

中國醫藥大學

碩士論文

編號：IEH-1702

台灣地區結核病流行趨勢與前瞻性分析抗
結核藥物導致肝損傷之相關性研究
Tuberculosis Epidemic Trend and the
Prospective study of Anti-TB
Drugs-Induced Liver injury in Taiwan

所別：環境醫學研究所

指導教授：宋鴻樟 教授

藍先元 副教授

學生：楊敏慧 Yang, Min Hui

學號：9465002

中華民國九十六年六月

誌謝

夕陽西斜，傷離別。回首過往，波濤起。念師收徒，百感恩。
有幸異鄉，增廣聞。為師榜樣，留我心。資源豐產，無須慮。
屋簷伴友，朝相處。鼓舞教導，念於心。集種因子，方有文。

學如逆水行舟，如今輕舟已過萬重山。路程點滴於心頭，非完美論文，但料謝詞冗長，因人數實多，逐一列於下：

感謝師篇：宋鴻樟老師豐富的資源、學術上指導、論文的修改、無壓力的教學卻使得本人倍感壓力，進而習得主動發覺問題、解決問題、自動自發的能力。陰錯陽差之下從藍先元醫師的實驗組跳到如今的生統組，習得計畫永遠趕不上變化的至理名言。中華民國防癆協會索任醫師的病歷資料提供，為本研究重要靈魂之一。李采娟老師、李郁芬老師之方法學的提供，習得分析技巧，佩服這雙李裝滿統計數字的腦袋。

感謝友篇：林欣蓓同學，你在我生病時的照顧、在我無助時的陪伴，讓我度過了碩一時的徬徨。湯采葳姊姊，您幫助我走過喪親之痛、時常提醒我健康的重要，成為我這兩年來的精神支柱。我的好姊妹、戰友們，一路走來，只有你們是最清楚前線的戰況，有你們的陪伴是我莫大的榮幸與驕傲。

感謝學姊篇：葉懿諄學姊，感謝您在統計學上的幫助以及不斷的給我支持與鼓勵。常自嘆無學弟妹可使喚，相對的我比別人優的是有三位專任研究助理的陪伴！蔡育媚學姊，初識時總覺無法交集；如今，沒有你的幫助，我根本無法順利完成口試：瑣碎複雜的教卓計畫，運用熟練的報帳與整合技巧，使得此計畫得以順利進行，堪稱「報帳女王」。口試前，你的鼓勵與支持讓我有信心，雖偶有洩氣語，卻也平撫了緊張神經。口試時，口委各項安排的準備，使我不至於慌了腳步。你的謙虛、率直與體諒，讓我感到很自在。張媛婷學姊，許多的初體驗是與你共同完成的，與你相處可得到許多未知的常識。你提醒了我做人處世的道理、也給了我學業上的指導、重要時刻幫我準備口試應有的細節還有你們製作的海報。黃鈴雅學姊，我最敬愛且懼怕的老大，是此篇論文最大功臣。碩一時，在學業上幫忙我渡過生統的難關、不厭其煩的回答我無知的問題；我情緒低落時，帶我上教堂，體驗不同信仰，也讓我有了信心！碩二時，教導我健保歸人檔資料的分析，讓我從幼稚園進步到國中程度，使我多了這項技巧。陪伴我上京城紀錄病歷史，此為本文重要資料之一。這段期間，有您相伴，歷經日曬雨淋讓我一天來回都不覺得累；平日的相處伴隨著歡笑與淚水，謝謝你們容忍我的幼稚與無知，曾有冒犯之處請你們原諒，並在此深深的一鞠躬說聲感謝！認識了你們，是我這兩年來最大的收穫，也是我寫論文時，最大的能量來源。

感謝家人篇：爸爸、媽媽、哥哥、姊姊和在天上的爺爺與奶奶，一切感謝之意深於表。

楊敏慧 謹上

摘要

結核病一直是台灣最嚴重的傳染疾病，民國 89 至 93 年期間，每年仍有將近一萬五千名的新發個案，是僅次於 HIV 排名第 2 的主要傳染病死因。雖然，在先進國家結核病人數已有下降或趨於穩定的趨勢，但在非洲、東南亞、西太平洋地區等，結核病的人數一直呈現上升的趨勢。目前，結核病的治癒率可達約 82%，但第一線藥物有產生肝危害的風險，是治療過程中需要特別注意的一項重點。本研究以全民健保局健保歸人世代資料及中華民國防癆協會病歷資料分析結核病盛行、發生的趨勢以及肝炎病人用藥行為、用藥劑量，並探討肝損傷相關的危險因子。

以 1996 年健保歸人世代 168,977 人追蹤至 2003 年，利用 Poisson regression 趨勢檢定分析結核病歷年盛行率、發生率，以 Chi-square test 分析不同性別、年齡別、地區別及人口密度別等變項的分布。經診斷為結核病後發生肝病者，以 logistic regression 分析比較性別、年齡別、用藥種類、共病症等勝算比。病歷資料以 Chi-square test 和 independent t test 分析發生肝損傷與未發生肝損傷者所服用的藥物種類與劑量的差異和比較各種危險因子的分布，再以 logistic regression 分析各危險因子對發生肝損傷的危險性。

從健保檔分析結果顯示，結核病年盛行率自 1996 年的 473 人/十萬人

逐年下降至 2003 年的 104 人/十萬人 ($p<0.0001$)，結核病的新診治之年發生率自 1997 年至 2003 年 (246 人/十萬人 對 65 人/十萬人， $p<0.0001$) 也逐年的下降中。男性結核病發生率較女性高(146 人/十萬人 對 108 人/十萬人， $p<0.0001$)。多變項羅輯斯迴歸分析中，男性發生結核病危險是女性的 1.3 倍。與小於年齡 30 歲的民眾比較，結核病發生危險隨年齡層增加而增加，勝算比從 30~39 歲的 2.45 (95% CI=2.08~2.89)，增加到 80 歲以上 12.7 (95% CI=10.3~15.8)。診斷為結核病後患有慢性非酒精性肝病經多變項羅輯斯迴歸分析，有服用 isoniazid、pyrazinamide 或 rifampicin 和同時服用 ethambutol、isoniazid 產生非酒精性肝病的危險為 1 倍多，皆達顯著意義。

從中華民國防癆協會病歷資料分析結果顯示，經治療後，肝損傷的發生率為 17.7%，男性多於女性(20.4% 對 14.0%， $p=0.19$)但不顯著。經單變項邏輯斯迴歸分析，曾患有慢性肝病的患者，發生肝損傷的危險為 11.0(95% CI=3.14~38.7)。發生肝損傷的病人有 80.9%是服用 HERZ 組合性藥物，其中使用的藥物 INH 與 PZA 平均劑量皆顯著高於未發生肝損傷的病人。

近年結核病發生率呈現下降的趨勢，男性結核病發生率較女性高，且年紀越大罹患結核病的危險也越高。結核病患服用的藥物如 INH、PZA、RIF 產生非酒精性肝病的危險也較高。

關鍵詞:結核病、全民健保局健保歸人檔、中華民國防癆協會、肝損傷



Abstract

Tuberculosis (TB) is the second leading cause of death worldwide, with nearly 2 million deaths each year. In Taiwan, nearly 1.5 thousands new cases were diagnosed in 2000 to 2004. Previous studies revealed a potential hepatotoxic effect associated with medications among patients receiving TB treatment.

This study used the 1996 cohort data of 168,977 persons obtained from the National Health Insurance program to investigate the risk of hepatotoxicity associated with TB medications. On the other hand, we also 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.

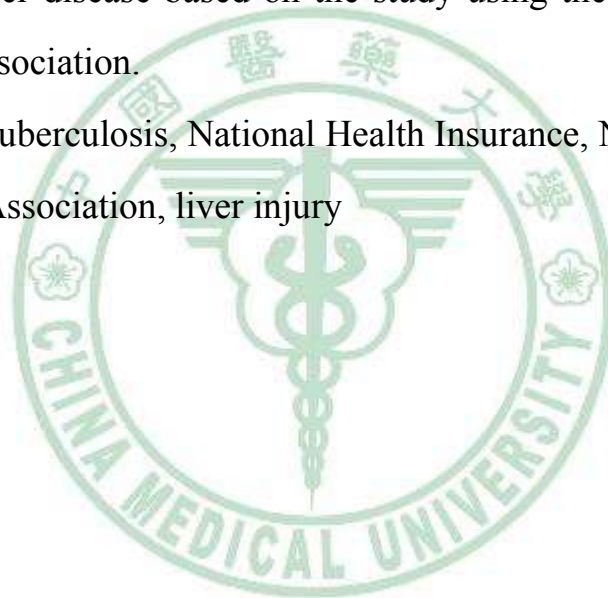
We analyzed the National Health Insurance cohort data from 1996 to 2003. The results showed that TB prevalence and incidence were in decreasing trends. Males were at higher risk than women for hepatotoxic effect associated with the medication (OR=1.20, 95% CI=0.97-1.48), but not significant. Older populations were 1.9 to 2.2 times more likely than the younger patients to have liver injury from the treatment. The risk was higher for patients who received the medication of pyrazinamide (OR = 1.67, 95% CI = 1.20-2.33), rifampicin (OR = 1.56, 95% CI=1.17-2.09), ethambutol+isoniazid (OR = 1.63, 95% CI = 1.22-2.18) and rifampicin + isoniazid (OR=1.35, 95% CI=1.02-1.80).

The results obtained from the National Tuberculosis Association for 237

patients showed that the incidence of liver injury was 17.7%. Among patients with chronic liver disease, the combine medications of pyrazinamide, rifampicin, ethambutol and Isoniazid increased the risk for liver injury (OR=11.0, 95% CI=3.14-38.7).

This study indicates that the incidence of TB is higher in men than in women and the national insurance program has demonstrated the treatment effectiveness for the disease in Taiwan. The anti-TB medication may increase the risk of liver injury for TB patients. This risk is much greater for patients with chronic liver disease based on the study using the data of the National Tuberculosis Association.

Key words: Tuberculosis, National Health Insurance, National Tuberculosis Association, liver injury



目錄

誌謝	I
摘要	II
Abstract	V
目錄	VII
表目錄	IX
圖目錄	XI
第一章 緒論	1
第一節 研究背景與研究動機	1
第二節 研究的重要性	3
第三節 研究目的	5
第二章 文獻探討	7
第一節 結核病的特性與治療原則	7
第二節 藥物引起之肝毒性	20
第三節 各類抗結核病藥引起的肝毒性	23
第四節 研究架構	33
第三章 研究方法(一)	34
第一節 研究設計	34
第二節 研究對象	34
第三節 研究工具的擬定	35
第四節 資料收集過程	39
第五節 資料統計與分析	43
第四章 研究結果(一)	45
第一節 國民健康保險歸人檔	45
第五章 討論(一)	82
第六章 研究方法(二)	86
第一節 研究設計	86
第二節 研究對象	86
第三節 研究工具的擬定	91
第四節 資料收集過程	92
第五節 資料統計與分析	94
第七章 研究結果(二)	96
第一節 中華民國防癆協會病歷資料	96
第八章 討論(二)	127
第九章 結論與建議	129

第一節 結論	129
第二節 研究限制	131
參考文獻	134



表目錄

表 2-1. 第一線抗結核藥物	13
表 2-2. 第二線抗結核藥物	14
表 2-3. WHO 建議結核病治療方針.....	15
表 2-4. 結核病治療常用之多種抗結核藥物療程 ²²	16
表 3-1. 1996~2003 年健保歸人檔世代之各年人口數	36
表 3-2. 1996 年健保歸人檔世代總人口數之年齡層分布	36
表 3-3. 1996 年健保歸人檔世代之地區別分布	37
表 3-4. 1996 年健保歸人檔世代之人口密度別分布	37
表 3-5. 2000 年台灣各縣市人口密度指標	38
表 4-1. 1996~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病盛行人數及盛行率	45
表 4-2. 1997~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病新就診發生人數與發生率	46
表 4-3. 1996~2003 年健保歸人檔世代資料結核病發生之趨勢檢定	48
表 4-4. 1996~2003 年罹患結核病及肺結核和肺外結核之人數-性別分布	48
表 4-5. 1997~2003 年健保歸人檔世代資料結核病發生趨勢檢定-性別分層分布	49
表 4-6. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病依年齡、地區和人口密度分布比較的性別發生率差異	51
表 4-7. 1996~2003 年健保歸人檔世代罹患結核病之邏輯斯回歸分析	53
表 4-8. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為結核病者罹患之共病症分布	54
表 4-9. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病患就醫前後有肝病以及其他共病情況人數 (N=2249)	55
表 4-10. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病患罹患非酒精性肝病之人口學分布(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)	57
表 4-11. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病患罹患非酒精性肝病之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)	58
表 4-12. 1997~2002 年健保歸人檔世代結核病患服用藥物之人口因子比較	60
表 4-13. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為結核病後患有非酒精性肝病和共病症相關之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)	62
表 4-14. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為肺結核後患有非酒精性肝病和共病症相關之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)	64
表 4-15. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為其他類型結核後患有非酒精性肝病和共病症相關之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)	65
表 4-16. 1997~2002 年健保歸人檔世代結核病患服用藥物產生非酒精性肝病情況(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)	67

表 4-17. 1997~2002 年結核病患服用抗結核藥物產生肝病之單變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病).....	69
表 4-18. 1997~2002 結核病患服用抗結核藥物產生肝病之多變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病).....	71
表 4-19. 1997~2002 結核病患罹患非酒精性肝病服用抗結核藥物之性別與年齡別的比較(肝病含急性與慢性非病毒性肝病).....	72
表 4-19. 1997~2002 結核病患罹患非酒精性肝病服用抗結核藥物之性別與年齡別的比較(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)(續).....	73
表 4-20. 男性結核病患服用抗結核藥物與非酒精性肝病之相關.....	75
表 4-21. 男性結核病患服用抗結核藥物之非酒精性肝病單變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病).....	76
表 5-1. 1999~2003 年比較衛生署與健保歸人資料之結核病發生率.....	83
表 5-2. 1997~2002 年健保歸人世代結核病患者未接受藥物治療的情形.....	85
表 7-1. 94~95 年期間不符合本研究分析之原因及病人數.....	96
表 7-2. 納入本研究所有研究對象之基本資料.....	97
表 7-3. 排除病人與納入病人之基本資料比較.....	98
表 7-3. 排除病人與納入病人之基本資料比較(續).....	99
表 7-4. 納入本研究所有研究對象(237 位)之基本資料-性別分布.....	99
表 7-4. 納入本研究所有研究對象(237 位)之基本資料-性別分布(續).....	100
表 7-5. 所收入病患於治療期間所使用藥物組合之人次數.....	102
表 7-6. 防癆協會病人於治療期間之各生化檢驗測值結果_性別分布(續) ^a	104
表 7-6. 防癆協會病人於治療期間之各生化檢驗測值結果_性別分布(續) ^a	105
表 7-6. 防癆協會病人於治療期間之各生化檢驗測值結果_性別分布(續) ^a	106
表 7-7. 防癆協會病人治療期間 GPT 大於 2 倍初始值的人口學特徵 ^a	113
表 7-8. 防癆協會病人治療期間 GPT 立即異常 ^a 的人口學特徵.....	115
表 7-9. 防癆協會病人治療期間產生肝損傷之邏輯斯回歸分析.....	117

圖目錄

圖 2-1、Isoniazid 肝臟代謝途徑	24
圖 2-2、Rifampin 與 Isoniazid 合併使用產生肝毒性的機轉	26
圖 2-3、研究架構	33
圖 4-1、1996~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病盛行率	46
圖 4-2、1997~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病發生率	47
圖 4-3、歸人檔世代結核病年盛行率與年發生率趨勢比較圖	47
圖 4-4、1997~2003 年健保歸人檔世代資料性別結核病逐年發生率之趨勢	49
圖 4-5、1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為結核病者罹患共病症分布圖	54
圖 5-1、1999~2003 年衛生署與健保歸人資料結核病發生率比較圖	83
圖 6-1、於門診就診病患之肝功能監測流程圖	89
圖 7-1、所收入病患於治療期間所使用藥品組合之人次數分布圖	101
圖 7-2、GOT 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	107
圖 7-3、GPT 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	107
圖 7-4、Total Bilirubin 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	108
圖 7-5、BUN 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	108
圖 7-6、Creatinine 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	109
圖 7-7、Uric Acid 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	109
圖 7-8、WBC 血中濃平均值與服藥期間關係圖	110
圖 7-9、RBC 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	110
圖 7-10、Hemoglobin 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	111
圖 7-11、Platelet 血中濃度平均值與服藥期間關係圖	111
圖 7-12、結核病患服用 HERZ 期間產生肝損傷之情形	120
圖 7-13、結核病患服用 PZA 期間產生肝損傷之情形	121
圖 7-13、42 位肝損傷病人於治療期間所使用藥物組合之人次數佔率	123
圖 7-14、使用不同藥物期間肝損傷發生人數與發現時間之關係圖	124
圖 7-15、肝損傷病人經藥物改變後肝功能指數變化情形	125
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	141

第一章 緒論

第一節 研究背景與研究動機

結核病 (tuberculosis, TB) 是結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 導致的人類典型疾病。可由吸入空氣中所含有的感染原所造成的¹。感染結核菌後不一定會立即發病，但會成為一個潛在的感染^{1,2,3}。分枝桿菌感染仍然是發病率與死亡率的重要原因，尤其是在低收入和醫療資源不足的國家。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於 1993 年將結核病列為全球性緊急危機 (a global emergency)^{1,2}。目前估計全世界有超過三分之一的人口受結核菌感染過。WHO 的統計資料顯示過去的幾年全球結核病新病例每年約有 8~9 百萬人。全球每年約有 2 百萬的結核病死亡病例^{3,4,5,6,12}，是僅次於 HIV/AIDS 排名第二的主要傳染病死因³。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 多年有持續增加的趨勢。其中，HIV 感染被認為不僅是造成非洲、東南亞地區也是已開發國家結核病病例數增加的主因之一^{4,5}。由於結核病在早期或者病情較輕的時候沒有什麼症狀，自己也沒有什麼感覺或者不舒服，所以很容易被忽略，而延誤治療的時

間，是故鑑別結核病高危險因子及發現病例合於治療，有助於應用預防措施的執行，促使罹患結核病發生的危險性下降。在治療期間產生的藥物副作用是另一件值得關切的問題，國人有關這方面的資料仍不夠充分，需多加探討。



第二節 研究的重要性

短程直接觀察療法 (short-course directly observed treatment, DOTS) 是目前最常應用於治療結核菌感染的策略。使用的結核病藥物一般分為第一線的 isoniazid (INH)、pyrazinamide (PZA)、rifampin (RIF)、ethambutol (EMB)、streptomycin (SM)，第二線藥物較常用的則有 prothionamide (TBN)、ofloxacin (OFLX)、para-Aminosalicylate (PAS)。過去的 155 個國家 DOTS 計畫的資料顯示，平均治癒率高達 82%^{3,4,5}。雖然一般認知 DOTS 防治結核病最具經濟效益，即使將其稱為短程化學治療，仍需維持至少長達六個月的療程。治療期間的副作用是所關切的一件議題，而常用的第一線藥物中的 isoniazid、pyrazinamide 和 rifampin 被認為具有潛在的肝毒性危害⁷。

目前結核病的療程中，肝功能的檢測與抗結核藥物產生肝毒性的處置方式並無統一的標準，而停藥後，重新投予藥物的時間與藥物的種類順序並沒有一致的模式。雖然 WHO 已訂定結核病治療的原則，但醫師的治療經驗與每個病人對藥物反應的不同，因此治療處置會有所差異。

由於肝癌在國人十大癌症是死因中是第一或第二多的癌症；據統

計，國人 B 型肝炎帶原比率約在 16%，也就是大約有 360 萬人有潛在的肝病危機⁸。B 型肝炎帶原或其他肝疾患者有較高的藥物肝損傷及肝功能指數異常的危險⁹。台灣地區慢性肝炎盛行再加上愛滋病有上升的趨勢，探討抗結核藥物導致肝毒性的發生與相關藥物種類，找出易產生肝毒性的危險因子以及病人生活型態的影響便顯得重要。



第三節 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。本研究先就抗結核藥物使用的肝損傷進行文獻探討，接著報告研究成果，包括全民健康保險資料歸人檔的分析，和在中華民國防癆協會實際分析就診病人病歷記載的結果。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使用藥物導致引起肝損傷 (drug induced liver injury, 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損傷個案過去的用藥行為，釐清危險因子並以防癆協會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作為以防癆協會病人為基礎的世代研究的參考。

本研究一方面於防癆協會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，作為疾病防治介入的參考。

1. 前瞻性世代研究在防癆協會進行。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，以探討不同療程造成肝毒性之差異，

- 並比較人口特徵、用藥量、疾病史之差異。
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。



第二章 文獻探討

第一節 結核病的特性與治療原則

一、結核病的特性

結核病是吸入空氣中含有分枝桿菌感染粒子所造成的。當細菌侵襲未活化的肺巨噬細胞會不斷的複製，被感染的吞噬細胞被破壞，此時進一步的被巨噬細胞吞噬，分枝桿菌再度複製增值而將細胞溶解。受感染的巨噬細胞從原始的疾病部位擴散到局部的淋巴結，同時也會進入血流和其他組織（例如：骨髓、脾臟、腎臟和中樞神經系統）⁹。

在所有感染人類分枝桿菌的菌種中可分成 7 種或群：結核分枝桿菌群、非結核分枝桿菌群其可分為鳥細胞內分枝桿菌 (*M. arium-intracellulare*)、堪薩斯分枝桿菌 (*M. kansasii*)、龜分枝桿菌 (*M. chelonae*) 和膿腫分枝桿菌 (*M. abscessus*) 以及癩瘋分枝桿菌 (*M. leprae*) 群，均可在人類造成傳染。分枝桿菌的構造複雜，細胞壁富脂質 (lipid-rich)，細菌大部分的特性都是因為細胞壁之故，（例如：抗酸性、生長緩慢、抗清潔劑、對抗一般的抗生素以及抗原性等等⁹。

結核菌感染部位：可分為肺結核與肺外結核

1. 肺結核

意指結核病菌感染於肺部，以藉由空氣傳染為主。空氣中含有結核

菌時，一旦被人所吸入，也許可被鼻孔的纖毛所擋住，但也可以進入到體內的肺部生長繁殖。在感染初，或是病情較輕的時候沒有明顯症狀，也沒有感覺任何的不適，所以易被忽略而延誤治療¹⁰。一般症狀可能有：咳嗽、吐痰、無故疲倦、胃口不佳、體重減輕，嚴重時可能會有午後熱潮、夜間盜汗，甚至胸痛、咯血等情況發生¹⁰。

2.肺外結核

胸腔內之肺門或縱隔腔淋巴結核、或單純之結核肋膜積液皆屬肺外結核。侵犯之部位若造成對生命的威脅、或導致嚴重之後遺症者為嚴重之結核個案。嚴重之肺外結核包括：結核性腦膜炎（tuberculous meningitis）、粟粒性結核(Miliary tuberculosis)、心包膜結核（tuberculous pericarditis）、腹膜結核（tuberculous peritonitis）、兩側或大量結核肋膜積液（tuberculous pleural）、脊椎結核（tuberculous spondylitis）、腸結核（tuberculous intestinal）、生殖泌尿系統結核（urogenital tuberculosis）。而其它如淋巴結核（lymphnode tuberculosis）、單側之結核肋膜液（tuberculosis pleurisy）、脊椎以外之骨與關節結核（osteo-articular tuberculosis）、皮膚結核（tuberculosis cutis）屬較不嚴重之肺外結核¹¹。

要有效的將桿菌去除和感染部分的聚集大小有關。活化的巨噬細胞在局部聚集（肉芽腫 granulomas）可防止桿菌進一步的擴散。這些巨噬細胞能穿入小的肉芽腫（< 3 mm），將肉芽腫中的桿菌殺死。然而，較大

壞死或乾酪肉芽腫 (caseous granulomas) 含有纖維蛋白包裹，因此可保護內部的桿菌免被巨噬細胞殺死。此時內部的桿菌仍可繼續存活，數年後由於病患老化或免疫抑制性疾病或因治療而使免疫性反應降低，結果會使菌體再度被活化。這也是為什麼病患長期暴露在結核病下，仍不會馬上發病的原因⁹。

結核菌在體內主要分布在三種環境之下，而每一種抗結核藥物對於不同的環境其抗菌作用與殺菌力都不相同。其環境分布如下：

1.細胞外

屬於中性或鹼性之環境，適合結核菌的生長，其代謝旺盛而且分裂快速，約有 10⁷ 至 10⁹ 個菌叢數。在分裂的過程中易突變而對某些藥物產生抗藥性，是造成繼發抗藥性的主要地方。而以 INH、RIF、SM 在此環境之下其抗菌效果最好¹²。

2.乾酪性肉芽腫

乾酪性肉芽腫 (caseating granuloma)屬於中性環境，不利結核菌生長，其呈現潛伏(dormant)狀態偶爾分裂，約有 10⁵ 至 10⁷ 個菌叢數。經過長期的治療之下，仍可能存留菌群，是造成日後復發的主要原因。以 RIF 治療的效果最好¹²。

3.吞噬細胞內

屬於酸性環境，結核菌分裂緩慢，約有 10⁴ 至 10⁶ 個菌叢數。PZA

在吞噬細胞內對於結核菌的殺菌力最強¹²。

二、結核病的診斷

結核病的臨床表現千變萬化，初發病時往往沒有明顯的症狀，症狀過程緩慢且時好時壞，甚至侵犯之器官並不侷限於肺部，而使得診斷更加困難。所以診斷結核病需綜合臨床表現，加上放射線化學之變化，最後再以實驗室檢驗加以證實，才算完整。

(一)、臨床表現

- (1)全身性徵象：最常見症狀為發燒，發生率達37~80%不等¹³。其他症狀包括食慾不振、體重減輕、倦怠、夜間盜汗等¹⁴。
- (2)呼吸道徵象：咳嗽是最常見之症狀，特別是三週以上，初期無痰，接者開始有痰，痰檢體是細菌學檢驗之關鍵標本。咳血並不常見，通常是由於過去的結核病所引起的，咳血並不一定表示是活動性結核病。另外病灶接近肋膜可引起胸痛，呼吸困難不常見，但可見於散播性肺結核引起之呼吸衰竭^{14,15}。

(二)、放射線影像變化

除了支氣管內結核外，幾乎所有肺結核，皆有胸部X光影像不正常，所以每位病患均需作正面胸部X光檢查，孕婦在懷疑有活動性肺結核時，即使在妊娠前期，也應接受胸部X光檢查，但胎兒部

位應做適當保護¹¹。

初發結核病時，於肺部中葉或下葉有浸潤性變化，且常常合併同側之肺門淋巴病變，當疾病持續進行時即形成空洞¹⁶。當結核病繼續惡化時，細菌可經由支氣管散布至肺之其他部分而引起支氣管性肺炎；胸部 X 光影像之變化可用來幫助判斷結核病是否為活動性，一般而言活動性肺結核可見新鮮病灶是不規則及不均勻之斑駁狀肺實質病灶之變化¹⁷。

(三)、實驗室檢查

(1)鏡檢抹片耐酸性染色

染色鏡檢耐酸性細菌是診斷結核病之第一步。抹片染色可檢測到每 mL 樣本有 5000 至 10000 之細菌¹⁸，所以只需 10 至 199 之細菌即可培養出來，因此抹片染色陰性並不能排除結核病¹⁹。

(2)分枝桿菌培養及鑑定

所有疑似結核病患者之樣本均必須做分枝桿菌培養，是因培養比鏡檢更敏感，且分支桿菌需作菌株之鑑定以及所培養之結核菌需作藥物感受性試驗以適當的藥物殺死特定的菌種²⁰。

三、結核病治療用藥與治療的基本原則

目前全球常用抗結核用藥分為第一線用藥與第二線用藥，茲將臨床

上常用的藥品以及劑量摘要於表 2-1¹¹ 及表 2-2²¹。根據結核菌的特性，抗結核藥物治療的原則是：1.將病灶內快速繁殖的大量細菌盡速殺死及避免不正確的治療，減少抗藥細菌的產生，所有結核病病人都必須至少服用 2 種以上可殺死結核菌的抗結核菌合併藥物，且要能殺死所有體內的三大分布環境之結核菌。2.要規律且按時的服藥。3.治療必須持續一段夠長的時間，包括初始期 (initial phase)及持續期 (continuation phase)^{5,22,23}。茲將世界衛生組織(WHO)建議的結核病治療方針摘要以及多種抗結核藥物療程於表 2-3³、2-4²² 中。對於新診斷的結核病人，若過去從未接受結核病藥物治療或是少於一個月的治療，最常使用的藥物組合為六個月的短程化學療法：初始期使用 INH、RIF、EMB 及 PZA 治療兩個月，持續期則停用 PZA，再治療四個月，治癒率可達 95%，此療程為 2HREZ/4HRE²²。約 20-30% 的病人會有不正常肝功能指數，大部分不具有臨床症狀，可繼續服藥，肝功能仍會恢復正常。約有 5% 的病人會出現症狀，如噁心、嘔食、嘔吐、黃疸及肝指數上升)，此時應立即停藥，改用其他藥物替代²²。

表 2-1. 第一線抗結核藥物¹¹

藥物		給藥方式	劑量 mg/kg (最大劑量)					
			每日		每週兩次		每週三次	
單方藥物	毒性		兒童 ^a	成人	兒童	成人	兒童	成人
Isoniazid	肝、神經、 皮膚敏感	口服或肌 肉注射	10-20 (300 mg)	5 (300 mg)	20-40 (900 mg)	15 (900 mg)	20-40 (900 mg)	15 (900 mg)
Rifampin	肝、血液、 腹部症候 群、皮膚敏 感	口服或靜 脈注射	10-20 (600 mg)	10 (600 mg)	10-20 (600 mg)	10 (600 mg)	10-20 (600 mg)	10 (600 mg)
Pyrazinamide	肝、高尿酸	口服	15-20 (2 gm)	15-30 (2 gm)	50-70 (4 gm)	50-70 (4 gm)	50-70 (3 gm)	50-70 (3 gm)
Ethambutol	視神經炎	口服	15-25	15-25	50	50	25-30	25-30
Streptomycin	耳、腎	肌肉或靜 脈注射	20-40 (1 gm)	15 (1 gm)	25-30 (1.5 gm)	25-30 (1.5 gm)	25-30 (1.5 gm)	25-30 (1.5 gm)
Thioacetazone	皮膚敏感 、腸胃不適	口服	2	150	NR	NR	NR	NR

a：兒童小於 12 歲。 NR：not recommended

表 2-2. 第二線抗結核藥物²¹

藥物	給藥方式	每日劑量(mg/kg)		主要副作用
		兒童	成人	
Capreomycin	靜脈注射,肌肉注射	15-30	15	聽力、腎毒性、平衡功能損害
Ciprofloxacin	口服或靜脈注射		750-1500	
Cycloserine	口服	15-20	500-1000	精神異常、抽搐、憂鬱症、頭痛、皮疹、藥物交互作用
Kanamycin	肌肉或靜脈注射	15-30	15	聽力、平衡功能損害、腎毒性
Amikacin	肌肉或靜脈注射	15-30	15	聽力、平衡功能損害、腎毒性、頭暈、藥物濃度不穩定
Ethionamide/ Prothionamide	口服	15-20	500-1000	腸胃不適、肝毒性、過敏反應
Para-aminosalicylic (PAS)	口服	150	4g every 12 h	腸胃不適、肝毒性、過敏反應、鈉滯留
Ofloxacin	口服		600-800	腸胃不適、頭暈、過敏反應、頭痛、焦躁不安、藥物交互作用
Levofloxacin	口服		500-1000	腸胃不適、頭暈、過敏反應、頭痛、焦躁不安、藥物交互作用
Rifabutin	口服	10-20	5	肝、血液、腹部症候、皮膚敏感、眼葡萄膜炎 (Uveitis)

