蜘蛛腦膜下出血，因此住院觀察。住院期間發現，個案近期常常跌倒，故加做脊椎核磁共振，診斷腰椎 L4 有壓力性骨折，狀況穩定後出院。65 歲女性，個案有糖尿病、高血壓、慢性腎臟病及心臟血管疾病，服藥第二天就抱怨視力模糊、腳痠痛及下肢水腫，第三天開始皮膚癢，三天後，抱怨胸悶，噁心/嘔吐，食慾不振，倦怠等類流感表現，故至醫院急診發現血壓偏高，198/127 mmHg，肝功能略升，GOT/GPT/T-bil: 67/53/1.3，胸痛方面的檢查包括心肌炎酵素等正常，心電圖也沒有缺血性心臟病的表現，血鈉偏低，個案自述停藥後症狀緩解。停藥四天後做心導管另外發現，個案的 LAD: 80% 狹窄 (in stent stenosis)，LCX 70-80%狹窄，穩定後出院。

另外 4 名年齡較輕的不良反應個案分別是，48 歲男性，病例無記載特殊病史，服藥 2 週左右，抱怨發燒、寒顫、骨頭痛等類流感症狀，故暫時停藥一週；一週後再試藥，個案皮疹癢、發燒、視力模糊，到急診發現血壓偏低(85/64 mmHg) 雖未達低血壓標準，但合併有白血球過高 (>30000) · Lactic acidosis, 肝功能尚可(GPT/T-bil: 59/1.7), 起初疑似休克併急性腎衰竭住院，但後來認為是急性過敏，大量補充輸液後，個案病情穩定於第二天出院返家。36 歲女性，服藥前的血球是正常的 (WBC 6310,Hb 13, Plt 279K) · 服藥滿一個月後斷續發燒數日，抽血發現 WBC 只剩 680, neutrophil 1.2%, Hb:11.8, Plt 279K · 個案還有皮膚癢起疹子的症狀。骨髓檢查顯示僅 hypo-cellular · 沒有因細菌病毒感染造成的變化，或者淋巴癌血癌的表現，且停藥後再抽血，WBC 1900, neutrophil 12% · 逐漸恢復狀況良好，故出院，疑似過敏造成的低嗜中性球血症。後續追蹤個案，並未再抽血驗白血球比例，較缺乏長期追蹤的資料。45 歲女性，原本有癲癇病史，使用 Tegretol, Clobazam, Dilantin 等藥物控制發作已逾 30 年，另外有糖尿病及高血壓，個案在服藥三週後，癲癇發作，當時血壓偏高沒有發燒，住院後影像學沒有腦部病灶變化，故調整抗癲癇藥物，雖然曾經再併用 RMP 達 5 天，但最終還是選擇中斷。29 歲男性移工，服藥一週內開始高燒不退，因為類流感/懷疑登革熱入院，血液檢查 eosinophilia: 2.5% · 雖然沒有休克等症狀，出院後又服藥立刻發燒，故停藥。

表 1- 8 使用 4R 期間依照計畫，死亡案例之 20 位 (不含 3 人無法確認其相關

性及 2 人病歷來不及調閱)之住院診斷列表

	嚴重不良反應-死亡	
	總計	RMP不相關 20
肺炎		3
死亡		2
心包膜炎		1
心肌梗塞		1
心臟衰竭		1
低血鈉症		1
尿路敗血症		2
尿路敗血症, 腦實質出血		1
尿路敗血症+肺炎併呼吸衰竭		5
肺炎併呼吸衰竭		3

表 1- 9 使用 4R 期間依照計畫，達到嚴重不良事件之 22 位出院診斷列表

嚴重不良反應	RMP相關		RMP無關
	總計	7	
			15
過敏		2	
低血鈉症		1	1
低嗜中性球發燒		1	
暈倒		1	
類流感		1	
癲癇症狀加劇		1	
心臟衰竭			2
急性精神症狀惡化			2
大水泡性類天泡瘡			1
泌尿道感染+冠心病			1
肺炎			1
肺炎+尿路敗血症			1
淋巴組織增生			1
腦血管破裂			1
頑固型高血壓			1
疑似肝炎			1
暫時性腦缺血發作			1
褥瘡			1

表 1-10 與 4R 相關的嚴重不良反應清單

案號	個案年齡	性別	Score	與4R有關	SAE發生(月)	住院診斷	停藥後是否恢復	是否繼續治療LTBI	完成LTBI
F0029	48	M	7	Y	1M	過敏	Y	interruption	N
F0070	65	F	5	Y	1M	類流感	Y	interruption	N
F0092	36	F	5	Y	1M	低嗜中性球發燒	unknown	interruption	N
F0185	83	F	7	Y	1M	暈倒	Y	interruption	N
F0205	45	F	5	Y	1M	癲癇症狀加劇	Y	interruption	N
F0209	80	F	10	Y	1M	低血鈉症	Y	interruption	N
F0276	29	M	11	Y	1M	過敏	Y	interruption	N

4.2 目標二 4R 治療後的發病率與發病風險

在比較潛伏結核感染治療是否對結核病接觸者有保護力時，為求治療完成至觀察日至少超過兩年，我們收集中、高風險結核病指標個案（所謂的高風險結核病個案係指痰塗片陽性且培養陽性且鑑定為結核分枝桿菌證據者/中風險係指痰塗片陰性但培養陽性且鑑定為結核分枝桿菌證據者）於 2016/1/1 至 2019/3/31 確診其 5 歲以上、IGRA 陽性接觸者共 24,361 人進行分析，其中有 21961 位接觸者的指標是高風險而 2400 位接觸者的指標是中風險。觀察至 2021/11/30，這群接觸者中，計有 18504 位(76.3%)開始治療: 12059(49.5%)以速克伏進行治療、5,618(23.1%)以 isoniazid 進行治療、883(3.6%)以 4R 進行治療、有 9 位、3 位和 14 位分別以 3HR、1HP 和 levofloxacin 進行治療、5,775 (23.7%)沒有進行治療。平均追蹤日為 1298 日(標準差 545 日)。成果將依年齡分層: 5-12 歲、13-29 歲、30-64 歲、65-79 歲、80 歲以上執行分析。

本計畫透過針對 LTBI 治療後轉個案之病人進行病歷調閱，將在開始 LTBI 治療前即有臨床症狀者獨立出來，避免干擾經 LTBI 治療後發病率的正確性。LTBI 治療前即已有影像或痰培養證據顯示已發病，或指標個案確診三個月內發病的接觸者，皆定義為治療前發病。整體發病人數為 346 人，粗發生率為 1.42%，但考慮到追蹤期程不同，以人年發生率表示則為 每人年 0.40%，目前 5-12 歲的接觸者有兩位發病(每人年 0.12%)，皆為未接受治療者。完成 LTBI 治療後的發生率為每人年 0.09%，各年齡層介在 0%-0.34%/人年之間不等，相較於未進行治

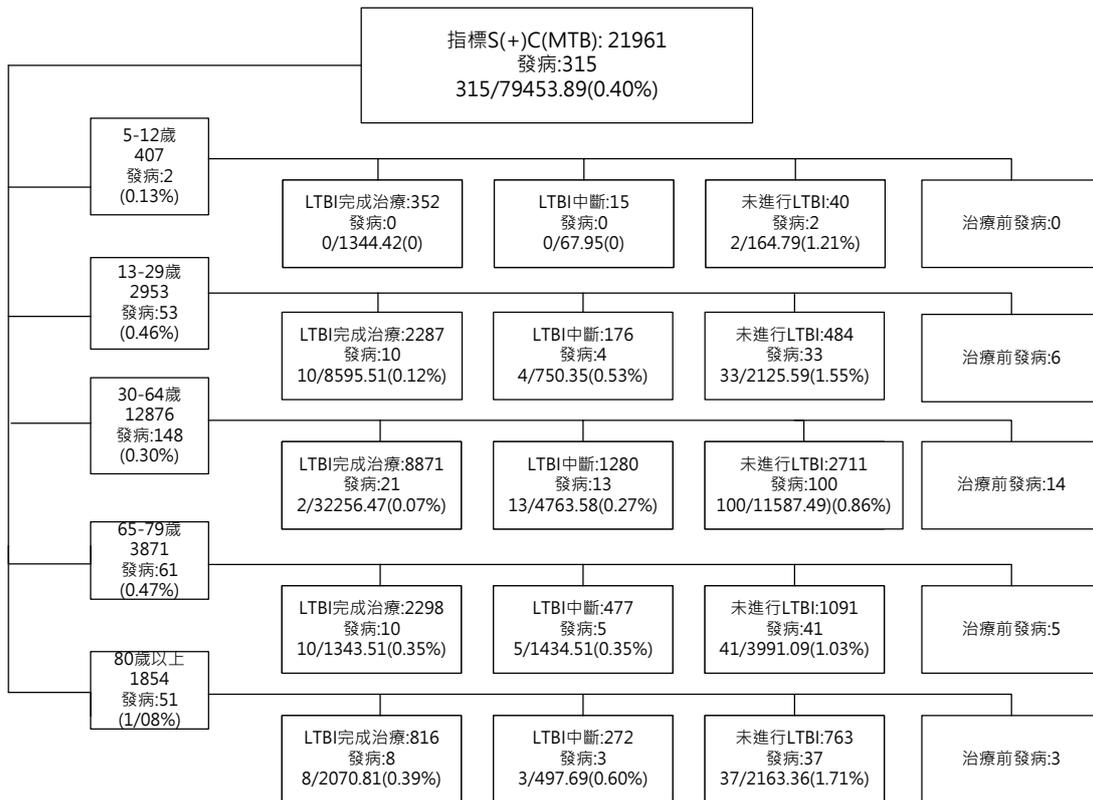
療者的發生率為每人年 1.05% (0.83%-1.85%/人年) 來得低。相較之下，IGRA 陰性接觸者相同的觀察時間 5-12 歲沒有人發病，13-29: 0.02%/人年, 30-64 歲 0.37% /人年, 65-79: 0.09%/人年, 80 歲及以上: 0.13%/人年)，則遠低於前述這 24,361 位 IGRA 陽性接觸者。圖 2-1 則將細菌學確診的中高傳染性指標，依照痰塗片是否陽性進行分層，由於約有 65.9%完整接受潛伏結核感染治療，整體塗片陽性 (A) 陰性 (B) 的分年齡層後的發生率分別為 0.40%(人年)與 0.46%(人年)。

