PG9502-0503
DOH95-TD-D-113-025 (90頁)

計畫編號：DOH95-TD-D-113-025

行政院衛生署95年度委託科技研究計畫

藥物流行病學研究：不同結核病治療藥物導致肝毒性程度差異之研究

研 究 報 告

執行機構：中國醫藥大學
主持人：宋鴻樟
共同主持人：索任
研究人員：黃鈴雅
執行期間：95年1月1日至95年12月31日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，依合約之規定：如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意＊

中文摘要

世界衛生組織的統計估計過去幾年每年全球結核病病例約 8～9 百萬人。過去的研究指出，部分結核病治療用藥有造成肝毒性的危險。本計畫一方面利用 1996～2003 年的承保歸人檔探討引起肝病的相關危險因子，另一方面，利用中華民國防癆協會的結核病病歷資料，藉由肝功能生化測值了解人口特徵、醫事資料及治療藥物與肝功能之間的關係。

健保資料分析

健保歸人世代資料顯示，1996～2003 年結核病年發生率有逐年下降的趨勢，主要盛行於男性及年長的族群中。肝病病例對照研究的部分顯示，性別及年齡在不同類型肝膽疾病中的分布有些差異。男性有較高的機會罹患肝膽疾病（OR=1.2; 95% CI=1.1-1.2）。年齡層較高的族群發生肝膽疾病的危險是年輕的族群 4～6 倍。有結核病史與慢性及其他類型肝病（OR=1.3; 95% CI=1.1-1.6）、黃疸症狀（OR=3.5; 95% CI=1.7-7.5）的發生有相關。回溯性世代研究的結果顯示，約有 14%的非酒精性肝病發生於結核病治療期間。服用 pyrazinamide 有較高的危險發生肝病（OR=2.0; 95% CI=1.1-3.8）。

前瞻性世代分析

由防癆協會患者病例資料分析，顯示服用結核病治療藥物者的平均

AST 值、ALT 值均較高。其中，服用 isoniazid、streptomycin 者的 AST 值、ALT 值達 3 倍正常值以上的勝算比較高，但不顯著。AST 值及 ALT 值之多變項迴歸分析結果，顯示男性、年齡、服用 rifampin、streptomycin、pyrazinamide、isoniazid 與 AST 值上升有關，服用 ethambutol 者 AST 值較低。男性及服用 isoniazid、streptomycin 者 ALT 值較高，服用 ethambutol 者 ALT 值較低。

結論

本計畫承保歸人檔之世代研究及中華民國防癆協會的病歷資料分析顯示，結核病用藥和肝功能變化的相關雖然均不強，但承保歸人檔的慢性及其他類型肝病和黃疸症狀之病例對照研究結果顯示與結核病有相關的趨勢。臨床治療的肝功能資料也顯示若干相關，因此，仍不能排除結核病治療藥物具有肝毒性危害的可能。此外，生活型態、基因多型性等的相關，則有待進一步探討。

關鍵字：結核病、肝毒性、治療法

Abstract

The World Health Organization statistics estimated that the annual diagnosed tuberculosis (TB) patients may count for 8-9 million cases worldwide. Previous studies revealed a potential hepatotoxic effect associated with medications among patients receiving TB treatment. This study used data obtained from the National Health Insurance program to investigate the risk of hepatotoxicity associated with the TB medications. On the other hand, we extracted information on medication for TB patients receiving treatment at the National Tuberculosis Association to investigate the effect of the treatment, including liver function, biochemical measures, characteristics of medications and the association with sociodemographic status.

The results of analyzing the National Health Insurance cohort of approximately 200,000 persons showed a declining trend of TB incidence in our population. Based on the case-control study, we found males were slightly at higher risk than women for hepatotoxicity associated with the medication (OR=1.2, 95% CI=1.1-1.2). Older populations were 4 to 6 times more likely than the younger to have hepatotoxicity effect in the treatment. Elevated risk to liver disease was found for patients with the history of TB. The retrospective cohort analysis show that approximately 14% of none alcoholic hepatotoxic effect occurred during the TB medication. The risk was the highest for patients who received the medication of pyrazinamide (OR=2.0, 95% CI=1.1-3.8).

Prospective cohort study

Patients received TB medication had higher AST and ALT than other patients. Those who received treatment of isoniazid and streptomycin were more likely to have hepatotoxic effect, but not significant. Multiple regression analysis showed that higher AST was found for patients who took rifampin, streptomycin, pyrazinamide and isoniazid. Higher ALT was also associated with the medication of isoniazid, streptomycin and males. But the ALT and AST were lowered in men who took ethambutol.

Conclusion

Based on both the National Health Insurance data and the medication records for patients cared at the National Tuberculosis Association, our study did not show a strong association between TB medication and hepatotoxicity for TB patients. However, the nested case-control analysis using the insurance cohort data revealed weak but significant association between chronic liver symptoms and the medications. The clinical liver function data also shows some potential effect due to medication. The hepatotoxic effect duo to the medication may not be completely excluded. The interaction between medication and lifestyle deserves investigation.

Keywords: tuberculosis, hepatotoxicity, treatment

目錄

中文摘要 i
Abstract iii
目錄 v
表目錄 vi
圖目錄 viii
壹、前言 1
一、研究背景 1
二、研究目的 7
貳、材料與方法 8
一、健保資料檔分析 8
二、前瞻性世代研究 11
參、結果 13
一、健保資料檔分析 13
（一）1996～2003 年結核病盛行情況及特徵分布 13
（二）1996～2003 年各類型肝膽疾病罹患情形 14
（三）肝病病例對照分析 14
（四）結核病世代回溯性研究 17
二、前瞻性世代研究 22
肆、討論 24
伍、結論與建議 29
陸、九十五年度計畫重要研究成果與對本署之具體建議 31
柒、參考文獻 32
附件一、中華民國防癆協會第一胸腔病防治所結核病個案紀錄單 80

表目錄

表 1、健保歸人檔分析對象選取條件 9
表 2、1996～2003 年結核病盛行情況 34
表 3、1997～2003 年結核病發生率 34
表 4、1996～2003 年結核病患性別分布 34
表 5、1996～2003 年結核病患者基本資料分布—性別比較 35
表 6、1996～2003 年各類肝膽疾病罹患人數 36
表 7、1996～2003 年所有種類肝膽疾病病人與對照基本人口資料比較 37
表 8、1996～2003 年所有種類肝膽疾病與性別、年齡之相關分析 39
表 9、1996～2003 年所有種類肝膽疾病病人與對照之共生疾病比較 40
表 10、1996～2003 年各類型肝膽疾病病例與對照基本資料比較 41
表 11、1996～2003 年急性肝病病人與對照之共生疾病比較 43
表 12、1996～2003 年慢性/其他肝病病人與對照之共生疾病比較 44
表 13、1996～2003 年膽結石/其他膽囊膽管疾病病人與對照之共生疾病比較 45
表 14、1996～2003 年黃疸病人與對照之共生疾病比較 46
表 15、1996～2003 年結核病患罹患各種類型非酒精性肝膽病的情況 47
表 16、1996～2003 年結核病患診斷出 TB 後，被診斷出非酒精性肝膽病的類型 48
表 17、1996～2003 年人口因子特徵與結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之相關 49
表 18、1996～2003 年共病情況與結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之相關 50
表 19、1996～2003 年結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之醫療狀況分析 51
表 20、1997～2002 年結核病患罹患非酒精性肝病者（含急/亞急性、慢性及其他）及非罹患肝病者之用藥情形比較 52
表 21-1、1997～2002 年結核病患者罹患非酒精性肝病者（含急/亞急性、慢性及其他）於罹患肝病前後之用藥情形比較 53
表 21-2、1997～2002 年結核病患者罹患非酒精性肝病者（含急/亞急性、慢性及其他）於罹患肝病前後之用藥情形比較 53
表 21-3、肝病後有用藥紀錄與無用藥紀錄者於肝病前之用藥情形比較 55
表 22-1、1997～2002 年結核病治療用藥對結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之影響 56
表 22-2、1997～2002 年結核病治療用藥對結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之影響 57

表 22-3、1997～2002 年結核病治療用藥對結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之影響 58
表 23、不同醫療層級之之處方用藥比較 59
表 24、中華民國防癆協會結核病患之治療狀態 60
表 25、中華民國防癆協會結核病患基本資料—男女比較 61
表 26-1、中華民國防癆協會結核病患醫事資料—男女比較 62
表 26-2、中華民國防癆協會結核病患醫事資料—男女比較 63
表 27、AST、ALT、總膽紅素之相關性分析（Pearson's correlation coefficient） 63
表 28、人口因子與 AST 分布之相關分析—中華民國防癆協會 64
表 29、人口因子與 ALT 分布之相關分析—中華民國防癆協會 65
表 30、服用結核病治療藥物與 AST 值之相關—中華民國防癆協會 66
表 31、服用結核病治療藥物與 ALT 值之相關—中華民國防癆協會 67
表 32、人口因子和結核病治療用藥與 AST 值之複迴歸分析—中華民國防癆協會 68
表 33、人口因子和結核病治療用藥與 ALT 值之複迴歸分析—中華民國防癆協會 68

圖目錄

圖 1、服用 amino salicylate Calc.對非酒精性肝病發生時間的影響 69
圖 2、服用 ethambutol 對非酒精性肝病發生時間的影響 70
圖 3、服用 isoniazid 對非酒精性肝病發生時間的影響 71
圖 4、服用 methanesulfonic acid 對非酒精性肝病發生時間的影響 72
圖 5、服用 prothionamide 對非酒精性肝病發生時間的影響 73
圖 6、服用 pyrazinamide 對非酒精性肝病發生時間的影響 74
圖 7、服用 rifampin 對非酒精性肝病發生時間的影響 75
圖 8、服用 streptomycin 對非酒精性肝病發生時間的影響 76
圖 9、服用 kanamycin 對非酒精性肝病發生時間的影響 77
圖 10、服用結核病治療用藥種類多寡對非酒精性肝病的存活情況 78
圖 11、是否合併服用 INH、RMP、PZA 的情況對非酒精性肝病存活情況的影響 79

壹、前言

一、研究背景

世界衛生組織（World Health Organization, WHO）根據過去的統計資料，估計在過去的幾年每年全球結核病(Tuberculosis, TB)病例約有 8～9 百萬人，約造成全球每年有 2 百萬的死亡病例。是僅次於 HIV/AIDS 排名第二的主要傳染病死因〔1〕。雖然，在西歐、中歐、美洲和中東地區，過去 20 多年來的結核病例有下降及穩定的趨勢，但在非洲、東南亞、西太平洋地區和前蘇聯地區，結核病的病例數於過去 20 多年一直有增加的趨勢。其中，HIV 感染被認為不僅是造成非洲、東南亞地區也是以開發國家結核病病例數增加的主因之一〔1-2〕。

短程直接觀察療法（short-course directly observed treatment, DOTS）是目前最常被使用來治療結核菌感染的療法。使用的結核病藥物一般分為第一線藥物和第二線藥物，第一線藥物較常用的有 isoniazid (INH)、pyrazinamide (PZA)、ripampicin (RMP)、ethambutol (EMB)、streptomycin (SM)，第二線藥物較常用的則有 prothionamide (TBN)、ofloxacin (OFLX)、para-Aminosalicylate (PAS)。DOTS 於 2003 年在各大洲使用的普及率約在 40～90%之間。從 1996 年到 2001 年全球每年接受此種療法的人數，從 70 萬

人增加到 240 萬人。由過去的 155 個國家 DOTS 計畫的資料顯示，結核病平均治癒率高達 82%〔1-3〕。雖然 DOTS 用於結核病的防治上被認為最有經濟效益，但較常使用的第一線藥物中的 isoniazid（INH）、pyrazinamide（PZA）和 ripampicin（RMP）被認為具有潛在的肝毒性危害〔4〕。

過去幾年的研究顯示，服用 isoniazid 6 到 9 個月的療程造成肝毒性的機率約為 0.3%～15% 〔5-12〕。過去一個在美國的大型研究，14,000 位服用 isoniazid 的病人中，有 92（0.6%）位出現肝毒性現象〔8〕。 另外有 2 個大型研究是 Nolan 等人和 LoBue 等人的研究。Nolan 等人〔10〕於 1989 年到 1995 年追蹤的 11,141 名服用 Isoniazid 病人中，有 11（0.1%）位產生肝毒性。LoBue 等人〔8〕於 1999 年～2002 年期間追蹤的 3,788 名服用 isoniazid 病患中，有 672（18%）名病患產生一種或多種副作用，其中有 10（0.3%）發生 isoniazid-associated 肝損害。

過去在一些國家的研究，證實服用 rifampin/pyraziamide、isoniazid/rifampin、isoniazid/rifampin/pyrazinamide 等多種藥物合併使用的治療法在 HIV 病患的結核病預防上與 Isoniazid 一樣有效〔13-14〕。且病人完成療程的機率較服用 Isoniazid 的病人高約 4～20%〔7,9,15-17〕。但其中 2 個月的 rifampin/pyraziamide（2RZ）治療法顯示有較高的肝毒性危險〔6,7,9,11,13,18〕。一項 7,737 位病人接受 2RZ 療程的前瞻性世代研究結果

〔18〕顯示，有 204（2.6%）名病人因為 AST（又稱 GOT）值超過正常值 5 倍而停止療程。另外，還有 146（1.9%）名病人發生肝炎。Jasmer 等人〔7〕的研究指出，參與 2RZ 療程的病人因為肝毒性原因而導致治療不連續的機會是服用 Isoniazid 6 個月的病人的 5.19 倍（$p<0.033$）；且發生 3、4 級肝毒性危害的機率較服用 Isoniazid 6 個月的病人高（OR=8.46, p=0.001）。McNeill 等人〔9〕的研究結果指出，2RZ 療程的病人發生肝毒性危險的機率是服用 Isoniazid 9 個月的病人的 3 倍。其中，參與 2RZ 療程的病人有 5%發生嚴重肝毒性現象（ALT（又稱 GPT） > 1,600 U/L）。

另外，Hest 等人〔6〕的世代研究結果指出，2RZ 治療法較 3 或 4 種結核病藥物合併使用容易發生肝毒性危害。此研究依病人接受的療程分為三組：服用 rifampin/pyraziamide 2 個月（2RZ）、服用 isoniazid 6 個月（6H）、服用 isoniazid/rifampin/pyraziamide 2 個月（2HRZ+），以追蹤接受不同療程的病患發生肝病變的情況差異。結果顯示發生輕微肝毒性危害（血中 AST 或 ALT 值高於正常值，且在正常值的 5 倍以下）的機率，分別為 2HRZ+（8.3%）、2RZ（6.6%）、6H（4.5%）。接受 2RZ 療程的病人發生嚴重肝毒性危害（血中 aspartate aminotransferase (AST)或 alanine aminotransferase (ALT) 值高於正常值的 5 倍）是接受 6H 及 2HRZ+療程病人的 2.4 倍。將病患做年齡分層後，發現 15-24 歲的族群，接受 2RZ 療程的病患發生嚴重性肝毒性

危害的機會較接受 6H 療程的病患高出許多（OR=24.1, 95%CI=2.81-207.4）。依體重校正後的 pyrazinamide 劑量來分層，發現體重校正後的 pyraminamide 劑量在 30mg/kg 以上的部分，接受 2RZ 療程的病人發生嚴重肝毒性效應的機會是接受 2HRZ+的 11.5 倍。

另一項針對第一線結核病藥物造成的副作用的研究〔12〕結果指出，產生副作用的機率分別為：isoniazid（4%）、rifampin（3%）、pyrazinamide（6%）。其中產生肝炎的機率分別為： isoniazid（2%）、pyrazinamide（2%）；ethambutol 則會產生視力的副作用（0.3%）；此外，一些人口特徵或臨床因子也較容易產生副作用，包括女性（OR=2.5, 95%CI=1.3-4.7）、年紀大於 60 歲（OR=2.9, 95%CI=1.3-6.3）、出生地在亞洲（OR=2.5, 95%CI=1.3-5.0）、HIV 感染（OR=3.8, 95%CI=1.1-13.4）。年紀大於 60 歲（OR=2.6, 95%CI=1.0-6.6）和出生地在亞洲（OR=3.4, 95%CI=1.4-8.3）服用 pryazinamide 較容易發生不良反應。與 rifampin 相關的不良反應較容易發生在年紀大於 60 （OR=3.9, 95%CI=1.0-14.9）歲和 HIV 感染的族群（OR=8.0, 95%CI=1.5-43）。而校正各種風險之後，發現年紀大於 60 歲的族群較容易發生肝炎（OR=7.7, 95%CI=1.5-40），年紀在 35～60 歲的族群也有蠻高的機率發生肝炎（OR=4.8, 95%CI=0.9-25）。東方人的危險是似乎比較高。

肝臟疾病與藥物服用的相關性有干擾因子的問題，被懷疑是藥物導致

肝受損（drug induced liver injury, DILI）的病人也常常同時存在其他導致肝臟疾病的危險因子〔19〕。一項印度的研究總共對 346 名新病人進行治療效應副作用研究〔20〕，總共有 56 人在 1 到 72 週（中位 4 週）內發生藥物肝毒性的發生。除了性別和年齡之外，這項研究發現會導致肝毒性的其他危險因子包括：較差的營養狀態、飲酒過量、有肝方面疾病、B 型肝炎帶原、開發中國家病毒性肝炎盛行率的增加、血清中白蛋白<3.5 g/dl、advanced TB、不當用藥、乙醯化轉化代謝速率（acetylator status）、缺乏 HLA-DOA1*0102、存在 HLA-DOB1*0201〔20〕。

