

結核病診治指引

Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment

第四版

行政院衛生署疾病管制局 編

主 編 陸坤泰

編輯委員群

(依姓氏筆畫排序)

王振源 王貴鳳 江振源

余明治 李仁智 李秉穎

李品慧 林錫勳 姜義新

洪健清 索 任 詹珮君

蘇維鈞

共同著作

臺灣家庭醫學醫學會 臺灣兒科醫學會 臺灣感染症醫學會

臺灣胸腔暨重症加護醫學會 臺灣內科醫學會 臺灣結核病醫學會

行政院衛生署疾病管制局 出版

2011年3月

序

我國自2006年啟動「結核病十年減半全民動員計畫」至今，在許多防疫夥伴的不斷努力之下，結核病的發生數已受到控制並逐年下降，發生率自2005年每十萬人口72人，降低至2009年每十萬人口58人，降幅達19%，但2010年仍有一萬三千名的新發病個案產生，顯示結核病不但仍在危害民眾健康及生命，耗損社會生產力，也嚴重影響國家競爭力及國際形象。響應世界衛生組織對抗結核病的呼籲，各國競相投入資源進行結核病防治，我國也應持續採取主動積極的防治策略，尋求突破各種防治困境的方案，以順利達成十年減半的目標。

臨床醫師對結核病的診療水準，是結核病防治中最重要的一環。本局於2004年邀請結核病診治專家，參考世界公認的標準流程，編纂我國第一版「結核病診治指引」，並於2006年及2008年陸續增修第二版及第三版。由於醫療科技的不斷進步，為使我國結核病臨床治療能力能跟上國際水準，同時符合我國臨床醫療的需求，有效提升治療成功率，本局再度委請陸坤泰教授擔任主編，邀集王振源醫師、江振源醫師、余明治醫師、李仁智主任、李秉穎醫師、林錫勳醫師、姜義新醫師、洪健清醫師、索任醫師、蘇維鈞醫師、本局防疫醫師詹珮君醫師、李品慧醫師及王貴鳳科長，與臺灣內科醫學會、臺灣胸腔暨重症加護醫學會、臺灣感染症醫學會、臺灣兒科醫學會、臺灣家庭醫學醫學會及臺灣結核病醫學會共同主筆，就原有內容再作補充及更新，出版第四版指引。

衷心感謝所有參與編輯醫師、人員的辛勞，相信這本指引，可以提供照顧結核病患的臨床工作者，完善實用的診療原則。也期待我國的結核病防治，在各界的共同努力下，展現亮眼的成績，保障民眾的健康，提昇我國的競爭力。

行政院衛生署疾病管制局

局長



謹識

2011年01月

前言

今年是發現結核菌的柯霍醫師逝世百週年。一個多世紀以來，經過無數醫學家的努力，研發出疫苗及有效藥物，瞭解診斷與治療的方向，再加上公共衛生方面的改善，這古老的疾病，却不能像其他危害人類生命的感染症，如天花、霍亂和鼠疫等被撲滅或幾乎絕跡，仍然猖獗。雖然防癆工作非常複雜、千頭萬緒，但最重要的還是發現病人、早期診斷及徹底治療。因此不論是第一線醫療工作者或是專科醫師必須充分瞭解結核病的診斷與治療。

1997年七月衛生署成立疾病管制局，2001年七月防癆工作由中央接管，防癆架構有了重大改變，一般醫院的醫師也要診治結核病。於是疾管局邀請診治結核較有經驗的醫師，參考世界衛生組織、美國胸腔醫學會及感染症醫學會出版的診治指引編纂台灣的結核病診治指引，而於2004年三月出版，期使醫師在診治結核病時有標準、統一的原則可遵循。出版以後分送各醫院使用，受到熱烈的迴響並提供寶貴的意見。不過結核病的診治看似不難，但實際並非如此，經常遇到困境，例如，病人服藥順從性、藥物副作用、抗藥性、非結核分枝感染症、愛滋病等等。於是不久即參考各國新指引，及在台灣遭遇的問題，重新修訂指引，並於2006年十二月出版第二版。疾管局近幾年來在防癆工作上相當積極，例如加入 Stop TB Partnership，積極推動「都治計畫」、「結核病十年減半計畫」、「多重抗藥性結核病治療專案」以及「潛伏結核治療專案」等等，並鑑於每次在結核病案審查時，都有人提出不少疑難，於是先廣徵相關醫學會，包括胸腔病醫學會、感染症醫學會、結核病醫學會、內科醫學會、家醫科醫學會、小兒科醫學會的意見及建議，經第二版的編輯委員和各學會的代表，深入討論，取得共識後，修訂第三版，並於2008年五月出版。今年五月，疾管局又邀請幾位新的委員，加入編輯行列。經過四次會議，熱烈討論後，總算定稿。

本指引主要修訂內容

- 第三章「結核病的診斷」幾乎重寫，詳細講解診斷流程，增加分子診斷的實際應用。
- 第四章「結核病的治療」部分改寫，針對臨床可能遇到的狀況，提出明確處方，增加病人分類的問卷及評估查核(含實例)。雖然稍嫌瑣碎，但若能練習幾次，定能得心應手。
- 第五章「治療期間之監測與副作用之處理」新增章節，針對實際問題，提出可遵循之處理方法。
- 第六章「結核病的藥物及藥物交互作用」修訂抗結核藥之分級，增加第二線藥物申請方法。

- 第九章「愛滋病毒感染者結核病診治」幾乎全部改寫，增加免疫重建症候群的知識。
- 第十章「接觸者檢查及潛伏感染之治療」新增接觸者檢查部份，對現行策略加以說明。
- 第十一章「都治策略」刪除高劑量間歇法部分，加強說明都治策略中醫師參與的重要性。
- 其他上面未提及的各章節，內容也有多處修改。

最後衷心感謝諸位委員的熱心參與、疾管局相關人士的支持與配合，相信第四版一定是更完善、更實用。

陸坤泰

謹識

2011年01月

目錄

序	I
前言	II
目錄	i
表目錄	ii
圖目錄	iii
第一章	結核病的基礎知識.....	1
第二章	結核病的分類與定義.....	7
第三章	結核病的診斷.....	11
第四章	結核病的治療.....	21
第五章	治療期間之監測與副作用之處理.....	55
第六章	結核病的藥物及藥物交互作用(含免費藥物申請).....	66
第七章	肺外結核.....	91
第八章	兒童結核病診療指引.....	97
第九章	愛滋病毒感染者結核病的診治.....	105
第十章	接觸者檢查及潛伏結核感染之治療.....	115
第十一章	都治策略.....	128
附錄	International Standard for Tuberculosis Care 2009.....	134

表目錄

表 3-1	核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test)	19
表 4-1	各類結核病人的治療處方建議.....	47
表 5-1	藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程.....	63
表 5-2	皮疹反應的處理方法.....	64
表 6-1	結核病藥物分類.....	79
表 6-2	第一線抗結核藥物.....	81
表 6-3	第二線抗結核藥物.....	82
表 6-4	藥物交互作用.....	84
表 9-1	國內現有抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用	112
表 9-2	抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議.....	114

圖目錄

圖 3-1	疑似肺結核病人之診斷步驟.....	18
圖 4-1	病人分類的流程.....	41
圖 4-2	再次發病的治療流程.....	42
圖 4-3	中斷病人的治療流程.....	43
圖 4-4	對治療反應不佳的治療流程.....	44
圖 4-5	肝不好病人的試藥流程.....	45
圖 5-1	抗結核藥物肝毒性處置流程.....	65
圖 8-1	潛伏結核感染之治療（Treatment of LTBI）流程.....	104

