



## 結核病 合併 糖尿病 個案的診療與照護

■ 黃瑞明醫師 衛生福利部東區醫院協調召集人

2006年終結結核病夥伴聯盟(Stop TB partnership)提出全球結核的發生率十年減半的計畫，到了今年2015年是最後一年，雖然全世界結核病發生率可能無法達到減半的目標，但根據2012年世界衛生組織的報告，全世界結核病的發生率、盛行率及死亡率都呈現下降的趨勢(圖一)。全球的發生率從150人/10萬，下降至約130人/10萬，每年新發現的病人數約850萬人，死亡人數約140萬人，其中95%結核病人分布在中低收入的國家。

糖尿病是一種人體的胰臟受損，導致胰島素分泌不足或完全無法分泌，使得血清中的糖分異常升高的慢性疾病，它的發生率或盛行率會隨著年齡上升而增加；全球糖尿病盛行個案數在2013年約3億8千2百萬人，估計到2030年個案數將增加50%達到5億5千2百萬人，其中約80%分布在中低收入的國家，這些中低收入的國家大部分屬於結核病高發生率國家，而且糟糕的是其糖尿病人大約有46%沒有被正確診斷出來(圖二)。

長期以來，糖尿病人被認為比沒有糖尿病的人容易罹患結核病，在臨床上的經驗也確實存在這個事實。根據動物實驗的數據也顯示1)糖尿病老鼠受到結核菌感染時，相較於非糖尿病老鼠有較高的細菌量。2)罹患糖尿病的老鼠體內有較低的IFN- $\gamma$ 及IL-12，而對於結核菌專一抗原(ESAT-6)反應的T細胞數目較低。3)罹患糖尿病的老鼠體內嗜中性球對於細菌毒殺的能力比無糖尿病老鼠差。全球的結核病雖然呈現下降趨勢，但糖尿病人數在新興國家卻不斷快速上升，可預期未來將會對全球尤其是新興國家的結核病防治成效有重大的影響，當然台灣也不例外。到底糖尿病對罹患結核病的風險有多高？而糖尿病人的血糖控制好壞和罹患結核病的風險有沒有相關？影響又有多大？糖尿病對結核病的治療結果及死亡或復發的關係又是如何？以下嘗試提供一些數據來釐清或佐證。



### (一) 糖尿病是否會增加罹患結核病的風險？

根據一項針對13篇觀察研究文章的系統分析(systemic analysis圖三)，在三篇世代研究(cohort studies)的816,720對象中有5,300位的結核病人，而糖尿病人比非糖尿病人有3.11倍得到活動性結核病的風險，年齡層越低的糖尿病人得到結核病的風險相對較高：一項2004年從我國健保署的17,715位就醫病人資料中，顯示一般糖尿病病人和已接受治療的糖尿病病人，相對於沒有糖尿病者，都有較高的結核病發病風險，分別為2.09倍及2.60倍。

結論：糖尿病人確實會增加2-3倍罹患結核病的風險。

### (二) 糖尿病人的血糖控制好壞是否會影響罹患結核病的風險？

根據收集四篇文章的2010年世代分析研究顯示，每天需要使用20或40單位以上胰島素控制血糖的病人，得到結核病的機會比沒有使用或使用20單位胰島素以下的病人高2.8-20.9倍(圖四)，而也有資料顯示，治療中的糖尿病人具併發症越多者，得到結核病的風險比無糖尿病者高1.73至3.45倍，另有一篇以糖化血色素(HbA1c)大於7%(含)以上的糖尿病人，比沒有糖尿病者或糖化血色素7%以下的糖尿病人，隨著追蹤的時間越久，得到結核病的風險就越高(圖五)。