表 2-3. WHO 建議結核病治療方針³

治療種類	病人特徵	結核病治療*	
		初始期(每日或每週三次)	持續期(每日或每週三次)
I	肺結核或肺外結核病抹片陽性反應的新個案或是嚴重肺結核病但抹片為陰性反應或是伴隨著 HIV 疾病	2 months H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ or 2 months HRZE or 2 months HRZS	4 months H ₃ E ₃ R ₃ 4 months HER 6 months HE**
II***	過去肺結核抹片呈現陽性反應；舊病復發；治療失敗；治療中斷	2 months H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ S ₃ / 1 month H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ 2 months HRZES / 1 month HRZE	5 months H ₃ R ₃ E ₃ 5 months HRE
III	肺結核抹片呈現陰性反應的新個案或是中等嚴重程度的肺外結核病	2 month H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ 2 month HRZE	4 months H ₃ E ₃ R ₃ 4 months HER 6 months HE**

*E=Ethambutol, H=Isoniazid, R=Rifampin, Z=Pyrazinamide, S=Streptomycin, 2 months HRZE=2 個月每日一次 HRZE, 4 months H₃E₃R₃=4 個月每週三次 HER。

**持續期的 6 months HE 為舊病復發時所需的治療。

*** 第二類病人宜進行結核菌藥敏試驗，若藥敏試驗結果為多重抗藥結核病，宜轉診專責機構接受二線藥治療。

表 2-4. 結核病治療常用之多種抗結核藥物療程²²

診斷	初始期 (initial phase)		持續期 (continuation phase)	
	藥物組合	使用期間 (月)	藥物組合	使用期間 (月)
抹片或培養陽性之肺結核新 案例、抹片陰性但感染範圍大 之肺結核新案例或嚴重之肺 外結核新案例	HERZ	2	HR	4
	HEZS	2	HE	6
復發、治療失敗或治療中斷後 痰液抹片為陽性之案例	HRZS	2	HER	5
	+HERZ	1		
抹片為陰性之肺結核新案例 或輕微之肺外結核新案例	HRZ	2	HR	4
		HE	6	
懷孕	HER	2	HR	7
無法服用 INH 或對 INH 具抗 藥性	ERZ	2	HR	7
無法服用 RIF 或對 RIF 具抗藥 性	HES(Z)	2	ER	7
無法服用 PZA 或對 PZA 具抗 藥性	HER	2	HE	16
對 INH 及 RIF 具抗藥性	ZESquinolone	>12-18	HR	7
對所有第一線藥物具抗藥性	一個注射藥+三個口服藥	>24		

a:投藥頻率為每天或每週三次

b:可以使用 ERZ 治療超過六個月

c:注射劑型藥品包含 amikacin、kanamycin 或 capreomycin。口服藥則於 ethionamide，cycloserine，quinolone，para-aminosalicylic acid 中選擇最適合的三種藥品。使用這些藥物應依據病患之反應及耐受力，在治療 2-6 個月之後停藥。

兒童及青少年的主要療程與成人相似，只在劑量需作適當的調整。INH-RIF 的九個月療程已證實可有效的治療兒童及青少年的結核病，對於肺結核的六個月療程也可以成功的完成治療。然而由於兒童不易監測 EMB 所產生之神經毒性的副作用，所以不建議使用 EMB 而改用 SM²³。一般兒童之肺外結核病可以按照肺結核治療處理之，但罹患骨關節結核病、粟粒狀結核病或結核型腦膜炎的兒童，則需至少 12 個月的治療²⁴。

懷孕婦女之結核病患，應積極治療，否則對本身及胎兒皆有很大的危險性。然而 SM 可能會影響胎兒聽力發展而造成先天性的耳聾，故不建議孕婦使用²³。雖然微量的 INH 及 RIF 會分布至乳汁中，但不至於對嬰兒造成傷害，所以罹患結核病之母親仍可繼續餵食母乳²³。感染肺結核的愛滋病病人，可採用一般結核病病人所使用的 6 個月短期療程法²³，但需以臨床以及細菌學等反應來作適當的評估，依據每個病人的需要來調整治療時間。

若是病人無臨床證據顯示具有如病毒性肝炎帶原、急性肝炎病史或酗酒習慣等慢性肝臟疾病的危險因子，而呈現肝功能障礙的結核病人，可以一般的短程化學療程法治療期結核病²⁴。對於有慢性肝臟疾病的病人可用 INH-RIF 再加上一個或是兩個不具有肝毒性的抗結核病藥物(如：EMB 或 SM)，進行共八個月的療程(2SHRE/6HR)；或者採用初始期兩個月 SM-INH-EMB，持續期使用 INH-EMB 進行共十二個月之療程

(2SHE/10HE)²⁴。而在急性肝炎(如急性病毒性肝炎)情況之下，可依據臨床經驗判斷決定是否繼續治療。有的病人在肝炎尚未得到控制之前應延緩結核病的治療；在控制肝炎期間，最安全的藥品選擇是以 SM-EMB 治療直到肝功能指數以及肝炎情況恢復，但最多使用三個月；之後病人可以接受持續期 INH-RIF 六個月之治療。專家建議，此類型藥方需持續給藥 12-18 個月，視疾病的狀況以及肝功能的反應而定²⁴。此期間，需嚴密的監控肝功能的變化。

多重抗藥性結核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)是指從病人身上分離出的結核菌同時至少對 INH 和 RIF 具有抗藥性^{3,6,21,25}。產生多重抗藥性的原因可能是過去病患曾服用抗結核藥物，曾接觸過抗藥性結核病病人，或在抗藥性結核病盛行的國家感染到結核病。此治療需根據藥敏試驗的結果而定，使用至少三種對結核菌具有感受性的藥物治療 12 至 24 個月³。

感染 HIV 的結核病患者可採用一般結核病病人 6 個月短程化學治療，並與臨床及細菌學反應評估，依據每個病人的需要調整治療時間⁶，直到痰液培養呈現陰性反應，方為完成治療。

世界衛生組織已注意到全球性結核病的大流行趨勢。雖然愛滋病之蔓延是造成結核病再次流行的因素之一，但病患未正確按時服藥也是主因之一。1983 年美國開始使用短程的直接觀察治療法 (directly observed

treatment, short-course; DOTs)，針對結核病人採用短程療法的方式，即為「送藥到手，服用入口，吃完再走」。美國施行 DOT 之成果，顯示在 1992 年結核病案例達到最高峰之後，近年來美國結核病案例有逐漸減少的趨勢²¹。根據美國疾病管制暨預防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)之報告指出，2000 年的結核病案例每十萬人口有 5.8 人，相較於最高時期之每十萬人口病例數少了 45%²⁶。目前，WHO 積極推廣此種治療方法。行政院衛生署也於 2005 年 4 月開始推動「都治」計畫，確保每個病患都能按時吃藥，如不順從，則強制送醫。

肝功能異常患者，如急性肝炎患者，可延遲結核病之治療至急性肝炎問題解決；若於急性肝炎期間必須治療結核病時，可使用 SM+EMB+fluoroquinolone，及另一種第二線口服藥物，服用 18~24 個月；或待肝炎緩解後，嘗試加入 INH 或 RIF 繼續治療。慢性肝病病人可以在初始期使用 SM+INH+RIF+EMB 2 個月，持續期使用 INH+RIF 作 6 個月治療，或於初始期使用 SM+INH+EMB 2 個月，持續期使用 INH+EMB 作 10 個月治療。但應注意 RIF、INH、PZA 可能引起之肝傷害，因此無論何種療程，均應繼續追蹤肝功能^{11,22}。

第二節 藥物引起之肝毒性

肝臟是藥物吸收後作用在標的細胞的重要中繼站，大部分的藥物屬於水溶性，然後依循一連串的代謝及 Cytochrome P-450 生物轉換，形成水溶性物質，經由肝細胞表面的轉運蛋白，運送至血漿或膽汁中，以利腎臟排泄或膽汁分泌。這些過程必須先經 phase I 具有混合性功能的 cytochrome P450 的氧化或 methylation，再接下來則是 phase II 的 glucuronidation 或 sulfation 或 glutathion 作用；大部分的藥物肝毒性是 phase I 過程產生的毒性代謝物所致，若 glutathion 耗竭，造成某些有害物質無法經由 glutathion S-transferase 去活化，也會造成肝毒性²⁷。

一、藥物引起之肝毒性的種類與定義

於 1989 年 Benichou 等 12 位專家學者提出藥物引起肝臟反應的定義所作的結論如下²⁸：

根據組織學對病人之肝臟切片或解剖中發現，可定義肝病變有肝硬化 (cirrhosis)、慢性肝臟疾病 (chronic liver disease)、肝壞死 (hepatic necrosis) 或肝炎 (hepatitis) 等。若缺乏組織學鑑定時，則由肝臟功能指數的生化檢驗值加以定義，如肝損傷 (liver injury)、肝臟功能指數異常 (abnormalities of liver tests)。

(一) 肝損傷

若發生下列三種情況任一情形者皆屬於肝損傷(liver injury)：

1. 麩丙胺酸轉胺酵素 alanine aminotransferase (ALT 或麩丙轉氨酶 glutamic-pyruvic transaminase,GPT)增加超過 2 倍正常值(2 normal value，2N)。
2. 結合型膽紅素(conjugated bilirubin、C-bil)增加超過 2N。
3. 同時合併天門冬胺酸轉胺酵素 aspartate aminotransferase (AST 或麩草轉氨酶 glutamic-oxaloacetic transaminase,GOT)，鹼性磷酸酵素 alkaline phosphatase (ALP)及總膽紅素 Total bilirubin (T-bil)的增加，且其中之一項超過 2N。

肝損傷可依肝功能指數異常情形分成三種類型：

- (1).肝細胞型 (hepatocellular type)：僅 ALT 增加超過 2N，血漿中 ALT 對 ALP 的比值 ≥ 5 。
- (2).膽汁鬱滯型 (cholestatic type)：ALP 增加超過 2N，或是 ALT/ALP 比值 ≤ 2 。
- (3).混合型 (mixed type)：同時合併 ALT 增加(超過 2N)及 ALP 增加，且比值為 $2 < \text{ALT/ALP} < 5$ 。

(二) 肝功能指數異常

當 ALT、AST、ALP 或 T-Bil 增加，而指數仍介於 N 與 2N 之間時，應稱之為肝功能指數異常(abnormalities of liver tests)，未達肝損傷的程度。若單獨有 AST，ALP 或 T-Bil 的增加，即使其值超過 2N，一般視為生化值異常，未達肝損傷的徵候。



第三節 各類抗結核病藥引起的肝毒性

一、抗結核藥物之肝毒性個論

(一) Isoniazid

一般成人 Isoniazid (INH, H) 在使用建議劑量 (5 mg/kg/day) 的情況下很少發生顯著肝毒性，但若投予明顯超過建議劑量 (≥ 10 mg/kg/day) 時，產生猛暴性肝炎的風險則提高¹¹。有些病人服用 INH 數週後無臨床表徵，但卻伴隨著肝功能指數的增加，其他嚴重病人產生的臨床症狀大部分為噁心、嘔吐和不明的疼痛，而發燒佔 10%，出疹佔 5%。若出現明顯的黃疸、黑尿即為情況惡化的病人。而單獨使用 INH 作為預防性療法的潛伏性結核病病患中，約有 10-20% 於服藥後產生無臨床症狀的血清生化值升高，而此情形通常不需停藥，即可自行恢復²⁹；至於 INH 所產生肝毒性方面，單獨使用 INH 所產生肝毒性發生率約在 0.1%~4% 之間^{29,30,31}，但是若同時合併其他抗結核藥物，則肝毒性發生率相對的會提高。

INH 導致肝傷害之機轉，一般認為是個人特異體質 (idiosyncrasy)，導致有肝傷害的代謝產物累積過多所致。INH 服用後，首需經肝內之乙醯轉化酶 (acetyltransferase) 乙醯化為 acetylisoniazid，再經水解為 acetylhydrazine，再經 CYP2E1 酵素氧化為有肝毒性之代謝中間產物，

acetylhydrazin 亦可再經乙醯轉化酶乙醯化為無毒之 diacetylhydrazin^{32,34}。

INH 於肝臟代謝途徑如圖 2-1³³:

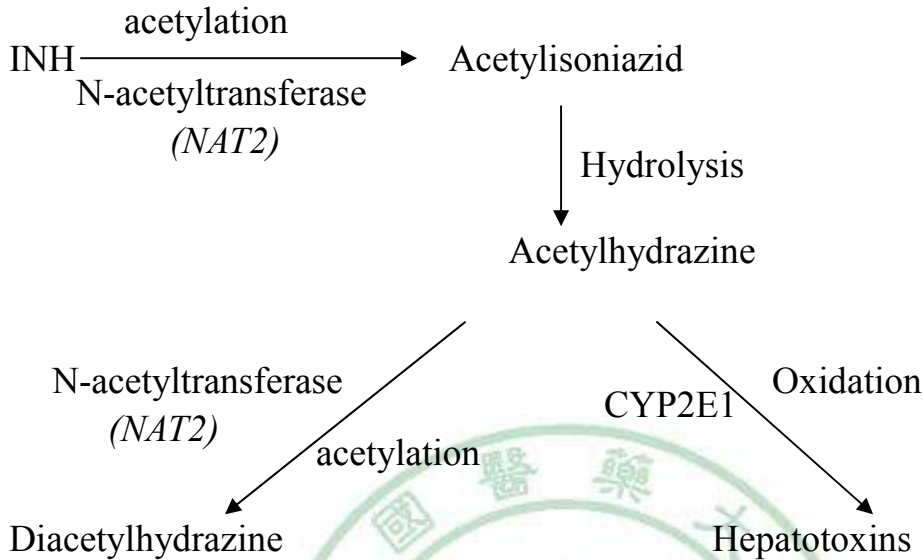


圖 2-1、Isoniazid 肝臟代謝途徑

依乙醯化之快慢，人類可分為快乙醯化者與慢乙醯化者。美國學者 Mitchell^{34,35} 早先之研究指出，快乙醯化者由於產生肝毒害之前身物質 acetylhydrazin 較快，因此較易產生 INH 藥物性肝炎。然而後來之研究者，認為雖然快乙醯化者產生 acetylhydrazin 快，但其後發現經乙醯轉化酶代謝解毒為 diacetylhydrazin 之路徑亦快，因此累積之 acetylhydrazin 反而少，快乙醯化者反不易產生 INH 藥物性肝炎。因此乙醯化快慢與 INH 藥物性肝炎之關係，目前仍無定論。

Nolan 等人³⁰ 利用 PCR-RFLP 偵測調控乙醯轉化酶基因 NAT2 之基因型，決定個體之乙醯化快慢。結果發現慢乙醯化者比快乙醯化者易產

生藥物性肝炎(26.4% 比 11.1% , $p=0.013$)，而且在產生藥物性 (INH) 肝炎之病人中，慢乙醯化者比快乙醯化者有較嚴重之肝損傷；慢乙醯化者 (OR=3.66, 95% CI=1.58-8.49) 與高齡 (OR=1.09, 95% CI=1.04-1.14) 為產生抗結核藥物性肝炎之 2 個獨立危險因子³⁰。

(二) Rifampin

Rifampin (RIF, R) 對於有些病人可能引起肝臟酵素 (AST, ALT, 膽紅素, ALP) 暫時性升高而產生肝毒性。單獨使用 RIF 很少造成肝臟傷害，發生率大約為 1%。因為 RIF 會與膽紅素競爭進入肝細胞，所以在用藥後第一至二週容易發生非結合性高膽紅素血症(unconjugated hyperbilirubinemia)，而因 RIF 藉由膽汁排除，故結合性膽紅素也會伴隨著增加³⁶。也有研究報告指出大約 5%病人服用 RIF 後，其 ALT 值至少上升至 250 U/L³⁷。在以 RIF 治療第一個月時常發生膽汁鬱滯，ALP 和膽紅素升高等現象。在繼續服藥的情況下，通常這些肝功能異常現象會在 2-3 週緩解。有時，沒有症狀的黃疸可以不必停藥即消退²⁴。由於 RIF 與 INH 常一起合併使用作為結核病的治療藥物，兩者併用時，肝功能生化值升高的情形大幅提升為 35%，相較於單獨使用 INH 時(約 10%)，足足提高了超過一倍的發生率，而肝毒性的發生率也由原先單獨使用 INH 的 0.1-4%提高至 5-10%不等^{29,30,31}。

血中膽色素升高(hyperbilirubinaemia)的主要機轉是由於 RIF 本身競

爭體內膽紅素的回收(uptake)；至於合併 INH 產生肝毒性的原因，一般認為由於 RIF 本身具有誘導肝臟酵素(microsomal CYP450 enzyme inducer)的作用，因此加速 INH 代謝途徑，hydrazine 及 acetylisoniazid 代謝轉變成具有毒性的活性代謝物而造成肝細胞壞死(如圖 2-2)。由於人體本身存在有解毒(detoxification)機轉，以 glutathione S-transferase (GST)為例，GST 可以適時與活性代謝物結合，使其代謝出體外，若是 GST 相關的基因產生突變，或是其前趨物 Glutathione 的缺乏，則會使得人體失去這種解毒的保護作用，因而更容易產生肝毒性^{38,39}。

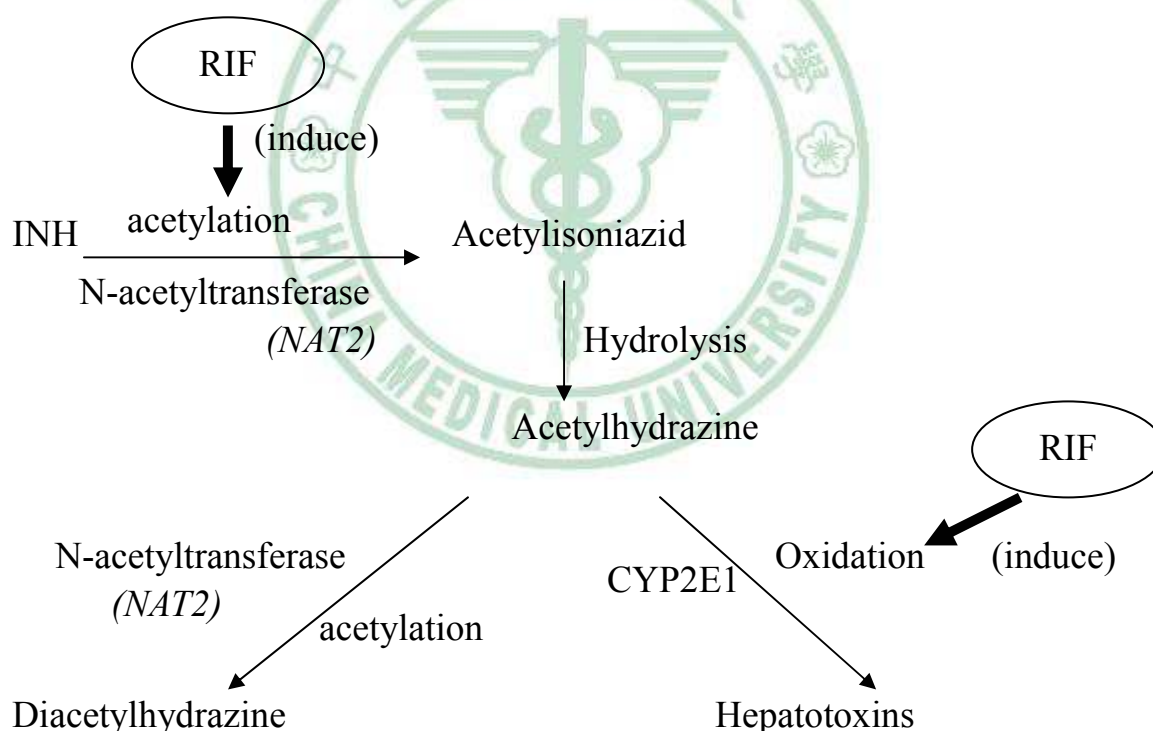


圖 2-2、Rifampin 與 Isoniazid 合併使用產生肝毒性的機轉

(三) Pyrazinamide

Pyrazinamide (PZA, Z) 常與 RIF, EMB(ethambutol) 或是 fluoroquinolone 等藥物一起合併使用治療於潛伏性結核病人。Younossian 等人發現 12 位潛伏性結核病患在服用 PZA 與 EMB 時，有 7 位 (58%) 肝功能指數超過五倍正常值⁴⁰；

Ridzon 等人⁴²發現 22 位病人有 9 位 (41%) 因為服用 Ofloxacin 及 PZA 藥物，其肝功能指數上升至少為正常值的五倍⁴¹。由於單獨使用 fluoroquinolones 或 EMB 甚少報告指出有肝炎的發生，所以當 PZA 與這兩種藥物併用時，其肝炎之發生可歸因於 PZA 此藥物。PZA 的肝毒性產生與 INH 相似，都屬於肝細胞型損傷的肝炎。其肝毒性與劑量有關，可在治療的任何時間發生。臨床表徵多傾向於肝功能檢驗值之升高，但是目前與發生肝毒性相關的機制仍不明確。此外，若使用 PZA 的療程延長，造成肝毒性的危險也增加，發生肝毒性後若未停用 PZA，甚至可能造成猛爆性肝炎而導致病患死亡⁴²。

(四) Ethambutol 及 Streptomycin

Ethambutol (EMB, E) 和 Streptomycin (SM, S) 產生肝毒性的報告非常少見。EMB 主要的不良反應為視神經炎較易發生於腎衰竭的病人。而 SM 常見的副作用為耳毒性，暈眩或聽力障礙；腎毒性亦偶發生，當腎功能障礙或同時使用其他腎毒性藥物會增加其腎毒性的機會¹¹。

二、抗結核藥物組合使用之肝毒性

要精確評估抗結核藥物產生的肝毒性，主要的困難點在於病人通常會同時接受數種組合性藥物。藥物交互作用的結果，不僅是個別藥物產生肝毒性的機率增加，也可能因為併用藥物而使得肝毒性發生的可能性增加。由於肝毒性發生率的評估，會因為不同研究群對肝毒性定義的不同、病人用藥是在臨床試驗下執行無法直接代表臨床實際情形、或包括各種不同的藥物併用組合等因素，而可能有不同的解釋。

(一) INH-RIF

關於使用 INH-RIF 療法產生肝毒性的發生率相關研究差異很大，發展中國家的印度與西方國家使用相似的 INH-RIF 劑量，產生肝毒性機率卻分別為 (8-39%) 及 (2-3%)⁴³ 的報導。McNab 等在加拿大研究發現每週服用兩次 INH-RIF 6 個月得肝炎的機率與每天只服用 INH 12 個月是相似的⁴⁴。而另一項研究以成人為對象進行 meta analysis，結果發現同時服用 INH-RIF 藥物，成人產生臨床肝炎的機率約為 2.55%。INH-RIF 產生肝炎的機率比只服 INH 但不含 RIF 的療程 (1.6%) 及只服 RIF 但不含 INH 的療程 (1.1%)，都顯著的較高⁴⁵。

也有報導指出 INH-RIF 的組合具有較高的肝毒性發生率，但到目前為止此藥物組合於人類方面的生物性機轉研究至今仍不清楚。但有相關

說法認為 RIF 為肝臟酵素的誘導劑，會增加 INH 的有毒代謝物(例如 hydrazine 之衍生物)產生，因此使肝毒性發生率增加^{29,30,31,39,40}。Attri 等藉由老鼠的實驗結果指出 INH-RIF 會造成鼠體內氧化性的肝損傷⁴⁰。此氧化壓力 (oxidative stress) 與體內 glutathione (GSH) 濃度降低及改變 GSH cycle 的酵素有關。而 GSH cycle 的主要作用為緩解過氧化自由基和過氧化氫等對細胞的傷害。此結果發現 GSH 之前趨物 N-acetylcysteine (NAC) 具有保護作用，可抵抗 INH-RIF 所引起的氧化性傷害⁴⁰。

(二) RIF-PZA、INH-PZA、INH-PZA-EMB、INH-PZA-SM 及 INH-RIF-PZA 等藥物組合

Druand 等人⁴⁶認為併用 INH 及 PZA 會提高肝毒性的發生率。但產生高肝毒性發生率的原因是由於兩者的不良反應的加成作用，還是因為個別藥品互相加強原來潛在的肝毒性，則不甚清楚。雖然 2000 年美國疾病管制暨預防中心曾報導因為使用 RIF-PZA 治療潛伏性結核病發生致死或嚴重肝炎的兩個案例⁴⁷，但目前沒有研究資料顯示 rifampin 對 pyrazinamide 引起的肝毒性有影響。而 INH-PZA 併用 EMB 或是 SM 之後，肝毒性發生是否會受影響，亦不清楚。

陳映蓉等人³⁷的研究因服用抗結核藥物產生副作用而通報至全國藥物不良反應中心共 150 件，相關案件中有 14 位因併用 INH-RIF-PZA 而

引起肝毒性，其中有一例死亡案例。有研究顯示 pyrazinamide 加入 INH-RIF 中不會顯著增加肝毒性的發生率⁴⁸，但與只用 INH-RIF 的療程比較，發生率似乎較高⁴⁶。

三、影響抗結核藥物產生肝毒性之因素

文獻報告指出使用抗結核藥物產生肝毒性有幾個可能因素，包括年齡較大、喝酒量較多、營養不良、黃疸病史、慢性肝病、用藥不當及病毒性肝炎等。雖然，有相當多對藥物肝毒性的研究報告，但究竟是哪些藥物肝毒性單獨因子的影響或是數個因子交互影響的，或是哪些因子可確切作為高危險群之指標，目前尚無定論。以下將文獻中有關肝毒性發生的危險因子略作敘述。

(一) 酗酒

雖然飲酒並不是使用抗結核藥物之禁忌，一般而言，長期酗酒(alcohol abuse)在使用多種抗結核藥物療程是造成肝毒性發生可能的危險因子之一，特別是 INH 引起的肝損傷^{49,49}。

(二) 懷孕

有研究指出，INH 引起的肝炎在孕婦的發生率為一般婦女的兩倍，與肝炎有關的死亡為 4 倍⁴⁷。所以，建議孕婦使用抗結核藥物時，應使用懷孕前的體重計算抗結核病藥物每天使用的劑量，以減少超過劑量的危險性⁴³。

(三) 年齡

年齡是一個較被認同的危險因子，有報告指出大於 35 歲的病人產生肝毒性的機會有顯著的增加且隨著年齡增加肝毒性發生率也有增加的趨勢⁵⁰。有研究指出服用 INH 藥物，年齡大於 35 歲的結核病患(22~33%)相較於小於 35 歲的病患(8~17%)產生肝毒性的發生率較高³²。

(四) 性別

女性為可能會增加肝毒性發生的危險因子之一^{51,52,53}，但並沒有達到統計上的顯著意義。不過有項研究顯示出女性服用 INH 比男性有 4 倍高的風險會產生肝毒性，但是總體的發生率卻只有 2%⁴³。而其他兩項研究卻顯示出女性並沒有增加肝毒性的風險^{54,55}

(五) 乙醯化的表現型

使用 INH 時，快型乙醯化與慢型乙醯化的人均曾被報導過容易產生肝毒性^{31,32}，目前仍沒有一致的結論。因為快型乙醯化表現型相較於慢型者，會較快產生具有肝毒性的代謝物 acetylhydrazine，但也會較快將 acetylhydrazine 代謝成較安定不具肝毒性的代謝物 diacetylhydrazine，而慢乙醯化者可能生成另一種 hydrazine 之代謝途徑所致⁴⁸，故推論乙醯化表現型對於結核病藥物的影響可能不大。

(七) HIV 感染

一項 1991~1998 年舊金山的研究報告指出 TB-AIDS 的病人因為藥物引起肝炎而停藥的有 4.8%⁵⁶，同樣的美國另一個研究發現，TB-AIDS 病人於治療結核病期間有 4.4%產生肝毒性⁵⁷。由於這些研究並未能將抗逆轉錄(HAART)藥物潛在因子排除，所以是否是因為愛滋病本身為危險因子或是 HAART 與抗結核病藥物共用而容易導致肝毒性的發生都有待商榷。

(八)慢性病毒性肝炎

許多亞洲的研究顯示出在治療結核病期間病患本身患有 B 型肝炎者有較高的機會產生肝毒性。一份在台灣的研究中，有 1783 位病人同時服用 INH、RIF、EMB 等藥物，有 42 位(2.4%)有藥物肝炎的發生。這 42 位當中有 15 位為 B 型肝炎帶原者⁵⁸。在香港，排除了酒精性與非病毒性肝病的病人，有 16%為 HBs Ag 陽性的病人有藥物肝毒性的發生⁵⁹。可能是因為感染了 B 型肝炎的病人因肝臟受到損害以及無法排除藥物引起的傷害，所以在使用抗結核病藥物會較有引起肝毒性的傾向，特別是會有猛暴性肝炎之發生率提高的情形^{60,61}。相對的有研究則指出 C 型肝炎產生肝毒性的危險比是 3.9 倍(95% CI=1.3~12.1)⁶²，病人潛在之慢性肝臟疾病也可能是發生肝毒性的一個危險因子^{54,55,57,58}。

