

## 第二章 結核病的治療及副作用處理

2002年8月1日研訂

2009年2月19日第3次修訂

### 壹、前言

卡介苗即使普遍接種，也無法透過群體免疫力預防感染的蔓延，故儘早發現最具傳染性的病患，儘早使用藥物治療降低其傳染性，避免細菌的蔓延，是防治結核病最有效的方法。面對結核菌，妥善的治療是我們最重要的武器。

### 貳、結核病治療的演進

在有效結核藥物發明之前，各種偏方草藥被用來治療結核病而無效；1840年以來，結核病療養院盛行一時，較高的山地環境、乾燥而新鮮的空氣、適度運動及休養、良好飲食加上一些烈酒等，用來改善病人一般狀況，許多病人病情得以緩解，延長存活的時間，少數病人進而痊癒。當時塌陷治療(collapse therapy)亦十分普遍，藉著人工氣胸(artificial pneumo-thorax, APT)、人工氣腹(artificial pneumo-peritonium, APP)、胸廓成形術(thoracoplasty)、或合併肺葉切除，企圖將肺內的空洞塌陷或切除，降低結核菌繁殖的速度或減少結核菌的數目，藉以控制病情，也達到相當成效，然而這些外科治療後所留下的後遺症也製造了許多困擾。

1944年 Waksman 發現了鏈黴素(Streptomycin)後，才真正開啟了結核病化學藥物治療的新紀元。1949年發現合併使用多種結核藥物來治療結核病的重要性，否則極容易發生結核菌續發抗藥性而導致治療失敗。1952年發現 Isoniazid。1956年，證明在有效結核藥物治療之下，結核病人居家治療並不會增加家人受到感染的機會，花費頗高的療養院療法於是漸漸淡出流行。1962年發現每週2至3次間歇治療可達到同樣的治療效果。1972年發現含有 Rifampin 及 Isoniazid 之合併治療，可在1年以內即治癒結核病，短程治療已成為結核病治療的主流。1974年，英國的研究群發表它們的研究結果，證明對於新發傳染性病例，即以前從未用過抗結核藥物或抗結核治療少於一個月的病人，即使有空洞的病患，也可以在加強

期有使用 PZA，含 Rifampin 之短期治療達到合理的成功率。目前最常使用的組合為六個月的短程治療方案，即加強期使用 INH、RMP、EMB 及 PZA 治療二個月，持續期停用 PZA，再治療四個月，治癒率可達 95%。結核病是可以被治癒的，痰塗片陽性的肺結核病人在藥物治療兩週後，可大量減低痰中細菌數量，減少進一步地散布，但仍需要病人和醫師之間良好密切的配合，才能在盡可能減少副作用的情況下，將疾病根治。

由上述可知，在結核病化學藥物治療的時代，影響結核病治療成功與否的重要因素，已不再是休息、療養、飲食、氣候或疾病嚴重程度，而取決於處方藥物組合是否適當、劑量是否足夠、治療期間是否足夠及病人是否按規服藥。

1990 年代，鑑於世界各國逐漸忽視結核病問題導致治療失敗、抗藥性結核病流行及全球性的結核病回升趨勢，世界衛生組織乃鼓吹各國積極推動都治計畫 (DOTS, Directly Observed Treatment, Short-course, 舊譯「短程直接觀察治療計畫」)，以標準治療方式，直接監督治療，「送藥到手，服藥入口，吞了再走」。由於服藥期間長，需要家人與社會的關心和協助，透過都治關懷，可增進對醫囑的依附醫囑性 (adherence)。

抗藥性結核菌逐漸增多的今日，結核病的治療絕不是僅依標準治療方式處方給藥就了事，而必須隨時注意病人的治療順服性，保證有效的藥物進入病人體內發揮了藥效，才可能在最短的時間內治癒結核病，早日消滅傳染源，也才可能防止抗藥性結核菌的持續增多。

