

新北市政府 110 年度自行研究報告

研究報告名稱：
骨質疏鬆症病人使用雙磷酸鹽類和結核
病相關性分析：全國型世代研究

研究機關：新北市立聯合醫院

研究人員：李銘嘉

研究期程：110.01.01-110.12.31

新北市政府 110 年度自行研究成果摘要表

計 畫 名 稱	骨質疏鬆症病人使用雙磷酸鹽類和結核病相關性 分析:全國型世代研究
期 程	自 110 年 1 月 1 日至 110 年 12 月 31 日
經 費	400,000 元
緣 起 與 目 的	我們欲執行一個全國性世代研究，分析骨質疏鬆症 的病人使用雙磷酸鹽類藥品，對於結核病的預防 效果。
方 法 與 過 程	由臺灣全民健保資料庫中篩選出骨質疏鬆症的病 人族群。暴露組根據使用的藥品分成兩組，包括 (1)雙磷酸鹽類藥品、(2)未使用雙磷酸鹽類藥品。 其中雙磷酸鹽類藥品使用者定義為一年內使用皆 大於 90 個累積定義每日劑量。然後以此組為基 礎，依據傾向分數配對出一位雙磷酸鹽類藥品非 使用者。 研究目標：日後發生結核病的危險因子。結核病 病人則由疾病管制署結核病防疫資料庫中篩選出 來。 統計方法：獨立預測因子將藉由 stratified Cox

	<p>regression analysis 進行分析，因子包括：年齡、性別、收入、慢性阻塞性肺病、糖尿病、潛伏性結核病和相關藥品使用等。</p>
研究發現及建議	<p>本研究結果顯示，臨床上雙磷酸鹽的使用對於結核病的預防無顯著效果，因此不建議用於結核病的預防性使用。抗血小板藥物和 statin 是否有助於結核病的預防值得後續更多研究的探討和進一步確認。年長者、男性、臥床與合併使用類固醇的病人為發生結核病的高危險群，應該加強此類病人的疾病防治與傳染病衛教，降低結核病發生的機率。</p>
備註	

研究內容

壹、 摘要(包含研究目的、研究方法、重要發現、主要建議及政策意涵)。

研究目的：我們欲執行一個全國性世代研究，分析骨質疏鬆症的病人使用雙磷酸鹽類藥品，對於結核病的預防效果。

研究方法：由臺灣全民健保資料庫中篩選出骨質疏鬆症的病人族群。暴露組根據使用的藥品分成兩組，包括(1)雙磷酸鹽類藥品、(2)未使用雙磷酸鹽類藥品。其中雙磷酸鹽類藥品使用者定義為一年內使用皆大於 90 個累積定義每日劑量。然後以此組為基礎，依據傾向分數配對出一位雙磷酸鹽類藥品非使用者。研究結果為追蹤兩年後，是否發生結核病及以 Cox regression analysis 進行分析，因子包括：年齡、性別、收入、慢性阻塞性肺病、糖尿病、潛伏性結核病和相關藥品使用等。

研究結果：本研究經過篩選後，共 166,124 人納入分析比較，其中 46,842 位為雙磷酸鹽類使用者。經傾向分數配對後，兩組發生結核病的比率，在雙磷酸鹽類使用者為 0.74%，非使用者為 0.75%，p 值為 0.847，並無統計學上顯著差異，但追蹤天數則是非使用者較短， 687.57 ± 137.99 比上使用者的 696.33 ± 123.24 ，p 值 < 0.0001 。多變量分析雙磷酸鹽類使用者相較於非使用者，發生結核病的風險有保護的

趨勢，但統計上仍然未達顯著性[HR: 0.86(0.71-1.04)]。高齡、男性、臥床者和合併類固醇者，有較高的結核病發生風險。相反的，併用抗血小板藥物與 statin 則發現會降低結核病的發生風險。

研究結論： 骨質疏鬆症病人使用雙磷酸鹽類藥品，與結核病發生率無顯著相關性。但臨床醫師在高齡、男性、臥床者和合併類固醇者需注意監測是否可能增加結核病的風險。

貳、 主旨及背景說明(與現行業務關聯性)。

結核病 (tuberculosis) 為世界上最致命的感染症之一¹，在 2018 年共有一千萬(九百萬至一千一百一十萬)新發生的結核病個案，發生率為每十萬人 132(118 至 146)位新發生個案¹，而且約一百三十萬位病人因結核病而死亡，所以預防和治療結核病都非常重要。標準結核病治療包括 isoniazid、rifampicin、pyrazinamide 和 ethambutol 等四種藥品，使用 6 至 9 個月，但毒性大，如肝臟毒性、皮膚過敏、視網膜病變和高尿酸血症等，特別針對老人更是容易出現副作用²。以至於抗結核的治療結果不甚理想，2016 年臺灣細菌學陽性新案治療成功率僅為 69.1%，而且年紀大於 65 歲僅為 60.4%，低於世界衛生組織須達 85%的要求³。多年來科學家積極尋找新機轉的治療或預防藥品，例如宿主導向療法 (host-directed therapy)⁴ 或 glutamine synthetase(GS)抑制劑^{5,6} 等。

參、 相關研究、文獻之檢討。

雙磷酸鹽類是治療骨質疏鬆症的藥品，也是 GS 抑制劑的藥品之一⁶。在義大利學者 Kosikowska 等人於 2016 年發表的研究中指出雙磷酸鹽類可透過抑制 glutamine synthetase，達到抑制結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis complex*) 的生長⁶。GS 是氮代謝的主要酵素之一，在 adenosine triphosphate(ATP)存在的情況下，催化 glutamate 和 ammonia 形成 glutamine。Glutamine 也是在形成 purines、pyrimidines、amino acids 等含氮產物的氮提供者⁷。GS 在許多生物體中，都是細胞不可缺乏的酵素之一，有三種型態，分別為 GS1，GS2 和 GS3⁸。GS1 主要是在原核生物⁹，GS2 是在真核生物，也被確認在放射線屬 (*actinomycetes*)與根瘤菌 (*rhizobia*)被發現¹⁰。GS3 是在厭氧菌中被發現¹¹。