根據 Sgro 等人〔21〕估計，全球每年 DILI 嚴重病例的發生率約 81/1,000,000，若根據此數據推算，台灣地區每年約有 1,800 的 DILI 新增病例。而過去幾年的統計資料顯示，台灣地區每年結核病的報告病例約 2 萬人，確定病例約 1 萬 5 千人。若接受 DOTS 療程的話，保守估計每年至少會產生幾百名的 DILI 新病例，約佔總 DILI 新病例的 10%。但就吾人所知，尚無這方面的資料，尤其是東方人的潛在危險比白人高，更應加以探討。為防治 DILI 的發生，在開始新段治療時即進行肝功能觀察是有必要的措施。

本計畫一方面以中華民國防癆協會及中國醫藥大學附設醫院的結核病患為對象，利用前瞻性世代研究的方法，探討特定的結核病藥物及用量對於結核病病患導致 DILI 的機率及程度的差異，並根據病患的人口特徵、過

去疾病史及用藥史，找出其他可能的相關因子。一方面分析全民健保資料庫做病例對照分析觀察肝傷害個案過去的用藥行為，釐清危險因子並以世代研究方式驗證病例對照分析的結果。全民健保資料的分析可以做為以防癆協會病人為基礎的世代研究的參考。

二、研究目的

藥物流行病學的研究顯示，某些結核病用藥，如 isoniazid、rifampin、pyrazinamide 的服用會造成肝毒性危害。慢性肝病/肝炎/肝硬化已成為國人第 6 死因，這些健康問題的發生，與用藥行為的相關程度，尚缺乏本土資料。本計畫一方面於防癆協會及中國醫藥大學附設醫院進行前瞻性世代研究，一方面分析健保資料歸人檔，來探討國人用藥行為的影響，作為病例防治介入的參考。

1. 前瞻性世代研究在防癆協會及中國醫藥大學附設醫院進行。對象為服用過結核病治療藥物的病患。依其接受之治療法進行分組，以探討不同治療法造成肝毒性之差異。並比較人口特徵、用藥量、疾病史之差異，特別注意高血壓、糖尿病等共生病之相關。我們著重於干擾因子和交互作用的區分。
2. 以健保資料探討結核病和慢性肝病/肝炎/肝硬化的盛行率、發生率，並依據性別、年齡、地區別作分層。以病例對照方式及世代分析探討用藥行為的關係。
3. 根據執行本計畫之發現提出疾病防治介入之建議。
4. 因應審委之建議，對抗結核藥物所引起的 fulminant hepatitis 列入本計畫資料收集和分析之範圍。

貳、材料與方法

本研究主要分為兩部分進行，一為以現階段接受結核病治療的病人為對象的前瞻性研究。另一為健保檔資料分析。

一、健保資料檔分析

1.資料來源

向國家衛生研究院申購之 1996～2003 年台灣地區 20 萬人口世代健保資料歸人檔。

2.對象選取

健保資料歸人檔的門診處方及治療明細檔之國際疾病分類號，或住院醫療費用清單明細檔之主診斷代碼，其編碼符合以下條件者即為本計畫所選取之對象：

表 1、健保歸人檔分析對象選取條件

疾病分類	選取條件
結核病	ICD-9-CM：010～018 A-code：A020～A029
急性及亞急性肝病	ICD-9-CM：570 A-code：A34906
慢性肝病（非酒精性）	ICD-9-CM：5714～5719 A-code：A34703、A34704、A34942
其他類型肝失調	ICD-9-CM：5730、5733～5739 A-code：A46915
膽結石	ICD-9-CM：574 A-code：A34912
其他類型膽囊失調	ICD-9-CM：575
其他類型膽管失調	ICD-9-CM：576 A-code：A34916
膽汁阻塞	ICD-9-CM：5786
黃疸	ICD-9-CM：7824

病例對照分析的部分，病例組為 1996～2003 年被診斷有罹患肝病者，共 21,751 名。對照的選取則是以 1996～2003 年間均無肝病病史者，與病例組相同的人數，以母群體 20 萬人的年齡分層比例，進行分層隨機取樣，共取 21,751 名。

3.資料內容及分析

（1）結核病患基礎描述性統計：

分析 1996～2003 年間結核病之盛行率及發生率，並人口基本特徵。

（2）病例對照分析：

a. 了解 1996～2003 年間各類型肝膽疾病的盛行狀況。

b. 分析人口基本特徵、共生疾病等因子於病例（肝膽疾病）和非病例間分布的差異。特別是高血壓、心臟病、糖尿病、結核病等相關疾病的個別和多種疾病分布，並計算勝算比和相對危險。

c. 就上述因子進行可能的分層分析或多變項分析，辨別干擾因子和交互作用。

上述之分析，先自後端以病例對照分析的方式，找出可能危險因子，估計其勝算比，然後據之歸納出「暴露和非暴露」世代以 Cox proportional analysis 估計 hazard ratio。

（3）世代回溯分析

世代回溯分析先抽出歸人檔有結核病之病人，再依據性別、年齡、地區、用藥行為、醫院層級和「基線」疾病等相關因子計算追蹤期間的發生率及相關危險：

a. 分析 1996～2003 年結核病病患之各類型肝膽疾病的罹患情況。包含肝膽

疾病發生時間在結核病治療前後的比率及各類型肝膽疾病的盛行的比率。

b. 了解非酒精性肝病發生時間及結核病治療期程（單位：月份）。並分析肝病發生於結核病治療期程間的情況。

c. 性別、年齡、地區別及人口密度別差異：分別探討性別、年齡、地區別及人口密度別對非酒精性肝病發生的影響。

d. 醫療史的差異：了解過去疾病史及用藥史、就醫情況的差異對肝病發生的影響。

e. 醫院層級的差異：醫學中心、區域醫院、地區醫院和基層診所的醫療行為有奇特之處，觀察用藥處方之差異。

最後依據上述分析及病例對照分析所獲知的潛在危險因子用多變項、或建立暴露世代以 Cox proportional analysis，觀察是否有特殊的處方用藥是重要危險因子。

二、前瞻性世代研究

本研究將以前瞻性世代研究（prospective cohort study）方法進行。研究對象以現階段接受結核病治療的病患為主。以病例查閱的方式進行資料蒐集。

1.對象來源

病人來源為民國 94 年 1 月至民國 95 年 6 月間前往中華民國防癆協會，及民國 94 年 1 月至 12 月間至中國醫藥大學附設醫院接受結核病治療的病患。

2.資料收集：病例審閱是收集資料的主要方法。

我們利用病歷審查的方式，記錄患者的年齡、性別等基本人口特徵資料，及用藥類別及頻數、生化檢測資料。

3.資料分析

我們將自病歷抄錄收集的資料，以不記名方式先建立成資料庫，對資料先做檢視、除錯。利用 SAS 統計軟體先對所收集的資料作一描述性分析，先對病人依性別分組，對人口特徵、醫療資料、用藥情況、相關疾病診斷及肝功能診斷值等變項進行卡方檢定及勝算比計算。最後控制年齡或性別等可能的干擾因子做校正，以單或多變量分析釐清不同治療用藥造成肝病變的程度差異。

使用統計軟體為 SAS8.2 版。

參、結果

一、健保資料檔分析

（一）1996～2003 年結核病盛行情況及特徵分布

分析 1996～2003 年承保歸人檔之門診處方及治療明細檔與住院醫療費用清單明細檔的結果，顯示肺結核為主要的結核病類型（表 2～4）。1996～2003 年間總結核病、肺結核及肺外結核的年盛行率及年發生率均有逐年下降的趨勢（表 2～3）。結核病的年盛行率自 1996 年（約 430 人/十萬人）逐年下降至 2003 年（約 89 人/十萬人）（表 2）。結核病的年發生率亦自 1997 年（約 221/十萬人）至 2003 年（約 56 人/十萬人）逐年下降（表 3）。

結核病患者的性別分布如表 4 所示。總結核病和肺結核患者均以男性居多，分別佔 58.7%和 60.2%。肺外結核病患者的男女比率相差不大（51.8%比 48.3%）。

由分析 1996～2003 年結核病患基本資料分布的結果顯示（表 5）。40 歲以上的族群結核病男性的年平均發生率較女性的高，分別為 179～681 人/十萬人和 149～337 人/十萬人。女性在 40 歲以下族群的年平均發生率（66 人/十萬人）則較男性高（49 人/十萬人）。依年齡分層，男性結核病患中 70～80 歲族群的平均年發生率最高（681 人/十萬人），其次為 80 歲以上族群

（547 人/十萬人）。女性結核病患中，結核病年平均發生率亦以 70～80 歲族群最高（337 人/十萬人）。按地區別分，男女性結核病年平均發生率以東部地區為最高（分別為 307 人/十萬人及 252 人/十萬人）、南部地區次之、中部地區再次之。按人口密度別分，男女性結核病年平均發生率均依次為低人口密度地區最高、中人口密度地區其次、高人口密度地區最低。

（二）1996～2003 年各類型肝膽疾病罹患情形

1996～2003 年間，各類型非酒精引起之肝膽疾病罹患情形如表 6 所示。其中，以非酒精性慢性肝炎及肝硬化的罹患人數最多（約 15,045 人）。其次為其他類型肝病，罹患人數約 6,533 人。其他類型肝膽疾病之罹患人數則分別為急性及亞急性肝壞死（720 人）、膽結石（1,942 人）、其他膽囊疾病（1,643 人）、其他膽管疾病（942 人）及黃疸症狀（531 人）。

（三）肝病病例對照分析

以 1996～2003 年間被診斷過患有各類型肝膽疾病的 21,751 名民眾為病例組，沒有罹患過各類型肝膽疾病的民眾 21,751 名為對照組，進行病例對照研究，結果如表 7 所示。男性在肝病患者中佔有稍高的比率，約 54.4%。肝病患者的平均年齡較對照組高，分別為 47.7±17.82 歲和 35.0±19.97 歲

（p<0.0001）。肝病患者和對照組在地區別及人口密度別分布方面均相似。在投保單位別的部分，肝病患者較對照有稍多的比率是軍/工/教（10.5%比7.7%）、農（15.8%比 11.5%）、商（24.5%及 19.0%）。

分析所有類型肝膽疾病之相關因子，結果指出男性有稍高的相關（OR=1.2, 95%CI=1.1-1.2）。50 歲以上的族群有 4 倍以上的機會罹患肝病(表 8)。探討共生疾病和所有種類肝病的相關，在校正所有共生疾病、性別及年齡後，顯示有 B/C 型肝炎（OR=3.2, 95%CI=2.9-3.6）、酒精性肝病病史（OR=3.4, 95%CI=2.6-4.4）者有較高的機會罹患肝病，有糖尿病（OR=1.6, 95%CI=1.5-1.6）、高血壓（OR=1.3, 95%CI=1.2-1.4）、心臟病（OR=1.2, 95%CI=1.1-1.2）、關節炎（OR=1.3, 95%CI=1.2-1.3）、結核病（OR=1.3, 95%CI=1.1-1.5）病史者與肝病有稍高的相關(表 9)。

不同類型肝膽疾病的基本資料比較如表 10 所示。診斷有黃疸的病患以男性居多(約 63.7%)，慢性及其他類型肝病中，男性也佔有稍高的比率(55.5%)，女性在罹患有膽結石/其他膽囊膽管疾病的病患中則佔有稍高的比率（約 55.6%）。比較各種類型肝膽及病患者的平均年齡，指出患有膽結石/其他膽囊膽管疾病者之平均年齡最高（52.4±18.56 歲），其次為慢性及其他類型肝病（46.7±17.44 歲）和急性肝病（43.1±21.18 歲），被診斷有黃疸症狀者之平均年齡較低（32.6±26.60 歲）（表 10）。比較不同類型肝膽疾病的

地區別及人口密度別分布，結果顯示相較其他類型肝膽疾病，急性肝病患者中北部（52.3%）及東部（7.1%）地區有較高的百分比。相較於急性肝病及黃疸症狀患者，南部地區在慢性及其他類型肝病（29.8%）和膽結石及其他膽囊膽管疾病（28.3%）患者中所佔比率較高。各類型肝膽疾病間人口密度及投保單位別的百分分布，與對照相較，不盡相同（表 10）。

個別比較不同種類肝病和共生疾病的相關，結果顯示有酒精性肝炎病史（OR=4.1, 95%CI=1.8-9.1）及酒精依賴（OR=3.4, 95%CI=1.4-8.6）者有較高的危險罹患急性肝病。有高血壓（OR=1.7, 95%CI=1.2-2.4）及糖尿病（OR=1.3, 95%CI=1.0-1.7）病史者有稍高的危險罹患急性肝病（表 11）。過去有 B/C 型肝炎及酒精性肝病病史者有較高的風險罹患慢性或其他類型肝病，勝算比分為別 OR=3.5, 95%CI=3.1-3.9 和 OR=3.4, 95%CI=2.6-4.4。過去有糖尿病、高血壓、心臟病、關節炎及結核病病史者也有稍高的風險導致慢性或其他類型肝病（OR=1.2-1.6）（表 12）。共生疾病和膽結石及其他膽囊膽管疾病的相關分析顯示，有 B/C 型肝炎（OR=1.3, 95%CI=1.0-1.8）及關節炎（OR=1.2, 95%CI=1.1-1.3）病史者有稍高的相關（表 13）。探討共生疾病和黃疸症狀的相關，結果指出過去有 B/C 型肝炎（OR=3.9, 95%CI=2.2-6.9）及結核病（OR=3.5, 95%CI=1.7-7.5）病史會有較高的機會造成黃疸症狀（表 14）。

（四）結核病世代回溯性研究

分析 1996～2003 年所有結核病患罹患各類型非酒精性肝膽疾病的情況，顯示有 190 名（8.1%）病患於被診斷出有結核病前已有非酒精性肝膽疾病病史，有 423 名（17.8%）病患於診斷出有結核病後，有非酒精性肝膽疾病病史，1738 名（73.9%）結核病患於被診斷出結核病前後均無酒精性肝膽疾病病史（表 15）。2,351 名結核病患者中，有 372 名患者於被診斷出結核病後，有非酒精性肝病（包含急性/亞急性非酒精性肝病、慢性非酒精性肝病、其他非酒精性肝病）的紀錄。其中，診斷出結核病後 1 個月以內、2～3 個月、4～6 個月診斷出非酒精性肝病者分別約 13 名（3.5%）、13 名（3.5%）及 25 名（6.7%）。在診斷初結核病後半年到 1 年之間有非酒精性肝病病史者約 21 名(5.7%)，1 年以後有非酒精性肝病病史者約 300 名(80.6%)（表 15）。肝病發生時間在結核病治療期間者約 52 名（佔 14.0%），發生時間在結核病治療結束之後者約有 145 人（佔 39%）（表 15）。

在 423 位被診斷出結核病後，有非酒精性肝膽疾病病史者的疾病類型如表 16 所示。診斷有急性/亞急性非酒精性肝病者人（2.1%）、慢性非酒精性肝病者 265 人（62.6%）、其他非酒精性肝病者 107 人（25.3%）、膽結石 20 人（4.7%）、其他膽囊疾病 16 人（3.8%）、其他膽管疾病 14 人（3.3%）、黃疸症狀 9 人（2.1%）。

分析人口因子和結核病患罹患非酒精性肝病的相關顯示，年齡層較高者較易罹患肝病，勝算比約 2～3。性別、地區別、人口密度別則沒有顯著影響（表 17）。共生疾病對結核病患罹患非酒精性肝病的相關如表 18 所示。結核病患中，有 B/C 型肝炎（OR=2.0, 95%CI=1.3-3.2）、酒精性肝病（OR=2.9, 95%CI=1.3-6.4）、糖尿病（OR=1.6, 95%CI=1.1-2.3）病史者有較高的危險罹患非酒精性肝病。

結核病患的醫療狀況分析指出，罹患非酒精性肝病者的結核病治療期程（16.0±18.22）較沒有者（11.2±14.69）高（表 19）。按醫事機構之醫療層級區分，罹患非酒精性肝病者在各層級醫事機構之所有疾病就醫人次數均較高（p<0.0001）。

比較 1997～2002 年結核病治療用藥在有無罹患非酒精性肝病者間的使用狀況（表 20）。結果指出結核病治療用藥的使用情況在肝病和非肝病患者間類似。肝病和非肝病者使用過人數最多的藥品依序為 ethambutol（89 人和 446 人）、isoniazid（79 人和 415 人）、rifampin（76 人和 413 人）、pyrazinamide（69 人和 312 人）。使用次數最多的藥品在肝病和非肝病者中依序為 ethambutol（812 人次和 3961 人次）、rifampin（796 人次和 3851 人次）、isoniazid（712 人次和 3603 人次）、、pyrazinamide（316 人次和 1496 人次）。分析各類型藥品在肝病與非肝病患者間的平均用藥次數差別，指出非肝病者的

amino salicylate Calc.（14.8±5.91 比 9.0±4.24，p=0.30）和 prothionamide（13.2 ±8.98 比 7.3±4.16，p=0.34）平均用藥次數稍高，但不顯著（表 20）。

分析 1997～2002 年罹患非酒精性肝病的結核病患，其於肝病前後之用藥情況，結果發現 187 名罹患肝病的結核病患中，於肝病前後皆有用藥紀錄者有 28 名（佔 15.0%），於肝病前有用藥紀錄，但肝病後沒有用藥紀錄者有 72 名（佔 38.5%），於肝病前沒有用藥紀錄，而肝病後有用藥紀錄者有 8 名（約 43%），於肝病前後均無用藥紀錄者有 79 名（42.3%）（表 21-1）。前後皆有用藥紀錄的 28 名患者中，於肝病前後之用藥經驗差異分析結果顯示，只有 pyrazinamide 於肝病後服用的人數較肝病前服用的人數少（12 名比 21 名，p=0.03），其他的用藥經驗於肝病前後沒有差異（表 21-2）。比較肝病後有用藥經驗者與無用藥經驗者之肝病前用藥情況，顯示肝病後無用藥經驗者的 rifampin（12.4±10.03 比 5.1±4.18，p=0.004）平均用藥次數較高。肝病後有用藥經驗者的 streptomycin（7.0±7.94 比 1.0±0，p=0.05）平均用藥次數較高（表 21.3）。