表 2-1 針對這群有細菌學證據的中高風險指標和他們的接觸者，整理出流病上的特徵，男性指標較女性高出兩倍，越年長這個趨勢就越明顯，尤其是 65 歲以上的族群可以高到 2.5 倍，指標痰塗片陽性透過接檢，列在系統中的潛伏結核感染接觸者是塗片陰性指標的接觸者的 9 倍之多，13-64 歲的接觸者尤其是如此。從指標看接觸者的狀況來看，這些潛伏結核感染接觸有近 50%都是來自共同居住地家人或非家屬，室內的分享還是結核病傳播的大宗，居住地在山地鄉佔 5%，5-12 歲的潛伏結核感染接觸者有 10%來自山地鄉，越年長就越趨近於人口比例。若進行多變項 Cox proportional hazard method 進行潛伏感染接觸者的發病危險因子的分析 (表 2-2)，則指標越年輕、指標為男性、接觸者為男性、家戶內接觸、疾指標來自山地鄉，都與發病有正相關，而沒有接受 LTBI 處方治療則非常顯著的與發病相關，達到 10.7 (8.0-14.4)倍的風險。

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

及培養為 MTBC ; (B) 指標為痰塗片「陰性」及培養為 MTBC

(A)



(B)

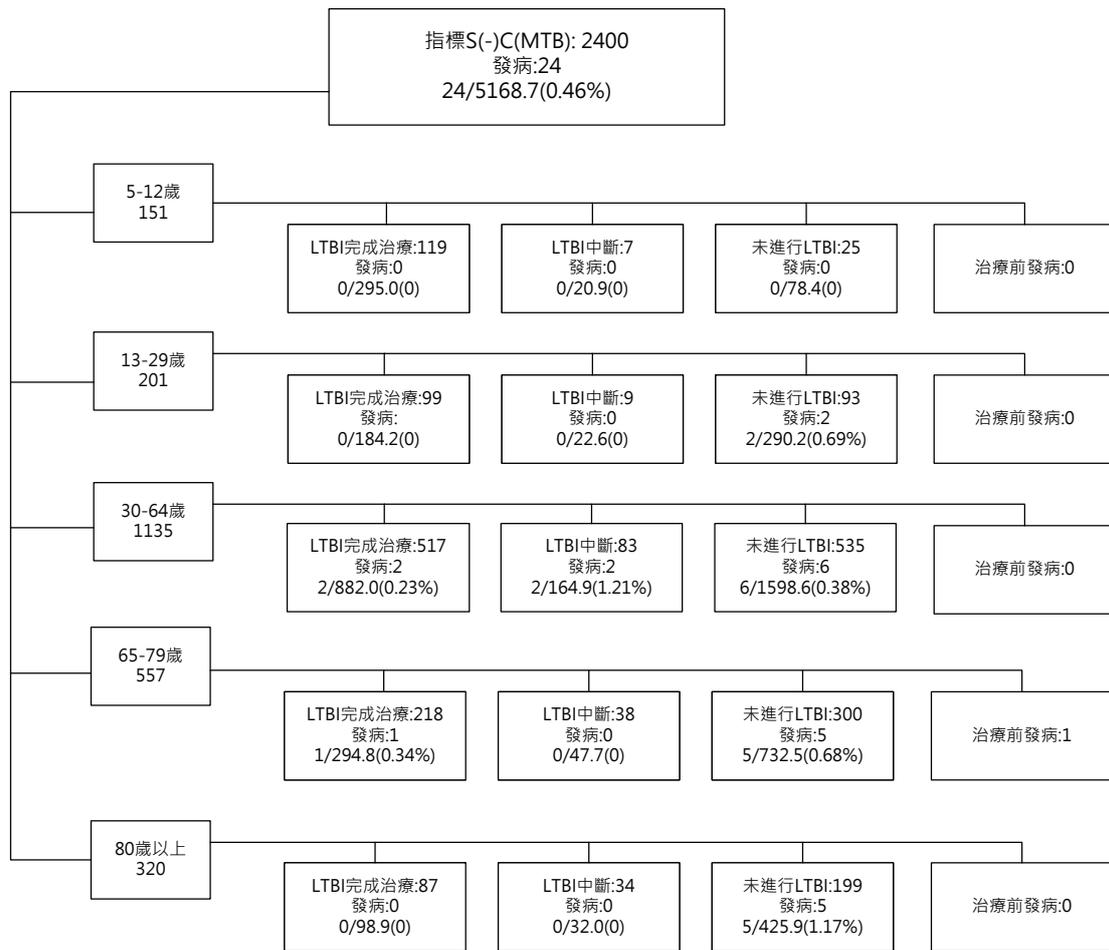


表 2-1 指標個案與接觸者依接觸者年齡分層之人口學變項描述性統計表

		接觸者年齡別											
		全部		(1)5-12		(2)13-29		(4)30-64		(7)65-79		(9)80以上	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		24361		559		3159		14028		4435		2180	
指標性別	男	16389	67.3%	370	66.2%	1908	60.4%	9387	66.9%	3189	71.9%	1535	70.4%
	女	7972	32.7%	189	33.8%	1251	39.6%	4641	33.1%	1246	28.1%	645	29.6%
指標痰塗片陽性	是	21961	90.1%	407	72.8%	2953	93.5%	12876	91.8%	3871	87.3%	1854	85.0%
	否	2400	9.9%	152	27.2%	206	6.5%	1152	8.2%	564	12.7%	326	15.0%
指標傳染性分類	s(+)/c(MTB)	21961	90.1%	407	72.8%	2953	93.5%	12876	91.8%	3871	87.3%	1854	85.0%
	s(-)/c(MTB)	2400	9.9%	152	27.2%	206	6.5%	1152	8.2%	564	12.7%	326	15.0%
接觸者關係別	人口密集機構	1795	7.4%	1	0.2%	21	0.7%	683	4.9%	525	11.8%	565	25.9%
	共同居住(非家屬)	4081	16.8%	16	2.9%	257	8.1%	1757	12.5%	1156	26.1%	895	41.1%
	共同居住(家屬)	7635	31.3%	404	72.3%	1020	32.3%	4348	31.0%	1446	32.6%	417	19.1%
	其他	5020	20.6%	98	17.5%	363	11.5%	3224	23.0%	1054	23.8%	281	12.9%
	航空器接觸者	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	學校接觸者	1041	4.3%	40	7.2%	747	23.6%	215	1.5%	33	0.7%	6	0.3%
	職場接觸者	4788	19.7%	0	0.0%	751	23.8%	3800	27.1%	221	5.0%	16	0.7%
高風險區域	山地鄉	1364	5.6%	56	10.0%	232	7.3%	842	6.0%	185	4.2%	49	2.2%
	非山地	22997	94.4%	503	90.0%	2927	92.7%	13186	94.0%	4250	95.8%	2131	97.8%
接觸者性別	男	16389	1.0%	370	66.2%	1908	60.4%	9387	66.9%	3189	71.9%	1535	70.4%
	女	6953	28.5%	181	32.4%	908	28.7%	4066	29.0%	1186	26.7%	612	28.1%
	不詳	1019	4.2%	8	1.4%	343	10.9%	575	4.1%	60	1.4%	33	1.5%

表 2-2 潛伏感染接觸者的發病危險因子多變項 Cox proportional hazard method 分析

發病危險因子	發病			Multivariate Cox proportion Hazard model			
	發病數	總人數	人年發生率(%)**	Adjusted HR	95% CI		
全部	346	24361	0.40				
指標年齡				0.991*	0.985	0.996	
接觸者年齡				1.005	0.999	1.012	
指標性別男性	是	265	16389	0.46	1.533*	1.19	1.975
	否	81	7972	0.28	1		
接觸者性別男性	是	203	11744	0.50	1.493*	1.203	1.851
	否	143	12617	0.31	1		
指標Smear陽性	是	315	21961	0.40	1.072*	0.739	1.556
	否	31	2400	0.43	1		
指標CXR有開洞	是	243	17809	0.39	0.925	0.726	1.179
	否	103	6552	0.43	1		
指標接觸者共同居住	是	216	11716	0.53	1.859*	1.488	2.322
	否	130	12645	0.28	1		
高風險區域 (山地鄉)	是	35	1364	0.70	1.935*	1.347	2.779
	否	311	22997	0.38	1		
未接受LTBI治療	是	293	8305	0.95	10.7*	7.958	14.385
	否	53	16056	0.09	1		
* P<0.001							
**因為已經有65.9%接受LTBI治療，請小心解讀此人年發生率							
本圖表因上項理由故未提供單變項分析以避免錯誤解讀							