多數的 GS 抑制劑是由 glutamate 類似物組成，主要是有機磷或是有機硫為主，例如: L-methionine-S-sulfoximine 和 phosphinothricin⁵。這類結構是在酵素活化位置進行磷酸化，後續則作用為一個過渡狀態的類似物¹²。近期發展出與 ATP 結合的化合物，許多 aminomethylenebisphosphonic acid 被發現對於 GS 有抑制效果¹³。此外像芳香環的 imidazole 也可做為細菌 GS 的抑制藥品¹⁴。近期，GS 抑制劑最重要的應用，就是做為對抗結核菌的藥品。GS 抑制劑可以

選擇性阻斷結核菌的 poly-glutamine-glutamate 細胞壁的形成¹⁵。可惜的是，目前尚未有雙磷酸鹽類藥品是否能預防結核病的人體研究報告。所以本研究希望利用台灣全民健保資料庫來進行雙磷酸鹽類藥品對於結核病的相關性分析。

- 肆、 研究方法(包含研究內容、範圍、對象、限制與過程)。
- 一、 本研究計畫之設計為世代研究，預計使用之資料庫包括健保資料庫全人口檔及疾病管制署結核病資料庫，資料年份為2000年至2014年。
 - 二、 研究對象：我們將由健保資料庫全人口檔，篩選出骨質疏鬆症病人。骨質疏鬆症的定義為在2007年至2014年間，任一個365天的區間內，符合有至少兩次門診或一次住院診斷有ICD-9-CM 診斷碼：733.0x。
 - 三、 本研究之骨質疏鬆症診斷日為符合骨質疏鬆症條件下，第一次有骨質疏鬆症診斷的當天，骨質疏鬆症診斷日加365天的日期訂為本研究的指標日 (Index date)。
 - 四、 本研究排除條件為，在指標日前，年齡小於60歲，曾被診斷結核病、末期腎臟病變、慢性腎衰竭、糖尿病腎病變、高血壓性慢性腎臟疾病、或曾經接受過血液透析或腹膜透析，相關定義如表一。

表一、排除條件相關定義

排除條件	定義
末期腎臟病變	重大傷病檔之診斷代碼符合 ICD-9 585 的病人
慢性腎臟病	365 天內，門診(CD 檔)及住院明細檔(DD)檔)中，門診就醫記錄至少 2 次或住院就醫記錄至少 1 次 ICD-9 code 585
糖尿病腎病變	365 天內曾經有三次不同日期的門診被新陳代謝科(內分泌科)醫師診斷或至少一次住院診斷為 ICD-9 250.4
高血壓性慢性腎臟疾病	365 天內曾經有三次不同日期的門診診斷或至少一次住院診斷為 ICD-9 403 的病人
血液透析	指標日前曾有一次以上的 58001C、58026C、58027C、58029C、58030B 等就醫處置碼
腹膜透析	指標日以前曾有一次以上的 58002C、58009B、58010B、58011C、58012B、

58013C、58017C、58028C 等就醫處置

碼

五、 研究結果 (Outcome)：本研究的結果為指標日後兩年內(730 天)新發生的結核病。我們將比對疾病管制署結核病資料庫，確認個案是否在指標日兩年內(730 天)內發生結核病。若個案發生結核病，追蹤天數則由指標日計算至結核病診斷日，若個案未發生結核病，追蹤天數則由指標日計算至該病人死亡或離開資料庫或資料庫結尾。結核病診斷日則依據疾病管制署結核病資料庫中的欄位，按照下列先後順序擷取日期登錄：診斷日期、通報建檔日期、登記審查日期、開始用藥日。排除條件包括將 2008 年前 (2008 不排除) 的結核病案例排除、結核病資料庫中 jobkind 欄位註記為 M、X、或 Y 的多重抗藥性結核病、以及銷案原因 (why_miss 欄位) 註記為 8, B, C, D, F, M, O 者排除。

六、 暴露變項 (Exposure variable)：依照個案被開立雙磷酸鹽類藥品的 DDD 作為是否使用雙磷酸鹽類的依據。比對健保資料庫全人口檔中的藥品使用紀錄，計算在指標日前 365 天內雙磷酸鹽類藥品的用量，以 DDD 表示。雙磷酸鹽類藥品包括：alendronic acid (ATC code: M05BB03, M05BA04)、ibandronic acid (ATC code: M05BA06)、risedronic acid (ATC code: M05BA07)、zoledronic acid (ATC code: M05BA08)。若雙磷

酸鹽類藥品的 DDD 大於等於 90 或曾使用過 zoledronic acid

(ATC code: M05BA08)，則定義為雙磷酸鹽類使用者。除此之外，其他的病人則歸類為非雙磷酸鹽類使用者。

七、 傾向分數配對 (Propensity score matching、PSM)：以雙磷酸鹽類使用者為主，將其他兩組進行 1:1 的傾向分數配對。執行 PSM 的變項包括：年齡、性別、收入、骨質疏鬆相關骨折、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease，COPD)、肝硬化(liver cirrhosis)、後天免疫功能不全病(acquired immunodeficiency disease)、塵肺病(pneumoconiosis)、支氣管擴張症(bronchiectasis)、風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、乾癬(psoriasis)、冠狀動脈疾病(coronary artery disease)、結核病病人密切接觸者、潛伏性結核病感染、接受潛伏性結核病預防治療、使用抗血小板藥品、使用鈣離子阻斷劑、使用類固醇、使用 metformin、使用 systemic immunosuppressants 和 biological agents、使用 disease-modifying antirheumatic drugs、使用非類固醇消炎止痛藥品(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、NSAIDs)和使用 statins (各種藥品使用上的定義，詳見後述)。

八、 干擾變項 (Confounding factor) 定義－基本資料：指標日當時

之年齡、性別、收入。收入的定義如下：以距離指標日最近一筆入保紀錄，若同一天有多筆入保紀錄則加總，若 ID1_UNIT 欄位的值為 51 或 52，則為低收入戶；其餘若 ID1_AMT 欄位的值為 ≤ 16500 ，則為中低收入戶；若 ID1_AMT 欄位的值介於 16501 與 26400 之間，則為中高收入戶；若 ID1_AMT 欄位的值為 > 26400 ，則為高收入戶。

