

第六章 結核病的藥物及藥物交互作用(含免費藥物申請)

抗結核病藥能抑制或殺死結核分枝桿菌，以 isoniazid 和 rifampicin 為主的藥物組合處方，幾乎能治愈所有的新發肺結核病人，臨床上根據病人的治療史特徵，常用藥品如下：

(1)第一線藥：isoniazid (INH)、rifampicin (RMP)、ethambutol (EMB)、pyrazinamide (PZA)、streptomycin (SM)；

(2)第二線藥：cycloserine (CS)、prothionamide (TBN)、para-aminosalicylate (PAS)、ethionamide (ETH)、針劑：kanamycin (KM)、amikacin (AMK)、capreomycin (CM)

6.1 第一線抗結核藥物 (表 6-1)

6.1.1 Isoniazid (INH)

1. 藥理作用：INH 屬前體藥物(prodrug)，經結核分枝桿菌過氧化氫酶(catalase peroxidase)活化後，其代謝物會干擾結核分枝桿菌 mycolic acid 合成，抑制細胞壁的合成，口服後吸收快速完全，可以達到血中最高濃度(Cmax)約 4µg/mL，血中最低抑菌濃度(MIC)約 0.02-0.05 µg/mL(broth media)，0.1-0.2 µg/mL(solid media)，並可在血中維持 3-5 小時之久。對快速增殖的結核分枝桿菌特別有效，早期殺菌力強 (early bactericidal activity)，但滅菌能力(sterilizing activity)次於 RMP 和 PZA，對血腦屏障的穿透力良好，具有安全、便宜、易於投藥等優點，是目前使用最廣泛的抗結核藥物。
2. INH抗藥性與結核分枝桿菌的*katG*, *inhA*基因突變有關，出現突變種(mutant)機率約 3.5×10^{-6} 。
3. 治療劑量：
 - 3-1. 標準劑量：成人每日劑量為 5 (4-6) mg/kg，最多300 mg，一次口服。
 - 3-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 3-3. 潛伏結核感染劑量：包含短程處方(3HP)與傳統處方(9H)，建議劑量請參考第十章。短程處方採用INH劑型為300 mg/顆，僅限潛伏結核感染使用。
 - 3-4. 孕婦可以使用。
 - 3-5. 腎功能不全者，不需調整劑量。
4. 不良反應：(處理方式請參考本書第五章)
 - 4-1. 肝炎：約10-20%的病人血中轉胺酶(transaminase)值會暫時輕微升高，多發生於用藥後十週內，但也可能在治療中任何期間出現，通常不需停藥即會恢復正常。嚴重肝炎發生率約0.1-0.15%，多出現在投藥後三個月內，發生率和年齡有關：35歲以下約為0.3%、35-49歲1.2%、50-64

歲2.3%，通常停藥後即可恢復正常。

- 4-2. 周邊神經炎：最常見的症狀為對稱性肢端麻木或刺痛感，發生率與劑量有關，在每日5 mg/kg的劑量時並不常見。因INH會與pyridoxal phosphate競爭apoptryptophanase，高劑量使用可能引起pyridoxine缺乏，故孕婦或合併糖尿病、尿毒症、癲癇，酗酒或營養不良之患者最好同時投予pyridoxine(vitamin B6)，一般不建議常規使用pyridoxine。
5. 罕見不良反應：
 - 5-1. 神經毒性包括痙攣、毒性腦病變、視神經炎及萎縮、記憶障礙與毒性精神病症。
 - 5-2. 類狼瘡症候群 (Lupus-like syndrome); 發生率小於1%
 - 5-3. 過敏性反應如發熱、皮疹、Stevens-Johnson syndrome、溶血性貧血、血管炎、白血球偏低，及消化道反應等。
6. 藥物交互作用：(表6-4)
INH會抑制併用藥品之代謝，而增加併用藥品之血中濃度。當INH同時和phenytoin或carbamazepine時，後兩者的血中濃度都會增高，應監測phenytoin或carbamazepine的血中濃度以調整其劑量。

6.1.2 Rifampicin (RMP)

1. 藥理作用：RMP屬於rifamycin類藥物，可抑制結核分枝桿菌RNA-polymerase的活性，具胞內胞外殺菌性，且對吞噬細胞具良好的穿透力，早期殺菌力(early bactericidal activity)次於INH，但有極好的滅菌力(sterilizing activity)。RMP能穿透許多組織且達到相當高濃度，腦膜炎時腦脊髓液中濃度會增加至血中濃度的12-25%。RMP經由肝臟代謝，一次給予600 mg劑量可以達到血中最高濃度(Cmax)約6-14µg/mL，血中最低抑菌濃度(MIC)約0.25 µg/mL (broth media)-0.5 µg/mL (agar media)，並可在血中維持2-4小時之久，為短程治療中最重要的藥物。
2. RMP抗藥與結核分枝桿菌*rpoB*基因突變有關，出現突變種(mutant)機率約 1.2×10^{-8} 。
3. 治療劑量：
 - 3-1. 成人每日劑量 10 (8-12) mg/kg，最多600 mg，一次口服。
 - 3-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 3-3. 孕婦可以使用。
 - 3-4. 腎功能不全者，不需調整劑量。
4. 不良反應：
 - 4-1. RMP及其代謝產物呈橘紅色，服用RMP時排尿、眼淚、咳痰均會變成橘紅色，需先告知病人。

- 4-2. 食慾不振、噁心、嘔吐、胃痛、下痢、皮疹、肝炎。
- 4-3. RMP和INH合併使用時，較單獨使用時更易造成病人血中轉胺酶(transaminase)值會暫時輕微升高，處理方式請見參閱本指引第四章。
- 5. 罕見不良反應：
 - 5-1. 間歇治療及曾服用過RMP的病人，若劑量大於10 mg/kg，偶有血小板減少。
 - 5-2. 類似感冒的症狀。
 - 5-3. 溶血性貧血。
 - 5-4. 急性腎衰竭。
- 6. 藥物交互作用：(表6-4)
 - 6-1. RMP會加速肝臟對藥物的代謝，同時服用其他經肝代謝的藥物時，如口服避孕藥，RMP會降低避孕藥的效果，故服用RMP期間應改用其他避孕方法，或提高estrogen劑量(50 μ g)。
 - 6-2. 同時服用coumadin類抗凝血劑、口服糖尿病藥、副腎皮質賀爾蒙、抗瘧疾/預防藥物、抗黴菌藥物、毛地黃製劑、抗癲癇藥物、降血脂藥物...等，RMP亦會減弱其作用，必要時須增加合併藥物之劑量。
 - 6-3. 同時服用RMP與抗反錄病毒藥物可能導致抗病毒藥物濃度降低，影響治療效果，須特別小心。(詳細內容請見本書第九章)。
 - 6-4. RMP與許多藥物併用常出現交互作用，併用藥物劑量需做調整。(詳細內容請見本章表6-4)
 - 6-5. 免疫重建症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome IRIS)或逆向反應(paradoxical reaction)則與病患的免疫反應有關，與RMP之交互作用無關聯性。

6.1.3 Pyrazinamide (PZA)

1. 藥理作用：PZA為nicotinamide類似物(analog)·雖其早期殺菌力不若INH或RMP·但對巨噬細胞內酸性(pH5.5)環境中生長緩慢的結核分枝桿菌最具殺菌力·組織穿透力佳·具滅菌功能(sterilizing activity)·在治療的前兩個月使用時效果最佳·並能減少日後結核病的復發率·為現代短程治療中早期使用的主要藥物之一。但在MDR-TB的治療中，PZA是全程使用的。但對*Mycobacterium bovis*及部份非結核分枝桿菌則沒有作用。PZA大部份不經由腎臟清除·約30%經由肝臟代謝·以pyrazinoic acid由尿液排出·會影響尿素(renal urate)的排除·造成高尿酸血症。餵食不影響腸道的吸收。一次使用高劑量(1500 mg, 20-30 mg/kg)可維持血中最高濃度(Cmax) 25-30 μ g/mL 達1-2小時之久·血中最低抑菌濃度(MIC)受到酸鹼值影響·約20 μ g/mL (7H10 agar media)·但在液態培養基約50 μ g/mL (pH 5.5)-400

