

糖尿病在結核病防治上之重要性

◎李品慧／疾病管制署 防疫醫師

雖然多年來早已有有效的抗結核藥物，但是結核病仍然是全球最重要的傳染病防治課題之一，估計每年全球新發生的結核病仍高達 1000 萬且造成 130 萬的結核病死亡。過去在 90 年代，由於 HIV/AIDS 造成的流行疫情使得 18 個非洲國家明顯觀察到結核病疫情高達四倍的上升。



愛滋合併感染造成的結核病流行疫情雖然已反轉下降，但是同樣會造成免疫力下降的糖尿病，不僅僅是中高收入國家盛行的非傳染性疾病之一，同時在開發中國家也觀察到糖尿病盛行率的逐漸上升。

預估至 2035 年，全球可能有高達 5 億 9 千萬糖尿病個案。國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 估計在 2017 年全球約有 4 億 2 千萬左右的糖尿病患者，而其中 80% 集中在開發中國家，而這些國家往往也是結核病高負擔國家之一，特別是印度與中國。除此之外，可能高達 46% 的糖尿病患者並未被診斷。

因此在糖尿病盛行率上升的情形下，其儼然成為下一個可能造成結核病疫情不降反升的完美風暴。

因此，當世界衛生組織在 2015 年提出要在 2035 年消除結核的願景，對於

中高收入國家的結核病防治工作來說，集中資源在少數的優先族群，例如：糖尿病、經濟弱勢、來自結核病高負擔國家的移民等是結核病防治的重點對象，但是對於開發中國家來說，要进一步控制結核病也需要面對糖尿病共病的挑戰。

而在台灣，IDF 估計 2017 年的成年人口約有 10.9% 的糖尿病盛行率，現況已有超過 190 萬的糖尿病個案。此外一篇過去本土的研究也指出：無論是男性或女性，在 2008 年時估計台灣 60 歲以上族群的糖尿病盛行率均高達 20% 以上。

目前台灣的結核病病人以 65 歲以上的高齡族群佔一半以上，透過過去健保資料庫的研究也發現 22.6% 的結核病人有符合糖尿病之 ICD-9-CM 診斷。因此在本國來說糖尿病與結核病的共同照護仍是結核病控制計畫不能忽視的策略之一。



已有相當多的文獻指出糖尿病為已知的結核病風險因子之一，糖尿病患者者的免疫力在動物及人體的實驗也發現會降低 Th1 及 Th2 的免疫反應。

在 2008 年的一篇系統性回顧與統合分析研究中，研究者估計糖尿病患者發生結核病的風險約為非糖尿病者的 3.11 倍 (95% 信賴區間：2.27-4.26)。

近年來流行病學研究卻發現糖尿病發生結核病的風險大小低於過去估計的三倍風險。若針對 2008 年以後發表的文獻再進行統合分析，則估計糖尿病患者發生結核病的風險約為非糖尿病者的 2.03 倍 (95%CI: 1.62-2.55)。可能的原因包含：研究中仍有年齡層、BMI、和血糖控制情況等干擾因子，而使得不同研究的風險大小估計有所不同。

此外，在台灣以人群為基礎的世代研究也發現血糖控制是結核病發病相當重要的因素之一：糖尿病且血糖控制不佳發生結核病的風險是非糖尿病者的 2.21 倍 (95% CI: 1.63-2.99)；若為血糖控制佳族群，則發生結核病的風險與非糖尿病者並無統計顯著差異。

合併糖尿病的結核病人，其結核病的臨床表現相較於非糖尿病的病患，可能有較高的比例出現不典型的病灶，例如：以下葉的病灶為主；而就其疾病的嚴重程度來說，可能為開洞或廣泛性病灶的比例較高。