考慮追蹤的時間差異下，使用存活分析針對 IGRA 陽性需要進行 LTBI 治療者，3HP 治療保護力於前期研究中已有比較，本計畫針對指標個案 INH 抗藥下，潛伏結核感染的接觸者，使用 4R 或不治療，來進行保護力的比較。以 Kaplan-Meier 估計發生率隨時間的改變(圖 2-2)，在追蹤 1 年後便已經有統計上的顯著差異(log rank test $p < 0.001$)，使用 Cox proportional hazard method 來估計保護力，847 位使用 4R 進行治療者對比於 680 位無治療者，4R 提供的保護力為 92.8% (69.4% - 98.3%) [0.08%/人年 vs. 0.93%/人年，HR: 0.072 (0.017, 0.306)]。對照前期研究(速克伏全都治：副作用，介入成效及抗藥性產生評估，106 年-108 年使用 3HP 進行治療者對比於無治療者發病比力保護力為 86%(77%-91%) [0.16% / 人年 vs. 1.08% / 人年，0.143(0.089,0.230)]。另外，我們也試著針對指標個案 RMP 抗藥下，使用 9H 或不治療者進行比較，觀察追蹤過程中 Kaplan-Meier 估計發生率的改變(圖 2-3)，因為前期兩條存活曲線有相互跨越的情況，故沒有統計上的顯著差異(log rank test $p = 0.197$)，這 150 位因為指標 RMP 抗藥，使用 9H 進行治療者對比於 78 位無治療者，治療組發病 2 人，沒有治療組發病僅 4 人，9H 提供的保護力為 71.2%，雖有治療優於未治療的趨勢，但信賴區間過大，不達統計顯著 [0.42%/人年 vs. 1.24%/人年，HR: 0.072 (0.052, 1.591)]。

圖 2-2 指標個案 INH 抗藥下，接觸者使用 4R 與不治療者的發病率比較，接觸者發病的

Kaplan-Meier 存活分析

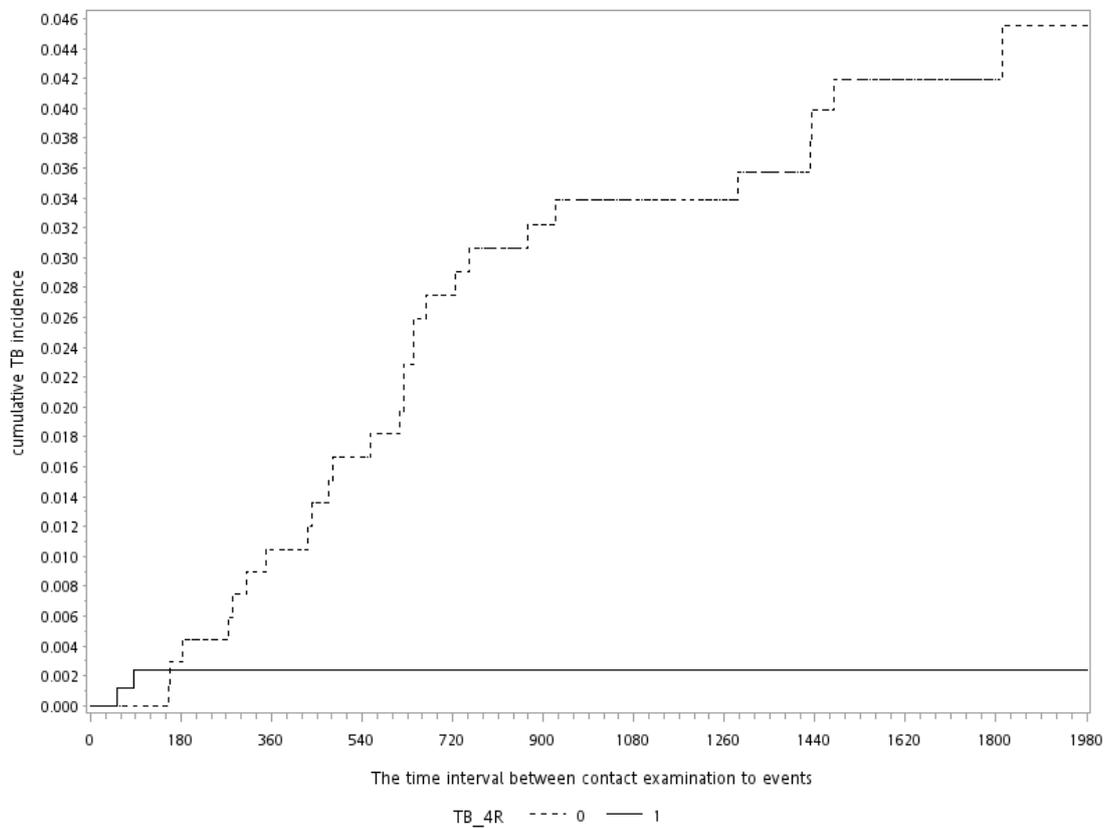
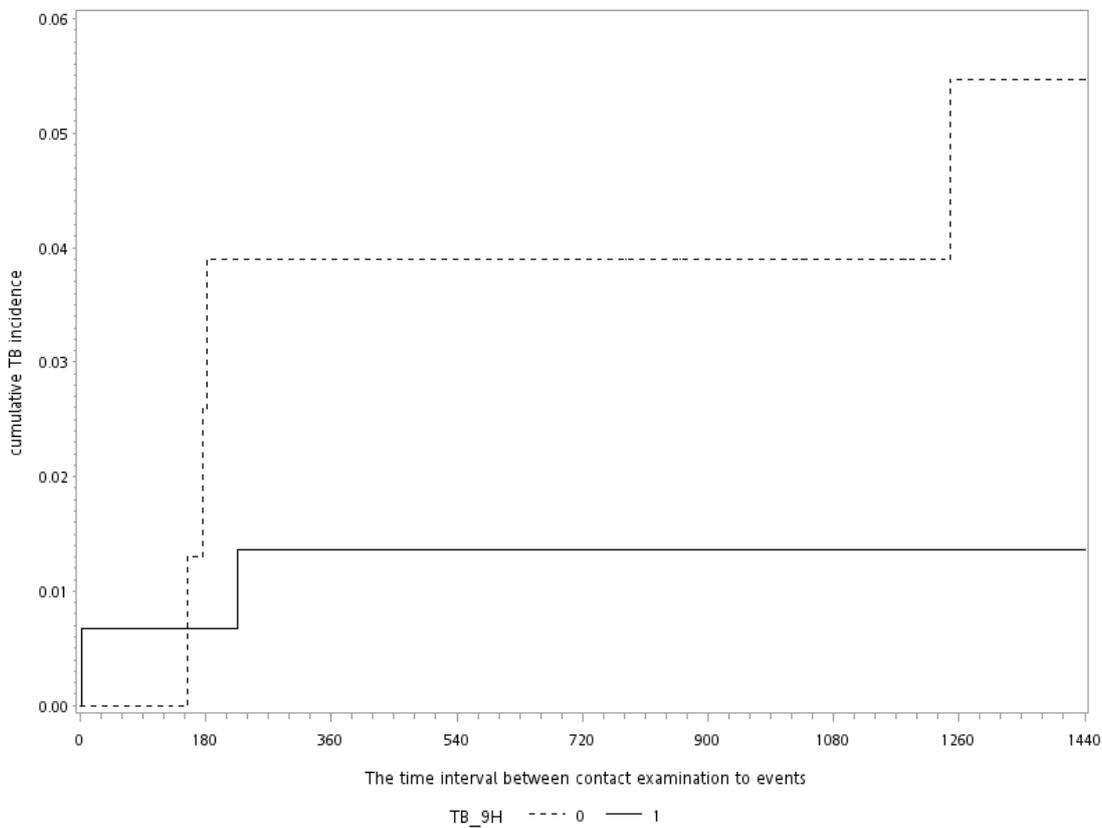


圖 2-3 指標個案 RMP 抗藥下，接觸者使用 9H 與不治療者的發病率比較，接觸者發病的

Kaplan-Meier 存活分析圖



4.3 目標三 潛伏結核感染治療產生抗藥個案監測

只要 2008/4/1-2020/12/31 曾經接受過 LTBI 治療且觀察到 2021/03/31，通報到系統確診的病人，且指標個案為細菌學確診個案，共 289 位納入菌株調閱的收案對象。原計畫收案至 2021/3/31 但因為 COVID-19 疫情，致 2020 仍有 13 名指標與發病接觸者的病歷資料，醫院來不及補齊將安排至 2022 計畫再做整理，發病相關資料可一次調閱完整較不打擾醫院。

整體而言，這 289 位個案，男:女 = 175:114，年齡層分布: <13 歲的個案為 51 人，13-17 歲為 33 人，18-29 歲為 43 人，30-64 歲為 94 人，65-79 歲為 43 人，80 歲以上為 25 人。接觸者轉個案與 LTBI 治療的時間關聯如下:126 位個案治療前發病 (43.6%)，13 位因故未完成治療之後發病 (4.5%)，45 位治療中發病 (15.6%)，105 位治療結束後發病 (36.3%)。有 26 位是單純肺外結核 (9.0%)，肺外的部位分別如下，淋巴結:10 (頸部:8 胸部中隔腔:2)，肋膜:5 皮膚:3，腦膜炎:2，關節:2，脊椎:1，睪丸:1，心包膜積水:1，小腸:1，培養陽性的共 13 位(50%)，其中 8 位有菌株可供比對(61.5%)，只有一位與原指標是菌株基因型能配對的。另外有 25 位合併有肺外結核的肺結核 (8.7%)，其餘 238 位為肺結核 (82.3%) (圖 3-1)。在 238 位肺結核個案中，高達 173 位有培養陽性的菌株 (72.7%)，其中 150 位有菌株可供比對(86.7%)，88 位與原指標是菌株基因型能配對成功(58.7%)。