µg/mL (pH 5.95) · 因此PZA的藥物感受性試驗結果不易確定 · 在臨床實驗室非常規檢查。

2. PZA抗藥性與結核分枝桿菌*pncA*基因突變有關。出現突變種(mutant)機率約 1.0×10^{-5} 。
3. 治療劑量：
 - 3-1. 成人口服每日劑量25 (15-30) mg/kg · 每日最大劑量 2000 mg ; 一般情況下為1000 mg (體重40-55 kg) · 1500 mg (體重56-75 kg) · 2000 mg (體重 \geq 76 kg) · 一次口服。
 - 3-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 3-3. 孕婦可以使用。
 - 3-4. 腎功能不全者 · 需調整給藥頻率為一週3次 · 每次劑量則維持不變。
4. 不良反應：
 - 4-1. 肝毒性：發生率約為2-20% · 在高劑量(3 gm/day)較常發生 · 使用劑量小於25 mg/kg · 發生率低於5% · 與INH及RMP同時使用會增加肝毒性的機會。
 - 4-2. 高尿酸血症：PZA會干擾尿酸代謝而導致高尿酸血症 · 一般人血清尿酸濃度小於13 mg/dL時 · 無症狀時通常不需要藥物治療 · 也不需停止PZA使用。痛風患者需注意痛風發作情形 · 或暫時停用PZA。與Allopurinol併用會增加血中pyrazinoic acid濃度 · 故PZA造成尿酸增加不可使用Allopurinol來治療。若需長期使用PZA · 可考慮採用降尿酸藥Benzbromarone類藥物 (如Urinorm) 治療高尿酸血症。
5. 罕見不良反應：
 - 5-1. 多關節痛：偶而發生 · 以水楊酸劑(salicylates)或NSAIDs即可緩解。
 - 5-2. 血糖升高：糖尿病患須監測血糖值。
 - 5-3. 皮疹及胃腸不適亦曾發生。
6. 藥物交互作用：PZA與其他藥物無明顯交互作用。

6.1.4 Ethambutol (EMB)

1. 藥理作用：

EMB主要可抑制結核分枝桿菌細胞壁的合成 · 因而阻斷細菌的增殖。主要經腎臟排泄。CNS穿透力差。服用 50 mg/Kg · 血中最高濃度10 µg/mL · 服用 25 mg/Kg · 血中最高濃度 5 µg/mL · 可達2-4小時 · 血中最低抑菌濃度(MIC)約0.5-2.0 µg/mL · 空腹服藥吸收較好。EMB一般劑量雖僅有抑菌能力 · 較高劑量時early bactericidal activity不亞於rifampicin。合併其他藥物使用時 · 可避免結核分枝桿菌產生抗藥性 · 尤其當有原發性INH抗藥存在時 · 合併使用EMB可能可以減少產生RMP抗藥菌株。為目前抗結核藥物中最常用

的抑菌劑。

2. EMB抗藥與結核分枝桿菌*embA*, *embB*基因有關。出現突變種(mutant)機率約 3.1×10^{-5} 。
3. 治療劑量：
 - 3-1. 成人口服每日劑量15 (15-20) mg/kg ；一般情況下為800 mg (體重40~55 kg) · 1200 mg (體重56~75 kg) · 1600 mg (體重76~90 kg) · 每日最大劑量 1600 mg · 一次口服。
 - 3-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 3-3. 孕婦可以使用。
 - 3-4. EMB約80%由腎臟排除，腎功能不全者，需調整給藥頻率為一週3次，每次劑量則維持不變。
4. 不良反應：
 - 4-1. 眼球後視神經炎(Retrobulbar neuritis)：EMB最常見的副作用，腎衰竭的病人較易發生。與劑量有關，每日劑量小於15 mg/kg 時，其發生率小於1%，屬於「常見可預期」的藥物不良反應；症狀包括視力模糊、中央盲點(central scotoma)及紅綠色盲，可能發生於一側亦可能發生於雙側。一旦發現視力減退，若立即停藥，可恢復視力，但若未及時停藥，則可能發生不可逆反應，甚至繼續發生視神經萎縮或導致障礙。使用ethambutol除注意劑量外，必須定期為病患檢查視力，並預囑患者一旦發現視力有任何改變，須立即告知其主治醫師。請臨床醫師依據該病人實際情況評估劑量，謹慎使用。如因正當使用合法藥物卻發生嚴重不良反應，導致住院、殘障或死亡，可申請藥害救濟。
 - 4-2. 過敏性反應、皮膚炎、皮膚搔癢、關節痛、食慾不振、噁心、嘔吐、胃腸不適、腹痛、發熱、全身倦怠、頭痛、頭暈，精神混亂定向力障礙及可能有幻覺。
5. 罕見不良反應：高尿酸血症偶亦發生。
6. 藥物交互作用：EMB不可與制酸劑(antacids)一起使用。

6.1.5 Streptomycin (SM)

1. 藥理作用：SM的作用機轉為干擾ribosomes作用，影響結核分枝桿菌蛋白質合成，對細胞外的鹼性病灶中之結核分枝桿菌具殺菌性，特別是空洞病灶，可使用於間歇性治療。血中最高濃度(Cmax) 30.5 µg/mL (14.2 mg/kg) 可達1-2小時，血中最低抑菌濃度(MIC)約0.5-2.0 µg/mL(Bactec460)，主要經腎臟排泄，在老人、新生兒或腎功能不全者，其半衰期會延長。SM不易通過血腦屏障，對結核性腦膜炎較差，但對浸潤型肺結核、粟粒性結核等活動性肺結核療效較好。

2. SM抗藥性與結核分枝桿菌rrs, rpsL基因突變有關，出現突變種(mutant)機率約 3.8×10^{-6} 。
3. 治療劑量：
 - 3-1. 成人每日劑量15 (15-20) mg/kg，最大劑量1000 mg，可採肌肉注射或靜脈注射給予，累積總劑量建議應小於120 gm。但多重抗藥結核(MDR-TB)個案因療程較長，請轉至MDR-TB專責團隊醫院，由結核病專家依個別需要調整使用劑量。
 - 3-2. 大於60歲以上之老人、或體重小於50 kg者，可考慮給予每日依體重10 mg/kg或每日劑量 500-750 mg。
 - 3-3. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 3-4. 孕婦、聽神經障礙者、重症肌無力患者為禁忌症。
 - 3-5. 腎功能不全者，需調整給藥頻率為一週2-3次，每次劑量則可維持15 (12-18) mg/kg不變；血液透析病人，於透析後使用。
4. 不良反應：
 - 4-1. 常見的副作用為注射處疼痛、肌肉僵硬。
 - 4-2. 耳毒性 (ototoxicity)、暈眩、聽力或平衡障礙可能發生。
 - 4-3. 腎毒性偶亦發生，對腎功能障礙或同時使用其他腎毒性藥物之患者，會增加其腎毒性的機會。
 - 4-4. 耳毒性或腎毒性較易發生在高齡病人，且與累積劑量及最高血中藥物濃度有關。因此，用藥前最好先檢查一下聽力與平衡功能，除非不得已，累積劑量最好不超過120 gm。
5. 罕見不良反應：
 - 5-1. 阻斷神經肌肉傳導，重症肌無力或使用肌肉鬆弛劑如箭毒類藥物 (curare-like medications) 病患要特別小心。
 - 5-2. 偶亦發生注射後頭暈或嘴周圍感覺異常(circumoral paresthesias)，通常對身體無害。
6. 藥物交互作用：
 - 6-1. 與loop diuretics利尿劑合併使用時，可能增加其耳毒性。
 - 6-2. 與non-depolarizing muscle relaxants併用時可能造成呼吸抑制，需謹慎小心。
 - 6-3. 與amphotericin B、foscarnet、cidofovir等合併使用時，需密切監測腎功能。

