

# 桃園縣政府 100 年度自行研究報告

## 潛伏結核感染(LTBI)預防治療 對結核防治效益評估

桃園縣政府衛生局

中華民國 100 年 11 月

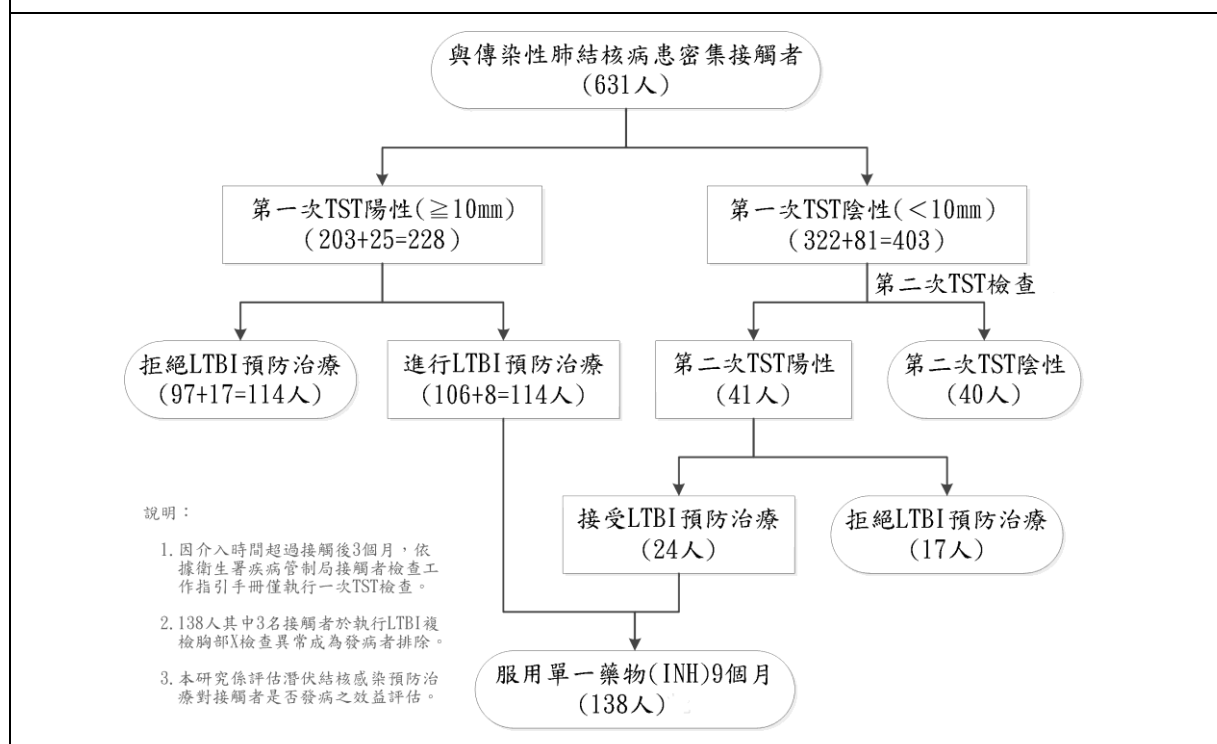
# 目錄

一、研究報告基本資料.....	1 頁
二、專案總說明.....	2 頁
三、解決手法.....	3 頁
四、實際績效.....	5 頁
五、參考資料.....	6 頁

# 研究報告基本資料

研究機關	桃園縣政府衛生局-疾病管制科
研究主題	潛伏結核感染(LTBI)預防治療對結核防治效益評估
研究期程	100.1. -100.12
規劃執行經費	0            千元
研究成員職稱及姓名	局長 劉宜廉 科長 楊文志 衛生稽查員 牟美玲 技佐 葉銘蒼 行政關懷員 廖恩宜 行政關懷員 張育麟

## 研究架構圖示



主要研究人員	楊文志	電話/分機	3340935#2114
承辦人 Email	牟美玲 tyhmeim@tychb.gov.tw	代理人 Email	葉銘蒼 tyhmtye@tychb.gov.tw

