

第八章 兒童結核病診療指引

8.1 兒童結核病概說

1. 兒童感染結核分枝桿菌之後，發病率較高，而且較容易出現肺外結核病 (extrapulmonary tuberculosis) 與散播性感染 (disseminated infection)。
2. 感染結核病兒童體內的菌量通常較少，且較無續發性抗藥性的現象。空洞病變很罕見，傳染性一般較成人為低。
3. 本指引所謂兒童意指未滿 18 歲者。

8.2 卡介苗 (Bacille Calmette–Guérin、BCG)

8.2.1 兒童接種卡介苗的主要效益，為降低兒童結核性腦膜炎與散播性結核分枝桿菌感染的發生率。

8.2.2 接種對象：

1. 出生滿 5 個月沒有卡介苗接種禁忌之嬰兒均建議接種一劑卡介苗，建議接種時間為出生後 5-8 個月。
2. 居住於或經常前往結核病高盛行地區或國家者，可考慮提早於新生兒時期接種一劑卡介苗。此時，需於出生後已滿 24 小時且體重達 2,500 公克以上。
3. 接種卡介苗三個月後無任何痕跡者，可做結核菌素測驗，反應陰性時再接種卡介苗一次。
4. 學齡前兒童若未曾接種卡介苗，可直接補接種一劑卡介苗。
5. 國小一年級學童：入學時應檢查卡介苗接種記錄。
 - 5-1. 無卡介苗接種紀錄者，發給家長衛教單可依兒童最大利益選擇是否補接種卡介苗，並告知補接種卡介苗處所。
 - 5-2. 已有卡介苗接種紀錄者不再接種。

8.2.3 不良反應：

1. 卡介苗接種部位的局部發炎反應於 2-3 個月內大多會結痂癒合，留下一個淡紅色小疤痕，經過一段時間後變成膚色。
2. 注射部位潰瘍：大多可自然痊癒，不需要抗生素治療，也不需要通報結核病。部分個案在接種 3 個月後膿瘍仍未結痂癒合，建議處理方式如下：
 - 2-1. 若膿瘍及紅腫未繼續擴大，可持續觀察待其自動癒合，建議每 1-2 個月回診 1 次。
 - 2-2. 再觀察 1-3 個月後膿瘍及紅腫未消退或持續變大，可考慮依病灶情形採用針頭抽吸 (needle aspiration) 排膿，不宜採用手術切除。
 - 2-3. 若傷口持續有滲出液等情形，可考慮使用口服或局部抗結核藥物，宜轉診兒童感染科，可考慮使用的藥物為 isoniazid 或 isoniazid 及 rifampicin 治療到

痊癒為止。若決定使用藥物治療，必須通報疑似結核病，但確定為卡介苗不良反應者，不需要施行胸部 X 光與痰液培養等細菌學檢驗。待排除結核病之後，再行銷案。

2-4. 不宜使用外用類固醇藥膏。

3. 腋下淋巴腺炎：

3-1. 大多可自然痊癒，不需要抗生素治療，也不需要通報結核病。

3-2. 淋巴腺炎超過 1 公分且經過 3 個月後未消退或持續變大，可考慮使用 isoniazid 或 isoniazid 及 rifampicin 治療到痊癒為止。若決定使用藥物治療，必須通報疑似結核病，但確定為卡介苗不良反應者，不需要施行胸部 X 光與痰液培養等細菌學檢驗。待排除結核病之後，再行銷案。

4. 散播性感染：

4-1. 發生率極低，大多發生於細胞性免疫功能低下病患，可考慮檢驗免疫功能。

4-2. 免疫功能正常者也可能發生卡介苗肺外感染，尤以骨關節炎較常見。

4-3. 未滿 5 歲通報結核病之病理檢體應施行耐酸性染色及結核分枝桿菌培養，培養陽性菌株或無法培養出菌株之病理檢體、病理報告，送至疾病管制署昆陽辦公室檢驗及疫苗研製中心分枝桿菌實驗室進行卡介苗鑑定。