圖 3-1-A

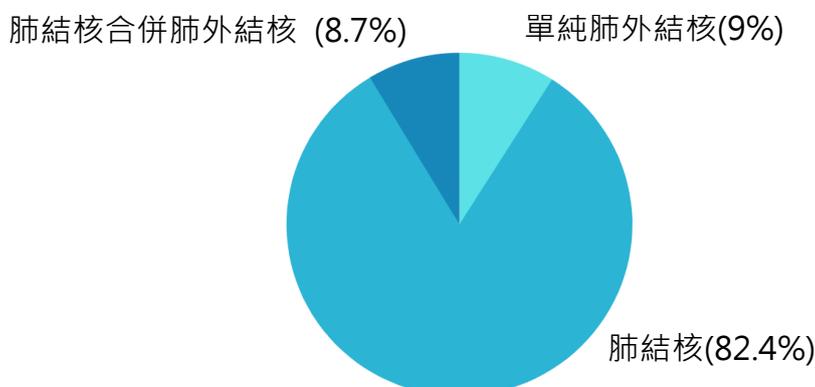
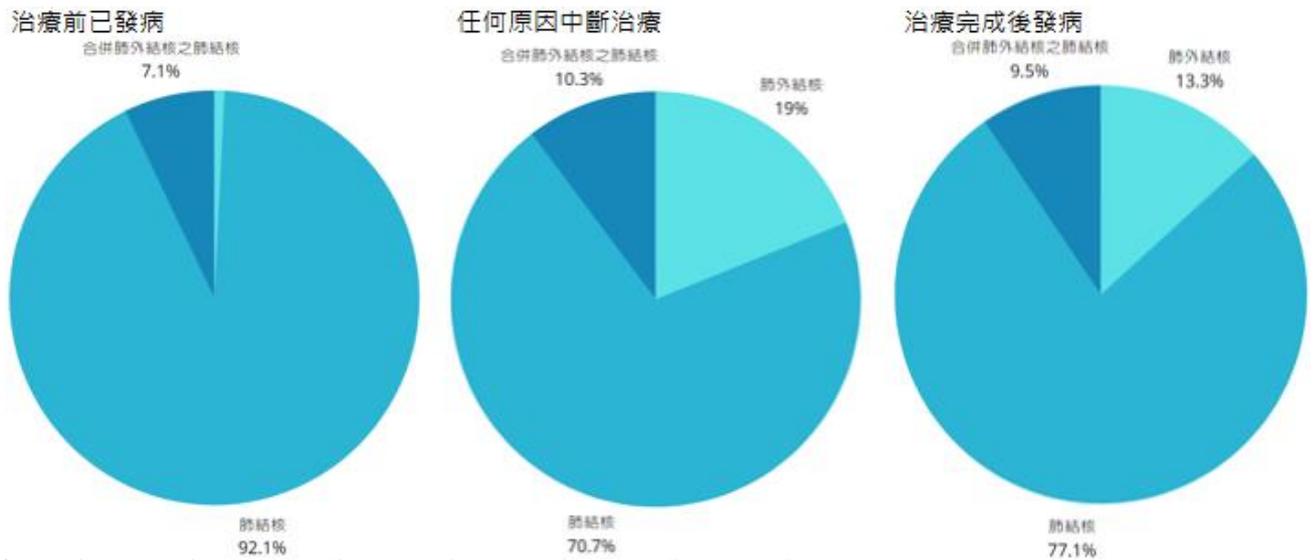


圖 3-1-B



就接觸者檢查的即時性而言，126 位治療前發病的接觸者，從指標確診到接觸者檢查 CXR 超過 30 天以上的有 35 人(27.8%)，且 LTBI 建檔日到開始治療日超過 14 天者有 92 位，超過 28 天的有 82 位(65.1%)，超過 90 天的有 40 位 (31.7%)；比起 LTBI 治療時尚未發病的 163 位接觸者，33 位從指標確診到接觸者檢查 CXR 超過 30 天以上 (20.2%)，且 LTBI 建檔日到開始治療日超過 14 天者有 106 位 (65.0%)，超過 28 天的有 94 位(57.7%)，超過 90 天的有 43 位 (26.4%)。LTBI 治療完成後才發病的 105 位接觸者，18 位從指標確診到接觸者檢查 CXR 超過 30 天以上 (28.6%)，且 LTBI 建檔日到開始治療日超過 14 天者有 69 位 (65.7%)，超過 28 天的有 63 位(60.0%)，超過 90 天的有 34 位 (32.4%)。統計上均未有顯著的差異，表示在台灣的接觸者檢查及 LTBI 評估與治療的情境下，接觸者只要有機會開始 LTBI 治療，發病的時間早晚，跟接觸者檢查時效或者 LTBI 介入的時效，沒有顯著的關係。

由於台灣在 2016 年已經開始使用 RMP 治療 INH 抗藥指標的接觸者，依文獻經過 LTBI 治療的族群，應進行族群 RMP 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。族群中抗藥性比例推估方式參考美國 CDC[38]，依照有進行抗藥性測試所見的抗藥比例，回推沒有進行抗藥性測試但是有菌株的族群中的抗藥個案分子，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 RMP 抗藥，而停止或不開始 RMP 治療 (在台灣可能會選擇用 INH 治療)，故分析時，若接觸者之指標為 RMP 抗藥 (或者 MDR)，則不納入比較，且若 LTBI 接觸者使用 INH 來治療，也將排除。目標族群為 2008/4/1 至 2020/12/30 指標確診，其接受過 4R 或 3HP 治療的 LTBI 接觸者，對照則利用同期間無 LTBI 治療的 LTBI 接觸者，結果顯示，治療 3HP/4R 族群 RMP 抗藥比例估計為每千人 0.08，沒治療者為每千人 0.4，但差異在統計上不顯著。請見表 3-1：

表 3-1. 2008/4-2020/12 指標確診之接觸者執行 LTBI 評估後，接受 4R 或者 3HP 治療與未接受治療，分年齡層抗藥性比較

	執行 LTBI 評估為 LTBI	發病率		發病且 MTBC (有培養陽性)	發病且有藥敏測試	發病且 RMP 抗藥	推估 RMP 抗藥人數		p_value			
		n	%				n	per 1000		n	per 1000	
有接受3HP/4R 治療 VS. 完全沒有接受過LTBI治療	n	%	n	%	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	p_value	
Total											0.104	
no LTBI treatment	23092		796	3.45	477	20.66	469	20.31	9	0.39	9	0.40
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	13347		53	0.40	38	2.85	37	2.77	1	0.07	1	0.08
Controlling for age											0.542	
0-12												
no LTBI treatment	2893		57	1.97	18	6.22	18	6.22	3	1.04	3	1.04
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	450		0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
13-17												
no LTBI treatment	1436		65	4.53	28	19.50	27	18.80	0	0.00	0	0.00
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	395		2	0.51	1	2.53	1	2.53	0	0.00	0	0.00
18-29												
no LTBI treatment	4654		169	3.63	81	17.40	79	16.97	3	0.64	3	0.66
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	1849		8	0.43	3	1.62	3	1.62	0	0.00	0	0.00
30-64												
no LTBI treatment	10220		291	2.85	185	18.10	182	17.81	1	0.10	1	0.10
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	8400		23	0.27	17	2.02	17	2.02	1	0.12	1	0.12
65-79												
no LTBI treatment	2244		117	5.21	82	36.54	81	36.10	0	0.00	0	0.00
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	1682		11	0.65	8	4.76	7	4.16	0	0.00	0	0.00
>=80												
no LTBI treatment	1645		97	5.90	83	50.46	82	49.85	2	1.22	2	1.23
Enter LTBI treatment (3HP/4R)	571		9	1.58	9	15.76	9	15.76	0	0.00	0	0.00

註解
1.推估RMP抗藥人數=培養陽性人數*培養陽性且有藥敏檢測比例*有藥敏檢測且RMP抗藥
2."per 1000"為個數/執行LTBI評估為LTBI個數*1000
3.分別使用Fisher exact and Cochrane Mantel-Haenszel method進行檢定

本次計畫的重要目標是 4R 和 3HP 治療後的抗藥產生，我們將這段時間經 4R 治療發病者有 5 位，其中 2 位是治療前就發病 (皆有細菌學確診，沒有增加 RMP 抗藥)，1 位是治療中發

病 (眼結核，沒有細菌學確診) · 2 位是副作用而中斷治療 (僅一位有細菌學確診，沒有增加 RMP 抗藥) · 尚未發現新增 RMP 抗藥。這段時間經 3HP 開始治療發病者有 54 位 · 其中 25 位是治療前就發病 (細菌學確診 21 位 · RMP 抗藥 0 位) · 0 位治療中發病 · 6 位是副作用而中斷治療 (細菌學確診 3 位 · RMP 抗藥 0 位) · 23 位為完治後發病 (細菌學確診 19 位 · RMP 抗藥 0 位)。由圖 3-2 可知 · 前述 289 名個案指標與接觸者的菌株取得、比對的情況 · 由於指標必須要細菌學確診才收案 · 88 組因接觸者沒有細菌學證據 · 憑病理或影像學確診 · 故共 201 對指標與接觸者均有細菌學確診 · 22 組因為指標發病已多年前 · 故菌株無法尋獲 · 4 組為接觸者的菌株無法尋獲 · 故兩者皆有細菌學有 176 組 · 蒐集成功率達 87.5%。