## 參、結核藥物

一、一線結核藥物：（詳情請參見結核病診治指引第三版第四章）

常見的藥物劑型有以下

(一) Isoniazid (INH, H) 對快速增殖的 TB 菌特別有效。

1. 成人：5mg/kg/d（最大劑量：300mg）。

2. 小孩：10-15mg/kg/d（最大劑量：300mg）。

3. 副作用：（請記”INH”）。

N：neurology 神經系統副作用、週邊神經炎 peripheral neuropathy，可加 Pyridoxine(Vitamin B6)。

H：hepatotoxicity 肝毒性，肝炎。

4. 腎衰竭病患：不影響，照常使用。

## (二) Rifampin(RMP, R)殺菌力高。

1. 成人：10mg/kg/d（最大劑量：600mg）。

2. 小孩：10-15mg/kg/d（最大劑量：600mg）。

3. 副作用：排尿、眼淚、汗水或咳痰會變橘紅色。

F：fatigue, flu-like syndrome，像重感冒一樣，就是吃了覺得”很累”。

H：hepatotoxicity 肝毒性，肝炎，常合併黃膽

Thrombocytopenia（血小板減少），極少數

hemolytic anemia（溶血性貧血）。

4. 腎衰竭：不影響，照常使用。

5. 易與其他藥物有交互作用（避孕藥，治療愛滋藥物，抗凝血劑，毛地黃等）。

## (三) Pyrazinamide(PZA, Z)對細胞內 TB 菌（特別是

macrophage 巨噬細胞）特別有效，用在 TB 治療前二個

月，有很多細胞內 TB 菌時。

1. 成人：20-25mg/kg/d（最大劑量：2000mg）；體重小於等於 50kg 每日 1000mg；大於 50kg 每日 1500mg。

2. 兒童：15-20mg/kg/d（最大劑量：2000mg）。

3. 副作用：（請記”H&A”，PZA 的 A）。

H：hepatotoxicity 肝毒性，肝炎。

A：arthritis，關節炎。

A：尿酸(Uric Acid)上升（無症狀上升者，13mg/dl 以下不必停藥）。

4. 腎功能不全：調整給藥頻率（每次劑量不變），有痛風

病史的病人，應小心謹慎使用並監測副作用，並衛教如何避免痛風發作之飲食及生活行為的改善（減壓、規律生活、多喝水）。

(四) Ethambutol(EMB, E)抑制 TB 菌生長，用來預防當有 INH、RIF 抗藥性時，確保有效抗結核用藥種類足夠。

1. 成人：15 mg/kg/d，體重 40-55kg 使用 800mg/d，56-75kg 使用 1200mg/d，76-90kg 使用 1600mg/d（最大劑量：1600mg/d）。
2. 兒童：15-20mg/kg/d（不建議 4 歲以下使用,最大劑量：1600mg/d）。
3. 副作用：（請記”E”，EMB 的 E）。  
E：eye→retrobulbar neuritis 眼後神經炎，會影響視力及辨色力。發生率約為 1-6%。
4. 腎功能不全：調整給藥頻率（每次劑量不變）。
5. 不建議高劑量（20~25mg/kg）使用，易造成視神經病變。
6. 若藥敏試驗發現 HR 均有效時，可停止使用 EMB。

(五) Streptomycin(SM, S)殺菌效果很好，但有腎耳毒性。

1. 成人：15mg/kg/d 肌肉注射（最大劑量：1000mg/d，累積總劑量應小於 120g）。前 2-4 個月每周五次施打，後改為一週 2-3 次。施打總劑量最好不要超過 120gm（聽力及平衡力會受損），但若為 MDR TB 治療，醫師需用注射型 aminoglycoside 長達 6 個月以上時，可依病人臨床副作用評估調整並監控副作用。
2. 兒童：20-40mg/kg/d 肌肉注射（最大劑量：1000mg/d）。
3. 副作用：腎毒性，耳毒性。
4. Nephrotoxicity：腎毒性（調整每劑之間隔，而非每劑之藥量）。
5. Ototoxicity：耳毒性（聽力及平衡力會下降）。

## 二、 固定成分複方製劑：

(一) Rifater(RFT)=INH80mg+RMP120mg+PZA250mg (加強期使用) 成人每 10kg 一顆，最多 5 顆。

(二) Rifinah(RFN)=RFN300(INH150mg+RMP300mg) 與 RFN150(INH100mg+RMP150mg) 兩種，(持續期使用)。

1. 體重大於等於 50kg，使用 RFN300 每日 2 顆。

2. 小於 50kg 使用 RFN150 每日 3 顆。

## 三、 二線結核藥物：(詳情請參考結核病診治指引第三版第五章)，二線藥應小心謹慎使用，醫院如需申請可向各醫院所屬管制中心查詢(請參考第九章防治資源)

(一) Kanamycin(Km)/Amikacin(Am)/Capreomycin(Cm)

1. 成人：15mg/kg/d 肌肉注射(最大劑量：1000mg/d，累積總劑量應小於 120g)。

2. 前 2-4 個月每週 5 次施打，後改為一週 2~3 次。施打總劑量最好不要超過 120 gm(聽力及平衡力會受損)，但若為 MDRTB 治療，醫師需用注射型 aminoglycoside 長達 6 個月以上時，可依病人臨床副作用評估調整並監控副作用。

3. 兒童：15-30mg/kg/d 肌肉注射(最大劑量：1000mg/d)。

4. 副作用：和 SM 一樣。

5. 因為有耳毒性和動物試驗致畸胎等副作用，避免於孕婦使用(懷孕安全分類等級：D,若孕齡女性病人應給予衛教避孕)，Capreomycin 為三種藥中耳毒性較低的。

(二) Fluoroquinolone(FQN)：藥效好，副作用少，但不當使用易產生抗藥性。治療 MDR TB 時，quinolone 和 aminoglycoside 是治療必需(只需要一線藥的病人不應隨意使用 FQN，萬一變成 MDR TB 就可能沒有足夠藥物醫治)。

1. Levofloxacin(Lfx , 500mg/顆)每日劑量 500-1000mg 。
2. Moxifloxacin(Mfx , 400mg/顆)每日劑量 400mg 。
3. 副作用：腸胃、皮膚等副作用。
4. 腎功能不全：調整給藥頻率（每次劑量不變）。
5. 懷孕安全分類等級：C；在哺乳婦女因考慮幼兒可能會有關節病變，不建議使用。

(三) Prothionamide(TBN；Pto，250mg/顆)。

1. 成人：15-20mg/kg/d，最大劑量 1000mg/d 。
2. 兒童：15-20mg/kg bid-tid（最大劑量 1000mg/d）。
3. 副作用：請記 TBN。  
T：tired，吃了頭暈，噁心，疲倦。  
B：bilirubin 上升，黃膽，肝毒性。  
N：neurologic 神經毒性，憂鬱，嗅覺異常（金屬味），精神紊亂。
4. 肝疾病患應謹慎使用。
5. 懷孕安全分類等級：C。

(四) Para-Aminosalicylate(PAS)/ PASER granule 。

1. 成人：150mg/kg/d，每日 2-4 次（最大劑量：12g）。
2. 兒童：150mg/kg/d，每日 2-4 次（最大劑量：12g）。
3. 副作用：最常見腸胃不適，肝疾病患應謹慎使用。
4. 長期合併使用 TBN+PAS 的病人應注意甲狀腺低下的副作用。
5. 服用 PASER（4g/包）時，可能會在糞便中看見藥物排泄出來，屬正常情況，請先告知病人；另因為 PASER granule 的外衣是抗酸性糖衣，服用時，請病人用弱酸性飲料或食物送藥入口，如灑在優格上吃，或用酸的果汁、可樂、汽水等來服用，藥物才不會因為在中性情況下太快溶解，使效果打折。
6. 懷孕安全分類等級：C。

