

## 老人家 須要治療 潛伏結核感染嗎？

◎王振源／台大醫院內科主治醫師



由於預期壽命的延長和出生率的下降  
人口老齡化問題已成為全球重要的公共衛生問題，特別是已開發國家。

由慢性系統性共病、營養不良、以及年齡相關變化引起的細胞免疫功能障礙，使得老年人更容易受到感染而罹患疾病，例如結核病。儘管在 2015 年之前，終止並扭轉結核病發生率上升的千禧年發展目標（Millennium Development Goal）已經實現，結核病仍然是全球死亡的主要原因。在工業化社會，集中化的醫療安養照護趨勢，進一步使老年人有更高的風險暴露、感染結核菌，也因此，老年人成為結核菌的重要宿主。而在發展中國家，結核病繼續影響著所有民眾，包括老年人。這也說明了為什麼在世界衛生組織（World Health Organization）的報告中，全世界結核病的發生率隨著年齡而增高。

### ● 主要障礙：延遲診斷與治療

結核病的延遲診斷與治療是有效控制結核病的主要障礙。在老年人中，結核病的臨床症狀、影像學檢查結果往往變化莫測而且不典型，導致容易與其他老化相關的疾病不易區分，因此造成了診斷的困難與治療的延遲，進一步增加了結核病的死亡率。

此外，雖然標準的四合一抗結核藥物的治療效果很好，但長期治療的過程中，老人家發生嚴重藥物相關不良事件的風險也比年輕人高很多，例如嚴重的肝毒性。因此，老年患者的抗結核治療常常需要調整處方，甚至中斷治療。因此，年齡大大增加了結核病治療的困難度，導致死亡率提高、治療完成率降低。在過去的研究中，年齡 65 歲以上的結核病人，治療完成率大約在 71%~73% 當中。



可以預期的是，當個案的年齡大於 80 歲時，預後勢必更加的不好。

## ● 未來 20 年公共衛生目標

世界衛生組織已將終結結核病作為未來 20 年的公共衛生目標，期望能夠在 2025 年和 2035 年將結核病發病率分別降低到 2015 年的 50% 和 10%。為了達到這一目標，結核病疫情控制策略已經不僅止於治療活動性疾病，更進一步推廣到防止被感染者，也就是所謂的潛伏結核感染（latent tuberculosis infection）者，進展為活動性疾病。

由於可以提早發現高發病風險個案，長期以來，結核病接觸者調查（contact investigation）被認為是國家結核病計畫（National Tuberculosis Program）的重要方針。在結核病發病率高的中低收入國家，接觸者中活動性結核病和潛伏結核感染（LTBI）的比率可能分別高達 3.1% 和 51.5%。

## ● 重要的一環：結核病接觸者調查

結核病接觸者調查是臺灣結核病防疫政策中重要的一環，在國家預算和全民健康保險制度共同支持之下，近年來結核病接觸者調查完成率達到 95% 以上。在臺大醫療體系的一個本土研究中，由 2004 年到 2013 年臺灣結核病接觸者調查資料中找出了 328664 個結核病密切接觸者，其中年齡在 65 歲以上的有 31533 人，占有接觸者的 10.1%。所有的個案，追蹤時間的中位數為 916 天。

分析的結果顯示，後續結核病的發生率，以 65 歲以上的接觸者最高，接觸後的第一年發生率為每十萬人 633 個個案、第五年為每十萬人 403 個個案。多變數分析的結果顯示，相較於五歲以下的密切接觸者，65 歲以上的老年接觸者日後發生活動性結核病的風險比為 10.12（95% 信賴區間為 6.68 - 15.32）。

而早期按規的預防性治療，對於日後發生活動性結核病的保護力大約 90%。因此，雖然世界衛生組織建議在中低收入國家中年齡小於 5 歲的接觸者應進行活動性結核病篩檢，但這個本土的研究卻提醒我們去思考一個很重要的問題：會不會年齡較大的接觸者，特別是 65 歲以上，才是我們更需要去介入治療的結核病高發病風險族群。

## ● 潛伏結核感染治療的風險

不過，潛伏結核感染的治療，並不是完全沒有不良反應。在 1978 年發表的一篇包含 13838 人的美國研究（United States Public Health Service）中指出，使用傳統九個月的 isoniazid 進行潛伏結核感染治療時，總共有 8 個個案死於藥物肝毒性（死亡率為每十萬人 57.9 人），其中特別在 50~64 歲的個案發生肝毒性的機會最高，大約是 4%。

而在國內疾病管制署的科研計畫中（MOHW104-CDC-C-315-000203），年紀介於 60 至 69 歲的潛伏結核個案使用傳統九個月的 isoniazid 治療，發生肝毒性的機會也高達 4.3%。



## ● 不建議預防性治療：>35 歲以上

因此，美國胸腔醫學會（American Thoracic Society）、美國感染症醫學會（Infectious Diseases Society of America）、以及美國疾病管制局（Centers for Disease Control and Prevention）對潛伏結核感染治療的診治指引中明白指出，大於 35 歲以上的個案不建議進行預防性治療。

## ● 前瞻性的研究

不過在美國一個前瞻性的研究（Prevent TB Trial）中，納入了 8,053 個 12 歲以上的結核病接觸者進行隨機分組，實驗組接受短程處方（每週一次、每次服用 rifapentine 15 mg/kg 加上 isoniazid 15 mg/kg，共 12 次），而對照組接受傳統處方（每天一次、每次 isoniazid 5 mg/kg，共 270 天）。

結果發現，對於潛伏結核感染的療效兩組並沒有差別。而短程治療雖有較多的個案因為副作用中斷治療（4.9% vs. 3.7%， $p = 0.009$ ），但兩種處方的副作用不太相同，前者主要是全身性藥物反應（systemic drug reaction），而後者卻是肝毒性。短程治療發生嚴重不良反應（serious adverse event）的機會為 1.6%，傳統治療則為 2.9%，第三、四級肝毒性的機會則分別為 0.3% 與 2.0%。這樣的結果暗示著，或許因為嚴重的副作用變少了，接受預防性治療的年齡層可以往上提高，已幫助更多潛伏結核感染者預防結核病的發生。

不過，後續針對 Prevent TB Trial 更近一步的分析，同樣顯示年紀大於或等於 35 歲

的潛伏結核感染者，相較於年紀小於 35 歲的個案，產生全身性藥物反應的相對危險是 2.0 倍（95% 信賴區間 1.4 - 2.9）。

由於臺灣是世界上第一個在國家防疫政策上針對全年齡層的潛伏結核感染者投予短程治療以預防結核病的國家，相信在不久的將來，我們會有日益完整的藥物安全性報告，也就能夠根據這些數據進一步決定未來國家防疫政策何去何從。特別是針對 35 歲以上接受短程治療的個案，究竟不良反應的比率是否會明顯高於 35 歲以下的個案，甚至超出治療所提供的好處，是國人應該時時關心與反省的議題。

總而言之，截至目前為止的文獻資料顯示，相較於年輕人，老年人發生結核病的機率較高，加上一旦得到結核病，往往因診斷不易而導致治療延遲，造成較高的死亡率。而年紀大的潛伏結核感染者，日後發生活動性結核病的危險性也明顯增高。

因此，針對老年人進行潛伏結核感染，有其正面積極的意義。特別是如果產生藥物不良反應的風險能夠進一步降低，將會讓“潛伏結核全都治”防疫政策的成本效益更加提升。雖然目前我們還不知道老人家是否需要治療潛伏結核感染，期待不久的將來，我們能夠為國人提供最妥善、最佳風險評估的潛伏結核感染國家防治策略。