九、 干擾變項定義—系統性疾病：在指標日前，各種系統性疾病的定義，詳列於表二：

表二、系統性疾病定義

病名	操作型定義
慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)	在 365 天內至少兩次門診或住院就診紀錄有符合的診斷 (ICD-9-CM codes 491、492、496)，並且 90 天內合併至少兩種 COPD 專門藥品或一種 COPD 專門藥品加上至少一種呼吸道藥品。 (COPD 專門藥品包括類固醇[吸入、口服或針劑]，乙型促進劑[長效或短效;吸入或口服]，抗膽鹼劑[ipratropium 或 tiotropium]，aminophylline 和 theophylline。呼吸道藥品包括 oral antitussives， mucolytic agents 和 sympathomimetics。
肝硬化 (liver cirrhosis)	重大傷病檔中有符合診斷 ICD-9-CM codes 為 571。
後天免疫功能不全病 (acquired immunodeficiency)	在 365 天內有兩次以上的符合診斷(ICD-9-CM codes 為 042 或 V08)並且包括使用高效能抗愛滋病毒治療藥品。

disease)

- 肺塵病 (pneumoconiosis) 重大傷病檔中有符合診斷 ICD-9-CM codes 為 500-505。
- 支氣管擴張症 (bronchiectasis) 在 365 天內有兩次門診或一次住院就診紀錄中符合診斷(ICD-9-CM codes 為 494)。
- 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 在 365 天內，有一次住院 (DD 檔) 糖尿病診斷或 3 次以上門診 (CD 檔) 糖尿病診斷。糖尿病診斷為 ICD-9-CM code 250，同時 365 天內接受胰島素或糖尿病特定降血糖藥品超過 90 DDD。
- 類風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 365 天內曾經有三次不同日期的門診被風濕免疫科醫師或皮膚科醫師診斷為 ICD-9 714.XX 的病人，或至少一次住院診斷為 ICD-9 714.XX 的病人。
- 僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis) 365 天內曾經有三次不同日期的門診被風濕免疫科醫師或皮膚科醫師診斷為 ICD-9 720.XX 的病人，或至少一次住院診斷為 ICD-9 720.XX

的病人。

乾癬 (psoriasis) 365 天內曾經有三次不同日期的門診被風濕免疫科醫師或皮膚科醫師診斷為 ICD-9 696.XX 的病人，或至少一次住院診斷為 ICD-9 696.XX 的病人。

冠狀動脈疾病 (coronary artery disease) 365 天內，有兩次門診診斷為 ICD-9 410-414；或至少一次住院診斷為 ICD-9 410-414 或曾接受過 coronary angioplasty 或 coronary by-pass graft 處置 (Procedure codes: 33076B, 33077B, 33078B, 68023B, 68024B, 68025B, N26002, N26003)。

結核病之密切接觸者 在指標日減 180 天前，住院或門診診斷曾有 v01.1 或 795.5 的個案，且免部分負擔之個案。

潛伏性結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 下列兩者任一，1. 診斷有 795.5，且免部分負擔之個案。2. 接受預防性治療，定義如下：在接觸起始日之後的 6 個月內，並且是在產生結核病之前，曾使用 isoniazide (INH)，而且在開始使用之後的在這個一年的區間內接受超過

180 個 DDD 的 INH，就表示有完整的預防性治療。

骨質疏鬆相關骨折 365 天內，有至少一次門診或住院診斷有
(Osteoporosis-related ICD-9-CM codes，包括 vertebral fractures
fracture) (805.2 - 805.9), hip fractures(820.x), humeral
(812.x)，以及 radio-ulnar fractures (813.x)。

(十)、 干擾變項定義－藥品：登記指標日之前 365 天之內的藥品用量
 (以 DDD 表示)。若大於等於 90，則定義為該藥品的使用者；
 小於 90 則為該藥品的非使用者，藥品分類與 ATC code，如表
 三。

表三、藥品分類與 ATC code

藥品分類	ATC code
Antiplatelet	B01AC
1. Irreversible cyclooxygenase inhibitors: acetylsalicylic acid (Aspirin)	
2. Adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibitors: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine	
3. Phosphodiesterase inhibitors: cilostazol	
4. Protease-activated receptor-1 (PAR-1) antagonists: vorapaxar	
5. Glycoprotein IIB/IIIA inhibitors: abciximab, eptifibatide, tirofiban	
6. Adenosine reuptake inhibitors: dipyridamole	
Calcium channel blocker	C08CA

Corticosteroids	H02AB, H02B
Metformin	A10BA
Disease-modifying antirheumatic drugs: quinolines, gold preparations, penicillamine, and other similar agents	M01CA, M01CB, M01CC
Non-steroid anti-inflammatory drug	M01AA, M01AB, M01AC, M01AE, M01AG, M01AH, M01AX
Statins	C10AA, C10BA, C10BX
Systemic immunosuppressants and biological agents: selective immunosuppressants, tumor necrosis factor alpha inhibitors, interleukin inhibitors, calcineurin inhibitors, and other immunosuppressants	L04AA, L04AB, L04AC, L04AD, L04AX