7. 藥物必須冷藏，若為都治送藥時間超過一個上午，則應有冷藏箱運送。

(五) Cycloserine(Cs, 250mg/顆)：經由腎臟代謝。

1. 成人：10-15mg/kg/d，最大劑量：1000mg/d。
2. 兒童：10-20mg/kg/d，最大劑量：1000mg/d。
3. 副作用：主要為中樞系統毒性（嗜睡，記憶力減退，誘發癲癇，精神失常等.....）。
4. 腎功能不全的病人：調整給藥頻率或降低劑量，並須密切監測副作用。
5. 懷孕安全分類等級：C；若哺乳婦女服用，請提供嬰兒 VitamineB6 的補充。

(六) Terizidone(Trd, 250mg/顆)：與 Cycloserine 類似的機轉，亦為一顆 250mg，經由腎臟代謝。

1. 成人：10-15mg/kg/d，最大劑量：1000mg/d。
2. 兒童：10-20mg/kg/d，最大劑量：1000mg/d。
3. 副作用：與 Cycloserine 同。
4. 腎功能不全的病人：調整給藥頻率或降低劑量，並須密切監測副作用。
5. 懷孕安全分類等級：C；若哺乳婦女服用，請提供嬰兒 Vitamine B6 的補充。

(七) Clofazimine(Cfz, 100mg/顆)：原為治療漢生病的藥物，為第五類抗結核病藥物。

1. 成人：100mg 到 300mg/d，初期使用 300mg，後視臨床狀況調整成 100mg；兒童未建立。
2. 腎功能不全：不必調整。
3. 嚴重肝功能不全：考慮調整劑量。
4. 副作用：魚鱗癬及皮膚過乾，皮膚、角膜、視網膜及尿液變粉紅色或褐色。
5. 懷孕安全分類等級：C；不建議在哺乳婦女使用。

(八) Rifabutin (RBT)：rifampin 的衍生物，抗藥性類似，應

小心使用。常用在 HIV（有使用 HARRT 的病人）合併 TB 治療。

1. 5mg/kg/d（最高劑量 300mg）。

2. 副作用：和 RMP 類似，但比 RMP 較多引起嚴重的白血球低下症(Leukopenia，2%)。

3. 腎衰竭：不影響，照常使用。

四、 兒童結核病藥物劑量及常見副作用（附件 2-1）。

## 肆、 抗藥性結核菌

### 一、 結核菌產生抗藥性的機轉

結核菌在分裂中，即可能經過自然的隨機突變而產生對某種藥物的抗藥性。不曾暴露於結核藥物的結核菌，在正常分裂中，依照發生抗藥性機率排列（容易到困難）：  
TBN/CS( $1 \times 10^{-3}$ ) > EMB( $0.5 \times 10^{-4}$ ) > SM( $3.8 \times 10^{-6}$ ) > INH( $3.5 \times 10^{-6}$ ) > PAS/KM( $1 \times 10^{-6}$ ) > RMP( $3.1 \times 10^{-8}$ )。當結核病人肺內有空洞，內含  $1 \times 10^7$  至  $1 \times 10^9$  不具抗藥性的結核菌，若只用單一種結核藥物治療，結核菌只須經過 1 次分裂，便可產生 10 至 1,000 隻抗藥性結核菌，抗藥性結核菌繼續繁殖的結果，病人體內最後全是抗藥性結核菌，此即因不當的治療而造成續發抗藥性。

### 二、 原發抗藥性與續發抗藥性

長期與抗藥性結核病人接觸，受到抗藥性結核菌感染後發病，尚未接受治療，結核菌已有抗藥性，此類抗藥稱為原發抗藥性(primary resistance)；由於從病史上不易可靠地追究病人是否曾在診所或藥局服用過結核藥物，如病人未曾有過結核病史，而其結核菌已有抗藥性，此類抗藥另稱為初發抗藥性(initial resistance)；若病人原來的結核菌不具抗藥性，經不當治療後產生抗藥性，此類抗藥為續發抗藥性(secondary or acquired resistance)。依照 WHO 2008 年出版的多重抗藥性報告指出，依照是否曾經使用結核藥物治療



超過 1 個月來將抗藥性分成新案之抗藥性(drug resistance among new case)以及曾經治療過的個案之抗藥性(drug resistance among previously treated cases)來討論抗藥性比較實際，也較不易混淆。曾經治療過的個案產生抗藥性，包含過去使用的續發抗藥性，以及再感染等原因所引起之抗藥性。持續監控結核菌原發抗藥性及續發抗藥性，是提供衛生單位在個案管理的策略是否成功，以及接觸者追蹤是否落實的重要指標。

### 三、 台灣的結核菌抗藥性情形

台灣的結核菌初發抗藥情形如下：

期間	檢測單位	菌株數	抗藥性%				
			任一	INH	RMP	SM	MDR
1996	慢防局	249	16.1	12	2.0	4.8	1.6
1997~2000	慢防局	817	18.1	11.4	2.4	8.4	2.1
2002~2004	胸腔病院	611	12.8	6.8	1.8	6.2	1.8