分析使用藥物種類多寡與罹患非酒精性肝病的相關，顯示相較於沒有用藥經驗者（約 14.0%），使用過藥物種類越多者有稍高的比率罹患肝病，但不顯著（5 種以上約 18.%、2-4 種約 15.9%、1 種約 14.5%）（表 22-1）。分析服用結核病治療用藥和罹患非酒精性肝病的相關，在校正所有藥物

後，服用過 pyrazinamide 者較沒有服用過者有較高的危險罹患非酒精性肝病（OR=2.0; 95%CI=1.1-3.8）。服用過 amino salicylate Calc.、prothionamide 者有稍高的比率罹患非酒精性肝病，但不顯著（表 22-2）。複和使用 INH、RMP、PZA 與罹患非酒精性肝病的相關如表 22-3 所示。複和使用 INH 和 PZA 顯示有較高的非酒精性肝病罹病危險（OR=1.6; 95%CI=1.0-2.5）。合併使用 RMP/PZA（17.3%比 14.0%）以及 INH/RMP/PZA（17.5%比 13.9%）者較沒有合併使用者罹患非酒精性肝病的比率稍高，但不顯著（表 22-3）。比較單一種或多種合併服用 INH、RMP、PZA 導致非酒精性肝病的差異，顯示相較於服用單一種藥物（8.3%），服用 3 種（17.5%）和 2 種（13.8%）者有稍高的比率罹患非酒精性肝病，但不顯著（表 22-3）。

依是否服用特定結核病治療藥物分組，以非酒精性肝病對發生時間做存活分析（圖 1～圖 11）。結果指出，服用過 prothionamide（p=0.03）及 pyrazinamide（p=0.008）者非酒精性肝病發生時間明顯較未服用者早（圖 5、圖 6）。服用過 amino salicylate Calc.、ethambutol 及 streptomycin 也有較早發生非酒精性肝病的趨勢，但不顯著（圖 1、圖 2、圖 8）。服用過 isoniazid、methanesulfonic acid、rifampin 者與未服用者的發病時間類似（圖 3、圖 4、圖 7）。而服用過 kanamycin 則較未服用者的發病時間晚（p=0.05）（圖 9）。探討服用藥物種類多寡與非酒精性肝病發生時間的相關，顯示服用藥物種

類多寡對非酒精性肝病發生時間的影響不大（圖 10）。針對 isoniazid、rifampin、pyrazinamide 三種結核病治療藥物，分析單一或合併使用對非酒精性肝病發生的影響，結果顯示服用較多種發生肝病的時間稍早，但不顯著（圖 11）。

分析不同醫療層級之處方用藥差異。結果顯示醫學中心 ethambutol（9.6 次比 7.5～8.0 次，p=0.02）、methanesulfonic acid（12.8 次比 4.5 次，p=0.007）、rifampin（11.2 次比 7.1 次，p<0.0001）的平均用藥次數較其他醫院層級高。其他醫療用藥的平均使用次數在不同醫療層級間沒有差異（表 23）。

二、前瞻性世代研究

前瞻性世代研究的部分主要在中華民國防癆協會進行，我們收治從民國 94 年 1 月到民國 95 年 6 月間接受過結核病治療的病例，共 289 名。分析病患的結核病治療狀態，顯示有 131 名（45.3%）完成治療、死亡者有 5 名（1.7%）、中途改診斷者有 34 名（118%）、中途轉到其他醫療院所者 38 名（132%）、仍在治療中的 71 名（24.%）、不合作/失去追蹤/退掛/結核病專案不合格者 10 名（3.5%）（表 24）。

結核病患的基本人口資料如表 25 所示。男性的平均年齡較女性稍高(49.±17.51 比 46.1±17.5 歲)，但不顯著。男女性病患的婚姻狀態和教育程度分布均類似。依職業別區分，男性較女性多從事農/工者，分別為 42 名（25.2%）比 8 名（6.6%）。

分析結核病患的醫事資料指出，男性當中 BMI 指數大於 25 者(13.8%)較女性（5.7%）多。收縮壓和舒張壓分布在男女性間沒有很大的差異。男性當中有較高的比率有吸菸的習慣，分別為 93 名（55.7%）比 18 名（14.8%）（$p<0.0001$）（表 26-1）。男女性患有其他合併症的比率相當，約 41%。其中，女性患有高血壓和心臟病的比率較男性稍多，分別為 11.5%比 6.6%和 2.5%比 0.6%（表 26-2）。

AST 值、ALT 值、總膽紅素值之相關性分析顯示，AST 值、ALT 值有

高度的正相關（r=0.88，p<0.0001），總膽紅素值與 AST 值、ALT 值之間的相關則較小（表 27）。分析人口因子與 AST 值、ALT 值的相關，結果顯示男性的 AST 值、ALT 值明顯較女性的高，分別為 29.6±39.04 比 23.4±23.29（p for trend=0.002）和 37.4±58.99 比 28.2±49.19（p for trend < 0.0001）（表 28、29）。年齡與 AST 值相關分析顯示，年齡層較輕的族群，AST 值在正常值 3 倍以上者所佔比率較少；40～69 歲的族群平均 AST 值較高，約為 40 歲以下族群的 1.5 倍（表 28）。年齡與 ALT 值的相關性則沒有顯著，年齡層在 40～59 歲的族群有較高的平均 ALT 值（約 39～44 U/L）（表 29）。

服用結核病治療用藥與 AST 值、ALT 值之相關如表 30～31 所示。各別分析服用各類型治療藥物與生化測值的相關顯示，有服用者的平均 AST 值、ALT 值均較高。服用 isoniazid、streptomycin 者的 AST 值、ALT 值在 3 倍正常值以上的勝算比較高，但不顯著。

以性別、年齡及結核病治療用藥預測 AST 值及 ALT 值之變化，結果顯示男性、年齡、服用 rifampin、streptomycin、ethambutol、pyrazinamide、isoniazid 可以解釋約 3.8%AST 值的變動，除了服用 ethambutol 會使 AST 值下降之外，其他因子均使 AST 值上升（表 32）。此外，男性、服用 isoniazid、ethambutol、streptomycin 可以解釋 2.7%ALT 值的變化，ALT 值隨使用 ethambutol 而下降，隨服用 streptomycin、isoniazid 及為男性而上升（表 33）。

肆、討論

本計畫主要目的是在觀察服用結核病治療用藥是否會對肝功能造成不良影響；分為兩個部分進行，一為分析 1996～2003 年國家衛生研究院隨機選取的 20 萬人口世代健保資料，以了解人口因子、結核病及過去病史、用藥情況與後續肝病發生的相關。另一為至中華民國防癆協會及中國醫藥大學附設醫院收集結核病患病歷及生化檢測資料，藉由肝功能測值以探討服用結核病治療用藥對於肝功能的早期影響。

在承保歸人檔的所有類型肝膽疾病病例對照研究的部分，顯示男性及年長、B/C 型肝炎、酒精性肝炎、糖尿病、高血壓、心臟病、關節炎、結核病是危險因子（表 8）。進一步分析各類型肝膽疾病和對照間，人口因子和共生疾病分布的情形，顯示性別、年齡於不同類型肝膽疾病中的分布情形稍有差異（表 10）。黃疸症狀好發於年輕男性族群，膽結石、其他膽囊膽管疾病則以女性中年婦女為主要盛行族群。肝病病患的性別和年齡分布介於黃疸症狀及膽結石、其他膽囊膽管疾病之間。多變項邏輯斯迴歸分析的部分亦顯示在校正各類型共生疾病、性別及年齡之後，各類型共生疾病對造成不同類型肝膽疾病的危險亦不同（表 11～14）。其中，有 B/C 型肝炎、酒精性肝炎病史者於後來發生各類型肝膽疾病的危險較高。除了性別、年齡

和共生疾病的影響之外，由於工作性質、生活型態等社經因素也與性別、年齡也有很大的關係，性別、年齡在不同肝膽疾病間分布的差異是否與工作性質、生活型態等有關需要進一步探討，此外，基因多型性對於不同肝膽疾病的作用有有待進一步了解。承保歸人檔沒有這方面的訊息，為不足之處。

另一方面，分析結果顯示有結核病史者有較高的危險發生慢性或其他類型肝病及黃疸症狀，急性肝病與結核病的相關性分析則不顯著。從 1996～2003 年各類型肝膽疾病的罹患人數來看（表 6），急性及亞急性肝病的人數相較於非酒精性慢性肝病及肝硬化少許多。雖然，結核病患在兩組肝炎病人中所佔百分比相近，但因為急性/亞急性肝炎病人數太少，所以與結核病的相關不顯著。急性肝炎的一般症狀主要有厭食、胃口不佳、腹漲、噁心、嘔吐、疲乏倦怠、關節酸痛、肌肉疼痛、頭痛、怕光、喉嚨不適和咳嗽等非特異性現象，在出現黃疸症狀之前，常被診斷為感冒、急性腸胃炎、急性膽囊炎等。一般民眾也較少因輕微的身體不舒適而就醫，或者自行服藥等，以致於急性及亞急性肝病的病例相對較少。在結核病治療的階段，若病患沒有主訴有服藥後不舒服的現象，就需要定期進行生化檢測才可確知服藥是否會造成肝臟損傷。

從承保歸人檔的世代分析看，1996～2003 年 2,351 名結核病患中，有

423 名後來有肝膽疾病病史。其中，診斷出急性/亞急性肝炎、慢性及其他類型肝炎者有 372 名。一般結核病治療期程約在 6～12 個月，分析承保歸人檔的資料顯示，已知結核病治療期程在 1 年之內完成者有 698 名(表 19)，而診斷出結核病後 1 年內發生非酒精性肝病者有 72 名，肝病發生於結核病治療期間者約有 14%（表 15）。單獨探討服用結核病治療藥物與肝病發生的相關分析結果，雖然只有 pyrazinamide 有顯著差異，但服用 amino salicylate Calc.、prothionamide、streptomycin 則顯示有較高的危險發生肝病，但由於服用過此類藥物的人數過少，所以不顯著（表 22-2）。此外，從合併使用結核病治療用藥來看（表 22-1、表 22-3），服用過較多種藥物者的肝病百分比稍高。存活分析圖的結果也顯示服用過 ethambutol、prothionamide、pyrazinamide、streptomycin 及服用過較多種 isoniazid、rifampin、pyrazinamide 者發生肝病的時間較沒有服用者稍早。

從中華民國防癆協會的病歷資料分析結果看（表 28～33），性別、年齡及服用藥物與 AST 值、ALT 值的變化有相關，但可解釋其變化的程度不大。此外，這些因子存在造成 AST 值、ALT 值在 3 倍正常值以上的機會雖然稍高，但不顯著。依文獻上的定義，藥物引起的肝臟損傷為給藥後 15 天內發生 ALT 在 5 倍正常值以上或 ALT/AP 大於 5（肝細胞部分）；或是 30 天內發生 AP 在 2 倍正常值以上或 ALT/AP 小於 2 或 ALP/AP 在 2～5 之間（膽

汁淤積部分)。但一般結核病治療的過程中，醫師會依據生化測值的變化而調整處方內容或暫時停藥，所以用藥造成 AST 值、ALT 值高於正常值數倍以上的機會不常看到。

本計畫於收集病歷資料時發現，病患的疾病史資料是以病人主訴方式取得，所以實際疾病情況可能會低估。並且不是每一位病患都有 B 型肝炎和 C 型肝炎的檢測資料，所以無法確知病毒性肝炎對 AST 值、ALT 值變化的影響。但是，在收案過程中曾發現 B 型肝炎或 C 型肝炎檢測為陽性者，其 AST 值、ALT 值仍在正常範圍。並且有許多因子會影響 AST 值、ALT 值的變化，例如飲酒、熬夜等。而這些影響因子的資訊在這次的病歷收集過程中無法獲得。所以單憑 AST 值、ALT 值來判定是否有肝損傷仍為不足。認為應增加一些肝功能檢測項目，並且應每位病患進行肝炎病毒的檢測。此外，病人是否確實遵醫囑服藥也是一項影響因子，在分析承保歸人檔時發現不少病人沒有用藥紀錄，病歷資料方面，有不少病人轉出或改診斷都使得可用資料樣本數變小。另一方面，在分析病歷資料的人口及醫事特徵時，發現職業、BMI 指數及吸菸習慣在男女性間的分布有明顯的差異。認為生活型態的影響不可忽略。

雖然，承保歸人檔之世代研究及中華民國防癆協會的病歷資料分析結果，用藥影響均不顯著，但仍不排除結核病治療藥物具有肝毒性危害，仍

有許多因子有待進一步探討。而為避免結核病治療過程中多重因子干擾以加重肝臟的負擔，除了醫療過程中的定期生化檢測之外，建議醫師於醫療過程中告知病患，服藥期間儘量注意生活作息方式，包括不要熬夜等。此外，應儘可能不要飲酒，以免加成作用可能發生。

此外，一般藥物引起肝毒性的研究著重於急性的影響，但急性肝病較少被診斷出來。本研究結果顯示慢性及其他類型肝病與結核病有相關，顯示藥物引起的慢性肝病問題也值得注意，也顯示定期檢驗肝功能及急性/亞急性肝病早期診斷早期治療的重要。

伍、結論與建議

本計畫承保歸人檔之世代研究及中華民國防癆協會的病歷資料分析結果，用藥影響雖然均不顯著。但承保歸人檔的慢性及其他類型肝病和黃疸症狀之病例對照研究結果顯示與結核病有相關。仍不排除結核病治療藥物具有肝毒性危害的可能，仍有許多因子，包括工作性值、生活型態、基因多型性等的影響，有待進一步探討。此外，病患應進行病毒性肝炎檢測，以釐清其影響。建議增加肝功能檢測項目，以增加肝功能生化檢測結果與可能影響因子間的專一性。

為避免結核病治療過程中多重因子干擾以加重肝臟的負擔，除了醫療過程中的定期肝功能生化檢測之外，建議醫師於醫療過程中告知病患，服藥期間儘量注意生活作息規律性，包括不要熬夜等。此外，應儘可能不要飲酒，以免加成作用可能發生。

此外，一般藥物引起肝毒性的研究著重於急性的影響，但急性肝病較少被診斷出來。本研究結果顯示慢性及其他類型肝病與結核病有相關，顯示藥物引起的慢性肝病問題也值得注意，也顯示定期檢驗肝功能及急性/亞急性肝病早期診斷早期治療的重要。

從各類型肝膽疾病的人口特徵及相關因子分析結果，認為基因多型性

的作用及其與藥物之間的關係值得進一步探討。

陸、九十五年度計畫重要研究成果與對本署之具體建議

計畫名稱：藥物流行病學研究：不同結核病治療藥物導致肝毒性程度差異之研究

主 持 人：宋鴻樟　　計畫編號：DOH95-TD-D-113-025

1.本計畫之新發現或新發明

不同於一般藥物引起肝毒性的研究著重於急性肝傷害的影響。本研究慢性肝損害也值得注意。另一方面，也顯示定期的肝功能檢查及急性亞急性肝炎的早期發現早期治療的重要。

2.本計畫對民眾具教育宣導之成果

民眾接受結核病治療過程中除了應遵醫囑服用藥物之外，應定期檢驗肝功能。此外，應避免勞累及飲酒過量造成肝的損傷。

3.本計畫對醫藥衛生政策之具體建議

醫生於醫療過程中，應囑咐患者注意生活作息正常，並減少飲酒的機會，以防多重因子影響造成肝臟損傷機會增加。此外，應增加肝功能檢驗項目及進行病毒性肝炎檢測，以釐清影響因子與肝功能測值之間的關係。基因多型性對於各類型肝膽疾病及藥理作用值得進一步探討。

柒、參考文獻

1. Frieden TR, Sterling TR, Munstiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362:887-99.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control. *WHO report* 2005.
3. Furin JJ, Johnson JL. Recent adverces in the diagnosis and management of tuberculosis. *Pulmonary Medicine* 2005;11:189-94.
4. Sharma SK. Antituberculosis drus and hepatotoxicity. *Infect Genet Evol* 2004;4:167-70.
5. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
6. Hest R, Baars H, Kik S, Gerven P, Trompenaars MC, Kalisvaart, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *CID* 2004;39:488-96.
7. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-7.
8. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:443-7.
9. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. Improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-6.
10. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014-8.
11. Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC, Fortenberry ER, Hamilton CD. Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:824-7.
12. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
13. Jasmer RM, Daley CL. Rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. Is it safe? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:809-12.
14. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, HOm DL, Huebner R, Muyenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in uandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med 1997*;337:801-8.
15. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Garcia ML, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs

isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000;283:1445-50.
16. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampin and pyraziamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
17. Bock NN, Rogers T, Tapia JR, Herrom GD, DeVoe B, Geiter L. Acceptability of short-course rifampin and pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection among jail inmates. *Chest* 2001;119:833-7.
18. CDC. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States, 2003. *MMWR* 2003;52:735-9.
19. Gluud C. Acute, serious drug-induced liver injury. *J Hepatology* 2002;37:675-7.
20. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:916-9.
21. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of dru-induced hepatic injuries: a French population based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.