## 壹、專案總說明

結核病(tuberculosis, TB)是一種普遍存在於全世界的慢性傳染病，當肺結核病患因吐痰、咳嗽或打噴嚏，所產生飛沫含有結核桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)，再經由呼吸道進入周遭接觸者體內而造成傳染[1, 2]。一般人受到結核菌感染後，並不必然會發展成結核病，結核菌可長期潛存在宿主體內伺機發病(endogenous reactivation)，受到感染後，有 5%的感染者會在 2 年內發病[2]。感染到發病前的這段期間，即潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, 以下簡稱 LTBI)，其體內結核菌數量並不多。依據歐美國家防治經驗顯示，此時，若給予 9 個月的預防性治療，可以有效減少 9 成發病的風險[3, 4]。

傳染性肺結核病患密集接觸者之定義，係於可傳染期間，一天內與指標個案接觸 8 小時以上，或累計達 40 (含) 小時以上。依據行政院衛生署疾病管制局對接觸者之追蹤資料亦顯示，愈年幼之接觸者，感染後之發病機率愈高，尤其是學齡前之幼童約為同齡者發病機率的 240 倍，而成人則為同齡者之 8~50 倍[5]，因此，現階段，LTBI 預防療程的對象，適用於 13 歲以下結核病接觸者。

臨床上，診斷結核菌感染的方式包括：痰液檢查、胸腔 X 光檢查、及 TST(tuberculin skin test, TST) [1]。TST 係以些許數量之結核菌素，注入人體之皮內，察看有無特異之過敏反應現象。人體第一次受到結核菌侵入後，無論是自然感染或人工感染(卡介苗接種)，一般都在 4 至 8 週後，TST 反應由陰性(<10mm)轉為陽性( $\geq 10$ mm)。因此，第一次 TST 陰性，於第 3 個月時需再做第二次 TST，如為陽性，表示受測者可能於近期遭受結核菌的感染，此時配合執行胸部 X 光影像若判讀為正常，表示未發病，此類接觸者可以施予預防治療[6]。而痰液培養輔以胸部 X 光影像之判讀，是目前臨床醫師診斷結核病患之依據。

台灣是結核病中度負擔國家，當病人發現率和治療成功率隨著都治計畫(Directly Observed Therapy - Short Course, DOTS)及接觸者檢查的落實，新增病例人數持續減少時，LTBI 預防治療可以預防發病風險，因此 LTBI 預防治療為根除結核病的重要輔助策略[7]。從 2007 年 7 月開始，衛生署疾病管制局透過免部份負擔的政策，鼓勵基層公衛及民眾完成接觸者檢查，亦於 2008 年 4 月份開始提供未滿 13 歲的孩童接觸者 LTBI 診斷及治療。

鑒於國內尚未有以13歲(含)以上之接觸者為研究對象,本研究運用2009年某校園結核病群聚事件,分析TST反應陽性者( $\geq 10\text{mm}$ )者,接受與未接受LTBI預防治療,兩者之間發病與否之相關性。

## 貳、解決手法

### 一、研究設計(實驗方法)

本次研究觀察2009年5月至2011年2月的校園結核感染事件,相關接觸者經由結核菌素皮膚測驗(以下簡稱TST),以第一次TST陽性反應( $\geq 10\text{mm}$ )者,或第一次測試為陰性( $< 10\text{mm}$ ),但於第三個月後執行第二次TST呈現陽轉者,定義為風險族群。由於風險族群不是傳染病患者,故尚無強制就醫的法源依據。現階段,係由風險族群視個人意願決定是否接受LTBI預防療程(圖一)。預防療程係每日服用單一藥物INH連續9個月,相對於結核病患治療係以至少2至4種藥物連續治療6至9個月,且無法預測風險族群何時會發病,原則上,公衛人員會建議風險族群接受預防療程。

由於部份接觸者的TST檢查,距其與指標個案接觸已經超過3個月,因此,僅須辦理一次TST檢查。至於,與指標個案接觸尚未滿3個月者,其第一次TST檢查結果為陰性時,可能是因為體內免疫辨識力尚未成熟,故有可能呈現偽陰性,因此,須辦理第二次TST,如果第二次檢查結果為陽轉,則表示極有可能是因為最近暴露所致,此一族群更應建議接受預防療程。