第一章 結核病的基礎知識

1.1 病原菌

人的結核病通常由結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 引起。牛型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) 曾經在歐美引起許多家畜的結核病，一部分患者係因飲用來自病牛的牛奶而得腸結核，再擴散至身體其他器官。由於積極撲殺病牛以及牛奶消毒普遍化，目前此菌引起人的結核病非常罕見。非洲型結核菌 (*Mycobacterium africanum*) 在西非較常見，此菌與結核菌重大區別在於對 thiacetazone 有抗藥性。上述三種細菌都屬於分枝桿菌屬 (Genus *Mycobacterium*)，同為發育緩慢分枝桿菌中之結核菌綜合群 (*Mycobacterium tuberculosis* Complex)。卡介苗 (Bacille Calmette-Guerin, BCG) 是將原本強毒的牛型結核菌，接種在含有牛膽汁及甘油 (glycerine) 之馬鈴薯培養基，經 13 年間，繼代培養 230 代後作成弱毒菌株。

結核菌是長 1~10 μm ，寬 0.2~0.7 μm 而略為彎曲的細長桿菌，無鞭毛、無芽胞、無莢膜，有時呈現多形性，如近乎球形或長鏈狀。其細胞壁富於脂質而會妨礙色素的通過，因而不易染色。染色時要以添加媒染劑之色素溶液，加溫染色。結核菌的染色一般推薦 Ziehl-Neelsen 法，染色標本中常可見到濃染的顆粒。若增加染劑之色素濃度，不必加溫也可染菌，如 Kinyoun 法。分枝桿菌一旦染色，不易被強酸脫色，故又稱耐酸菌 (acid-fast bacilli)。

結核菌屬於偏性好氣菌 (strict aerobes)，發育最宜溫度為 37°C，最宜酸鹼度 pH 為 6.4~7.0。自臨床檢體培養結核菌，一般常使用以全卵為基礎的固態培養基，如：Löwenstein-Jensen (LJ) 培養基。結核菌的分裂速度很慢，大約每 20 小時分裂一次。痰中結核菌在此培養基中孵養發育，經 3~8 週形成 R 型菌落。近年來液態培養基、不含蛋基的瓊脂平板培養基也常用來檢出結核菌。

構成結核菌性狀特徵的成分是脂質，佔乾燥菌體重量之 40%。細胞壁成分呈示具增強免疫反應能力特性等生物活性，脂質佔其 60%。結核菌素活性物質是蛋白質。結核菌對外界抵抗力甚強，在陰暗處結核菌可生存 2~3 個月不死。

1.2 傳染途徑

結核病的傳染方式過去曾有飛沫傳染 (droplet)、塵埃 (dust)、及飛沫核 (droplet nuclei) 傳染等學說，而以飛沫核傳染論最為人所接受。帶菌的結核病患者常在吐痰或藉在公共

場所講話、咳嗽、唱歌或大笑時產生的飛沫排出結核菌。這些飛沫在塵埃中，乾燥後飛沫殘核飛揚飄浮在空中，直徑小於 5 μ 的飛沫殘核便可經由呼吸道到達正常的肺泡，造成感染。近年來常常使用空氣傳染(air-born infection)一詞，強調即使離開感染源甚遠，也可能受到感染，不能掉以輕心。然而結核病感染的另一特徵是感染很難發生，因為結核菌很不容易到達肺的末梢部位。流行感冒或麻疹病毒一旦附著在呼吸道上皮就會發生感染，但結核菌並非如此。傳染最常發生在較親密的接觸者，常常發生在親近的人，或居住在同房屋者。結核病通常不會經由衣服或食器傳染。直接吸入病人咳出的飛沫也是傳染途徑之一。飲用未經適當消毒之牛奶亦可能得到腸結核，再擴散至身體其他器官，但目前幾乎沒有這種情況發生。

1.3 結核病的自然史

瞭解結核病的自然史，對臨床診斷及治療評估很有幫助。

1.3.1. 感染與發病

結核菌感染者只有 10~20% 會發病，其餘的人都平安無事渡過一生，因此「感染與發病不同」這是向來的常識。但是嚴密思考「怎樣才算發病」這問題，並不容易下定義。習慣上大都以「臨床上或胸部影像可以診斷」或「胸部影像異常而臨床上有活動性」為發病的定義。然而由於耐酸菌檢查、影像診斷技術的進步，例如以前傳統胸部 X 光未能發現的微小異常變化，若以電腦斷層檢查會呈現可能需要治療的病灶。與以前相比，感染與發病的間距已較狹小。近年 WHO 認為胸部 X 光診斷的信賴度不高，因而將結核個案定義如下：一、疑似結核個案—呈現暗示結核病症狀與病徵之任何人，尤其是長期咳嗽（超過三週）；二、結核病個案—細菌學證實或由醫師診斷之病人（任何給藥治療的病人都要記錄為個案，用藥試試看絕不可作為診斷的方法）；三、確診結核個案—結核菌培養陽性之病人（在不能例行培養結核菌之國家，痰塗片耐酸菌染色結果兩次陽性者，亦可考慮為“確診”個案）。

雖然感染後不易發病，但是有些人發病的危險性較高。例如乳幼兒、青春期的男女、罹患糖尿病、矽肺症、慢性腎衰竭進行洗腎者、接受胃切除、腸改道手術、器官移植者、吸毒成癮者、愛滋病人、長期使用類固醇、抗癌藥、免疫抑制劑或接受放射線治療者、有精神壓力、多量吸菸者、感染後一年之內，被多量排菌者傳染者、因密切接觸而感染者，以及胸部 X 光片上有纖維鈣化病灶者，發病的危險性較高。

1.3.2. 初次感染病灶(Primary focus)

首次受到結核菌感染就叫初次感染。通常含結核菌的飛沫核被吸入後，經氣道到達肺末梢部位。在胸膜直下之肺泡定著而成立感染。結核菌在感染部位被嗜中性球及肺泡巨噬細胞吞噬而造成滲出性病灶，就是初次感染病灶。

滲出性病灶的中心部分迅即發生乾酪性壞死，病灶周邊的巨噬細胞受結核菌細胞壁成分的抗原之非特異性刺激，分化成類上皮細胞及 Langhans 巨細胞而形成肉芽組織，即所謂結核結節。死菌亦會形成結核結節，結節內被感染的巨噬細胞死滅後，其周圍纖維化，中心部可見乾酪化。這是宿主受到結核菌感染後初期的抗菌活動。結核菌在沒有空氣的乾酪組織中不會增殖，但繼續生存。肉芽組織最後轉化為膠原纖維，病灶被膜包住，即所謂增殖性反應。初次感染原發病灶在數月後，開始有鈣質沈著。乾酪物質次第失去水分成白堊狀，數年後成石狀。大部分的病人幾乎沒有或只有很輕微的症狀。

1.3.3. 結核免疫，結核菌素過敏反應

結核免疫包括非特異性自然抵抗及感染後之特異獲得性免疫。參與免疫反應的細胞非常複雜，包括對結核菌具特異性反應之 T 淋巴細胞，及作用功能非特異性之細胞，例如自然殺手細胞、巨噬細胞、 γ/δ T 細胞等。自然抵抗藉助於吞噬細胞之吞噬、體液的分解酶、炎症作用，因人種、性別、年齡而有差異，與發生獲得免疫之能力亦有關連。