但在不同的研究裡並沒有一致的結論，不過當病人的免疫抑制情況越嚴重，則越有可能出現非典型的臨床表現。

此外，痰陽病人其痰陰轉的時間可能會比沒有糖尿病的病人更長，在 2011 年的系統性回顧則發現：合併糖尿病的結核病人相對於沒有糖尿病，有較高的風險發生結核病治療失敗 (1.69 倍, 95% CI, 1.36 to 2.12)，在調整年齡後也發現有較高的死亡風險 (4.95 倍, 95% CI, 2.69 to 9.10)，此外合併糖尿病的結核病在完成抗結核治療後，復發的風險也比非糖尿病患者高 (RR, 3.89; 95% CI, 2.43 to 6.23)。在台灣的研究發現糖尿病也是結核病復發的風險因子之一 (aOR =1.96, 95% CI: 1.22-3.15)。

目前對於合併糖尿病的結核病治療建議來說，世界衛生組織的抗結核藥物治療建議和對一般 TB 病人並無差異，但在美國 ATS/IDSA 則建議對於合併糖尿病的結核病人，當合併有開洞病灶，或治療二個月仍培養陽性，建議延長 continuation phase 治療為九個月，尚無定論的議題則包括：是否在抗結核藥物治療期間監測藥物濃度和調整劑量，或者一律延長治療時間等。

台灣目前對於合併糖尿病的結核病的治療建議為：針對結核病初次治療的病人如果在治療滿 2 個月時痰培養仍

然陽性，要特別加強查痰，密切注意是否已在治療中變成抗藥。

一旦發現病情改善不如預期的情形，除了排除抗藥、或服藥順從性不佳的問題外，可考慮延長 INH + RMP + PZA + EMB 2 個月 + INH + RMP + EMB 4 個月的建議處方 3 到 6 個月。

而治療免疫力不好（如糖尿病、腎功能不全、接受抑制免疫力藥物治療等等）、胸部 X 光病灶嚴重、或痰陰轉較慢的病人，主治醫師可依據病人的臨床狀況，考慮延長治療的時間。

除了上述指引的治療建議以外，合併糖尿病之結核病患者在治療期間需給予 pyridoxine (50 mg/day) 預防 INH 引起的周邊神經病變。

此外，糖尿病患者須注意依照腎功能 (Ccr<30) 調整 Pyrazinamide 和 Ethambutol 的給藥頻率，且在治療過程中應確定合併糖尿病的 TB 病人，對於 TB 的治療反應並進行監測，並確定病人可達“治癒”。由於 DM-TB 病人有較高的 TB 復發風險，完治後仍應衛教 TB 相關症狀 / 回診追蹤，且須強調在 TB 完治後，病人仍要注意血糖控制！

而就糖尿病和結核病共同照護的架構概念下，世衛也早已在 2009 年提出雙向的篩檢和照護概念，以期能早期發現糖尿病 / 結核病發病個案，提供適切照

護並且能以更有效率的方式利用醫療和公衛體系的資源雙向進行照護。

就個案發現的面向來看，世衛建議對於糖尿病在其結核病的背景盛行率達到 100/100,000 以上的環境或國家，應進行結核病的篩檢以主動發現結核病個案，也就是可利用糖尿病病人規則回診追蹤時，詢問病人是否出現兩週以上的慢性咳嗽；而當懷疑糖尿病病人可能為結核病的疑似個案時，應盡快轉介病人進行結核病的診斷與治療。

此外，糖尿病的門診或醫療照護機構，應有院內感染控制計畫，包含如何早期診斷結核病以及環境控制，以減少一旦出現傳染性病人所造成院內傳播的風險。目前在台灣 2018 年糖尿病臨床照護指引也重視此一概念：建議一線照護糖尿病的醫療人員注意當糖尿病病人咳嗽超過 2 週時，應轉診至胸腔科或感染科，進一步篩檢結核菌感染。

而在結核病治療期間的血糖監測該如何進行，世衛則建議結核病人在開始治療結核病時，應該要篩檢是否有糖尿病，並依據不同環境的糖尿病治療資源和指引，給予合併糖尿病的結核病患進行血糖和併發症之追蹤與照護。