結論：糖尿病人的血糖控制越差，得到結核病的風險越高。

### (三) 糖尿病對結核病治療結果的影響

根據歐洲Thorax 2013年的文獻及2011年我國胸腔病院的報告，顯示具糖尿病的結核病人在治療期間痰的陰轉時間高於60天的比率普遍較高(圖六、圖七)，胸腔病院的統計資料更顯示，糖尿病的再治結核病人發展成多重抗藥性結核病的比率，遠比無糖尿病的結核病人高；而根據2012 Baker等人發表的文獻顯示：結核病治療期間，糖尿病結核病人治療失敗及死亡的，大約為無糖尿病結核病人的1.7倍，經過調整年齡及其他潛在的干擾因子後則為4.95倍。若進一步分析，Thorax 2013年的文獻提到糖尿病結核病人死於結核病的比率和無糖尿病結核病人幾乎沒有差別，主要差別在非結核病的死亡風險，糖尿病結核病人比較高(圖六)。

結論：糖尿病結核病人治療期間，痰的陰轉普遍需要較長的時間，而治療失敗及非結核病死亡風險比無糖尿病結核病人高。

### (四) 糖尿病對結核病治療後復發的影響

根據2011至2014年五篇觀察性研究的統合分析(Meta-analysis)的結果顯示：糖尿病人發生結核病復發的風險是無糖尿病人的3.89倍，台灣的資料則為1.96倍，若進一步以結核病治療期間是否檢測糖化血色素當作糖尿病照護的代表指標(proxy of diabetic care)，則結

核病治療期間沒有測糖化血色素的糖尿病人，結核病復發的風險是無糖尿病人的1.98倍，而至少有測一次糖化血色素的糖尿病人，復發風險較低，但仍是無糖尿病人的1.62倍，而Thorax 2013年的文獻也顯示同樣的趨勢(圖八)。

結論：糖尿病確實是結核病復發的重要因子，而好好控制血糖似乎可以減少結核病的復發。

由以上的資料顯示，糖尿病確實是影響罹患結核病風險、結核病治療結果(包括死亡及復發)的重要因素，而全球的糖尿病發生率目前仍然快速的增加，預估到2030年全球的糖尿病人將比2011年增加51%，達到5億5千多萬人(圖九)，其中80%以上發生在結核病高發生率的新興國家，台灣所處的西太平洋地區也將增加69%，倘若不積極採取行動，設法遏阻為數眾多的第二型糖尿病人的增加，或減少其得到結核病的風險，未來將嚴重影響全球的結核病防治工作。台灣的結核病十年減半國家政策，今年2015年是最後一年，在過去的十年中，我國的結核病防治政策，陸續推出了都治觀察治療法、強化接觸者檢查、多重抗藥性結核病人集中治療、針對多重抗藥性病人實施強化型都治治療觀察法、潛伏結核感染的治療、結核菌代檢網的設立、分子生物快速檢驗的導入、及針對14-49歲結核病人加強檢驗愛滋病毒感染的結核病-愛滋病的共同照護措施，使得我國結核病的發生率從2005年的72.5/10萬人下降到2013年的49.4/10萬人，雖然2015年要達到36/10萬人的目標仍充滿挑戰，但以相對較少的60%的預算經費，能達到近80%的目標結果，已難能可貴，是台灣疾病管制署及全國相關醫事人員共同努力的成果。

世界衛生組織最近訂出了2035年根除結核病的目標，我國除了繼續落實既有的政策以外，面對越來越多的糖尿病人的結核病預防與照護，基於過去愛滋病/結核病共同照護的經驗，勢必要推出積極的政策，來進一步整合資源，建立糖尿病/結核病的共同照護架構。

## (五) 糖尿病/結核病的共同照護架構

糖尿病/結核病的共同照護架構，建議所採取的措施應有：

- (1) 積極找出未被診斷出來的糖尿病人：在開始結核病治療的初期(如：開始治療的頭四週)，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。篩檢工具包括空腹血糖、隨機血糖或糖化血色素值。