第四節 研究架構

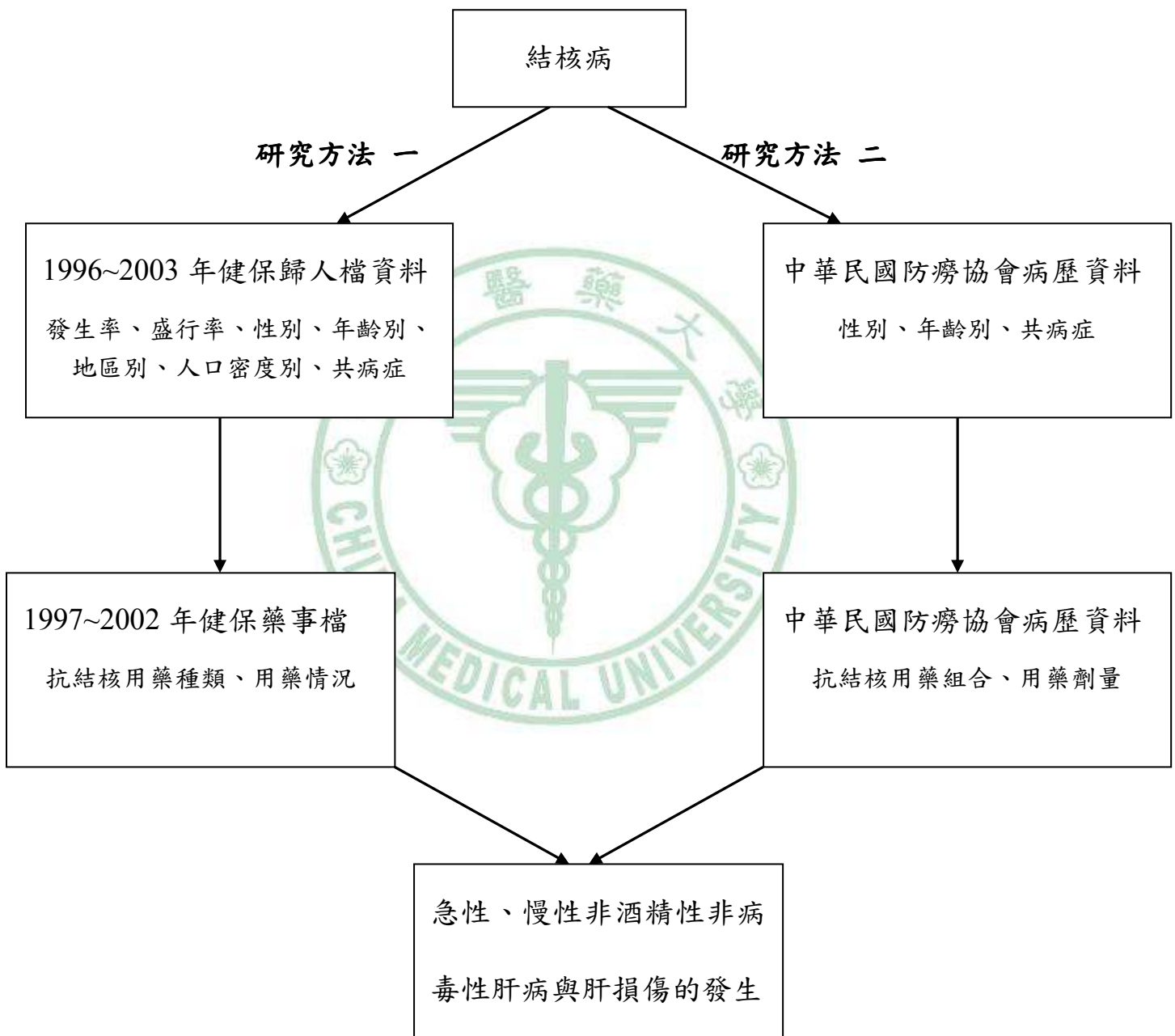


圖 2-3、研究架構

第三章 研究方法(一)

第一節 研究設計

本研究主要分為二個部分進行：

第一部分首先以國民健康保險抽樣檔 (歸人檔)資料以世代前瞻性研究方法評估結核病人歷年的盛行率與發生率以及其診斷為結核病之後其罹患非酒精性肝病情況之分析。並分析性別、年齡、區域別等基本資料、醫師診斷之其他合併症、醫師所開立的處方(藥品名稱)。並與第二部分的中華民國防癆協會的結核病患做比較。

第二節 研究對象

首先採用西元 1996 至 2003 年全民健康保險研究資料庫—承保抽樣歸人檔，依性別、年齡、地區別與人口密度，估計結核病的發生率與盛行率。以中央健保局所提供的承保資料檔保險對象為抽樣母群體，從中隨機抽出 200,000 的民眾。1995 至 1996 年納入健保的人有 16 多萬人，以此人口陸續追蹤至 2003 年為止。而結核病是根據國際疾病分類法第九版(ICD-9-CM)及門診疾病傷害與牙醫疾病分類 (A-Code) 所定義。包括住院病患及門診病患。

第三節 研究工具的擬定

一、國民健康保險資料

國民健康保險抽樣資料是由國家衛生研究院提供，本研究採用門診與住院兩部分資料，合併門診與住院病人，且扣除重複病人，計算 1996 至 2003 年各年結核病的罹病人數及各年人口數(表 3-1)，進而估算結核病各年發生率。性別、年齡別(表 3-2)、地區別(表 3-3)及人口密度(表 3-4)的分布請見表。人口密度的定義為平均每一平方公里之人口數，亦即戶籍登記人口數/土地面積而得。而戶籍登記人口數(人)為在某地區設有戶籍之中華民國國民，於統計標準日不論是否住在戶內均為該地區之人口數。而此研究是根據西元 2000 年行政院主計處政府統計人口密度概況而得之(如表 3)，進而分成高、中、低人口密度。

表 3-1. 1996~2003 年健保歸人檔世代之各年人口數

年份	性別		未知	總人數
	男性	女性		
1996	84787	84175	9	168971
1997	82942	82681	4	165627
1998	82400	82266	4	164670
1999	81564	81683	3	163250
2000	80672	81176	2	161850
2001	80672	81146	2	161820
2002	79785	80560	1	160346
2003	78196	79354	1	157551

表 3-2. 1996 年健保歸人檔世代總人口數之年齡層分布

年齡別	性別			總人數
	男性	女性	未知	
0-30	28583	30105	5	58693
30-40	14330	15265	1	29596
40-50	14520	14870	1	29391
50-60	9307	9431	1	18739
60-70	6638	6601	1	13240
70-80	5768	4594	0	10362
>80	2977	2752	0	5729
總數	84787	84175		

表 3-3. 1996 年健保歸人檔世代之地區別分布

地區別 [¥]	性別		未知	總人數
	男性	女性		
北部	38717	40070	4	78791
中部	19496	19559	2	39057
南部	21406	21554	3	42963
東部	1993	1918	0	3911
外島	510	515	0	1025
未知	2665	559	0	3224
總數	84787	84175	9	168971

[¥]北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、宜蘭縣
 中區：苗栗縣、台中市、台中縣、彰化縣、南投縣、雲林縣
 南區：嘉義市、嘉義縣、台南市、台南縣、高雄市、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

表 3-4. 1996 年健保歸人檔世代之人口密度別分布

人口密度別 [¥]	性別		未知	總人數
	男性	女性		
高	41977	44038	7	86022
中	29056	28701	2	57759
低	11089	10877	0	21966
未知	2665	559	0	3224
總數	84787	84175	9	168971

[¥]高：基隆市、台北市、台北縣、新竹市、台中市、高雄市、台南市、嘉義市
 中：桃園縣、台中縣、彰化縣、雲林縣、台南縣、高雄縣、屏東縣
 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 3-5 2000 年台灣各縣市人口密度指標

縣市	人口密度	縣市	人口密度
臺北縣	1 738.26	高雄縣	442.13
台北市	9 736.85	屏東縣	326.99
高雄市	9 703.98	新竹縣	308.01
臺中市	5 909.66	苗栗縣	307.48
嘉義市	4 434.49	嘉義縣	295.69
臺南市	4 182.57	連江縣	233.78
新竹市	3 539.40	宜蘭縣	217.01
基隆市	2 925.79	南投縣	131.88
桃園縣	1 419.07	花蓮縣	76.4
彰化縣	1 219.78	臺東縣	69.79
臺中縣	728.41		
雲林縣	575.88		
臺南縣	549.45		



第四節 資料收集過程

一、國民健康保險資料

國民健康保險抽樣資料所選取的樣本是以 1995 年至 1996 年期間有納入健康保險的民眾，歸類為 1996 年年初總投保人數，即為 1996 年當年總人口數。以 1996 年的總人口數連續追蹤至 2003 年，期間有加保的人則扣除不予以加入，並逐年扣除退保的人數至 2003 年。

疾病的選取係國際疾病分類編碼 (ICD-9 CM code) 為：

疾病分類：

1. 結核病：ICD-9-CM code：010~018、A-code：A020~A029。
2. 急性肝病：ICD-9-CM code：570、A-code：A34906。
3. 慢性(非酒精性)肝病：ICD-9-CM code：5714~5719、以及 A-code：A34703、A34704、A34942。

其編碼符合以上條件者即納入本研究所選取的對象。

抗結核病藥物是根據中央健康保險局依藥理分類代碼查詢用藥品項所選取的其符合以下用藥編碼即納入本研究所選取的結核病藥物品項：

由於國民健康保險抽樣資料之藥事檔年份只包含 1997~2002 年，而在分析結核病病人用藥方面必須扣除 1996 年與 2003 年份的病人，方可

確知這年份期間病患服藥之種類。

抗結核藥物碼：

1. Rifampin(RIF):

A003851100， A003852100， A004675100， A004676100， A007613100，
A008310100， A008311100， A011968100， A013011100， A013627100，
A014233100， A015100100， A015118100， A015405100， A016343100，
A016953100， A017594100， A018180100， A019976100， A021706100，
A024838100， A028140100， A031234100， A044061100， B018916100，
B018922100， B021855100， B021857100， B021956229， A011667216，
B021959216。

2. Pyrazinamide (PZA)：

A015837100， A028799100， A029961100， A035944100， A038104100，
A042003100， B019703100， N006256100， N007570100。

3. Ethambutol(EMB)：

A002076100， A010691100， A011986100， A012314100， A014892100，
A019877100， A022501100， A024894100， A042131100， N004090100。

4. Streptomycin(SM)：N001681209

5. Prothionamide：

A000886100， A004411100， A028954100， A042122100， A047909100。

6. Isoniazid(INH):

A003392100 , A004194100 , A005097100 , A013083100 , A015599100 ,
A028243100 , N000164100 , N002989100 , N005257100 , N006255100 ,
N007588100 , N012329100 , A013650100 , N013929100 。

7.Rifabutin(RBT): B020999100

8.Aminosalicylate Cal : A038493100 , A046702100 。

9.Cycloserine(CS) : X000043100 , A041964100 。

10.Enviomycin : B005361265 。

11.Methanesulfonic Acl : A028609100 。

12. KANAMYCIN : N002274219 , N003718219 , N006941209 。

13.Rifater(RFT):

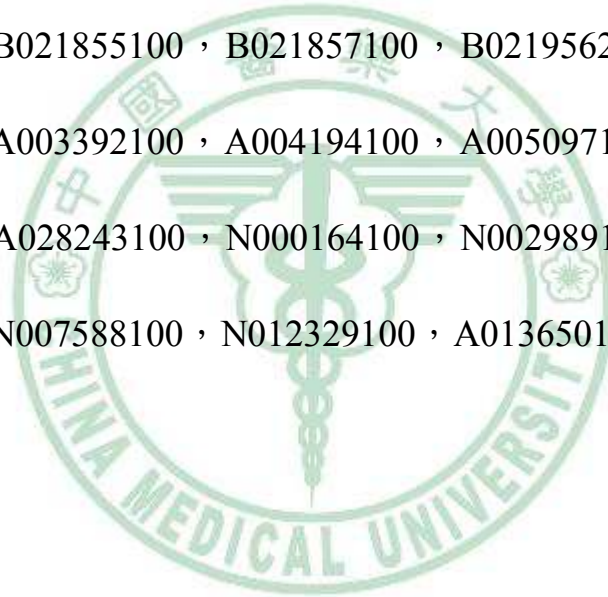
A003851100 , A003852100 , A004675100 , A004676100 , A007613100 ,
A008310100 , A008311100 , A011968100 , A013011100 , A013627100 ,
A014233100 , A015100100 , A015118100 , A015405100 , A016343100 ,
A016953100 , A017594100 , A018180100 , A019976100 , A021706100 ,
A024838100 , A028140100 , A031234100 , A044061100 , B018916100 ,
B018922100 , B021855100 , B021857100 , B021956229 , A011667216 ,
B021959216 , A015837100 , A028799100 , A029961100 , A035944100 ,
A038104100 , A042003100 , B019703100 , N006256100 , N007570100 。

A003392100 , A004194100 , A005097100 , A013083100 , A015599100 ,
A028243100 , N000164100 , N002989100 , N005257100 , N006255100 ,

N007588100 , N012329100 , A013650100 , N013929100 。

14.Rifinah(RFN):

A003851100 , A003852100 , A004675100 , A004676100 , A007613100 ,
A008310100 , A008311100 , A011968100 , A013011100 , A013627100 ,
A014233100 , A015100100 , A015118100 , A015405100 , A016343100 ,
A016953100 , A017594100 , A018180100 , A019976100 , A021706100 ,
A024838100 , A028140100 , A031234100 , A044061100 , B018916100 ,
B018922100 , B021855100 , B021857100 , B021956229 , A011667216 ,
B021959216 , A003392100 , A004194100 , A005097100 , A013083100 ,
A015599100 , A028243100 , N000164100 , N002989100 , N005257100 ,
N006255100 , N007588100 , N012329100 , A013650100 , N013929100 。



第五節 資料統計與分析

一、結核病患基本資料分析

國民健康保險抽樣歸人檔為分析 1996~2003 年間結核病之盛行率及發生率，並分析人口學基本資料。再以多變項邏輯斯回歸分析(multiple logistic regression)，分析不同性別、年齡、地區別與人口密度的勝算比及其 95%信賴區間。

二、結核病之肝病病例對照分析

分析診斷為結核病前後，共病症分布的差異，並計算診斷為結核病後，病例組(罹患非酒精性肝病)與對照組之共病症、性別、年齡、地區別與人口密度的差異。就上述因子進行分層分析或多變項邏輯斯回歸分析，校正干擾因子及分析交互作用並找出可能的危險因子估計其勝算比。

三、1997~2002 年國民健康保險藥事檔

分析 1997~2002 年期間結核病患者、肺結核病患者與其他類結核病患者之病例組(罹患非酒精性肝病)與對照組服用各類型抗結核病藥物的差異，找出相關的危險因子進行多變項邏輯斯迴歸分析。並針對罹患非酒精性肝病病患之性別、年齡進行分層分析，以期找出其間用藥的差異。

四、資料處理

資料以 SAS 8.2 版進行分析，主要以 Chi-square test、Fisher's exact test、odds ratio、95%信賴區間及 logistic regression 等統計方法，以雙尾 p value 小於 0.05 視為具有統計上之顯著意義。



第四章 研究結果(一)

第一節 國民健康保險歸人檔

一、結核病歷年盛行與發生特徵分布

從健保歸人檔之 1996 年世代族群，追蹤至 2003 年，可見結核病、肺結核與肺外結核病的盛行率與新就診發生率有逐年顯著下降的趨勢(表 4-1~4-2、圖 4-1~圖 4-2)。而肺結核為結核病主要的類型(表 4-1~4-2)。結核病年盛行率自 1996 年 (473 人/十萬人)逐年下降至 2003 年 (104 人/十萬人) (表 4-1)。同樣地，結核病的新診治之年發生率自 1997 年 (246 人/十萬人)至 2003 年 (65 人/十萬人)逐年的下降中，圖 4-3 中顯示年盛行率與年發生率趨勢圖。且以 Poisson regression 分析趨勢，亦顯著地逐年下降 (表 4-3)。

表 4-1. 1996~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病盛行人數及盛行率

年份	總人口數	結核病數	每十萬人	肺結核病數	每十萬人	肺外結核病數	每十萬人
1996	168977	800	473	690	408	110	65
1997	165629	573	346	505	305	68	41
1998	164672	423	257	385	234	36	22
1999	163252	365	224	306	187	46	28
2000	161852	263	162	206	127	46	28
2001	161822	241	149	193	119	41	25
2002	160348	199	124	154	96	37	23
2003	157553	164	104	123	78	35	22

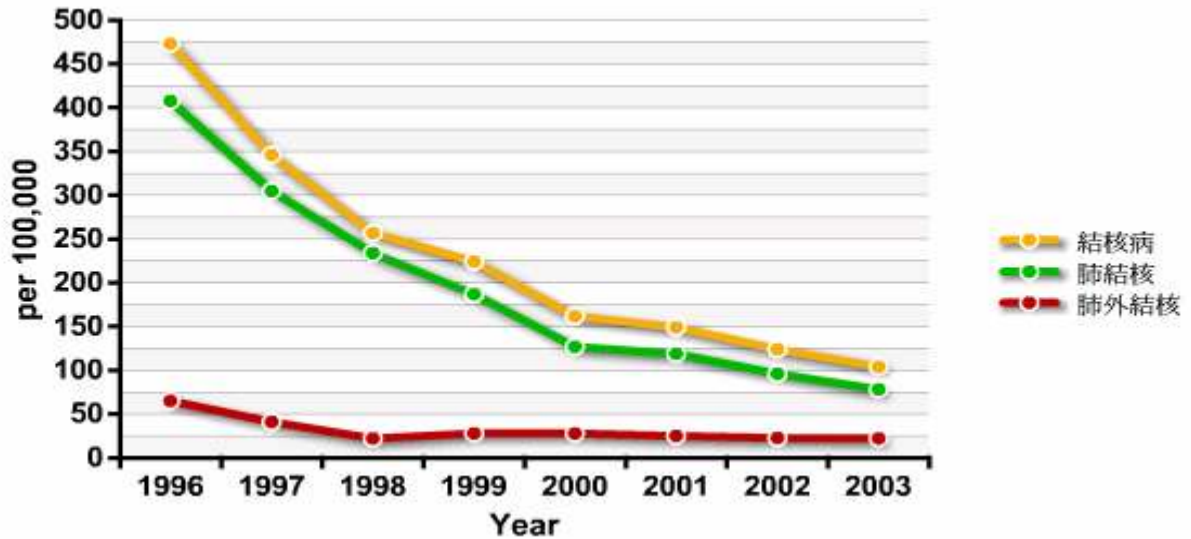


圖 4-1、1996~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病盛行率

表 4-2. 1997~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病新就診發生人數與發生率

年份	總人口數	結核病數 每十萬人	肺結核病數 每十萬人	肺外結核病數 每十萬人			
1996	168977	800*	690*	110*			
1997	165629	408	246	358	216	61	37
1998	164672	281	171	252	153	29	18
1999	163252	212	130	176	108	37	23
2000	161852	163	101	130	80	33	20
2001	161822	155	96	123	76	27	17
2002	160348	127	79	102	64	23	14
2003	157553	103	65	76	48	25	16

*盛行數

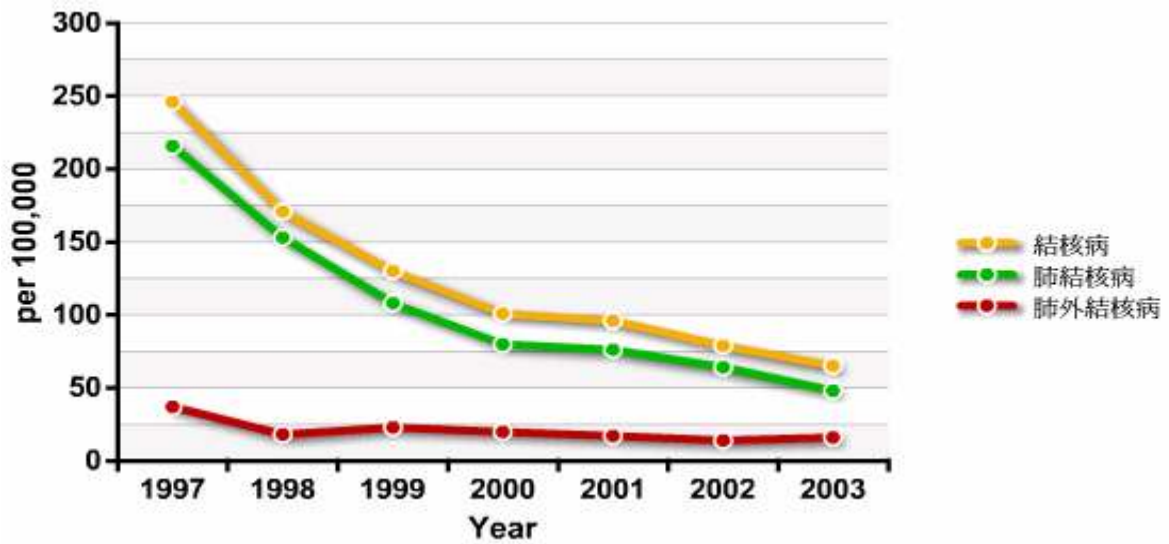


圖 4-2、1997~2003 年健保歸人檔世代資料之結核病發生率

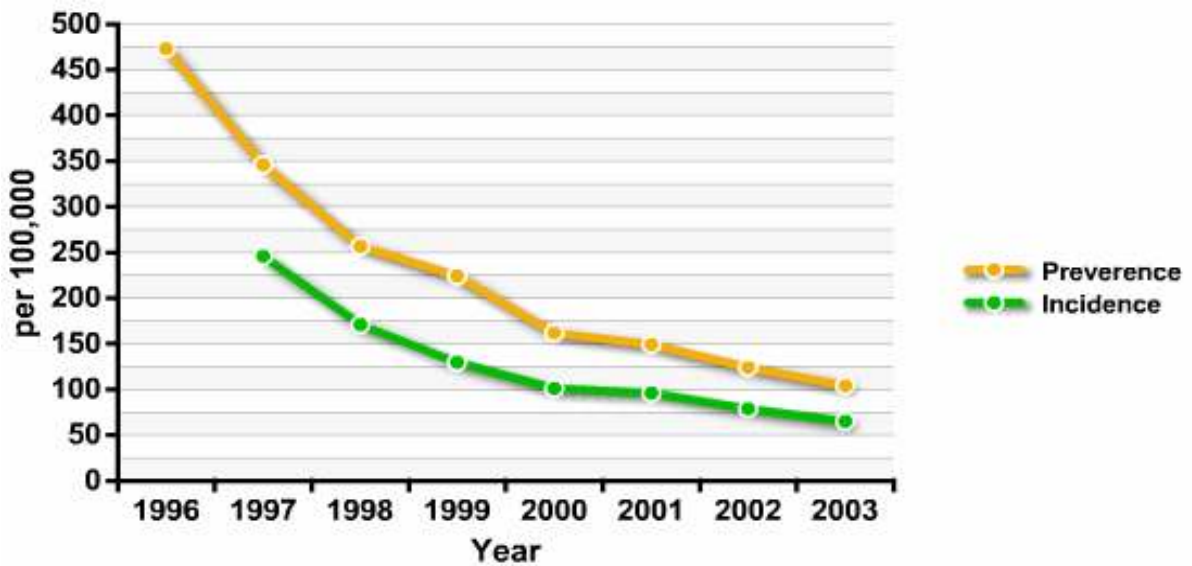


圖 4-3、歸人檔世代結核病年盛行率與年發生率趨勢比較圖

表 4-3. 1996~2003 年健保歸人檔世代資料結核病發生之趨勢檢定

年份	總人口數	結核病 (N=2249)	每十萬人	p value*
1996	168977	800**		<0.0001
1997	165629	408	246	
1998	164672	281	171	
1999	163252	212	130	
2000	161852	163	101	
2001	161822	155	96	
2002	160348	127	79	
2003	157553	103	65	

*poisson regression ; **盛行數

1996~2003 年罹患結核病人數之性別分布如表 4-4 所示，男性結核病人數 (1315 人，58.5%) 高於女性 (934 人，41.5%)；患者中肺結核病患佔多數，男性 86.5%，女性 80.5%；肺外結核病患男女所佔比率分別為 (13.5% 比 19.5%)。男性與女性之結核病發生率隨著年代均呈現下降的趨勢 (1997 年 299 人/十萬人逐年下降至 2003 年 78 人/十萬人；1997 年 193 人/十萬人逐年下降至 2003 年 54 人/十萬人) (表 4-5、圖 4-4)。

表 4-4. 1996~2003 年罹患結核病及肺結核和肺外結核之人數-性別分布

	結核病		肺結核		肺外結核病	
	人數	%	人數	%	人數	%
男	1315	100	1138	86.5	177	13.5
女	934	100	752	80.5	182	19.5
總數	2249	100	1890	84.0	359	16.0

表 4-5. 1997~2003 年健保歸人檔世代資料結核病發生趨勢檢定-性別分層分布

年份	結核病(男性)			結核病(女性)		
	總人口數	個數	每十萬人年 p value*	總人口數	個數	每十萬人年 p value*
1996	84792	480	<0.0001@	84792	320	<0.0001@
1997	82944	248	299	82944	160	193
1998	82402	153	186	82402	128	155
1999	81566	120	147	81566	92	113
2000	80674	88	109	80674	75	93
2001	80674	90	112	80674	65	81
2002	79787	75	94	79787	52	65
2003	78198	61	78	78198	42	54

* poisson regression

@TB 發生率隨年代呈現下降的趨勢

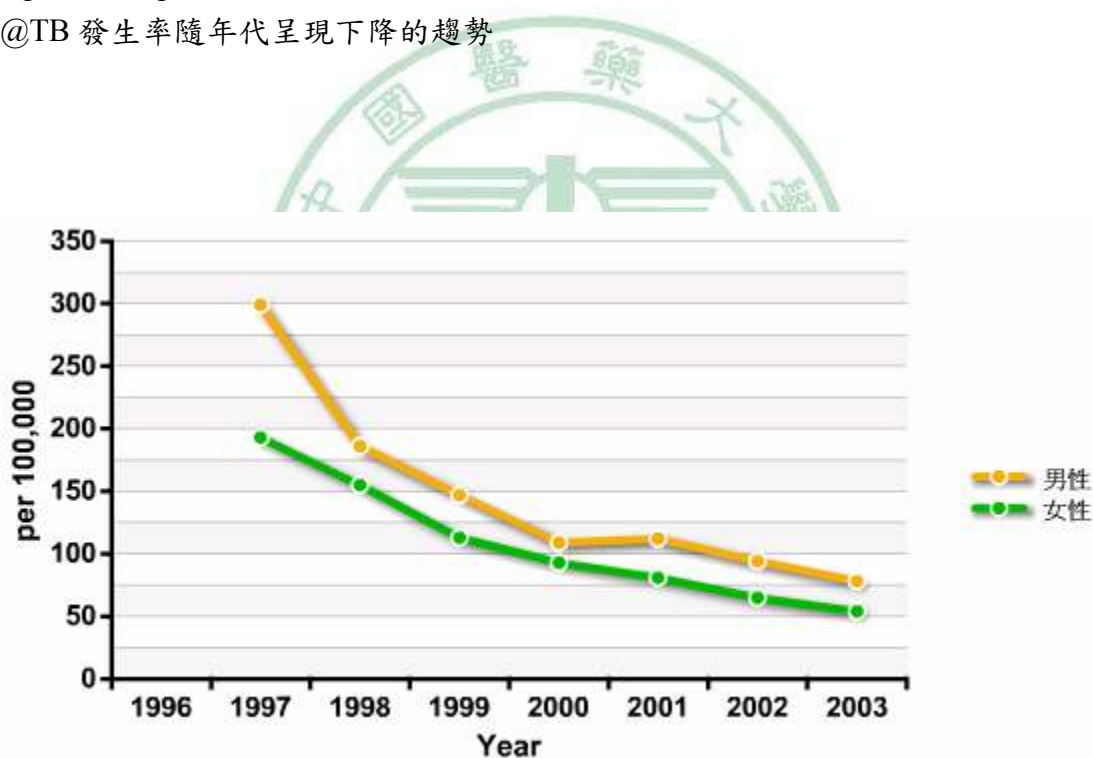


圖 4-4、1997~2003 年健保歸人檔世代資料性別結核病逐年發生率之趨勢

表 4-6 所顯示 1996~2003 年結核病依照年齡、地區和人口密度分布計算平均每十萬人年結核病率之性別分布比，男性與女性年平均發生率隨著年齡的增加而增加。年齡大於 40 歲以上的男性每年平均發生率介於 217 和 1643 人/十萬人年之間，高於女性的 181~739 人/十萬人年。30 歲以下的族群當中，女性年平均發生率（66 人/十萬人年）高於男性（49 人/十萬人年）。地區別中得知男性年平均發生率於南區（253 人/十萬人年）、東區（353 人/十萬人年）與外島（203 人/十萬人年）分別顯著高於女性（南區：193 人/十萬人年、東區：277 人/十萬人年、外島：125 人/十萬人年）。人口密度別中以低密度族群之男性年平均發生率（263 人/十萬人年）高於女性（188 人/十萬人年）。



表 4-6. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病依年齡、地區和人口密度分布比較的性別發生率差異

	1996~2003 年總人年		結核病患				
	男	女	男 每十萬人年 ^a	女 每十萬人年 ^a	<i>p value</i> [*]		
年齡別							
<30	319346	321722	156	49	211	66	0.005
30-39	116244	119946	148	127	160	133	0.507
40-49	89510	91874	194	217	166	181	0.046
50-59	51853	53834	204	393	114	212	<0.0001
60-69	45559	40155	274	601	140	349	<0.0001
70-79	23760	19826	261	1098	101	509	<0.0001
>80	4746	5684	78	1643	42	739	<0.0001
地區別^b							
北	297107	310974	521	175	358	115	0.081
中	149862	151608	301	201	205	135	0.560
南	163761	167160	414	253	322	193	0.002
東	15035	14813	53	353	41	277	0.013
外島	3938	4014	8	203	5	125	0.002
人口密度別^c							
高	322528	341956	581	180	439	128	0.090
中	222415	222385	493	222	334	150	0.580
低	84760	84228	223	263	158	188	<0.0001

*比例數檢定

a：每年平均病人數

b:

北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、宜蘭縣

中區：苗栗縣、台中市、台中縣、彰化縣、南投縣、雲林縣

南區：嘉義市、嘉義縣、台南市、台南縣、高雄市、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、台北市、台北縣、新竹市、台中市、高雄市、台南市、嘉義市

人口密度中：桃園縣、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

多變項邏輯斯回歸分析 (表 4-7), 男性結核病發生危險是女性的 1.3 倍。與小於年齡 30 歲的民眾比較, 結核病發生危險隨年齡層增加而增加, 勝算比從 30~39 歲的 2.45 (95% CI=2.08~2.89), 增加到 80 歲以上 12.7 (95% CI=10.3~15.8)。與北部民眾比較, 南部(OR=1.45, 95% CI=1.3~1.6) 及東部(OR=1.69, 95% CI=1.25~2.28) 民眾有較高的危險發生結核病。而人口密度別經過調整後並沒發現顯著差異。



表 4-7. 1996~2003 年健保歸人檔世代罹患結核病之邏輯斯回歸分析

	結核病患個數	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^c (95%CI)
性別			
女性	934	1.00	1.00
男性	1315	1.25 (1.14-1.36) **	1.30 (1.19-1.42) **
年齡別			
<30	367	1.00	1.00
30-39	308	0.73 (0.64-0.83) **	2.45 (2.08-2.90) **
40-49	360	1.14 (1.01-1.28) *	3.53 (3.01-4.13) **
50-59	318	1.92 (1.69-2.18) **	5.58 (4.74-6.58) **
60-69	414	3.39 (3.02-3.80) **	9.05 (7.75-10.6) **
70-79	362	4.67 (4.11-5.30) **	12.80 (10.8-15.1) **
>80	120	4.25 (3.53-5.12) **	12.70 (10.3-15.8) **
地區別^a			
北	879	1.00	1.00
中	506	0.98 (0.89-1.09)	1.10 (0.97-1.27)
南	736	1.46 (1.33-1.60) **	1.45 (1.30-1.63) **
東	94	2.02 (1.55-2.63) **	1.69 (1.25-2.28) **
外島	13	0.99 (0.54-1.79)	0.81 (0.44-1.51)
人口密度別^b			
高	1020	1.00	1.00
中	827	1.07 (0.98-1.18)	0.98 (0.88-1.10)
低	381	1.43 (1.27-1.61) **	1.14 (0.99-1.32)