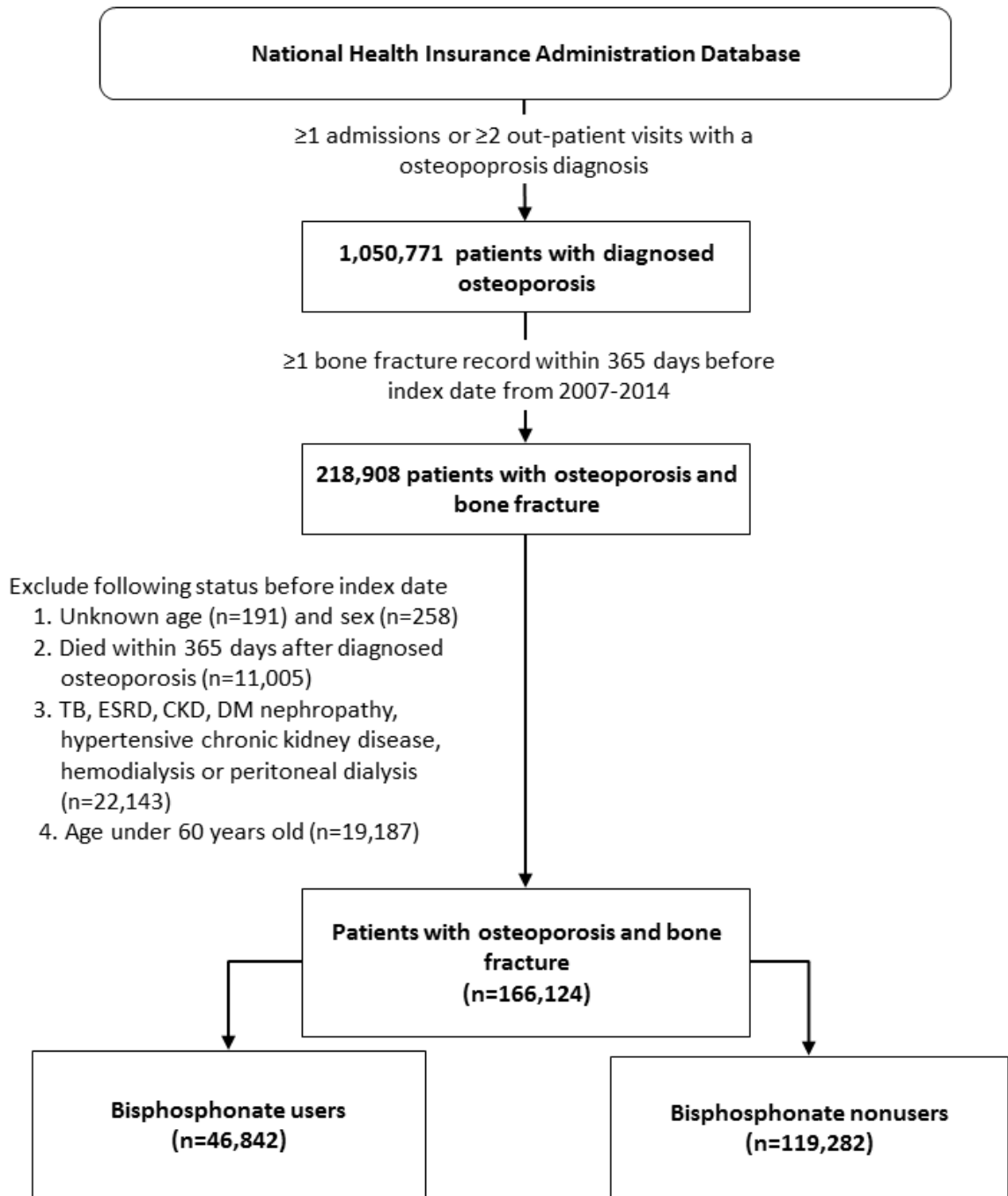
(十一)、統計分析：我們將依據變項特性進行平均數加減標準差或樣本數與百分比呈現資料。若為配對資料，類別變項以 McNemar test、連續變項則以 paired *t* test 進行兩組間之比較。若為獨立變項，類別變項以 *chi-squared* test、連續變項以 independent-samples *t* test 進行兩組間之比較。我們也將使用 Kaplan–Meier 曲線呈現兩組間發生結核病的存活圖，並以 log-rank test 進行組間的比較。之後，我們將使用 stratified Cox proportional hazard regression analysis 確認與結核病發生相關的危險因子。在劑量反應分析中，僅以雙磷酸鹽類使用者進行 Cox regression 分析。我們也將針對相關風險因子進行交互作用和次分組分析。所有的分析皆以 SPSS 軟體執行(IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.)。

伍、 研究發現

案例篩選流程如圖一，由健保資料庫全人口檔中，依照本研究骨質疏鬆症定義，365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有骨質疏鬆症 ICD-9-CM codes: 733.0x 有 1,050,771 人，若在且指標日前 365 天內(骨質疏鬆症確診日至指標日期間)，有至少一次骨質疏鬆症相關骨折的就醫紀錄有 368,898 人，再將年份匡列在 2007 年至 2014 年間，符合骨質疏鬆症定義共 218,908 人。檢查資料內容後，排除年齡不詳 191 人，性別不詳 258 人，及在骨質疏鬆症確診一年內就死亡 11,005 人，剩下 207,454 人。

依據排除條件，排除在指標日前，曾被診斷結核病、末期腎臟病變、慢性腎衰竭、糖尿病腎病變、高血壓性慢性腎臟疾病、或曾經接受過血液透析或腹膜透析等條件，共排除 22,143 人。以及排除年齡小於 60 歲共 19,187 人。最後剩下 166,124 人納入分析比較。

其中有 46,842 位為雙磷酸鹽類使用者(Bis. Users)，以及 119,282 位為非雙磷酸鹽類使用者(Bis. Nonusers)。



圖一、個案收入排除流程圖

在進行傾向對數分析前，雙磷酸鹽類使用者與非使用者的基本資料如表五，兩組間性別無統計上顯著差異，以女性為主，雙磷酸鹽類使用者女性為 38,215 人，佔該組的 81.58%。兩組年齡有統計學上顯著差異，雙磷酸鹽類非使用者年齡較使用者為大，兩組的年齡平均質與標準差為 76.87 ± 8.39 vs. 76.70 ± 7.85 ， p 值 < 0.001 。兩組的收入情況有統計學上顯著差異，雙磷酸鹽類非使用者在低收入戶的比率較使用者為多，兩組低收入戶的人數與比率為 1,126 人(0.94%) vs. 322 人(0.69%)，相反的收入高於 26,400 新台幣的比率是雙磷酸鹽類使用者為高。

兩組在共病症上，慢性阻塞性肺病，惡性腫瘤，糖尿病，風濕性關節炎，僵直性脊椎炎，冠狀動脈心臟病及臥床等有統計學上之顯著差異。雙磷酸鹽類使用者伴有風濕性關節炎，惡性腫瘤和僵直性脊椎炎的比率較非使用者為高，分別為風濕性關節炎 2.32% vs. 1.58%，惡性腫瘤為 8.63% vs. 8.11% 及 0.22% vs. 0.15%， p 值為 < 0.0001 ，0.0006 及 0.0033。相反的雙磷酸鹽類非使用者的慢性阻塞性肺病，糖尿病，冠狀動脈心臟病及臥床等比率則高於使用者。雙磷酸鹽類非使用者比上使用者在慢性阻塞性肺病的比率分別為 6.76% vs. 6.24%， p 值 0.0001，糖尿病為 3.36% vs. 2.97%， p 值 < 0.0001 ，冠狀動脈心臟病為 13.04% vs. 12.18%， p 值 < 0.0001 及臥床為 5.16% vs. 3.56%， p 值