4-4. 確定為卡介苗肺外感染病患，可用 isoniazid 與 rifampicin 治療 9-12 個月。若治療 4-6 個月反應不佳，可考慮申請其他免費藥物進行治療（請參考指引第六章），須注意卡介苗菌株對 pyrazinamide 有抗藥性。

8.2.4 禁忌：

1. 接種本疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。
2. 嚴重濕疹與有明顯皮膚缺損的皮膚病。
3. 免疫功能不全。
4. 人類免疫不全病毒感染，無論是否有症狀。
5. 孕婦。

8.2.5 注意事項：

1. 疑似結核病人及疑似被結核分枝桿菌感染者，勿直接接種卡介苗。
2. 發燒或正患有有急性中重度疾病者，待病情穩定後再接種。
3. 麻疹及水痘感染，宜待復原期（6 週）後再接種。
4. 請父母確認父母雙方家人沒有疑似先天性免疫不全疾病之家族史，例如幼年因嚴重感染死亡。
5. 母親為愛滋病毒感染者，其嬰幼兒應待追蹤滿 6 個月確定未受感染後再接種。
6. 提早接種之嬰兒體重應達 2,500 公克以上。

8.3 結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin skin test)

1. 一般在結核分枝桿菌自然感染或接種卡介苗之後 2-10 週結核菌素測驗出現反

應·台灣採用 PPD (purified protein derivative) RT23·接種劑量為 2 tuberculin units。

2. 需要接受免疫抑制治療之兒童，應於治療開始前做結核菌素測驗，包括長期接受類固醇治療在內。
3. 判讀時間：注射後 48 - 72 小時。
4. 判讀方法：
 - 4-1. 與前臂長徑垂直之方向測量反應硬結之橫徑。
 - 4-2. 結核菌素測驗陽性之定義：
 - (1) ≥ 5 mm：人類免疫不全病毒感染、癌症、器官移植與其他免疫功能不全病患、或未曾接種卡介苗（包括類固醇治療劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月）。
 - (2) ≥ 10 mm： > 6 歲兒童且與最近卡介苗注射時間間隔 > 6 年、或具有如下述罹患結核病之危險因素者。
 - A. 免疫功能正常而有結核病家族接觸史或經其他接觸者調查由衛生單位認定有感染之虞者。
 - B. 糖尿病、慢性腎衰竭、胃部切除、小腸繞道手術等結核感染高危險因素。
 - C. 生長遲滯、營養不良。
 - D. 胸部 X 光有疑似肺結核感染之變化。
 - E. 注射藥癮。
 - (3) ≥ 15 mm：曾經接種卡介苗，並且 ≤ 6 歲或與最近卡介苗注射時間間隔 ≤ 6 年，並且不具有罹患結核病之危險因素（如前項所述）。

8.4 兒童結核病之診斷

1. 接觸史：
 - 1-1. 所有疑似病例均應詢問密切接觸者是否有肺結核之診斷或疑似肺結核之症狀。
 - 1-2. 密切接觸者確診為結核病時，可作為兒童個案本身診斷有結核感染之佐證，也可由密切接觸者菌株之藥物敏感性推測兒童個案之情形。
2. 結核菌素皮膚測驗：
 - 2-1. 結核菌素皮膚測驗陽性，表示曾經得到結核分枝桿菌感染，但無法分辨潛伏結核感染（latent tuberculosis infection）與活動性結核病（active tuberculosis）。
 - 2-2. 罹患培養陽性結核病之免疫功能正常兒童，約 10%至 40%於發病時之結核菌素皮膚測驗為陰性反應，可能的干擾因素包括年齡太小、營養不良、免疫抑制、病毒感染（尤其麻疹、水痘、流感）、散播性結核感染等。
3. 丙型干擾素釋放試驗（interferon-gamma release assay；IGRA）：