6.1.6 Rifabutin (RFB)

1. 藥理作用：RFB是rifamycin的一種衍生物，但RFB在不影響核糖核酸(RNA)或蛋白質合成的情形下能抑制胸腺嘧啶攝入至細菌的去氧核糖核酸(DNA)

內，其作用機轉與RMP不完全相同。在體外及實驗動物中，對 *M. tuberculosis*、*M. kansasii*、*M. marinum*、*M. xenopi*、*M. haemophilum*、及*M. avium complex*比RMP更有活性，也能作用於一些抗RMP的菌株。口服RFB胃腸道吸收良好，服藥後6小時，肺中的濃度比血漿中的濃度高5~10倍，血中最低抑菌濃度(MIC)約0.06 µg/mL(agar and broth media)。雖然它在肝內發生代謝作用，但對肝功能異常的病人仍能應用，不會加重INH對肝的毒性。兩種主要的代謝產物，31-OH RFB與25-deacetyl RFB，皆對結核分枝桿菌具有活性。半衰期約12至18小時，適合間歇式給藥。

2. 治療劑量：

2-1. 每日5 mg/kg劑量(最高劑量300 mg)的RFB，其療效和每天10 mg/kg劑量(最高劑量600 mg)的RMP相當。

2-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章，兒童及孕婦在劑量及安全性資料相對缺乏。

2-3. 輕中度腎功能不全者，不需調整劑量。嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率Ccr<30 ml/min，劑量須減半。)

2-4. 使用抗病毒劑之HIV患者，若使用RFB取代RMP時，其劑量請參考本書第九章。

2-5. 與RMP交叉抗藥雖高，在台灣約13%RMP抗藥者，RFB可能有效。

3. 不良反應：

3-1. 服用RFB時排尿、眼淚、咳痰均會變成橘紅色，需先告知病人。

3-2. 常見的副作用和RMP類似，有皮疹/搔癢、腸胃不適、關節痛、肝毒性，RFB可能較容易引起白血球減少(5.9%，台灣資料)等，須監測CBC。

3-3. 高劑量RFB或與clarithromycin、fluconazole或protease inhibitors併用時，易造成單側或雙側眼葡萄膜炎(uveitis, 8%)，若立即停藥，可緩解。

4. 罕見不良反應：

4-1. 過敏反應：嗜伊紅血球增多、支氣管痙攣、休克。

4-2. 眼角膜沈積物，不會損害視力。

5. 藥物交互作用：較RMP少，但仍需謹慎小心監測。

6.1.7 固定成分複方製劑 (表6-2)

治療結核病應儘可能採用固定成分複方製劑，此劑型使病人便於記憶，可杜絕病人選擇性服藥的情形，加強病人規律服藥的機會；且由尿液顏色監測病人服藥的順服性，減少發生任何抗藥性結核菌的機會。

【四合一劑型】

1. AKuriT-4 (AKT-4)/ Trac 4 tablets (Trac 4):

- 1-1. 每一錠中含INH 75 mg、RMP 150 mg、PZA 400 mg、EMB 275 mg。
- 1-2. 成人依體重分級，30-37Kg者每日口服2錠，38-54Kg者每日3錠，55-70Kg者每日4錠， ≥ 71 Kg者可考慮投與每日5錠。
- 1-3. 依體重每日劑量超過5錠或體重小於30公斤的病人不建議使用，須單方開立並依體重調整劑量。
- 1-4. 腎功能不全者，不應開立，以避免PZA過量。

【三合一劑型】

1. Rifater (RFT) :

- 1-1. 每一錠中含INH 80 mg、RMP 120 mg、PZA 250 mg。
- 1-2. 成人依體重每十公斤服用一錠，每日最多五錠。
- 1-3. 依體重每日劑量超過5錠RFT或體重小於40公斤的病人不建議使用RFT，須單方開立並依體重調整劑量。
- 1-4. 腎功能不全者，不應開立RFT，以避免PZA過量。

2. AKuriT-3 (AKT-3)/ Trac 3 tablets (Trac 3) :

- 2-1. 每一錠中含INH 75 mg、RMP 150 mg、EMB 275 mg。
- 2-2. 成人依體重分級，30-37Kg者每日口服2錠，38-54Kg者每日3錠，55-70Kg者每日4錠， ≥ 71 Kg者可考慮投與每日5錠。
- 2-3. 體重每日劑超過5錠或體重小於30公斤的病人不建議使用，須單方開立並依體重調整劑量。

【二合一劑型】

1. Rifinah (RFN)/RINA/Macox Plus :

- 1-1. 每一錠[RFN300]中含INH 150 mg、RMP 300 mg。
- 1-2. 每一錠[RFN150]中含INH 100 mg、RMP 150 mg。
- 1-3. 體重50公斤以上者，每日服[RFN300] /RINA/Macox Plus二錠；未滿50公斤者每日服[RFN150]三錠。
- 1-4. 腎功能不全者，劑量相同。

6.2 第二線抗結核藥物 (表 6-3)

基本上治療結核病之第二線用藥，藥效比第一線用藥差，毒性比第一線用藥大，用法比第一線用藥不方便，價格比第一線用藥高。所以只用在對第一線藥物具抗藥性、出現副作用、或治療無效之結核病人。目前需向疾病管制署申請使用。

6.2.1 Levofloxacin(LFX)/Moxifloxacin(MFX)

1. 藥理作用：屬於新一代fluoroquinolone類，能在巨噬細胞內聚集，抑制結核分枝桿菌的DNA gyrase(*gyrA*, *gyrB*)，與RMP及INH有協同作用，具殺菌與滅菌力。血中最高濃度(Cmax) 15.6 $\mu\text{g/mL}$ (LFX 1000 mg)、6.1 $\mu\text{g/mL}$ (MFX 400 mg)可達1-2小時，血中最低抑菌濃度(MIC)約0.5-0.125

µg/mL(7H11 solid media) · 與其他抗結核的主要藥物無交叉抗藥性 · 當治療多重抗藥結核病時 · 和aminoglycoside類藥物為首選藥物 · 必須搭配多種其他抗結核藥才能奏效 · 若單獨使用於治療結核病 · 很快就會引發抗藥性 · 應避免單獨使用於治療復發或疑似失敗之病人。

2. Quinolones抗藥與結核分枝桿菌*gyrA*, *gyrB*基因突變有關 · 基因突變機率約 2×10^{-6} - 1×10^{-8} 。
3. 治療劑量：
 - 3-1. LFX為500~1000 mg/day · 通常給予750 mg/day ; MFX為400 mg/day
 - 3-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 3-3. 哺乳婦女因考慮幼兒可能會有關節病變 · 除非必要否則不建議使用。
 - 3-4. 當Ccr < 30 mL/minute時 · LFX應改為每週3次 · 劑量為750~1000 mg/day · 但MFX則不需因腎功能而調整給藥頻率及劑量。
4. 不良反應：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(phototoxicity)等。
5. 罕見不良反應：
 - 5-1. 肌腱斷裂 (Tendon rupture)
 - 5-2. 關節痛 (Arthralgias) · 通常症狀治療即可緩解。
 - 5-3. 心律不整(QT interval prolongation)
 - 5-4. 低血糖症 (hypoglycemia)
6. 藥物交互作用：
 - 6-1. 避免與抗心律不整藥物class Ia (quinidine、procainamide等)或 class III (amiodarone、sotalol等) 類藥物合併使用。
 - 6-2. 不可與制酸劑(antacids)、sucralfate類藥物併用。
 - 6-3. Fluoroquinolones 會阻斷神經肌肉傳遞 · 已有報告會誘發重症肌無力 · 雖然病例不多 · 使用時需謹慎監測。