表 2、1996～2003 年結核病盛行情況

年度	總人口數	結核病		肺結核		肺外結核	
		盛行人數	每十萬人	盛行人數	每十萬人	盛行人數	每十萬人
1996	189999	817	430	711	374	131	69
1997	192724	593	308	526	273	86	45
1998	195050	442	227	409	210	45	23
1999	197486	397	201	338	171	56	28
2000	200000	283	142	223	112	52	26
2001	199495	251	126	205	103	45	23
2002	198989	214	108	169	85	39	20
2003	193966	173	89	130	67	40	21

表 3、1997～2003 年結核病發生率

年度	結核病		肺結核		肺外結核	
	人數	每十萬人	人數	每十萬人	人數	每十萬人
1996	817		711		131	
1997	425	221	371	193	73	38
1998	295	152	268	138	37	19
1999	233	118	192	97	42	21
2000	173	87	137	69	35	18
2001	161	81	132	66	30	15
2002	138	69	111	56	24	12
2003	109	56	81	42	28	14

表 4、1996～2003 年結核病患性別分布

性別	結核病	肺結核	肺外結核
	n(%)	n(%)	n(%)
男	1380(58.7)	1206(60.2)	207(51.8)
女	971(41.3)	797(39.8)	193(48.3)
合計	2351	2003	400

表 5、1996～2003 年結核病患者基本資料分布—性別比較

	1996～2003 年總人年		結核病患				p 值
	男	女	男	每十萬人[a]	女	每十萬人[a]	
年齡							
<30	372873	355975.5	183	49	234	66	0.04
30-40	142669.5	136800.5	159	111	166	121	
40-50	116018.5	113949	204	176	170	149	
50-60	64667	64609	208	322	117	181	
60-70	52412.5	48828	280	534	140	287	
70-80	39225	30234.5	267	681	102	337	
>80	14455.5	14788	79	547	42	284	
地區別[b]							
北	378185	365609.5	557	147	375	103	<0.0001
中	191117.5	179347	313	164	213	119	
南	207680	196839.5	441	212	333	169	
東	19550.5	17890.5	60	307	45	252	
外島	4683.5	4513.5	7	149	5	111	
未知			2				
人口密度別[c]							
高	410516	402451	619	151	468	116	0.03
中	286930	263229	517	180	336	128	
低	100835.5	95603.5	242	240	167	175	
未知			2				

a：每年平均病人數

b: 北區：台北縣、基隆、桃園縣、新竹縣

中區：苗栗縣、台中縣、彰化縣、雲林縣

南區：嘉義縣、台南縣、高雄縣、屏東縣

東區：花蓮縣、台東縣

外島：澎湖縣、金門縣、連江縣

c: 人口密度高：基隆市、新竹市、台北縣、台中市、高雄市、台南市、嘉義市

人口密度中：桃園市、台中縣、彰化縣、雲林縣、台南縣、高雄縣、屏東縣

人口密度低：新竹縣、宜蘭縣、苗栗縣、南投縣、嘉義縣、花蓮縣、台東縣、外島

表 6、1996～2003 年各類肝膽疾病罹患人數

肝膽疾病種類	罹患人數（人）
急性及亞急性肝炎、肝壞死	720
慢性肝病及肝硬化（非酒精性）	15,045
其他肝病	6,533
膽結石	1,942
其他膽囊疾病	1,643
（急性膽囊炎）	593
其他膽管疾病	942
（膽汁淤積）	337
黃疸	531

表 7、1996～2003 年所有種類肝膽疾病病人與對照基本人口資料比較

	肝膽疾病	對照	總和	p 值
	n=21751	n=21751	n=43502	
性別				
男	11838(54.4)	10952(50.4)	22790(52.4)	<0.0001
女	9913(45.6)	10799(49.7)	20712(47.6)	
年齡				
平均值（標準差）	47.7(17.82)	35.0(19.97)	41.4(19.96)	
<30	3780(17.4)	9712(44.7)	13492(31.0)	<0.0001
30-40	3901(17.9)	3602(16.6)	7503(17.3)	
40-50	4689(21.6)	3502(16.1)	8191(18.8)	
50-60	3534(16.3)	2173(10.0)	5707(13.1)	
60-70	3075(14.1)	1425(6.6)	4500(10.3)	
70-80	2113(9.7)	985(4.5)	3098(7.1)	
>80	659(3.0)	352(1.6)	1011(2.3)	
地區別 [b]				
北	9481(43.6)	10555(48.5)	20036(46.1)	<0.0001
中	5258(24.2)	5060(23.3)	10318(23.7)	
南	6341(29.2)	5473(25.2)	11814(27.2)	
東	520(2.4)	528(2.4)	1048(2.4)	
外島	151(0.7)	135(0.6)	286(0.7)	
人口密度別 [c]				
高	10940(50.3)	11324(52.1)	22264(51.2)	<0.0001
中	7614(35.0)	7642(35.1)	15256(35.1)	
低	3197(14.7)	2785(12.8)	5982(13.8)	
投保單位別				
軍/公/教	2284(10.5)	1682(7.7)	3966(9.1)	<0.0001
農	3445(15.8)	2505(11.5)	5950(13.7)	
工	444(2.0)	520(2.4)	964(2.2)	
商	5322(24.5)	4139(19.0)	9461(21.8)	
家管	10120(46.5)	12740(58.6)	22860(52.6)	
其他 [d]	136(0.6)	165(0.8)	301(0.7)	

b: 北區：台北縣、基隆、桃園縣、新竹縣

中區：苗栗縣、台中縣、彰化縣、雲林縣
南區：嘉義縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
東區：花蓮縣、台東縣
外島：澎湖縣、金門縣、連江縣

c: 人口密度高：基隆市、新竹市、台北縣、台中市、高雄市、台南市、嘉義市
人口密度中：桃園市、台中縣、彰化縣、雲林縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
人口密度低：新竹縣、宜蘭縣、苗栗縣、南投縣、嘉義縣、花蓮縣、台東縣、外島

d:包括民營事業受雇者、有一定雇主之受雇者、自營作業者、專門職業及技術人員自行執行業者、退休等。

表 8、1996～2003 年所有種類肝膽疾病與性別、年齡之相關分析

	肝膽疾病	對照	Crude OR	Adjusted OR[a]
	n=21751	n=21751	(95%CI)	(95%CI)
性別				
男	11838(54.4)	10952(50.4)	1.2(1.1-1.2)**	1.2(1.1-1.2)**
女	9913(45.6)	10799(49.7)	1.0	1.0
年齡				
<30	3780(17.4)	9712(44.7)	1.0	1.0
30-40	3901(17.9)	3602(16.6)	2.9(2.6-3.0)**	2.8(2.6-2.9)**
40-50	4689(21.6)	3502(16.1)	3.4(3.2-3.6)**	3.4(3.3-3.6)**
50-60	3534(16.3)	2173(10.0)	4.2(3.9-4.5)**	4.2(3.9-4.5)**
60-70	3075(14.1)	1425(6.6)	5.5(5.2-6.0)**	5.6(5.2-6.0)**
70-80	2113(9.7)	985(4.5)	5.5(5.1-6.0)**	5.5(5.0-6.0)**
>80	659(3.0)	352(1.6)	4.8(4.2-5.5)**	4.8(4.2-5.5)**

* $p < 0.05$

** $p < 0.0001$

a:校正性別、年齡

表 9、1996～2003 年所有種類肝膽疾病病人與對照之共生疾病比較

	肝膽疾病 n=21751		對照 n=21751		Crude OR (95%CI)	Adjusted OR [e] (95%CI)
	有	無	有	無		
B/C 型肝炎	1569	20182	445	21306	3.7(3.3-4.1)**	3.2(2.9-3.6)**
酒精性肝病	367	21384	73	21678	5.1(4.0-6.6)**	3.4(2.6-4.4)**
糖尿病	16791	4960	13581	8170	2.0(2.0-2.1)**	1.6(1.5-1.6)**
高血壓	6596	15155	3065	18686	2.7(2.5-2.8)**	1.3(1.2-1.4)**
心臟病	6111	15640	3263	18488	2.2(2.1-2.3)**	1.2(1.1-1.2)**
糖尿病/高血壓	5895	15856	2624	19127	2.7(2.6-2.9)**	
高血壓/心臟病	3751	18000	1667	20084	2.5(2.4-2.7)**	
糖尿病/高血壓/心臟病	3494	18257	1514	20237	2.6(2.4-2.7)**	
痛風	2127	19624	1333	20418	1.7(1.5-1.8)**	0.85(0.79-0.92)**
關節炎	11817	9934	7692	14059	2.2(2.1-.3)**	1.3(1.2-1.3)**
酒精依賴	142	21609	71	21680	2.0(1.5-2.7)**	1.2(0.86-1.6)
結核病	423	21328	204	21547	2.1(1.8-2.5)**	1.3(1.1-1.5)*

* $p<0.05$

** $p< 0.0001$

e: 校正 B/C 型肝炎、酒精性肝病、糖尿病、高血壓、痛風、關節炎、心臟病、酒精依賴、結核病、性別、年齡

表 10、1996～2003 年各類型肝膽疾病病例與對照基本資料比較

	急性肝病	慢性/其他肝病	膽結石/其他膽囊膽管疾病	黃疸	對照	p 值
	n=308	n=16875	n=2039	n=201	n=21751	
性別						
男	161(52.3)	9361(55.5)	906(44.4)	128(63.7)	10952(50.4)	<0.0001
女	147(47.7)	7514(44.5)	1133(55.6)	73(36.3)	10799(49.7)	
年齡						
平均（標準差）	43.1(21.18)	46.7(17.44)	52.4(18.56)	32.6(26.60)	35.0(19.97)	
<30	89(28.9)	3126(18.5)	259(12.7)	89(44.3)	9712(44.7)	<0.0001
30-40	55(17.9)	3202(19.0)	284(13.9)	25(12.4)	3602(16.6)	
40-50	55(17.9)	3703(21.9)	395(19.4)	30(14.9)	3502(16.1)	
50-60	36(11.7)	2693(16.0)	339(16.6)	20(10.0)	2173(10.0)	
60-70	33(10.7)	2275(13.5)	322(15.8)	14(7.0)	1425(6.7)	
70-80	26(8.4)	1444(8.6)	322(15.8)	15(7.5)	985(4.5)	
>80	14(4.6)	432(2.6)	118(5.8)	8(4.0)	352(1.6)	
地區別 [b]						
北	161(52.3)	7192(42.6)	960(47.1)	86(42.8)	10555(48.5)	<0.0001
中	63(20.5)	4163(24.7)	432(21.2)	55(27.4)	5060(23.3)	
南	60(19.5)	5021(29.8)	576(28.3)	48(23.9)	5473(25.2)	
東	22(7.1)	385(2.3)	54(2.7)	11(5.5)	528(2.4)	
外島	2(0.7)	114(0.7)	17(0.8)	1(0.5)	135(0.6)	
人口密度別 [c]						
高	165(53.6)	8503(50.4)	1041(51.1)	94(46.8)	11324(52.1)	<0.0001
中	89(28.9)	5941(35.2)	710(34.8)	69(34.3)	7642(35.1)	
低	54(17.5)	2431(14.4)	288(14.1)	38(18.9)	2785(12.8)	
投保單位別						
軍/公/教	27(8.8)	1806(10.7)	207(10.2)	20(10.0)	1682(7.7)	<0.0001
農	37(12.0)	2582(15.3)	368(18.1)	25(12.4)	2505(11.5)	
工	3(1.0)	335(2.0)	45(2.2)	3(1.5)	520(2.4)	
商	87(28.3)	4137(24.5)	466(22.9)	46(22.9)	4139(19.0)	
家管	150(48.7)	7911(46.9)	938(46.0)	107(53.2)	12740(58.6)	
其他 [d]	4(1.3)	104(0.6)	15(0.7)	0	165(0.8)	

b: 北區：台北縣、基隆、桃園縣、新竹縣
中區：苗栗縣、台中縣、彰化縣、雲林縣
南區：嘉義縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
東區：花蓮縣、台東縣
外島：澎湖縣、金門縣、連江縣

c: 人口密度高：基隆市、新竹市、台北縣、台中市、高雄市、台南市、嘉義市
人口密度中：桃園市、台中縣、彰化縣、雲林縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
人口密度低：新竹縣、宜蘭縣、苗栗縣、南投縣、嘉義縣、花蓮縣、台東縣、外島

d:包括民營事業受雇者、有一定雇主之受雇者、自營作業者、專門職業及技術人員自行執行業者、退休等。

表 11、1996～2003 年急性肝病病人與對照之共生疾病比較

	急性肝病 n=308		對照 n=21751		Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[e] (95%CI)
	有	無	有	無		
B/C 型肝炎	13	295	445	21306	2.1(1.2-3.7)*	1.7(0.94-2.9)
酒精性肝病	8	300	73	21678	7.9(3.8-16.6)**	4.1(1.8-9.1)*
糖尿病	226	82	13581	8170	1.7(1.3-2.1)**	1.3(1.0-1.7)*
高血壓	92	216	3065	18686	2.6(2.0-3.3)**	1.7(1.2-2.4)*
心臟病	79	229	3263	18488	2.0(1.5-2.5)**	1.1(0.79-1.5)
糖尿病/高血壓	83	225	2624	19127	2.7(2.1-3.5)**	
高血壓/心臟病	54	254	1667	20084	2.6(1.9-3.5)**	
糖尿病/高血壓/心臟病	50	258	1514	20237	2.6(1.9-3.5)**	
痛風	41	267	1333	20418	2.4(1.7-3.3)**	1.4(0.96-2.0)
關節炎	150	158	7692	14059	1.7(1.4-2.2)**	1.1(0.84-1.4)
酒精依賴	6	302	71	21680	6.1(2.6-14.1)**	3.4(1.4-8.6)*
結核病	6	302	204	21547	2.1(0.93-4.8)	1.3(0.54-2.9)

* $p<0.05$

** $p< 0.0001$

e: 校正 B/C 型肝炎、酒精性肝病、糖尿病、高血壓、痛風、關節炎、心臟病、酒精依賴、結核病、性別、年齡

表 12、1996～2003 年慢性/其他肝病病人與對照之共生疾病比較

	慢性/其他肝病 n=16875		對照 n=21751		Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[e] (95%CI)
	有	無	有	無		
B/C 型肝炎	1318	15557	445	21306	4.1(3.6-4.5)**	3.5(3.1-3.9)**
酒精性肝病	290	16585	73	21678	5.2(4.0-6.7)**	3.4(2.6-4.4)**
糖尿病	13036	3839	13581	8170	2.0(2.0-2.1)**	1.6(1.5-1.7)**
高血壓	4936	11939	3065	18686	2.5(2.4-2.7)**	1.3(1.2-1.4)**
心臟病	4580	12295	3263	18488	2.1(2.0-2.2)**	1.2(1.1-1.2)**
糖尿病/高血壓	4401	12474	2624	19127	2.6(2.4-2.7)**	
高血壓/心臟病	2746	14129	1667	20084	2.3(2.2-2.5)**	
糖尿病/高血壓/心臟病	2556	14319	1514	20237	2.4(2.2-2.6)**	
痛風	1700	15175	1333	20418	1.7(1.6-1.8)**	0.89(0.82-0.97)*
關節炎	9102	7773	7692	14059	2.1(2.1-2.2)**	1.3(1.2-1.3)**
酒精依賴	105	16770	71	21680	1.9(1.4-2.6)**	1.1(0.77-1.5)
結核病	324	16551	204	21547	2.1(1.7-2.5)**	1.3(1.1-1.6)*

* $p<0.05$

** $p< 0.0001$

e: 校正 B/C 型肝炎、酒精性肝病、糖尿病、高血壓、痛風、關節炎、心臟病、酒精依賴、結核病、性別、年齡

表 13、1996～2003 年膽結石/其他膽囊膽管疾病病人與對照之共生疾病比較

	膽結石/其他膽囊膽管疾病 n=2039		對照 n=21751		Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[e] (95%CI)
	有	無	有	無		
B/C 型肝炎	72	1967	445	21306	1.8(1.4-2.3)**	1.3(1.0-1.8)*
酒精性肝病	15	2024	73	21678	2.2(1.3-3.8)*	1.4(0.79-2.5)
糖尿病	1582	457	13581	8170	2.1(1.9-2.3)**	1.4(1.3-1.6)**
高血壓	718	1321	3065	18686	3.3(3.0-3.7)**	1.2(1.0-1.3)*
心臟病	642	1397	3263	18488	2.6(2.4-2.9)**	1.1(0.96-1.2)
糖尿病/高血壓	639	1400	2624	19127	3.3(3.0-3.7)**	
高血壓/心臟病	432	1607	1667	20084	3.2(2.9-3.6)**	
糖尿病/高血壓/心臟病	400	1639	1514	20237	3.3(2.9-3.7)**	
痛風	165	1874	1333	20418	1.3(1.1-1.6)*	0.63(0.53-0.76)**
關節炎	1178	861	7692	14059	2.5(2.3-2.7)**	1.2(1.1-1.3)*
酒精依賴	9	2030	71	21680	1.4(0.68-2.7)	1.1(0.53-2.2)
結核病	35	2004	204	21547	1.9(1.3-2.6)*	0.94(0.65-1.4)