- 3-1. 丙型干擾素釋放試驗陽性，表示曾經得到結核分枝桿菌感染，但無法分辨潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection) 與活動性結核病 (active tuberculosis)。
- 3-2. 於體外檢驗 T 淋巴球接觸結核分枝桿菌特異抗原之後的丙型干擾素釋放，卡介苗與多數非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria) 不含有此試驗所用抗原，故可增加結核病診斷的特異性，目前適用於 ≥ 5 歲者。
4. 核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test ; NAA test) : 包括聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction ; PCR) 與即時聚合酶鏈鎖反應並檢測 rifampicin 抗藥性的 GeneXpert MTB/RIF 檢驗，對於結核分枝桿菌診斷極具特異性。因其診斷敏感度並非百分之百，陰性結果不能排除結核病的可能。
5. 胸部後前影像與側面影像：需側面影像以觀察肺門與縱隔腔之淋巴腺病變。
6. 檢體：
 - 6-1. 儘量取得三天之痰檢體，進行耐酸性染色與分枝桿菌培養。
 - 6-2. 若無法獲得痰檢體，可連續三天於早晨醒來後抽取胃液作相同檢驗。
 - 6-3. 耐酸性染色陽性之檢體，宜執行結核分枝桿菌核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test , NAA test) 。

8.5 潛伏結核感染之治療 (Treatment of latent tuberculosis infection) : 請參閱第十章。

8.6 兒童結核病之治療：

1. 治療原則為先用 3-4 種有效藥物強效治療二個月 (加強期 ; intensive phase)，然後用較少藥物繼續治療至少四個月 (持續期 ; continuation phase)。優先選用藥物為 isoniazid、rifampicin、pyrazinamide，另選用藥為 prothionamide、ethambutol 與 streptomycin，其中 streptomycin 可以用 amikacin 取代。
2. 因為兒童無法監測 ethambutol 可能引起的視覺副作用，故不建議用於未滿 4 歲兒童。
3. 授乳婦女可使用 isoniazid 等抗結核藥物。
4. 使用 isoniazid 之兒童，只有在缺乏肉類與奶類等食物或有慢性腹瀉等營養缺乏狀況，才需要給予 pyridoxine。
5. 抗結核藥物建議療程請參見表 8-1：肺外感染、多重抗藥性結核菌感染、人類免疫不全病毒感染等情形，應照會兒童感染科醫師。
6. 抗結核藥物建議劑量請參見表 8-2 (兒童的體重若超過 25-30 kg，請參考第六章之成人劑量)：
7. 兒童複方可溶性發泡錠請參見表 8-3：依照體重使用於 25 kg 以下兒童。25 kg 及以上兒童，建議使用成人複方劑型。
8. 骨關節結核建議早期開刀移除病灶以促進治療反應。

9. 實驗室追蹤檢查：一般不需要常規檢驗麩草醋酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase ; AST)、麩丙酮酸轉胺酶 (alanine aminotransferase ; ALT) 等肝功能相關檢驗，但於治療初期數月內若有下列情形，則可考慮檢驗：
 - 9-1. 嚴重結核感染，尤其腦膜炎與散播性感染。
 - 9-2. 本人已有或最近罹患肝臟膽道疾病。
 - 9-3. 懷孕或生產後 6 週內。
 - 9-4. 有肝毒性臨床表徵。
 - 9-5. 同時合併使用其他肝毒性藥物 (尤其抗痙攣藥物)。
10. 類固醇：可考慮用於特殊情形且已開始使用有效之抗結核藥物後。
 - 10-1. 建議使用：腦膜炎。
 - 10-2. 考慮使用：肋膜炎、心包膜炎、嚴重粟粒性結核、嚴重氣管內結核。
 - 10-3. 建議劑量：1-2 mg/kg/day prednisolone 或藥效相當之類固醇，使用 6-8 週。