台灣的結核菌續發抗藥情形如下：

期間	檢測單位	菌株數	抗藥性%				
			任一	INH	RMP	SM	MDR
1996	慢防局	200	67.0	63.0	46.5	21.5	46.0
1996~1999	北慢	199	49.2	25.6	32.2	17.1	15.1
2001~2002	慢防局	183	42.6	37.7	25.1	17.5	24.6
2002~2004	胸腔病院	324	55.8	50.9	44.4	17.9	42.2

台灣來自結核菌檢驗合約實驗室，約涵蓋全國 50% 的檢體，不分類合併抗藥性的監測結果如下：

期間	抗藥性%					
	任一	EMB	INH	RMP	SM	MDR
2003	20.0	5.8	9.5	6.4	9.6	4.0
2004	20.4	4.3	11.3	7.5	10.6	5.3
2005	18.1	2.1	10.1	6.2	9.8	4.0

## 伍、 結核病治療原則（詳情請參見結核病診治指引第四章）

### 一、 病人體內的結核菌分佈

#### （一）空洞內結核菌

中性環境，適合結核菌生長，分裂最快，代謝最旺盛，數目最多，約有  $1 \times 10^7$  至  $1 \times 10^9$  細菌，分裂中容易發生突變而產生對某一種藥物的抗藥性，是造成續發抗藥性主要的地方。對這類結核菌以 INH、RMP、SM 效力最強。

### (二) 固體壞死組織內的結核菌

中性環境，不利結核菌生長，結核菌常會潛伏 (dormant) 其中而不再分裂，或偶爾分裂，數目約  $1 \times 10^2$  至  $1 \times 10^5$ ，即使經過長期的結核藥物治療，仍偶有少數潛伏菌 (persistor) 會存活下來，造成完成結核病治療後的復發 (relapse)。對這類結核菌以 RMP 最為有效。

### (三) 吞噬細胞內的結核菌

酸性環境，不利結核菌生長，分裂慢，數目約  $1 \times 10^2$  至  $1 \times 10^5$ 。對這類結核菌以 PZA 最為有效。

## 二、治療原則

結核病治療的原則，在(一)多種有效及足夠劑量的結核藥物合併使用(二)藥物須按規服用(三)治療期間須夠長。治療的目標，在以最安全有效的治療方式在最短的時間內治癒結核病，早日消滅傳染源。

### (一) 多種有效及足夠劑量結核藥物合併使用

至少應合併使用 2 種以上有效的殺菌結核藥物。(二線藥物要有效藥物 4 種以上，因多為抑菌非殺菌)。

### (二) 規則服藥

抗結核病藥物為抗生素，在體內必須達到夠高的尖峰濃度 (peak level) 才有較佳較穩定的殺菌的效果，故建議病人將抗結核藥物一次服用。病人如因藥物數量過多導致不適，應先改採固定成分複方藥物，或嘗試將不同種類藥物各自分開服用。應儘量避免將同一藥物分成一日數次服用

(如 INH1#tid 這種給藥方式)。為配合病人作息、耐受性、或直接觀察治療法 (Direct Observation Therapy, DOT) 目視服藥的方便性，可將藥物訂在一天的任何時間

服用（飯後或睡前均可），不必刻意強調空腹服藥。

### (三) 治療期間須夠長

治療期間，視合併使用之有效藥物種類而定，至少須 6 至 9 個月（每個月以 30 天計算）。舉例來說，標準短程治療治療應滿 180 天，若加強期（即治療的前 2 個月）不能使用 PZA，則應治療滿 270 天，若治療期間不夠長，停藥後結核病易復發。

## 陸、新病人（詳見診治指引第四章結核病人的分類）

新診斷的結核病人，不曾接受過結核藥物治療或曾接受少於 4 週結核藥物治療者為在病人分類上為新病人。新病人體內的結核菌極可能不具抗藥性，均應採用標準治療方式，以短程的治療方式，提高病人治療順服性。

### 一、標準治療方式

#### (一) 2HERZ/4HER

前 2 個月採[RFT(INH+RMP+PZA)+EMB]每日 1 次口服，後 4 個月採[RFN(INH+RMP)+EMB]每日 1 次口服。

#### (二) 9HER

[RFN(INH+RMP)+EMB]每日 1 次口服，治療 9 個月。

每一個新病人於治療加強期（即治療的前 2 個月），都應接受包括 INH、EMB、RMP、PZA 四種結核藥物，處方中含 EMB 是為了避免產生抗藥，因為台灣的新病人中 INH 抗藥比率不低（10%左右），在藥敏試驗結果未明前，如不同時使用 EMB，可能會發生 Rifampin 單一治療的情形，非常危險。此後 4 個月的治療持續期（治療第 3 至第 6 個月）停止 PZA，續用 INH、EMB、及 RMP。如果病人因痛風或其他無法忍受 PZA 的病人，可改採 9 個月不含 PZA 的治療方式，其治療效果與標準 6 個月的處

方療程相同。如果藥敏試驗顯示 INH 及 RMP 同時有效時，EMB 的使用與否並不影響治療的效果與治療所需的時間，有副作用時應即停用。

## 二、 監視病人治療順服性

### (一) 與醫療院所間的連繫

通報完成登記的個案應儘速發給 TB 就診手冊，並請個案就診後，務須提醒醫師在手冊的就診紀錄欄中填寫處方、複查結果、或其他注意事項。如此，當個案至另家醫院就診時，從手冊上的就診紀錄即可得知該病人的結核病治療經過，不致使長期具連貫性的結核病治療中斷；再者，防疫單位亦可從手冊上的就診紀錄或醫護互動區，更正確地配合臨床醫師的醫囑對病人作適當的衛教。另外，衛生所護士可應用留言區與診療醫師互動，對於有執行 DOT 的個案，應在關懷員觀察紀錄表內詳實紀錄，以提供診療醫師用藥治療參考。