6.2.2 Kanamycin (KM)/Amikacin (AMK)

1. 藥理作用：其作用同SM · 抗結核的效力較弱 · 僅作為二線藥使用 · 用於再治療或抗藥菌之病人 · KM與AMK的交互抗藥性高 · 但對SM抗藥的病人可能仍有效。
2. 治療劑量：
 - 2-1. 成人每日劑量15mg/kg · 最大劑量1000 mg · 可採肌肉注射或靜脈注射給予 · 通常累積總劑量建議應小於120 g · 但治療MDR/XDR-TB · 可能會超過。
 - 2-2. 大於60歲以上之老人 · 或體重小於50 kg者 · 可考慮給予每日劑量500-750 mg或依體重10 mg/kg。

- 2-3. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
- 2-4. 孕婦、聽神經障礙者、重症肌無力患者為禁忌症。
- 2-5. 腎功能不全者，需調整給藥頻率為一週2-3次，每次劑量則可維持15 (12-15) mg/kg不變；血液透析病人，於透析後使用。
3. 不良反應：
- 3-1. 常見的副作用為注射處疼痛、肌肉僵硬。
- 3-2. 耳毒性 (ototoxicity)：第八對腦神經損傷，暈眩或聽力及平衡障礙可能發生。
- 3-3. 腎毒性偶亦發生，對腎功能障礙或同時使用其他腎毒性藥物之患者，會增加其腎毒性的機會。
- 3-4. 耳毒性或腎毒性較易發生在高齡病人，且與累積劑量及最高血中藥物濃度有關。因此，用藥前最好先檢查一下聽力與平衡功能。
4. 罕見不良反應：
- 4-1. 過敏反應(anaphylaxis)，交叉過敏反應(cross-allergenicity)可出現在不同aminoglycosides。
- 4-2. 暫時性顆粒性白細胞缺乏症(agranulocytosis)
- 4-3. 噁心、嘔吐、貧血、白血球減少、血小板間少、心悸、關節痛、肝壞死 (hepatic necrosis)、心肌炎、暫時性肝功能異常。
5. 藥物交互作用：
- 5-1. 與loop diuretics利尿劑合併使用時，可能增加其耳毒性。
- 5-2. 與non-depolarizing muscle relaxants併用時可能造成呼吸抑制，需謹慎小心。
- 5-3. 與amphotericin B、foscarnet、cidofovir等合併使用時，需密切監測腎功能。

6.2.3 Prothionamide (TBN)

1. 藥理作用：對結核分枝桿菌和其他非結核分枝桿菌之抑菌、殺菌作用，取決於藥物的濃度和菌株的種類。胃腸道吸收快、分佈廣，可透過血腦屏障，半衰期比INH短。當第一線抗結核藥無效時，與其他抗結核藥物合用，可治療抗藥性結核病和肺外結核。
2. 治療劑量：
- 2-1. 成人口服每日500~750 mg (15-20 mg/kg/day)，最多1 gm/day，一次服用或分次服用，必要時也可從小劑量開始。
- 2-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
- 2-3. 此藥會經過胎盤並有致畸胎性，不建議孕婦使用。
- 2-4. 腎臟病患者無須調整劑量。

- 2-5. 雖然目前僅有一點數據顯示，但仍建議服用TBN時，同時補充vitamine B6；成人為 100mg/day，兒童為 1~2mg/kg/day(通常為 10~50mg/day)。
- 2-6. 規律服藥，千萬別為了補上錯過的劑量而使用雙倍劑量。
3. 不良反應：
- 3-1. 胃腸道不良反應最常發生，如不能忍受，可酌情給予減量或暫時停止使用，待症狀消失後繼續使用，若合用制酸劑可減輕症狀。
- 3-2. 約有1-3%的病人可能出現肝功能障礙，引起氨基轉氨酶升高，並可發生黃疸，故用藥期間應定期檢查肝功能。
- 3-3. 唾液金屬味(metallic taste)
- 3-4. 皮膚過敏。
4. 罕見不良反應：
- 4-1. 內分泌系統：男性女乳症、禿髮、陽萎、甲狀腺功能低下等。
- 4-2. 低血糖，糖尿病患者須監測血糖
- 4-3. 神經及精神系統：中樞抑制、精神紊亂、精神抑鬱、幻覺、眩暈、驚厥、感覺異常、視神經炎和嗅覺障礙。
5. 藥物交互作用：
- 5-1. 與CS合併使用時，可能增加神經毒性。
- 5-2. 與PAS合用時可能增加肝毒性，亦有可能併發甲狀腺腫(goitre)、或甲狀腺功能低下症(hypothyroidism)，用藥期間應定期檢查甲狀腺功能。

6.2.4 Para-aminosalicylate (PAS)

1. 藥理作用：具有抑制結核分枝桿菌作用。口服吸收快而完全，腦膜炎患者可在腦脊液中達到治療濃度。單獨使用療效差、效果慢，必須與其他抗結核藥物併用，以加強療效並延緩抗藥性的發生。目前用於治療抗藥性結核病。
2. 治療劑量：
- 2-1. 成人口服每日150 mg/kg，最多12 gm，每日2~3次，飯後服用。
- 2-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
- 2-3. 曾有致畸胎性之報告，不建議孕婦使用。
- 2-4. 腎功能不全者，劑量不變，但不建議使用在嚴重腎功能不全者。
- 2-5. G6PD缺乏者，需小心使用。
3. 不良反應：
- PAS對胃腸道反應較大，可加服少量制酸劑，腸溶片也可減輕胃腸道不適。
4. 罕見不良反應：
- 4-1. 肝毒性(0.3-0.5%)
- 4-2. 偶有過敏性皮膚炎、藥物熱、關節痛等副作用。

- 4-3. 鉀離子減少(hypokalemia)
- 4-4. 大劑量可抑制凝血酶原的合成，導致凝血時間延長。溶血性貧血(Hemolytic anemia)
- 4-5. 與prothionamide (TBN)合用時，可能併發甲狀腺腫(goitre)或甲狀腺功能低下症(hypothyroidism)，有時會出現粘液性水腫 (myxedma)。
- 4-6. 急性腎衰竭。
- 5. 藥物交互作用：
 - 5-1. 使用digoxin者，須監測digoxin血中濃度是否足夠。
 - 5-2. 與TBN合用時可能增加肝毒性，亦有可能併發甲狀腺腫(goitre)、或甲狀腺功能低下症(hypothyroidism)，用藥期間應定期檢查甲狀腺功能。
 - 5-3. 會減低RMP血清濃度，除非不得已，兩藥不宜併用。

6.2.5 Cycloserine (CS) / Terizidone (TRD)

1. 藥理作用：TRD 為 CS 的衍生物，皆為 D-ALANINE 的類似物(analog)。可抑制結核分枝桿菌細胞壁的合成。抑制結核分枝桿菌生長。與其他抗結核藥物沒有交互抗藥作用，用於治療抗藥性結核菌，或暫時與其他非肝毒性藥物合用，以治療併發急性肝炎之結核病人。
2. 治療劑量：
 - 2-1. 成人劑量10~15 mg/kg/day，最多1000 mg/day；通常每日口服500-750 mg，分2次使用，若病人耐受性良好，可一次使用。
 - 2-2. 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - 2-3. 孕婦之安全性仍不確定，但目前沒有致畸記錄，僅在必要時使用；哺乳婦女可用，但嬰兒須同時補充Vitamin B6。
 - 2-4. 精神疾病、癲癇症及酗酒為禁忌症。
 - 2-5. 當Ccr < 30 mL/minute時，CS可改為每週3次，每次劑量為500 mg/day，或調整每日劑量為250 mg/day。
 - 2-6. 治療期間必須補充vitamine B6 (50mg B6/250 mg CS, TRD)。
3. 不良反應：每日服用大於500 mg時容易出現副作用。
 - 3-1. 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、甚至有自殺意念)，精神病及癲癇患者忌用。
 - 3-2. 胃腸道不適。
4. 罕見不良反應：
 - 4-1. 精神病 (psychosis)、周邊神經病變、癲癇。
 - 4-2. 皮疹、發熱、白血球減少等。
5. 藥物交互作用：