獲得免疫之機轉甚為複雜。先是來自結核菌、BCG 或已吞噬結核菌的巨噬細胞之抗原情報，傳達至 T 淋巴球，致敏 T 細胞成記憶細胞，在淋巴節旁皮質領域待機，若再遭遇結核菌則活性化、增殖、釋放各種細胞動素，將巨噬細胞集積、活化。活化巨噬細胞可增強阻止增殖或殺菌的能力。初次感染引起之獲得免疫通常伴隨致敏 T 淋巴球引起的遲延型結核菌素過敏症，兩者皆持續多年。

1.3.4. 初次感染結核病的進展

初次感染時在胸膜直下的初次感染原發病灶會形成滲出性病變，但在免疫成立前比較早期，含結核菌之一部分巨噬細胞會沿著淋巴管移行至肺門淋巴，於此亦發生病變，即初感染淋巴結(primary lymphnode)。初次感染病灶和初感染淋巴結合稱為初感染變化群(primary complex)。初感染變化群之病灶，一般經由包被化、鈣化等過程而治癒。大

部分的人沒有發病而平安渡過一生。一部分的結核菌經淋巴管或血流到達易受攻擊的肺尖部。在此部位，有些結核菌也會避過宿主細胞性免疫而繼續生存。

初次感染結核，有些人在初次感染肺原發病灶、肺門淋巴結或兩者，會繼續造成進行性病變(progressive primary tuberculosis)。通常在感染兩個月後而結核菌素反應陽轉起五個月後發生以下臨床病況：

1. 初感染變化群之一，或兩者都比較顯著，在臨床上可以診斷，例如肺門淋巴結腫脹，雙極性浸潤等。
2. 初感染原發病灶本身嚴重崩毀，發生支氣管內散播，形成滲透性很強的空洞性結核，叫作原發肺癆(primary pthisis)。
3. 淋巴結腫得很大，壓迫或破壞支氣管壁，造成肺塌陷，或阻塞性肺氣腫、或阻塞性肺炎、或經支氣管而散播至其他肺野，這種現象稱為上結核(epituberculosis)，胸部 X 光影像可見淋巴結腫大以及肺浸潤或類似大葉性肺炎的陰影。臨床上有時可見頸部淋巴結腫大。
4. 延續初次感染病灶，肺末梢部位小病灶有時會引發胸膜炎及胸腔積液。
5. 淋巴結病灶持續進展，結核菌進入血流中而發生粟粒結核。
6. 同樣以血行性散播至肺外器官，如骨髓、肝、腎、脾及中樞神經系，形成肺外結核。

1.3.5. 後初次感染(Post-primary infection)

人體在感染後 4~8 週，由於結核菌成分之致敏而成立免疫。因此發生初次感染之後，外來性的感染極為稀少。但是結核菌可能不會自宿主完全根除。少數結核菌常常隱伏著，沒有被殺死，也不會增殖或引起活動性結核病。部分病人還是有可能發展臨床上活動性結核病。某些病人由於結核菌及宿主防禦機轉之間微妙的平衡終於打破，常常在多年以後，隱伏性病灶會變成活動性。在初次感染後隔一段時間病灶再活動起來的病人，稱為得到再活動性結核(reactivation tuberculosis)。

後初次感染結核由於免疫學反應與初次感染結核不同，因而病程頗不相同。大體說來，初次感染者因結核菌進入人體時，人體毫不設防，因此發生的病理變化波及全身的機會較多。而後初次感染(再活動性結核)由於細胞介性免疫機轉運作，病變較常侷限於肺，發生淋巴性或血行性播散的情況較少。肺局部病變也不太相同，成人型慢性結核病，

基本上是初次感染時即隱伏冬眠在體內的菌之發病。意即殘存的結核菌醒過來開始增殖，這些病變向支氣管內由上或向下進展之結果。通常，自肺尖部(S¹, S²)或下肺葉的上肺段(S₆)進展者多。

宿主免疫功能正常時，以結核菌體蛋白為抗原之遲延型過敏反應的結果，導致組織的乾酪性壞死。這些乾酪物質液化後從所屬誘導支氣管排出，而形成空洞。結核菌在開放性空洞內非常容易增殖。由於大量排菌，因此不但會傳染別人，也是自身健全組織受到感染的重要來源。肺內活動性病灶經支氣管以階梯式向健全肺組織進展。在肺部，一般自背側上方向前下方，自一側向對側擴展，逐漸嚴重。喉頭結核、支氣管結核、腸結核也都是支氣管播散所致。又成人的粟粒結核是疾病晚期蔓延，經血流散布所致。

初次感染後隨即發病的初次感染結核，以及因內因性再燃所致之後初感染結核，並不是本質上不同，而是時間相差、局部之菌量或菌之毒力，與人體細胞性免疫能力之間的平衡不同。接種卡介苗後，可以阻止初次感染變化群之後的淋巴管及血行性進展，尤其是阻止胸膜炎、粟粒結核、腦膜炎等。

人的結核病因外來再感染(reinfection)的機會過去都認為很低，但是如果菌曝露量很多或免疫功能顯著受抑制時，如 HIV 感染者，也可重新得另一次感染而再發病。近幾年由於分子生物學的發達，已有不少報告証實再感染並不是像以前所想的那樣稀少。

1.3.6. 結核病灶治癒過程形態學變化

結核病的治癒過程中，其形態變化包括消退、纖維化、包被化及鈣化等四種方式。通常這種方式都混合進行。空洞性結核，如果其引流支氣管閉鎖，而壞死物質殘留著，嗣後乾酪病灶被包被，即為閉鎖性治癒。若壞死物質完全排出之後，空洞壁只剩下膠原纖維但空洞仍在者稱為開放性治癒(open negative)。有些空洞閉鎖後成為結締組織塊，即是癥痕性治癒。不過，以上所述皆只是形態學上的治癒過程，若沒有給予殺菌性抗結核藥物治療，在治癒病灶內部之結核菌仍然可以繼續生存，伺機再發病。

1.3.7. 孩童結核病的時序表

感染後 2 至 8 週，主要的病像是初感染結核複合群、結核菌素反應陽轉及結節性紅斑。3 個月時，血行性散播、發生粟粒性結核、結核性腦膜炎。3 至 6 個月，發生肋膜炎及肋膜腔積液。3 至 9 個月，自腫大的淋巴結直接散播、引發支氣管內結核、導致肺

分葉萎陷。1 至 3 年初感染群消散，發生骨關節結核及肺部後初感染病灶。5 至 7 年，腎結核發生。其後因再活動或新感染而發生肺部後初感染病灶。

1.4 結語

結核病是可治癒的疾病，然而這古老的疾病仍然危害人類。防癆工作最重要的是找出病人徹底治療。要達到目標有許多措施，但看診醫師及其他醫療工作者，若能對結核病有充分的了解，對診斷與治療定有幫助。

推薦文獻

1. Wayne LG. Kubica GP. The mycobacteria. In: Sneath PHA, et al., eds. Bergey's Manual of Systemic Bacteriology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p.1435-57.
2. Nardell EA. Piessens WF. Transmission of Tuberculosis. In: Reichman LB., Hershfield ES. Eds. Tuberculosis: a Comprehensive International Approach. 2nd ed. New York: Marcel Decker, Inc; 2000. p. 215 -40.
3. Grange JM. Immunophysiology and Immunopathology. In: Davis PDO, ed. Clinical Tuberculosis, 3rd ed. London: Arnold; 2003. p. 88 -104.
4. Wallgren A. The time table of the tuberculosis. Tubercle 1948;29: 245 -51.
5. Davies PDO. Respiratory Tuberculosis. In Davies PDO, ed. Clinical Tuberculosis, 3rd ed. London; Arnold; 2003, p. 107 -24.