圖 3-2. 菌株取得、比對示意圖

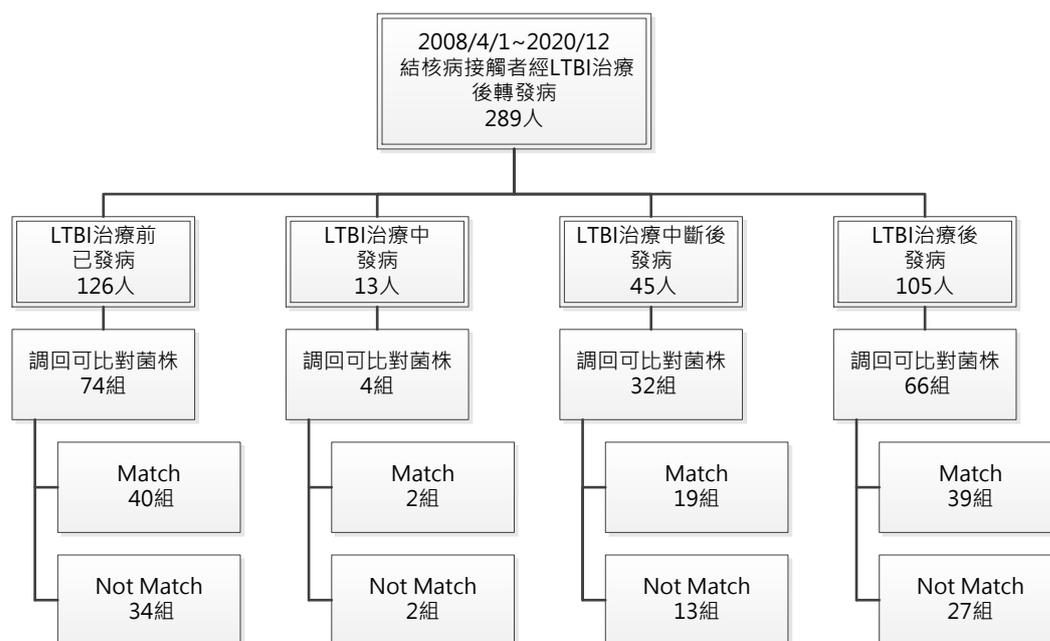


表 3-2 分年齡層分治療藥物不同時期(LTBI 治療前或 LTBI 治療中或中斷治療後發病或完成 LTBI

治療)發病之接觸者，菌株收案情形與抗藥狀況

	LTBI治療前發病		LTBI治療中斷後發病		LTBI治療中發病		LTBI治療後發病	
	n	%	n	%	n	%	n	%
總數	126	100%	45	100%	13	100%	105	100%
年齡	39(16-62)		36(14-58)		39(13-65)		42(18-65)	
女性	46	37%	20	44%	8	62%	40	38%
指標S+C+	105	83%	34	76%	10	77%	86	82%
指標INH抗藥	5	4%	9	20%	2	15%	2	2%
指標RMP抗藥	3	2%	2	4%	0	0%	2	2%
9H	99	79%	37	82%	12	92%	82	78%
3HP	25	20%	6	13%	0	0%	23	22%
4R	2	2%	2	4%	1	8%	0	0%
有菌株	82	65%	36	80%	5	38%	79	75%
有菌株且調回	74	90%	32	89%	4	80%	66	84%
菌株match	40	54%	19	59%	2	50%	39	59%
新增INH抗藥	3	8%	1	5%	1	50%	5	13%
新增RMP抗藥	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
菌株不match	34	46%	13	41%	2	50%	27	41%
新增INH抗藥	3	9%	3	23%	0	0%	8	30%
新增RMP抗藥	3	9%	0	0%	0	0%	1	4%

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

若依照表 3-2，依照指標與接觸者發病菌株 matched 的那一列可知，倘若治療前沒有發病，治療期間亦無發病跡象，若因為其他原因停藥沒有完成，有一位新增 INH 抗藥 (1/19, 5%)。但如果是治療完成後還發病，則產生 5 位 INH 抗藥病人，INH 抗藥性約為 13%(5/39)。但同樣是「治療完成後還發病」這個情況，在菌株不 matched 的那組 27 人之中，INH 新增的

抗藥達到 30%，在治療中斷後發病也達到 23%。顯見對發病的接觸者來說，尤其是完整治療後還發病，INH 的抗藥性一定要留意，也許不是從治療本身來的(因為菌株 matched 則抗藥比例 13%)，就是因為身上有抗藥性菌株，才會治好好而發病。所以接受過 LTBI 治療的發病者，偵測 INH 抗藥性應該是必要的。

這 176 對菌株成功蒐集回來的指標與接觸者，男:女 = 106:70，年齡層分布: <13 歲的個案為 26 人，13-17 歲為 14 人，18-29 歲為 24 人，30-64 歲為 60 人，65-79 歲為 30 人，80 歲以上為 22 人。接觸者轉個案與 LTBI 治療的時間關聯如下: 74 個案治療前發病 (42%)，32 位因故未完成治療之後發病(18%)，4 位治療中發病 (2%)，66 位治療結束後發病 (38%)，最常見的仍然還是在治療前已經發病。接觸者發病有菌株的比例在 LTBI 治療前已經發病，治療中斷發病，治療期間發病和治療完成後發病，分別為 74/126 [58.7%] vs 32/45 [71.1%] vs 4/13 [30.8%] vs 66/105 [62.9%]。

4R 使用者目前觀察到 5 名發病，有 3 組有菌株，其中有 2 名接觸者發病且菌株與指標 matched (No 262, No 321)，皆為指標 INH 抗藥故選擇 4R 但沒有產生新的抗藥: 一位個案服藥後全身無力、肚子悶痛、食慾不振，故永久停止治療，除此之外個案的肺部電腦斷層影像在追蹤中惡化，支氣管鏡洗出液於停藥後不到 3 個月確診。另一位則是開始接受 4R 之前就已經有病灶，4R 之前採的痰培養確診。4R 治療的世代樣本數尚小，有待後續觀察追蹤。

使用 3HP 處方後發病者共 54 位，其中有 3 位新增 INH 抗藥 (No 161、317 & 329)，另外 2 位則新增 RMP 抗藥 (No 95 & 235)，估計發生風險各為 $3/26242=0.0114\%$ ，

$2/26,242=0.0076\%$ ，上述五位個案菌株與其指標菌株比對皆無法 matched，故很難判斷新增抗藥為 LTBI 治療所致，還是暴露抗藥的其他指標所致；INH 抗藥的 3 位，其中一個個案因為治療造成過敏性休克而住院後驗痰培養為 *M. tuberculosis* 後確診，另外一位則是治療完成後兩年多之後才發病，第三位是接受治療的時候左上肺葉已經有輕微的發病，且兩側肋膜有輕微積水或增厚，再三年後左肺發病；RMP 抗藥的 2 位，其中一位是治療前已經有發病跡象，僅暴露 3HP 一個劑量，懷疑發病收住院再單獨暴露了 INH 一週，才發現真的發病，另外一位則是機構住民，為一呼吸器依賴個案，個案暴露非抗藥指標後接受 3HP，但完治後 2 年多發病發現 RMP 抗藥後無法完治死亡。但該菌株在 RRTB 和 MDRTB 菌株庫為 MIRU 同型 C00179，分別為兩株 RR-TB 與一株 MDRTB 菌株。

不論是治療與發病的前後時間點，透過菌株比對，接觸者發病與指標菌株配對相同為 100 人，佔兩者皆有菌株的 176 人的 56.8%。菌株比對 matched 表示指標個案的抗藥性可作為接觸者發病後抗藥性的基礎值，進行比較。其中 2 位接受 4R 治療的 LTBI 接觸者，0 位發病菌株有 RMP 抗藥，提供因為治療新產生 RMP 抗藥的估計，為 0%。同理，15 位 3HP 治療的 LTBI 接觸者，新增的 INH 與 RMP 抗藥皆為 0 位，表示治療新產生 INH/RMP 抗藥估計為 0%。若以 INH 治療且菌株 matched 的 83 組來看，治療前已發病，但暴露 INH 藥物，新產生 INH 抗藥為 3 人 (No22,130, 157) (3/32, 9.4%)，3 位在開始治療的時候皆有病灶但是開藥沒有察覺，僅一位完治後轉個案，另外兩位都是在治療期間確診因診斷 TB 而中斷 LTBI 治療；治療前沒有發病，治療期間亦無發病跡象，為其他原因停藥沒有完成，有一位新增 INH 抗藥 (No 125) (1/18, 5.5%)，該案在家戶和學校多次暴露，10 歲開始因為家戶

內父親暴露，TST 沒有陽轉停止預防性投藥，之後又暴露同學 TST 12mm 沒有完整治療，之後又再度暴露同學，但 TST 皆陰性故未開始治療，直到 16 歲發病，與其中一名同學菌株相同並產生 INH 抗藥。治療開始時未發病，但過程中發病為 2 組，其中有一組新增 INH 抗藥 (1/2，50%)。如果是治療完成後還發病，共有 31 組 matched，產生 5 位 INH 抗藥病人，抗藥性約為 16.1%(5/31)。

本世代追蹤期間接觸者發病為 MDRTB 共 3 名 (No.130, 227 & 258)，第一位為 RR-TB 的太太，接受 INH 治療前已經發病 (LUL nodules 但在鎖骨後面不容易察覺)，9H 結束治療時發現兩側上肺葉已經有 patches，細菌學確診且 matched，不過本來就被傳染 RR-TB，治療時已經有病灶，新產生 INH 抗藥也相當合理；另外兩位為為機構住民服用 9H 處方，與指標個案皆無法 matched，一位是治療前即發病個案，另外一名則為治療完成後，約 160 天發病。我們另將 4R 治療過的病人發病的菌株蒐集情況與病人狀況分別在表 3-3 和表 3-4 中作整理。