- (2) 結核病人的糖尿病治療必須遵守糖尿病診治指引，反之糖尿病結核病人的治療，亦必須遵守結核病診治指引。

- (3) 必須注意抗結核藥物與降血糖藥物的相互作用Rifampicin是強力的肝臟CYP450

酵素促進劑，會導致口服降血糖藥物，如：Sulfonylureas(下降24-57%)、TZD(下降約55%)的濃度下降，而影響血糖控制，因此，在結核病治療期間，需監測血糖，可考慮結核病治療前四週每週監測，當血糖控制穩定，可減少監測頻率，但仍建議每月監測血糖，結核病個案管理者定期訪視和都治關懷員協助病人自我監測血糖，必要時轉介糖尿病照護網尋求專業協助。

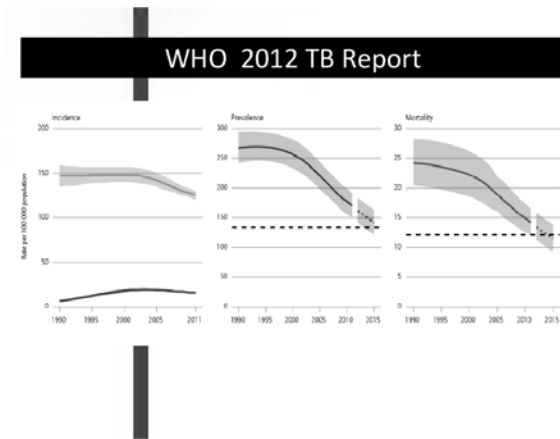
●(4) 當糖尿病病人規則回診追蹤時，若詢問病人出現兩週以上的慢性咳嗽，要懷疑有結核病的可能，應盡快轉介病人至胸腔科或感染科進行結核病的診斷與/或治療。至於有沒有需要針對第二型的糖尿病人進行全面性的結核病篩檢，則有待進一步的研究數據才能決定。根據中國大陸2011年在五個城市的糖尿病門診具有呼吸道症狀(咳嗽超過兩週)，或全身性症狀(如夜間盜汗超過四週、或發燒四週以上、或四週內有體重減輕)的糖尿病人做結核病的篩檢，結果顯示發現新病人的比率達774人/10萬，是全國發現率78人/10萬的將近十倍；台灣的彰化基督教醫院2013年針對他們醫院2000名65歲以上的第二型糖尿病人作全面胸部X光篩檢，結果結核病的發現率達500人/10萬，顯然針對具罹患結核病危險因子的族群，如為數眾多的40歲以上第二型糖尿病人實施主動結核病的發現，應是值得思考的一個方向。

●(5) 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，如胸腔內科或感染科門診和糖尿病特別門診須分開在不同區塊，以減少一旦發生傳染性病人時，造成院內傳播的風險。

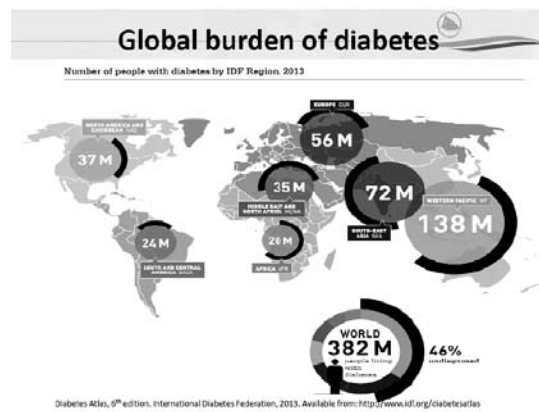
●(6) 合併糖尿病的結核病治療：根據世界衛生組織(WHO)及世界抗癆暨肺病聯盟(IUATLD)的建議，對於合併糖尿病的結核病治療，和對一般無糖尿病的結核病人並無差異。但美國的指引建議對於合併糖尿病，診斷結核病時合併有開洞病灶，且治療二個月痰仍培養陽性，建議延長治療為九個月。