<0.0001。其他共病症在兩組皆無統計學上顯著差異。

併用藥品的兩組比較，除了 metformin 在雙磷酸鹽類的非使用者比率高於使用者外(非使用者 11.23% vs. 使用者 10.57%，p 值 0.0001)，其餘的藥品皆為雙磷酸鹽類使用者的比率較高，抗血小板的併用比率(使用者 24.54% vs. 非使用者 23.39%，p 值<0.001)，鈣離子阻斷劑的併用比率(使用者 31.88% vs. 非使用者 31.21%，p 值 0.0077)，statin 的併用比率(使用者 12.76% vs. 非使用者 12.06%，p 值<0.001)，非類固醇發炎止痛藥的併用比率(使用者 51.36% vs. 非使用者 42.51%，p 值<0.001)，類固醇的併用比率(使用者 5.79% vs. 非使用者 4.91%，p 值<0.001)和免疫抑制劑與生物製劑的併用比率(使用者 0.61% vs. 非使用者 0.37%，p 值<0.001)。此外 disease-modifying antirheumatic drugs 在兩組間無統計學上顯著差異。

兩組發生結核病的比率，在雙磷酸鹽類使用者為 0.74%，非使用者為 0.75%，p 值為 0.847，並無統計學上顯著差異，但追蹤天數則是非使用者較短， 687.57 ± 137.99 比上使用者的 696.33 ± 123.24 ，p 值 <0.0001。

表五. Clinical Characteristics of Bisphosphonate Users and Nonusers

Characteristics	Before Propensity Score Matching			p-value [#]
	Bis. nonusers (n=119282)	Bis. users (n=46842)	Absolute standardized differences	
Sex				0.888
Male	22004 (18.45)	8627 (18.42)	0.08%	
Female	97278 (81.55)	38215 (81.58)	0.08%	
Age at index date (mean, SD)	76.87, 8.39	76.70, 7.85	2.13%	<0.001
60~69	27096 (22.72)	9918 (21.17)	3.73%	<0.001
70~79	47124 (39.51)	20345 (43.43)	7.98%	
80~89	38527 (32.30)	14689 (31.36)	2.02%	
90~	6535 (5.48)	1890 (4.03)	6.79%	
Income				<0.001
Low income	1126 (0.94)	322 (0.69)	2.85%	
≤ 16500 NT dollars	33123 (27.77)	12909 (27.56)	0.47%	
16501 to 26400 NT dollars	60235 (50.50)	23157 (49.44)	2.12%	
> 26400 NT dollars	24798 (20.79)	10454 (22.32)	3.72%	
Comorbidity				
COPD	8065 (6.76)	2925 (6.24)	2.10%	<0.001
Liver cirrhosis	235 (0.20)	83 (0.18)	0.46%	0.406
Malignancy	9679 (8.11)	4041 (8.63)	1.85%	0.001

Bronchiectasis	1252 (1.05)	496 (1.06)	0.09%	0.868
Transplantation	69 (0.06)	16 (0.03)	1.10%	0.055
HIV/AIDS	9 (0.01)	7 (0.01)	0.70%	0.167
Pneumoconiosis	158 (0.13)	55 (0.12)	0.43%	0.441
Diabetes mellitus	4002 (3.36)	1393 (2.97)	2.18%	<0.001
Rheumatoid arthritis	1890 (1.58)	1085 (2.32)	5.29%	<0.001
Ankylosing spondylitis	183 (0.15)	103 (0.22)	1.54%	0.003
Psoriasis	928 (0.78)	379 (0.81)	0.35%	0.518
Coronary Artery Disease	15559 (13.04)	5706 (12.18)	2.60%	<0.001
Close contact	635 (0.53)	267 (0.57)	0.51%	0.347
LTBI	18 (0.02)	12 (0.03)	0.74%	0.151
IPT	6 (0.01)	3 (0.01)	0.18%	0.718
Bedridden	6151 (5.16)	1668 (3.56)	7.82%	<0.001
Use of medications				
Anti-platelet drugs	27896 (23.39)	11495 (24.54)	2.70%	<0.001
CCB	37227 (31.21)	14935 (31.88)	1.45%	0.008
Statin	14380 (12.06)	5975 (12.76)	2.12%	<0.001
Metformin	13395 (11.23)	4953 (10.57)	2.10%	<0.001
Non-steroid anti-inflammatory drug	50712 (42.51)	24059 (51.36)	17.80%	<0.001
Steroids	5860 (4.91)	2710 (5.79)	3.88%	<0.001
Disease-modifying antirheumatic drugs	21 (0.02)	12 (0.03)	0.55%	0.297

Systemic immunosuppressants and biological agents	444 (0.37)	285 (0.61)	3.38%	<0.001
Outcome				
Development of TB	897 (0.75)	348 (0.74)	0.11%	0.847
Follow-up duration (days)				
mean, SD	687.54, 137.99	696.33, 123.24	6.72%	<0.001

Abbreviations: Bis., bisphosphonate; CCB, calcium channel block; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV/AIDS, human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome; IPT, isoniazid preventive treatment; LTBI, latent tuberculosis infection; SD, standard deviation ; TB, tuberculosis;

傾向分數 1:1 配對後兩組的基本資料如表六，雙磷酸鹽類非使用者與使用者各有 46,842 人。兩組年齡有統計學上顯著差異，雙磷酸鹽類非使用者年齡較使用者為大，兩組的年齡平均質與標準差分別為 76.85 ± 8.35 vs. 76.70 ± 7.85 ， p 值 < 0.05 。兩組的收入情況也有統計學上顯著差異，雙磷酸鹽類非使用者在低收入戶的比率較使用者為多，兩組低收入戶的人數與比率為 451 人(0.96%) vs. 322 人(0.69%)，相反的收入高於 26,400 新台幣的比率是雙磷酸鹽類使用者為高。

兩組配對過後，在共病症上，惡性腫瘤、糖尿病、風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、冠狀動脈心臟病及臥床有統計學上之顯著差異。雙磷酸鹽類使用者伴有惡性腫瘤、風濕性關節炎、僵直性脊椎炎的比率較非使用者為高，分別為惡性腫瘤 8.63% vs. 8.17%、風濕性關節炎 2.32% vs. 1.74% 及僵直性脊椎炎 0.22% vs. 0.16%， p 值為 0.013、 < 0.001 及 0.029。相反的雙磷酸鹽類非使用者的糖尿病，冠狀動脈心臟病及臥床等比率則高於使用者。雙磷酸鹽類非使用者比上使用者在糖尿病的比率分別為 3.4% vs. 2.97%， p 值 0.0002，冠狀動脈心臟病為 12.78% vs. 12.18%， p 值 0.006 及臥床為 4.21% vs. 3.56%， p 值 < 0.001 。其他共病症在兩組皆無統計學上顯著差異。