*p<0.05

**p<0.001

a:

北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、宜蘭縣

中區：苗栗縣、台中市、台中縣、彰化縣、南投縣、雲林縣

南區：嘉義市、嘉義縣、台南市、台南縣、高雄市、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

b:

人口密度高：基隆市、台北市、台北縣、新竹市、台中市、高雄市、台南市、嘉義市

人口密度中：桃園縣、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

c: 校正:性別、年齡、地區、人口密度

二、結核病患共病症分布與肝病之相關

表 4-8 為自 1996~2003 年經診斷為結核病患者，其罹患共病症之分布，並繪圖六所示。根據結果顯示，糖尿病、心臟病、關節炎與高血壓病患人數較其他疾病人數多，並隨著年份而下降。

表 4-8. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為結核病者罹患之共病症分布

年份	共病症							
	B/C 型肝炎	糖尿病	心臟病	酒精性肝炎	痛風	關節炎	高血脂症	高血壓
1996*	20	1254	323	10	23	633	136	377
1997	20	391	175	4	28	330	66	149
1998	24	183	152	7	43	174	91	125
1999	19	64	119	12	74	115	61	87
2000	26	15	85	5	76	71	56	59
2001	34	18	71	8	75	72	54	57
2002	18	4	63	6	42	60	44	57
2003	15	4	48	8	40	55	45	40

*盛行數

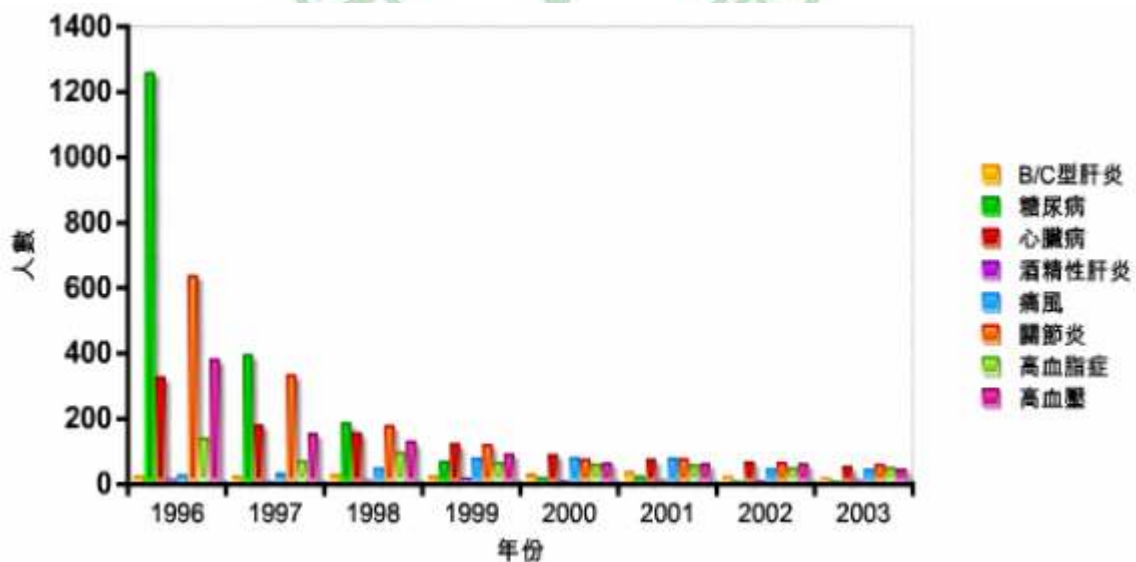


圖 4-5、1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為結核病者罹患共病症分布圖

診斷為結核病患前後，罹患肝病以及其他共病症的罹患人數如表 4-9 所示，診斷為結核病之前，罹患糖尿病人數列居最高為 1511 人，佔總結核病患人數 67.2%，其次依序為關節炎 (851 人，37.8%)、高血壓 (557 人，24.8%)、心臟病 (534 人，23.7%) 和慢性非酒精性肝炎 (255 人，11.3%)。診斷為結核病之後，罹患慢性非酒精性肝炎卻列居最高為 730 人 (32.5%)，其次為關節炎 (659 人，29.3%)。診斷結核病之前與之後罹患各共病症皆有顯著差異。

表 4-9. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病患就醫前後有肝病以及其他共病情況人數 (N=2249)

疾病	診斷結核病之前	診斷結核病之後	p value
	n(%)	n(%)	
慢性非酒精性肝炎	255 (11.3)	730 (32.5)	<.0001
急性非酒精性肝炎	4 (0.17)	12 (0.51)	0.046
其他肝病	7 (0.31)	19 (0.84)	0.019
B 與 C 肝炎	68 (3.02)	108 (4.80)	0.003
糖尿病	1511 (67.2)	422 (18.8)	<.0001
心臟病	534 (23.7)	502 (22.3)	0.320
關節炎	851 (37.8)	659 (29.3)	<.0001
高脂血症	245 (10.9)	308 (13.7)	0.007
高血壓	557 (24.8)	394 (17.5)	<.0001
酒精性肝病	23 (1.02)	37 (1.65)	0.071
酒精相關疾病	6 (0.27)	23 (1.02)	0.002
痛風	96 (4.27)	305 (13.6)	<.0001

結核病患者在接受結核病治療期間罹患非酒精性肝炎之人口學資料的分析中 (表 4-10)，男性結核病患者罹患非酒精性的肝病佔有 38.8% (449 人)，女性有 34.8% (291 人)，男性結核病患者罹患非酒精性肝炎比女性高並沒有顯著的差異。各年齡層罹患非酒精性肝病的分布有明顯的差異，年齡介於 40 至 69 歲診斷為結核病患者罹患非酒精性肝病佔 40% 以上。而地區別與人口密度別並沒有顯著差異。經多變項邏輯斯迴歸分析則顯示(表 4-11)，男性結核病患罹患非酒精性肝病的危險為女性患者 1.05 倍但不顯著，與年齡小於 30 歲的族群比較，30-40 歲結核病患罹患非酒精性肝病的勝算比從 1.92 (95% CI=1.32~2.80)增加至 50-60 歲 2.87 (95% CI=1.96~4.18)，而年齡層介於 60-70 與 70-80 歲的族群中罹患非酒精性肝病的危險分別為 2.20 (95% CI=1.51~3.20)、2.21 (95% CI=1.47~3.32)。與北區的族群比較，南區病患罹患非酒精性肝病之粗危險為 1.25 (95% CI=1.01~1.55)，經過校正後，地區別與人口密度別均無顯著差異。

表 4-10. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病患罹患非酒精性肝病之人口學分布(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

	肝 病		人 數	p value*
	無 N=1253	有 N=740		
性別	n(%)	n(%)		
男性	708 (61.2)	449 (38.8)	1157	0.068
女性	545 (65.2)	291 (34.8)	836	
年齡別				<.0001
<30	270 (77.8)	77 (22.2)	347	
30-39	183 (64.4)	101 (35.6)	284	
40-49	188 (58.6)	133 (41.4)	321	
50-59	148 (52.9)	132 (47.1)	280	
60-69	208 (58.3)	149 (41.7)	357	
70-79	186 (61.2)	118 (38.8)	304	
>80	70 (70.0)	30 (30.0)	100	
地區別^a				0.170
北	513 (65.9)	266 (34.1)	779	
中	277 (62.7)	165 (37.3)	442	
南	389 (59.1)	269 (40.9)	658	
東	55 (65.5)	29 (34.5)	84	
外島	6 (54.5)	5 (45.5)	11	
人口密度別^b				0.132
高	606 (65.4)	321 (34.6)	927	
中	425 (59.9)	285 (40.1)	710	
低	209 (62.0)	128 (38.0)	337	

*chi-square test

a:

北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、宜蘭縣

中區：苗栗縣、台中市、台中縣、彰化縣、南投縣、雲林縣

南區：嘉義市、嘉義縣、台南市、台南縣、高雄市、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

b:

人口密度高：基隆市、台北市、台北縣、新竹市、台中市、高雄市、台南市、嘉義市

人口密度中：桃園縣、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 4-11. 1996~2003 年健保歸人檔世代結核病患罹患非酒精性肝病之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

	肝 病		人 數	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR [§] (95%CI)
	無	有			
	N=1253 n(%)	N=740 n(%)			
性別					
女性	545 (65.2)	291 (34.8)	836	1.00	1.00
男性	708 (61.2)	449 (38.8)	1157	1.15 (0.93-1.41)	1.05 (0.85-1.30)
年齡別					
<30	270 (77.8)	77 (22.2)	347	1.00	1.00
30-39	183 (64.4)	101 (35.6)	284	0.94 (0.71-1.24)	1.92 (1.32-2.80)**
40-49	188 (58.6)	133 (41.4)	321	1.27 (0.98-1.66)	2.41 (1.67-3.47)**
50-59	148 (52.9)	132 (47.1)	280	1.60 (1.21-2.11)**	2.87 (1.96-4.18)**
60-69	208 (58.3)	149 (41.7)	357	1.18 (0.90-1.55)	2.20 (1.51-3.20)**
70-79	186 (61.2)	118 (38.8)	304	1.20 (0.88-1.63)	2.21 (1.47-3.32)**
>80	70 (70.0)	30 (30.0)	100	0.62 (0.36-1.08)	1.20 (0.65-2.21)
地區別^a					
北	513 (65.9)	266 (34.1)	779	1.00	1.00
中	277 (62.7)	165 (37.3)	442	0.98 (0.77-1.25)	0.98 (0.72-1.34)
南	389 (59.1)	269 (40.9)	658	1.25 (1.01-1.55)*	1.20 (0.92-1.56)
東	55 (65.5)	29 (34.5)	84	0.96 (0.56-1.66)	0.84 (0.44-1.59)
外島	6 (54.5)	5 (45.5)	11	1.70 (0.42-6.82)	1.39 (0.33-5.92)
人口密度別^b					
高	606 (65.4)	321 (34.6)	927	1.00	1.00
中	425 (59.9)	285 (40.1)	710	1.09 (0.88-1.35)	1.12 (0.86-1.46)
低	209 (62.0)	128 (38.0)	337	1.23 (0.94-1.61)	1.40 (0.99-1.96)

* p<0.05 ; ** p<0.001; § logistic regression 校正:性別、年齡別、地區別、人口密度別
a:

北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、宜蘭縣

中區：苗栗縣、台中市、台中縣、彰化縣、南投縣、雲林縣

南區：嘉義市、嘉義縣、台南市、台南縣、高雄市、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

b:

人口密度高：基隆市、台北市、台北縣、新竹市、台中市、高雄市、台南市、嘉義市

人口密度中：桃園縣、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

健保歸人藥事檔的資料為 1997~2002 年，經診斷為結核病後，接受藥物治療的狀態顯示於表 4-12，有使用藥物治療的結核病人有 549 人(40.5%)，沒使用藥物治療的有 806 人(59.5%)。性別方面，男性(351 人，44.9%)有接受藥物治療的比率多於女性(198 人，34.5%)；年齡介於 60~80 歲的人有接受藥物治療的比率較其他年齡層要高；中部以及南部比其他地區接受藥物治療的比率要高。而人口密度別方面在接受藥物治療狀態上並沒有顯著差異。



表 4-12. 1997~2002 年健保歸人檔世代結核病患服用藥物之人口因子比較

接受藥物治療人數					
	無 (N=806) n(%)		有 (N=549) n(%)		p value*
性別					0.0001
男性	431	(55.1)	351	(44.9)	
女性	375	(65.5)	198	(34.5)	
年齡別					<.0001
<30	148	(68.5)	68	(31.5)	
30-40	140	(71.8)	55	(28.2)	
40-50	128	(61.2)	81	(38.8)	
50-60	92	(52.3)	84	(47.7)	
60-70	130	(53.7)	112	(46.3)	
70-80	130	(55.6)	104	(44.4)	
>80	38	(45.8)	45	(54.2)	
地區別^a					0.029
北	351	(63.1)	205	(36.9)	
中	185	(58.9)	129	(41.1)	
南	216	(53.6)	187	(46.4)	
東	40	(66.7)	20	(33.3)	
外島	8	(80.0)	2	(20.0)	
人口密度別^b					0.541
高	368	(60.1)	244	(39.9)	
中	283	(57.5)	209	(42.5)	
低	149	(62.3)	90	(37.7)	

*chi-square test

a:

北區：基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹市、新竹縣、宜蘭縣

中區：苗栗縣、台中市、台中縣、彰化縣、南投縣、雲林縣

南區：嘉義市、嘉義縣、台南市、台南縣、高雄市、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

b:

人口密度高：基隆市、台北市、台北縣、新竹市、台中市、高雄市、台南市、嘉義市

人口密度中：桃園縣、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

診斷為結核病之後患有非酒精性肝病和共病症的相關如表 4-13 所示，各共病症罹患非酒精性肝病之粗勝算比皆有顯著差異，經過校正各共病症、性別與年齡後，患有 B 型/C 型肝炎者得非酒精性肝病之危險是沒患有 B 型/C 型肝炎者的 5.80 倍 (95% CI=3.87~8.68)，患有高脂血症、痛風、關節炎、糖尿病、心臟病等得非酒精性肝病之危險是沒患有其疾病的倍數分別為 2.04 (95% CI=1.60~2.60)、1.45 (95% CI=1.12~1.88)、1.68 (95% CI=1.33~2.12)、1.44 (95% CI=1.05~2.00)、1.39 (95% CI=1.11~1.75)。以年齡分層得知 35~59 歲的結核病人得非酒精性肝病的危險是小於 35 歲的 1.40 倍(95% CI=1.06~1.86)。且有接受抗結核藥物治療的病人得非酒精性肝病是沒治療的 1.32 倍 (95% CI=1.03~1.73)。



表 4-13. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為結核病後患有非酒精性肝病和共病症相關之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

共病症	肝病		Crude OR(95%CI)	Adjusted OR@(95%CI)
	無(N=1253) n(%)	有(N=740) n(%)		
B 和 C 型肝炎				
無	1218 (66.1)	624 (33.9)	1.00	1.00
有	35 (23.2)	116 (76.8)	6.47 (4.37- 9.55) **	5.80 (3.87-8.68) **
高血脂症				
無	1050 (69.0)	472 (31.0)	1.00	1.00
有	203 (43.1)	268 (56.9)	2.94 (2.38- 3.63) **	2.04 (1.60-2.60) **
痛風				
無	1091 (66.4)	552 (33.6)	1.00	1.00
有	162 (46.3)	188 (53.7)	2.29 (1.82- 2.89) **	1.45 (1.12-1.88) *
關節炎				
無	514 (75.0)	171 (25.0)	1.00	1.00
有	739 (56.5)	569 (43.5)	2.29 (1.89-2.84) **	1.68 (1.33-2.12) **
糖尿病				
無	220 (76.9)	66 (23.1)	1.00	1.00
有	1033 (60.5)	674 (39.5)	2.18 (1.63- 2.91) **	1.44 (1.05-2.00) *
高血壓				
無	810 (68.8)	368 (31.2)	1.00	1.00
有	443 (54.4)	372 (45.6)	1.85 (1.54- 2.22) **	1.09 (0.85-1.39)
心臟病				
無	761 (69.1)	341 (30.9)	1.00	1.00
有	492 (55.2)	399 (44.8)	1.81 (1.51-2.18) **	1.39 (1.11-1.75) *
性別				
女性	545 (65.2)	291 (34.8)	1.00	1.00
男性	708 (61.2)	449 (38.8)	0.84 (0.70- 1.01)	1.20 (0.97-1.48)
年齡				
35-59(versus<35)	424/365	321/122	2.26 (1.76-2.91) **	1.40 (1.06-1.86) *
>60(versus <35)	464/365	297/122	1.92 (1.49-2.46) **	0.86 (0.61-1.19)
治療^a				
無	478 (68.6)	219 (31.4)	1.00	1.00
有	290 (62.6)	173 (37.4)	1.30 (1.07-1.67)*	1.32 (1.03-1.73) *

*p<0.05;**p<0.001;@:logistic regression 校正 B、C 型肝炎，糖尿病，高血壓，痛風，高血脂症，關節炎，心臟病、治療、年齡與性別

a：使用抗結核藥物治療，為 1997~2002 年藥事檔資料

表 4-14 呈現的為診斷肺結核後患有非酒精性肝病和共病症態勝算比的情況，粗勝算比中除了性別以及治療狀態沒有顯著，其餘皆達顯著危險比。經過校正後，患有 B 和 C 型肝炎共病之結核病患比罹患其他共病症得非酒精性肝病的危險是最高為 5.65 倍 (95% CI=3.62~8.79)。男性是女性的 1.17 倍但不顯著。而診斷為其他類型結核病後患有非酒精性肝病和共病症相關的勝算比經校正過後(表 16)，曾患有 B 和 C 型肝炎之結核病人其後得非酒精性肝病危險是 7.28 倍 (95% CI=2.61~20.2)，患有高血脂症與糖尿病者得非酒精性肝病的危險也有一倍以上。



表 4-14. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為肺結核後患有非酒精性肝病和共病症相關之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

共病症	肝病		Crude OR(95%CI)	Adjusted OR@(95%CI)
	無(N= 1038) n(%)	有(N= 647) n(%)		
B 和 C 型肝炎				
無	1009 (64.8)	549 (35.2)	1.00	1.00
有	29 (22.8)	98 (77.2)	6.21 (4.05- 9.52)**	5.65 (3.62- 8.79)**
高血脂症				
無	864 (67.8)	411 (32.2)	1.00	1.00
有	174 (42.4)	236 (57.6)	2.85 (2.27- 3.58)**	1.98 (1.53- 2.57)**
痛風				
無	894 (65.2)	478 (34.8)	1.00	1.00
有	144 (46.0)	169 (54.0)	2.20 (1.71- 2.81)**	1.38 (1.04- 1.82)*
關節炎				
無	427 (73.2)	156 (26.8)	1.00	1.00
有	611 (55.4)	491 (44.6)	2.20 (1.76- 2.73)**	1.68 (1.33-2.12)**
糖尿病				
無	182 (75.2)	60 (24.8)	1.00	1.00
有	856 (59.3)	587 (40.7)	2.08 (1.53- 2.83)**	1.44 (1.05-2.00)*
高血壓				
無	658 (67.2)	321 (32.8)	1.00	1.00
有	380 (53.8)	326 (46.2)	1.75 (1.44- 2.15)**	1.12 (0.85-1.46)
心臟病				
無	608 (67.1)	298 (32.9)	1.00	1.00
有	430 (55.2)	349 (44.8)	1.65 (1.35- 2.01)**	1.30 (1.02- 1.67)*
性別				
女性	432 (63.9)	244 (36.1)	1.00	1.00
男性	606 (60.1)	403 (39.9)	0.85 (0.69- 1.04)	1.17 (0.97-1.48)
年齡				
35-59(versus <35)	353/ 414	278/ 102	2.09 (1.58- 2.76)**	1.36 (1.00-1.86)*
>60(versus <36)	685/ 414	267/ 102	1.71 (1.30- 2.26)**	0.82 (0.57-1.17)
治療^a				
無	370 (66.8)	184 (33.2)	1.00	1.00
有	261 (62.3)	158 (37.7)	1.22 (0.93-1.59)	1.26 (0.94-1.69)

*p<0.05 ;**p<0.001;@: logistic regression 校正 B、C 型肝炎，糖尿病，高血壓，痛風，高血脂症，關節炎，心臟病、治療、年齡與性別

a：有使用抗結核藥物治療的，為 1997~2002 年藥事檔資料

表 4-15. 1996~2003 年健保歸人檔世代診斷為其他類型結核後患有非酒精性肝病和共病症相關之邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

共病症	肝病		Crude OR(95%CI)	Adjusted OR [@] (95%CI)
	無 (N= 215) n(%)	有 (N= 93) n(%)		
B 和 C 型肝炎				
無	209 (73.6)	75 (26.4)	1.00	1.00
有	6 (25.0)	18 (75.0)	8.36 (3.19- 21.8) ^{**}	7.28 (2.61-20.2) ^{**}
高血脂症				
無	186 (75.3)	61 (24.7)	1.00	1.00
有	29 (47.5)	32 (52.5)	3.36 (1.88- 6.00) ^{**}	2.37 (1.20-4.69) [*]
痛風				
無	197 (72.7)	74 (27.3)	1.00	1.00
有	18 (48.6)	19 (51.4)	2.80 (1.39- 5.64) [*]	2.06 (0.95-4.47)
關節炎				
無	87 (85.3)	15 (14.7)	1.00	1.00
有	128 (62.1)	78 (37.9)	3.53 (1.90- 6.54) ^{**}	1.82 (0.90-3.68)
糖尿病				
無	38 (86.4)	6 (13.6)	1.00	1.00
有	177 (67.0)	87 (33.0)	3.11 (1.26- 7.64) [*]	1.64 (0.60-4.46) [*]
高血壓				
無	152 (76.4)	47 (23.6)	1.00	1.00
有	63 (57.8)	46 (42.2)	2.36 (1.43- 3.89) ^{**}	1.02 (0.51- 2.07)
心臟病				
無	153 (78.1)	43 (21.9)	1.00	1.00
有	62 (55.4)	50 (44.6)	2.86 (1.73- 4.74) ^{**}	1.90 (1.01-3.58) [*]
性別				
女性	113 (70.6)	47 (29.4)	1.00	1.00
男性	102 (68.9)	46 (31.1)	0.92 (0.56- 1.50)	1.28 (0.73-2.24)
年齡				
35-59(versus <35)	71/ 94	43/ 20	2.84 (1.54- 5.25) ^{**}	1.32 (0.63-2.76)
>60(versus <36)	50/ 94	30/ 20	2.82 (1.45- 5.46) [*]	0.85 (0.34-2.11)
治療^a				
無	108 (75.5)	35 (24.5)	1.00	1.00
有	29 (66.0)	15 (34.0)	1.60 (0.73- 3.32)	1.41 (0.58-3.43)

*p<0.05; **p<0.001; @: logistic regression 校正 B、C 型肝炎，糖尿病，高血壓，痛風，高血脂症，關節炎，心臟病、治療、年齡與性別

a：有使用抗結核藥物治療的，為 1997~2002 年藥事檔資料

(三)1997 至 2002 年結核病患者服用抗結核病藥物之情況

根據健保歸人檔之藥事檔編碼資料分析得知(表 4-16)，結核病患者服用 INH 發生非酒精性肝病的有 39.8% (97 人)，沒有服用的發生非酒精性肝病的有 32.2% (295 人)，服用 INH 發生非酒精性肝病有顯著差異。同樣地，服用 EMB 發生非酒精性肝病的有 38.0% (156 人)，沒有服用的發生非酒精性肝病的為 31.5% (236 人)，其產生非酒精性肝病也有顯著差異。同時服用 EMB 與 INH 產生非酒精性肝病的有 43.7% (107 人)，沒有服用的發生非酒精性肝病的有 31.1% (285 人)、服用 RIF 的有 42.6% (106 人)，沒有服用的發生非酒精性肝病的有 31.4% (286 人)、同時服用 RIF 與 INH 的有 39.8% (109 人)，沒有服用的發生非酒精性肝病的有 31.9% (283 人)、服用 PZA 的有 44.5% (77 人)，沒有服用的發生非酒精性肝病的有 31.9% (315 人)，這些藥物發生非酒精性肝病皆有顯著的差異。而服用其他組合性藥物如：RIF_INH_PZA (93 人，38.6%)、INH_EMB_RIF (33 人，43.4%) 與 INH_EMB_RIF_PZA (91 人，39.1%)，其產生非酒精性肝病的影響並不顯著。

表 4-16. 1997~2002 年健保歸人檔世代結核病患服用藥物產生非酒精性肝病情況(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		<i>p</i> value*
	無(N=768) n(%)	有(N=392) n(%)	
INH			0.032
無	621 (67.8)	295 (32.2)	
有	147 (60.2)	97 (39.8)	
EMB			0.026
無	513 (68.5)	236 (31.5)	
有	255 (62.0)	156 (38.0)	
PZA			0.001
無	672 (68.1)	315 (31.9)	
有	96 (55.5)	77 (44.5)	
RIF			0.001
無	625 (68.6)	286 (31.4)	
有	143 (57.4)	106 (42.6)	
SM			0.960
無	758 (66.2)	387 (33.8)	
有	10 (66.7)	5 (33.3)	
EMB+INH			0.0003
無	630 (68.9)	285 (31.1)	
有	138 (56.3)	107 (43.7)	
RIF+INH			0.020
無	603 (68.1)	283 (31.9)	
有	165 (60.2)	109 (39.8)	
RIF+INH+PZA			0.090
無	620 (67.5)	299 (32.5)	
有	148 (61.4)	93 (38.6)	
INH+EMB+RIF+PZA			0.070
無	626 (67.5)	301 (32.5)	
有	142 (60.9)	91 (39.1)	
INH+EMB+RIF			0.090
無	725 (66.9)	359 (33.1)	
有	43 (56.6)	33 (43.4)	

*chi-square test

用抗結核病藥物之粗勝算比於表 4-17 所示，有服用 INH 結核病患其產生非酒精性肝病的 crude OR 是沒服用 INH 病患的 1.39 倍 (95% CI=1.04~1.86)。有服用 EMB 病患產生非酒精性肝病之 crude OR 是沒服用 EMB 病患的 1.33 倍 (95% CI=1.03~1.71)。有服用 PZA 或 RIF 產生非酒精性肝病的 crude OR 其分別為沒服用的 1.71 倍 (95% CI=1.23~2.38)、1.62 倍 (95% CI=1.62~2.16)。同時服用 EMB 與 INH 的病患產生非酒精性肝病的 crude OR 是沒同時服用的 1.71 倍(95% CI=1.28~2.29)。同時服用 RIF 與 INH 的病患產生非酒精性肝病的 crude OR 為沒同時服用此複合藥物的 1.41 倍 (95% CI=1.06~1.86)。而服用其他抗結核病組合性藥物如：RIF_INH_PZA、INH_EMB_RIF、INH_EMB_RIF_PZA 等發生肝病之 crude OR 分別為 1.30 (95% CI=0.97~1.75)、1.55 (95% CI=0.97~2.48)、1.33 (95% CI=0.99~1.79)，並無顯著的影響。

表 4-17. 1997~2002 年結核病患服用抗結核藥物產生肝病之單變項邏輯斯回歸分析
(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		Crude OR* (95% CI)	p value
	無(N=768) n(%)	有(N=392) n(%)		
INH				0.027
無	621 (67.8)	295 (32.2)	1.00	
有	147 (60.2)	97 (39.8)	1.39 (1.04-1.86)	
EMB				0.027
無	513 (68.5)	236 (31.5)	1.00	
有	255 (62.0)	156 (38.0)	1.33 (1.03-1.71)	
PZA				0.001
無	672 (68.1)	315 (31.9)	1.00	
有	96 (55.5)	77 (44.5)	1.71 (1.23-2.38)	
RIF				0.001
無	625 (68.6)	286 (31.4)	1.00	
有	143 (57.4)	106 (42.6)	1.62 (1.22- 2.16)	
SM				0.969
無	758 (66.2)	387 (33.8)	1.00	
有	10 (66.7)	5 (33.3)	0.98 (0.33-2.89)	
EMB+INH				0.0003
無	630 (68.9)	285 (31.1)	1.00	
有	138 (56.3)	107 (43.7)	1.71 (1.28- 2.29)	
RIF+INH				0.017
無	603 (68.1)	283 (31.9)	1.00	
有	165 (60.2)	109 (39.8)	1.41 (1.06-1.86)	
RIF+INH+PZA				0.077
無	620 (67.5)	299 (32.5)	1.00	
有	148 (61.4)	93 (38.6)	1.30 (0.97-1.75)	
INH+EMB+RIF+PZA				0.057
無	626 (67.5)	301 (32.5)	1.00	
有	142 (60.9)	91 (39.1)	1.33 (0.99-1.79)	
INH+EMB+RIF				0.068
無	725 (66.9)	359 (33.1)	1.00	
有	43 (56.6)	33 (43.4)	1.55 (0.97-2.48)	

*logistic regression

將組合性的結核病藥物經多變項邏輯斯迴歸分析(表 4-18)，並校正了性別及年齡後，有服用 INH 之結核病患產生非酒精性肝病的 OR 是沒服用 INH 病患的 1.34 倍 (95% CI=1.00~1.80)，有服用 PZA 之結核病患產生非酒精性肝病的 OR 是沒服用的 1.67 倍 (95% CI=1.20~2.33)，有服用 RIF 之病患產生非酒精性肝病的 OR 是沒服用的 1.56 倍 (95% CI=1.17~2.09)，同時服用 EMB+INH 的病患產生非酒精性肝病的 OR 是沒服用此組合的 1.63 倍 (95% CI=1.22~2.18)，服用 RIF+INH 組合的病患產生非酒精性肝病的 OR 是沒服用此組合的 1.35 倍 (95% CI=1.02~1.80)，其餘複合性藥物均無顯著的影響。分析非酒精性肝病病患服用抗結核病藥物之性別與年齡別的比較當中(表 4-19)，發現服用 EMB+INH 之非酒精性肝病患者於性別上有顯著差異，男性非酒精性肝病病人(73 人，70.2%)服用此組合性藥物比女性(34 人，29.8%) 非酒精性肝病病人多，其他藥物無顯著的差別。肝病患者在各年齡層中服用各種類型抗結核藥物並無顯著差異。

表 4-18. 1997~2002 結核病患服用抗結核藥物產生肝病之多變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		Adjusted OR* (95% CI)	p value
	無(N=768) n(%)	有(N=392) n(%)		
INH				0.051
無	621 (67.8)	295 (32.2)	1.00	
有	147 (60.2)	97 (39.8)	1.34 (1.00-1.80)	
EMB				0.082
無	513 (68.5)	236 (31.5)	1.00	
有	255 (62.0)	156 (38.0)	1.26 (0.97-1.62)	
PZA				0.002
無	672 (68.1)	315 (80.4)	1.00	
有	96 (55.5)	77 (19.6)	1.67 (1.20-2.33)	
RIF				0.002
無	625 (68.6)	286 (73.0)	1.00	
有	143 (57.4)	106 (27.0)	1.56 (1.17- 2.09)	
SM				0.909
無	758 (66.2)	387 (33.8)	1.00	
有	10 (66.7)	5 (33.3)	0.94 (0.32-2.78)	
EMB+INH				0.001
無	630 (68.9)	285 (31.1)	1.00	
有	138 (56.3)	107 (43.7)	1.63 (1.22- 2.18)	
RIF+INH				0.035
無	603 (68.1)	283 (31.9)	1.00	
有	165 (60.2)	109 (39.8)	1.35 (1.02-1.80)	
RIF+INH+PZA				0.116
無	620 (67.5)	299 (32.5)	1.00	
有	148 (61.4)	93 (38.6)	1.27 (0.94-1.70)	
INH+EMB+RIF+PZA				0.089
無	626 (67.5)	301 (32.5)	1.00	
有	142 (60.9)	91 (39.1)	1.30 (0.96-1.75)	
INH+EMB+RIF				0.128
無	725 (66.9)	359 (33.1)	1.00	
有	43 (56.6)	33 (43.4)	1.45 (0.90-2.33)	