* $p<0.05$

** $p< 0.0001$

e: 校正 B/C 型肝炎、酒精性肝病、糖尿病、高血壓、痛風、關節炎、心臟病、酒精依賴、結核病、性別、年齡

表 14、1996～2003 年黃疸病人與對照之共生疾病比較

	黃疸 n=201		對照 n=21751		Crude OR (95%CI)	Adjusted OR [e] (95%CI)
	有	無	有	無		
B/C 型肝炎	14	187	445	21306	3.6(2.1-6.2)**	3.9(2.2-6.9)**
酒精性肝病	3	198	73	21678	4.5(1.4-14.4)*	2.7(0.74-10.0)
糖尿病	114	87	13581	8170	0.79(0.60-1.0)	0.73(0.55-1.0)*
高血壓	36	165	3065	18686	1.3(0.93-1.9)	1.1(0.65-1.7)
心臟病	42	159	3263	18488	1.5(1.1-2.1)*	1.4(0.92-2.1)
糖尿病/高血壓	34	167	2624	19127	1.5(1.0-2.2)*	
高血壓/心臟病	24	177	1667	20084	1.6(1.1-2.5)*	
糖尿病/高血壓/心臟病	23	178	1514	20237	1.7(1.1-2.7)*	
痛風	12	189	1333	20418	0.97(0.54-1.7)	0.73(0.39-1.4)
關節炎	66	135	7692	14059	0.89(0.67-1.2)	0.79(0.56-1.1)
酒精依賴	3	198	71	21680	1.5(1.1-2.1)*	3.3(0.93-12.0)
結核病	8	193	204	21547	4.6(1.4-14.8)*	3.5(1.7-7.5)**

* $p<0.05$

** $p< 0.0001$

e: 校正 B/C 型肝炎、酒精性肝病、糖尿病、高血壓、痛風、關節炎、心臟病、酒精依賴、結核病、性別、年齡

表 15、1996～2003 年結核病患罹患各種類型非酒精性肝膽病的情況

	n (%)
1996～2003 年結核病患總人數	2351
● 診斷出 TB 前即罹患非酒精性肝膽病	190(8.1)
診斷出 TB 之後，被診斷出非酒精性肝膽病	423(17.8)
診斷出 TB 前後，均無非酒精性肝膽病史	1738(73.9)
●罹患非酒精性肝病人數#	372
＊發生肝病時間（月）	
平均/標準差	38.3(25.05)
0-1	13(3.5)
2-3	13(3.5)
4-6	25(6.7)
7-12	21(5.7)
13-24	51(13.7)
>25	249(66.9)
＊發生肝病時間/TB 治療期程	
=< 1	52(14.0)
1-2	33(8.9)
> 2	112(30.1)
未知	175(47.0)

#:包含急性非酒精性肝病、慢性非酒精性肝病、其他非酒精性肝病

表 16、1996～2003 年結核病患診斷出 TB 後，被診斷出非酒精性肝膽病的類型

	n (%)
1996～2003 年結核病患診斷出 TB 之後，被診斷出非酒精性肝膽病人數	423
急性非酒精性肝病	9(2.1)
慢性非酒精性肝病	265(62.6)
其他非酒精性肝病	107(25.3)
膽結石	20(4.7)
其他膽囊疾病	16(3.8)
其他膽管疾病	14(3.3)
膽汁淤積	5(1.2)
黃疸	9(2.1)

表 17、1996～2003 年人口因子特徵與結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之相關

	總人數	肝病 有/無	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
性別				
男	1227	230/997	1.2(0.96-1.5)	1.1(0.86-1.4)
女	883	142/741	1.0	1.0
年齡				
<30	412	39/373	1.0	1.0
30-40	300	49/251	1.9(1.2-2.9)*	1.8(1.2-2.9)*
40-50	342	69/273	2.4(1.6-3.7)**	2.4(1.6-3.7)**
50-60	288	64/224	2.7(1.8-4.2)**	2.7(1.7-4.1)**
60-70	369	80/289	2.6(1.8-4.0)**	2.5(1.7-3.8)**
70-80	295	55/240	2.2(1.4-3.4)*	2.1(1.3-3.2)*
>80	104	16/88	1.7(0.93-3.3)	1.6(0.87-3.1)
地區別 [b]				
北	837	134/703	0.95(0.21-4.4)	1.3(0.28-6.4)
中	474	98/376	1.3(0.28-6.0)	1.6(0.33-7.5)
南	687	124/563	1.1(0.24-5.1)	1.4(0.29-6.7)
東	100	14/86	0.81(0.16-4.1)	0.96(0.19-4.9)
外島	12	2/10	1.0	1.0
人口密度別 [c]				
高	994	157/837	0.81(0.60-1.1)	0.77(0.53-1.1)
中	743	145/598	1.1(0.76-1.4)	0.92(0.65-1.3)
低	373	70/303	1.0	1.0

b: 北區：台北縣、基隆、桃園縣、新竹縣
中區：苗栗縣、台中縣、彰化縣、雲林縣
南區：嘉義縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
東區：花蓮縣、台東縣
外島：澎湖縣、金門縣、連江縣

c: 人口密度高：基隆市、新竹市、台北縣、台中市、高雄市、台南市、嘉義市
人口密度中：桃園市、台中縣、彰化縣、雲林縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
人口密度低：新竹縣、宜蘭縣、苗栗縣、南投縣、嘉義縣、花蓮縣、台東縣、外島

表 18、1996～2003 年共病情況與結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之相關

疾病種類	總人數[f]	肝病 有/無	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[e] (95%CI)
B/C 型肝炎				
有	107	33/74	2.2(1.4-3.4)*	2.0(1.3-3.2)*
無	2003	339/1664	1.0	1.0
酒精性肝病				
有	31	12/19	3.0(1.5-6.3)*	2.9(1.3-6.4)*
無	2079	360/1719	1.0	1.0
糖尿病				
有	1767	332/1435	1.8(1.2-2.5)*	1.6(1.1-2.3)*
無	343	40/303	1.0	1.0
高血壓				
有	784	145/639	1.1(0.87-1.4)	0.77(0.58-1.0)
無	1326	227/1099	1.0	1.0
心臟病				
有	836	150/686	1.0(0.83-1.3)	0.84(0.64-1.1)
無	1274	222/1052	1.0	1.0
痛風				
有	300	53/247	1.0(0.73-1.4)	0.83(0.59-1.2)
無	1810	319/1491	1.0	1.0
關節炎				
有	1330	260/1070	1.4(1.1-1.8)*	1.2(0.94-1.6)
無	780	112/668	1.0	1.0
酒精依賴				
有	21	3/18	0.78(0.23-2.7)	0.60(0.16-2.2)
無	2089	369/1720	1.0	1.0

* $p<0.05$

** $p< 0.0001$

e: 校正 B/C 型肝炎、酒精性肝病、糖尿病、高血壓、痛風、關節炎、心臟病、酒精依賴、結核病、性別、年齡

表 19、1996～2003 年結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之醫療狀況分析

	罹患肝病		p 值
	有 n(%)	無 n(%)	
TB 治療期程（月）			
平均（標準差）	16.0(18.22)	11.2(14.69)	<0.0001
0-6	61(16.4)	375(21.6)	<0.0001
7-9	38(10.2)	124(7.1)	
10-12	23(6.2)	77(4.4)	
13-18	23(6.2)	76(4.4)	
18 以上	52(14.0)	136(7.8)	
未知	175(47.0)	950(54.7)	
所有疾病就醫紀錄 (平均人次/標準差)			
醫學中心 [g]	29.2(48.56)	18.7(40.10)	<0.0001
區域醫院 [h]	30.9(48.59)	17.8(33.62)	<0.0001
地區醫院 [i]	34.1(47.67)	21.8(43.39)	<0.0001
基層診所 [j]	125.4(117.12)	95.4(93.99)	<0.0001
結核病就醫紀錄 (平均人次/標準差)			
醫學中心 [g]	1.6(4.90)	1.0(3.82)	0.007
區域醫院 [h]	1.2(4.77)	0.94(3.03)	0.14
地區醫院 [i]	1.6(5.52)	1.3(7.12)	0.56
基層診所 [j]	1.9(4.32)	1.4(3.96)	0.03

g: 含醫學中心、準醫學中心。

h: 含區域醫院、準區域醫院、特殊功能教學醫院、精神專科教學醫院。

i: 含地區教學醫院、地區醫院、精神專科醫院、地區醫院（合格一年、暫準合格）、精神專科醫院（合格一年、暫準合格）。

j: 西醫醫院（非評鑑、不合格）、中醫醫院（非評鑑、不合格）、其他、基層診所。

表 20、1997～2002 年結核病患罹患非酒精性肝病者（含急/亞急性、慢性及其他）及非罹患肝病者之用藥情形比較

肝病前之用藥類型	肝病 有 總用藥人數	肝病 有 總用藥次數	肝病 有 平均用藥次數（標準差）	肝病 無 總用藥人數	肝病 無 總用藥次數	肝病 無 平均用藥次數（標準差）	p 值@
amino salicylate Calc.	2	18	9(4.24)	4	59	14.8(5.91)	0.30
ethambutol	89	812	9.1(7.79)	446	3961	8.9(6.97)	0.77
isoniazid	79	712	9.0(8.00)	415	3603	8.7(6.94)	0.71
methanesulfonic acid	11	70	6.4(5.03)	52	327	6.3(5.98)	0.97
prothionamide	3	22	7.3(4.16)	5	66	13.2(8.98)	0.34
pyrazinamide	69	316	4.6(3.35)	312	1496	4.5(4.73)	0.72
rifampin	76	796	10.5(9.42)	413	3851	9.3(8.34)	0.28
streptomycin	6	24	4.0(6.00)	17	107	6.3(14.67)	0.72
kanamycin	8	18	2.3(1.49)	64	144	2.3(2.02)	0.10

@: multivariate analysis of variance

表 21-1、1997～2002 年結核病患者罹患非酒精性肝病者（含急/亞急性、慢性及其他）於罹患肝病前後之用藥情形比較

	肝病		
	前	後	
用藥紀錄	有	有	28(15.0)
	有	無	72(38.5)
	無	有	8(4.3)
	無	無	79(42.3)

表 21-2、1997～2002 年結核病患者罹患非酒精性肝病者（含急/亞急性、慢性及其他）於罹患肝病前後之用藥情形比較

前後皆有肝病紀錄者（N=28）		
	肝病前	肝病後
amino salicylate Calc.		
總用藥人數	1	2
總用藥次數	6	162
平均用藥次數（標準差）	-	20.0(11.3)
ethambutol		
總用藥人數	26	23
總用藥次數	191	162
平均用藥次數（標準差）	7.3(9.39)	7.0(6.49)
isoniazid		
總用藥人數	22	20
總用藥次數	147	182
平均用藥次數（標準差）	6.7(9.90)	9.1(10.4)
methanesulfonic acid		
總用藥人數	2	4
總用藥次數	5	24
平均用藥次數（標準差）	2.5(2.12)	6.0(2.00)
prothionamide		
總用藥人數	2	2
總用藥次數	10	6
平均用藥次數（標準差）	5.0(2.12)	3(2.83)
pyrazinamide		
總用藥人數	21	12

總用藥次數	83	53
平均用藥次數（標準差）	4.0(2.13)	4.4(4.14)
rifampin		
總用藥人數	20	20
總用藥次數	102	154
平均用藥次數（標準差）	5.1(4.18)	7.7(5.67)
streptomycin		
總用藥人數	3	3
總用藥次數	21	17
平均用藥次數（標準差）	7.0(7.94)	5.7(5.51)
kanamycin		
總用藥人數	1	1
總用藥次數	1	1
平均用藥次數（標準差）	-	-

表 21-3、肝病後有用藥紀錄與無用藥紀錄者於肝病前之用藥情形比較

肝病前有用藥紀錄者（N=100）

	肝病後有用藥紀錄者（N=28）	肝病後無用藥紀錄者（N=72）	p 值
amino salicylate Calc.			
總用藥人數	1	1	
總用藥次數	6	12	
平均用藥次數（標準差）	-	-	0.87
ethambutol			
總用藥人數	26	63	
總用藥次數	191	621	
平均用藥次數（標準差）	7.3(9.39)	9.9(6.97)	0.31
isoniazid			
總用藥人數	22	57	
總用藥次數	147	565	
平均用藥次數（標準差）	6.7(9.90)	9.9(7.03)	0.14
methanesulfonic acid			
總用藥人數	2	9	
總用藥次數	5	65	
平均用藥次數（標準差）	2.5(2.12)	7.2(5.14)	0.21
prothionamide			
總用藥人數	2	1	
總用藥次數	10	12	
平均用藥次數（標準差）	5.0(2.12)	-	0.54
pyrazinamide			
總用藥人數	21	48	
總用藥次數	83	233	
平均用藥次數（標準差）	4.0(2.13)	4.9(3.75)	0.72
rifampin			
總用藥人數	20	56	
總用藥次數	102	694	
平均用藥次數（標準差）	5.1(4.18)	12.4(10.03)	0.004
streptomycin			
總用藥人數	3	3	
總用藥次數	21	3	
平均用藥次數（標準差）	7.0(7.94)	1.0(0)	0.05
kanamycin			
總用藥人數	1	7	
總用藥次數	1	17	
平均用藥次數（標準差）	-	2.4(1.51)	0.22

表 22-1、1997～2002 年結核病治療用藥對結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之影響

用藥種類	用藥人數	肝病	Crude OR (95%CI)
		有/無	
1 種	110	16/94	1.0
2-4 種	464	74/390	1.2(0.84-1.6)
5 種以上	54	10/44	1.4(0.68-2.8)
無用藥紀錄	622	87/535	

* $p<0.05$ ** $p< 0.0001$

表 22-2、1997～2002 年結核病治療用藥對結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之影響

處方用藥	用藥人數	肝病 有/無	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
有用藥紀錄者	628	100/528		
amino salicylate Calc.				
有	6	2/4	2.7(0.48-14.8)	0.37(0.01-9.8)
無	622	98/524	1.0	1.0
ethambutol				
有	535	89/446	1.5(0.76-2.9)	1.2(0.53-2.9)
無	93	11/82	1.0	1.0
isoniazid				
有	494	79/415	1.0(0.61-1.7)	0.78(0.37-1.7)
無	134	21/113	1.0	1.0
methanesulfonic acid				
有	63	11/52	1.1(0.57-2.3)	1.1(0.51-2.3)
無	565	89/476	1.0	1.0
prothionamide				
有	8	3/5	3.2(0.76-13.8)	5.6(0.33-95.7)
無	620	97/523	1.0	1.0
pyrazinamide				
有	381	69/312	1.5(0.98-2.4)	2.0(1.1-3.8)*
無	247	31/216	1.0	1.0
rifampin				
有	489	76/413	0.88(0.53-1.5)	0.54(0.27-1.1)
無	139	24/115	1.0	1.0
streptomycin				
有	23	6/17	1.9(0.74-5.0)	1.5(0.54-4.3)
無	605	94/511	1.0	1.0
kanamycin				
有	72	8/64	0.63(0.29-1.4)	0.66(0.27-1.6)
無	556	92/464	1.0	1.0

* $p<0.05$ ** $p< 0.0001$

表 22-3、1997～2002 年結核病治療用藥對結核病患者罹患非酒精性肝病（含急/亞急性、慢性及其他）之影響

處方成分	用藥人數	肝病 有/無	Crude OR (95%CI)
有用藥紀錄者	628	100/528	
INH+RMP			
有	447	71/376	0.99(0.62-1.6)
無	181	29/152	1.0
INH+PZA			
有	364	67/297	1.6(1.0-2.5)*
無	264	33/231	1.0
RMP+PZA			
有	363	63/300	1.3(0.83-2.0)
無	265	37/228	1.0
INH+RMP+PZA			
有	348	61/287	1.3(0.85-2.0)
無	280	39/241	1.0

處方成分	用藥人數	肝病 有/無	Crude OR (95%CI)
含 INH、RMP、PZA 其中 1 種	60	5/55	1.0
含 INH、RMP、PZA 其中 2 種	130	18/112	0.99(0.50-1.9)
含 INH+RMP+PZA	348	61/287	1.3(0.76-2.2)

* $p<0.05$ ** $p< 0.0001$

表 23、不同醫療層級之之處方用藥比較

	醫學中心	區域醫院	地區醫院	基層診所	p 值
amino salicylate Calc.					
總用藥人數	-	3	7	9	
總用藥次數	-	30	102	113	
平均用藥次數（標準差）	-	10(7.21)	14.6(10.31)	12.6(4.42)	0.67
ethambutol					
總用藥人數	221	202	227	246	
總用藥次數	2132	1513	1817	1874	
平均用藥次數（標準差）	9.6(8.27)	7.5(7.89)	8.0(8.30)	7.6(7.72)	0.02
isoniazid					
總用藥人數	199	191	214	193	
總用藥次數	1804	1514	1809	1563	
平均用藥次數（標準差）	9.1(7.51)	7.9(8.54)	8.5(8.91)	8.1(11.85)	0.63
methanesulfonic acid					
總用藥人數	48	14	13	2	
總用藥次數	612	67	64	8	
平均用藥次數（標準差）	12.8(10.91)	4.8(3.29)	4.9(7.31)	4(4.24)	0.007
prothionamide					
總用藥人數	-	3	6	13	
總用藥次數	-	27	60	175	
平均用藥次數（標準差）	-	9(6.56)	10(7.18)	13.5(13.94)	0.76
pyrazinamide					
總用藥人數	156	142	121	124	
總用藥次數	891	661	547	526	
平均用藥次數（標準差）	5.7(5.81)	4.7(5.04)	4.5(5.16)	4.2(3.50)	0.07
rifampin					
總用藥人數	212	178	195	222	
總用藥次數	2383	1258	1379	1527	
平均用藥次數（標準差）	11.2(9.78)	7.1(6.66))	7.1(7.35)	6.9(12.10)	<0.0001
streptomycin					
總用藥人數	13	8	14	7	
總用藥次數	46	32	112	35	
平均用藥次數（標準差）	3.5(4.12)	4.0(2.73)	8.0(16.15)	5.0(6.63)	0.67
kanamycin					
總用藥人數	1	-	23	99	
總用藥次數	1	-	77	241	
平均用藥次數（標準差）	-	-	3.3(3.14)	214(2.32)	0.24