第二章 結核病的分類與定義

為結核病的個案下定義之目的包括：(1)病人的登記(Registration)與通報(Notification)；(2)評估結核疫情之演變，尤其是痰塗片陽性病人之流行趨勢；(3)以標準化之處方治療病人；(4)針對治療結果進行世代分析(Cohort analysis)。

2.1 個案定義

1. 疑似個案：有疑似結核病症狀或徵候之病人，尤其是咳嗽三週以上者。
2. 結核個案：細菌學確診或非細菌學確診但醫師診斷為結核病並決定施予一完整療程之抗結核治療之病人。
3. 細菌學確診之結核個案：痰或其他臨床檢體結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)培養陽性之結核個案。

2.2 結核部位(Site of tuberculosis disease)：肺結核與肺外結核

一般而言，肺結核與肺外結核之治療處方是一樣的。區別肺結核與肺外結核之主要目的之一是為了登記與通報。肺結核意指肺之結核。粟粒性結核有肺之病灶歸類為肺結核。肺外結核包括結核性腦膜炎、心包膜結核、腹膜結核、脊椎結核、脊椎以外之骨與關節結核、腸結核、生殖泌尿系統結核，淋巴結核、皮膚結核；胸腔內之肺門或縱膈腔淋巴結核或單純之結核肋膜積液屬肺外結核。肺外結核應盡可能進行細菌學及病理檢查。一個同時罹患肺結核與肺外結核之病人應歸類為肺結核個案。一個同時罹患多部位肺外結核之病人其歸類以其最嚴重者為主。

2.3 細菌學

懷疑患有肺結核之病人，皆應於通過外部品質評估(external quality assessment)之合格實驗室進行耐酸菌(acid fast bacilli)痰塗片及結核菌痰培養。未通過外部品質評估之實驗室易有偽陽性或偽陰性之檢驗結果。

2.3.1 痰塗片陽性肺結核：

1. 至少一次痰塗片顯微鏡檢陽性、且經醫師判定胸部 X 光之病灶符合肺結核之變化、決定施予一完整療程之抗結核治療；或
2. 至少一次痰塗片顯微鏡檢陽性且該檢體結核菌培養陽性。

2.3.2 痰塗片陰性肺結核

定義一：

1. 至少三套痰檢體塗片顯微鏡檢結果皆為陰性；且
2. 胸部 X 光之病灶符合活動性肺結核之變化，且
3. 臨床上對一週之廣效抗生素治療無反應(不宜使用抗結核藥、fluoroquinolones 或 aminoglycosides)；且
4. 醫師決定施予一完整療程之抗結核治療。

定義二：

1. 痰塗片顯微鏡檢陰性但痰培養陽性之病人。
2. 醫師決定施予一完整療程之抗結核治療。

培養陽性之檢體，皆應進行菌種鑑定。其結果為結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)者，皆應於通過藥物敏感試驗(Drug susceptibility testing)能力試驗(proficiency testing)之實驗室，進行藥物敏感試驗。未通過能力試驗之實驗室易有偽抗藥或偽敏感之藥物敏感試驗結果。

藥物敏感試驗結果：

1. 單一抗藥(mono-resistance): 對一種抗結核藥抗藥
2. 多種抗藥(poly-resistance): 對兩種或兩種以上抗結核藥抗藥，但非同時對 isoniazid 及 rifampin 抗藥。
3. 多重抗藥 (Multidrug-resistance, MDR)：至少對 isoniazid 及 rifampin 抗藥。
4. 超級多重抗藥 (Extensive drug-resistance, XDR)：多重抗藥且對任一 fluoroquinolone，及任一二線針劑(kanamycin, amikacin, capreomycin)抗藥。

2.4 通報

1. 所有接受抗結核藥物治療之結核病人皆應通報，包括細菌學確診或非細菌學確診但醫師診斷為結核病並決定施予一完整療程之抗結核治療之病人。
2. 細菌學確診之病人即使確診前死亡而未接受抗結核藥物治療亦應通報。
3. 所有耐酸菌塗片陽性及結核菌培養陽性之病人，皆應通報。
4. 對 isoniazid、rifampin 抗藥者，應另外通報為多重抗藥結核病。

註解：

1. 醫師診斷為潛伏結核感染(latent tuberculous infection)而施予預防治療(preventive therapy)者，不需通報。
2. 非結核分枝桿菌感染者，不需通報，已通報者應排除診斷。
3. 關於通報之病例定義，請見疾病管制局全球資訊網/防疫專區/傳染病病例定義

(<http://www.cdc.gov.tw/>)

治療及通報結核病人時，應詳問病人之過去治療史。曾經接受抗結核藥物治療的病人，藥物敏感試驗顯示抗藥結核之比例大於未曾接受治療者。正確的過去治療史對治療與通報非常重要。

結核個案通報之類別：

1. 新病人 (New case)：不曾接受抗結核藥治療或曾接受少於四週抗結核藥治療之病人。
2. 再治病人(Retreatment case)
 - (1).復發 (Relapse)：曾接受一個完整療程之抗結核藥治療並經醫師宣告治癒而再次痰塗片或培養陽性之病人。
 - (2).失落再治 (Treatment after default)：中斷治療兩個月以上而再次痰塗片或培養陽性之病人。
 - (3).失敗再治 (Treatment after failure)：治療四個月後仍培養陽性、第五個月後依然痰塗片陽性的病人，或者治療前痰陰性、治療二個月後變成痰塗片或培養陽性的病人。
 - (4).多重抗藥病人 (Multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)：病人之痰或其他臨床檢體分離菌之藥敏試驗顯示至少對 isoniazid 及 rifampin 抗藥。
 - (5).慢性病人 (Chronic case)：多重抗藥病人在監督下接受完整之二線藥物治療後依然痰細菌學陽性的病人；或對大多數一線、二線藥物抗藥，致無法選用足夠有效藥物治療的結核病人；或因嚴重藥物副作用無法接受治療的病人。

2.5 結核個案發現

結核防治之負責機構應於每一季結束後整理並公告該季通報之新病人及復發病人數。

2.6 治療結果

結核防治之負責機構應於每一季結束後 12 個月，依以下分類整理並公告該季通報之新病人及再治病人之治療結果。

1. 治癒 (Sputum negative, cured)：病人於治療過程中至少一次痰陰性且最後一個月之治療時痰陰性。
2. 完治 (Sputum examination not done, treatment completed)：病人已完成治療但其痰檢驗無法歸類為治癒或治療失敗。

3. 失敗 (Sputum positive, failure)：新病人於治療四個月後仍痰培養陽性、第五個月依然痰塗片陽性，再治病人於治療最後依然痰陽性，或者治療前痰陰性、治療二個月後變成痰塗片或培養陽性的病人。治療的過程中，痰或其他臨床檢體分離菌藥敏試驗顯示多重抗藥，且改以二線藥治療的病人，亦歸類為失敗。
4. 死亡(Died)：病人於治療過程中因任何死因死亡。
5. 失落(Defaulted)：連續中斷治療兩個月以上、或在評估治療結果時仍在治療中[登記季(Quarter)後 12 個月]。
6. 轉出(Transferred)：病人轉到其他單位治療且其治療結果不詳。

註解:

治療成功 (Treatment success): 治癒病人數加上完治病人數即為治療成功之病人數。

推薦文獻

1. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Fourth edition. World Health Organization Document 2010;WHO/HTM/TB/2009.220:1-147
2. Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, et al. Management of Tuberculosis. A Guide to the Essentials of Good Practice, 6th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2010.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document 2008;WHO/HTM/TB/2008.402:1-247