*logistic regression 校正:性別與年齡

表 4-19. 1997~2002 結核病患罹患非酒精性肝病服用抗結核藥物之性別與年齡別的比較(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物									
性別	EMB		<i>p</i> value*	INH		<i>p</i> value*	EH		<i>p</i> value*
	無	有		無	有		無	有	
男	132	102	0.06	170	64	0.146	161	73	0.046
女	104	54		125	33		124	34	
年齡層			0.09			0.318			0.064
<30	21	17		28	10		28	10	
30-40	45	18		52	11		53	10	
40-50	40	27		50	17		49	18	
50-60	38	30		44	24		43	25	
60-70	50	24		57	17		52	22	
70-80	36	29		52	13		51	14	
>80	6	11		12	5		9	8	

結核病藥物												
性別	PZA		<i>p</i> value*	RIF		<i>p</i> value*	RH		<i>p</i> value*	RHZ		<i>p</i> value*
	無	有		無	有		無	有		無	有	
男	184	50	0.295	163	71	0.073	16	73	0.068	173	61	0.22
女	131	27		123	35		12	36		126	32	
年齡層												
<30	32	6	0.102	26	12	0.063	24	14	0.378	29	9	0.68
30-40	55	8		53	10		51	12		52	11	
40-50	53	14		51	16		51	16		50	17	
50-60	47	21		43	25		44	24		47	21	
60-70	57	17		54	20		54	20		56	18	
70-80	57	8		50	15		47	18		51	14	
>80	14	3		9	8		12	5		14	3	

*chi-square test

EH : EMB(Ethambutol)+INH(Isoniazid)

RH : RIF(Rifampin)+INH(Isoniazid)

RHZ : RIF(Rifampin)+INH(Isoniazid)+PZA(Pyrazinamide)

表 4-19. 1997~2002 結核病患罹患非酒精性肝病服用抗結核藥物之性別與年齡別的比較(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)(續)

結核病藥物						
性別	HER		<i>p</i> value *	HERZ		<i>p</i> value *
	無	有		無	有	
男	211	23	0.22	175	59	0.308
女	148	10		126	32	
年齡層			0.26			0.78
<30	33	5		29	9	
30-40	59	4		52	11	
40-50	62	5		50	17	
50-60	63	5		48	20	
60-70	70	4		57	17	
70-80	59	6		51	14	
>80	13	4		14	3	

* chi-square test

HER : INH(Isoniazid)+EMB(Ethambutol)+RIF(Rifampin) ;

HERZ : INH(Isoniazid)+ EMB(Ethambutol)+RIF(Rifampin)+PZA(Pyrazinamide)

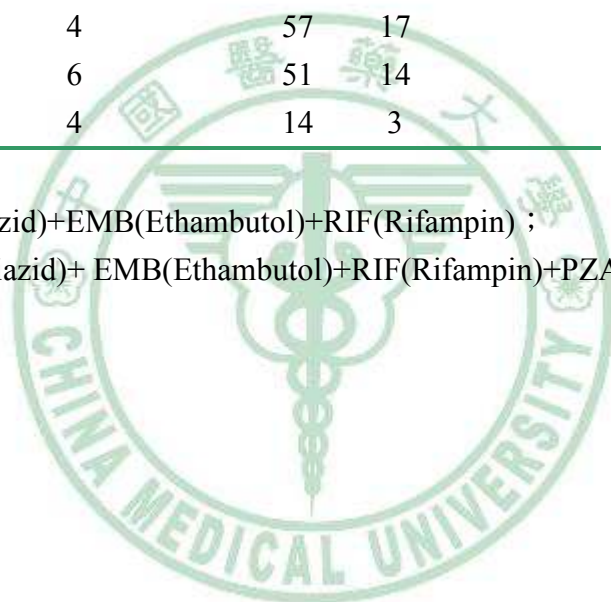


表 4-20 為男性結核病患服用抗結核病藥物產生非酒精性肝病的情況，服用 INH、RIF、EMB_INH 或 RIF_INH 等藥物均有顯著的產生非酒精性肝病，而服用 INH、RIF、PZA、EMB_INH、RIF_INH、或 INH_EMB_RIF_PZA 等藥物其得肝病的 crude OR 是沒服用之一點多倍(表 4-21)。進一步校正年齡後(表 4-22)，結果發現有服用 INH、PZA、RIF 或同時有服用 EMB+INH 產生非酒精性肝病的 OR 仍然是顯著沒服用該藥物的 1 點多倍。



表 4-20. 男性結核病患服用抗結核藥物與非酒精性肝病之相關

結核病藥物	肝病		p value*
	無(431)	有(234)	
INH			0.052
無	343 (66.9)	170 (33.1)	
有	88 (57.9)	64 (42.1)	
EMB			0.190
無	267 (66.9)	132 (33.1)	
有	164 (61.7)	102 (38.3)	
PZA			0.028
無	369 (66.7)	184 (33.3)	
有	62 (55.4)	50 (44.6)	
RIF			0.001
無	349 (68.2)	163 (31.8)	
有	82 (53.6)	71 (46.4)	
SM			0.813
無	423 (64.7)	231 (35.3)	
有	8 (72.7)	3 (27.3)	
EMB+INH			0.002
無	343 (68.1)	161 (31.9)	
有	88 (54.7)	73 (45.3)	
RIF+INH			0.044
無	329 (67.1)	161 (32.9)	
有	102 (58.3)	73 (41.7)	
RIF+INH+PZA			0.220
無	338 (66.1)	173 (33.9)	
有	93 (60.3)	61 (39.7)	
INH+EMB+RIF			0.078
無	406 (65.8)	211 (34.2)	
有	25 (52.1)	23 (47.9)	
INH+EMB+RIF+PZA			0.210
無	342 (66.2)	175 (33.8)	
有	89 (60.1)	59 (39.9)	

*chi-square test

表 4-21. 男性結核病患服用抗結核藥物之非酒精性肝病單變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		Crude OR* (95% CI)	p value
	無(431)	有(234)		
INH				0.043
無	343 (66.9)	170 (33.1)	1.00	
有	88 (57.9)	64 (42.1)	1.47 (1.01- 2.13)	
EMB				0.164
無	267 (66.9)	132 (33.1)	1.00	
有	164 (61.7)	102 (38.3)	1.26 (0.91-1.74)	
PZA				0.022
無	369 (66.7)	184 (33.3)	1.00	
有	62 (55.4)	50 (44.6)	1.62 (1.07-2.44)	
RIF				0.001
無	349 (68.2)	163 (31.8)	1.00	
有	82 (53.6)	71 (46.4)	1.85 (1.28-2.68)	
SM				0.581
無	423 (64.7)	231 (35.3)	1.00	
有	8 (72.7)	3 (27.3)	0.69 (0.18-2.61)	
EMB+INH				0.002
無	343 (68.1)	161 (31.9)	1.00	
有	88 (54.7)	73 (45.3)	1.77 (1.23-2.54)	
RIF+INH				0.035
無	329 (67.1)	161 (32.9)	1.00	
有	102 (58.3)	73 (41.7)	1.46 (1.03-2.09)	
RIF+INH+PZA				0.190
無	338 (66.1)	173 (33.9)	1.00	
有	93 (60.3)	61 (39.7)	1.28 (0.88- 1.86)	
INH+EMB+RIF				0.057
無	406 (65.8)	211 (34.2)	1.00	
有	25 (52.1)	23 (47.9)	1.77 (0.98-3.19)	
INH+EMB+RIF+PZA				0.177
無	342 (66.2)	175 (33.8)	1.00	
有	89 (60.1)	59 (39.9)	1.30 (0.89-1.89)	0.002

*univariate logistic regression

表 4-22. 男性結核病患服用抗結核藥物之非酒精性肝病年齡校正多變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		Adjusted OR* (95% CI)	p value
	無(431)	有(234)		
INH				0.043
無	343 (66.9)	170 (33.1)	1.00	
有	88 (57.9)	64 (42.1)	1.47 (1.01- 2.13)	
EMB				0.165
無	267 (66.9)	132 (33.1)	1.00	
有	164 (61.7)	102 (38.3)	1.26 (0.91-1.74)	
PZA				0.022
無	369 (66.7)	184 (33.3)	1.00	
有	62 (55.4)	50 (44.6)	1.62 (1.07-2.44)	
RIF				0.001
無	349 (68.2)	163 (31.8)	1.00	
有	82 (53.6)	71 (46.4)	1.86 (1.28-2.69)	
SM				0.578
無	423 (64.7)	231 (35.3)	1.00	
有	8 (72.7)	3 (27.3)	0.68 (0.18-2.61)	
EMB+INH				0.002
無	343 (68.1)	161 (31.9)	1.00	
有	88 (54.7)	73 (45.3)	1.78 (1.23- 2.56)	
RIF+INH				0.036
無	329 (67.1)	161 (32.9)	1.00	
有	102 (58.3)	73 (41.7)	1.46 (1.03-2.09)	
RIF+INH+PZA				0.191
無	338 (66.1)	173 (33.9)	1.00	
有	93 (60.3)	61 (39.7)	1.28 (0.88- 1.86)	
INH+EMB+RIF				0.058
無	406 (65.8)	211 (34.2)	1.00	
有	25 (52.1)	23 (47.9)	1.77 (0.98-3.22)	
INH+EMB+RIF+PZA				0.178
無	342 (66.2)	175 (33.8)	1.00	
有	89 (60.1)	59 (39.9)	1.30 (0.89-1.89)	

*logistic regression 校正:年齡

而女性結核病患服用抗結核藥物和非酒精性肝病之相關如表 4-23，只有服用 PZA 這藥物之肝病狀態是有顯著的差異，以單變項邏輯斯回歸分析(表 4-24)，發現服用 PZA 藥物之非酒精性肝病之 crude OR 是沒服用藥物的 1.84 倍 (95% CI=1.07~3.17)。有服用 RIF+INH 或 EMB+INH 之非酒精性肝病 crude OR 是沒服用的分別是 1.46 倍 (95% CI=1.03~2.09)、1.77 倍 (95% CI=1.23~2.54)。進一步校正年齡(表 4-25)，顯示有服用 INH、PZA、RIF、同時服用 EMB+INH 或 RIF+INH 等組合性藥物產生非酒精性肝病之 OR 是沒服用該藥物的 1 點多倍，均達顯著意義。



表 4-23. 女性結核病患服用抗結核藥物和非酒精性肝病之相關(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		p value*
	無(337)	有(158)	
INH			0.437
無	278 (69.0)	125 (31.0)	
有	59 (64.1)	33 (35.9)	
EMB			0.126
無	246 (70.3)	104 (29.7)	
有	91 (62.8)	54 (38.2)	
PZA			0.039
無	303 (69.8)	131 (30.2)	
有	34 (55.7)	27 (44.3)	
RIF			0.346
無	276 (69.2)	123 (30.8)	
有	61 (63.5)	35 (36.5)	
SM			0.595
無	335 (68.2)	156 (31.8)	
有	2 (50.0)	2 (50.0)	
EMB+INH			0.085
無	287 (69.8)	124 (30.2)	
有	50 (59.5)	34 (40.5)	
RIF+INH			0.340
無	274 (69.2)	122 (30.8)	
有	63 (63.6)	36 (36.4)	
RIF+INH+PZA			0.340
無	282 (69.1)	126 (79.7)	
有	55 (63.2)	32 (36.8)	
INH+EMB+RIF			0.814
無	319 (68.3)	148 (31.7)	
有	18 (64.3)	10 (35.7)	
INH+EMB+RIF+PZA			0.264
無	284 (69.3)	126 (30.7)	
有	53 (62.4)	32 (37.6)	

* chi-square test

表 4-24. 女性結核病服用抗結核藥物之非酒精性肝病單變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		Crude OR* (95% CI)	p value
	無(337)	有(158)		
INH				0.368
無	278 (69.0)	125 (31.0)	1.00	
有	59 (64.1)	33 (35.9)	1.24 (0.77-2.00)	
EMB				0.102
無	246 (70.3)	104 (29.7)	1.00	
有	91 (62.8)	54 (38.2)	1.40 (0.94-2.11)	
PZA				0.028
無	303 (69.8)	131 (30.2)	1.00	
有	34 (55.7)	27 (44.3)	1.84 (1.07-3.17)	
RIF				0.288
無	276 (69.2)	123 (30.8)	1.00	
有	61 (63.5)	35 (36.5)	1.29 (0.81-2.05)	
SM				0.447
無	335 (68.2)	156 (31.8)	1.00	
有	2 (50.0)	2 (50.0)	2.15 (0.30-15.38)	
EMB+INH				0.002
無	287 (69.8)	124 (30.2)	1.00	
有	50 (59.5)	34 (40.5)	1.77 (1.23-2.54)	
RIF+INH				0.035
無	274 (69.2)	122 (30.8)	1.00	
有	63 (63.6)	36 (36.4)	1.46 (1.03-2.09)	
RIF+INH+PZA				0.190
無	282 (69.1)	126 (79.7)	1.00	
有	55 (63.2)	32 (36.8)	1.28 (0.88-1.86)	
INH+EMB+RIF				0.057
無	319 (68.3)	148 (31.7)	1.00	
有	18 (64.3)	10 (35.7)	1.77 (0.98-3.19)	
INH+EMB+RIF+PZA				0.177
無	284 (69.3)	126 (30.7)	1.00	
有	53 (62.4)	32 (37.6)	1.30 (0.89-1.89)	

*logistic regression

表 4-25. 女性結核病服用抗結核藥物之非酒精性肝病年齡校正多變項邏輯斯回歸分析(肝病含急性與慢性非病毒性肝病)

結核病藥物	肝病		Adjusted OR* (95% CI)	p value
	無(337)	有(158)		
INH				0.043
無	278 (69.0)	125 (31.0)	1.00	
有	59 (64.1)	33 (35.9)	1.47 (1.01-2.13)	
EMB				0.166
無	246 (70.3)	104 (29.7)	1.00	
有	91 (62.8)	54 (38.2)	1.26 (0.91-1.75)	
PZA				0.022
無	303 (69.8)	131 (30.2)	1.00	
有	34 (55.7)	27 (44.3)	1.62 (1.07-2.44)	
RIF				0.001
無	276 (69.2)	123 (30.8)	1.00	
有	61 (63.5)	35 (36.5)	1.86 (1.28-2.69)	
SM				0.578
無	335 (68.2)	156 (31.8)	1.00	
有	2 (50.0)	2 (50.0)	0.68 (0.18-2.61)	
EMB+INH				0.002
無	287 (69.8)	124 (30.2)	1.00	
有	50 (59.5)	34 (40.5)	1.78 (1.23-2.56)	
RIF+INH				0.036
無	274 (69.2)	122 (30.8)	1.00	
有	63 (63.6)	36 (36.4)	1.46 (1.03-2.09)	
RIF+INH+PZA				0.191
無	282 (69.1)	126 (79.7)	1.00	
有	55 (63.2)	32 (36.8)	1.28 (0.88-1.86)	
INH+EMB+RIF				0.058
無	319 (68.3)	148 (31.7)	1.00	
有	18 (64.3)	10 (35.7)	1.78 (0.98-3.22)	
INH+EMB+RIF+PZA				0.178
無	284 (69.3)	126 (30.7)	1.00	
有	53 (62.4)	32 (37.6)	1.30 (0.89-1.89)	

*logistic regression 校正:年齡

第五章 討論(一)

根據國民健康保險資料分析結果可發現，1996~2003年男女性的結核病盛行率與發生率均逐年下降。男性(1315人)罹患結核病的人數比女性(934人)多，男性(OR:1.19，95%CI：1.19-1.42)及年紀越大(>70歲，OR：12.8，95%CI：10.8-15.1)越有較高的危險性罹患結核病，這與其他研究一致^{63,64}，可能隨著年紀越大免疫系統降低有關，也與無家可歸的遊民，藥物與酒精濫用者有關⁹。歸人檔的區域分類是根據就醫的地理位置而劃分，地區別以南區(OR：1.45，95% CI：1.30-1.63)與東區(OR：1.69，95% CI：1.25-2.28)罹患結核病的危險性較高，可能為當地就醫民眾是高傳染性地區，有較多人就醫的原因，但此區域並不能完全的反應出病人所居住的地方。

根據行政院務衛生署統計資料顯示如表5-1，1999~2003年通報結核病確定病例大約為15萬人左右，與健保歸人世代資料的結核病發生率比較如圖5-1所示。1999~2001年期間，健保歸人資料結核病發生率高於衛生署統計資料；2002~2003年健保歸人資料與衛生署資料的結核病發生率很相近。健保資料發生率較高的可能原因為醫師診斷病人有疑似結核病狀況時，即通報為結核病患者進而導致有高發生率的情形。

表 5-1. 1999~2003 年比較衛生署與健保歸人資料之結核病發生率

年份	衛生署資料			健保歸人資料		
	結核病確定人數	總人口數	每十萬人	結核病發生人數	總人口數	每十萬人
1999	12,344	22,092,387	56	212	163,252	130
2000	15,767	22,276,672	71	163	161,852	101
2001	14,486	22,405,568	65	155	161,822	96
2002	16,758	22,520,776	74	127	160,348	79
2003	14,074	22,604,550	62	103	157,553	65

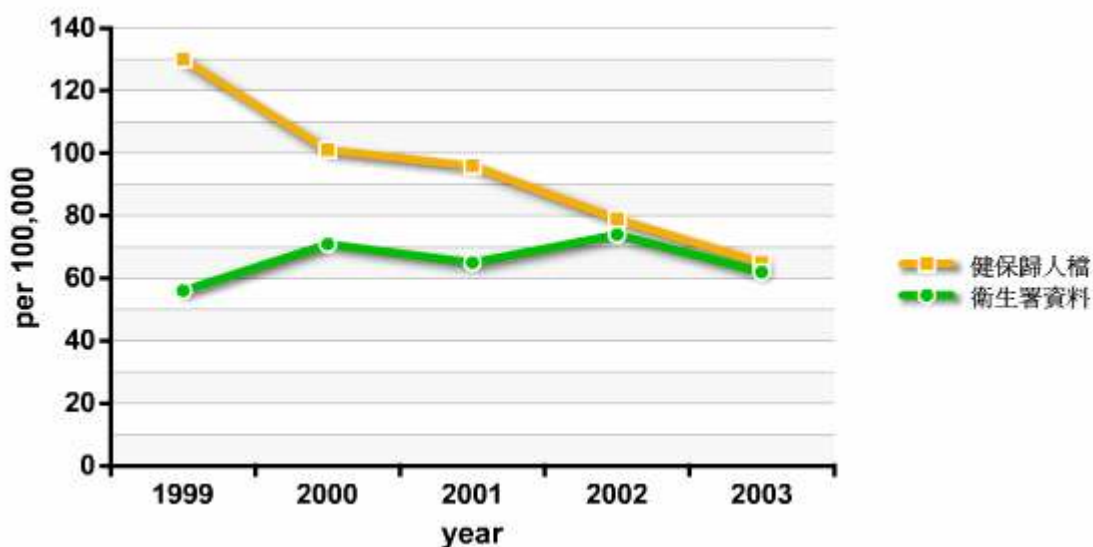


圖 5-1、1999~2003 年衛生署與健保歸人資料結核病發生率比較圖

比較各國結核病發生率的研究結果顯示⁶⁵，非洲人的結核病發生率最高(343/十萬人年)，東南亞人次之(181/十萬人年)，歐洲人(50/十萬人年)，美洲人最低(39/十萬人年)。除了先天遺傳種族因素差異可能影響發生率之外，愛滋病的感染以及政府衛生保健系統、防治結核病措施也是不容忽視的影響因子。尤其是在非洲，愛滋病毒是1990年以來造成結核病上升的重要因素^{3,66}。

國人結核病患者男性多於女性，具非酒精性肝病也是以男性的勝算

比較高(OR=1.20, 95% CI=0.97-1.48)。有些研究顯示女性為可能會增加肝毒性發生的危險因子之一^{52,53,54}，但並沒有達到統計上的顯著意義。而其他兩項研究卻顯示出女性並沒有增加肝毒性的風險^{55,56}。年齡以 30~79 歲分布的結核病患者產生非酒精性肝病的危險比是小於 30 歲以下病患的 2 倍多，此研究與 YEE 等人⁵¹的研究一致，隨著年齡的增加而有發生肝毒性的風險。共病症方面，結核病患者本身患有 B/C 型肝炎者發生非酒精性肝病的危險比是沒患有 B/C 型肝炎者的 5.80 倍(95% CI:3.87-8.68)，這與其他研究一致^{54,55,57,58,59,60}。

1997~2002 年結核病患服用抗結核病藥物發生非酒精性肝病的情況中顯示出有服用 INH、EMB、RIF 或 PZA 以及同時服用 RIF-INH 或 EMB-INH 組合藥物經校正性別與年齡後，發生非酒精性肝病的危險比是沒服用該藥物的 1 點多倍，皆達到顯著上統計的意義，本研究結果也與其他各項研究的結果一致^{29,30,31,41,43,46}。表 5-2 顯示 1997~2002 年期間無接受藥物治療的紀錄，隨著年份的增加，無接受藥物治療的人數跟著減少。結核病患者未接受藥物治療紀錄的可能原因為初診斷為疑似或是可能結核病病例時即被通報，進一步檢驗細菌培養後，排除結核病感染，所以會有此既診斷為結核病而無用藥紀錄的情況發生。

表 5-2. 1997~2002 年健保歸人世代結核病患者未接受藥物治療的情形

年份	未接受藥物治療的人數(%)
1997	263(32.6)
1998	146(18.1)
1999	106(13.2)
2000	113(14.0)
2001	91(11.3)
2002	87(10.8)



第六章 研究方法(二)

第一節 研究設計

第二部分以中華民國防癆協會之胸腔科診斷為結核病確定病例之病人為對象，進行前瞻性世代研究，探討特定的結核病藥物及用量對於結核病患者導致 DILI(drug induced liver injury)的機率與程度的差異，並根據病患的人口特徵、過去病史及用藥史，找出其他可能的相關因子。



第二節 研究對象

以現階段接受結核病治療的病人為對象的前瞻性研究。以病歷查閱紀錄的方式進行資料蒐集。

(一)對象來源：

病人來源為民國 94 年 1 月至民國 96 年 1 月間前往中華民國防癆協會之胸腔科接受結核病治療的新病患。結核病的診斷以痰抹片呈現結核菌陽性反應或痰液培養成陽性為主，抹片檢查不明者均需做培養。兩者皆陰性則以放射線檢查及臨床症狀來判斷。由臨床醫師診斷確定為結核

菌檢驗為陽性者後，並開始使用抗結核病藥物病患且經過醫師和患者同意，才納入本研究以進行病歷資料的分析引用。

(二)本研究之排除條件

收入本研究之對象若有以下情況則予以排除：

- (1)培養證實為非結核性分枝桿菌(non-M tuberculosis)感染的病人。
- (2)未按時服用抗結核藥物或服用抗結核藥物之後未定期接受肝功能指數監測，因此而無法判讀肝功能指數變化情況的病人。
- (3) 在服用抗結核藥物之起始點檢查發現有肝硬化、慢性肝病或急性肝炎、或有嚴重腎及心臟病的病人。

(三)本研究之納入條件

初步納入本研究之臨床實例，經篩選決定可採用的實例須符合以下所列情況則予以納入。

- (1).於 2005 年 1 月至 2007 年 1 月共 2 年間，曾於台北市中華民國防癆協會第一胸腔病防治所接受抗結核病藥物治療的處方且確定為結核病(tuberculosis)。
- (2).服用抗結核病藥物需為 1 週以上。
- (3).服用抗結核病藥物後，曾接受過肝功能生化值檢驗，並有檢驗報告紀錄於病歷上。

(4).病歷上清楚紀錄病人服用抗結核病藥物使用劑量與頻率以及日期。

(三)肝功能監測

中華民國防癆協會自去年2006年開始對新診斷為肺結核的病人在給藥治療之前起以及開始給藥之每兩週或一個月檢查一次肝功能，之後醫師會依照病患狀況為病人作不定期檢查，觀察藥物治療對肝功能的影響。如果病人發生肝毒性，則由醫師依照病患的治療情況與肝毒性嚴重程度，決定是否停止藥物治療。



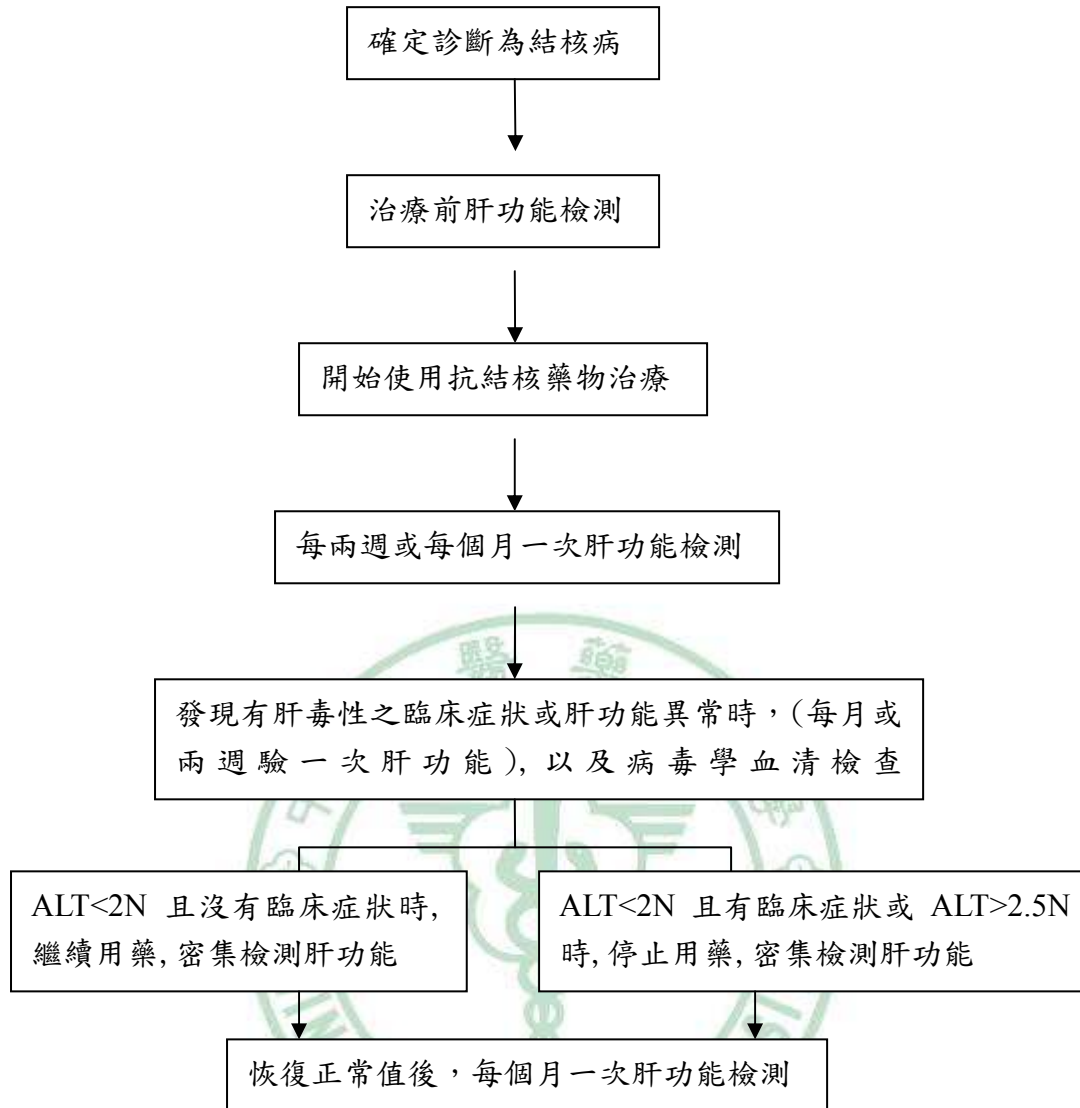


圖 6-1、於門診就診病患之肝功能監測流程圖

(四)肝毒性判定

肝毒性的判定由醫師負責。病人診斷為確定病例時，在使用抗結核藥物治療之前即先檢驗肝功能指數作為起始點的數據，檢查包括 GOT(AST)、GPT(ALT)、尿酸(uric acid)、總膽紅素(total bilirubin)、白血球、紅血球等等。在起始點檢查發現有肝硬化、慢性肝病或急性肝炎、

或有嚴重腎及心臟病的病人即予以排除。在治療期間每隔兩週或一個月至少提供一次肝功能檢查，比較 GOT、GPT 及 total bilirubin 的變化。本研究採較嚴格的方式，根據，相較於 GPT 起始點數據，達 2 倍以上正常值即算為有肝損傷的病人。



第三節 研究工具的擬定

一、醫院病歷資料

資料收集以病歷查閱紀錄方式進行，採用的資料來自台北市中華民國防癆協會第一胸腔病防治所，以回溯性(retrospectively)研究自 2005 年 1 月至 2007 年 1 月共兩年間接受肺結核藥物治療(antituberculosis therapy)臨床病例，並以個案紀錄表重新整理病患的相關資料。所有數據文件均由專人輸入電腦資料庫存檔。之後利用 Logistic regression 計算病患於接受結核病藥物治療後，各危險因子之危險比(Odds ratio)。

第四節 資料收集過程

一、醫院病歷資料

本研究所收集之研究對象，源自於台北市中華民國防癆協會第一胸腔病防治所，由研究人員藉由病歷記載方式每週收錄病人之基本資料，紀錄病患之處方藥品、主要診斷、及抽血檢查日期、檢查結果，主要以觀察肝毒性發生與判讀其與抗結核藥物的相關性的主要依據。研究收納防癆協會病患之資料記錄之民國 94 年 1 月至 96 年 1 月為止。

(1)病患基本資料

包括年齡、性別、身高、體重、血壓、教育程度、婚姻狀態、職業、結核病史、及其他共病症。

(2)處方藥物

包括結核藥物用藥品項的種類、使用劑量、使用結核病藥物開始至結束日期。

(3)肝功能相關生化檢驗值

病患餘開始使用抗結核藥物治療之前以及治療期間，所作之血液生

化值，包含 GOT(AST)、GPT(ALT)、Total-Bilirubin、
r-glutamyltranspeptidase(r-GT)等指數，以觀察肝功能指數變化情況。

(4)其他相關血液檢驗值

腎功能相關檢驗值：BUN、Creatinine 以及 Uric acid (UA)；以及血
球檢驗值：WBC、RBC、Hb 及 Platelet。

(5)肝毒性發生情形

肝毒性發生時所觀察之相關臨床症狀，如：疲倦、腹脹、噁心、嘔
吐、腹部不適、食慾不振及黃疸等，並佐以肝功能相關生化值的變化來
判定是否為肝毒性的發生。

(6)臨床醫師對於肝毒性的處理

觀察醫師對於病患發生肝毒性時的處理方式，其包括是否進行抗結
核藥物之停用或調整藥物劑量、改用其他抗結核藥物、停用藥物的種類、
停用後是否重新投藥等相關處理。

第五節 資料統計與分析

一、病人基本資料分析

包括性別、年齡、身體質量指數(BMI, 體重/身高², kg/m²)、抽菸習慣、及治療前其他共病症(慢性肝病:肝硬化、B/C 型肝炎感染、高血壓、糖尿病等), 以百分比或平均數±標準差等方法進行描述性統計。