本研究以FISHER檢定,分析TST反應陽性者( $\geq 10\text{mm}$ )者,接受或未接受LTBI預防治療,兩族群是否發病的關聯性。

### 二、研究實施(實驗材料)

統計631名結核病接觸者,男性429位(68%),女生佔202位(32%),年齡介於13-21歲,眾數年齡為17-19歲(佔總人數84%),平均年齡為18歲。

## 參、實際績效

### 一、結果:

分析631名結核病接觸者,其中,525位接觸者僅完成第一次TST檢查,其結果陰性322位(61%),陽性為203位(39%),陽性者接受LTBI預防治療有106人(52%)。另有106人位接觸者完成第一次及第二次TST檢查,第一次TST陽性25人(24%),其中8人(33%)接受LTBI預防治療。此106人,第

一次 TST 陰性 81 人(77%)，第二次 TST 陽轉 41 人(57%)。其中，第二次 TST 陽轉的 41 人，有 24 人(59%)接受 LTBI 預防治療（表一至表三）。

統計 TST 陽性共 269 人，男性 179 位(67%)，女生 90 位(33%)；TST 陰性共 362 人，男性 238 位(66%)，女生 124 位(34%)；此兩個次族群的年齡結構，與母群體 631 位接觸者相同。因此，暴露風險並無性別與年齡之差異。

本次共有 269 位 TST 陽性，其中 3 人因 X 光異常，故予排除為研究對象。總計有效母數為 266 位 TST 陽性者，有 135 位皮膚結核菌素測試陽性，接受 LTBI 預防治療者，其中有 0 位發病；有 131 位皮膚結核菌素測試陽性，未接受 LTBI 預防治療者，至今 5 人發病。

本研究以 FISHER 檢定，分析 TST 反應陽性者( $\geq 10\text{mm}$ )者，接受與未接受 LTBI 預防治療，初步認為 LTBI 預防治療對於 TST 反應陽性者( $\geq 10\text{mm}$ )者，於統計學上，有顯著降低發病風險的效益(表四)；未接受 LTBI 預防治療而發病的 5 位接觸者，其中 2 位女性，3 位男性，其發病風險與性別無關(表五)。風險族群的年齡層可區分為 13-16 歲 28 人(10%)、17-19 歲 228 人(85%)、20-21 歲 13 人(5%)，發病者皆為 17-19 歲，發病與年齡無統計學相關( $P=0.44$ )。

## 二、討論

流行病學防治策略可分為三個階段，第一階段為預防發病、第二階段是早期發現早期治療、第三階段為復原與減害。此三段防治策略應用於結核病實務防治時，礙於目前尚無疫苗可運用，因此，第一階段的預防措施僅以衛生教育宣導為主；現階段，防疫策略多致力於第二階段早期發現早期治療，以降低社區傳染的風險，例如，近年來倡導的七分篩檢法(表六)、咳三週照 X 光的宣導。

衛生署自 2006 年起實施結核病患都治計劃，亦即藉由關懷員每日送藥給結核病患，以「送藥到手、服藥入口、吃了再走」的關懷原則，協助病患在 6 至 9 個月的療程能規律服藥，以提升治癒率，並降低因不規則服藥所導致的抗藥性肺結核，期望至 2015 時，全國的結核病每年新增病例能夠減半。本縣自 2006 年致力落實都治計劃後，縣內結核病患新增人數自 2006 年的每十萬人口有 56 例，下降至 2010 年的每十萬人口有 46 例，雖然下降幅度優於全國平均，但 5 年來皆著重於早期發現病患的防治作為。

按結核病的特性，由於發病初期所呈現的病徵，與普通感冒類似，患者多為發現咳嗽含有血絲時，才驚覺就醫，此時，多為咳嗽症狀出現3至4個月。依據流行病學調查，1位結核病患通常能衍生10至15位新病患，因此如果結核病的防治仍停留在早期發現病患，期望藉此阻斷傳染，則結核病防治工作將日趨難為。

因此，如何預防結核病接觸者發病，為公共衛生的重要議題。依據衛生署疾病管制局的資料顯示，接觸者於第一年發病率的是每十萬人口 22000位，第二年發病率的是每十萬人口 4300位，即使到第五年，接觸者的發病率仍有每十萬人口 1800位，相較於社區每十萬人口 52位的發病人數，顯見，接觸者發病的風險仍屬偏高[5]。利用 TST 釐定風險族群的作法，在世界各國已實施多年[7]。近年來，我國也應用於 13 歲以下的接觸者風險釐訂。依照衛生署疾病管制局資料顯示，13 歲以下的結核病患接觸者，每 15 人收受 LTBI 預防治療，可避免 1 位活動性結核病人的發生[5]。