5-1. 與INH或TBN合併使用時，易造成神經系統副作用。

5-2. 會增加 phenytoin之血中濃度。

6.3 藥物與藥物交互作用 (表 6-4)

目前常用的抗結核病藥物中以 INH、RMP、quinolones 三類與其他藥物併用時較易出現藥物交互作用(表 6-4)。少數二線藥如 CS 與 TBN 併用時易造成神經性毒性如癲癇發作，PAS 會影響 INH 的代謝及降低維他命 B₁₂ 的吸收，合併使用 PAS 與 TBN 可能引發低甲狀腺血症(hypothyroidism)，RMP 會降低抗 HIV 藥物如 non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTI)及 protease inhibitors (PI)之血中濃度。至於 PZA、EMB、SM、及 capreomycin 則尚無明顯藥物交互作用的報告。

6.4 藥物與食物交互作用

臨床上若發現病患的藥物療效不佳或發生副作用時，也要審慎考慮是否為病患飲食與藥物產生交互作用所造成的影響。食物對藥物的影響主要在干擾吸收、分佈、代謝、排除或藥理加成、拮抗作用。其中以影響吸收及代謝最為常見。INH 與 RMP 在酸性環境下，吸收效果較佳，與食物一起服用時，因胃液酸鹼值增高而減少其吸收，因此在服用時需間隔 1-2 小時，最好在空腹時服用效果較好。反之，rifapentine、clarithromycin、clofazimine、及 PAS 則最好與食物一起服用較佳。其他藥品如 PZA、EMB、RFB、及 fluoroquinolone 則不受食物影響。

參考文獻

1. Toman K. Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy. Question and Answers. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2004: 152-8.
2. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 211-4.
3. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-8.
4. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
5. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996; 51: 111-3.
6. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
7. Ellard GA, Haslam RM. Observations on the reduction of the renal elimination of urate in man caused by the administration of pyrazinamide. *Tubercle* 1976; 57: 97-103.
8. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al. BHIVA Treatment Guidelines for TB/HIV Infection. *HIV Med* 2005; 6: 62-83.
9. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf,
online version accessed on 2017-07-19.
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>,
online version accessed on 2017-07-19.
11. Lienhardt C, Vernon A, Raviglione MC. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: Review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 186-93
12. Tuberculosis Drug Information Guide. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2009.
13. A Tuberculosis guide for specialist physicians, IUATLD, 2003: 1-368.
14. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:

939-49.

15. Chiang CY, Van Deun A, Rieder HL. Gatifloxacin for short, effective treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 1143-7.

表 6-1 第一線抗結核藥物-單方藥物

藥物 (縮寫)	毒性/副作用	給藥 方式	每日建議劑量依體重 (mg/Kg) (容許範圍) Max (最大劑量)	一般用法劑量	
				50Kg 以下	50Kg 以上
isoniazid (INH)	肝、神經、皮膚 敏感	口服或 肌肉/靜 脈注射	5 (4-6) Max: 300 mg	100mg/tab 2-3 顆	100 mg/tab 3 顆
rifampin (RMP)	體液/尿液變 橘、肝、血液、 胃腸不適、皮 膚敏感	口服或 靜脈注 射	10(8-12)Max: 600 mg	150 mg/tab 3 顆	300 mg/tab 2 顆
rifabutin(RFB)	肝、白血球低 下、皮膚敏感、 眼葡萄膜炎 (uveitis)	口服	5 Max:300mg	≤ 30 kg: 150 mg 1 顆 $31\sim 45$ kg: 150 mg 1.5 顆 ≥ 46 kg: 150 mg 2 顆	
pyrazinamide (PZA)	肝、高尿酸血 症	口服	25(15-30)Max: 2000 mg	$40\sim 55$ kg: 500 mg/tab 2 顆 $56\sim 75$ kg: 500 mg/tab 3 顆 ≥ 76 kg: 500 mg/tab 4 顆	
ethambutol (EMB)	視神經炎	口服	15(15-20)Max:1600 mg	$40\sim 55$ kg: 400 mg/tab 2 顆 $56\sim 75$ kg: 400 mg/tab 3 顆 ≥ 76 kg: 400 mg/tab 4 顆	
streptomycin (SM) *	耳毒性、腎毒 性、暈眩或聽力 障礙	肌肉/靜 脈注射	15(15-20) Max:1000 mg	500~750 mg	750 mg ~1000 mg

* 累積總劑量不超過 120 gm

表 6-2 第一線抗結核藥物-複方藥物

藥物 (縮寫)	毒性/副作用	給藥方式	一般用法劑量	
			50Kg 以下	50Kg 以上
Rifinah150 (RFN) (RMP 150 mg + INH 100 mg) Rifinah300/RINA/-Macox Plus (RMP 300 mg + INH 150 mg)	肝、血液、胃腸不適、皮膚敏感	口服	【Rifinah150】3 錠	---
			---	【Rifinah300】2 錠
Rifater (RFT) (RMP 120 mg + INH 80 mg+PZA 250 mg)	肝、血液、胃腸不適、皮膚敏感、高尿酸	口服	<ol style="list-style-type: none"> 1. 成人依體重每增加 10 kg，加服 1 錠，每日最多 5 錠。 2. 每日使用劑量超過五錠的病人，不建議使用 RFT，需單方開立並依體重調整劑量。 	
AKuriT-4 (AKT-4)/ Trac 4 tablets (Trac 4) (RMP 150 mg + INH 75 mg + PZA 400 mg + EMB 275 mg)	肝、血液、胃腸不適、皮膚敏感、高尿酸、視神經炎	口服	<ol style="list-style-type: none"> 1. 依體重分級，30-37Kg 者每日口服 2 錠，38-54Kg 者每日 3 錠 (50Kg 以上，可考慮依病人肝腎功能調整至每日 4 錠)，55-70Kg 者每日 4 錠，≥ 71Kg 者可考慮投與每日 5 錠。 2. 依體重每日劑量超過 5 錠或體重小於 30 公斤的病人不建議使用 AKT，須單方開立並依體重調整劑量。 	
AKuriT-3 (AKT-3)/ Trac 3 tablets (Trac 3) (RMP 150 mg + INH 75 mg + EMB 275 mg)	肝、血液、胃腸不適、皮膚敏感、高尿酸、視神經炎	口服	<ol style="list-style-type: none"> 1. 依體重分級，30-37Kg 者每日口服 2 錠，38-54Kg 者每日 3 錠 (50Kg 以上，可考慮依病人肝腎功能調整至每日 4 錠)，55-70Kg 者每日 4 錠，≥ 71Kg 者可考慮投與每日 5 錠。 2. 依體重每日劑量超過 5 錠或體重小於 30 公斤的病人不建議使用 AKT，須單方開立並依體重調整劑量。 	

