

探討糖尿病和結核病的交互影響

萬芳醫院內科部 王婕瑜 醫師、萬芳醫院胸腔內科 李枝新 醫師

結核病是一個需要長期治療並可能導致死亡的感染症，長久以來對全球醫療造成沉重的負擔。在新冠病毒肆虐的這段期間，結核病所受到的關注和可運用的資源被排擠，使得全球的結核病新通報病例數下降，但是死亡率卻少見的上升。自2000年以來，結核病的發病率以每年2%的速率穩定地逐年降低。但這樣的下降趨勢遠遠無法達成世界衛生組織所推動的在2035年以前「終結結核病策略」的目標，若僅僅維持目前的下降速率，結核病的發生率在2050年恐怕僅能降低50%，並預期在百年以後才能達成「一個沒有結核病的世界」的目標。

營養不良和糖尿病是結核病最重要的危險因子，當前結核病發生率的改善，很大程度上是反映全球性的營養不良改善的成果。然而糖尿病是一個盛行率極高的慢性疾病。在社會經濟的進步、糧食供應增加、全球人口老化、生活型態與飲食形態的改變之下，糖尿病發病率逐年升高，根據2019年由糖尿病學會和糖尿病衛教學會所發布的《糖尿病年鑑》中，台灣糖尿病人口已經

超過220萬人。全球的糖尿病人人口自2000年以來，已快速的上升了3.5倍，在2021年達到驚人的5.4億¹，糖尿病對結核病的影響也超過了人類免疫缺乏病毒感染的貢獻。此慢性疾病的盛行率在老年族群和中低收入國家的盛行率上升的趨勢更顯著，而這兩個族群恰恰是罹患結核病的高危險族群。因此糖尿病的成长對結核病防控有重要的負面效應。

一篇於2008年發表的統合性研究分析指出，糖尿病族群發生活動性結核病的危險性較一般人高出約三倍，糖尿病對結核病罹病的風險尤其以年輕族群更為顯著。李銘嘉藥師在2013年發表的回溯性世代研究則顯示，糖尿病藥物的遵從性愈高，病人罹患活動性結核病的風險則愈低²。李孟叡醫師也在2017年發表的統合分析發現，糖尿病患者產生潛伏結核感染的危險性高出1.18倍³。病人的空腹血糖值及糖尿病併發症對於結核病發生風險之間的有正相關性，糖化血色素（HbA1C）愈高的糖尿病病人，死亡率也更高。這些證據顯示高血糖可能透過催化微血管病變

和器官功能衰退，而對罹患結核病的機率及死亡率造成長期的不良影響。除此之外，活動性結核病的發炎反應，也會影響糖尿病病人的血糖控制，糖尿病合併活動性結核病的病人經過抗結核治療後，病人體內的發炎狀況改善，能降低糖化血色素，改善病人的血糖控制。

部分回溯性研究指出糖尿病控制不良的病人，診斷結核病時，常常有較高的痰液抗酸性染色陽性價數和較嚴重的肺部 X- 光表現。推測高血糖族群可能對於自身健康的關注程度不高，導致延遲診斷而影響肺結核被發現時的嚴重程度。但南韓的一個前瞻性世代研究比較糖尿病和非糖尿病病人診斷結核病時的痰液和肺部 X- 光表現，發現兩者並沒有明顯的差異，經抗結核治療後的痰液培養陰轉率也沒有差別，但是糖尿病合併結核病病人的死亡風險仍高於非糖尿病的結核病病人。這與過往的統合性研究結果相符合，活動性結核病的病人中，糖尿病病人相對於非糖尿病病人，死亡風險增高 4.95 倍，結核病復發率也增加為 3.89 倍。

結核病復發會增加抗藥性結核病的風險，當代結核病的標準治療期為 6 個月，加強期 (intensive phase) 先以 isoniazid, rifampicin, ethambutol 及 pyrazinamide 治療 2 個月，持續期