### 三、實質效益

#### (一)有助於衛生署防疫策略制定參考

本研究案所探討的校園結核病事件，係自2009年5月發生，接觸者年齡介於13至21歲，平均為18歲。經接觸者風險釐定，並積極鼓勵採行 LTBI 預防療程，觀察至2011年10月，接受LTBI預防療程者至今無人發病，推估此一作為已經有效預防10位新增病例。有鑑於此，衛生署可綜合其研究案結果(包含本計劃)，評估是否於101年起，將TST釐定風險族群的作法，擴及25歲以下接觸者。

#### (二)有助於本縣結核病患新增率下降

本縣自2006年起，配合衛生署政策，落實結核病都治計劃，至2010年止，結核病患新增率自十萬分之56降至46，降幅約19%；今(2011)年落實縣內結核病接觸者風險釐定與預防治療，2011年新增病例降幅較2010年下降逾7%，顯見落實接觸者風險管理、預防風險族群發病，實為結核病防治可行策略。

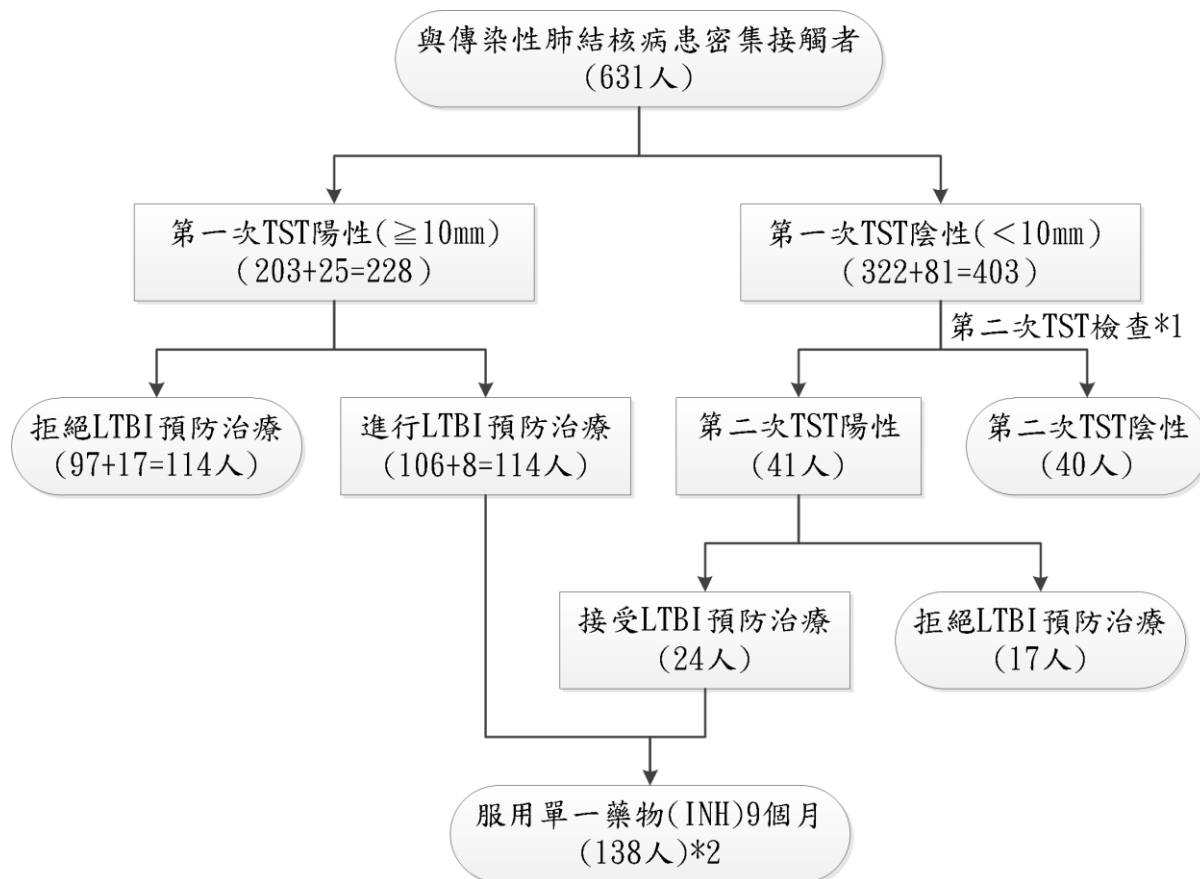
#### (三)有助於校園結核病防治

現階段，風險族群預防療程適用對象為13歲以下幼童，惟防治實務上，中學與大學校園偶有結核病群聚事件，鑒於中學生與大學生的社交

活動範圍較廣，勢必有更多的結核病密切接觸者。因此，若本研究結果經衛生署參考，對於校園結核病防治將有所助益。

#### 肆、參考資料

圖一：風險族群釐訂與潛伏結核感染預防療程說明。



說明：

\*1：因介入時間超過接觸後 3 個月，依據衛生署疾病管制局接觸者檢查工作指引手冊僅執行一次 TST 檢查。

\*2：138 人其中 3 名接觸者於執行 LTBI 複檢胸部 X 檢查異常成為發病者排除。

表一：僅做第一次 TST 測試接觸者與其是否接受預防療程

第一次 TST 結果	LTBI 預防治療		總和
	沒有	有	
陰性	322	0	322
陽性	97	106	203
總和	419	106	525



表二：做二次 TST 測試者：第一次檢查結果與其是否接受預防療程

	LTBI 預防治療		總和
	沒有	有	
第一次 TST 結果			
陰性	81	0	81
陽性	17	8	25
總和	98	8	106

表三：做二次 TST 測試者：第二次檢查結果與其是否接受預防療程

	LTBI 預防治療		總和
	沒有	有	
第二次 TST 結果			
陰性	40	0	40
陽性	17	24	41
總和	57	24	81

表四：TST 反應陽性者接受與未接受 LTBI 預防治療，發病與否之相關性。

	發病	未發病	合計
接受 LTBI 預防治療	0	135	135
未接受 LTBI 預防治療	5	126	131
合計	5	261	266

FISHER 檢定  $P=0.028$  ( $<0.05$ )，有顯著差異。

備註：總計 269 位 TST 反應陽性者，其中 3 人發病，故不適宜接受 LTBI 預防治療