8.7 兒童與具傳染性結核病患者密切接觸且無結核發病徵候之處理

1. 具傳染性結核病人之新生兒接觸者：剛出生之新生兒 (包括出生一個月內就被暴露的新生兒)，由於免疫力較差，易於短期內發病，無需接受結核菌素測驗，皆應即時開始並完成 9 個月之預防性治療，以避免發生嚴重結核病。建議完成治療時做一次結核菌素試驗，若為陰性，則完成治療後接受一劑卡介苗；若結核菌素測驗為陽性，則不必接種卡介苗。
2. 小於一歲的嬰兒，若有結核病暴露史者，應先進行接觸者檢查及潛伏結核感染評估，請參見表 8-4。

8.8 母親或家中接觸者疑似結核病感染，新生兒之隔離建議：

1. 母親或家中接觸者被診斷為潛伏結核感染，胸部 X 光片正常：母親和家中接觸者，可考慮接受潛伏結核感染治療，保護新生兒，新生兒本身不需要接受特殊評估或治療。
2. 母親或家中接觸者被診斷為潛伏結核感染，胸部 X 光片異常但無結核病之證據：無需隔離。
3. 母親於懷孕期間或產後診斷為結核病人，不論母親是否具傳染性，考慮該嬰兒在週產期可能已經透過胎盤感染，建議於排除先天性結核病 (congenital tuberculosis) 後，依 8.7.1 「具傳染性結核病人之新生兒接觸者」進行完整之預防性投藥。
4. 母親或家中接觸者胸部 X 光片呈肺結核典型變化：必須隔離新生兒，直至母親或家中接觸者經過評估且接受適當抗結核治療至少 2 週。有開洞現象之肺結核患者，需連續三次不同天收集之痰液分枝桿菌抹片檢驗均呈陰性才解除隔離。

致謝：

1. 2006 年 5 月 13 日台灣兒科醫學會之兒童感染症相關醫師詳細討論後制訂本原則，參與討論人員包括李秉穎、李慶雲、林奏延、張鑾英、湯仁彬、黃玉成、黃高彬、黃富源、詹珮君 (依筆劃順序)。
2. 2012 年 4 月 18 日修訂會議，與會人員包括李品慧、李秉穎、黃立民、陳伯彥、彭信逢、詹珮君 (依筆劃順序)。
3. 2016 年 11 月 15 日書面審查修訂版本，參與兒童感染科專家包括何愉懷、吳克恭、呂俊毅、李秉穎、林曉娟、邱南昌、邱政洵、紀鑫、陳中明、陳伯彥、陳志榮、張鑾英、湯仁彬、黃永豐、黃玉成、黃高彬、黃富源、詹珮君、劉清泉 (依筆劃順序)。

參考文獻

1. Voss LM. Management of tuberculosis in children. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:530-6.
2. Isaacs D, Mellis CM. Tuberculosis in children in Australia: strategies for control. *Med J Aust* 1998; 168: 121-4.
3. Anonymous. BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79: 27-38.
4. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
5. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000; 161 (Suppl.): S221-47.
6. World Health Organization. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. 2nd Ed., 2014. (http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/; access: Oct. 3, 2016).
7. Ena1 J, Valls V. Short-course therapy with rifampicin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670–6.
8. Anonymous. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000; 49(RR10): 1-128.
9. World Health Organization. *Rapid advice : treatment of tuberculosis in children*, 2010. (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/44444?locale=en&null>; access: Oct. 3, 2016).
10. World Health Organization. *New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children*. (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/en/>; access: Oct. 3, 2016).