二、抗結核病藥物引起肝損傷分析

使用抗結核藥物之組合是指病患開始進行結核病治療時之藥品組合。而懷疑導致肝損傷之藥品組合則是指病患在發生肝損傷前所使用的藥品組合、或經由停用某種藥品種類後肝損傷情況得到緩解來判定之。各類型抗結核病藥物使用的劑量, 則以病人每天使用單位劑量(mg/day)計算之, 並以平均數±標準差進行描述性統計分析

三、危險因子

以相關文獻中所提及之危險因子: 年齡、性別、BMI、慢性肝病以及抗結核病藥物組合等, 作為本研究分析之參考。以 independent t test、Chi-square test、Fisher's exact test 比較發生肝損傷與未發生肝損傷病人間之基本資料及抗結核病藥物使用劑量, 並以 logistic regression 計算 odds ratio 及其 95%信賴區間來檢定各因子的影響力, 以判定其是否為顯著危

險因子。

四、引起肝損傷發生的可疑抗結核病藥物之分析

觀察改用其他抗結核病藥物或停用藥物後，病人肝功能變化的情況，將引起肝損傷的可疑抗結核藥物，以人次數及百分比做描述性統計。



第七章 研究結果(二)

第一節 中華民國防癆協會病歷資料

一、研究對象基本資料分析

根據中華民國防癆協會病歷資料，從民國九十四年一月至民國九十六年二月止，在中華民國防癆協會門診就醫，被診斷為結核病並使用抗結核藥物之病患共有 288 位。依所設定之排除條件不予收納之病人數計 51 人，故最後納入分析之病人數為 237 人，其排除原因及病人數列於表 7-1。

表 7-1. 94~95 年期間不符合本研究分析之原因及病人數

排除條件	病人數 (人)
1.使用抗結核藥物後未抽血監測肝功能生化值	47
2.抗結核藥物使用少於一週	2
3.於治療及追蹤期間無法判定肝功能變化	2
總排除人數	51

表 7-2 為所收納本研究分析之全部病人基本資料。男性有 137 人 (57.8%)，女性有 100 人(42.2%)。平均年齡為 47.4 歲，教育程度為小學以下佔 36.1%，而 BMI 狀態介於 18.5~24kg/m²有過半(146, 61.6%)，目前仍有吸菸者有 91 人(41.2%)，而完成整個療程者有 172 人(72.6%)，剩餘 65 位中有 23 人仍在治療中，21 人轉出，14 人改診斷，3 人死

亡，4 人失去追蹤。

表 7-2. 納入本研究所有研究對象之基本資料

基本資料	人數(%), N=237
性別 (男/女)	137(57.8)/100(42.2)
年齡, 歲	47.4±17.0
<20	10 (4.2)
20-29	39 (16.5)
30-39	32 (13.5)
40-49	52 (21.9)
50-59	42 (17.7)
60-69	31 (13.1)
>=70	29 (12.2)
未知	2 (0.8)
職業別	
士/公/學生	24 (10.1)
農/工	51 (21.5)
商	75 (31.6)
無	85 (35.9)
教育程度	
專科以上	53 (22.4)
高中	58 (24.5)
國中	38 (16.0)
小學以下	84 (36.1)
地區別	
台北市	21 (8.9)
台北縣	25 (10.5)
其他縣市	5 (2.1)
婚姻狀態	
已婚	62 (26.2)
其他	73 (30.8)
BMI, kg/m ²	
<18.5	59 (24.9)
18.5-24	146 (61.6)
>24	32 (13.5)
吸菸狀態	
無	130 (58.8)
有	91 (41.2)
完成治療	
無	65 (27.4)
有	172 (72.6)

將所排除本研究的病人與納入本研究之病人比較其基本資料如表 7-3，性別、年齡別、職業別、教育程度、BMI 值與吸煙狀態均無顯著差別。

表 7-3. 排除病人與納入病人之基本資料比較

基本資料	排除病人數 N=51	納入病人數 N=237	合計	p 值
	n(%)	n(%)		
性別				0.893
男性	30 (58.8)	137 (57.8)	167	
女性	21 (41.2)	100 (42.2)	121	
年齡別,歲				0.405
<20	3 (5.9)	10 (4.2)	13	
20-29	5 (9.8)	39 (16.5)	44	
30-39	6 (11.8)	32 (13.5)	38	
40-49	6 (11.8)	52 (21.9)	58	
50-59	12 (23.5)	42 (17.7)	54	
60-69	9 (17.6)	31 (13.1)	40	
≥70	10 (19.6)	29 (12.2)	39	
未知	0	2	2	
職業別				0.339
士/公/學生	4 (8.0)	24 (10.2)	28	
農/工	9 (18.0)	51 (21.7)	60	
商	12 (24.0)	75 (31.9)	87	
無	25 (50.0)	85 (36.2)	110	
教育程度				0.972
專科以上	10 (20.0)	53 (22.7)	63	
高中	13 (26.0)	58 (24.9)	71	
國中	9 (18.0)	38 (16.3)	47	
小學以下	18 (36.0)	84 (36.1)	102	
地區別				0.408
台北市	21 (42.0)	76 (32.1)	97	
台北縣	25 (50.0)	140 (59.1)	165	
其他縣市	5 (10.0)	21 (8.9)	26	
婚姻狀態				0.868
已婚	13 (68.4)	62 (45.9)	75	
其他	15 (78.9)	73 (54.1)	88	

表 7-3. 排除病人與納入病人之基本資料比較(續)

基本資料	排除病人數 N=51 納入病人數 N=237		合計	p 值
	n(%)	n(%)		
BMI				0.280
<18.5	11 (22.5)	59 (24.9)	70	
18.5-24	27 (55.1)	146 (61.6)	173	
>24	11 (22.4)	32 (13.5)	43	
吸菸狀態				0.756
無	30 (61.2)	130 (58.8)	160	
有	19 (38.8)	91 (41.2)	110	
完成治療				<.0001
無	49 (96.1)	65 (27.4)	114	
有	2 (3.9)	172 (72.6)	174	

進一步分析納入本研究對象之性別分布比較如表 7-4，以職業別分類中發現男女性的分布是有差異的，BMI 值介於 18.5~24 kg/m² 男性人數多於女性，且吸菸狀態男性人數顯著多於女性，其餘各種共病症等其他基本資料均無顯著差異。

表 7-4. 納入本研究所有研究對象(237 位)之基本資料-性別分布

基本資料	男性 N=137 女性 N=100		合計	p 值
	n(%)	n(%)		
年齡別,歲				0.203
<20	4 (2.9)	6 (6.0)	10	
20-29	21 (15.3)	18 (18.0)	39	
30-39	14 (10.2)	18 (18.0)	32	
40-49	34 (24.8)	18 (18.0)	52	
50-59	22 (16.1)	20 (20.0)	42	
60-69	22 (16.1)	9 (9.0)	31	
>=70	18 (13.1)	11 (11.0)	29	
未知	2	0	2	

表 7-4. 納入本研究所有研究對象(237 位)之基本資料-性別分布(續)

基本資料	男性 N=137 n(%)	女性 N=100 n(%)	合計	p 值
職業別				0.011
士/公/學生	15 (11.0)	9 (9.1)	24	
農/工	39 (28.7)	12 (12.1)	51	
商	41 (30.1)	34 (34.3)	75	
無	41 (30.1)	44 (44.4)	85	
教育程度				0.242
專科以上	32 (23.7)	21 (21.4)	53	
高中	27 (20.0)	31 (31.6)	58	
國中	24 (17.8)	14 (14.3)	38	
小學以下	52 (38.5)	32 (32.7)	84	
地區別				0.108
台北市區	39 (28.5)	37 (37.0)	76	
台北縣區	82 (59.9)	58 (58.0)	140	
其他縣市	16 (11.7)	5 (5.0)	21	
婚姻狀態				0.239
已婚	97 (71.9)	64 (64.6)	161	
其他	38 (28.1)	35 (35.4)	73	
BMI, kg/m ²				0.403
<18.5	33 (24.1)	26 (26.0)	59	
18.5-24	82 (59.8)	64 (64.0)	146	
>24	22 (16.1)	10 (10.0)	32	
吸菸狀態				<.0001
無	48 (38.7)	82 (84.5)	130	
有	76 (61.3)	15 (15.5)	91	
完成治療				0.310
無	41 (29.9)	24 (24.0)	65	
有	96 (70.1)	76 (76.0)	172	
共病症				
糖尿病 (人)	26 (20.0)	14 (14.4)	40	0.272
慢性肝病 (人)	9 (6.6)	2 (2.0)	11	0.082
癌症 (人)	3 (2.3)	4 (4.1)	7	0.436
胃病 (人)	2 (1.5)	1 (1.0)	3	1.000
藥物敏感 (人)	26 (20.0)	20 (20.6)	46	0.908
高血壓 (人)	34 (26.2)	28 (28.9)	22	0.650
氣喘 (人)	2 (1.5)	1 (1.0)	3	1.000

所納入分析的病人中，使用抗結核病藥物組合人次數如圖 7-1 所示，以及表 7-5 所呈現的為病人於治療期間各月份所使用藥物組合之人次數。其中以使用 INH、EMB、RIF 及 PZA 四種組藥物組合(HERZ)的病人次數最多，共 904 人次(佔 47%)，其次為使用 INH、EMB 與 RIF 三種藥物組合(HER)共 662 人次(佔 35%)。使用其他組合藥物如 INH 及 RIF(HR)組合藥物有 183 人次(佔 10%)而使用 INH、RIF 及 PZA 三種藥物(HRZ)有 86 人次(佔 5%)。由於使用 HERZ 及 HER 兩種藥物組合的病人約佔納入本研究分析病人的 82%，而且此兩種藥物組合的差別主要在 PZA 的使用與否，因此在討論藥物的影響時，只選擇使用這兩組藥物組合的病人做比較，以期獨立出使用 PZA 對肝損傷發生的影響。

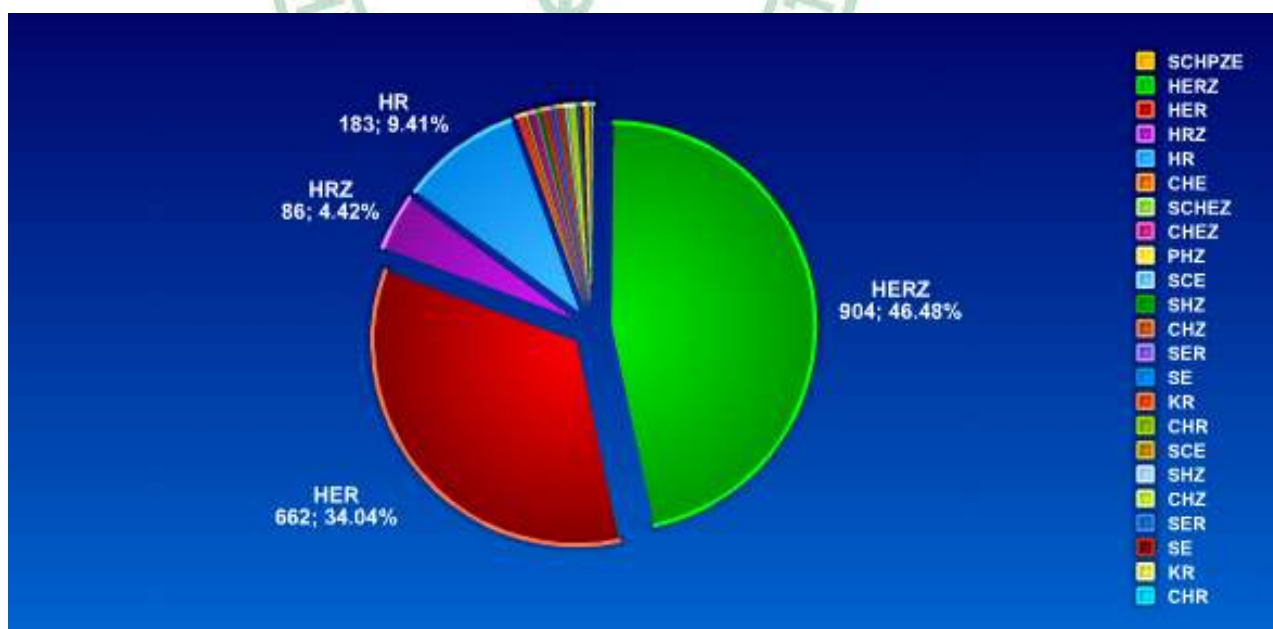


圖 7-1、所收入病患於治療期間所使用藥品組合之人次數分布圖

表 7-5. 所收入病患於治療期間所使用藥物組合之人次數

	SCHPZE	HERZ	HER	HRZ	HR	CHE	SCHEZ	CHEZ
總用藥人次數	3	904	662	86	183	13	4	11
第一週用藥人次數	0	227	9	0	0	0	0	0
1M 用藥人次數	0	214	8	6	1	0	0	0
2M 用藥人次數	0	177	24	13	2	0	0	1
3M 用藥人次數	0	115	71	12	9	0	0	1
4M 用藥人次數	0	62	94	15	24	0	0	1
5M 用藥人次數	1	33	102	16	32	0	0	1
6M 用藥人次數	1	26	102	8	39	2	0	1
7M 用藥人次數	1	17	84	6	27	2	0	1
8M 用藥人次數	0	10	55	6	14	2	1	0

	PHZ	SCE	SHZ	CHZ	SER	SE	KR	CHR
總用藥人次數	1	2	4	12	5	5	8	3
第一週用藥人次數	0	0	0	0	0	0	0	0
1M 用藥人次數	0	0	0	0	0	0	0	0
2M 用藥人次數	0	0	0	0	0	0	0	0
3M 用藥人次數	0	0	1	0	1	0	1	0
4M 用藥人次數	0	0	1	0	1	0	1	0
5M 用藥人次數	1	2	1	0	0	1	1	0
6M 用藥人次數	0	0	1	0	0	1	1	1
7M 用藥人次數	0	0	0	1	0	2	1	1
8M 用藥人次數	0	0	0	1	0	0	0	1

S : Streptomycin、C : Cravit、H : Isoniazide、P : P-aminosalicylic Acid、Z : Pyrazinamide
 E : Ethambutol、R : Rifampicin、K : Kanamycin
 M:month

表 7-6 比較男女患者在服藥治療期間各項生化檢驗值的變化，在初始值中，男性之 GPT 血中濃度顯著高於女性的(mean±SD：21.3±9.70 對 16.9±5.51) (p value=0.0003)。同樣地，男性 creatinine 值和 uric acid 值分別顯著高於女性(mean±SD：0.98±0.21 對 0.81±0.28)和(mean±SD：6.18±1.73 對 5.52±1.70)。男性 RBC 值以及 hemoglobin 值也分別顯著高於女性(mean±SD：4.66±0.66 對 4.42±0.47)、(mean±SD：13.9±1.62 對 12.6±1.46)，以上生化檢驗初始值均在正常值範圍內。

在第 5~8 週時，男性的 GOT 值顯著高於女性的(mean±SD：33.8±32.0 對 23.2±17.2) (p value=0.013)，此生化值也在正常範圍之內。

將表 7-6 之結果,依各項生化檢驗值與服藥期間作圖分析之，由圖 7-2 觀察到在服藥期間 GOT 血中濃度平均值，在服藥前三個月不管在男性或女性中均有逐漸上升的趨勢且在第三個月中出現最高值。同樣地，GPT 血中平均濃度也是在服藥後第三個月出現最高值，之後的幾個月有下降的趨勢(如圖 7-3)。Total Bilirubin 初始平均值最高,隨後平緩的下降(圖 7-4)。男性在服藥第一週時，血中 BUN 平均值顯著高於女性($p=0.005$)，之後服藥的幾個月其男女性別血中濃度均無明顯差異(圖 7-5)。圖 7-6 之男性血中 Creatinine 平均濃度有幾個月均顯著高於女性，不過在第八個月時女性高於男性，但不顯著。至於 Uric Acid(圖 7-7)以及 WBC(圖 7-8)的平均濃度隨服藥的月數緩慢的下降，而男性 RBC(圖 7-9)以及

Hemoglobin(圖 7-10)均顯著的高於女性，而 platelet 則性別無明顯的差異 (圖 7-11)。

表 7-6. 防癆協會病人於治療期間之各生化檢驗測值結果_性別分布(續)^a

	GOT(U/L)			GPT(U/L)			T_BIL(mg/dl)		
	男性	女性	<i>p</i> value	男性	女性	<i>p</i> value	男性	女性	<i>p</i> value
正常值	<45.0			<35.0			0.2-1.3		
初始值	18.7±5.87 (n=97)	17.1±4.92 (n=75)	0.058	21.3±9.70 (n=97)	16.9±5.51 (n=75)	0.0003	0.64±0.56 (n=96)	0.59±0.39 (n=75)	0.479
第 1 週	24.3±19.4 (n=101)	22.6±21.6 (n=71)	0.598	24.8±11.0 (n=101)	21.7±19.1 (n=71)	0.299	0.41±0.37 (n=101)	0.36±0.23 (n=71)	0.262
第 2 - 4 週	27.3±14.1 (n=74)	24.1±22.4 (n=47)	0.390	34.1±21.7 (n=74)	29.3±35.1 (n=48)	0.393	0.39±0.26 (n=71)	0.3±10.18 (n=47)	0.029
第 5 - 8 週	33.8±32.0 (n=79)	23.2±17.2 (n=56)	0.013	46.7±63.0 (n=79)	29.9±34.8 (n=56)	0.050	0.36±0.23 (n=78)	0.29±0.16 (n=54)	0.054
第 9 - 12 週	41.7±66.7 (n=56)	34.8±49.7 (n=39)	0.584	65.0±134.2 (n=56)	46.2± 82.6 (n=39)	0.437	0.39±0.22 (n=54)	0.39± 0.25 (n=36)	0.94
第 13 -16 週	33.9±72.4 (n=69)	30.8±39.1 (n=51)	0.893	39.9±82.4 (n=69)	52.1±120.3 (n=51)	0.511	0.46±0.32 (n=65)	0.34±0.21 (n=50)	0.035
第 17-20 週	25.4±13.7 (n=44)	27.4±22.1 (n=30)	0.652	31.5±24.4 (n=44)	31.7±32.1 (n=31)	0.975	0.44±0.23 (n=44)	0.38±0.19 (n=29)	0.216
第 21- 24 週	27±22.4 (n=47)	21.6±14.4 (n=42)	0.166	34.3±30.7 (n=47)	23.9±22.6 (n=42)	0.065	0.51±0.42 (n=46)	0.41±0.31 (n=42)	0.215
第 25- 28 週	31.1±32.6 (n=30)	20.7±8.94 (n=17)	0.102	27.1±19.4 (n=30)	25.2±13.8 (n=17)	0.728	0.45±0.26 (n=28)	0.40±0.19 (n=17)	0.481
第 29- 32 週	23.2±18.0 (n=26)	18.1±4.61 (n=20)	0.174	35.4±46.1 (n=26)	17.5±3.62 (n=20)	0.059	0.45±0.26 (n=26)	0.45±0.33 (n=20)	1.000

a：平均值± 標準差 n：各檢驗生化值之病人數

表 7-6. 防癆協會病人於治療期間之各生化檢驗測值結果_性別分布(續)^a

	BUN(mg/dl)			Creatinine(mg/dl)			Uric Acid(mg/dl)		
	男性	女性	<i>p</i> value	男性	女性	<i>p</i> value	男性	女性	<i>p</i> value
正常值	9-20	7-17		0.8-1.5	0.7-1.2		3.5-8.5	2.5-7.5	
初始值	14.3±5.26 (n=97)	13.7±4.58 (n=75)	0.471	0.98±0.21 (n=97)	0.81±0.28 (n=75)	<.0001	6.18±1.73 (n=97)	5.52±1.70 (n=75)	0.012
第 1 週	17.8±6.71 (n=15)	11.6±3.13 (n=10)	0.005	1.08±0.31 (n=14)	0.75±0.07 (n=8)	0.002	9.56±2.83 (n=100)	8.09±2.35 (n=69)	0.001
第 2-4 週	12.7±3.04 (n=8)	13.1±3.78 (n=6)	0.953	0.87±0.07 (n=8)	0.82±0.14 (n=7)	0.511	9.94±2.62 (n=71)	7.76±2.39 (n=44)	<.0001
第 5-8 週	13.0±3.23 (n=50)	12.9±3.93 (n=36)	0.911	1.13±1.61 (n=51)	0.76±0.10 (n=39)	0.106	9.21±2.75 (n=74)	7.82±2.34 (n=55)	0.003
第 9-12 週	13.8±4.91 (n=42)	12.4±3.66 (n=25)	0.226	0.94±0.18 (n=42)	0.72±0.07 (n=25)	<.0001	8.25±3.19 (n=48)	7.08±2.30 (n=34)	0.070
第 13-16 週	13.9±4.58 (n=60)	12.6±4.11 (n=44)	0.163	0.91±0.14 (n=59)	0.75±0.09 (n=41)	<.0001	7.56± 2.72 (n=62)	6.31± 2.85 (n=43)	0.024
第 17-20 週	14.5±5.48 (n=37)	14.0±4.69 (n=23)	0.720	0.94±0.19 (n=41)	0.75±0.08 (n=24)	<.0001	6.76±2.47 (n=41)	5.60±2.22 (n=25)	0.060
第 21-24 週	16.7±18.1 (n=38)	12.9±3.78 (n=38)	0.207	1.37±1.54 (n=38)	0.77±0.11 (n=39)	0.115	6.89± 2.51 (n=38)	5.47±2.17 (n=38)	0.008
第 25-28 週	14.7±05.1 5 (n=22)	12.3±2.82 (n=14)	0.079	1.03±0.26 (n=22)	0.75±0.07 (n=14)	<.0001	6.91±3.10 (n=23)	5.63±2.33 (n=14)	0.200
第 29-32 週	14.7± 4.38 (n=24)	10.4±3.53 (n=19)	0.001	0.92±0.17 (n=24)	1.37±2.69 (n=19)	0.476	7.69±3.67 (n=24)	5.21±1.44 (n=19)	0.005

a: 平均值± 標準差 n: 各檢驗生化值之病人數

表 7-6. 防癆協會病人於治療期間之各生化檢驗測值結果_性別分布(續)^a

	WBC(10^3 /ul)			RBC(10^6 /ul)			Hb(g/dl)			Platelet(10^3 /ul)		
	男性	女性	P-值	男性	女性	P-值	男性	女性	P-值	男性	女性	P-值
正常值	3.99-10.39			4.0-4.5			12-16			120-400		
初始值	7.20±2.69 (n=100)	6.85± 2.51 (n=78)	0.382	4.66±0.66 (n=98)	4.42±0.47 (n=78)	0.005	13.9±1.62 (n=98)	12.6±1.46 (n=78)	<.0001	266.5±100.4 (n=99)	288.6±114.6 (n=78)	0.141
第 1 週	7.34±4.76 (n=11)	6.20±1.24 (n=3)	0.695	4.60± 0.71 (n=11)	4.41±0.42 (n=3)	0.685	13.1±1.92 (n=11)	11.9±3.07 (n=3)	0.405	284.6±143.7 (n=11)	294.3±154.7 (n=3)	0.981
第 2 - 4 週	6.28±2.34 (n=6)	5.27±3.49 (n=5)	0.712	4.45±0.47 (n=6)	4.19± 0.65 (n=5)	0.303	14.1±1.14 (n=6)	11.9±1.78 (n=5)	0.031	243.5±84.0 (n=6)	243.8±83.5 (n=5)	0.943
第 5 - 8 週	5.76±2.29 (n=50)	4.77±1.22 (n=36)	0.010	4.71±0.51 (n=50)	4.42±0.46 (n=36)	0.011	14.0±1.61 (n=49)	12.2±1.73 (n=36)	<.0001	218.8± 65.2 (n=50)	219.2±72.1 (n=36)	0.974
第 9 - 12 週	5.12±1.10 (n=41)	4.40±1.56 (n=29)	0.036	4.71±0.61 (n=41)	4.30±0.49 (n=29)	0.004	13.9±1.48 (n=41)	12.6±1.48 (n=29)	0.0003	214.0±65.4 (n=40)	210.6±85.9 (n=29)	0.853
第 13- 16 週	5.44±1.48 (n=57)	4.83±1.66 (n=46)	0.051	4.82±0.55 (n=57)	4.35±0.43 (n=46)	<.0001	14.6±1.32 (n=57)	12.5±1.36 (n=46)	<.0001	210.3±66.9 (n=57)	227.6±71.2 (n=46)	0.205
第 17- 20 週	4.86±1.29 (n=38)	4.16±1.35 (n=25)	0.041	4.58±0.63 (n=38)	4.27±0.51 (n=25)	0.041	13.9±1.37 (n=38)	12.3±1.20 (n=25)	<.0001	218.1±55.8 (n=38)	218.6±53.3 (n=25)	0.968
第 21- 24 週	5.48±1.62 (n=47)	4.68±1.26 (n=41)	0.006	4.81±0.54 (n=47)	4.36±0.41 (n=40)	<.0001	14.8±1.17 (n=47)	12.6±1.68 (n=40)	<.0001	208.9±56 (n=46)	221.1±55.4 (n=41)	0.296
第 25- 28 週	5.44±1.86 (n=28)	4.61±1.17 (n=17)	0.093	4.62±0.53 (n=28)	4.32±0.50 (n=17)	0.006	14.1±1.76 (n=28)	12.6±1.77 (n=17)	0.004	203.3±64.9 (n=28)	215.3±35.5 (n=17)	0.386
第 29- 32 週	5.19±1.39 (n=29)	4.53±1.36 (n=19)	0.109	4.80±0.57 (n=29)	4.27±0.42 (n=19)	0.001	14.6±1.36 (n=29)	12.9±1.52 (n=19)	0.0003	215.6±58.5 (n=29)	213.4±58.1 (n=19)	0.899

