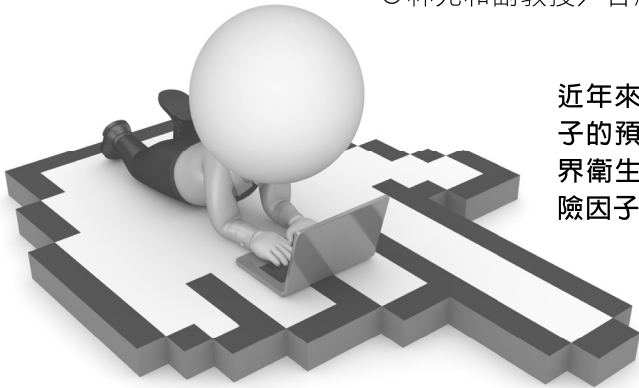


糖尿病與結核病的 雙重疾病負擔

◎林先和副教授／台灣大學流行病學與預防醫學研究所暨公共衛生學系



近年來結核病的防治，除了診斷與治療之外，關於危險因子的預防，以及其他共病的處理，也日漸受到重視。在世界衛生組織目前的 End TB Strategy 中，就明確地提到危險因子及共病的重要性。

而在諸多結核病的危險因子與共病中，糖尿病是目前備受矚目的一項因子，根據最近的全球大型系統性研究，糖尿病的年齡標準化盛行率在 1980 到 2014 年間，男性盛行率由 4.3% 增加到 9.0%，而女性盛行率則由 5.0% 增加到 7.9%。而在許多結核病的高負擔國家，糖尿病的盛行率亦在快速上升中。有鑒於糖尿病與結核病在這些開發中國家可能造成的雙重負擔，World Diabetes Foundation 與 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 在 2015 年底，共同在印尼峇里島發表了 Bali Declaration，宣示打擊糖尿病與結核病雙重疫情的決心。本文將從公共衛生與臨床角度出發，對於糖尿病與結核病共病之議題進行回顧。

糖尿病對於結核病 | 發病的影響

糖尿病與結核病的共病雖在醫學文獻中早有記載，但是較嚴謹的科學實證分析，則是在 2008 年由 Jeon 與 Murray 進行的一篇系統性回顧。該篇回顧收錄了 13 篇觀察性研究，其中包括了 3 篇世代研究，8 篇病例對照研究，以及 2 篇橫斷性研究。此回顧的大多數觀察性研究均發現糖尿病與結核病有正相關性，作者並將 3 篇世代研究的結果進行統合分析，發現糖尿病患者得到結核病的風險大約為非糖尿病民眾的三倍 (RR=3.11, 95% CI 2.27-4.26)。在 2008 年的回顧發表之後，後續又有一些大型的世代研究發表，其中台灣的數篇研究發現，第二型糖尿病與結核病的相對風險在 1.3~2.1 之間，而在丹麥與英國進行的世代研究，分別報告了 1.2 倍以及 1.3 倍的相對風險，似乎均較先前系統性回顧所發現的 3 倍風險要來得低。



為何在不同的研究中，糖尿病與結核病的相關性會有所不同？其中一個可能的解釋是血糖控制的不同。近年來的研究發現，糖尿病患者血糖控制的好壞，可能會與後續結核病發病的風險有關。在香港的一個老年人世代研究中，血糖控制良好的糖尿病患者（HbA1c < 7），其結核病發病風險與非糖尿病族群沒有統計上差別（HR=0.63, 95% CI: 0.34-1.14），另一方面，血糖控制不佳的患者（HbA1c ≥ 7），其結核病發病風險則是非糖尿病族群的兩倍（HR=2.03, 95% CI: 1.56-2.65）。我們最近在台灣的研究也發現類似的情形：血糖控制良好的糖尿病患者（空腹血糖 < 130 mg/dL），其結核病發病風險與非糖尿病族群沒有統計上差別（HR=0.69, 95% CI: 0.35-1.36），而血糖控制不佳的患者（空腹血糖 > 130 mg/dL），其結核病發病風險則是非糖尿病族群的兩倍（HR=2.21, 95% CI: 1.63-2.99）。不過，在丹麥與英國進行的另外兩個世代研究，則發現血糖控制良好與血糖控制不佳的兩群人，其結核病發病風險沒有顯著的差異。

糖尿病對於結核病 | 臨床表現的影響

除了結核病的發病之外，糖尿病也可能對結核病的臨床表現有所影響。先前的系統性回顧發現，帶有糖尿病的肺結核患者似乎比較容易產生開洞病灶以及痰塗片陽性，然而多數的臨床研究樣本數都不大，因此不見得有觀察到統計上的顯著性。江振源醫師等人整合了國內三間醫院超過一千人的臨床數據，更確認了糖尿病與開洞病灶及痰塗片陽性的關係。此外，他們的研究也發現，在抗結核治療開始之前的血糖控制程度（糖化血