表 24、中華民國防癆協會結核病患之治療狀態

2005 年 1 月～2006 年 6 月結核病治療總人數	289 人
治療狀態	
完成治療	131(45.3)
死亡	5(1.7)
改診斷	34(11.8)
轉出	38(13.2)
治療中	71(24.6)
不合作、漏失、退掛、TB 專案不合格	10(3.5)

表 25、中華民國防癆協會結核病患基本資料—男女比較

	男	女	總和	p 值
	(n=167)	(n=122)	(n=289)	
年齡				
平均（標準差）	49.6(17.51)	46.1(17.5)	48.1(17.54)	
0-29	29(17.4)	28(23.0)	57(19.7)	0.18
30-39	17(10.2)	22(18.0)	39(13.5)	
40-49	37(22.2)	21(17.2)	58(20.1)	
50-59	30(18.0)	24(19.7)	54(18.7)	
60-69	27(16.2)	13(10.7)	40(13.8)	
70 以上	25(15.0)	14(11.5)	39(13.5)	
未知	2(1.2)	0	2(0.7)	
婚姻狀態				
未婚	41(24.6)	35(28.7)	76(26.3)	0.69
已婚	117(70.1)	80(65.6)	197(68.2)	
獨居/其他	6(3.6)	6(4.9)	12(4.2)	
未知	3(1.8)	1(0.8)	4(1.4)	
教育程度				
大專以上	36(21.6)	27(22.1)	63(21.8)	0.62
高中/職	36(21.6)	36(29.5)	72(24.9)	
國中	29(17.4)	18(14.8)	47(16.3)	
小學/識字	50(29.9)	28(23.0)	78(27.0)	
不識字	13(7.8)	11(9.0)	24(8.3)	
未知	3(1.8)	2(1.6)	5(1.7)	
職業				
教師/公/軍/學生	14(8.4)	13(10.7)	27(9.3)	0.002
農/工	42(25.2)	8(6.6)	50(17.3)	
商	15(9.0)	20(16.4)	35(12.1)	
服務業	36(21.6)	24(19.7)	60(20.8)	
無/退休/家管	55(32.9)	55(45.1)	110(38.1)	
其他	3(1.8)	1(0.8)	4(1.4)	
未知	2(1.2)	1(0.8)	3(1.0)	

表 26-1、中華民國防癆協會結核病患醫事資料—男女比較

	男	女	總和	p 值
	(n=167)	(n=122)	(n=289)	
BMI 指數				
平均（標準差）				
18.5>	26(15.6)	27(22.1)	53(18.3)	0.05
18.5-24	105(62.9)	82(67.2)	187(64.7)	
25-29	23(13.8)	6(4.9)	29(10.0)	
30<	0	1(0.8)	1(0.4)	
未知	13(7.8)	6(4.9)	19(6.6)	
收縮壓				
平均（標準差）				
100 以下	21(12.6)	17(13.9)	38(13.2)	0.29
101-129	74(44.3)	64(52.5)	138(47.8)	
130-139	30(18.0)	13(10.7)	43(14.9)	
140 以上	42(25.2)	28(23.0)	70(24.2)	
舒張壓				
平均（標準差）				
60 以下	22(13.2)	17(13.9)	39(13.5)	0.99
61-84	117(70.1)	83(68.0)	200(69.2)	
85-89	11(6.6)	9(7.4)	20(6.9)	
90 以上	17(10.2)	13(10.7)	30(10.4)	
吸菸				
有	93(55.7)	18(14.8)	111(38.4)	<0.0001
無	60(35.9)	100(82.0)	160(55.4)	
未知	14(8.4)	4(3.3)	18(6.2)	

表 26-2、中華民國防癆協會結核病患醫事資料—男女比較

	男	女	總和	p 值
	(n=167)	(n=122)	(n=289)	
其他合併症				
有	70(41.9)	50(41.0)	120(41.5)	0.56
無	89(53.3)	69(56.6)	158(54.7)	
未知	8(4.8)	3(2.5)	11(3.8)	
糖尿病	30(18.0)	20(16.4)	50(17.3)	
癌症	3(1.8)	4(3.3)	7(2.4)	
肝炎	9(5.4)	4(3.3)	13(4.5)	
藥物過敏	28(16.8)	21(17.2)	49(17.0)	
高血壓	11(6.6)	14(11.5)	25(8.7)	
氣喘	4(2.4)	1(0.8)	5(1.7)	
腎臟疾病	0	2(1.6)	2(0.7)	
心臟病	1(0.6)	3(2.5)	4(1.4)	
其他	11(6.6)	5(4.1)	16(5.5)	

表 27、AST、ALT、總膽紅素之相關性分析（Pearson's correlation coefficient）

	AST	ALT	總膽紅素
AST	1.0	0.88	0.13
		(<0.0001)	(<0.0001)
ALT		1.0	0.08
			(0.008)
總膽紅素			1.0

(註)括號內表 p 值

表 28、人口因子與 AST 分布之相關分析—中華民國防癆協會

	用藥人次	AST 值（U/L）				p 值 [k]	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[a] (95%CI)
			n(%)					
		平均（標準差）	<45	45-134	135 =<			
性別								
男	684	29.6(39.04)	611(89.3)	60(8.8)	13(1.9)	0.002	2.3(0.74-7.1)	2.0(0.63-6.3)
女	476	23.4(23.29)	450(94.5)	22(4.6)	4(0.8)		1.0	1.0
年齡								
<30	248	20.3(12.43)	238(96.0)	10(4.0)	0	0.02	-	-
30-39	153	23.1(16.28)	146(95.4)	6(3.9)	1(0.7)		1.0	1.0
40-49	265	32.4(54.52)	234(88.3)	25(9.4)	6(2.3)		3.7(0.44-30.9)	3.2(0.38-26.9)
50-59	222	30.6(33.16)	192(86.5)	25(11.3)	5(2.3)		3.7(0.42-31.7)	3.5(0.41-30.4)
60-69	135	29.2(27.79)	123(91.1)	9(6.7)	3(2.2)		3.6(0.37-35.2)	3.0(0.30-29.7)
70 =<	130	26.2(24.00)	121(93.1)	7(5.4)	2(1.5)		2.5(0.22-27.7)	2.2(0.20-24.7)

* p<0.05 **p<0.0001

k: p-value for trend

a:校正性別、年齡

※ 勝算比計算 AST 值大於 135 的危險。

表 29、人口因子與 ALT 分布之相關分析—中華民國防癆協會

	用藥人次	ALT 值（U/L）				p 值 [k]	Crude OR	Adjusted OR[a]
			n(%)				(95%CI)	(95%CI)
		平均（標準差）	< 35	35-104	105 =<			
性別								
男	684	37.4(58.99)	509(74.4)	146(21.4)	29(4.2)	<0.0001	1.3(0.69-2.4)	1.3(0.67-2.4)
女	477	28.2(49.19)	412(86.4)	49(10.3)	16(3.4)		1.0	1.0
年齡								
< 30	248	26.7(26.44)	203(81.9)	39(15.7)	6(2.4)	0.67	0.77(0.23-2.6)	0.76(0.23-2.5)
30-39	153	27.8(27.08)	129(84.3)	19(12.4)	5(3.3)		1.0	1.0
40-49	266	44.7(84.68)	190(71.4)	62(23.3)	14(5.3)		1.7(0.61-4.9)	1.6(0.57-4.7)
50-59	222	39.8(67.84)	167(75.2)	42(18.9)	13(5.9)		1.9(0.67-5.5)	1.9(0.66-5.4)
60-69	135	30.4(39.76)	114(84.4)	16(11.9)	5(3.7)		1.2(0.34-4.2)	1.1(0.31-4.0)
70 =<	130	24.2(22.66)	111(85.4)	17(13.1)	2(1.5)		0.49(0.09-2.5)	0.46(0.09-2.4)

* p<0.05 **p<0.0001

k: p-value for trend

a:校正性別、年齡

※ 勝算比計算 ALT 值大於 105 的危險。

表 30、服用結核病治療藥物與 AST 值之相關—中華民國防癆協會

	用藥人次	GOT 值（U/L）				p 值 [k]	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[l] (95%CI)
			n(%)					
		平均(標準差)	<45	45-134	135 =<			
INH								
有	859	29.0(37.87)	768(89.4)	76(8.9)	15(1.8)	<0.0001	2.7(0.60-11.7)	3.2(0.28-35.5)
無	301	21.5(14.88)	293(97.3)	6(2.0)	2(0.7)		1.0	1.0
EMB								
有	806	27.8(26.14)	718(89.1)	75(9.3)	13(1.6)	0.0002	1.4(0.46-4.4)	0.65(0.15-2.8)
無	354	25.3(46.33)	343(96.9)	7(2.0)	45(1.1)		1.0	1.0
RMP								
有	854	29.1(37.40)	761(89.1)	79(9.3)	14(1.6)	<0.0001	1.7(0.48-5.9)	0.71(0.08-6.5)
無	306	21.3(18.37)	300(98.0)	3(1.0)	3(1.0)		1.0	1.0
PZA								
有	583	30.1(40.32)	514(88.2)	57(9.8)	12(2.1)	0.0001	2.4(0.84-6.9)	2.2(0.59-8.0)
無	577	24.0(24.76)	547(94.8)	25(4.3)	5(0.9)		1.0	1.0
SM								
有	13	43.6(37.27)	9(69.2)	3(23.1)	1(7.7)	0.003	5.9(0.72-48.0)	7.0(0.53-93.0)
無	1147	26.9(33.54)	1052(91.7)	79(6.9)	16(1.4)		1.0	1.0

* $p<0.05$ ** $p< 0.0001$

k: chi-square test for trend

l: 校正性別、年齡、INH、EMB、RMP、PZA、SM

※ 勝算比計算 AST 值大於 135 的危險。

表 31、服用結核病治療藥物與 ALT 值之相關—中華民國防癆協會

	用藥人次	ALT 值（U/L）				p 值 [k]	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR[l] (95%CI)
			n(%)					
		平均（標準差）	<35	35-104	105 =<			
INH								
有	860	37.0(62.86)	662(77.0)	156(18.1)	42(4.9)	0.0002	5.1(1.6-16.6)*	6.1(1.0-35.7)
無	301	23.9(19.91)	259(86.1)	39(13.0)	3(1.0)		1.0	1.0
EMB								
有	807	34.6(42.46)	609(75.5)	162(20.1)	36(4.5)	<0.0001	1.8(0.85-3.8)	0.55(0.23-1.3)
無	354	31.5(77.07)	312(88.1)	33(9.3)	9(2.5)		1.0	1.0
RMP								
有	855	36.6(57.80)	648(75.8)	166(19.4)	41(4.8)	<0.0001	3.8(1.4-10.8)*	1.4(0.29-6.5)
無	306	25.2(46.85)	273(89.2)	29(9.5)	4(1.3)		1.0	1.0
PZA								
有	583	37.9(64.66)	445(76.3)	109(18.7)	29(5.0)	0.006	1.8(0.99-3.4)	1.2(0.62-2.5)
無	578	29.3(43.62)	476(82.4)	86(14.9)	16(2.8)		1.0	1.0
SM								
有	13	46.5(28.27)	5(38.5)	7(53.9)	1(7.7)	0.002	2.1(0.27-16.4)	6.4(0.66-61.8)
無	1148	33.5(55.56)	916(79.8)	188(16.4)	44(3.8)		1.0	1.0

* $p<0.05$ ** $p< 0.0001$

k: chi-square test for trend

l: 校正性別、年齡、INH、EMB、RMP、PZA、SM

※ 勝算比計算 ALT 值大於 105 的危險。

表 32、人口因子和結核病治療用藥與 AST 值之複迴歸分析—中華民國防癆協會

	Parameter Estimate	Partial R-Square	Model R-Square	p-value
Intercept	10.42			
RMP	7.56	0.0106	0.0106	0.0005
Male	5.52	0.0083	0.0189	0.002
Age	0.16	0.0067	0.0256	0.005
SM	25.56	0.0034	0.0290	0.05
EMB	-10.05	0.0038	0.0328	0.03
PZA	4.27	0.0039	0.0367	0.03
INH	6.99	0.0019	0.0386	0.14

依變項：AST 值

獨立自變項：性別、年齡、服用 INH、EMB、RMP、PZA、SM

*：為逐次加入法（stepwise selection）

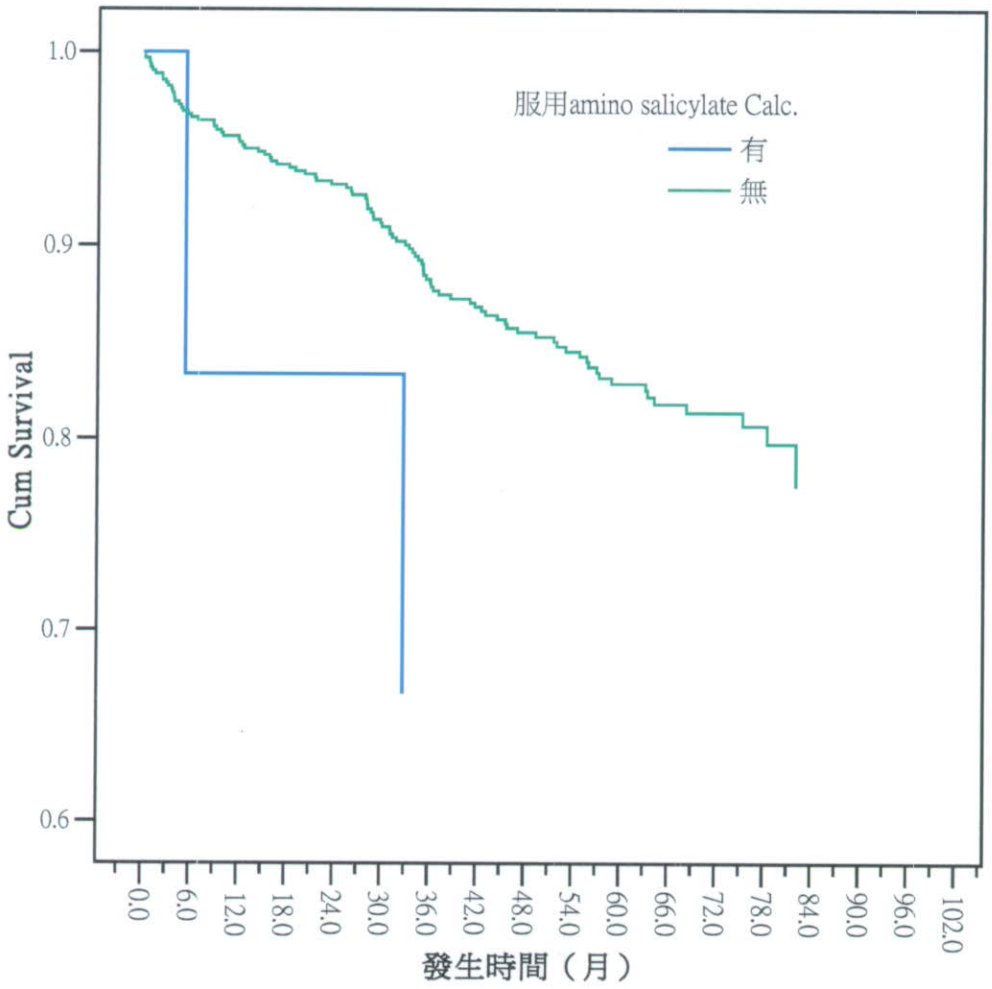
表 33、人口因子和結核病治療用藥與 ALT 值之複迴歸分析—中華民國防癆協會

	Parameter Estimate	Partial R-Square	Model R-Square	p-value
Intercept	19.57			
INH	26.48	0.0110	0.0110	0.0004
Male	9.05	0.0065	0.0175	0.006
EMB	-16.05	0.0059	0.0234	0.009
SM	30.80	0.0032	0.0266	0.05