表 3-3 使用 4R 進行 LTBI 治療發病病人，菌株收案情形與抗藥狀況

	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株matched		新增INH抗藥		新增RMP抗藥		菌株不match		新增INH抗藥		新增RMP抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	5		3	60.0	3	100	2	66.7	0	0.0	0	0	1	33.3	0	0.0	0	0.0
接觸者在LTBI治療前即已發病	2	40.0	2	100.0	2	100	1	50.0	0	0.0	0	0	1	50.0	0	-	0	-
接觸者在LTBI中斷後發病	2	40.0	1	50.0	1	100	1	100.0	0	-	0	-	0	0.0	0	-	0	-
接觸者在LTBI治療中即已發病	1	20.0	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
接觸者在LTBI治療完成後發病	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

表 3-4 使用 4R 進行 LTBI 治療發病病人狀況

txgroup	case	gender	age at contact	接觸者檢查的即時性 (指標確診 - X光)	LTBI治療的即時性 (建檔-開始治療)	TB at the beginning of LTBI tx	culture approved	dx by CT only	available for test matched	matched	指標 INH 抗藥	指標 RMP 抗藥	接觸者 INH 抗藥	接觸者 RMP 抗藥	新增 INH 抗藥	新增 RMP 抗藥
治療前就已經是病人	262	F	55	12	76	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N
治療前就已經是病人	260	M	89	(49)	2	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N
治療中斷後來變成病人	265	F	53	0	44	N	N	N	N	-	Y	N	-	-	-	-
治療中斷後來變成病人	234	M	63	25	85	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N
治療過程中發病	263	F	26	21	36	N	N	N	N	-	N	N	-	-	-	-

4.4 討論

Rifampin (RMP)作用在阻止蛋白質的製造來毒殺結核分枝桿菌，它同時對於活躍分裂的細胞跟已經冬眠的細胞都有效，很適合拿來治療 LTBI。使用四個月的 RMP (4R)作為 LTBI 處方，國外文獻臨床耐受性和完成率相當好，在台灣也有兩個高品質小型的臨床試驗的研究提供國內使用參考[31, 32]。自 2016 年起，我國開始將 4R 處方開始用於 isoniazid 抗藥的指標之接觸者[49]，本研究在兩年期計畫中，有以下 3 個重要發現，一、3HP 與 4R 成功完成 LTBI 治療的比例，高出 9H 許多(87.2% vs. 86.9% vs.80.5%， $P < 0.001$)，且差異的來源不是不良反應，而是治療的期程較短；二、4R 治療的效益可提供保護力達 93%；三、單純因為 4R 治療引起的 RMP 抗藥性發生率極低，目前尚未偵測到。

2016 年起到 2020 年底，我們利用「依政策使用 4 個月 rifampin(4R) 共 2301 人」與同期 3HP 使用者做比較，原本第一年的報告顯示，4R 不論是在因不良反應而永久中斷治療已及任何理由永久停藥，都顯著地比 3HP 表現優異。但第二年的分析顯示，當政策對象開始推廣到「不限於指標個案菌株為 isoniazid 抗藥的接觸者」，不論是因為不良反應而永久中斷治療或者任何原因中斷治療，在兩種使用者沒有統計差異 (7.9% VS. 8.0%，13% VS. 12.8%)；但 9H 使用者則以高達 20%的「因為任何原因中斷治療」而與前兩者有顯著統計差異。在紐約市 2015 上半年衛生所的治療族群來看，69%的 LTBI 對象願意接受 LTBI 治療，88%的病人會選擇 4R 或者 3HP，只有 12%選擇 9H。4R, 3HP 及 9H 三種處方的使用者，因為副作用永久中斷的比例低到不行 (1% VS. 2% VS. 4%)，治療完成率卻只有 70%, 79% 和 49%。作者提到紐約市僅針對 3HP 提供都治，並沒有提供都治給 4R 使用者，依照另一個研究[50]，若提供每

週一次電話提醒都治，則 4R 的完治率可以高到 85% (與該研究中的 3HP 相同)。但美國丹佛研究群在 2021 年發表，回溯性世代研究[53]，追蹤由病人自行服用 3HP 或 4R 顯示，治療完成率在 3HP 較 4R 高(79% vs 68%, $p < 0.0001$)，且 50 歲及以上的 LTBI 個案此差距更大(87% vs 64%)，副作用 3HP 還顯著比 4R 低 (5.4% vs 13.6% ，adjusted risk ratio 0.37, $P = 0.02$)，<50 歲的年齡層來說，兩者之間就沒有統計顯著差異。這跟我們在台灣觀察到的結果，並不完全相同。台灣的資料雖然也顯示 3HP 成功治療率在 50 歲以下與 4R 沒有不同，但 50-64 歲是 4R 略優於 3HP，然後 65 歲以上 3HP 優於 4R。丹佛的公衛狀況和台灣的差別在於，他們沒有執行都治，可能不知道領藥是否表示服藥，此外在台灣，只要年齡較長，醫師多半傾向開立 9H 而非 3HP 或者 4R。

我們追蹤的個案中，兩名年紀<50 歲但嚴重不良反應住院後永久停藥的個案，用發燒寒顫及低血壓，以及發燒與低中性球來表現。RMP 過去也有報告過 hypersensitivity 等類 systemic drug reaction (SDR) [51]，只是沒有像 3HP 因為新藥上市那麼常被關注，當然，另一個可能的原因是因為 3HP 的 SDR 與 INH 也有關 [52]。經過個案管理及病歷調閱後可發現，因為不良反應而永久中斷治療的徵候中，4R 以皮疹、嘔吐及頭暈為最常見的三項副作用，與 3HP 最常見的發燒、皮疹及疲勞 (類流感症狀)，有顯著的不同，也提供給臨床醫師參考。此外，GPT 達正常值五倍以上之肝炎發生率，在兩種處方沒有差異，但明顯低於 9H (0.43%, 0.4% VS. 2.4%)，即使經過年齡矯正，35 歲以上的肝毒性，還是以 4R 與 3HP 這類短程處方，較 9H 統計顯著較安全，所以 4R 可以算是提供 35 歲以上可能會肝毒性的病人，一個新的選擇。目前仍然沒有 3HP 直接與 4R 比較的隨機分配臨床試驗，本研究唯二值得注意的是，4R 使用者因

為不良反應而永久中斷治療，觀察到 0.48% 的皮膚變黃（不一定有黃疸的檢驗證據且肝功能往往正常）；建議臨床若遇到有相關症狀的病人回診，提供 bilirubin 的檢驗，來確認是否真為膽紅素上升等嚴重情況，可能對病人的完成治療會有幫助。最後，4R 發生嚴重不良反應而住院在本研究中的比例為 0.3%，甚至比 3HP 還要低些 (0.3% VS. 0.89%, P=0.004)。就全國治療的觀察性研究，在都治的情況下，4R 與 3HP 在完成率及耐受性及稀有嚴重不良反應來看，不分軒輊。

由於 4R 已經在 2019 年開始，擴大到只要不是指標個案 RMP 抗藥的潛伏結核感染接觸者，我們就要多了解因為不良反應而永久停藥的危險因子。年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，性別與是否為山地鄉住民的因子影響不顯著；在 2019 年的科技計畫報告顯示 [25]，使用 3HP 處方時，女性和非山地鄉住民，都明顯的比較容易因為不良反應而永久停藥。透過勾稽健保資料庫，分析接觸者本身的共病情況，想瞭解哪些共病情況下，也許是疾病本身或者使用的藥物，會增加 4R 服用時發生不良反應而造成永久中斷的風險。在羅傑斯回歸模型底下，可以清楚其他免疫抑制劑（非生物製劑 TNF alpha blocker 非類固醇），對 4R 服用時發生不良反應而造成永久中斷的風險沒有影響，但其餘的慢性病：慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，皆無上述共病有更高的風險發生不良反應而導致永久停藥，但糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，在多變項分析時，無法達到統計顯著。這與 3HP 的分析不同，糖尿病個案仍然有因為不良反應而造成永久中斷的風險。在 LTBI 治療的管理過程中，若有部分共病危險因子，可選擇不同的處方，或者因為病人想要使用某種處方，可能需要更多公衛的支持和醫療的協助，以利完成治療。

4R 在本研究中，使用在以 INH 抗藥指標為主的潛伏結核感染，提供了 93% 的保護力，由於過去 4R 處方多為觀察性研究，但在 2018 年，Dick Menzies 等人發表隨機臨床試驗比較 4R 與 9H 的療效和耐受性[54]。兩個處方各收案超過 3000 名受試者，追蹤 28 個月的結果，通過不劣性試驗(non inferiority)，兩種處方統計上沒有差異。針對完成率 4R 相較於 9H 有 15.1% 的優勢 (78.8% vs 63.2%, $p < 0.001$)，且在 Grade 3-5 的不良反應，4R 不論是什麼不良反應 (-1.1%) 或者肝毒性 (-1.2%) 都較低。雖然 4R 處方似乎較 9H 來得完美很多，但 INH 抗藥指標的接觸者，開始治療的 4R 的比率只有 59.5%，65 歲以上高齡者更是下降到 55.8%，針對 INH 抗藥性結核病指標的接觸者 LTBI 開始治療偏低，權責單位於 2021 年四月發文，隨之 COVID-19 社區感染爆發，未來將透過 LTBI 的個案管理月報表，提升「INH 抗藥性結核病指標的接觸者 LTBI 開始治療率」。