### (二) 加強病人治療順服性

#### 1. 如何知道病人治療順服性

- (1) 不順服的病人並沒有任何特徵，無從猜測哪個病人沒有按規接受治療。
- (2) 一開始治療時，病情的變化往往和病人是否順從治療沒有明顯相關；未接受結核藥物治療的肺結核病人中，約有 25% 在二年中自癒，但在這期間可能已經造成傳染散播；在結核藥物尚未問世的時代，約有 50% 的結核病人可長期維持病情的穩定。
- (3) 病人常因害怕受窘，健忘或疑懼而不敢輕易坦承自己沒有按規接受治療。
- (4) 核對病歷處方紀錄是個好方法，但不一定可靠。
- (5) 點算病人藥品存量。
- (6) 生物偵測，如尿液檢查（服用 RMP 者有橙紅色尿）。

#### 2. 如何改善結核病人的服藥順服性

- (1) 採積極負責的態度，充分提供疾病有關的正確資訊，並表現相當程度的關懷，使病人對疾病和治療有正確的觀念。
  - (2) 加強醫護人員的專業知識，並強化轉診系統，轉介病患至診療品質優良的醫院，以取得病人的充分信任。
  - (3) 轉介病患至方便的醫院：減少病人等待看診領藥的時間、夜間或週末也方便病人看診、治療地點近或提供交通接送、語言相通、提醒病人看診或領藥時間.....等。
  - (4) 簡明的治療內容：減少藥品的種類及數量、避免不必要的處方、減少服藥的次數、避免複雜的服藥時間、配合病人的作息時間投藥、採用固定成分劑量之複方藥.....等。
  - (5) 在治癒及減少復發機率的標準治療方式原則下，縮短治療期間。
  - (6) 採用效果好且副作用少的治療方式。
  - (7) 治療期間充分了解病人服藥情形，隨時協助病人解決治療時可能發生的問題，並適時提醒病人按規治療。
  - (8) 所有具傳染性的痰陽性病人、街友優先安排直接觀察治療法來確保病人的服從性。
3. 直接監督治療（都治計畫）（詳見第五章都治計畫）
- 「送藥到手，服藥入口，吞了再走」，由醫護人員或關懷員，將每一劑結核藥物交給病人，確實看著病人把藥吞下。2006年4月開始，都治計畫雇用全職的關懷員照顧病人，逐步全面推動該計畫至所有服藥的結核病人。
- 「目視服藥」不只是保證每一劑藥物都被病人乖乖服下。設計都治關懷員的目的在於：（1）確保送到病人手上的結核藥物（特別指 RMP）都在目視確認下為病人吞

服；（2）確保不按規服藥的病人手上都不會有結核藥物，授以製造抗藥菌株的可能性；（3）確保病人一旦不按規服藥，相關人員在當天就能掌握狀況、採取行動。都治關懷員不一定非送藥到「府」不可，可考慮以較高的誘因(Incentives)設計，鼓勵病人到雙方合意的指定站服藥。只要：（1）合作的病人都經確認服藥；（2）不合作的病人都在二十四小時內啟動「病人追蹤」機制，試圖解決其不合作的原因；（3）未能解決不合作原因的病人無從取得結核藥物；唯有如此，目視服藥的主要目的才算達成。

### 三、治療效果之評估

#### （一）結核菌檢查

痰塗片或培養陽性病患，每月應定期追蹤驗痰，直至陰轉為止，服藥期滿時應儘可能追蹤驗痰；在標準治療方式治療下，90%以上的病人痰抹片檢查應在治療滿3個月時陰轉（80%以上會培養陰轉）。至少應符合 International Standards for Tuberculosis Care (2006) 在滿2個月、第5個月及完治時各2套驗痰的標準。

#### （二）胸部X光檢查

世界衛生組織建議：驗痰陽性的病患，應以治療後痰陰轉報告、藥物感受性試驗結果作為治療是否有效的依據，避免只以胸部X光決定停藥；如治療後驗痰陰轉、治療時間足夠，即可停藥完治，不必一定以胸部X光結果作為是否完治的依據。

然而對於驗痰陰性的病患，利用胸部X光檢查追蹤治療結果有其臨床意義。若治療滿2個月的胸部X光沒有變化且開始治療時痰結核菌培養陰性，則可能為纖維鈣化病竈；若治療中胸部X光持續惡化，須懷疑病人的治療順服性、抗藥性結核菌或診斷錯誤（開始治療四個月內的初始惡化則不一定）。

### (三) 臨床症狀

#### 四、 監視藥物副作用

結核病治療之初應檢查基本之肝功能，如 GOT、GPT、bilirubin；腎功能如 BUN、creatinine；CBC、platelet count；服用 PZA 者須檢查 uric acid；服用 EMB 者須檢查視力及辨色力。

治療期間每月至少應複診一次觀察臨床症狀，評估是否有可疑的副作用發生，如有症狀疑似藥物副作用時，即須再作適當的檢驗確認。故強烈要求診療醫師絕對不可以針對此類病人開立慢性病連續處方箋。

#### 柒、 再治病人（包含復發、失落再治及失敗再治）

在藥物敏感試驗結果尚未出來以前，使用再治處方為 8 個月：INH+RMP+EMB+PZA+SM 2 個月，再 INH+RMP+EMB+PZA 1 個月，最後 INH+RMP+EMB 5 個月。

##### 一、 復發

臨床診治曾接受一個完整療程之結核藥物治療並經診療醫師宣告治癒而再次痰細菌學（痰耐酸菌塗片或痰結核菌培養是必要條件）陽性的結核病人，應採標準 8 個月再治處方。

為避免多重抗藥性產生，在沒有結核菌藥敏試驗報告前，或無法進行結核菌藥敏試驗時，再治病人應接受上述 5 種藥物治療，可降低產生更多抗藥的機會。若兩個月後證明病人的藥敏試驗為 INH、RMP 敏感，則仍然可按照短程標準療法將病人完治，直接監督治療絕對是必要的。