第三章 結核病的診斷

結核病的臨床表現千變萬化，初發病時往往沒有明顯或特異性的症狀，且症狀過程緩慢，時好時壞，甚至於侵犯之器官不限於肺部，而使診斷更加困難。所以要診斷結核病必須綜合臨床表現，加上放射線學之變化，最後再以實驗室檢驗加以證實，才算完整。由於台灣早年結核病盛行率高，50年前的20歲以上成人已有80%的結核菌素皮膚試驗陽性率（表示已感染者），現今年齡愈大，結核菌素皮膚試驗對結核病的診斷幫助愈小（詳見本指引第十章）。

3.1 臨床表現

3.1.1 呼吸道症狀：

咳嗽是最常見之呼吸道症狀，特別是3星期以上的慢性咳嗽。初期通常並未伴隨咳痰，但隨著病程的發展，逐漸開始有痰。以咳血為肺結核的初始表現並不常見，而且，咳血也並不表示一定是活動性肺結核，反而常常是由於過去的肺結核導致支氣管擴張、殘存的空洞內細菌或黴菌感染（特別是麴菌 *Aspergillus* 所形成的黴菌球 mycetoma）及鈣化的支氣管結石（broncholithiasis）磨損侵入支氣管而導致咳血。此外，當病灶接近肋膜時，可引起胸痛。呼吸困難雖不常見，但可見於廣泛性的肺結核；嚴重時，甚至可引致呼吸衰竭。然而，這些症狀皆非特異性，於其他肺部疾病及腫瘤亦可見。

理學檢查通常幫助不大，早期時可完全正常；晚期時，則偶可聽到囉音及支氣管音。

3.1.2 全身性症狀：

最常見之全身性症狀為發燒，發生率達37%至80%不等，且發燒之病人開始接受抗結核藥物治療後，34%之病人於1星期內退燒，64%於2星期內退燒，其發燒時間之中位值為10天（最短1天，最長109天）。其他的全身性症狀還包括食慾不振、體重減輕、倦怠及夜間盜汗等。

最常見之血像變化為末梢血液之白血球數增加及貧血，發生率約10%。通常白血球增加為輕度，但偶見類白血病反應（leukemoid reaction）或白血球減少，亦可見末梢血液單核球及嗜伊紅白血球增加。貧血常見於散播性（disseminated）結核病，但某些病人由於結核病直接侵犯骨髓，也可引起貧血及全血球減少。血鈉過低亦可見於結核病，比率可達11%，通常是因肺部產生類似抗利尿激素物質（anti-diuretic hormone-like substance）所引起。

由於許多結核病人常伴有其他疾病，像糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性腎衰竭、

愛滋病、酗酒、癌症及藥癮(包括類固醇及成份不明的中藥)等，因此，結核病之診斷必須與這些疾病之徵象及其合併症作鑑別診斷，否則很容易造成診斷錯誤與延誤。

3.1.3 肺外症狀 (詳見本指引第七章)

3.2 放射線影像變化 (小兒科及合併愛滋病請分別詳見本指引第八、九章)

3.2.1 胸部 X 光檢查

3.2.1.1 重要性

除了支氣管內結核外，幾乎所有肺結核，皆有不正常之胸部 X 光影像。因此，胸部 X 光檢查在肺結核的診斷上有極重要的角色；故每位肺結核病人均須作正面胸部 X 光檢查。孕婦被懷疑有活動性肺結核時，即使是在妊娠前期，也應接受胸部 X 光檢查(胎兒部位應作適當保護)；而肺外結核的病人，也應於初診斷時進行胸部 X 光檢查。

3.2.1.2 影像變化

進行性初發結核病的胸部 X 光通常於肺部中葉或下葉產生浸潤性病灶，且常合併同側肺門淋巴病變。由於淋巴腺的變大，常會壓迫臨近的支氣管而導致肺葉的膨脹不全(atelectasis)。當疾病持續進行時，肺部的浸潤性病灶即易產生空洞。

潛伏結核感染之再復發時，容易在病人的胸部 X 光產生典型的濃淡不均且邊緣不清楚的肺實質病變，常為多發性病灶，且容易產生空洞。通常好發於單側或雙側的上肺野，特別是肺上葉(upper lobe)的頂段及後段(apical and posterior segments)及肺下葉(lower lobe)的上段(superior segment)。

當肺結核繼續惡化時，結核菌可經由支氣管散佈至其他部份之肺部而在胸部 X 光呈現支氣管性肺炎；當結核菌入侵血管或淋巴管時，則可將結核菌散播至其他器官，並在胸部 X 光形成粟粒狀病變。若隨著肺結核病灶的逐漸癒合，肺部的病變會因為結疤，而在胸部 X 光表現出纖維化病灶且合併肺體積縮小及鈣化點。然而，肺結核的胸部 X 光影像也常會表現出“非典型”的變化，如侵犯部位在肺下葉、支氣管或氣管侵犯而造成肺葉膨脹不全、合併肋膜積水及形成需與肺癌進行鑑別診斷的結核瘤(tuberculoma)等。

3.2.1.3 活動性判定

胸部 X 光影像可用來幫助判斷肺結核是否屬於活動性肺結核，但仍存有相當的不確定性。一般而言，活動性肺結核可見濃淡不均且邊緣不清楚的肺實質病變、壁較厚的空洞性病灶、支氣管性肺炎、粟粒狀病變、肋膜積水及與舊片比較，有肺實質病灶之新變化。但若屬肺結核痊癒後所遺留的陳舊性非活動性肺結核，則胸部 X 光影像，常見密集的硬結伴隨鈣化點，這些小硬結也常伴隨不同程度之纖維化結疤病灶分

佈於肺上葉，同時亦可見肋膜變厚。

3.2.1.4 限制

雖然胸部 X 光檢查在肺結核的診斷上有極重要的角色，但由於肺結核影像變化的多樣性，因此，在肺結核的診斷上仍有其限制。特別是老年人(台灣地區民國 97 年的結核病人中大於 65 歲者高達 52%)伴隨多種慢性疾病時，常導致較不典型的胸部 X 光影像表現，如中、下肺葉的浸潤病灶、肺炎般的病灶而需與肺炎進行鑑別診斷或如腫瘤般的影像而需與肺癌進行鑑別診斷等。因此，臨床醫師必須隨時提高警覺，對於任一胸部 X 光影像皆應考慮肺結核存在的可能性，並進行適當之診治。

3.2.2 胸部電腦斷層掃描檢查

胸部電腦斷層掃描檢查比傳統胸部 X 光敏感，因此，對於肺結核的診斷，特別是偵測空洞，胸腔內淋巴病變，粟粒狀病變，支氣管擴張，支氣管堵塞及肋膜疾病等有其重要價值。高解析電腦斷層掃描(High resolution computed tomography, HRCT)對於偵測是否有胸部 X 光不易發現的 tree-in-bud 及 micronodules 等病變，更是能提供有用的診斷資訊，幫助判定是否為活動性肺結核。

雖然胸部電腦斷層掃描檢查是非常有價值的診斷工具，然而，並非所有肺結核病人皆需進行胸部電腦斷層掃描檢查。目前僅建議對於胸部 X 光變化不明顯或診斷不明確且會影響處置時，如懷疑為活動性肺結核但胸部 X 光變化不明顯或多重抗藥性肺結核是否存在空洞而必須考慮開刀等，電腦斷層掃描檢查有其不可或缺的診斷價值。