配對過後，兩組併用鈣離子阻斷劑及 disease-modifying antirheumatic drugs 的比率無顯著差異。除了 metformin 在雙磷酸鹽類

的非使用者比率高於使用者外(非使用者 11.14% vs. 使用者 10.57% , p 值 0.0051) , 其餘的藥品皆為雙磷酸鹽類使用者的比率高。抗血小板的併用比率(使用者 24.54% vs. 非使用者 23.68% , p 值 0.002) , statin 的併用比率(使用者 12.76% vs. 非使用者 12.22% , p 值 0.012) , 非類固醇發炎止痛藥的併用比率(使用者 51.36% vs. 非使用者 46.76% , p 值 <0.001) , 類固醇的併用比率(使用者 5.79% vs. 非使用者 5.02% , p 值 <0.001) 和免疫抑制劑與生物製劑的併用比率(使用者 0.61% vs. 非使用者 0.41% , p 值 <0.001) 。

兩組發生結核病的比率 , 在雙磷酸鹽類使用者為 0.74% , 非使用者為 0.8% , p 值為 0.3134 , 並無統計學上顯著差異 , 但追蹤天數則是非使用者較短 , 688.9 ± 136.17 比上使用者的 696.33 ± 123.24 , p 值 <0.001 。

表六. Clinical Characteristics of Bisphosphonate Users and Nonusers After Propensity Score Matching

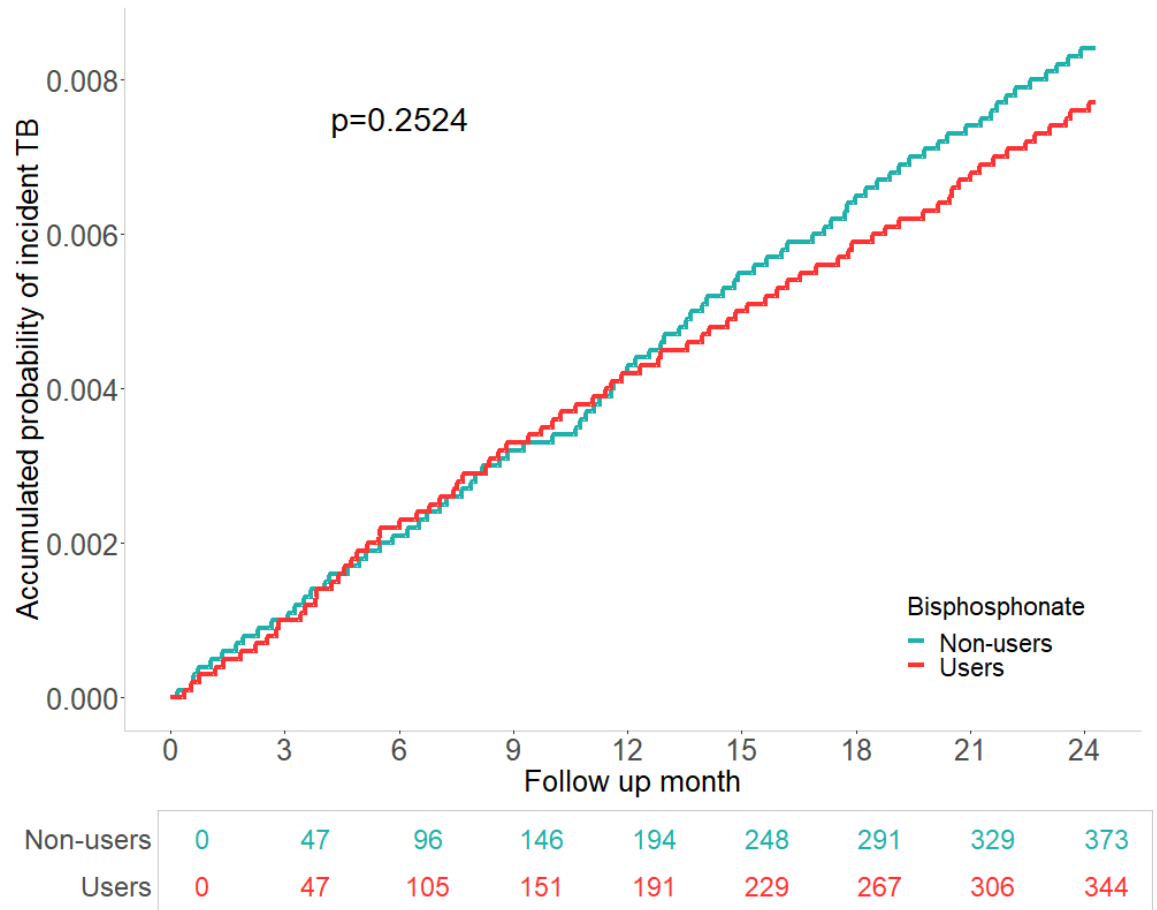
Characteristics	After Propensity Score Matching			p-value [#]
	Bis. nonusers (n= 46842)	Bis. users (n=46842)	Absolute standardized differences	
Sex				0.960
Male	8621 (18.40)	8627 (18.42)	0.03%	
Female	38221 (81.60)	38215 (81.58)	0.03%	
Age at index date (mean, SD)	76.85, 8.35	76.70, 7.85	1.79%	0.006
60~69	10561 (22.55)	9918 (21.17)	3.32%	<0.001
70~79	18751 (40.03)	20345 (43.43)	6.90%	
80~89	14998 (32.02)	14689 (31.36)	1.42%	
90~	2532 (5.41)	1890 (4.03)	6.47%	
Income				<0.001
Low income	451 (0.96)	322 (0.69)	3.04%	
≤ 16500 NT dollors	12851 (27.43)	12909 (27.56)	0.28%	
16501 to 26400 NT dollors	23665 (50.52)	23157 (49.44)	2.17%	
> 26400 NT dollors	9875 (21.08)	10454 (22.32)	3.00%	
Comorbidity				
COPD	3054 (6.52)	2925 (6.24)	1.13%	0.085
Liver cirrhosis	76 (0.16)	83 (0.18)	0.36%	0.579
Malignancy	3829 (8.17)	4041 (8.63)	1.63%	0.013