表 6-3 第二線抗結核藥物

藥物(縮寫)	給藥方式	每日建議劑量(範圍)	每日 最大劑量	毒性/副作用
kanamycin (KM)	肌肉/靜脈注射	15 mg/kg (15-20)	1000 mg [*]	耳毒性、腎毒性、暈眩或聽力障礙
amikacin (AMK)	肌肉/靜脈注射	15 mg/kg (15-20)	1000 mg [*]	耳毒性、腎毒性、暈眩或聽力障礙
prothionamide (TBN)	口服	15 ~ 20 mg/kg	1000 mg	胃腸不適、肝毒性、低甲狀腺血症、神經/精神系統障礙
para-aminosalicylate (PAS)	口服	150 mg/kg	12 gm	胃腸不適、肝毒性、低甲狀腺血症、皮疹
cycloserine (CS)	口服	10 ~ 15 mg/kg	1000 mg	胃腸不適、神經/精神系統障礙、皮疹
levofloxacin (LFX)	口服	7.5~10 mg/kg (500 ~ 1000 mg)	1000 mg	胃腸不適、頭暈、頭痛、心律不整
moxifloxacin (MFX)	口服	400 mg	400 mg [#]	胃腸不適、頭暈、頭痛、心律不整

* 累積總劑量不超過 120 gm

800mg is recommended by WHO in 9-month regimen

表 6-4 藥物交互作用

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
isoniazid (INH)	ethambutol	增加併用藥之毒性	注意視神經病變之發生
	口服抗凝血劑 (如: warfarin)	抗凝血作用可能增強	注意病患有無不良反應產生，必要時調整劑量
	benzodiazepines (如 diazepam · triazolam)	某些 benzodiazepines 的代謝可能受抑制而使藥效增強。	
	phenytoin carbamazepine	INH 會抑制併用藥品之代謝，而增加併用藥品之血中濃度	
	antacid	降低 INH 藥效 (仍高於有效血中濃度)	服用 INH 一小時後，才使用制酸劑避免與食物併服
	food		
rifampicin (RMP)	food	降低 RMP 之吸收 (仍高於有效血中濃度)	餐前三十分鐘或餐後二小時給藥
	methadone	增加 RMP 之血中濃度，會提高併用藥物在肝臟代謝的速率，而降低併用藥物效能。 (此作用和 INH 相反)	必要時調整 methadone 劑量
	mefloquine atovaquone		必要時調整合併藥物之劑量，以避免抗微生物劑/瘧疾治療/預防失敗
	azole antifungal agents clarithrimycin erythromycin doxycyclin chloraphenicol		
	cyclosporin		
	digitoxin、digoxin		監測血中濃度，必要時調整 digitoxin、digoxin 劑量
	diazepam glucocorticoid haloperidol midazole imidazole	必要時調高併用藥物之劑量	
	cotrimoxazole	注意監測肝功能。	
	protease inhibitors (PI)	改用 RFB，劑量請參考第九章	
	non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTI)	監測 PI/NNRTI 血中濃度，必要時調整劑量。	

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
	oral contraceptives	提高併用藥品在肝臟代謝的速率，降低避孕效果。	改用其他避孕方法，或提高 estrogen 劑量 (50 μ g)
	anticonvulsants (如：phenytoin)		監測 phenytoin 血中濃度必要時調整其劑量。
	quinidine theophylline 口服抗凝血劑 (如：warfarin)	提高併用藥物之肝臟清除率，降低併用藥品之血中濃度。	監測 quinidine、theophylline、warfarin 血中濃度，必要時調整其劑量
	Statin 類之降血脂藥物		監測血脂，必要時調整其劑量
quinolones	theophylline	增加併用藥物之血中濃度，而降低 quinolone 殺菌效果	注意病患有無毒性反應產生，必要時調整 quinolone 劑量。
	antacid sulcrafate iron preparation		quinolone 至少應與 antacid 或 sulcrafate 相隔二小時以上。儘可能將二者隔開服用。
prothionamide(TBN)	PAS	可能增加肝毒性 甲狀腺功能低下症	監測肝功能及血中甲狀腺素濃度，必要時調整劑量，或改用其它藥物。
	CS	可能增加神經毒性	密切注意
para-aminosalicylate (PAS)	TBN	可能增加肝毒性 甲狀腺功能低下症	監測肝功能及血中甲狀腺素濃度，必要時調整劑量，或改用其它藥物。
	digoxin	可能減少 digoxin 吸收率	監測 digoxin 血中濃度，必要時增加 digoxin 劑量
ethambutol(EMB)	制酸劑(antacids)	制酸劑會降低 EMB 血中 C(max)，但不影響 AUC (Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Jul;14(7):806-18.)	EMB 不可與制酸劑(antacids) 一起使用。
kanamycin (KM)/ amikacin (AMK)	loop diuretics 利尿劑	增加其耳毒性	密切注意，必要時調整劑量，或改用其它藥物
	non-depolarizing muscle relaxants	可能造成呼吸抑制。	需謹慎小心
	amphotericin B、 foscarnet、 cidofovir	增加其腎毒性	需密切監測腎功能

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
capreomycin (CM)	腎毒性 (Nephrotoxic) · 耳毒性 (Ototoxic) 抗生素 如： aminoglycosides, amphotericin B, colistin, cidofovir, polymyxin B, vancomycin	會增加腎毒性與耳毒性副作用	密切注意 · 必要時調整劑量 · 或改用其它藥物。
	類傷風疫苗 (live typhoid vaccine)	降低類傷風疫苗 (live typhoid vaccine) 的效果	密切注意 · 必要時調整劑量 · 或改用其它藥物。
	肌肉鬆弛劑 (如 pancuronium)	增強肌肉鬆弛劑 (如 pancuronium) 作用	密切注意 · 必要時調整劑量
cycloserine (CS) / terizidone (TRD)	INH 或 TBN	易造成神經系統副作用	密切注意 · 必要時調整劑量
clofazimine (CFZ)	RMP	會降低 RMP 的吸收	密切注意 · 必要時調整劑量
	INH	會增加 CFZ 在血中及尿液中的濃度。	
linezolid (LZD)	血清素作用劑 (serotonergic agents)/抗抑鬱劑： 如：單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)、選擇性血清回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, 如：fluoxetine 及 paroxetine)、血清鋰鹽 (lithium)、三環抗抑鬱劑 (tricyclic antidepressants) 等	可能會導致嚴重中樞神經系統反應	建議不要同時使用
meropenem (MPM)/imipenem (IMP)	抗驚厥或抗癲癇藥物 Sodium valproate	會使 valproic Acid 血中濃度降低 · 會引起癲癇病人再發作	建議不要同時使用 · 開處方時應考慮其他的抗菌藥劑組合

表 6-5 疾管署統一採購的一般免費藥申請須知

國內取得藥證							
Prothionamide 250mg、Levofloxacin 750/500/100mg、Moxifloxacin 400mg、Streptomycin 1gm、Cycloserine 250mg、Amikacin 250mg、(Kanamycin 1gm 專案進口)							
申請原因	診治醫院	個案是否納入 TMTC 計畫		受理申請單位		都治種類	備註
		是	否	TMTC 團隊	區管中心		
1. 抗藥性結核病人 (含 MDR-TB、RR-TB 及任三種第一線抗結核藥物抗藥) 2. 一線藥治療效果不良或副作用等非抗藥性結核個案 3. 其他(如：重開等)	TMTC 體系醫院	V		V		V (DOTS-plus)	RR-/MDR-TB 病人申請免費藥(無論是否納入團隊)，務必進行 DOTS-plus(每週至少 5 天，每天依治療處方頻率安排都治服務)。
			V	V		V (詳備註)	
	非 TMTC 體系醫療院所	/			V	V (詳備註)	
BCG 不良反應者	所有醫療院所	不需納團隊			V	不需納都	

表 6-6 疾管署統一採購的專案進口藥品申請須知

專案進口國內無藥證						
PAS granules、Capreomycin 1 g/vial、Terizidone 250 mg/cap、Clofazimine 100 mg/cap						
申請原因	診治醫院	個案是否納入 TMTC 計畫		受理申請單位	都治種類	備註
		是	否			
1. 抗藥性結核病人 (含 MDR-TB、RR-TB 及任三種第一線抗結核藥物抗藥) 2. 一線藥治療效果不良或副作用等非抗藥性結核個案 3. 其他(如：重開等)	限 TMTC 體系醫院	V		TMTC 團隊	V (DOTS-plus)	RR-/MDR-TB 病人申請免費藥，無論是否納入團隊，務必進行 DOTS-plus(每週至少 5 天，每天依治療處方頻率安排都治服務)。
			V	TMTC 團隊	V (詳備註)	
RHZ 75/50/150 mg/tab、RH 75/50 mg/tab						
申請原因	診治醫院	個案是否納入 TMTC 計畫		受理申請單位	都治種類	備註