依變項：ALT 值

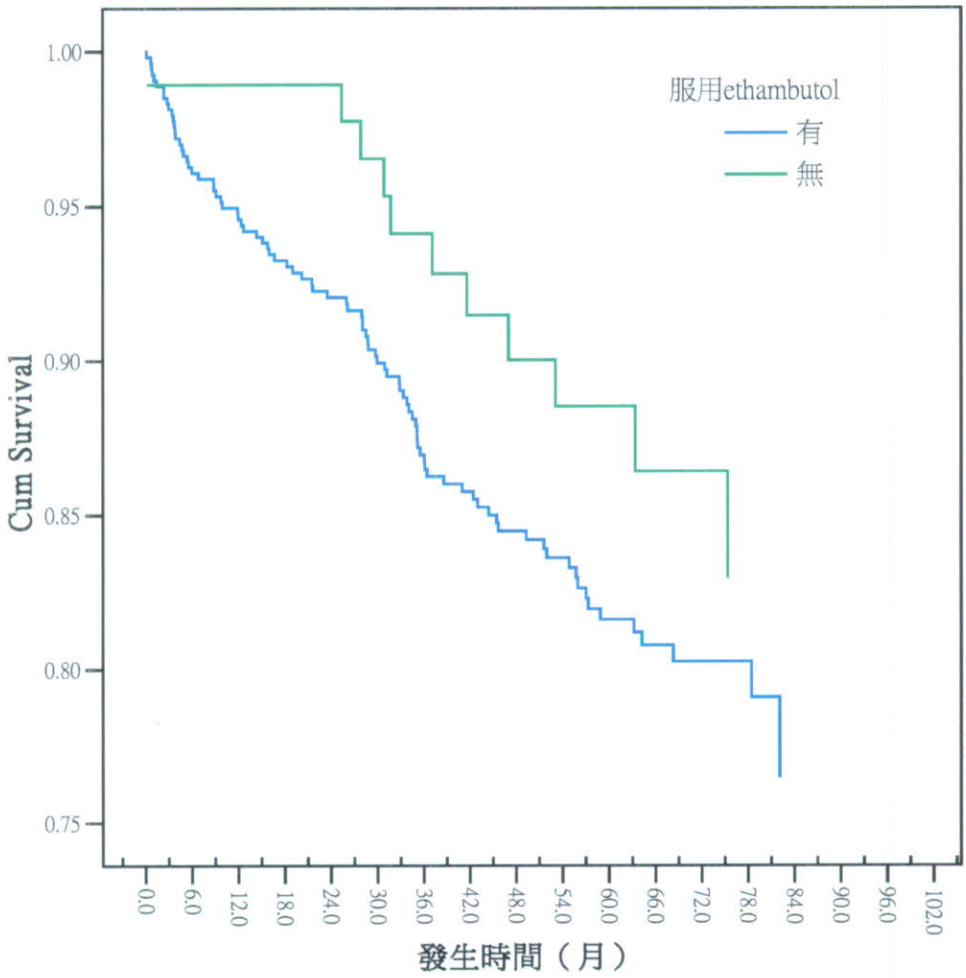
獨立自變項：性別、年齡、服用 INH、EMB、RMP、PZA、SM

*：為逐次加入法（stepwise selection）



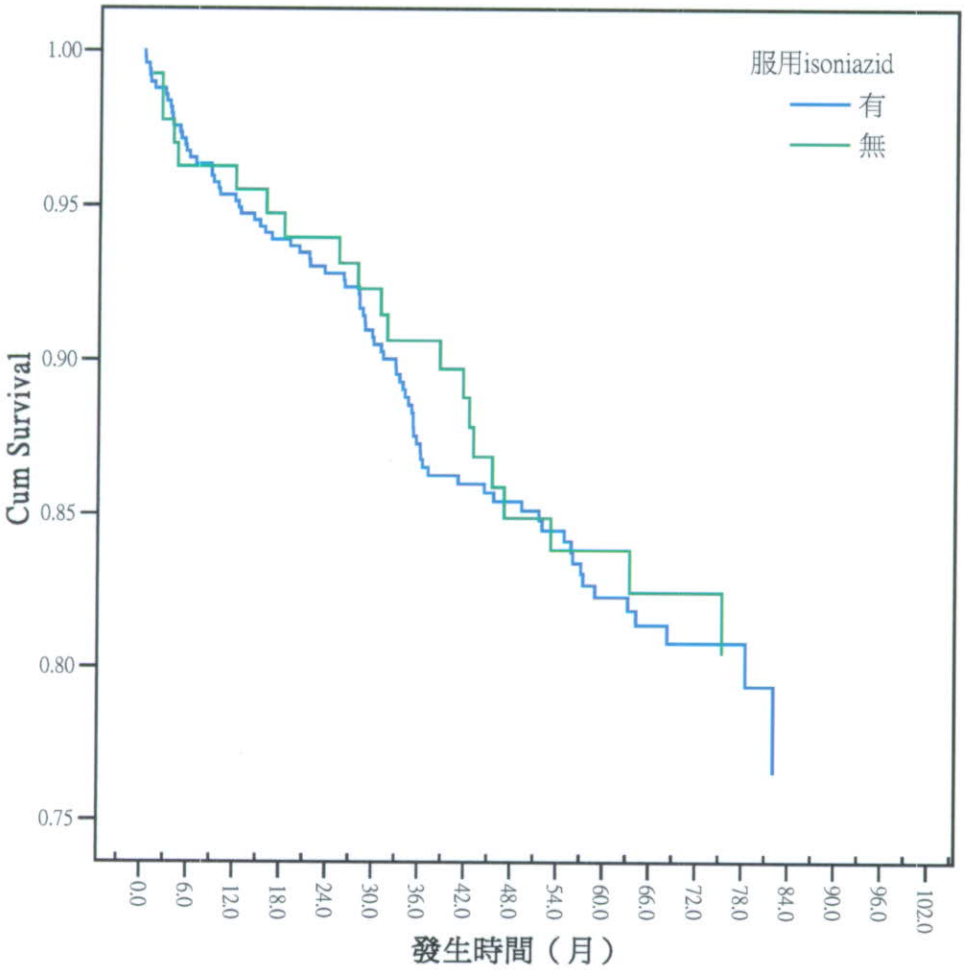
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.18。

圖 1、服用 amino salicylate Calc.對非酒精性肝病發生時間的影響



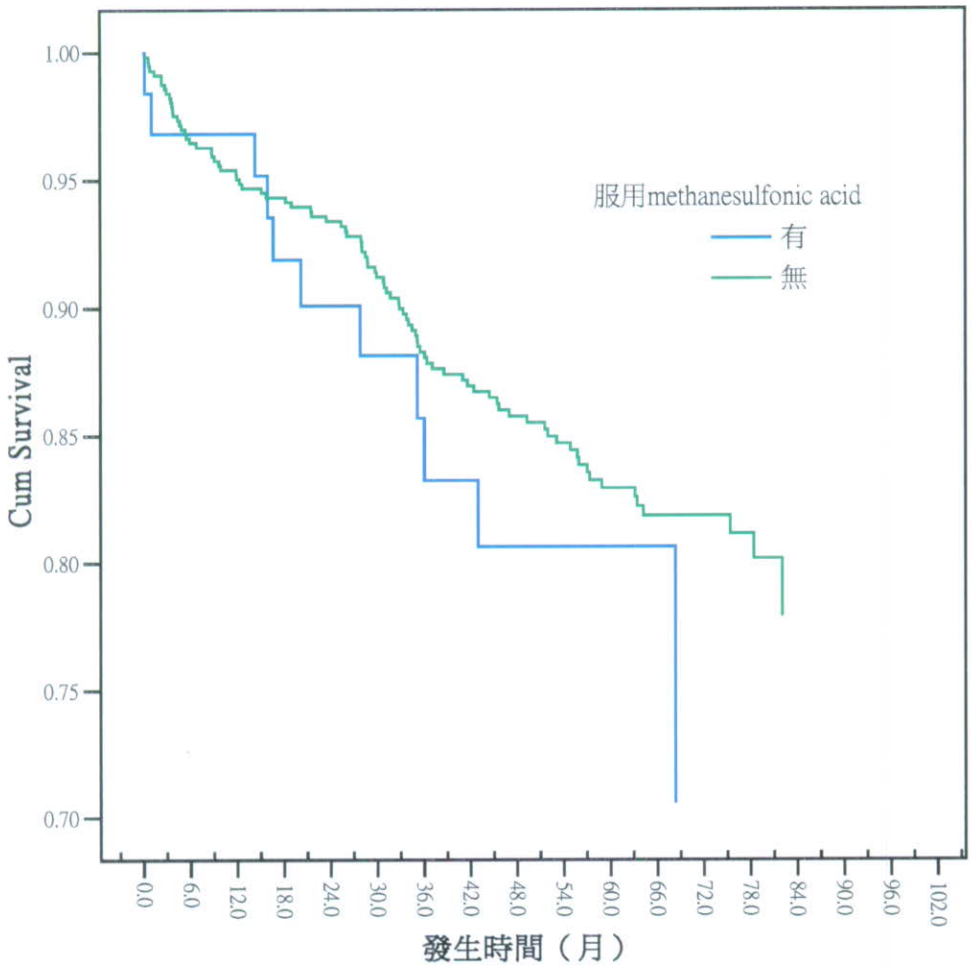
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.09。

圖 2、服用 ethambutol 對非酒精性肝病發生時間的影響



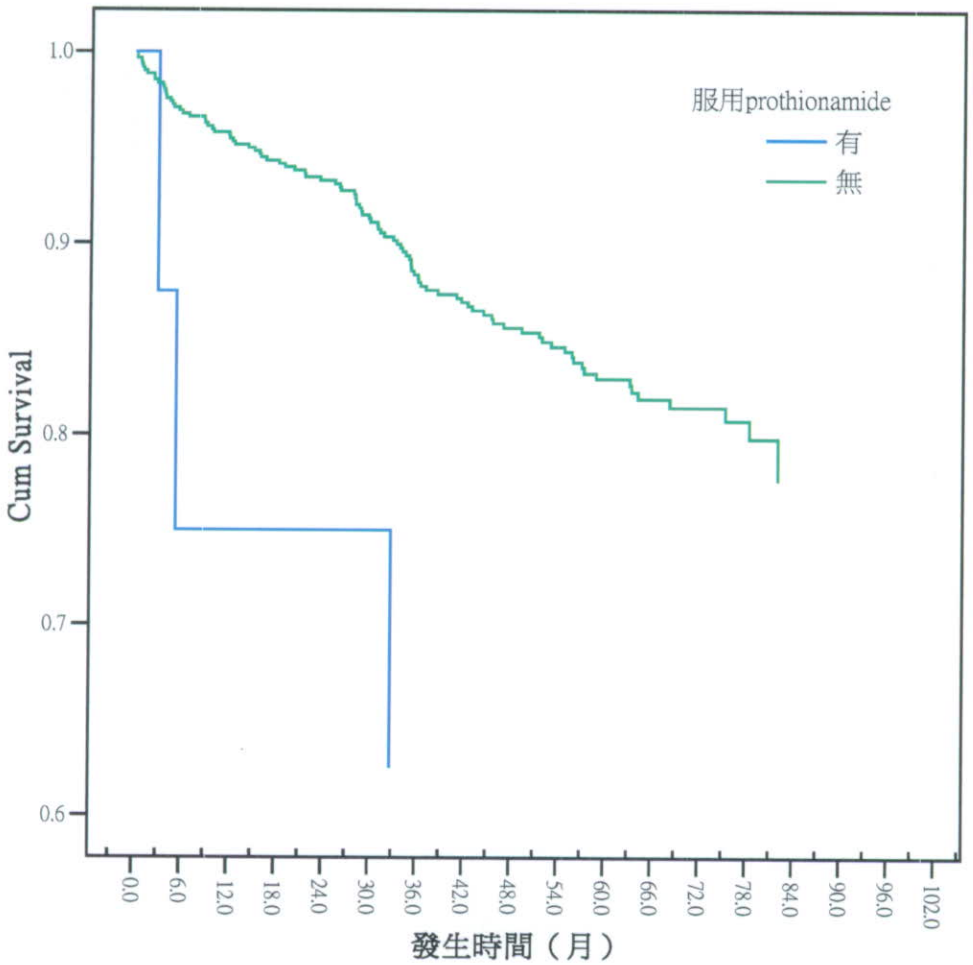
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.71。

圖 3、服用 isoniazid 對非酒精性肝病發生時間的影響



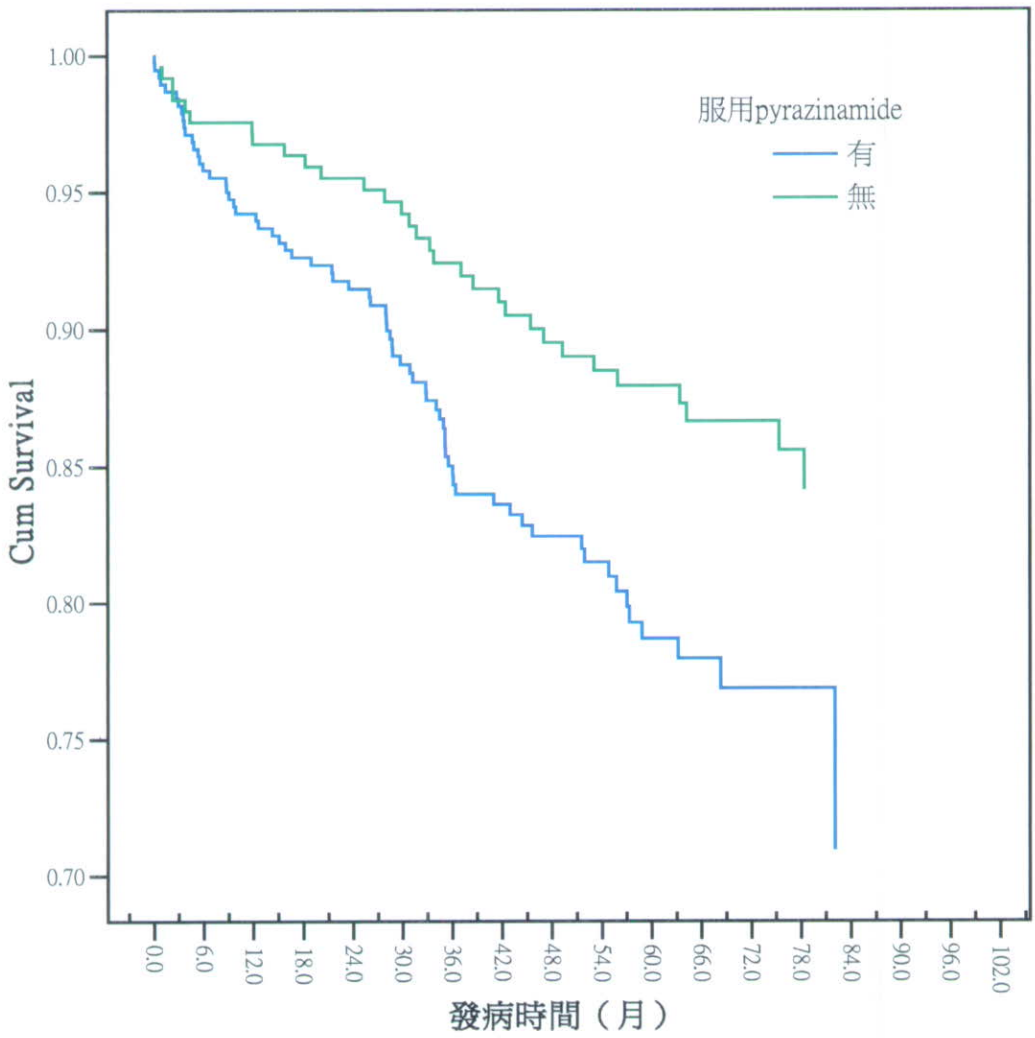
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.40。

圖 4、服用 methanesulfonic acid 對非酒精性肝病發生時間的影響



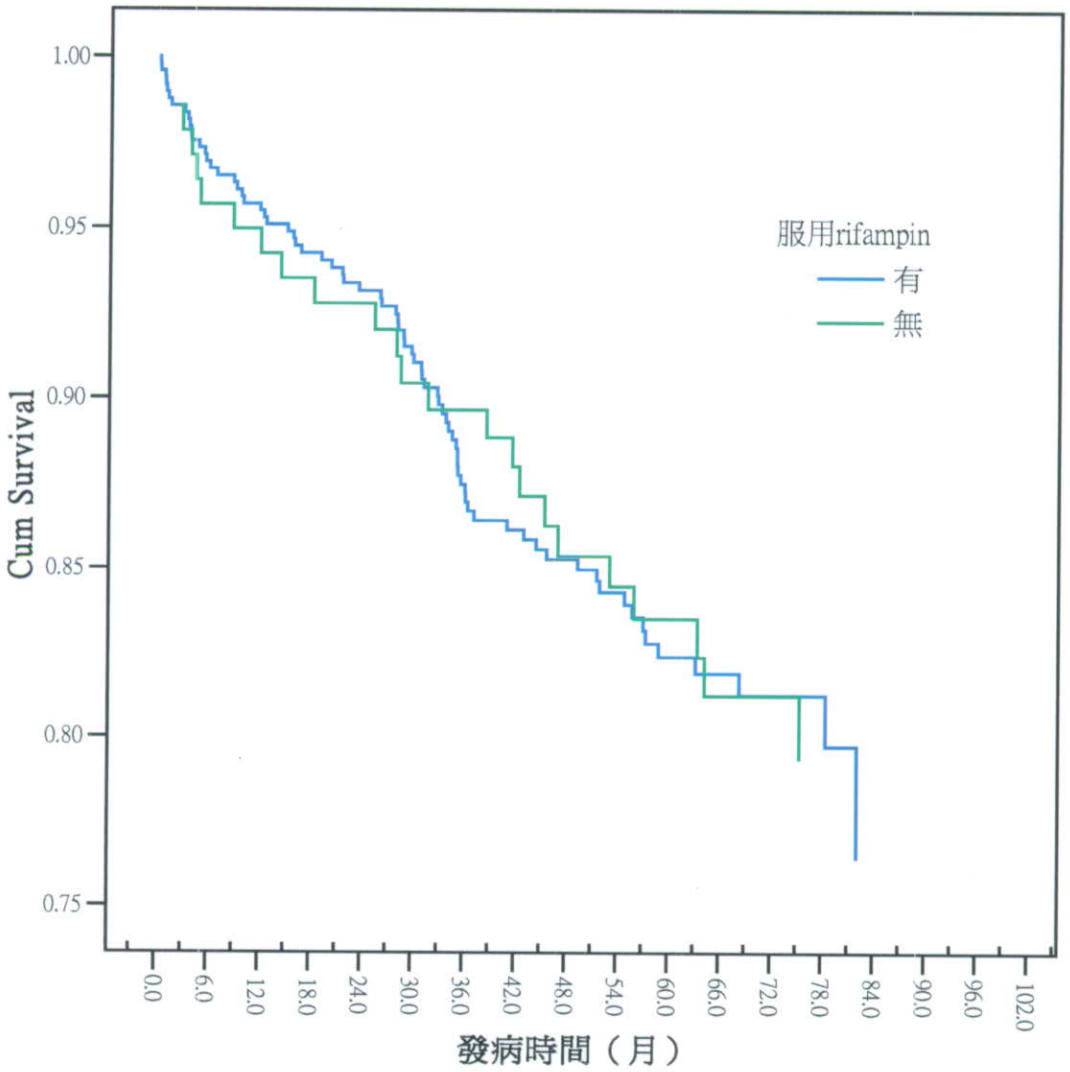
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.03。