3.2.3 胸部核磁共振掃描

至目前為止，在診斷肺結核方面，仍無特殊角色。

3.3 實驗室檢查

所有檢驗必須在品質被保證的實驗室(quality-assured laboratory)內進行。

3.3.1 檢體之採集及運送

請參考疾病管制局全球資訊網，檢驗資訊內容：

<http://www.cdc.gov.tw/np.asp?ctNode=1599&mp=1>。

3.3.2 塗片耐酸性染色鏡檢

塗片耐酸性染色鏡檢發現耐酸性細菌，是臨床醫師診斷肺結核之第一步；方法簡單又快速，並可提供第一線醫師診斷與治療之有力依據。我們建議：所有懷疑罹患肺結核的病人必須送痰檢體檢驗至少 2 次，最佳為 3 次，並且至少有 1 次為清晨之痰檢體。

塗片染色必須每 mL 標本有 5000 至 10000 隻細菌方能檢測出；因此，塗片鏡檢

陰性並不能排除結核病。而部分病人的痰塗片耐酸性染色為陽性但培養呈陰性，此可能是肺結核病人已接受抗結核藥物治療或其他原因如：實驗室檢驗人員判讀錯誤、過度的去污染及過短的培養時間等。此外，在台灣日益增多的非結核分枝桿菌（nontuberculous mycobacteria, NTM）也會呈現耐酸性染色陽性。故並非所有的塗片耐酸性染色鏡檢陽性，即代表罹患肺結核。

3.3.3 分枝桿菌培養

所有懷疑結核病人之檢體除塗片耐酸性染色檢驗外，也必須同時進行分枝桿菌培養，其理由為：1) 培養比鏡檢更敏感，每 mL 標本 10 至 100 隻細菌即可偵測到；2) 分離之分枝桿菌需作菌株之鑑定；3) 培養之結核菌可提供藥物感受性試驗；4) 培養之結核菌可提供基因之分析，以作為流行病學及院內感染、實驗室交叉污染之比對。

一般而言，培養之敏感度為 80% 至 85%，而特異度為 98%，傳統採用 Lowenstein-Jensen 培養基或 Middlebrook 7H10 或 7H11 等固體培養基約需 4 至 8 週才有結果；而自動化液體培養基系統 BACTEC MGIT 960 利用 Middlebrook 7H9 液體培養基，可在檢體培養 2 週左右即可知道是否陽性。目前，疾病管制局已全面要求檢體同步使用固體及液體培養基進行培養。

3.3.4 分枝桿菌鑑定

由於台灣的實驗室所分離之分枝桿菌菌株中，非結核分枝桿菌所佔的比率日益增多，故每套分離之分枝桿菌皆應進行菌株鑑定，以確認為結核菌或非結核分枝桿菌。

菌株鑑定的方式，除依傳統之生化鑑定外，也可以分子生物方法進行鑑定。其中，以核酸探針（probe）利用核酸雜交法原理來鑑定分枝桿菌（含結核菌群及非結核分枝桿菌），已有商品上市，且可在數小時內完成，其敏感度及特異度接近 100%，並可適用於臨床檢體及培養分離菌株之鑑定。

3.3.5 藥物感受性試驗

為了要確認結核病人接受有效之抗結核藥物治療，所有病人第一次培養陽性的結核菌株必須進行第一線抗結核藥物的感受性試驗。另外，為瞭解抗藥性變化情形，病人接受 4 個月治療後仍結核菌培養陽性、第 5 個月時依然塗片耐酸性染色鏡檢陽性或陰轉後再度培養陽性的結核病人，其菌株也必須進行藥物感受性試驗。

藥物感受性試驗之結果必須儘快報告，其內容包括：方法、藥物、濃度及敏感 (susceptible) 或抗藥 (resistant)。最好直接通知其主治醫師，並且，一旦報告有抗藥性結核菌，無診治此類病人經驗之醫師應儘快將病人轉介至結核病專家或通報至衛生主管機關進行轉介。

3.3.6 分子生物技術

3.3.6.1 應用價值

利用分子生物技術作為結核菌之快速偵測、分型、抗藥性檢測及基因突變測定，是不可阻擋之趨勢，但現階段仍無法完全取代傳統之耐酸性塗片鏡檢、培養及藥物感受性試驗。

可選擇符合體外檢測試劑規範的試劑組並在適當的生物安全規範操作條件下，執行結核菌核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test, NAA test)。利用聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 可偵測臨床標本之結核菌低至 10 隻細菌，且於幾小時內完成。若檢體為耐酸性染色鏡檢陽性，其敏感度達 92%至 100%，特異度大於 95%；若檢體為耐酸性染色鏡檢陰性但培養陽性時，其敏感度下降至 40%至 93%，但特異度仍維持在大於 95%。因此，臨床醫師在決定是否要以核酸增幅檢驗作診斷時，必須按病人之臨床表現而定，並且仍無法完全取代傳統之培養。

3.3.6.2 核酸增幅檢驗的適應症

由於(1)非結核分枝桿菌所佔的比率日益增多，且 NAA 檢驗可較耐酸性染色鏡檢有較高的陽性預測值(>95%)，(2)可提早數星期於約 50%–80%的耐酸性染色鏡檢陰性而培養陽性的檢體快速偵測到結核菌。故對於任一位臨床高度懷疑肺結核但尚未被確認或檢驗結果可能會改變處置的疑似病人，必須考慮進行 NAA 檢驗。然而，對於低度懷疑肺結核之病人，則並不建議進行常規的 NAA 檢驗。

3.3.6.3 核酸增幅檢驗的判讀

由於分子生物技術敏感度高，申請此項檢測者必須提供充分的臨床資料，再配合實驗室細菌學檢查的結果，才能作最後的判斷。一般會收集三個不同採集日期檢體，並分別做塗片耐酸性染色鏡檢及結核菌培養。通常會取第一個塗片鏡檢陽性的檢體進行 NAA 檢驗；如果有需要，則再收集另一套檢體做確認。如果第一套檢體塗片鏡檢及 NAA 檢驗皆呈陽性，則可推斷為罹患結核病。若塗片染色呈現陽性，但是 NAA 檢驗呈陰性，則必須檢查是否因 PCR 反應中含有核酸複製的抑制物所致。若無抑制物的影響，且重複另一套檢體的結果亦呈陰性，則可推測病人之痰中存在有非結核分枝桿菌。若塗片染色呈陰性，但 NAA 檢查呈陽性，則可考慮再進行另一套檢體，如果得到相同結果，則可推論此病人可能得到結核病。最後，如果兩者皆為陰性，則表示這個病人可能並沒有罹患結核病。然而，單靠 NAA 檢驗結果並不能將病人為活動性結核的可能性完全排除，最後的診斷仍需要綜合臨床資料，再配合實驗室檢查的結果，才能作最後的判斷而非僅靠 NAA 檢驗結果。

3.3.6.4 抗藥性分子檢測

抗藥性菌株之分子生物檢測方面，世界衛生組織已於 2008 年 6 月發布新檢驗政策，推薦一項 line probe assay，可同時判定結核菌群及檢測 rifampin 及 isoniazid 抗

藥基因並已能成功的應用於多重抗藥性結核菌及疑似個案之痰塗片耐酸性染色鏡檢陽性檢體之檢測。因此，為加速多重抗藥性結核個案的確診並提早進行防治措施，民國 99 年起，凡發現的結核病個案屬治療失落、失敗、復發或多重抗藥性結核個案的接觸者，應將其已消化及去污染的痰檢體直接送至疾病管制局進行快速分子檢測。