目前在台灣，結核病診治指引第6版則建議：結核病人在開始抗結核藥物治療前應篩檢糖尿病，篩檢工具可使用飯前血糖或糖化血色素。

在結核病患合併糖尿病時的血糖監測，需要注意的是抗結核藥物 rifampin 因透過 CYP450 的代謝而常與降血糖藥物發生交互作用，使得降血糖藥物的藥物濃度下降（表一），特別是在使用 Sulfonylurea 或 TZD 類的藥物時而可能導致血糖控制不佳，而新一代的藥物如 DPP4 inhibitor GLP-1 receptor agonist 或 SGLT-2 inhibitor 與 rifampin 的藥物交互作用則較少。

在美國 Curry Center 以及澳洲協助大洋洲國家的照護指引則是建議：在開始抗結核藥物治療的初期（如：開始治療的四週），對於一開始血糖偏高的病人進行反覆的血糖檢測，會有助於確定糖尿病診斷，並及早開始控制血糖。

第一線照護結核病的機構和工作人員，需要有血糖機並且要熟悉如何使用。結核病治療期間可考慮前四週每週監測血糖，當血糖控制達穩定時則可減少監測頻率，但仍建議每月監測血糖。

結核病的個案管理人員需要進行個案的定期訪視，以及都治關懷員應協助病人自我監測血糖和衛教，包含：飲食控制，改變生活型態等措施。

合併治療可以確保包含結核病用

藥與降血糖藥物的服藥順從性，因此對於血糖控制不佳且順從性不佳的病人，可考慮由都治合併糖尿病和抗結核藥物給藥。此外也個案管理或關懷員可協助病人進行自我血糖監測 (self-monitoring of glucose control)，特別是使用胰島素控制血糖的病人，可以協助低血糖等副作用的觀察。

而當病人的長期血糖控制指標：HbA1c 尚未達到目標 (<7.5%) 時，應每三個月進行監測；若血糖控制穩定，則一年至少檢測兩次。而當血糖控制仍不佳時，則應轉介糖尿病照護尋求專業協助。

在台灣高齡化的社會環境下，糖尿病可說是結核病病人最重要的共病之一，因此如何在臨床和公衛以病人為中心的照護下，提升結核病個案的共病照護品質是進一步預防結核病復發及改善預後的重要措施；此外，藉由思考糖尿病發生結核病的發生率及糖尿病之盛行率，對於族群發生結核病的貢獻比例，若我們要進一步下降結核病的發生率，必須考慮在此族群進行主動發現或進一步的預防策略才能避免結核病發病而達到 2035 年消除結核的目標。



表一、降血糖藥物與 Rifampin 的藥物交互作用

BIGUANIDE	Metformin	None noted	No contraindications
SULFONYLUREA (SU)	Glimepiride	↓Glimepiride levels 30%	Consider glipizide as first choice of sulfonylurea
	Glipizide	↓Glipizide levels 22%	Increase monitoring
	Gliclazide	↓Gliclazide levels 70%	Consider dose adjustment of antidiabetic agents or alternative glucose control therapy
	Glibenclamide	↓Glibenclamide levels 39%	
Non-SU	Repaglinide	↓Repaglinide levels 31-57%	Increase monitoring
	Nateglinide	↓Nateglinide levels 24%	Consider dose adjustment of antidiabetic agents or alternative glucose control therapy.
TZD	Pioglitazone	↓Pioglitazone levels 54%	Increase monitoring
	Rosiglitazone	↓Rosiglitazone levels 54-65%	Consider dose adjustment of antidiabetic agents or alternative glucose control therapy.
alpha-GLUCOSIDASE INHIBITOR	Acarbose	None noted	
DPP4 inhibitor	Sitagliptin	May ↓sitagliptin levels	Increase monitoring; interaction may be minimal and require no adjustments
GLP-1 RECEPTOR AGONIST	Exenatide	None noted	
	Dapagliflozin	May ↓ 22% but no clinically meaningful effect on urinary glucose excretion	Interaction may be minimal
SGLT-2 inhibitor	Empagliflozin	NA	