我國從 2019 年起，針對中傳染性指標個案的接觸者，新增 13 歲及以上的家戶內及具有共病的接觸者，接受潛伏感染治療診斷與治療。選定這個族群作為 LTBI 治療的擴大對象，是因為他的 LTBI 盛行率與高傳染病指標個案的接觸者相當，故效益上會與 2018 年之前選定的對象亦相當。本研究整理後發現，高/中傳染性指標依政策推動的潛伏結核感染接觸者，未進行 LTBI 治療，其每人年發病率在高傳染性個案的接觸者可達到 0.86-1.71%，而中傳染病指標個案的接觸者，亦有 0.38-1.17%。過去針對高風險指標的接觸者[25]，利用 Cox Proportion Hazard Model，將 LTBI 治療當作終止觀察的 censor date，來進行接觸者發病可能危險因子分析。當時依健保資料庫及結核病中央傳染通報系統所取得的資料，調整了其他變相後，接觸者性別為男性、指標 Smear 陽性、接觸者本身有慢性肝病或使用類固醇等因子，與發病有顯

著的關聯性，也還不足以看傳統的發病風險因子。由於中傳染性的世代追蹤時間不足，人數也因為 COVID-19 疫情而略顯不足，故將在 2022-2023 年計劃中，擴大收案到 2021 年底，拉長追蹤時間，瞭解哪些共病是中傳染性指標個案的發病危險因子，以利權責單位施政的參考。有趣的是，這幾年國際研究顯示[54,55]，接觸者有一定比例的個案，即使暴露很多次，TST/IGRA 仍然陰性，也不發病，稱為對結核分枝桿菌感染有抗性者(Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection)，即使調整了暴露的風險和共病，還是找不到這些人不發病的特徵，若能合併血清細胞免疫的研究，也許對於未來有效抑制發病的疫苗開發，會有幫助。

本計劃延續 LTBI 治療必要進行的抗藥性監測，針對 2008/4/1-2020/12/31 曾經接受過 LTBI 治療且觀察到 2021/3/30，除了慣例蒐集接觸者暴露任何一種 LTBI 治療，日後發病時，盡快取得菌株與指標個案菌株來進行 MIRU 配對，針對抗藥性及接觸者病歷資料是否有證據顯示個案的發病時間來進行推演和分析。結果顯示，治療 3HP/4R 族群 RMP 抗藥比例估計為每千人 0.08，沒治療者為每千人 0.4，但差異在統計上不顯著。對照前期研究[25]，使用 9H 治療的世代，排除掉指標為 isoniazid 抗藥的接觸者，追蹤造成 isoniazid 抗藥的比率每千人 0.29，跟沒有治療的那群每千人 0.44，也沒有統計顯著差異，這也跟美國 CDC 當年的結論一樣[46]。我們用類似的方式，針對 2016 年開始使用 4R 及 3HP 的世代，排除掉指標為 RMP 和 MDRTB 抗藥的接觸者，追蹤造成 RMP 抗藥的比率為 0/1000 人，跟沒有治療的那群 0.09/1000 人。這個結果跟 2016 年發表於 IJTL[56]，整理了六個有使用 rifampin 處方的 LTBI 隨機分派試驗，追蹤 2-5 年不等，看 LTBI 治療後，發病所產生的 RMP 抗藥，是類似的。

由於該系統性回顧整理的文章從 1981-2008 年不等，菌株的比對，並沒有使用基因分型來證實接觸者發病菌株得到抗藥性是否為原指標個案同樣的基因分型。2011 年發表的 3HP 多國臨床試驗在 HIV 病人的部分[57]，有觀察 24 位發病者有 2 位有 RMP 抗藥的產生，而在 non-HIV 病人的部分則是有 1 位 [17]，之後就沒有長期追蹤。這不免讓國際讀者擔心，是因為實驗設計不良，或者是因為沒有長期追蹤，導致 LTBI 治療產生的抗藥性被低估，還是因為整體 LTBI 治療的環境變好，讓這類治療衍生出來的抗藥性，沒有統計學上的意義。不過，從台灣的資料顯示，含有 RMP 的 LTBI 處方，幾乎沒有製造出 RMP 抗藥的接觸者，也可以證明，以胸部 X 光及臨床身體檢查排除掉活動性結核病之後，由公衛提供都治，使用 4R 或者 3HP 來治療，到目前為止對人群產生抗藥性的機會趨近於 0。在加拿大曾經有兩派學者筆戰，是否應該要求高風險接觸者在 LTBI 治療之前都要 sputum induction 來排除活動性結核以減少因治療產生的 RMP 抗藥[58,59]。由於 RMP 新增抗藥的機會為乎其微，要多做防範性的檢查，是沒有必要的。如果病人有症狀，一定要留痰或者臨床進行切片及培養來找出活動性結核病與以時有效的治療；但沒有症狀，且胸部 X 光正常，臨床的身體檢查又無其他異狀，這時候要求每一個 LTBI 個案還要進行胸部電腦斷層或者 sputum induction，就不合理了。

但對於接受過 INH 治療之後發病的接觸者個案來說，INH 抗藥的風險就升高了，菌株 matched 治療後才發病的，INH 抗藥比例高達 13%；而菌株根本不 matched 的那群人，同樣是「治療完成後還發病」這個情況，INH 新增的抗藥達到 30%，在治療中斷後發病也達到 23%，故對於接受過 9H 治療(不論是否完整)，若是發病，疾管署已經於 2021 年開始，提供 GenoType 的篩檢方式來偵測 INH 抗藥，未來 GeneXpert 的 INH 抗藥模組若能夠在台灣取

得食藥署的認可，將進一步有另外一個工具提升檢測敏感度。

本研究顯示 4R 是一個相對耐受性高完成率高的處方，值得推廣到非 INH 抗藥指標的接觸者來進行 LTBI 治療；然而 2019 年資料中觀察到，INH 抗藥指標應該使用 4R 處方的接觸者，偏低的開始治療率，是值得改進的；由於特殊共病的個案治療中斷比例會比沒有共病者高，建議權責組考慮教育關懷員和醫院個案管理師，提供此類個案較多的支持與協助，醫師們也可以參考年齡、性別及特殊共病，考慮發病風險的高低，以及在不同處方的永久中斷用藥的風險不同，提供不同的處方選擇。經過菌株比對和抗藥性監測，4R 與 3HP 處方目前並沒有產生新的 RMP 抗藥的證據，但對暴露過 LTBI 治療的接觸者轉個案者個體來說，尤其是治療中斷或者治療完成後發病者，有 INH 抗藥較高的情況。

伍、計畫重要研究成果及具體建議

5.1 結論及建議

- 使用 4R 的個案導致永久停藥的不良反應發生率 (7.9%)與使用 3HP 個案 (8.0%) 沒有統計差別；
- 肝炎發生率，4R 與 3HP 使用者相當，僅 0.7%;
- 使用 4R 相關的嚴重不良反應機率为 0.25%，顯著比使用 3HP 個案相關的嚴重不良反應(0.89%) 較低;
- 除了年齡之外，合併有自體免疫症候群且使用生物製劑 TNF alpha blocker、慢性肝病、慢性腎衰竭且定期透析治療、或使用類固醇等共病接觸者，皆較無上述共病之接觸者，有更高的風險發生不良反應而導致永久中斷治療。糖尿病，心血管疾病或高血壓患者，其實也有更高風險發生不良反應，只是尚未達到統計顯著;
- 接觸者追蹤至少 12 個月，初步的發病率比較，指標 INH 抗藥下，使用 4R 治療者相較於未進行治療者提供的保護力達 93%;
- 整體而言，使用 3HP/4R 處方，就族群抗藥性來說，沒有增加 RMP 的抗藥性。
- 接觸者進行 9H 潛伏結核感染治療所產生的新增抗藥結核與未治療組兩個世代比較，在 INH 並無顯著差異。但對個人來說，暴露過 LTBI 治療的接觸者轉個案，尤其是菌株沒有 matched 但是屬於治療中斷或者治療完成後發病者，INH 抗藥比例可達 23% 及 30%。

- 速克伏使用者雖有觀察到 INH 或 RMP 抗藥 (發生風險 0.01%和 0.008%)，但皆為與指標菌株基因型非同型的情況，4R 使用者則因為數量較少，僅發病 5 人(3 組有菌株但僅 2 組基因型同型但沒有新增抗藥)，將持續監測 RMP 抗藥性是否因治療而產生。

5.2 計畫重要研究成果及具體建議

5.2.1 計畫之新發現或新發明

- Chan PC. Latent TB treatment in Taiwan - Experience and Challenges (Invited speaker at the Tuberculosis Research Forum, Bangkok, Thailand, 20200114).
- Chan PC. Our Experience on LTBI Treatment with Rifapentine and INH in Taiwan. (Invited speaker at the the 95th Annual Virtual Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis (JSTB95), Yokohama, Japan, 20201012)
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, You-Chieh Huang, Chi-Fang Feng, Tai-Hua Chan, Ruwen Jou, Yeng-Fang Huang. Nationwide Surveillance of Emerging Isoniazid Resistance after Implementation of Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Contacts. (e-Poster at the 51st World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2020, 20201021).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, You-Chieh Huang, Chi-Fang Feng, Yeng-Fang Huang. Low Completion Rate of Once-weekly Rifapentine plus Isoniazid Regimen among Elderly Population. (e-Poster at the 51st World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2020, 20201023).
- **Chan PC.** Integrated Prevention Program for Childhood TB. (Invited speaker at 6th Annual Scientific Congress of Asian Paediatric Pulmonology Society (APPS)/ 23th Annual Conference of the Taiwan Society of Pediatric Pulmonology and Critical Care Medicine (TPPCC) TPPCC Joint Congress 20210919, Kaohsiung, Taiwan).
- **Pei-Chun Chan,** Pin-Hui Lee, Shu-Chun Lia, Chi-Fang Feng, Chia-Chi Lee. Uptake of 4-month Rifampin Regimen among Isoniazid Resistant Index's Contacts and Their Outcome of Treatment. (EP-080169 at the 52nd World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease

20211019-22).