表五：未接受 LTBI 預防治療之風險族群，是否發病與性別之相關性。

	發病	未發病	合計
男性	3	86	89
女性	2	40	42
合計	5	126	131

FISHER 檢定  $P=0.33 (>0.05)$ ，無顯著差異。

表六：七分篩檢法

### 七分關懷情、肺肺保平安

~~防癆簡易篩檢法，為自己健康把關~~

性別：男 女 年齡：\_\_\_\_\_歲

你有下列的困擾嗎？請於欄位內打勾	分數	有	無
(1) 咳嗽 2 週	2 分		
(2) 有痰	2 分		
(3) 胸痛	1 分		
(4) 沒有食慾	1 分		
(5) 體重減輕	1 分		
合計分數	_____分		

合計 5 分以上時，請洽各鄉鎮市衛生所人員，讓我們幫您做進一步 X 光的檢查。

姓名：\_\_\_\_\_ 聯絡電話：\_\_\_\_\_ 地址：\_\_\_\_\_ (鄉鎮市) \_\_\_\_\_ 里(村)\_\_\_\_\_

參考資料：

1. Konstantinos A . Testing for tuberculosis. Australian Prescriber 2010;33: 12–18.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 516–522. ISBN 978-1-4160-2973-1.
3. Menzies D, Al Jahdali H, Al Otaibi B. Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection. Indian J Med Res 2011;133:257-266.
4. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. Mayo Clin Proc. 2011;86:348-361.
5. Ling DL et al, Contact Investigation of Tuberculosis in Taiwan. 2009 胸腔暨重症醫學年會 oral presentation.
6. Alan B. Bloch. Screening for Tuberculosis and Tuberculosis Infection in High-Risk Populations Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep 1995;44:19–34.
7. Hans L Rieder. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD 2002. pp. 137-140. ISBN : 2-914365-11-X