●(7) 由於糖尿病結核病人的結核病復發風險較高，完治後仍應衛教結核病相關症狀及回診追蹤，所以結核病完治後，仍要注意血糖控制。

世界衛生組織針對全球結核病的發生率繼十年減半的政策後，最近提出2025年、2035年全球的結核病發生率要比2015年分別減少50%及90%的目標；糖尿病是大家認同的罹患結核病的危險因子，而糖尿病在全世界的發生率正快速增加，台灣的20歲以上的成年人的糖尿病發生率約10%，已達170萬人左右，如何讓這個最大族群的危險因子，預防或減少得到結核病，未來將是一個重要的議題，當然若能結合國民健康署強化國人的健康生活型態的概念，從預防或減少糖尿病人的產生著手，那麼對我國的結核病防治工作更是一大進展。



▲結核病在全世界的發生率盛行率或死亡率皆呈下降趨勢



▲全世界的估計糖尿病個案數分布圖

### Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies

**Methods and Findings**

We searched the PubMed and EMBASE databases to identify observational studies that had reported an age-adjusted quantitative estimate of the association between DM and active TB disease. The search yielded 13 observational studies ( $n = 1,786,212$  participants) with 17,698 TB cases. Random effects meta-analysis of cohort studies showed that DM was associated with an increased risk of TB (relative risk (3.11) 95% CI 2.27-4.26). Case-control studies were heterogeneous and odds ratios ranged from 1.16 to 7.83. Subgroup analyses showed that effect estimates were higher in non-North American studies.

**Conclusion**

DM was associated with an increased risk of TB regardless of study design and population. People with DM may be important targets for interventions such as active case finding and treatment of latent TB and efforts to diagnose, detect, and treat DM may have a beneficial impact on TB control.

PloS ONE 2008;5:e152

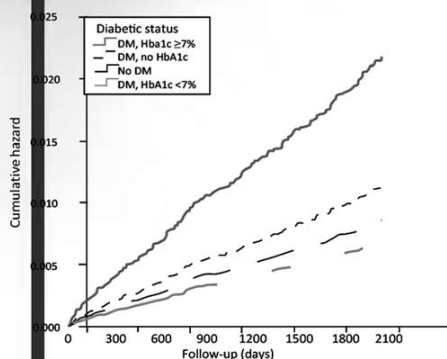
### Relative detection of TB by severity of DM

Study	DM severity (Insulin required)			TB Prevalence			P-value (severe vs mild)
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	
Boucot 1952	No insulin	1-39 u/day	≥40 u/day	1.0	<b>1.3</b>	<b>3.9</b>	<0.0001
Oscarsson 1958	No -20 u/day	20-39 u/day	≥40 u/day	1.0	<b>4.2</b>	<b>20.9</b>	<0.0001
Golli et 1975	No insulin	10-20 u/day	>20 u/day	1.0	0.6	2.8	0.07
Lester 1984	No insulin	-	Insulin-dependent	1.0	-	<b>7.2</b>	<0.0001

Tropical Medicine and International Health, 2010



### Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study



### Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment

Table 2 Treatment outcomes among patients with pulmonary TB with and without DM (Orizaba, Veracruz, Mexico, 1995-2010)

Outcome	Total number of TB patients n/total (%)	TB patients with DM n/total (%)	TB patients without DM n/total (%)	p Value*
Outcomes during and at the end of treatment				
Failure conversion after 240 days	362/872 (41.5)	132/296 (44.6)	230/676 (34.0)	0.004
Failure	362/872 (41.5)	132/296 (44.6)	230/676 (34.0)	0.002
Cure	864/1230 (70.3)	239/313 (76.3)	625/817 (76.4)	0.908
Treatment completion	1558/1230 (126.7)	493/313 (157.5)	1065/817 (130.3)	0.629
Death during treatment	47/1230 (3.8)	15/313 (4.8)	32/817 (3.9)	0.314
Default	95/1230 (7.7)	23/313 (7.3)	72/817 (8.8)	0.200
Transfer out	12/1230 (1.0)	4/313 (1.3)	8/817 (1.0)	0.951
Outcomes after treatment was completed				
Recurrence †	107/1162 (9.2)	41/292 (13.9)	66/870 (7.6)	0.057
Identical states in first and second episodes	55/94 (58.3)	21/66 (31.7)	34/28 (121.4)	0.325
Different states in first and second episodes	39/66 (59.1)	45/127 (35.4)	24/39 (61.5)	0.330
Relapse ‡	74/1030 (7.2)	28/318 (8.8)	46/712 (6.5)	0.330
Identical states in first and second episodes	31/58 (53.4)	10/32 (31.2)	21/26 (80.8)	0.532
Different states in first and second episodes	27/58 (46.6)	22/32 (68.8)	5/26 (19.2)	0.009
Deaths after TB treatment was completed				
Death due to TB	50/1136 (4.4)	20/292 (6.8)	30/844 (3.6)	0.079
Death by some cause other than TB	202/1136 (17.8)	164/292 (56.2)	38/844 (4.5)	<0.001