體重未滿 25kg 之 1. 兒童結核病人 2. BCG不良反應者	所有醫療院所	不需納團隊	區管中心	不需納都		
Bedaquiline 100mg、Delamanid 50mg						
申請原因	診治醫院	個案是否納入 TMTC 計畫		受理申請單位	都治種類	備註
		是	否			
pre-XDR、XDR	TMTC 體系醫院	V		TMTC 團隊	V (DOTS-plus)	1. 本項免費藥，限納入 TMTC 計畫之個案申請。 2. 申請方式：醫院事先填具本署抗結核免費藥申請單，向疾管署以書面申請(免備文)，或提至疾管署每季召開之「多重抗藥結核病醫療照護體系檢討暨困難治療個案討論會」病審同意，方可使用。

表 6-7 TMTC 團隊醫院自行採購藥品，申請專案補助須知

Linezolid 600mg、Meropenem						
申請原因	診治醫院	個案是否納入 TMTC 計畫		受理申請單位	都治種類	備註
		是	否			
抗藥性結核病人(含 MDR-TB、RR-TB 及任三種第一線抗結核藥物抗藥)	限 TMTC 體系醫院	V		TMTC 團隊	V (DOTS-plus)	1. 本項免費藥，限納入 TMTC 計畫之個案申請。 2. 申請方式：醫院事先依特殊抗結核藥物專案補助申請流程(請備文)，向疾管署申請同意，方可使用。

附件 6-1

衛生福利部疾病管制署抗結核免費藥申請單 請印雙面(正面)

申請醫院： 申請醫師簽章： 醫院聯絡人：
 聯絡電話： 傳真： 醫院地址：
 申請日期： 開始使用免費藥日期： (加入 DOTS 有 無)
 個案姓名： 出生年月日 身分證：
 體重： kg (健保 有 無) 個案管理單位：

藥品名稱	單位	單次服用劑量 (單位數)	用法	天數	總量
Prothionamide(TBN) 250mg	錠				
Levofloxacin 750mg/500mg /100mg (請圈選)	錠				
Moxifloxacin 400mg	錠				
Cycloserine 250mg	膠囊				
Streptomycin 1gm (SM)	瓶				
Amikacin 250mg	瓶				
Kanamycin 1gm	瓶				
RHZ 75/50/150 mg (愛兒肺平-3)	錠				
RH 75/50 mg (兒立服-2)	錠				

申請免費藥理由：
 多重抗藥性 (Isoniazid+Rifampin) 非多重抗藥性但有其他抗藥
 藥物副作用：1 皮膚過敏 2 肝功能不佳 3 其他 _____
 施打卡介苗產生不良反應
 其他 _____

※RHZ 及 RH 為一線用藥，免病歷審查，請檢附本申請單及病人同意書(監護人代)即可一次申請足量，故無須填寫此欄；但若病人中斷使用藥品，請將剩餘之 RHZ/RH 退還衛生福利部胸腔病院。

1. 本次申請免費藥為
 初次申請免費藥 (以 30 天為上限)
 再次申請免費藥 (第 ___ 次申請)
 情況已穩定，欲申請藥量共 _____ 天 (以 60 天為上限)，請至少每個月為病人看診一次。
 經審查醫師建議後再次提出申請：是 否
2. 自主檢核是否依照申請方式檢附所需申請文件(請確實勾選並核對)：
 初次申請：詳附醫院病歷摘要(內容須註明個案用藥史驗痰結果藥物感受性試驗結果(註明檢查醫院有無其他病史生化檢驗CXR)
 再次申請(由同一醫師審核)：詳述個案服藥情形生化檢驗治療後驗痰結果
 每月檢附治療卡

審核建議：
 同意，依原申請資料給藥。
 同意申請，但請再增加或修正藥物種類、劑量或治療時間如下：
 不同意給藥，詳細說明：
 建議送分子快篩。

管制中心傳真： _____ 聯絡電話 _____

第六章 結核病的藥物及藥物交互作用含免費藥物申請

免費藥建議劑量及用法

藥品	每日劑量 (最大劑量)	劑量(50 公斤以下)	劑量(50 公斤以上)	每月用量	包裝
TBN250mg	15-20 mg/kg (1 gm)	1# (bid)	1#(tid)	60-90#	1000#/瓶
Levofloxacin 500mg	7.5-10mg/Kg (500~1000 mg)	1#(qd)	1.5#(qd)500-1000	30-45#	100#/盒
Moxifloxacin 400mg	400mg	1#(qd)	1#(qd)	30#	5#/盒
SM1gm(im)	15-20 mg/kg (1 gm)				10 瓶/盒
Cycloserine250mg	10-15 mg/kg (1 gm)	1#(bid)或 1#(tid)	1#(bid)或 1#(tid)	60-90#	500#/瓶
Amikacin 250gm	15-20 mg/kg (1 gm)				25 瓶/盒
Kanamycin 1gm (im)	15-20 mg/kg (1 gm)				10 瓶/盒

註一：Streptomycin(SM)用 5 cc空針抽 3.4 cc water 打進 vial 搖勻 抽 3 cc=0.75gm 抽 2 cc=0.5gm

註二：本免費藥僅供應 MDR-TB 醫療照護體系及加入都治計畫病患使用。

兒童複方可溶錠 RHZ 及 RH 建議劑量及用法

藥品	劑量(kg)				
	4-7	8-11	12-15	16-24	25+
RHZ 75/50/150mg	1#(tab)	2#(tab)	3#(tab)	4#(tab)	請參考成人劑量開立處方
RH 75/50mg					

使用注意事項:

- 藥品尚未取得我國藥證，故不符合申請藥害救濟的範圍，請各醫療院所在使用時，加強病人不良反應監測及通報；若經發現，請立即通知全國藥物不良反應通報中心，以保障病人權益。
- 為確保病人監護人知情同意之權利，藥品在使用前應先向其清楚說明與告知，並取得病人同意書；惟若情況緊急，亦應註於病歷，以供查考。

日期(天)	藥物	劑量
0	-	-
1	INH	50mg/day
2	INH	100mg/day
3	INH	300mg/day
4	+RMP	150mg/day
5	+RMP	300mg/day
6	+RMP	full dose
7	+EMB	200mg/day
8	+EMB	400mg/day
9	+EMB	full dose
10	+PZA	250mg/day
11	+PZA	500mg/day
12	+PZA	full dose