(continuation phase) 再以 isoniazid, rifampicin 及 ethambutol 治療 4 個月。為了減少治療後結核病復發的風險，部分醫師對糖尿病合併結核病的病人，延長原本的 6 個月抗結核標準療程到 9 個月以確保根除病人體內的結核菌，2015 年王振源醫師利用台灣健保資料庫所進行的回溯性世代研究顯示，接受 9 個月療程相較於 6 個月療程的病人，有較低的 2 年復發率。雖然延長抗結核治療療程能減少結核病的 2 年復發率，但是在 2006 年台灣全面導入直接觀察治療 (DOTs) 之後，結核病的總體 2 年復發率下降到 1% 以下，6 個月和 9 個月的療程的 2 年復發率不再有差別⁴。這指出提高抗結核治療的服藥遵從性比延長療程，對減少結核病的復發更有效。若能確認病人的服藥遵從性，並不需要常規性的將糖尿病病人的抗結核治療療程延長，但若病人在治療 2 個月後痰液培養未能轉陰，依據台灣結核病診治指引建議將持續期延長為 7 個月 (整個療程延長至 9 個月)。

對於糖尿病病人治療後的高復發率，有的學者懷疑是因為糖尿病藥物和抗結核藥物之間存在交互作用所致。過去雖然有研究顯示，糖尿病病人的抗結核治療藥物曝露量低於非糖尿病病人，在印尼的研究顯示，rifampicin 藥物曝露量低於非糖尿病病人，但是後續的研

究則發現，這樣的差別可能是因為研究中使用的藥物劑量在糖尿病病人族群中較低，校正了體重和劑量的影響後，rifampicin 的藥物動力學特性，在糖尿病病人與非糖尿病病人之間並沒有明顯差別。

2021年國際糖尿病聯盟指出在中低收入國家，將近50%糖尿病患者不曉得自已已患上糖尿病¹。結合台灣健保資料庫和疾病管制署的未轉銜結核病報資料庫分析，在2018年新診斷結核病的病人中，大於40歲的結核病病人有較高糖尿病的盛行率，糖尿病的盛行率隨著年紀增加而上升，直到80歲達到頂峰（圖一）。因為糖尿病的臨床表現沒有特異性，若長期高血糖未得到控制，可能會對病人的器官功能產生不可逆的傷害，也會影響結核病的治療成效。對於每一個新診斷結核病人，若是病人的年齡大於45歲或是有糖尿病的家族史，都應該積極進行糖尿病的篩檢。而在糖尿病族群中，廣泛的篩檢結核病的成效則略有爭議，如果在結核病盛行率高的地區，在糖尿病病人中篩檢結核病效率可能較好，但在結核病盛行率低的地區，篩檢結核病很難達到理想的效益。因此，是否需要在糖尿病病人中常規篩檢活動性結核病，應取決於當地結核病的盛行率以及病人相關臨床危險因子。

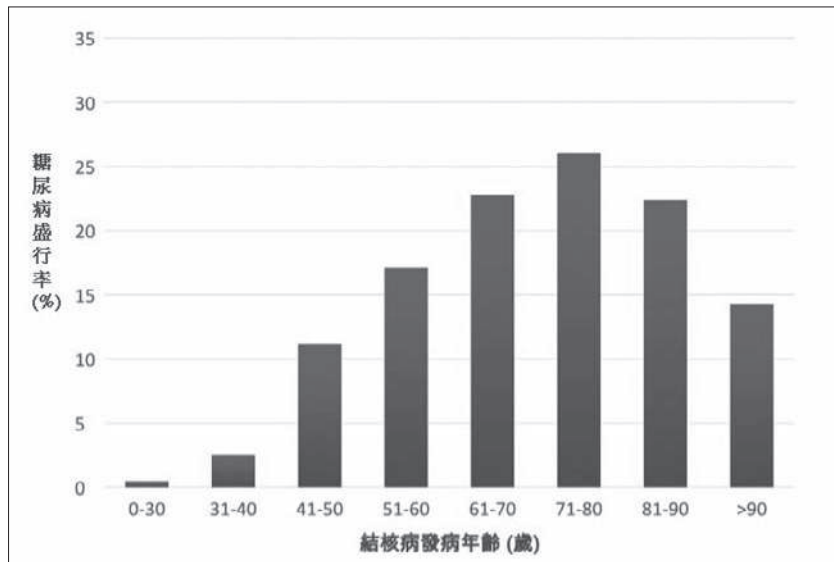
抗結核治療藥物和糖尿病治療藥物都可能產生腸胃道不適的副作用，例如：噁心嘔吐、胃口不佳等，影響病人食慾，進而導致血糖降低。另一方面，rifampicin 是肝細胞色素複合體（Cytochrome P450 3A4）的強力催化劑，會提高許多常用的降血糖藥的代謝速率，增加血糖的波動。尤其胰島素分泌不穩定的糖尿病族群會有更大的傷害，在糖尿病病人使用抗結核治療藥物時，應小心追蹤不良反應並對血糖進行監測，衛教病人在低血糖時的自我照顧處置方式，減少因為低血糖所造成的危害。