a: 平均值± 標準差 n: 各檢驗生化值之病人數

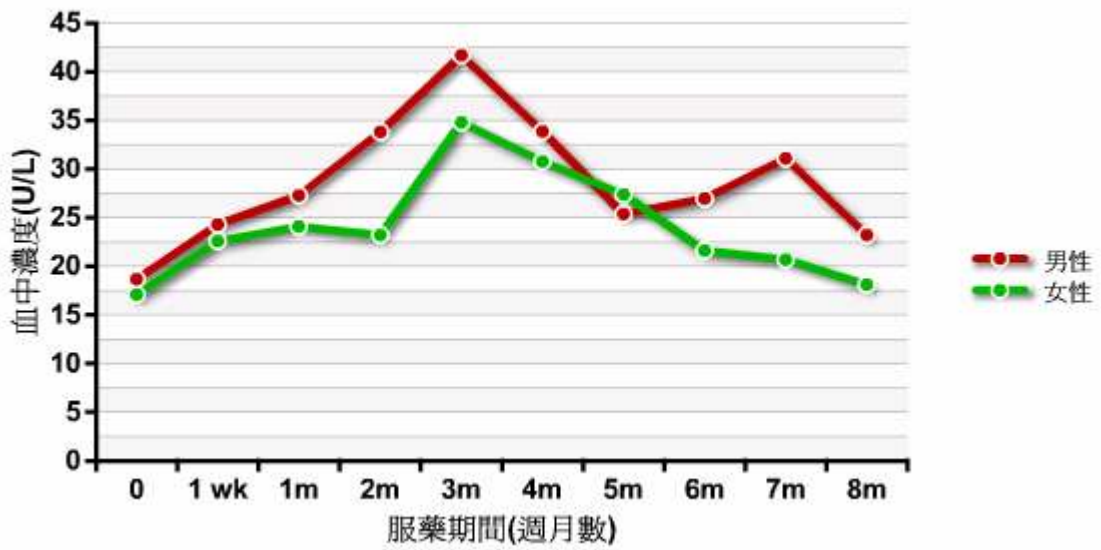


圖 7-2、GOT 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

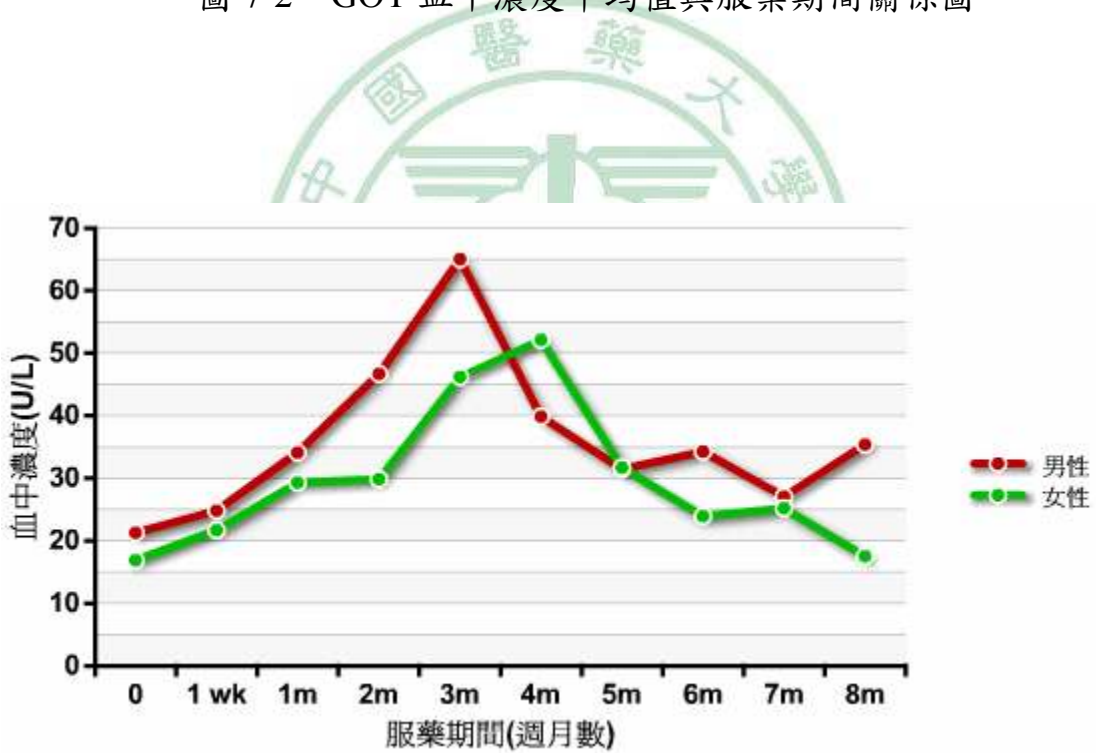


圖 7-3、GPT 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

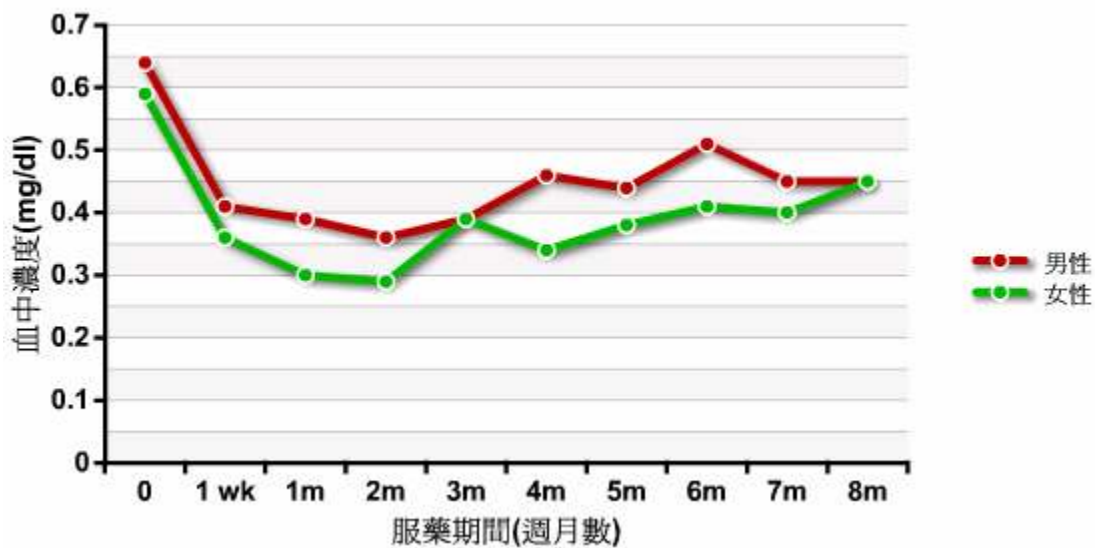


圖 7-4、Total Bilirubin 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

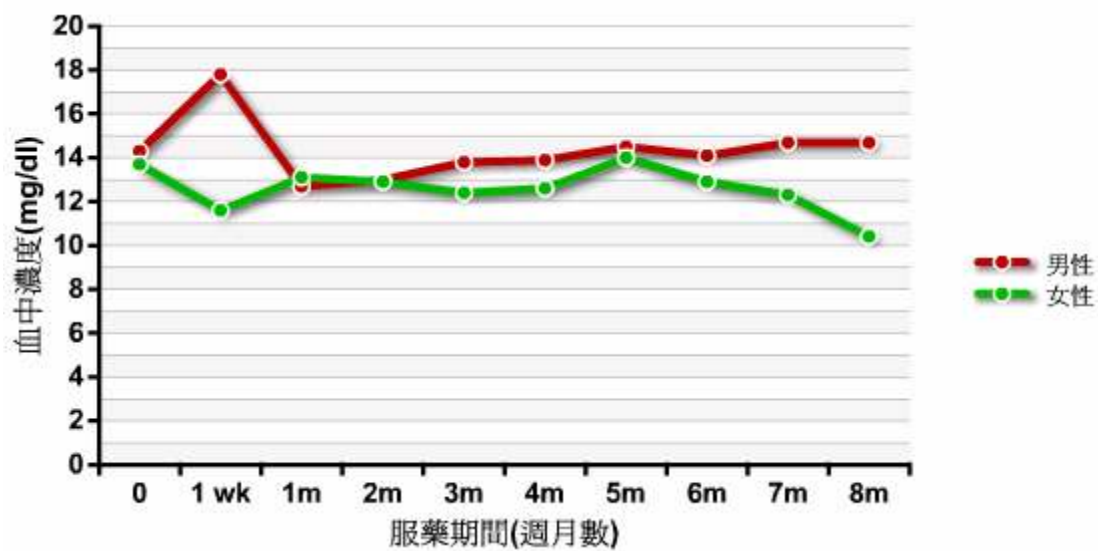


圖 7-5、BUN 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

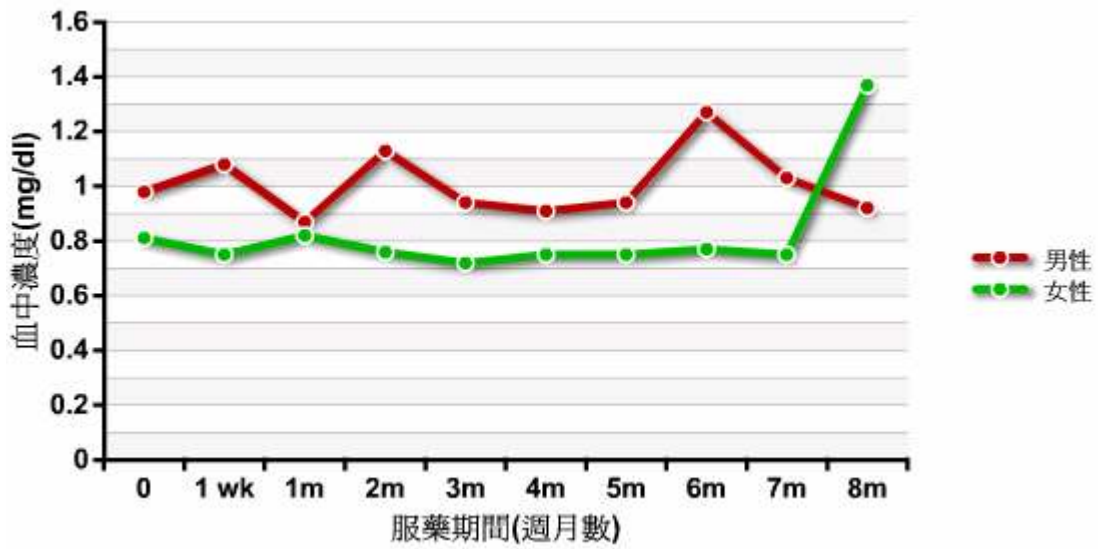


圖 7-6、Creatinine 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

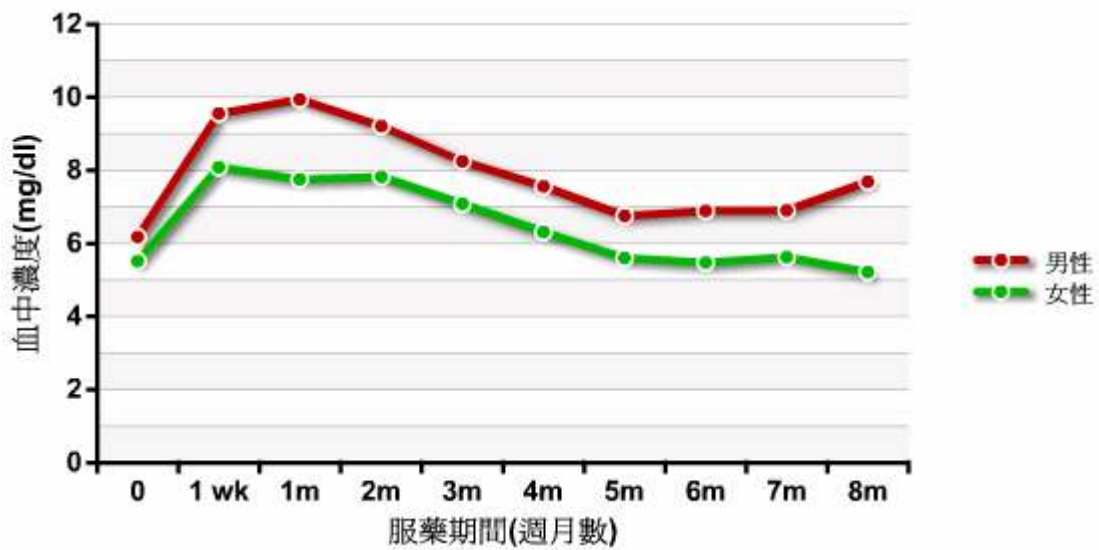


圖 7-7、Uric Acid 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

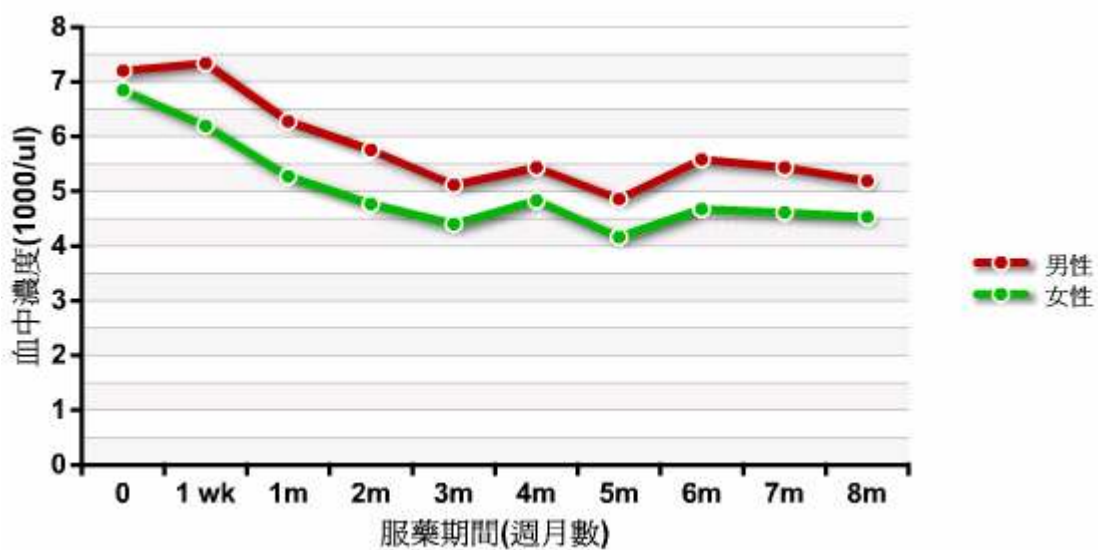


圖 7-8、WBC 血中濃平均値與服藥期間關係圖

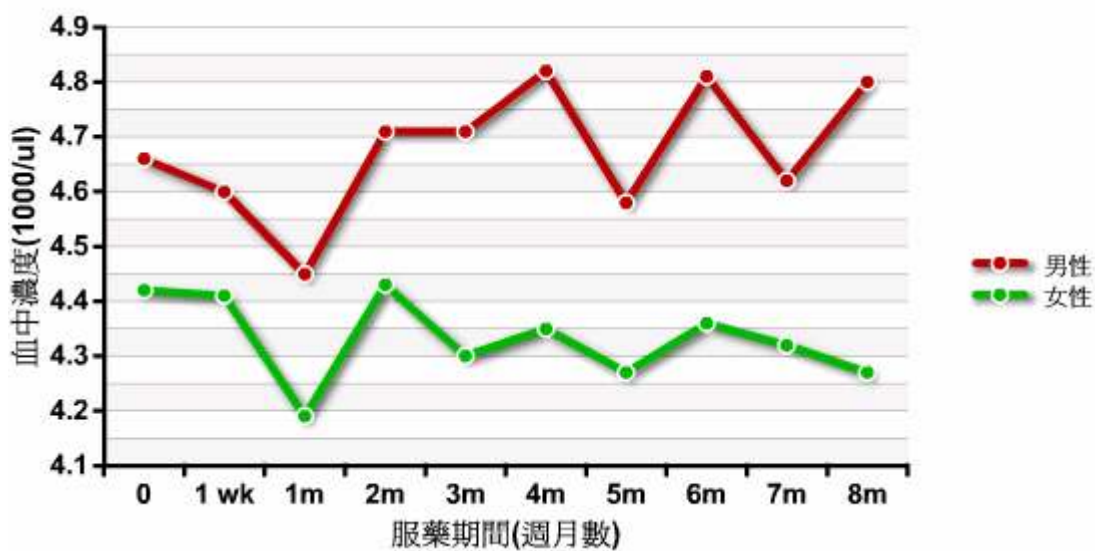


圖 7-9、RBC 血中濃度平均値與服藥期間關係圖

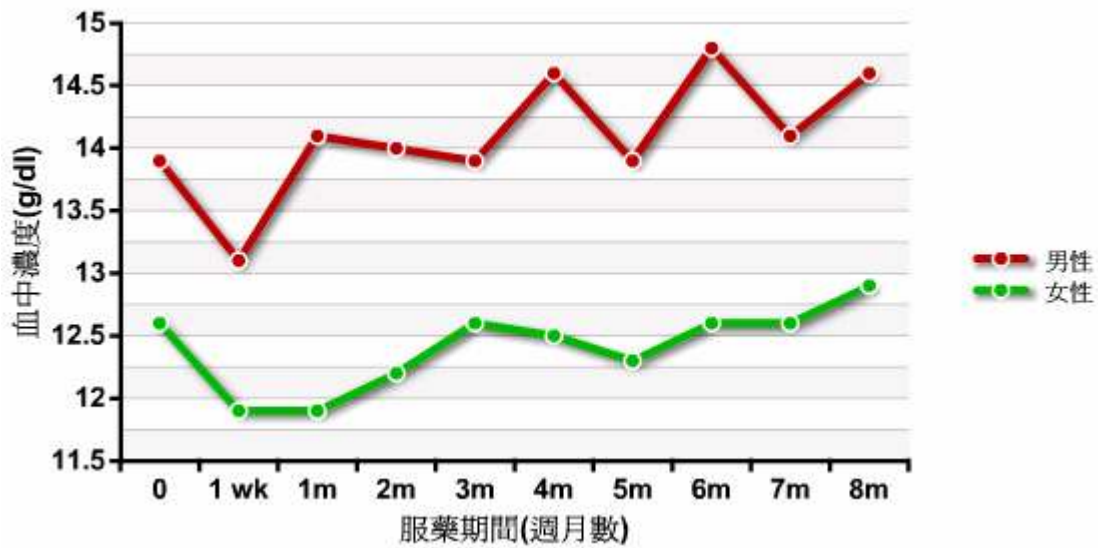


圖 7-10、Hemoglobin 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

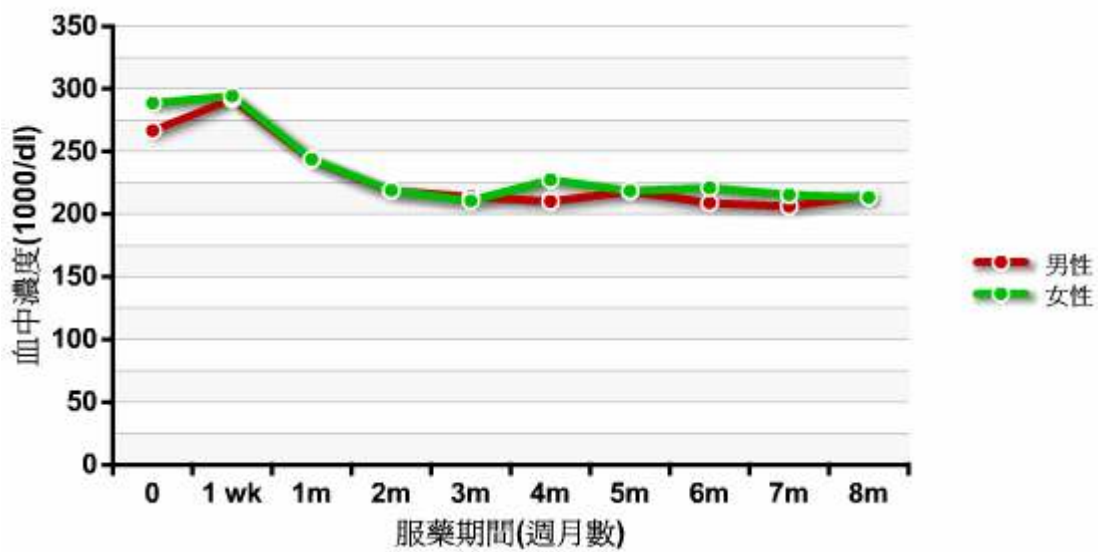


圖 7-11、Platelet 血中濃度平均值與服藥期間關係圖

二、使用抗結核藥物發生肝損傷相關危險因子分析

本研究在探討抗結核藥物發生肝損傷相關危險因子分析時，將所使用處方的時間超過全部治療時間的四分之三以上者，為該病人所使用藥物組合。

依據所觀察病人在使用抗結核藥物期間是否發生肝損傷，本研究另分析 GPT 大於兩倍初始值並根據 Nations 等人¹⁹對於肝損傷的定義為 GPT 大於兩倍正常值將病人區分為發生肝損傷與未發生肝損傷兩組，列於表 7-7 與表 7-8，分別比較兩組病人之間的基本資料，以期找出影響肝損傷發生的危險因子。由表 7-7 的資料顯示，病人於接受藥物治療期間，GPT 測值隨即上升且大於 2 倍初始值，其兩組病人之間在年齡、BMI 以及治療前罹患的共病症等均沒有顯著差異。在性別中觀察到男性發生 GPT 大於 2 倍初始值人數(57 人，47.5%)顯著多於女性(29 人，31.2%)。在使用藥物劑量方面，兩組病人之第一線抗結核藥物以單位天數計算使用劑量，均在一般建議劑量範圍內(參考表 2-1)，但在發生 GPT 大於 2 倍初始值組所使用的 Isoniazid、Pyrazinamide 以及 Ethambutol 之劑量較高。在使用藥物組合方面，使用 HER 組合藥物在 GPT 大於 2 倍初始值病人群中只有 11 人(15.8%)，而 HERZ 組在 GPT 大於 2 倍初始值病人群有 64 人(68.1%)使用顯著多於 GPT 未大於 2 倍初始值病人群。

表 7-7. 防癆協會病人治療期間 GPT 大於 2 倍初始值的人口學特徵^a

基本資料	GPT 未大於 2 倍初始值 N=127	GPT 大於 2 倍初始值 N=86	p value*
平均年齡	47.5±17.5	45.9±15.8	0.487
性別 (男/女, 人)	63/64	57/29	0.016
BMI (kg/m ²)	20.6±3.02 (n=117)	20.9±2.5 (n=81)	0.440
肝功能初始值異常 ^b (人)	11	4	0.250
共病症(治療前)			
糖尿病 (n,%)	16 (45.7)	19 (54.3)	0.086
高血壓 (n,%)	35 (61.4)	22 (38.6)	0.931
癌症 (n,%)	4 (80.0)	1 (20.0)	0.650
藥物敏感 (n,%)	26 (59.1)	18 (40.9)	0.967
慢性肝臟疾病 (n,%)	4 (50.0)	4 (50.0)	0.720
抽菸 (n,%)	43 (51.8)	40 (48.2)	0.069
使用藥物劑量之平均值(mg/day)			
Isoniazid	313.4±79.8 (n=124)	360.0±92.9 (n=85)	0.0002
Rifampin	570.5±155.4 (n=124)	557.6±149.3 (n=85)	0.551
Pyrazinamide	370.9±583.0 (n=124)	1014.7±530.8 (n=85)	<.0001
Ethambutol	632.5±323.2 (n=123)	715.2±237.8 (n=85)	0.035
使用藥物組合			
HER, 人(%)	60 (84.5)	11 (15.8)	<.0001
HERZ, 人(%)	30 (31.9)	64 (68.1)	<.0001
HRZ, 人(%)	4 (50.0)	4 (50.0)	0.717
HR, 人(%)	20 (90.9)	2 (9.1)	0.001

a：服用藥物後隨即 GPT 值大於 2 倍初始值

b：治療前肝功能指數大於正常值(GOT>45.0 或 GPT>35.0)

* independent-sample t test、chi-square test、Fisher's exact test

H:Isoniazid; E:Ethambutol; R:Rifampin; Z:Pyrazinamide.

表 7-8 中肝損傷的發生率為 17.7%(42 人)，男性佔 20.4%，女性佔 14.0%。治療期間發生肝損傷與未發生肝損傷病人群中年齡、性別無顯著差異，而 BMI 值中在發生肝損傷病人群顯著高於未發生肝損傷病人群。在治療前罹患共病症方面，發生肝損傷病人群中有較多人罹患慢性肝臟疾病人數(8 人，66.7%)，其餘共病症均無顯著差異。使用藥物劑量方面，第一線藥物劑量的使用上只有 Isoniazid 有顯著差異，發生肝損傷病人群中使用的劑量高於未發生肝損傷病人群。而在使用藥物組合中顯示使用 HER 與 HERZ 組合藥物於這兩組病人群中有顯著不同。



表 7-8. 防癆協會病人治療期間 GPT 立即異常^a的人口學特徵

基本資料	未發生肝損傷 N=195	發生肝損傷 N=42	<i>p</i> value*
平均年齡	47.3±17.4	47.7±15.1	0.877
性別 (男/女, 人)	109/86	28/14	0.190
BMI (kg/m ²)	20.7±3.0 (n=180)	21.7±3.3 (n=40)	0.042
肝功能初始值異常 ^b (人)	10	5	0.152
共病症(治療前)			
糖尿病 (n,%)	30 (75.0)	10 (25.0)	0.224
藥物敏感 (n,%)	36 (78.3)	10 (21.7)	0.475
抽菸 (n,%)	73 (80.2)	18 (19.8)	0.488
癌症 (n,%)	6 (85.7)	1 (14.3)	0.786
慢性肝臟疾病 (n,%)	4 (33.3)	8 (66.7)	<.0001
高血壓 (n,%)	50 (80.7)	12 (19.4)	0.756
使用藥物劑量之平均值(mg/day)			
Isoniazid	309.1±85.9 (n=190)	373.6±108.0 (n=41)	0.0007
Rifampin	563.1±175.0 (n=190)	564.1±180.9 (n=41)	0.971
Pyrazinamide	338.1±565.0 (n=190)	1140.2±464.5 (n=41)	<.0001
Ethambutol	611.6±335.9 (n=189)	697.5±265.0 (n=41)	0.125
使用藥物組合			
HER, 人(%)	97 (98.9)	1 (1.1)	<.0001
HERZ, 人(%)	37 (52.1)	34 (47.9)	<.0001
HRZ, 人(%)	8 (72.7)	3 (27.3)	0.416
HR, 人(%)	32 (97.0)	1 (3.0)	0.013

a : GPT 值大於 2 倍正常值(服用藥物後指數立即異常)

b : 治療前肝功能指數大於正常值(GOT>45.0 或 GPT>35.0)

* independent-sample t test、chi-square test、Fisher's exact test

H:Isoniazid; E:Ethambutol; R:Rifampin; Z:Pyrazinamide.

將發生肝損傷病人群與未發生肝損傷的病人群進一步探討可能的危險因子，以單變項邏輯斯回歸分析顯示於表 7-9，男性發生肝損傷的 crude OR 是女性的 1.57 倍 (95% CI=0.78~3.18)，年齡介於 35~64 的 crude OR 是小於 35 歲的 1.78 倍 (95% CI=0.89~3.60)，BMI 的數值大於 24 者發生肝損傷的 crude OR 為 2.04 倍 (95% CI=0.87~4.80)。患有慢性肝病的結核病人，在治療期間發生肝損傷的 crude OR 是無慢性肝病患者的 11 倍 (95% CI=3.14~38.7)，而有罹患其他疾病如高血壓與糖尿病產生肝損傷的 crude OR 分別為 1.01 倍 (95% CI=0.32~3.15) 與 1.67 倍 (95% CI=0.74~3.78)。有抽菸者為沒抽菸者發生肝損傷之 crude OR 為 1.28 倍 (95% CI=0.64~2.57)。沒有完成治療者產生肝損傷的 crude OR 為完成治療者的 1.23 倍 (95% CI=0.60~2.55)。

表 7-9. 防癆協會病人治療期間產生肝損傷之邏輯斯回歸分析

	肝損傷		Crude OR(95% CI) [¥]
	無(n=195)	有(n=42)	
性別			
女性	86 (86.0)	14 (14.0)	1.00
男性	109 (79.6)	28 (20.4)	1.57 (0.78-3.18)
年齡			
<35	55 (85.9)	9 (14.1)	1.00
35-64	103 (78.6)	28 (21.4)	1.78 (0.89-3.60)
>65	35 (87.5)	5 (12.5)	0.61 (0.23-1.68)
BMI			
<18.5	51 (86.4)	8 (13.6)	1.00
18.5~24	121 (82.9)	25 (17.1)	0.90 (0.46-1.78)
>24	23 (71.9)	9 (28.1)	2.04 (0.87-4.80)
慢性肝病			
無	182 (84.7)	33 (15.3)	1.00
有	4 (33.3)	8 (66.7)	11.0 (3.14-38.7) **
藥物敏感			
無	150 (82.9)	31 (17.1)	1.00
有	36 (78.3)	10 (21.7)	1.34 (0.60-2.99)
高血壓			
無	168 (82.4)	37 (17.6)	1.00
有	18 (80.7)	4 (19.3)	1.01 (0.32-3.15)
糖尿病			
無	156 (83.4)	31 (16.6)	1.00
有	30 (75.0)	10 (25.0)	1.67 (0.74-3.78)
抽菸狀態			
無	109 (83.9)	21 (16.2)	1.00
有	73 (80.2)	18 (19.8)	1.28 (0.64-2.57)
完成治療			
無	52 (80.0)	13 (20.0)	1.23 (0.60-2.55)
有	143 (83.1)	29 (16.9)	1.00

* p<0.05 ; ** p<0.001

[¥]logistic regression

肝損傷:GPT>2 倍正常值(服用藥物後指數立即異常)

進一步探討病患曾經服用的抗結核組合藥物產生肝損傷的發生率，所服用的組合性藥物則依當時所使用過的藥物而分析之(表 7-10)。使用 HERZ 的病患 219 人，使用 HER 的病患 131 人，GPT 初始值在各種組合性藥物中的分布並沒有差異，同樣地，病患於服藥期間所測得的 GPT 人次數的分布也沒有差異。服用 HERZ 有肝損傷的紀錄有 35 人，服用 HER 有肝損傷的紀錄有 10 人，使用這兩種組合藥物有肝損傷的紀錄是使用其他藥物組合的 2~8 倍。而使用 HRZ 與 HERZ 產生肝損傷發生率較高，分別為 1.79/100 人週，1.33/100 人週。Cox proportion model 分析各組合藥物以 HERZ 有 2.71 倍的相對危險性會產生肝損傷的情形(95% CI: 1.23-3.85, p value=0.008)，其餘組合性藥物皆為一倍以上的相對危險性產生肝損傷，但並不顯著。

表 7-10. 曾服用組合性藥物發生肝損傷之分析

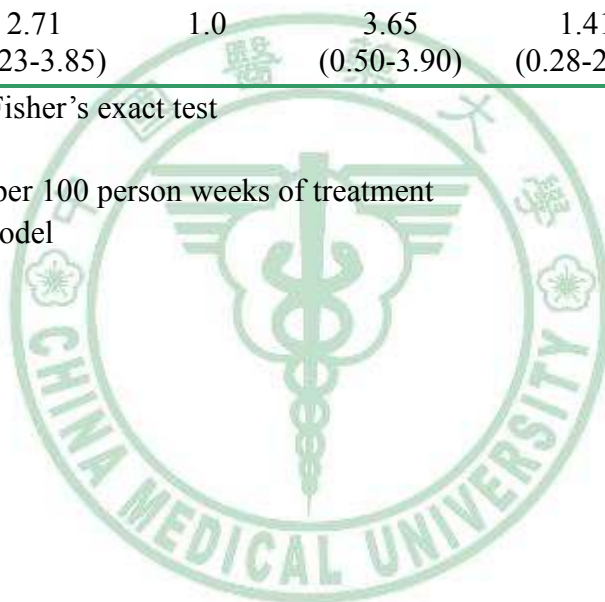
藥物組合 人數	HERZ N=219	HER N=131	HRZ N=24	HR N=45	others N=8	<i>p</i> value*
GPT baseline人數(%)						0.653
<35	184 (92.9)	104 (90.4)	22 (100.0)	39 (92.8)	6 (100.0)	
35-70	14 (7.1)	11 (9.6)	-	3 (7.2)	-	
>=70	-	-	-	-	-	
GPT人次數						0.269
<35	416 (77.4)	224 (79.1)	32 (80.0)	57 (80.2)	19 (65.5)	
35-70	73 (13.6)	38 (13.4)	2 (5.0)	8 (11.2)	8 (27.6)	
>=70	48 (8.9)	21 (7.4)	6 (15.0)	6 (8.4)	2 (6.9)	
case events[§]	35	10	4	3	1	
person-week	537	283	40	71	29	
Incidence[#]	2639	2046	224	431	185	
RR[¥]	1.33	0.49	1.79	0.69	0.54	
(95% CI)	2.71	1.0	3.65	1.41	1.10	
	(1.23-3.85)		(0.50-3.90)	(0.28-2.15)	(0.11-6.03)	

* chi-square test、Fisher's exact test

§ events: 人次數

incidence is case per 100 person weeks of treatment

¥ Cox proportion model



以 Cox multivariate proportional hazards model 分析有無使用 HERZ 組合藥物的病患發生肝損傷的情形顯示如圖 7-12，經校正了性別、年齡、高血壓、糖尿病、藥物敏感、慢性肝病、BMI、抽菸等變項，有服用 HERZ 組合性藥物的病人產生肝損傷的 Hazard ratio 為沒服用的 28.4 倍 (95% CI=10.8~74.7， p value < 0.0001)。

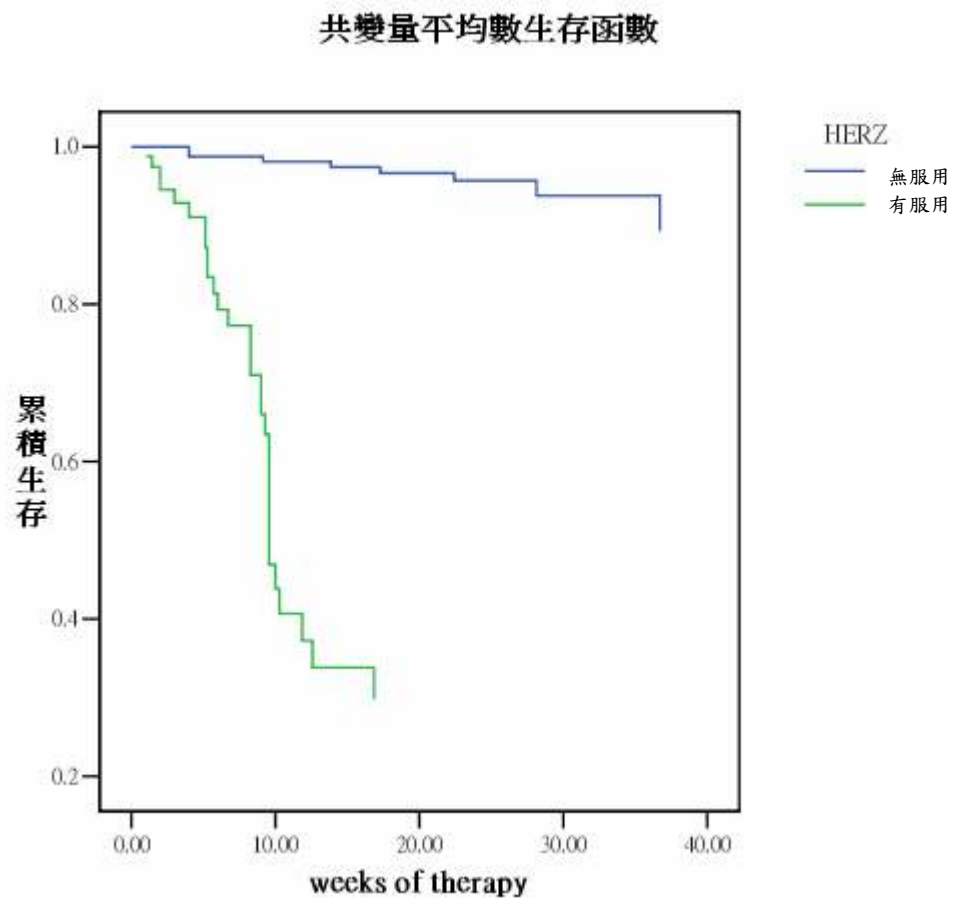


圖 7-12、結核病患服用 HERZ 期間產生肝損傷之情形

服用 HER 組合藥物發生的肝損傷與服用 HERZ 組合藥物之差在於 PZA，則本研究同樣地以 Cox multivariate proportional hazards model 分析有無使用 PZA 藥物的病患發生肝損傷的情形顯示如圖 7-13。校正了性別、年齡、高血壓、糖尿病、藥物敏感、慢性肝病、BMI、抽菸以及有服用 INH、EMB、RIF 等變項，有服用 PZA 藥物發生肝損傷的 Hazard ratio 是沒服用的 19.7 倍 (95% CI=6.6~58.2, p value < 0.0001)