表 8-1. 抗結核藥物建議療程

| 疾病 | 治療時間(月) | 加強期 | 持續期 |
|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 肺結核、頸部淋巴腺結核等輕度肺外結核 | 6* | INH + RIF + PZA + EMB 每日服用，2 個月** | INH + RIF 每日服用，4 個月 |
| 肺外結核 | 9 [†] | INH + RIF，每日服用 | INH + RIF，每日服用 |
| 嚴重肺外結核 ^{††} | 9-12 | INH + RIF + PZA + EMB 每日服用，2 個月** | INH + RIF 每日服用， 7-10 個月 |
| 腦膜炎 | 12 | INH + RIF + PZA + levofloxacin 或 moxifloxacin 或 aminoglycoside 或 prothionamide，2 個月 | INH + RIF，10 個月 |
| 多重抗藥性結核菌 | 12-24 | 4-6 種有效藥物(必須包含 levofloxacin 或 moxifloxacin)，每日服用 # | |
| 人類免疫不全病毒 毒感染 | 9-12 | INH + RIF + PZA + EMB 2 個月** | INH + RIF + EMB 7-10 個月** |

縮寫：INH，isoniazid；RIF，rifampicin；PZA，pyrazinamide；EMB，ethambutol。

*肺部感染之首選治療。若懷疑抗藥性結核菌感染，請照會兒童感染科醫師。

**未滿四歲不建議使用 EMB。

[†]無法耐受 PZA 之副作用時，使用此療程。

^{††}包括粟粒性結核 (miliary TB)、先天性感染、骨關節結核、腎結核，不包括腦膜炎；危及生命之感染可加上第四種藥物。

#請參考「抗藥性結核病的治療」章節。

表 8-2. 抗結核藥物建議劑量

| 藥物 | 建議劑量(mg/kg/dose) * (最高劑量) | 主要不良反應 |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| isoniazid | < 30 kg: 10 (7-15) mg/kg (300 mg) qd ≥ 30 kg: 4-6 mg/kg (300 mg) qd | 肝炎、周邊神經病變、皮疹 |
| rifampicin | 15 (10-20) mg/kg (600 mg) qd | 肝炎、尿等身體分泌物變橘色、皮疹 |
| pyrazinamide | 35 (30-40) mg/kg (2 gm) qd | 肝炎、腸胃不適、高尿酸血症 |
| ethambutol | 20 (15-25) mg/kg (1.6 gm) qd 如果使用時間超過 2 個月建議使用 15 mg/kg | 劑量相關之視神經炎、腸胃不適 |
| streptomycin | 20-40 mg/kg (1 gm) qd IM | 腎毒性、耳毒性、皮疹 |
| amikacin | 15-30 mg/kg (1 gm) qd IM | 腎毒性、耳毒性 |
| kanamycin | 15-30 mg/kg (1 gm) qd IM | 腎毒性、耳毒性 |
| capreomycin | 15-30 mg/kg (1 gm) qd IM | 腎毒性、耳毒性 |
| prothionamide | 15-20 mg/kg/day (1 gm) bid-tid | 腸胃不適、肝毒性、過敏 |
| cycloserine | 10-20 mg/kg/day (1 gm) bid | 精神異常、性格變化、抽搐、皮疹 |
| para-aminosalicylate (PAS) | 200-300 mg/kg/day (12 gm) bid-qid | 腸胃不適、過敏、肝毒性 |
| levofloxacin | 未滿 5 歲 : 7.5-10 mg/kg bid 5 歲(含)以上 : 10-15 mg/kg (1 g) qd | 關節炎, 關節病變 |
| moxifloxacin | 7.5-10 mg/kg (400 mg) qd | 關節炎, 關節病變 |
| rifabutin | 未滿 1 歲 : 10-20 mg/kg qd 1 歲以上 : 5-10 mg/kg qd (300 mg) | |
| clofazimine | 1 mg/kg qd | |
| meropenem | 20-40 mg/kg (2 g) q8h | |
| linezolid | < 11 歲 : 10 mg/kg (600 mg) tid ≥ 11 歲 : 10 mg/kg (600 mg) bid | |