二甲雙胍 (Metformin) 是用於治療糖尿病的一線藥物，它經由活化單磷酸腺苷活化蛋白質激酶調控肝細胞於醣類和脂肪酸的代謝，降低肝臟製造葡萄糖的量、減少腸道吸收葡萄糖、以及增加人體對糖分的利用，來達到降血糖的作用。自噬是細胞自我修復的一種機制，細胞將受損的胞器和溶體融合後分解，而結核菌會在巨噬細胞中長期存活形成細胞內感染，新的細胞和動物研究顯示，自噬是先天免疫排除結核感染的重要手段。雖然二甲雙胍本身對結核菌沒有活性，但是可以影響細胞的自噬的功能，改善巨噬細胞清除細胞內感染的結核菌的功能，對結核感染達到保護的作用。李銘嘉藥師於2018年發表的回溯

性世代研究顯示，服用二甲雙胍能減低活動性結核病的風險，且這一個保護力和累積劑量有正相關性⁵。這些分子生物學和臨床實證的發現，使得將二甲雙胍用於結核病的宿主導向治療的應用得到很大的關注，然而在印度進行的一個隨機分派臨床研究，用在非糖尿病的結核病人，於標準抗結核治療藥物外，加入二甲雙胍並沒有達到提高痰液陰轉率的預期效果，使用二甲雙胍的病人族群有較高的腸胃道不良反應和較低的rifampicin藥物血中濃度。可能是因為藥物曝露量不足而導致未能達到保護作用⁶。二甲雙胍用於結核病得宿主導向治療可能需要進一步的研究來找出最適合的族群和用藥劑量才能對結核病達到保護的效果。

結論

糖尿病對於結核病的發生率、死亡率和復發率都有密切相關性。然而，許多糖尿病患者不曉得自己已罹患此疾病。因此，中、老年結核病新診斷病人應進行糖尿病篩檢。反觀糖尿病族群，是否需要篩檢活動性結核病應取決於當地結核病的發生率以及病人本身臨床危險因子的評估。為了達到完善的治療結果，糖尿病合併結核病的族群對糖尿病及抗結核用藥必須有高度的遵從性。目前的證據顯示，二甲雙胍用於結核病得宿主導向治療有很大的潛力，但仍需要進一步的研究來找出最適合的族群和用藥劑量，才能對結核病達到保護的效果。



▲ 圖一、2018年台灣新診斷結核病病人依年齡分層的糖尿病盛行率。

※ 註：本文受邀參加國際抗癆暨肺疾聯盟亞太區第八屆年會專題演講，於2022年5月28日發表。

參考文獻

1. IDF Diabetes Atlas, D.J. Magliano and E.J. Boyko, Editors. 2021, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.
2. Lee, M.-C., et al., The impact of diabetes mellitus and its control on the development of tuberculosis: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013. 22(9): p. 995-1003.
3. Lee, M.R., et al., Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(6): p. 719-727.
4. Wang, J.Y., et al., Optimal Duration of Anti-TB Treatment in Patients With Diabetes: Nine or Six Months? *Chest*, 2015. 147(2): p. 520-8.
5. Lee, M.-C., et al., Metformin use is associated with a low risk of tuberculosis among newly diagnosed diabetes mellitus patients with normal renal function: A nationwide cohort study with validated diagnostic criteria. *PLoS One*, 2018. 13(10): p. e0205807.
6. Padmapriyadarsini, C., et al., Randomized trial of Metformin with Anti-tuberculosis drugs For Early Sputum Conversion in Adults with Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2021.