色素），也與開洞病灶及痰塗片陽性發生的頻率相關，血糖控制愈差，開洞與痰陽的比率也就愈高。動物實驗發現，糖尿病宿主在遇到結核菌的時候，T cell priming 的時間延長，但是一旦免疫反應啟動之後，糖尿病宿主的發炎反應反而會比較劇烈，這也許與臨床上看到開洞與痰陽的增加有關。比較特別的是，臨床研究也發現，糖尿病與肺外結核的發生呈現負相關，亦即，有糖尿病的結核病患者，其發生肺外結核的比例較低。這與我們一般在 HIV 帶原者身上看到的高肺外結核正好相反。

糖尿病對於結核病治療 | 結果的影響

Baker 等人於 2011 年發表一篇系統性回顧，發現糖尿病與結核病共病的患者，無論在治療開始兩個月後的培養陽性比率、治療失敗或死亡的比率、以及治療結束後復發的發生率，都較非糖尿病的結核病患者來得高。不過該回顧所收納的研究大多為小樣本、且沒有控制任何的干擾因子的研究，因此也較難作確實的推論。在該篇回顧發表之後，陸續有幾個較大型，且控制了重要干擾因子的研究，包括李品慧醫師等人在國內進行的研究以及 Jimenez-Corona 等人在墨西哥的研究，也都看到類似的結果。另外，Yoon 等人在韓國進行的研究，也發現血糖控制的好壞會影響結核病治療的效果（Yoon et al 2016）。最後，在由歐盟贊助的 FP7 計畫—TANDEM 中，Critchley 等人正在針對糖尿病對結核病治療成果的影響，進行更新的系統性回顧，希望能繼續對此議題提供更多最新的重要訊息。

糖尿病與結核病 | 共病的治療

目前關於糖尿病與結核病共病要如何治療，並沒有太多的相關文獻。首先，在抗結核藥物治療上，王振源醫師等人利用健保資料庫研究，發現糖尿病合併結核病的病人若使用抗結核藥物九個月，相較於治療六個月的病人，完治之後的復發率較低 (HR = 0.76, 95% CI: 0.59-0.97)。該研究不是一個隨機分派臨床試驗，所以結論可能會受到干擾因子 (例如疾病嚴重度) 的影響。但是照理說，會需要接受九個月治療的病患，臨床上的嚴重度應該較接受六個月的病患要來得差。因此，王醫師他們推論，若是能校正疾病的嚴重度等干擾因子，那麼九個月療程所帶來的好處可能比該研究中所看到的來得大。

另一方面，糖尿病合併結核病的病人，降血糖藥又該如何選擇呢？rifampicin 會誘發肝臟的 cytochrome P450 (CYP) 酵素，因此會與許多藥物產生交互作用，這包括了常用的降血糖藥物 sulphonylurea 類、meglitinide 類，以及 thiazolidinedione 類的藥物。以上這幾類藥物若與 rifampicin 併用，容易發生低藥物血清濃度，以及血糖控制不佳的情形。另一方面，biguanide (metformin) 以及 insulin 類的藥物則因不是透過 CYP 代謝，所以與 rifampicin 之間較無交互作用。此外，近年來有一些基礎研究發現，metformin 似乎可以透過改變調節宿主的免疫反應，而有抗結核菌的作用 (Singhal et al 2014)，然而實際上 metformin 是否可以真正拿來當作抗結核治療的輔助藥物，則需要更多的臨床試驗來佐證。

結論

由於糖尿病的盛行率在全球以及國內都在快速地上升，且糖尿病患者的結核病發病率又較一般人為高，因此如何妥善處理糖尿病與結核病的共病問題，將成為結核病防治 (以及糖尿病防治) 的重要問題，過去幾年來有許多關於糖尿病與結核病共病的相關研究，然而目前仍然有許多待解決的基礎與臨床問題。就實務上來看，糖尿病合併結核病的病人面臨的問題較為複雜。一方面來說，結核病發病時會產生食慾變差、體重減輕等症狀，而抗結核藥物的副作用會使這些症狀加劇。另一方面來說，這些營養與代謝相關問題，還有藥物間的交互作用，又可能進一步影響血糖的控制，甚至進而影響結核病治療結果。因此，較理想的照護方式應該是以一個整合型的醫療團隊，其中至少要包含結核病專長醫師、糖尿病專長醫師、營養師、還有社工與都治觀察員等，以提供病人一個最好的照護環境。

相關資訊

美國國家衛生院 (National Institutes of Health) 中的 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (結核病) 以及 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (糖尿病) 這兩個機構，意識到了糖尿病與結核病雙重疫情的急迫性，於 2016 年的 5 月特別舉辦了 "Developing a Comprehensive Therapeutic Research Strategy for the Converging Epidemics of TB, T2DM, and HIV" 的工作坊，主要的內容就是從基礎研究、臨床研究、以及公共衛生研究，討論糖尿病與結核病的雙重疫情以及因應之道。該次工作坊的演講簡報內容都可以在 TANDEM 的網頁上取得：
<http://tandem-fp7.eu/newsevents/workshop-2016/>