##### 二、 中斷治療再治

中斷治療再治病人的治療照護重點在於找出病人不能規則服藥的原因並加以解決。

痰細菌學陽性病人中斷時間超過 2 個月（符合失落再治病人的定義）的抗藥情形比復發病人更高，應積極為病人查痰，設法取得最新菌株進行藥敏試驗，注意抗藥的問題，

在尚未有藥敏試驗結果時改用標準 8 個月再治處方治療。

痰細菌學陰性的中斷治療病人或痰細菌學陽性的中斷時間在 2 個月以內的病人（尚未符合失落再治病人的定義），解決造成中斷治療的問題、加強驗痰、繼續原處方治療並補足中斷期間。

### 三、 失敗再治

失敗再治病人的判定以痰細菌學檢查為唯一依據，只有胸部 X 光惡化但查痰陰性的病人，不列為失敗再治病人，其判定標準請參考結核病診治指引第四章。

務必安排病人驗痰，菌株應做結核菌藥物感受性試驗。待藥物感受性試驗結果出來後，依多重抗藥性結核病說明調整治療藥物。失敗再治的病人（特別是在 DOT 下接受初次治療的病人），多重抗藥的可能性是所有再治病人中最高。此類病人的藥敏試驗非常重要，因此一定要取得菌株。一旦藥敏試驗出爐，半數以上的失敗再治病人會重新歸類為多重抗藥病人，應儘早將病人轉介至有能力治療多重抗藥結核病的醫療機構，例如 MDR 照護醫療團隊。

### 捌、 多重抗藥性結核病

同時對 INH 及 RMP 抗藥者稱為多重抗藥性(multiple drug resistance, MDR)結核病，依藥物感受性試驗結果選擇至少四種經證實有效的藥，至少應治療一年半以上，或治療至痰陰轉後 18 個月以上。2006 WHO 多重抗藥性指引建議至少治療至痰陰轉 18 個月，對慢性傳染性病人則因其肺部已有永久傷害建議治療至痰陰轉 24 個月。（用藥種類及劑量請參考結核病診治指引第四章多重抗藥與慢性病人的治療）

結核病治療失敗後或發生抗藥性結核病後，再次治療時所使用的二線結核藥物藥效差、易於產生二線藥物續發抗藥性、價格昂貴、而且治療期間冗長，治療成功的機會只有 50% 左右，由此再次呼籲新病人初次治療的重要性，才是預防抗藥性結核之



不二法門。

此外多重抗藥病人可考慮合併外科手術來幫助提高治療成功的機會，其先決條件如下：（1）病灶集中（大部分病灶、空洞集中在局部肺葉）（2）病人的肺功能要足夠接受切除手術（術後最大呼氣一秒量 FEV1 大於 0.8~1.0 公升）（3）藥敏試驗中有效藥物不能少於 4 種。開刀前病人應先接受結核藥物治療 3 個月，手術後也應繼續服用結核藥物至足夠完治的時間。單靠外科手術不能治癒結核病，它只是提高成功率的輔助方法。

多重抗藥性結核病治療的成功與否，繫於處方藥物組合是否適當、治療期間是否足夠及病人是否按規服藥。失敗的處方不應勉強只加 1 種或 2 種藥，以免篩選出對更多結核藥物抗藥的結核菌。

多重抗藥性病人治療的成果，若按 2006 WHO 多重抗藥性指引建議，按月驗痰至間隔 30 天有連續兩次痰培養陰性後，才視為痰陰轉；判定治癒的條件為治療的最後 12 個月中，共有連續五套（且間隔 30 天以上）痰培養陰性；若其中只有一套陽性，臨床上病人沒有變差，且之後至少三套痰皆為培養陰性，亦可判定治癒。判定完治的條件，則是達到完整治療但在治療的最後 12 個月中，無法達到上述細菌學證據者。

## 玖、其他治療方式

### 一、肺外結核

除結核性腦膜炎採用 12 個月的治療，其餘的肺外結核可採用 6 到 9 月的治療，基本上與短期標準療法一致。台灣的 INH 初發性抗藥性偏高（約為 10%，而肺外結核往往得不到菌株而難有藥敏可參考），因此建議整個療程都使用 EMB。所有的肺外結核皆應做症狀篩檢並照胸部 X 光，以排除肺內結核。

肺外結核在兒童及 HIV 陽性的病人發生率較高，治療的時程及藥物處方，請參照結核病診治指引第七章、第九章。

## 二、懷孕、授乳

孕婦初次得到結核病，並不須作人工流產，以短期標準療法治療 6 個月可有效治療結核病，並不致造成胎兒的不利。

孕婦在治療其肺結核中，如診斷已無疑義，應儘量避免安排胸部 X 光檢查，以追蹤驗痰及臨床症狀的變化情形掌握治療效果。如非照胸部 X 光不可，必須對腹部作適當的保護。

接受結核藥物治療的母親可以授母乳，乳汁中結核藥物濃度不致影響嬰幼兒健康，亦不具治療嬰兒結核病或潛伏結核感染(Latent TB infection, LTBI)的療效。