日期(天)	藥物	劑量	肝功能檢測 ^a
0	-	-	+
1	INH	100mg/day	
2	INH	200mg/day	
3~5	INH	full dose	+
6	+RMP	150mg/day	
7	+RMP	300mg/day	
8~10	+RMP	full dose	+
11	+PZA	250mg/day	
12	+PZA	500mg/day	
13	+PZA	full dose	+

a:包含 ALT,AST,以及 total bilirubin。

逐一加藥的過程中，可以同時使用足夠劑量的 EMB。
若病人之藥物性肝炎嚴重或合併有黃疸，在成功地重新使用上 INH 及 RMP 之後，不建議嘗試加入 PZA。

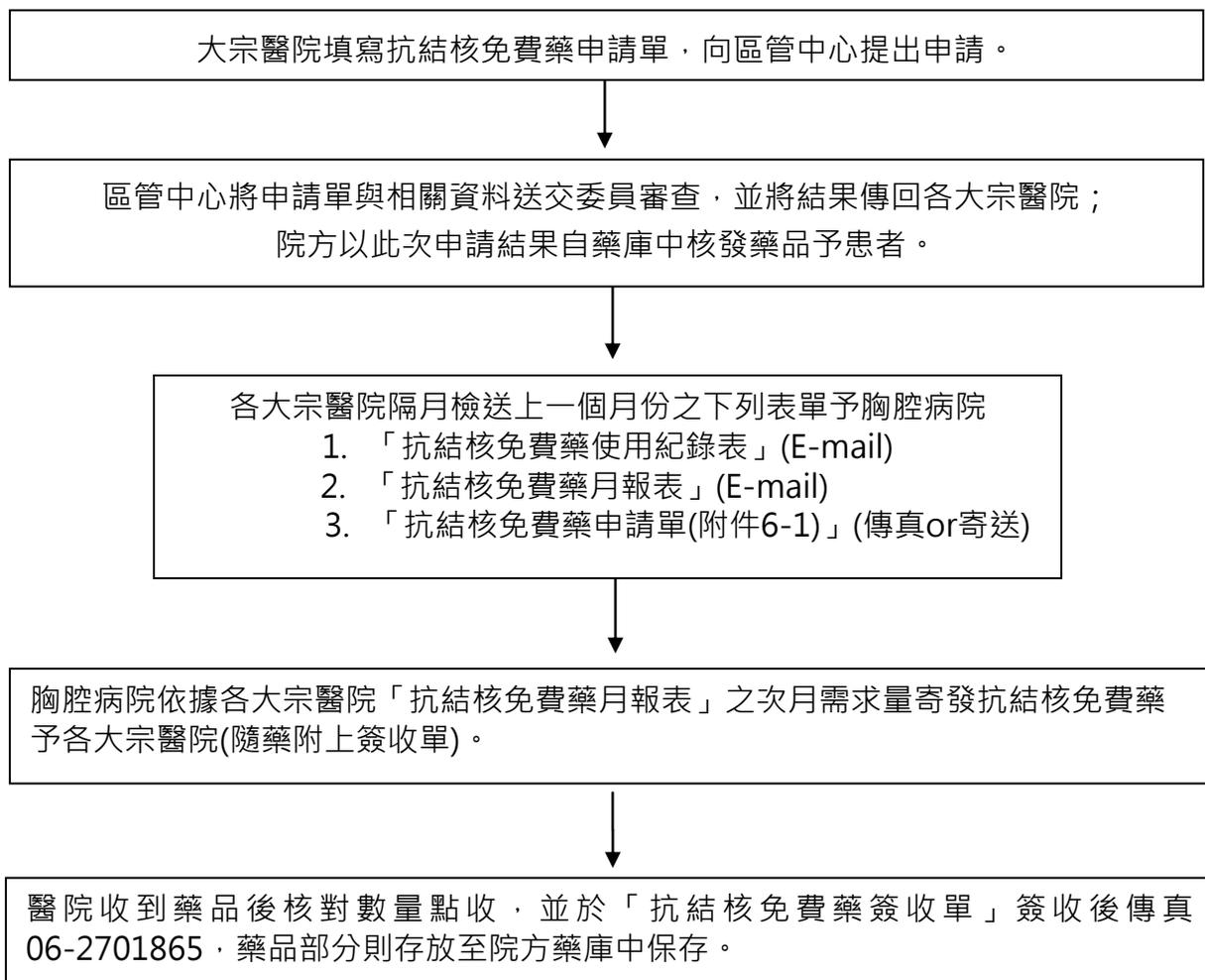
附件 6-2

結核病個案治療記錄卡

姓名：	病歷號碼：	身分證字號：	出生日期：	年	月	日															
日期																					
藥物種類劑量/用藥天數																					
INH																					
EMB 400mg																					
RMP																					
PZA 500mg																					
複方：																					
TBN 250mg																					
PAS granule 4g																					
Levofloxacin ____mg/Moxifloxacin 400mg																					
KM 1gm/SM 1gm/Amikacin 250mg																					
CS 250mg																					
日期																					
體重																					
X光																					
抹片																					
培養																					
ID/ST																					
日期																					
V/A																					
AC																					
PC																					
GOT																					
GPT																					
T-bil																					
BUN																					
Cr																					
UA																					
WBC ($\times 10^3$)																					
RBC ($\times 10^6$)																					
Hb																					
Plat ($\times 10^3$)																					
備註：																					

附件 6-3

大宗醫院申請抗結核免費藥流程



注意事項：

一、 附加檔案有 ABCDE 五種報表，

各區管制中心填列：

1. 「A 申請免費藥複審符合申請案件總表」
2. 「B 抗結核免費藥申請單」

大宗醫院填列：

1. 「B 抗結核免費藥申請單」(請各分區管制中心填寫連絡電話與傳真)
2. 「C 抗結核免費藥使用紀錄表」
3. 「D 抗結核免費藥月報表」
4. 「E 抗結核免費藥簽收單」(隨藥寄送)

二、 若審查醫師有建議修改劑量且處方醫師同意後，請於原總量之後備註修改之總量。

三、 個案資料、申請免費藥理由，請務必填寫清楚。次劑量、用法、天數、總量請依據參考劑量作初步審核，以減少錯誤及後續作業的延遲。

四、 請遵照流程及規定時間內傳真或 E-Mail，以利作業順暢。

備註：

- 一、申請時，請依下列順序擺放：免費藥申請單→個案病歷摘要→個案治療紀錄卡，所有附件轉成一份 PDF 檔，以電子郵件或傳真至醫院所屬各區管制中心。
- 二、醫院所屬各區管制中心受理申請案件後，如非該管個案，受理管制中心須將申請審核結果副知個案所屬管制中心。
- 三、歷次 CXR 請貼在個案病歷摘要後，依檢查時間舊到新擺放，並請加註檢查日期。
- 四、HIV(+)個案，檢附 CD4 及 CBC/DC(complete blood count/differential count)於個案治療紀錄卡。
- 五、提出申請至收到藥物之作業時間約一週，若再次申請，請預留作業時間，以免個案停藥。
- 六、疾病管制署抗結核免費藥僅供應 MDR-TB 醫療照護體系及加入都治計畫之結核病病患使用。
- 七、各區管制中心聯繫窗口名單如下：

管制中心	姓名	電話	傳真	電子郵件
臺北區管制中心	孫芝佩	(02)85905000#5018	(02)25507416	Cdc1stxray@cdc.gov.tw
北區管制中心	王慕涵	(03)3982789#134	(03)3982913	Muhan@cdc.gov.tw
中區管制中心	洪素卿	(04)24739940#226	(04)24753683	PQTB49888@cdc.gov.tw
南區管制中心	黃建中	(06)2696211#310	(06)2906714	cch@cdc.gov.tw
高屏區管制中心	吳麗娟	(07)5570025#508	(07)5571472	hedywu@cdc.gov.tw
東區管制中心	黃美芳	(03)8223106#213	(03)8224732	may1108@cdc.gov.tw

附件 6-5

抗結核免費藥診療醫師回覆單

個案姓名：_____ 身分字號：_____ 申請醫院_____
於__年__月__日經結核病診療諮詢委員審查相關申請檢附資料後，提供 貴
院診療建議如下，敬請參酌，並填寫 貴院之回覆意見，傳真至 _____ 區管制中
心 (FAX：0____--_____)

審查結果：

1. 同意申請。
2. 同意申請，但請再增加或修正藥物種類、劑量或治療時間如附件。
3. 不同意給藥，詳細如附件。
4. 建議送分子快篩。

聯絡人：_____ 電話：_____

原診療醫師回覆意見：

- 同意上開諮詢委員意見，並據以診治病患。
- 不同意上開諮詢委員意見，不同意之理由請詳述：

原診治醫師簽名：_____ 年__月__日
聯絡電話：_____