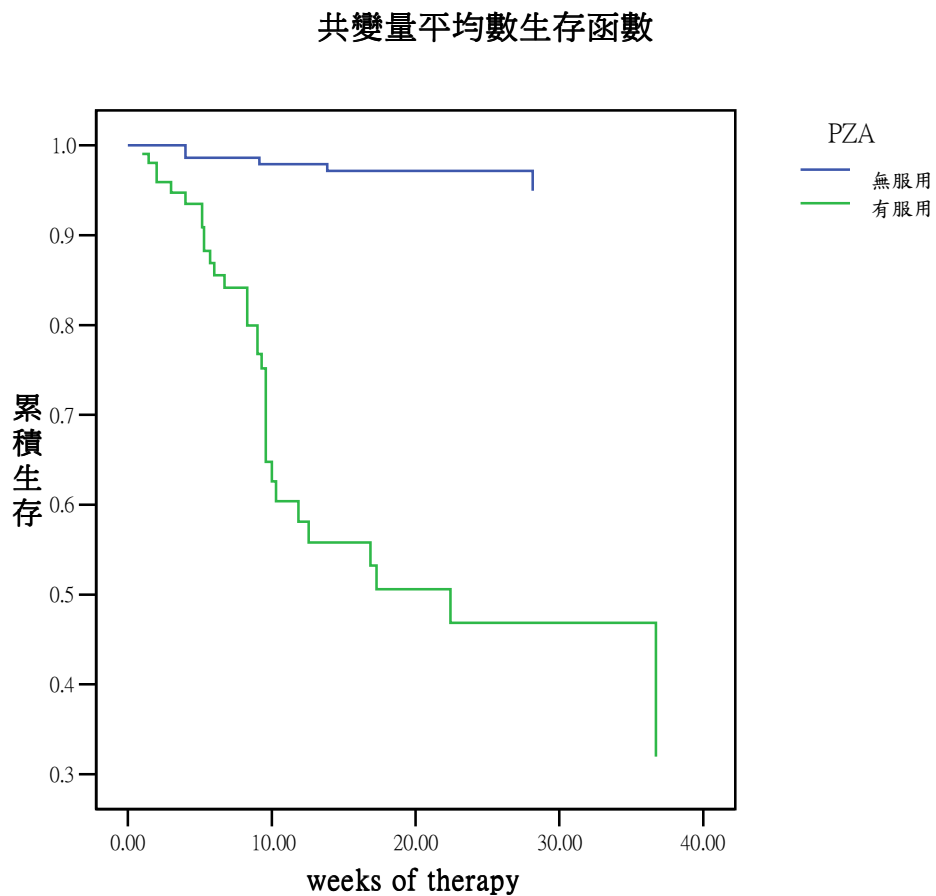


圖 7-13、結核病患服用 PZA 期間產生肝損傷之情形

三、肝損傷發現時間與各抗結核藥物相關性分析

為了解發生肝損傷病人服用抗結核藥物多久才會增加發生肝損傷的危險性，將 42 位發生肝損傷病人服藥期間所使用的各項抗結核藥物次數列於表 7-11，並繪圖於 7-13。並將服藥期間所檢測的肝功能指數列於表 7-12。表 7-11 與表 7-12 的結果中顯示第一週至第 9 週的病人服用抗結核藥物組合人次數大多傾向於 HERZ 的組合，同樣地，在這期間所測得的平均肝功能指數也較高。第 10 週以後服用 HER 組合的人次數偏多，也可發現這期間的肝功能指數下降了不少。

表 7-11. 42 位肝損傷病人於治療期間所使用藥物組合之人次數

服藥週數	HERZ	HER	HR	ER	HRZ	SER	SCE	CE	SE
總用藥人次數	173	137	26	20	18	3	2	4	3
第 1 週	42	0	0	0	0	0	0	0	0
第 2~3 週	39	0	0	0	2	0	0	0	0
第 4~6 週	33	2	0	3	2	0	0	0	0
第 7~9 週	23	15	0	3	1	0	0	0	0
第 10~12 週	11	17	3	2	2	0	0	0	0
第 13~15 週	5	13	4	4	6	0	2	0	1
第 16~18 週	4	15	9	5	1	0	0	1	1
第 19~21 週	1	18	5	2	2	0	0	1	1
第 22~24 週	1	14	2	1	1	0	0	1	0
第 25~27 週	1	11	2	0	1	1	0	1	0
第 28~30 週	1	9	0	0	0	1	0	0	0
第 31~33 週	1	7	0	0	0	1	0	0	0
第 34~37 週	1	6	0	0	0	0	0	0	0
第 38~40 週	1	5	0	0	0	0	0	0	0
第 41~43 週	1	3	0	0	0	0	0	0	0
第 44~46 週後	8	2	1	0	0	0	0	0	0

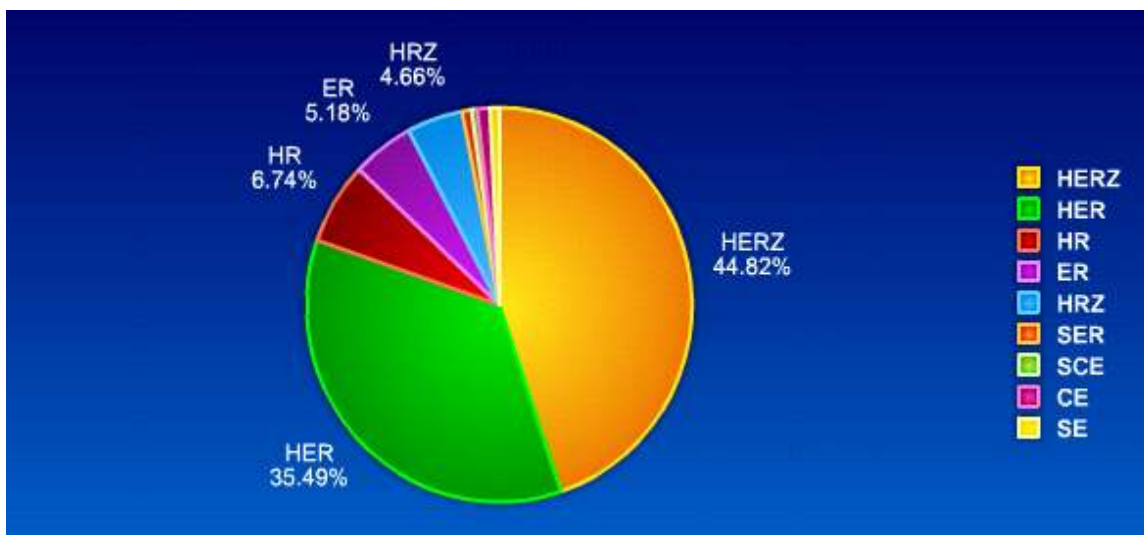


圖 7-13、42 位肝損傷病人於治療期間所使用藥物組合之人次數佔率

表 7-12. 42 位肝損傷病人服藥期間肝功能檢測值

	GOT	GPT	T-BIL
正常值			
初始值	18.9±5.7	22.2±9.61	0.62±0.43
服藥週數			
第 1 週	35.8±37.6 (n=32)	36.0±31.8 (n=32)	0.47±0.45 (n=32)
第 2~3 週	41.2±30.6 (n=28)	58.8±45.2 (n=28)	0.41±0.29 (n=26)
第 4~6 週	61.6±47.2 (n=27)	102.1±97.2 (n=27)	0.34±0.26 (n=27)
第 7~9 週	76.4±92.8 (n=33)	135.5±178.2 (n=33)	0.45±0.27 (n=29)
第 10~12 週	72.8±108.3 (n=33)	121.7±174.0 (n=33)	0.46±0.35 (n=30)
第 13~15 週	38.2±24.5 (n=20)	58.1±40.7 (n=20)	0.51±0.25 (n=19)
第 16~18 週	49.6±79.1 (n=27)	64.3±89.7 (n=27)	0.77±0.92 (n=26)
第 19~21 週	37.8±35.1 (n=16)	45.4±33.0 (n=16)	0.46±0.30 (n=14)
第 22~24 週	29.9±25.5 (n=12)	51.1±66.1 (n=12)	0.40±0.21 (n=12)
第 25~27 週	27.7±11.3 (n=8)	43.5±33.2 (n=8)	0.35±0.11 (n=7)

而肝損傷發現時間定義為病人開始使用抗結核藥物後，至發現肝功能指數發生變化所經過的時間，將統計結果列於圖 7-14 中，圖中顯示用藥後第 1~2 月期間開始發生肝損傷的人數比較多，這段期間服用藥物大多都是 HERZ 組合性藥物，之後的幾個月，經由醫師調整藥物後，發生肝損傷的人數大為減少。

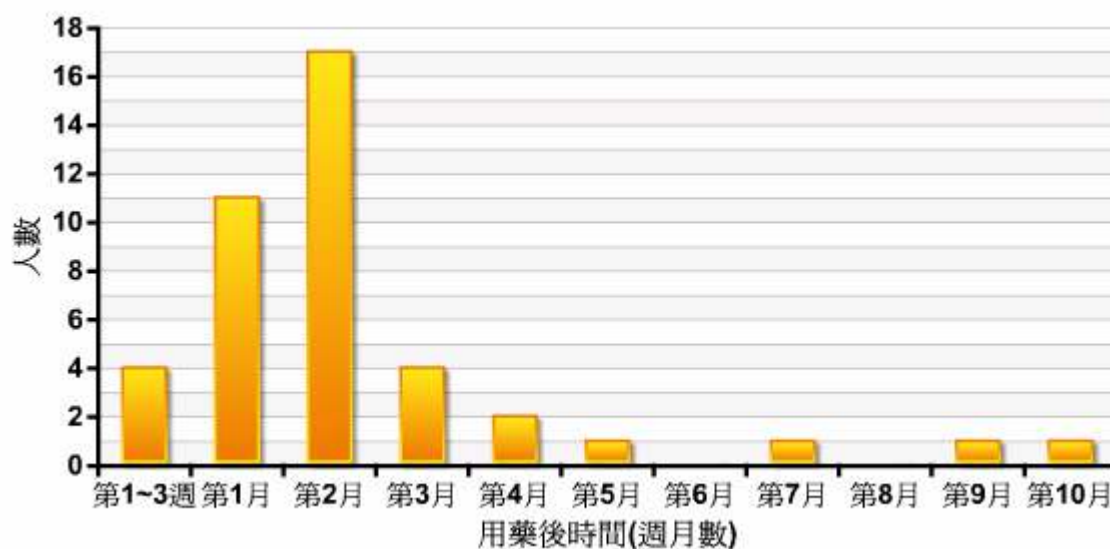


圖 7-14、使用不同藥物期間肝損傷發生人數與發現時間之關係圖

圖 7-15 顯示病人發生肝損傷後，醫師更改藥物後，肝損傷病人肝功能指數變化的情形。本研究肝指數有變化的定義為服用另一藥物之後之肝指數與原先肝指數的測值差距為 10 以上即為之。絕大部分病人初期發生肝損傷時所服用的組合藥物為 HERZ，不同的醫師改用不同的藥物，其中以 HER 組合性藥物居多，且服用期間肝指數再正常值與異常值下降的次數較多。使用 HR 藥物無有效的改善肝功能，服用其他種類組合性藥物期間，肝功能指數有下降的趨勢。

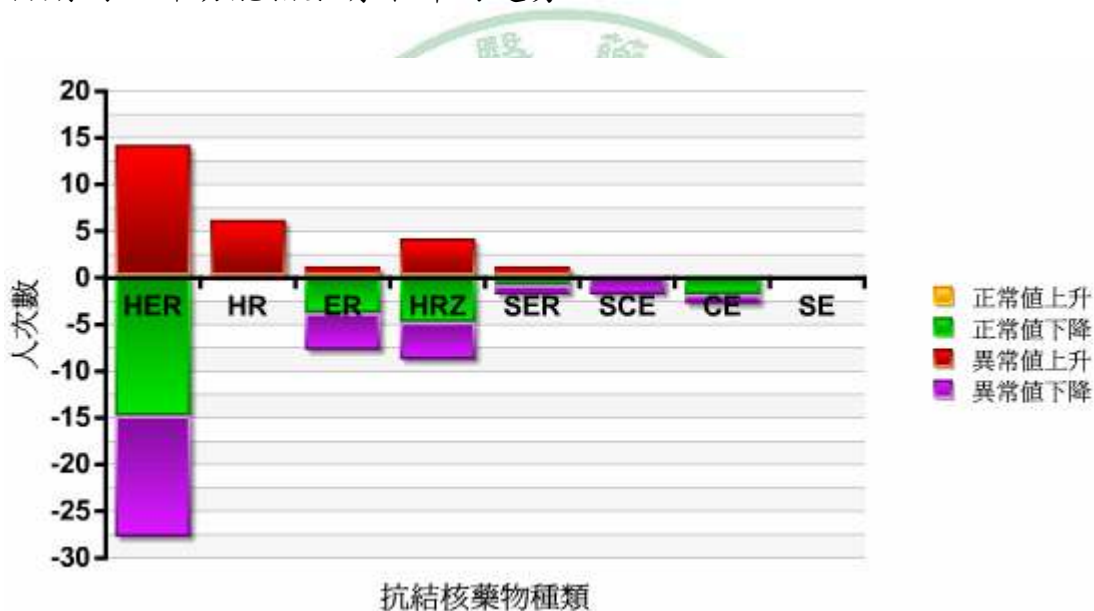


圖 7-15、肝損傷病人經藥物改變後肝功能指數變化情形

42 位病人於服藥期間產生肝損傷後，不同的醫師視病人情況而會有不同的處置方法，本研究將病人發生肝損傷之後，逐一列出醫師對於之後停藥所採取的措施以及肝功能指數恢復的情形(表 7-13)，有 32 位病人於治療期間，因肝損傷而醫師有採取停藥或更改藥物的措施，其中首先停用藥物以 PZA(37.5%)最多，其次是停用 INH+EMB+RIF+PZA(31.3%)組合藥物。停用該特定藥物之後，肝功能指數均有效恢復正常值，其他病人雖未達正常值，但其肝功能有明顯的改善。

table 7-13 病人產生肝損傷時,醫師採停藥措施以及停用藥物後病人肝功能恢復情況分析

停用部分藥物	病人數		停藥後肝功能指數恢復正常的人數(%)	
	32	%*	人數	%
首先停用 PZA	12	37.5	7	58.3
首先停用 INH+PZA	3	9.4	3	100
首先停用 EMB+PZA	1	3.1	1	100
首先停用 RIF+PZA	1	3.1	1	100
首先停用 RIF+EMB	1	3.1	1	100
首先停用 INH+EMB+RIF	3	9.4	2	66.7
首先停用 INH+RIF+PZA	1	3.1	0	0
首先停用 INH+EMB+RIF+PZA	10	31.3	6	60.0

* 占 32 位有改變藥物的百分比

第八章 討論(二)

納入分析的病人中，所服用藥物的組合以 HERZ 與 HER 的人數居多，前 3 至 4 個月以服用 HERZ 組合藥物為主，4 個月之後主要以服用 HER 組合藥物，在第 3 至第 4 個月期間，GOT 與 GPT 血中濃度不論性別，均達高峰值，可能的原因為服用 HERZ 組合藥物使肝功能指數上升，之後服用 HER 藥物肝指數隨之下降。此研究顯示肝損傷發生率為 17.7%，治療期間，所監測 GPT 值高達 2 倍初始值的男性人數(57 人，47.5%)多於女性(29 人，31.2%)，發生肝損傷(GPT 大於 2 倍正常值)的病患中，男性人數(28 人，20.4%)也多於女性(14 人，14.0%)，這與 Johansson 等人^{64,65}的研究一致。同樣地，在治療期間，GPT 值大於 2 倍初始值與發生肝損傷的病人，所使用的藥物平均劑量中的 INH 與 PZA 皆顯著高於未發生肝損傷的病人，肝損傷的病人中有 80.9%服用 HERZ 組合性藥物，有 7.1%服用 HRZ。雖然有研究發現併用 INH、RIF 及 PZA 組合的肝毒性發生率較使用 RIF 及 PZA 之組合時為高，但多數研究之結果均未達顯著差異^{67,68}。

男性、BMI>24、年齡介於 35~64 歲以及患有高血壓或糖尿病的患者中發生肝損傷的 Crude OR 約 1~2 倍，但不顯著，而患有慢性肝臟疾病發生肝損傷的危險是 11.0 倍(95% CI=3.14-38.7)與 Kopanoff 和 Small 等人^{54,55,57,58}的研究一致。

由於使用 HER 組發生肝損傷的病人只有一位，所以無法進一步與 HERZ 比較，也無法獨立出 PZA 使用的有無是否會有肝損傷發生的危險。曾經服用組合性藥物種類而有肝損傷發生情況的病人分析中，使用 HERZ 組合的發生率為 1.33/人週，HRZ 為 1.79/人週，又以使用 HERZ 發生肝損傷的 RR 值為 2.71(95% CI=1.23-3.85)，而使用 HRZ 組合的 RR 值為 3.65 但不顯著。

發生肝損傷有 42 位病人，醫師對其有處理的病人共 32 人，其餘病人醫師採取繼續觀察的方式，大多數病人可自行恢復肝功能。而這 32 人係採取停用部分藥物或全部藥物來處理。大部分醫師面臨肝損傷病人以先停用 PZA 藥物為主，雖然之後肝功能恢復率只有 58.3%，是因有些病人仍在追蹤期間，尚無法得知最後情況。而停用其他藥物如：INH+PZA、RIF+PZA、EMB+PZA 或 RIF+EMB，肝功能指數恢復率高達 100%！

本研究有一個案，GOT 值：1260(U/L)，GPT 值：2802(U/L)，T-BIL：7.8(mg/dl)，所服用藥物為 HER，與前次時間相隔 30 天同樣也服用 HER 藥物，GOT 值：39(U/L)，GPT 值：76(U/L)，T-BIL 值：0.3(mg/dl)，另一項檢驗值 r-GT 為 150(U/L)，此反應體內血中酒精含量，這並不能確定但也間接說明了酒精為肝損傷的危險因子之一^{49,50}。

第九章 結論與建議

第一節 結論

結核病不但危害民眾健康及生命，耗損社會生產力，更嚴重影響國家競爭力及國際形象。台灣推展結核病防治工作已逾半世紀，在防疫人員長期的努力下，疫情雖已有很大的進展，但相較於先進國家，仍有差距，需加速改進，迎頭趕上。

台灣地區結核病發生率逐年的下降中，台灣地狹人稠，人口密集且流動性大，加以社會高度發展造成人際關係疏離、醫療資源普及造成個案就醫自由，病人的發現及管理較農業社會困難許多。本研究健保歸人檔資料中結核病發生危險性有東部較西部高，南部較北部高的趨勢。近年來，台灣的結核病防治工作受到開放觀光、外勞引進、國際往來頻繁、愛滋病併發結核病例數急遽增加等因素影響，雖呈現下降的趨勢但發生率卻是歐美國家的2~5倍，政府應採取更積極主動的措施，以保障民眾的健康。

結核病藥物的使用，需要長時間的治療，未按時服用藥物或自行停藥將導致抗藥性發生的增加。服用抗結核藥物最常見的副作用即為肝毒性的產生，服用期間，定期的監測與追蹤病人肝功能是必要的，尤其針

對本身患有慢性肝病的患者，用藥方面需更為小心謹慎！許多文獻都曾提出單獨服用INH、RIF或PZA藥物，有肝毒性發生的危險，本研究病歷資料的醫師處方較傾向於4HERZ/2HER的治療方式，大部分有肝損傷的發生為前四個月，且是服用HERZ組合藥物的病人居多，符合相關文獻的結果。



第二節 研究限制

一、健保歸人世代資料

本研究健保歸人藥事檔只包含 1997~2002 年份的資料，而漏失了 1996 與 2003 年結核病患用藥的情形。結核病患者於 1997~2002 年服用藥物情形中有 806 人(59.5%)無接受藥物治療的紀錄，而無法真正得知病患罹患非酒精性、非病毒性肝炎之相關性原因。

關於抗結核藥物的使用，只能單就罹患結核病時曾經服用的抗結核藥物去分析，而無法得知在治療期間，同一時期服用哪些組合性藥物。根據 1997~2002 年的資料顯示有 1355 結核病患者，其中沒有使用抗結核藥物紀錄的有 806 人，佔了 59.4%，是否與衛教或政府的防制措施未積極的督導有關，或許是這些沒有用藥紀錄的病人轉去別間小診所就醫，使得歸人檔沒辦法追蹤得到。本研究的健保歸人世代資料中只能呈現出診斷為結核病之後，期間所服用抗結核藥物與發生非酒精性肝病的相對關係，並不能完全的顯示出是否因服用抗結核藥物後導致非酒精性肝病的發生。

二、病歷資料

由於文獻中各研究對肝毒性的定義不同，且可能使用不同的藥物組

合，在比較不同研究間的肝毒性發生率的結果時，不容易有客觀的結論。本研究的病歷資料主要的目的是在探討使用抗結核藥物的病人發生肝損傷的情形，因此，對使用抗結核藥物後，但未抽血監測肝功能指數的病人(47 人)，由於無法分析其用藥後肝功能是否有變化，所以不納入本研究資料的分析中，但此排除條件有可能使肝毒性發生率之不準確性增加。

本研究所使用的檢驗正常值是參照中華民國防癆協會醫檢科所提供之標準，本研究無法進一步的分析肝毒性的發生，因為所納入關於肝功能檢驗數據只包含了 GOT、GPT、T-Bil，並沒有 ALP、Albumin、C-Bil、Direct-Bil 等相關肝功能檢測值，只能單就根據 1989 年 Benichou 等 12 位專家學者²⁸ 提出藥物引起肝臟損傷(GPT 大於 2 倍正常值)定義之。在探討影響因子方面，曾患有慢性肝病者，是影響肝損傷發生的主要危險因子，且其導致肝損傷發生的風險甚高；性別、年齡等因子，或許是由於樣本數分布不均或受其他因子干擾，由本研究的分析結果得知，並不是重要的危險因子。而這 42 位發生肝損傷之病人中，在使用抗結核藥物期間，其肝損傷發生前曾併用其他可能的肝損傷的藥品無法得知，也沒有酒精相關的攝取值，若是有這方面資料，或許其可能為造成肝炎發生的原因之一。

由於醫師給藥的處方會依據病人臨床的表徵與檢驗的數據，而採用不同的藥物處置，使得藥物組合分析方面顯得複雜，無法突顯出對肝發

炎真正具有影響性的是哪些單一藥物或組合性藥物。因此，在結果與討論方面只能根據所收集到有限的數據做分析。

未來可以進一步的發展新的問卷，針對藥物使用方面，停用與變更了哪些藥物，停用的原因與變更的原因，是否還有使用其他對肝臟有傷害的藥物；檢驗值方面，除了檢測 GOT、GPT、T-Bil 外，應進一步的檢測 C-Bil、D-Bil、ALP、PT、APTT、Albumin 等與肝功能相關的檢測值，且在治療之前也應該檢驗是否有病毒性肝炎的發生；此外，飲酒的習慣、酒精的攝取量等等也是值得取得的資料。醫師觀察結核病患在治療期間，應嚴格的監測肝功能測值，絕大部分於停藥後肝功能有逐漸恢復的現象，但在考慮增進結核病治療的安全性與有效性上，於使用抗結核藥物前後監測病人的肝功能是有其必要性的。

參考文獻

1. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. morbidity and mortality of a worldwide epidemic.[see comment]. *JAMA*. 1995;273:220-226.
2. Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. WHO global surveillance and monitoring project.[see comment]. *Lancet*. 1997;350:624-629.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet*. 2003;362:887-899.
4. Potter B, Rindfleisch K, Kraus CK. Management of active tuberculosis. *Am Fam Physician*. 2005;72:2225-2232.
5. Robert MJ, Payam N, Philip C. Hopewell. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860-1866.
6. Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:189-194.
7. Sharma SK. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Infection, Genetics & Evolution*. 2004;4:167-170.
8. 行政院衛生署：衛生統計資訊網，2006。URE: <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>。
9. 陳豪勇鑑修：最新醫用微生物學，1999。
10. 台灣省慢性病防治局：肺結核病防治手冊，2003。
11. 行政院衛生署疾病管制局：結核病診治指引。2004。
12. 索任：在結核菌劇增之時代的結核病治療。慢性病防治通訊第 39&40 期，2006。URE: <http://203.65.72.43/tbcenter/increase.htm>。
13. Arango LA, Brewin AW, Murray JF. The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital. *AM Rev Respir Dis* 1978;108:805-12.

14. Barnes PF, Hajj H, Perston-Martin S, Cave MD, Jones BE, O'taya M, Pogoda J. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *JAMA* 1996;275:305-7.
15. Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Durges* 1999;58:633-61
16. Grzybowski S, Fishault H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:605-8.
17. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:393-6.
18. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:94-104.
19. Yeager HJ Jr, Lacy J, Smith LR, Lemarster CA. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:998-1004.
- 20 Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Robert GD. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983;18:384-8.
21. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the united states. *N Engl J Med*. 2001;345:189-199.
22. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3nd ed.2004.
23. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. american thoracic society and the centers for disease control and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1359-1374.
24. Blumberg HM. Burman WJ. Chaisson RE. Daley CL. Etkind SC. Friedman LN. Fujiwara P. Grzemska M. Hopewell PC. Iseman MD. Jasmer RM. Koppaka V. Menzies RI. O'Brien RJ. Reves RR. Reichman LB. Simone PM. Starke JR. Vernon AA. American Thoracic

- Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American thoracic Society/Centers for disease control and Prevention/Infectious diseases society of america: Treatment of tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167:603-662.
25. Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Epidemiology, prevention and treatment. *Br Med Bull*. 2005;73-74:17-24.
 26. Division of Tuberculosis Elimination. Surveillance reports: reported tuberculosis in the United States, 2000-2005. URL: http://www.cdc.gov/hchstp/tb/surv/surv_2000.
 27. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. see comment. *N Engl J Med*. 1995;333:1118-1127.
 28. Nations JA, Lazarus AA, Walsh TE. Drug-resistant tuberculosis. *Dis Mon*. 2006;52:435-440.
 29. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: A 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*. 2005;128:116-123.
 30. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA*. 1999;281:1014-1018.
 31. McNeill L, Allen M, Estrada C. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. *Chest*. 2003;123:102-106.
 32. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis Drug-Induced hepatitis. *HEPATOLOGY*. 2002;35:883-889.
 33. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY, Lee SD. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2003;37:924-930.
 34. Mitchell JR, Thorgeirsson UP, Black M, Timbrell J, Snodgrass W, Potter W. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: Possible relation to hydrazine metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18:70-79.
 35. Smith CA, Wadelius M, Gough AC, Harrison DJ, Wolf CR, Ranc A. A

simplified assay for the arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism validated by phenotyping with isoniazid. *J Med Genet.* 1997;34:758-760.

36. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Timbrell JA, Snodgrass WR, Potter WZ, Jollow HR, Keiser HR. Isoniazid liver injury: Clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1976;84:181-192.
37. 陳映蓉, 陳燕惠. 抗結核藥物之藥物不良反應通報現況. *藥物安全簡訊.* 2005;10:19-28.
38. Cascio A, Scarlata F, Giordano S, Antinori S, Colomba C, Titone L. Treatment of human brucellosis with rifampin plus minocycline. *J Chemother.* 2003;15:248-252.
39. Roy B, Chowdhury A, Kundu S, Santra A, Dey B, Chakraborty M, Majumder PP. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1033-1037.
40. Attri S, Rana SV, Vaiphei K, Sodhi CP, Katyal R, Goel RC, Nain CK, Singh K. Isoniazid and rifampicin-induced oxidative hepatic injury-protection by N-acetylcysteine. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19:517-522.
41. Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, Janssens JP. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005;26:462-464.
42. Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1264-1265.
43. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society. Update: fatal and severe liver injuries associated with Rifampin and Pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations: United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-735.
44. Singh J, Arora A, Garg PK, Thakur VS, Pande JN, Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: Role of predictive factors. *Postgrad Med J.* 1995;71:359-362.

45. McNab BD, Marciniuk DD, Alvi RA, Tan L, Hoepfner VH. Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in canadian plains aborigines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:989-993.
46. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis.see comment. *Chest.* 1991;99:465-471.
47. Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments:Rationale for monitoring liver status. *Drug Saf.* 1996;15:394-405.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Fetal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection- new york and georgia,2000. *MMWR.* 2001;50:289-291.
49. O'Brien RJ. Hepatotoxic reaction to antituberculous drugs: Adjustments to therapeutic regimen. *JAMA.* 1991;265:3323.
50. Schaberg T. The dark side of antituberculosis therapy: Adverse events involving liver function. *Eur Respir J.* 1995;8:1247-1249.
51. 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;167:1472-1477.
52. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in singapore. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:699-705.
53. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1074-1079.
54. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: An 11-year study. *Tubercle & Lung Disease.* 1996;77:335-340.
55. Kopanoff DE, Snider D, Caras G. Isoniazid related hepatitis:A U.S. public health service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1979;117:991-1001.

56. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9:2026-2030.
57. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991;324:289-294.
58. Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, Olibrice M, Medard F, Chirgwin KD, Mildvan D, Jones BE, Telzak EE, Klein O, Heifets L, Hafner R. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. terry beirn community programs for clinical research on AIDS (CPCRA) and the AIDS clinical trials group (ACTG). *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26:1148-1158.
59. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, Chan CY, Wang YJ, Huang YS, Tsai YT, Lee PY, Ting LP, Lo KJ. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. 1990;98:502-504.
60. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC, Tam CM, Leung CC, Lai CL. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000;31:201-206.
61. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2005;127:1304-1311.
62. Fernandez-Villar A, Sopena B, Vazquez R, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, Martínez-Vázquez C, Piñeiro L. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: The role of hepatitis C. *Clin Infect Dis*. 2003;36:293-298.
63. Corbett EL, Steketee RW, ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in africa. *Lancet*. 2002;359:2177-2187.
64. Johansson E. Gender and tuberculosis control: perspectives on health seeking behaviour among men and women in Vietnam. *Health Policy*, 2000;52:33-51.
65. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2003. Geneva, World Health Organization.

66. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization.
67. Corbett EL, Steketee RW, ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in africa. *Lancet*. 2002;359:2177-2187.
68. Fox W, Mitchison D. Tuberculosis chemotherapy, including directly observed therapy. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2000;271-321.
69. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf* 2001;24:483-90.



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($\times 10^3$)				
RBC($\times 10^6$)				
Hb				
Plat ($\times 10^3$)				
備註：				