用藥部分請參照結核病診治指引第四章。

## 三、合併其他疾病者（詳本章副作用部分）

### （一）腎功能異常（從 CCr <30 到透析的病人）

經由肝臟代謝的藥物如 INH、RMP、TBN 及 PAS，於腎功能異常時不須改變劑量，使用 INH 的病人應加用 Pyridoxine (B6)。使用 EMB、PZA、SM/KM/AM、FQN 及 CS 則需依肌酸酐廓清率(creatinine clearance, CCr)調整投藥頻度，每次仍依正常劑量給藥但每週投與三次即可。接受血液透析的結核病人，透析當日的結核藥物應於透析後服用。

### （二）慢性肝炎、肝硬化

並非結核病治療的禁忌，在治療中應密切注意肝功能的變化。

### （三）HIV 感染（詳情請參考結核病診療指引第九章）

對於 HIV 感染者結核病的治療時間長短，目前尚未有定論。最近在美國的觀察研究顯示，較長的服藥時間（九個月）其復發的機會低於傳統建議的服藥時間（六個月）。HIV 感染者在治療結核病時，如果同時服用抗反錄

病毒藥物，要注意與 Rifamycin 類藥物間的交互作用、藥物肝臟毒性、及免疫重建症候群 (immune reconstitution syndrom) 或逆向反應 (paradoxical reaction)。Rifampin 可以刺激肝臟 cytochrome P450 酵素的活性，可能導致抗病毒藥物或結核藥物失去效果，或者增加藥物毒性，因此避免使用 Rifampin 而改用 Rifabutin。

Rifabutin 主要的副作用：白血球降低、皮疹和葡萄膜炎 (uveitis，主要症狀為畏光、視力模糊、眼紅眼痛、視野出現活動黑點)。

#### 壹拾、結核藥物副作用的處理原則

目前治療結核的藥物非常有效，發生副作用的機會也不多。但是在個案管理的過程中，病患往往正是因為副作用無法規則服藥，導致治療時間延長、甚或抗藥性、失落的產生。

多數的結核藥物副作用都很輕微，比如皮膚搔癢、胃部不適、疲累無勁，往往讓醫護人員覺得不太需要進一步處理。但由於結核病的療程長，即使是不顯眼的副作用，病患也都不能長期忍受，以致影響服藥的順服度，所以一旦發現了副作用，都應該儘可能的協助病患解決，以提高完治率。

結核藥物副作用的處置是醫療專業的一環，我們防疫人員所應扮演的角色就是在副作用發生時及早介入，協助病患儘速回診由醫師解決問題，以利其順利完成治療。如果原診療醫師無法解決病患問題時，才考慮是否轉介其他醫師。防疫人員切勿越俎代庖，侵犯了醫師的專業領域。

#### 壹拾壹、副作用的偵測

大多數的結核藥物副作用都發生在治療的前期，所以在初次訪視病患，核對藥物使用情形、辦理衛教的同時，必須主動詢問病患是否出現副作用。病人如果接受都治計畫，應要求關懷

員將副作用列為必須注意事項，如果發現任何問題，立即與個案管理者聯繫。

詢問副作用的方式，避免開放式的：「吃藥有哪裏不舒服嗎？」而應以意義明確條列方式詢問，問題內容則應避免過度專業：「有痛風嗎？有肝炎嗎？」可參考 TB 就診手冊內頁內容，以避免漏問。建議問題如下：

- 
- 眼白變黃；視力模糊；紅綠燈看不清楚；胃口變差；  
噁心嘔吐；胃部不適；腹瀉；容易疲倦；  
皮膚癢、皮膚起疹；皮膚出現出血斑；關節痛；  
手腳麻木；以上均無
- 

## 壹拾貳、發生副作用的初步處理

如個案發生副作用，無論大小，均應立即協助轉介醫師處理。如症狀相當明確、且後遺症嚴重的副作用，如視力模糊、或黃疸等，可請病患暫時先停藥並立即轉介回原就診醫師，如病患不願回原醫師就診、或副作用經原醫師處理後仍無法解決，可依本署「結核病診療諮詢委員醫師」名單與病患討論後，予以轉介，千萬不要造成防疫人員干預醫療專業的情形。

## 壹拾參、結核藥物常見副作用簡介

(詳情請參考結核病診療指引第六章)

### 一、共通性副作用

#### (一) 肝炎：

1. 主要表徵為 AST/ALT 上昇，往往伴隨 Bili T/D 指數的上昇。年紀愈大的患者，愈容易見到肝炎的產生。因此在管理年老個案時，應提高警覺。結核藥物引起的肝炎變異性多，從最輕微的 AST/ALT 暫時上昇、到致死的猛爆性肝炎都有。
2. 臨床醫師開始治療結核後，應嚴密注意肝炎之可能性，

視臨床狀況追蹤肝炎指數，若發現病人出現胃口變差、黃疸、肝腫大等徵候時，必須採取必要處置。即使剛開始治療時沒有肝炎，在後續的療程中，也應對肝炎的可能性提高警覺。

3. 由於結核藥物中，一線的 INH、RMP、及 PZA、二線的 TBN（機率較其他藥物低）都可能造成肝炎，因此一旦發生，必須經過試藥的程序，才能斷定是哪一種藥物引起。

#### (二) 皮膚過敏：

1. 結核藥物引起的皮膚過敏反應變異性也很大，從最輕微的搔抓到最嚴重的 Steven-Johnson syndrome（機率極低）都有可能。但皮膚過敏也是造成病患不能規則服藥的主要原因之一，必須妥為處理。
2. 輕微的皮膚過敏可以先試用抗組織胺、外用類固醇藥膏以緩解其症狀，但必須提醒病患抗組織胺的相關副作用。
3. 所有的結核藥物都可以造成皮膚過敏等情形，因此在發生皮膚過敏時，必須經過臨床試藥的程序，才能斷定是哪一種藥物引起。