*除非特別註明為 mg/kg/day

表 8-3. 兒童複方可溶錠

| 體重 | 每日服用顆粒數 | |
|----------|-------------------------|------------------|
| | 加強期* RHZ 75/50/150** | 持續期 RH 75/50† |
| 4-7 kg | 1 | 1 |
| 8-11 kg | 2 | 2 |
| 12-15 kg | 3 | 3 |
| 16-24 kg | 4 | 4 |

*若滿 4 歲以上病童的病灶相當嚴重，或住在愛滋病高盛行地區、isoniazid 抗藥性較高的地方，可考慮在加強期加上 ethambutol。

** RHZ 75/50/150 包含 rifampicin 75 mg + isoniazid 50 mg + pyrazinamide 150 mg。

†RH 75/50 包含 rifampicin 75 mg + isoniazid 50 mg。

表 8-4. 嬰幼兒接觸者之處置建議

| 接觸者暴露年齡 (指標個案可傳染期) | 接觸者檢查時是否已接種 BCG | 接觸者 LTBI 評估 | | 接觸者 BCG 接種建議 | |
|--------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | TST ¹ | 治療 ² | TST ¹ | BCG |
| 新生兒時期 (胎兒時期至出生 1 個月內) | 未接種 BCG | / | <ul style="list-style-type: none"> ● 胸部 X 光正常者，應完成 9 個月 INH 預防性治療。 | <ul style="list-style-type: none"> ● 完成 9 個月 INH 預防性治療後，儘早檢驗 TST。 | <ul style="list-style-type: none"> ● TST ≥ 5 mm 者，無須接種 BCG。 ● TST < 5 mm 者，完成 9 個月 INH 預防性治療後，儘早接種 BCG。 |
| | 已接種 BCG | | | | |
| 非新生兒時期 (出生 > 1 個月) | 未接種 BCG | <ul style="list-style-type: none"> ● 暴露後 1 個月內應檢驗 TST。 ● 若暴露後 1 個月內 TST 為陰性者，於終止有效暴露 8 週後應再檢驗 TST。 | <ul style="list-style-type: none"> ● 暴露後 1 個月內胸部 X 光正常且 TST ≥ 5 mm 者，應完成 9 個月 INH 治療。 ● 暴露後 1 個月內胸部 X 光正常且 TST < 5 mm 者： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 由醫師依風險評估是否開始預防性治療。 ➢ 終止有效暴露 8 週後 TST ≥ 5 mm 者，繼續完成 9 個月 INH 治療。 ➢ 終止有效暴露 8 週後 TST < 5 mm 者，停止 INH 預防性治療。 | <ul style="list-style-type: none"> ● 第一次 TST 陰性者於終止有效暴露 8 週後再度檢驗 TST。 | <ul style="list-style-type: none"> ● TST ≥ 5 mm 者，無須接種 BCG。 ● TST < 5 mm 者，於停止 INH 治療後儘早接種 BCG。 |
| | 已接種 BCG | | | | |

備註：

1. 接觸者若有人類免疫不全病毒感染、惡性疾病、器官移植或其他免疫功能不全疾病（包括使用類固醇劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月）者，以 ≥ 5 mm 作為 TST 陽性判讀標準。
2. 接觸之結核菌具 isoniazid 感受性或藥物感受性未知時，建議使用 isoniazid 10 mg/kg (最高劑量 300 mg)，每日服用一次，持續 9 個月。接觸之結核菌具 isoniazid 抗藥性時，須加強衛教。告知經評估雖有可能被感染，因接觸之菌株具抗藥性，其治療效果不佳，建議密切觀察可能的症狀，並依接觸者檢查規範進行追蹤管理。
3. 持「TB 接觸者就醫轉介單」者，主診斷碼請鍵入 ICD-code Z20.1。持「LTBI 就診手冊就醫」者，主診斷碼請鍵入 ICD-code R76.1。縮寫：LTBI，latent tuberculosis infection (潛伏結核感染)；BCG，Bacille Calmette–Guérin (卡介苗)；TST，tuberculin skin test：結核菌素皮膚試驗；INH，isoniazid。