3.3.7 血清學檢驗

依 2008 年世界衛生組織發布評估報告顯示：此項檢測無價值，目前尚不建議用於常規之結核病診斷。

3.4 肺結核的診斷重點及流程

3.4.1 診斷重點

要診斷肺結核病，必須綜合臨床表現，加上放射線學之變化，再以實驗室檢驗加以證實；必要時，甚至必須佐以病理的變化及組織的培養才算完整。因此，我們必須特別強調：

1. 對任何疑似肺結核病人，臨床醫師必須儘可能取得細菌學檢查陽性的證據。
2. 對於細菌學檢查陰性的疑似肺結核病人，並不能完全排除肺結核的可能性。如台灣於民國 97 年確診的肺結核病人中，痰塗片耐酸性染色鏡檢陽性者僅為 41% 而培養檢查陽性者也僅為 76%。因此，若病人有典型的肺結核臨床表現及胸部 X 光變化，經完整的檢查與評估後，再投予抗結核藥物治療；即使是痰耐酸性染色鏡檢及培養均為陰性，觀察其治療後之臨床及胸部 X 光反應，仍應足夠作為診斷之依據。
3. 由於非結核分枝桿菌所佔的比率日益增多，因此，若檢驗室能提供檢驗品質良好的 NAA 檢驗，我們建議對於胸部 X 光檢查並不符合肺結核典型變化但塗片耐酸性染色鏡檢為陽性者，務必進行 NAA 檢驗，儘速鑑別診斷是否為非結核分枝桿菌，而非貿然下診斷為肺結核。

3.4.2 診斷流程

我們建議肺結核的診斷流程（圖 3-1）如下：

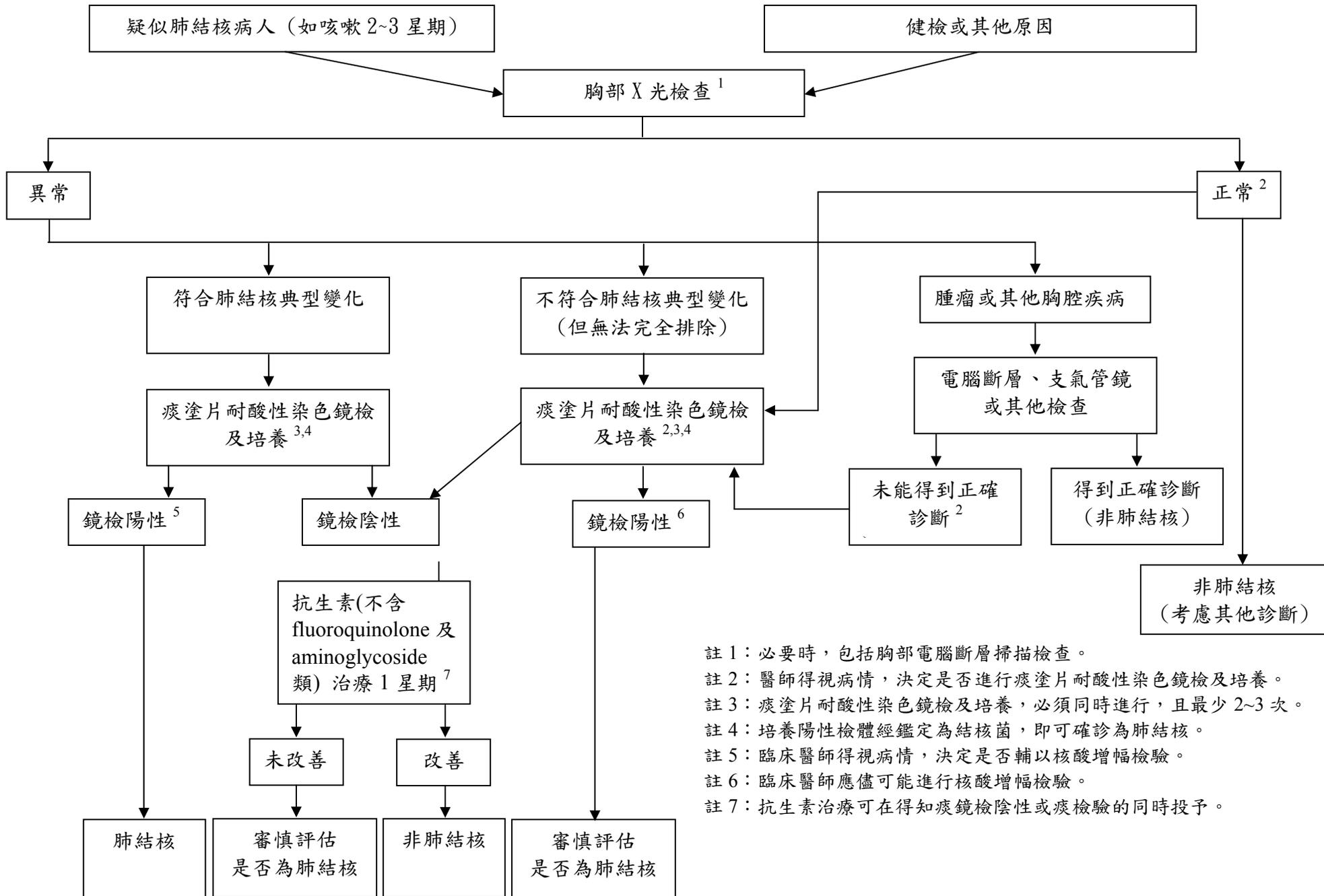
對疑似肺結核的病人，如咳嗽 2~3 星期等，或健檢而進行胸部 X 光檢查時：

1. 如果胸部 X 光檢查正常，則可能為其他診斷而非肺結核；但必要時，如支氣管內結核無法排除時，仍可進一步進行痰塗片耐酸性染色鏡檢及培養。
2. 如果胸部 X 光檢查發現異常時，應儘可能與過去的胸部 X 光進行比較。如果：
 - (1). 胸部 X 光檢查符合肺結核的典型變化：應立即給予進行 2~3 次的痰塗片耐

酸性染色鏡檢及培養檢查。若塗片耐酸性染色鏡檢陽性，則臨床醫師可直接下診斷為肺結核或考慮進行NAA檢驗(表3-1)來確認為結核菌或非結核分枝桿菌。若塗片耐酸性染色鏡檢陰性，則可給予抗生素(fluoroquinolones及aminoglycosides類抗生素除外)治療1星期，再進行胸部X光檢查並比較。如果胸部X光檢查有明顯改善，可能為肺炎等其他診斷而非肺結核；如果胸部X光檢查未有明顯改善，則臨床醫師應審慎評估是否為肺結核的可能性。

- (2). 胸部X光檢查不符合肺結核的典型變化，但卻無法完全排除者：臨床醫師可視狀況進行2~3次痰塗片耐酸性染色鏡檢及培養檢查。若塗片耐酸性染色鏡檢陽性，則臨床醫師必須要求檢驗室進行NAA檢驗(表3-1)來確認是否為結核菌或非結核分枝桿菌。若塗片耐酸性染色鏡檢陰性，則可考慮給予抗生素(fluoroquinolones及aminoglycosides類抗生素除外)治療1星期，再進行胸部X光檢查並比較。如果胸部X光檢查有明顯改善，可能為肺炎等其他診斷而非肺結核；如果胸部X光檢查未有明顯改善，則臨床醫師應審慎評估是否為肺結核。
- (3). 胸部X光檢查不符合肺結核的典型變化，且明顯較像肺腫瘤或其他胸腔疾病：依病情進行胸部電腦斷層掃描檢查或支氣管鏡等檢查。若未能得到正確的診斷或仍有必要時，臨床醫師可視狀況進行2~3次的痰塗片耐酸性染色鏡檢及培養檢查。其後續流程如(2)。