#### (三) 胃部不適：

1. 結核藥物（二線藥物 TBN/PAS 特別容易）偶會引起胃部不適。
2. 一線藥物所引發的胃部不適，通常併用制酸劑、或加用 primperan 類止吐劑，症狀即可獲得改善。如果確定是 RMP 所引起，可以將 RMP 改為飯後服用。
3. 二線藥物所引發的胃部不適，如依一線藥物處置方式無效（通常無效），常需住院處理。

## 二、個別性副作用

### (一) INH：除肝炎、皮膚過敏、胃部不適外，另有：

末梢神經炎：使用 INH 如發生手腳麻木等末梢神經炎的症狀時，可以加用維生素 B6(pyridoxine)改善。但

因為 B6 同時也會降低 INH 的療效，病人若為 HIV 感染者、孕婦、授乳女性及已患末梢神經炎或合併有糖尿病、尿毒症、癲癇、酗酒、營養不良時，更易發生末梢神經炎，最好同時投予 pyridoxine (Vitamin B6)，一般不建議常規使用 Pyridoxine。

(二)RMP：除肝炎、皮膚過敏、胃部不適外，另有：

1. 血小板減少症：極少數個案服用 RMP 會造成血小板減少症、紫斑，溶血性貧血、甚至急性腎衰竭（在劑量小於 10 mg/kg 時極少見），因此個案服用 RMP 後，要注意 CBC 及腎功能，如發生上述情形，應停藥並立即轉介醫師作適當處置。
2. 腹瀉。
3. 類感冒症候群：全身酸軟、疲累，好像得到感冒一樣。以上症狀如繼續服藥一段時間，可自動緩解。如病患無法適應、或影響工作，可將服藥時間調整至睡前。
4. 橙色尿液、體液：此現象代表藥物排泄，對身體沒有傷害。但必須主動向病患詳細說明，以去除疑慮。

(三)EMB：除皮膚過敏、胃部不適外，另有：

1. 視神經炎：視力模糊、紅綠辨色力減弱、嚴重時甚至失明，治療前、及治療中應特別注意病患視力變化情形，如發生視力惡化現象，應即停藥（使用劑量 15~20mg/kg 時極少發生）。病患如不能配合視力檢查（如小於四歲的幼兒），應避免使用本藥。
2. 高血尿酸症：曾有文獻報導 EMB 亦可能造成高血尿酸症，但極罕見。

(四)PZA：除肝炎、皮膚過敏、胃部不適外，另有：

1. 高血尿酸症：PZA 造成高血尿酸症極常見，但因 PZA 使用時間不長，因此如無痛風症狀或血清尿酸濃度小於 13mg/dL，可不必治療，嚴密監控即可。
2. 痛風：如發生痛風症狀，依痛風治療原則處理，如仍無

法控制症狀，應停 PZA。

(五) PAS：除皮膚過敏、胃部不適外，另有：

白血球減少症：PAS 引起的白血球減少症的機會極低，如發生應即停藥。

(六) TBN：限於肝炎、皮膚過敏、胃部不適，與 PAS 合用可能造成甲狀腺低下（少數）。

(七) SM/KM/AM：如發生下列副作用應停藥：

1. 腎毒性：老年人尤易發生，使用時應嚴密監控腎功能。
2. 第八對腦神經損傷：耳鳴、聽力障礙、平衡功能障礙
3. 肌肉毒性(Myopathy)：肌肉無力。

(八) CS：每日服用大於 500mg 時容易出現副作用，除皮疹、發熱、胃腸道不適，另有：

1. 主要為中樞神經系統毒性（頭昏、嗜睡、記憶力減退、陣發性驚厥、反射亢進、誘發癲癇、意識模糊、精神失常、甚至有自殺行為），精神病患者忌用。
2. 白血球減少：CS 引起的白血球減少症的機會極低，如發生應即停藥。

(九) FQN：偶爾有腸胃不適、全身倦怠、頭痛、頭暈，失眠、過敏性反應、皮膚炎、皮膚搔癢、光照敏感、心律不整(QT interval prolongation)等。注意併用制酸劑會使 FQN 無效，故建議服用制酸劑兩小時內不要使用 FQN。

兒童結核病藥物劑量及常見副作用

藥物	每日劑量(最高劑量)	副作用
<b>isoniazid</b>	10-15 mg/kg (300 mg)	肝炎、周邊神經病變、 皮疹
<b>rifampin</b>	10-15 mg/kg (600 mg)	肝炎、尿液等身體分泌物變橘色、 皮疹
<b>pyrazinamide</b>	15-20 mg/kg (2 g)	肝炎、腸胃不適、高尿酸
<b>ethambutol</b>	15-25 mg/kg (2.5 g)	劑量相關之視神經炎、 腸胃不適
<b>streptomycin</b>	20-40 mg/kg IM (1 g)	腎毒性、耳毒性、 皮疹
<b>amikacin</b>	15-30 mg/kg	腎毒性、耳毒性
<b>kanamycin</b>	15-30 mg/kg IM (1 g)	腎毒性、耳毒性
<b>prothionamide</b>	15-20 mg/kg bid-tid (1 g)	腸胃不適、肝毒性、 過敏
<b>Cycloserine</b>	10-20 mg/kg (1 g)	精神異常、性格變化、 抽搐、 皮疹
<b>para-aminosalicylic acid (PAS)</b>	150 mg/kg bid-qid (12 g)	腸胃不適、過敏、 肝毒性
<b>Levofloxacin</b>	10 mg/kg , <5 years bid , ≥5 years qd (1 g)*	關節炎,關節病變
<b>Moxifloxacin</b>	7.5-10 mg/kg (400 mg)	關節炎,關節病變

\*參考 Chien S, et al. J Clin Pharmacol 2005;45:153.