- Shu-Chun Liao, **Pei-Chun Chan**, Chi-Fang Feng, Chia-Chi Lee. Scaling-up of Latent Tuberculosis Infection Diagnosis and Treatment among PLHIV in Taiwan from Zero. (EP-10-189 at the 52nd World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 20211019-22).

5.2.2 計畫對民眾宣導之成果

- 新短程潛伏結核感染治療 4R 處方，肝炎發生率較 9H 低與 3HP 相當，嚴重不良反應甚至較 3HP 為低，完成率也顯著較 9H 高，讓大家在潛伏結核感染治療上，多一種選擇；
- 4R 因不良反應永久停藥的風險約 7.9%，較 9H 處方為低，可優先考量使用，副作用則以皮疹/癢、嘔吐、頭暈、或噁心較為常見。
- 即使在指標 INH 抗藥下，使用 4R 可提供保護力達 93%，請民眾積極參與治療，切莫放棄。

5.2.3 計畫對醫藥衛生具體的建議

- 若接觸者年齡較長或同時存在特定慢性共病，在 4R 的潛伏結核感染治療時，醫療和公衛要好好合作，來克服 LTBI 中斷停藥無法完成的挑戰。
- 對個人來說，暴露過 LTBI 治療的接觸者轉個案，尤其是菌株沒有 matched 但是屬於治療中斷或者治療完成後發病者，INH 抗藥比例可達 23%及 30%。建議若資源許可，權責單位盡速提供 INH 抗藥的快速篩檢給這些發病個案，是必要的（已被採行）。
- 整體而言，使用 3HP/4R 處方，就族群抗藥性來說，沒有增加 RMP 的抗藥性。

陸、參考文獻

1. 衛生福利部, 我國加入 WHO2035 消除結核第一期計畫, 2015 年 5 月
2. 衛生福利部疾病管制署,臺灣潛伏結核感染 (LTBI) 治療執行計畫, 2014 年 8 月
3. Sahu S, Ditiu L, Zumla A. After the UNGA High-Level Meeting on Tuberculosis—what next and how? *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e558-e560.
4. 疾病管制署. 臺灣結核病流行趨勢及現行防治政策, 2019.
5. Chan PC, Chiou MY, Wang KF, Yang CH, Fang CT. Engaging all TB care providers to implement isoniazid preventive therapy nationwide. *Int J Tuberc Lung Dis*.2011;11:S295-6. (Poser discussion at 42st IUATLD, Lille, 20111029)
6. World Health Organization. New action plan lays the foundation for tuberculosis elimination.
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_20101013/en/index.html
7. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
8. 衛生福利部疾病管制署,105 年潛伏結核感染治療政策說明,2016 年 6 月

9. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Suppl.):S221-47.
10. World Health Organization. Latent TB infection: Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management. 2018. WHO/CDS/TB/2018.4
<https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
11. 衛生福利部疾病管制署,結核病診治指引第五版, 2013 年 8 月
12. Tsai CF, Shiau MY, Chang YH, Wang YL, Huang TL, Liaw YC, Tsao SM, Yang TP, Yang SC, Lin DB. Trends of mycobacterial clinical isolates in Taiwan. *Transactions of the Royal of Tropical Medicine and Hygiene*.2011;105:148-52.
13. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175–201.
14. Chan PC, Huang YH, Lu MJ, Lee PH, Hsu CB, Wang KF, Chen CH. Evaluation of different cutoff points for QuantiFERON®-TB Gold In-Tube among tuberculosis contacts. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48(2): S28.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010. *MMWR*.2010;59.
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5905.pdf>

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

<http://www.ccd.mohw.gov.tw/public/knowledge/15771ea87f49487ec03d3b62076f5e75.pdf>
17. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
18. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
19. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560-564.
20. Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in an hyperendemic area: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med*. 2001; 135: 796-800.
21. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Ping-hui Lee, Min-Ju Lu, Mei-Yu Chiou, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Adverse events and hepatotoxicity leading to permanent discontinuation of isoniazid preventive therapy. (Oral

presentation at 2014 Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20140322).

22. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(4):527-3.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2011. *MMWR.*2011;60. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>
24. 疾病管制署, 速克伏處方使用臨床建議 2016 年 6 月
25. 衛生福利部疾病管制署 108 年度科技研究發展計畫 MOHW108-CDC-C-315-133125: 速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估・106 年-108 年。
26. Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Sheng-Nung Kao, Su-Hua Huang, Yeng-Fang Huang. Surveillance of Severe Adverse Events on Once-Weekly Rifapentine plus High-Dose Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection Treatment in Taiwan, 2016. (Poster discussion at 48th IUATLD, Gradalajara, Mexico, 20171013).

27. Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability Report on Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid among Child Contacts in Taiwan. (Oral presentation at 2017 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20171118).
28. Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability for Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid in Taiwan. (Poster at International Congress of Chemotherapy and Infection, ICC, Taipei, Taiwan, 20171124-27).
29. Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Wen-Wen Chen, Chia-Chi Lee, Yen-Fang Huang. Pharmacovigilance for Public Health Utility - Safety Monitoring of New Regimen for Latent Tuberculosis Infection Treatment. (Oral presentation at 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2018, Taipei, Taiwan, 20181129-20181202).
30. Reichman LB, Lardizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):832-5.
31. Chan PC, Yang CH, Chang LY, Wang KF, Lu BY, Lu CY, Shao PL, Hsueh PR, Fang CT, Huang LM. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(5):633-8.

32. Wang JY, Shu CC, Lee CH, Yu CJ, Lee LN, Yang PC. Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *J Infect.* 2012;64(3):291-8.
33. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 3: S201-207.
34. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (4): 581-587.
35. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF α inhibitors: the utility of IFN γ assay. *Ann Rheum Dis* 2012;71:231-237
36. Hu HY, Wu CY, Huang N, Chou YJ, Chang YC, Chu D. Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. *Epidemiol Infect* 2013: 1-9.
37. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5:e152.

38. Kuo MC, Lin SH, Lin CH, Mao IC, Chang SJ, Hsieh MC. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2013;13;8(11):e78924.
39. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, Wang JY, Ko JC, Yu CJ, Lin HH. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):719-727.
40. 李品慧,詹珮君等人. 結核病防治整合型計畫：特殊族群結核病預防與治療介入模式之研究：傳染性結核病之接觸者合併高風險因子之世代追蹤研究. 疾病管制署科技計畫 (MOHW105-CDC-C-315-133119). 2016 期末報告
41. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res*. 1970;17:28–106.
42. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51. Review
43. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don' t know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
44. Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S241-9.

45. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of Mycobacterium tuberculosis with the host: consequences for vaccine development. *APMIS* 2009;117:440-57. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, Grant AD. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*. 2010 Apr 24;24(7):1051-5.
46. Yang CY, Jou R, Chuang PC, Chang JT, Lee JJ, Huang RM. Transmission of Mycobacterium tuberculosis in a family proved by genotyping. *J Formos Med Assoc*. 2007; 106(10): 808-14.
47. Rieder HL, Chonde MT, Myking H, Urbaniczik R, Laszlo A, Kim SJ, et al. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, role and operation in a low-income country. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1998.
48. Idem. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.
49. 病管制署, 結核病防治工作手冊, 2017 年 11 月
<http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=37e21e0a5dcdb27c>
50. McClintock AH, Eastment M, McKinney CM, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of

isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 146.

51. Harlow CF, Meghji J, Martin L, Harris T, Kon OM. Rifampicin induced shock during re-exposure for treatment of latent tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):e232117. doi: 10.1136/bcr-2019-232117.
52. Lee MR, Huang HL, Lin SW, Cheng MH, Lin YT, Chang SY, Yan BS, Kuo CH, Lu PL, Wang JY, Chong IW. Isoniazid Concentration and NAT2 Genotype Predict Risk of Systemic Drug Reactions during 3HP for LTBI. *J Clin Med*. 2019;6;8(6). pii: E812. doi: 10.3390/jcm8060812
53. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-453.
54. Baliashvili D, Gandhi NR, Kim S, Hughes M, Mave V, Mendoza-Ticona A, Gonzales P, Narunsky K, Selvamuthu P, Badal-Faesén S, Upton C, Naini L, Smith E, Gupta A, Churchyard G, Swindells S, Hesselning A, Shah NS. Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection Among Household Contacts: A Multinational Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):1037-1045.
55. Stein CM, Nsereko M, Malone LL, Okware B, Kisingo H, Nalukwago S, Chervenak K, Mayanja-Kizza H, Hawn TR, Boom WH. Long-term Stability of Resistance to Latent

Mycobacterium tuberculosis Infection in Highly Exposed Tuberculosis Household Contacts in Kampala, Uganda. Clin Infect Dis. 2019 May 2;68(10):1705-1712.

56. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Aug;20(8):1065-71.
57. Martinson NA, Barnes GL, Moulton, LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. N Engl J Med 2011; 365:11-20.
58. Batt J, Khan K. Responsible use of rifampin for the treatment of latent tuberculosis infection. CMAJ. 2019;191(25):E678-E679.
59. Dick Menzies, Victoria Cook, Richard Long, Rovina Ruslami. No evidence of increased risk of acquired rifampin resistance. CMAJ. 2019;191(47):E1314-E1315.

柒、 附件一

Appendix Table 1. Definition of comorbidities

(開始 LTBI 治療前兩年間有符合以下定義)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

doi:10.1016/j.jfma.2012.09.014