Bronchiectasis	496 (1.06)	496 (1.06)	0.00%	>0.999
Transplantation	15 (0.03)	16 (0.03)	0.12%	0.857
HIV/AIDS	8 (0.02)	7 (0.01)	0.17%	0.796
Pneumoconiosis	58 (0.12)	55 (0.12)	0.18%	0.778
Diabetes mellitus	1592 (3.40)	1393 (2.97)	2.42%	0.0002
Rheumatoid arthritis	816 (1.74)	1085 (2.32)	4.07%	<0.001
Ankylosing spondylitis	74 (0.16)	103 (0.22)	1.43%	0.029
Psoriasis	355 (0.76)	379 (0.81)	0.58%	0.374
Coronary Artery Disease	5985 (12.78)	5706 (12.18)	1.80%	0.006
Close contact	254 (0.54)	267 (0.57)	0.37%	0.568
LTBI	7 (0.01)	12 (0.03)	0.75%	0.251
IPT	2 (0.00)	3 (0.01)	0.29%	>0.999
Bedridden	1973 (4.21)	1668 (3.56)	3.37%	<0.001
Use of medications				
Anti-platelet drugs	11091 (23.68)	11495 (24.54)	2.02%	0.002
CCB	14777 (31.55)	14935 (31.88)	0.72%	0.267
Statin	5722 (12.22)	5975 (12.76)	1.63%	0.012
Metformin	5220 (11.14)	4953 (10.57)	1.83%	0.005
Non-steroid anti-inflammatory drug	21904 (46.76)	24059 (51.36)	9.21%	<0.001
Steroids	2352 (5.02)	2710 (5.79)	3.38%	<0.001
Disease-modifying antirheumatic drugs	12 (0.03)	12 (0.03)	0.00%	>0.999

Systemic immunosuppressants and biological agents	191 (0.41)	285 (0.61)	2.82%	<0.001
Outcome				
Development of TB	375 (0.80)	348 (0.74)	0.66%	0.313
Follow-up duration (days)				
mean, SD	688.90, 136.17	696.33, 123.24	5.72%	<0.001

Abbreviations: Bis., bisphosphonate; CCB, calcium channel block; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV/AIDS, human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome; IPT, isoniazid preventive treatment; LTBI, latent tuberculosis infection; SD, standard deviation ; TB, tuberculosis;

使用 Kaplan–Meier 曲線呈現兩組間發生結核病的存活圖，如圖二所示。依 log-rank test 進行組間的比較，p 值為 0.252，表示兩組間對於結核病發生的影響並無顯著差異。



圖二、雙磷酸鹽類使用與非使用者對於結核病發生之累積發生圖

利用 stratified Cox proportional hazard model 分別進行單變量與多變量分析兩組病人基本資料、共病症、用藥情況和結核病發生的相關性，結果呈現於表七。單變量分析中，雙磷酸鹽類使用者相較於非使用者，發生結核病的風險有保護的趨勢，但統計上未達顯著性[HR: 0.92(0.79-1.07)，p 值 0.257]。相較於 60-69 歲的病人，年齡愈大者發生結核病的風險也較高。另外，男性發生結核病的風險較女性高[HR: 3.73(2.83-4.93)，p 值<0.001]。與低收入戶相比，收入較高者發生結核病的風險有較低的趨勢，但統計上未達到顯著性。

共病症方面，罹患慢性阻塞性肺病以及臥床的病人，發生結核病的風險較高。罹患慢性阻塞性肺病者，發生結核病的風險為沒有罹病者的 2.49 倍(95%信賴區間 1.7-3.64); 臥床者發生結核病的風險為非臥床者的 4.40 倍(95%信賴區間 1.67-11.62)。其餘共病症與結核病發生風險無統計上顯著差異。

併用藥品方面，合併使用非類固醇發炎止痛藥或類固醇者，發生結核病的風險較高。併用非類固醇發炎止痛藥者，發生結核病的風險比率為非併用者的 1.71 倍(95%信賴區間 1.03-2.83)，併用類固醇者，發生結核病的風險比率為非併用者的 2.38 倍(95%信賴區間 1.6-3.56)。相反的，併用 statin 者發生結核病的風險較低，併用 statin 者發生結核病的風險為非併用者的 0.5 倍(95%信賴區間 0.35-0.71)。

其餘藥品併用與否對於結核病發生的風險無顯著差異。

多變量分析控制其他變項的情況下，雙磷酸鹽類使用者相較於非使用者，發生結核病的風險有保護的趨勢，但統計上仍然未達顯著性 [HR: 0.86(0.71-1.04)]。高齡、男性，有較高的結核病發生風險。與 60-69 歲組相比，不同年齡層發生結核病的風險比率分別為 70-79 歲 1.62 倍; 80-89 歲 3.8 倍; 90 歲以上 3.89 倍，男性發生結核病的風險為女性的 3.34 倍。與低收入戶相比，收入較高者發生結核病的風險有較低的趨勢，但統計上未達到顯著性。

共病症經過多變量分析後，臥床者發生結核病的風險依然較非臥床者高 [HR: 4.01(1.02-15.84)]，其餘共病症與結核病發生風險無統計上顯著意義。併用藥品方面，經多變量分析後，合併類固醇者依然有較高的結核病發生風險，風險比率為未併用者的 1.77 倍(95%信賴區間 1.01-3.10)。相反的，併用抗血小板藥物與 statin 則發現會降低結核病的發生風險。相較於未使用者，併用抗血小板藥物可降低 34% 的結核病風險(95%信賴區間 0.45-0.95)；併用 statin 則可降低 38% 發生結核病的風險(95%信賴區間 0.40-0.95)。其餘藥品併用與結核病的發生風險無統計上顯著意義。

表七. Predictors of tuberculosis development through Cox proportional hazard regression analysis after propensity score matching

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i> value	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i> value
Bisphosphonate user	0.92	0.79-1.07	0.257	0.86	0.71-1.04	0.125
Age at index date						
70~79	1.48	1.04-2.11	0.031	1.62	1.08-2.42	0.019
80~89	3.54	2.46-5.09	<0.001	3.80	2.49-5.78	<0.001
90~	3.88	2.17-6.94	<0.001	3.89	2.02-7.48	<0.001
Male sex	3.73	2.83-4.93	<0.001	3.34	2.41-4.63	<0.001
Income						
≤ 16500	0.66	0.28-1.58	0.355	0.63	0.22-1.80	0.391
16501 to 26400	0.74	0.32-1.75	0.498	0.92	0.33-2.58	0.871
> 26400	0.44	0.18-1.07	0.069	0.54	0.18-1.60	0.268
Comorbidity						
COPD	2.49	1.70-3.64	<0.001	1.22	0.75-2.00	0.423
Liver cirrhosis	2.00	0.18-22.05	0.572	1.10	0.09-13.37	0.938
Malignancy	1.30	0.91-1.86	0.149	1.00	0.62-1.59	0.985
Pneumoconiosis	2.99	0.31-28.74	0.342	2.35	0.10-56.28	0.597
Diabetes mellitus	1.00	0.46-2.16	>0.999	2.33	0.85-6.40	0.101
Rheumatoid arthritis	0.47	0.20-1.09	0.079	0.37	0.12-1.16	0.087