圖 5、服用 prothionamide 對非酒精性肝病發生時間的影響



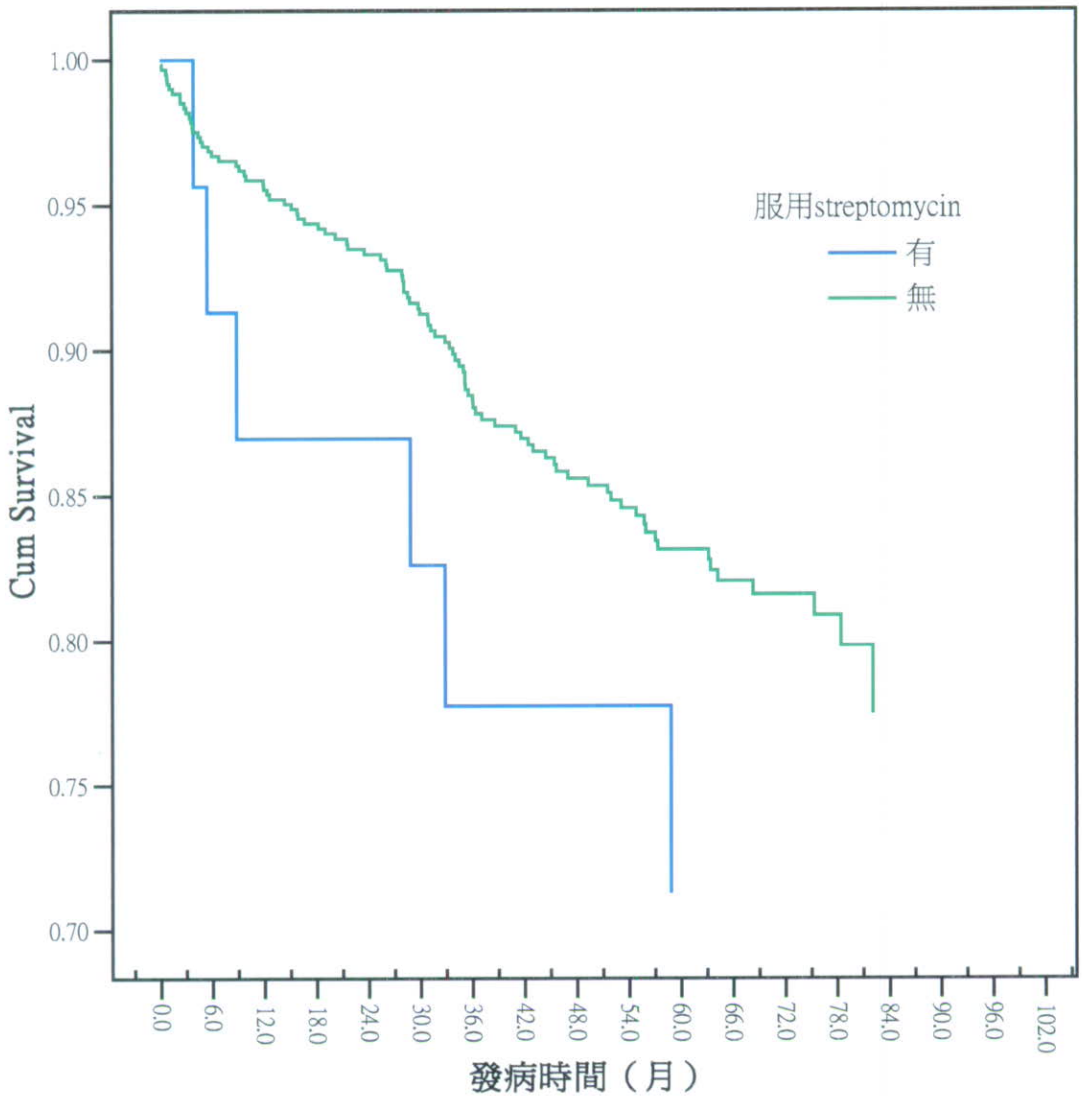
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.008。

圖 6、服用 pyrazinamide 對非酒精性肝病發生時間的影響



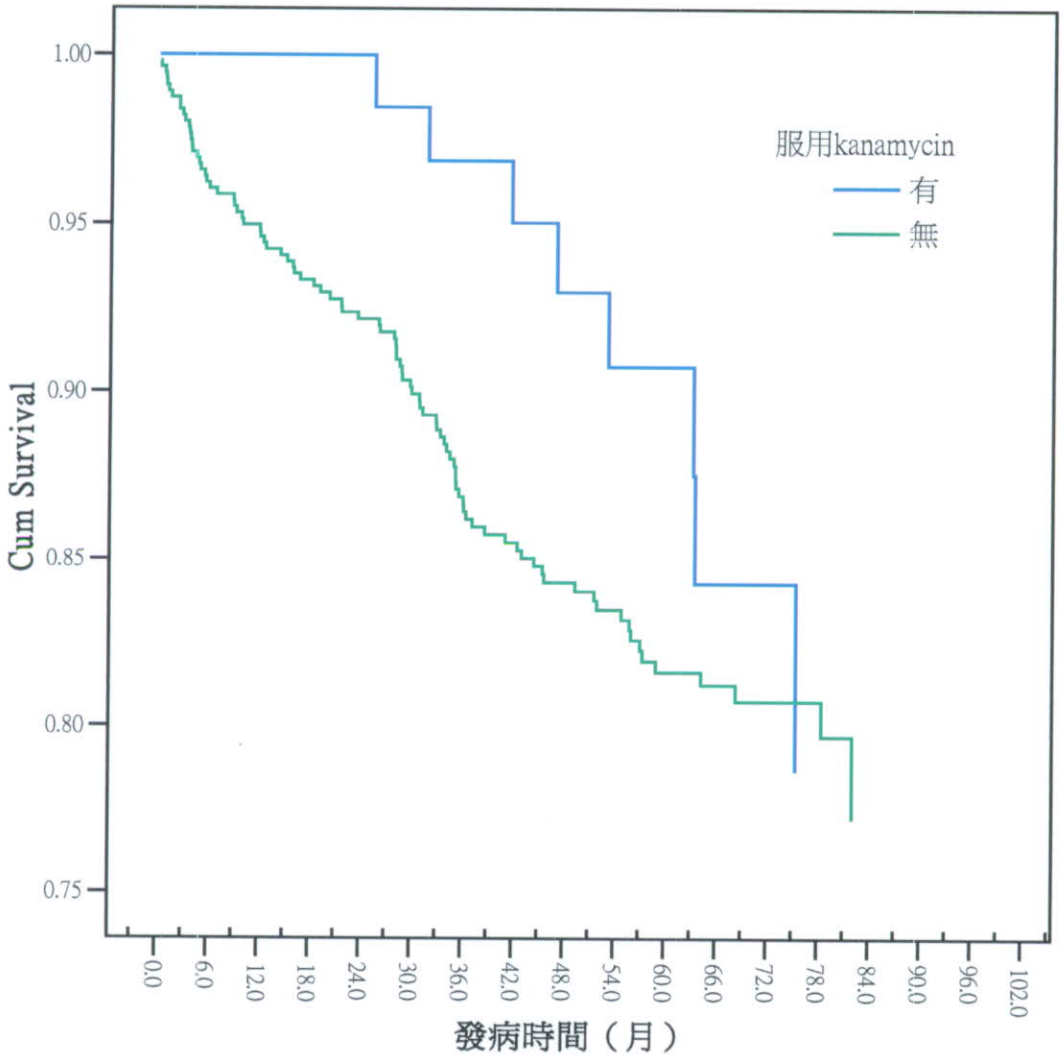
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.97。

圖 7、服用 rifampin 對非酒精性肝病發生時間的影響



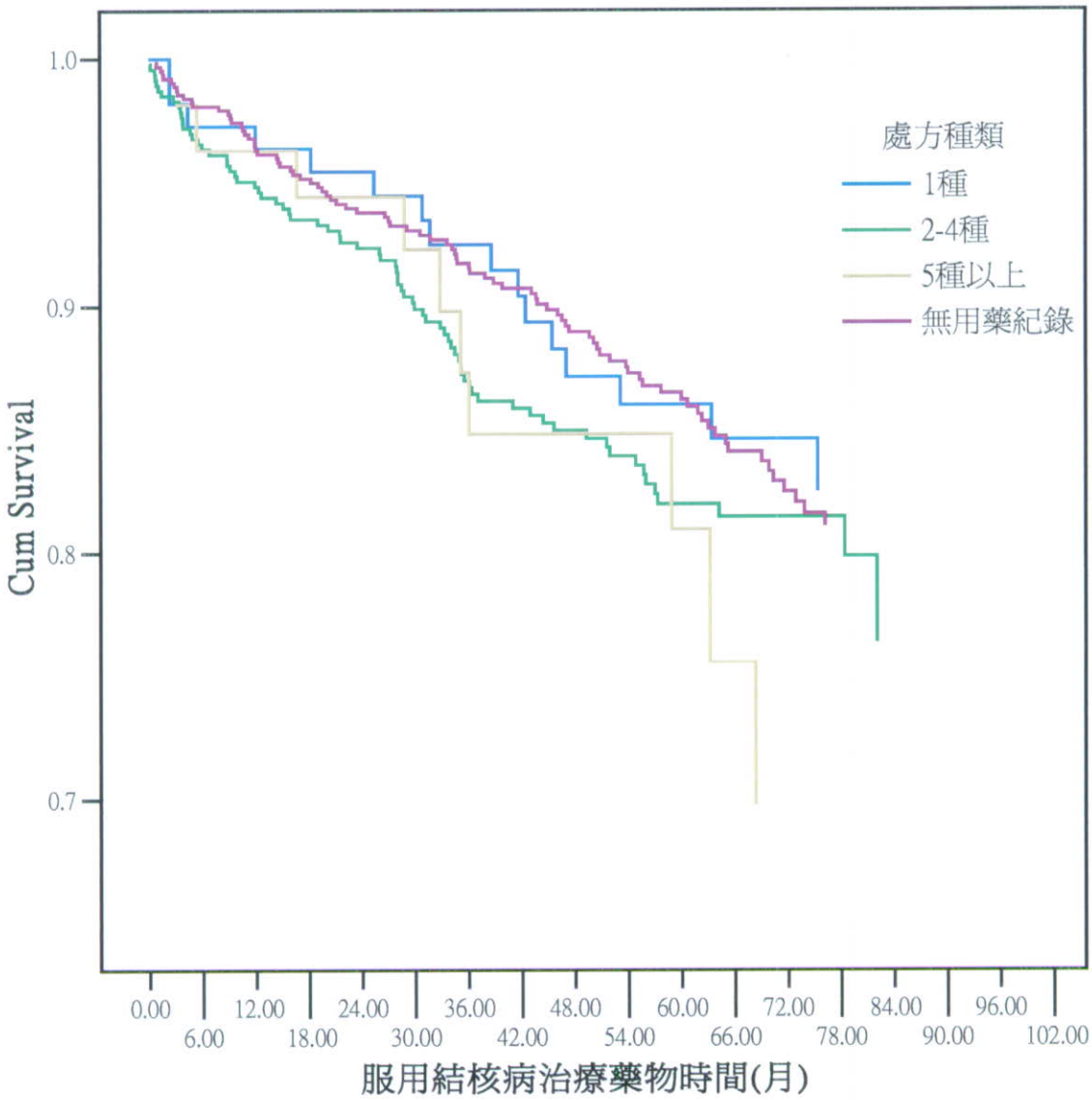
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.17。

圖 8、服用 streptomycin 對非酒精性肝病發生時間的影響



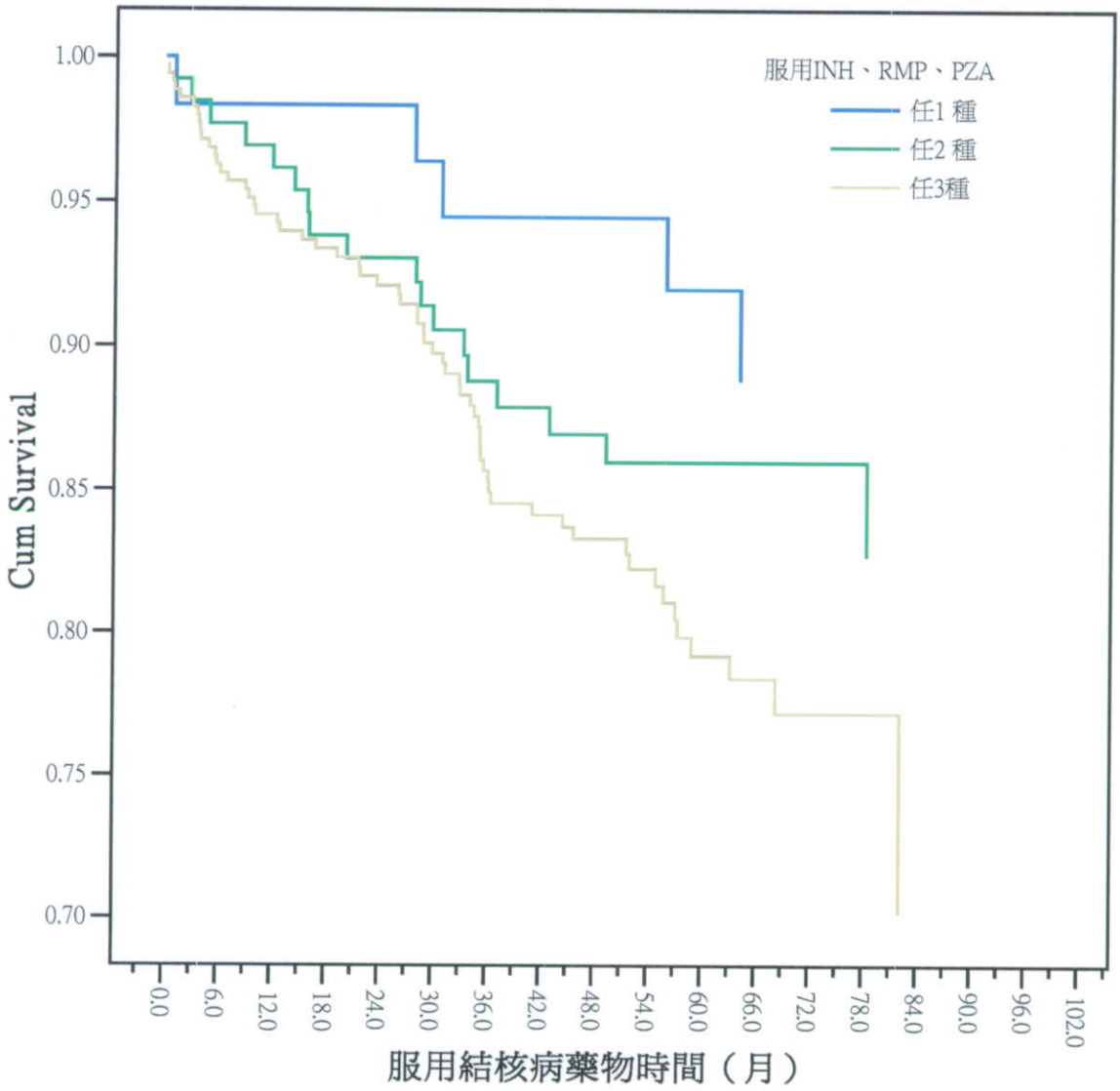
＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.05。

圖 9、服用 kanamycin 對非酒精性肝病發生時間的影響



＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.31。

圖 10、服用結核病治療用藥種類多寡對非酒精性肝病的存活情況



＊ wilcoxon 等級和檢定：p=0.086。

圖 11、是否合併服用 INH、RMP、PZA 的情況對非酒精性肝病存活情況的影響

流水號：_____

附件一、中華民國防癆協會第一胸腔病防治所結核病個案紀錄單

基本資料

1.姓名：_____ 2.病歷號碼：_____ 3.初診日期：_____

4.電話：_____ 5.居住地區：_____

6.出生年月日：_____ 7.性別：□男 □女

8.教育程度：□研究所 □大學 □專科 □高中 □國中

□小學 □識字 □不識字

9.職業：_____

10.婚姻狀況：□未婚 □已婚 □獨居 □其他（請註明）：_____

11.身高：_____（公分）12.體重：_____（公斤）13.血壓：_____（mm-Hg）

14.結核病治療史：

□否 □是（請勾選下列項目）

□ 完成治療；完治日期：_____

□ 其他（請註明幾年前治療過及結果）：_____

15.除結核病外合併有其他疾病：

□否

□是（請勾選下列項目）

□糖尿病 □癌症（請註明）：_____

□塵肺症 □肝炎（請註明）：_____

□胃切除 □免疫系統疾病（請註明）：_____

其他（請註明）_____

吸菸：□否 □有，_____年

中華民國防癆協會第一胸腔病防治所結核病個案紀錄單

姓名：　　病歷號碼：　　身份證字號：　　日期：　年　月　日

日期																	
用藥天數																	
INH																	
EMB																	
RIF																	
PZA																	
RFT																	
RFN																	
體重																	
X 光																	
抹片																	
培養																	
ID/ST																	
V/A																	
AC																	
PC																	
AST																	
GPT																	
T-bil																	
BUN																	
Cr																	
UA																	
WBC($x10^3$)																	
RBC($x10^6$)																	
Hb																	
Plat ($x10^3$)																	
備註：																	