Thorax 2013;68:214-220



## Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Clinical Severity and Treatment Outcome in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A Potential Role in the Emergence of Multidrug-resistance

**Table 3.** One-year outcomes of patients with newly diagnosed and regularly treated pulmonary tuberculosis

	DMTB (n=60)	TB (n=132)	p
Cured and completed treatment <sup>a</sup> , n (%)	50/60 (83)	119/132 (90)	0.177
Duration of treatment <sup>b</sup> (mo)	9.9 ± 1.8 (n=50)	7.5 ± 1.8 (n=119)	<0.01
Treatment failure (at 5-6 mo), n (%)	10/60 (17)	2/132 (2)	<0.01
culture/smear positive	8/2	2/0	
Sputum conversion (mo)	2.5 ± 3.0	1.6 ± 1.4	<0.01
MDR-TB, n (%)	3/60 (5.0)	1/132 (0.8)	0.056

CT Chang Formos Med Assoc | 2011 • Vol 110 • No 6



## Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment

**Table 3** Treatment outcomes among patients with pulmonary TB with and without DM (Orizaba, Veracruz, Mexico, 1995-2010)

Outcome	Total number of TB patients n/total (%)	TB patients with DM n/total (%)	TB patients without DM n/total (%)	p Value*
<b>Outcomes during and at the end of treatment</b>				
Sputum conversion after >60 days	350/873 (40.10)	133/290 (45.86)	217/583 (37.22)	0.014
Failure	86/1230 (7.07)	19/363 (5.23)	108/867 (12.39)	0.022
Cure	864/1230 (70.42)	256/363 (70.52)	608/867 (70.13)	0.978
Treatment completion	155/1230 (12.60)	49/363 (13.50)	106/867 (12.51)	0.639
Death during treatment	47/1230 (3.82)	11/363 (3.03)	36/867 (4.15)	0.314
Default	95/1230 (7.72)	23/363 (6.34)	72/867 (8.30)	0.200
Transfer out	13/1230 (1.07)	4/363 (1.10)	9/867 (1.04)	0.951
<b>Outcomes after treatment was completed</b>				
Reconversion†	107/1163 (9.20)	43/352 (12.22)	64/811 (7.90)	0.053
Identical strains in first and second episodes	23/94 (24.47)	11/29 (38.00)	12/68 (17.65)	0.325
Different strains in first and second episodes	84/94 (89.53)	32/29 (109.65)	52/68 (76.47)	
Relapse‡,§	74/1079 (6.86)	26/308 (8.44)	48/771 (6.23)	0.340
Identical strains in first and second episodes	31/38 (81.58)	10/33 (30.30)	21/25 (84.00)	0.593
Different strains in first and second episodes	7/38 (18.42)	3/33 (9.09)	4/25 (16.00)	
<b>Deaths after TB treatment was completed¶</b>				
Death due to TB	50/1198 (4.17)	30/359 (8.36)	20/839 (2.38)	0.259
Death by some cause other than TB	238/1198 (19.94)	104/359 (28.97)	134/839 (15.85)	<0.001

Thorax 2013;68:214-220.



## The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010-2030