Ankylosing spondylitis	0.50	0.05-5.51	0.572	0.15	0.01-2.96	0.210
Psoriasis	1.60	0.52-4.89	0.410	1.13	0.27-4.67	0.868
Coronary Artery Disease	1.27	0.91-1.78	0.153	1.19	0.75-1.89	0.455
Close contact	2.00	0.50-8.00	0.327	2.34	0.47-11.76	0.301
Bedridden	4.40	1.67-11.62	0.003	4.01	1.02-15.84	0.048
Use of medications						
Anti-platelet drugs	0.82	0.64-1.07	0.146	0.66	0.45-0.95	0.027
CCB	0.79	0.63-1.00	0.052	0.87	0.66-1.16	0.348
Statin	0.50	0.35-0.71	<0.001	0.62	0.40-0.95	0.029
Metformin	0.71	0.48-1.06	0.092	1.03	0.61-1.73	0.924
Non-steroid anti-inflammatory drug	1.71	1.03-2.83	0.037	0.90	0.34-2.34	0.825
Steroids	2.38	1.60-3.56	<0.001	1.77	1.01-3.10	0.045
Systemic immunosuppressants and biological agents	1.67	0.40-6.97	0.484	3.65	0.52-25.82	0.195

Abbreviations: CCB, calcium channel block; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV/AIDS, human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome; IPT, isoniazid preventive treatment; LTBI, latent tuberculosis infection; SD, standard deviation ; TB, tuberculosis;

陸、 結論與建議(分立即可行之建議及長期性建議)

本研究結果發現在單變量分析下，雙磷酸鹽類對於結核病的發生有保護的趨勢，但統計上並未達到顯著；多變量分析下，控制其他變項之後，雙磷酸鹽的保護情形更趨明顯，但統計上依然未達到顯著。可能的原因是雙磷酸鹽類主要作用的部位為骨頭，有研究指出或許在骨結核的效果會比其他部位的結核感染來的好。但因骨結核的發生率過低，本研究無法挑出骨結核的個案數。或許未來可收集更多的骨結核個案，以案例對照研究形式分析雙磷酸鹽類藥品和骨結核的相關性。

此外不論在單變量或多變量統計分析中，男性、高齡、臥床者皆顯示有較高的結核病發生風險，此外，合併使用類固醇的病人，發生結核病的風險也較高。相反的，合併使用抗血小板藥物和 statin 能顯著降低結核病的發生。雖然於單變量分析時無達到顯著差異，但是在控制其他變項的多變量分析下，併用抗血小板藥物或 statin 者發生結核病的風險顯著較非併用者低。

本研究結果顯示，臨床上雙磷酸鹽的使用對於結核病的預防無顯著效果，因此以目前的結果而言，不建議用於結核病的預防性使用。抗血小板藥物和 statin 是否有助於結核病的預防值得後續更多研究的探討和進一步確認。年長者、男性、臥床與合併使用類固醇的病人為

發生結核病的高危險群，建議臨床專業工作人員應該加強此類病人的疾病防治與傳染病衛教，降低結核病發生的機率。

柒、 參考資料(如：重要法規、會議紀錄、參考書目等)

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine 2003;167:1472-7.
3. Taiwan Tuberculosis Control Report 2017, Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan), Published 2018. Available online at https://www.cdc.gov.tw/InfectionReport/Info/upxJr9t9iKeSbo_Wpacpuw?infoId=XYpBd4ytPca4Lq-Pq_obPA (Accessed March 18, 2020).
4. Young C, Walzl G, Du Plessis N. Therapeutic host-directed strategies to improve outcome in tuberculosis. Mucosal immunology 2019.
5. Berlicki L. Inhibitors of glutamine synthetase and their potential application in medicine. Mini reviews in medicinal chemistry 2008;8:869-78.
6. Kosikowska P, Bochno M, Macegoniuk K, Forlani G, Kafarski P, Berlicki L. Bisphosphonic acids as effective inhibitors of Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry 2016;31:931-8.

7. Eisenberg D, Gill HS, Pfluegl GM, Rotstein SH. Structure-function relationships of glutamine synthetases. *Biochimica et biophysica acta* 2000;1477:122-45.
8. Stadtman ER. The story of glutamine synthetase regulation. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:44357-64.
9. Almassy RJ, Janson CA, Hamlin R, Xuong NH, Eisenberg D. Novel subunit-subunit interactions in the structure of glutamine synthetase. *Nature* 1986;323:304-9.
10. Llorca O, Betti M, Gonzalez JM, Valencia A, Marquez AJ, Valpuesta JM. The three-dimensional structure of an eukaryotic glutamine synthetase: functional implications of its oligomeric structure. *Journal of structural biology* 2006;156:469-79.
11. van Rooyen JM, Abratt VR, Belrhali H, Sewell T. Crystal structure of Type III glutamine synthetase: surprising reversal of the inter-ring interface. *Structure (London, England : 1993)* 2011;19:471-83.
12. Ronzio RA, Meister A. Phosphorylation of methionine sulfoximine by glutamine synthetase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1968;59:164-70.
13. Obojska A, Berlicki L, Kafarski P, Lejczak B, Chicca M, Forlani G. Herbicidal pyridyl derivatives of aminomethylene-bisphosphonic acid inhibit plant glutamine

synthetase. *Journal of agricultural and food chemistry* 2004;52:3337-44.

14. Nilsson MT, Krajewski WW, Yellagunda S, et al. Structural basis for the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase by novel ATP-competitive inhibitors. *Journal of molecular biology* 2009;393:504-13.
15. Harth G, Horwitz MA. An inhibitor of exported *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase selectively blocks the growth of pathogenic mycobacteria in axenic culture and in human monocytes: extracellular proteins as potential novel drug targets. *The Journal of experimental medicine* 1999;189:1425-36.