圖 3-1：疑似肺結核病人之診斷步驟



註 1：必要時，包括胸部電腦斷層掃描檢查。
 註 2：醫師得視病情，決定是否進行痰塗片耐酸性染色鏡檢及培養。
 註 3：痰塗片耐酸性染色鏡檢及培養，必須同時進行，且最少 2~3 次。
 註 4：培養陽性檢體經鑑定為結核菌，即可確診為肺結核。
 註 5：臨床醫師得視病情，決定是否輔以核酸增幅檢驗。
 註 6：臨床醫師應儘可能進行核酸增幅檢驗。
 註 7：抗生素治療可在得知痰鏡檢陰性或痰檢驗的同時投予。

表 3-1：核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test)

1.重要性

合理的診斷肺結核步驟(Reasonable approach)¹

2.檢驗時機

(1) 塗片耐酸性染色鏡檢陽性，但無法區分為結核菌或非結核分枝桿菌

(2) 懷疑罹患肺結核²，但塗片耐酸性染色鏡檢陰性

3.判讀原則³

(1) AFB(+)且 NAA(+): 結核菌

(2) AFB(+)但 NAA(-): 審慎評估是否為非結核分枝桿菌

(3) AFB(-)但 NAA(+): 審慎評估是否為結核菌

(4) AFB(-)且 NAA(-): 審慎評估是否無結核菌

註 1.美國 CDC 在 2009 年的指引認為核酸增幅檢驗在美國應是肺結核的標準診斷步驟(standard practice)而非僅是過去所認為的合理診斷步驟(reasonable approach)。

註 2.對於罹患肺結核可能性低的病人並不建議進行 NAA 檢驗。

註 3.判讀原則詳見文中「分子生物技術」描述。

註 4. AFB: acid-fast bacilli, NAA test: nucleic acid amplification test

推薦文獻

1. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1376-95.
2. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care. 2nd edition, 2009.
3. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: a radiologic review. *RadioGraphics* 2007; 27:1255–73.
4. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, et al. Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* 2010; 15: 747-63.
5. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiology* 2004; 51: 139–49.
6. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR* 2008; 191:834–44.
7. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, et al. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiology* 2008; 67: 100–4.
8. Lee JJ, Suo J, Lin CB, et al. Comparative evaluation of the BACTEC MGIT960 system with solid medium for isolation of mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 569-74.
9. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 339–50.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:No. RR-12.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:7-10.

第四章 結核病的治療

為方便閱讀，本章的結核藥使用全名；在建議處方的地方則用縮寫以避免冗長。各縮寫的對照如下：

INH：isoniazid RMP：rifampicin PZA：pyrazinamide EMB：ethambutol FQ：fluoroquinolone SM：streptomycin KM：kanamycin TBN：prothionamide PAS：para-aminosalicylic acid CS：cycloserine

病人在治療結核病的過程中，體內細菌的數量、細菌對藥物的反應，在治療前、開始吃藥後、到完治前是處於變動的狀態。不同的時間點發生治療的問題、中斷吃藥，面對的往往就是完全不同的結果，因此治療病人要從世代（cohort）的角度來整體評估。

在寫法上，本章選擇針對臨床可能遇到的狀況，提出明確的建議處方。這樣雖然方便應用，但也犧牲了不可或缺的彈性。此外，臨床實務的牽連很多，不能每種情況都找到實證的處方，部分建議只能算是專家的意見。因此本章建議的處方及治療時程，應該解讀為一般情況下的較佳選擇，而不是絕對不可改變的唯一選擇。

有時指定的藥在病人治療的過程中發生副作用，無法用足建議的時程；有時因為病情特殊無法使用指定的藥、或換成別的藥將更適合病人；有時考慮病情的輕重不一，在這些不同的情況下，醫師可以為病人量身設計處方，保留治療的彈性。但是這種調整，請務必和疾病管制局推薦的專家共同討論決定，不要造成抗藥性的細菌；最好能將這類無法使用建議處方的病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

本章附流程圖 5 張，是為方便實務上遇到問題時可以快速查考；也是為了要補足文字敘述中邏輯無法周密的疏漏。但它的內容過於瑣細，較不適合拿來掌握整體的概念。

4.1 治療不曾治療過的病人

適用的條件：

這次的治療以前不曾吃過結核藥；或曾吃過、但時間小於 4 週。

建議處方：

INH + RMP + PZA + EMB 2 個月，再 INH + RMP + EMB 4 個月。

補充說明：

1. 分類病人有時會發生疑問，請利用圖 4-1 的流程、或填寫附錄 4-1 的問卷，得到正確的分類。
2. 一個月以 30 天計算。

3. 藥的劑量請查第六章表 6-2、表 6-3。
4. 推薦固定成分複方藥：INH + RMP + PZA 可用 Rifater 取代；INH + RMP 可用 Rifinah 取代。
5. 指示病人一天吃 1 次藥。為配合病人作息、方便 DOT (Directly Observed Treatment)、避免某些副作用，可以選擇在一天的任何時間吃藥，不必強調空腹，但時間最好能固定。絕對不可以建議病人把同一種藥打散在一天的不同時間吃。
6. 除下列 10 種情形外，不需要給病人吃 pyridoxine (vitamin B6)：
糖尿病、腎功能不全、營養不良、慢性肝病、酗酒、感染 HIV、末梢神經炎、懷孕、哺乳、使用 cycloserine / 高劑量 isoniazid (16-20 mg/kg/day) 治療。
7. 不建議高劑量間歇性療法 (high-dose intermittent therapy, HDIT)。
8. Rifabutin 比 rifampicin 容易引起嚴重的白血球低下症 (leukopenia, 2%)，且和 rifampicin 出現交叉抗藥的可能性極高 (cross resistance, 87%)，建議只用在下列 3 種情形：
 - 8-1. 使用蛋白酶抑制劑、非核苷反錄酶抑制劑的 HIV 陽性病人 (請看第 9 章)；
 - 8-2. 病人發生 rifampicin 的副作用，且測試後確認 rifabutin 可以避免這個副作用；
 - 8-3. 細菌對 rifampicin 抗藥，且藥敏試驗 (Drug sensitivity test, DST) 證實 rifabutin 對它有效。

4.2 治療曾經治療過的病人

適用的條件：

這次的治療以前，曾吃過 4 週以上的結核藥。

補充說明：

1. 診治曾經治療過的病人、可能抗藥的病人 (如抗藥病人的接觸者)，除了查痰、安排傳統的藥敏試驗外，請務必把他的痰送到疾病管制局，進行 rifampicin 抗藥基因 (rpoB gene mutation) 的快速檢測。
2. Rifampicin 抗藥的基因檢測雖然和傳統藥敏試驗的關連性高，但不能取代傳統的藥敏試驗。只要發現治療反應不如預期，或拿到結果不同的傳統藥敏試驗報告，請趕快調整處方。
3. Isoniazid 抗藥基因的快速檢測和傳統藥敏試驗的關連性較低，不根據它的結果調整處方。曾經治療過的病人如果沒有傳統藥敏試驗的報告，建議對 isoniazid 的療效採保守的態度、但仍應使用。

4.2.1 再次發病的病人

適用的條件：

曾經完整的治療、經醫師宣布完治，現在又再度發病、決定要重新治療。

建議處方（參考圖 4-2 流程）：

1. 再次發病的病人，如果在等基因檢測報告、或痰陰性無法安排基因檢測，先以下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

2. 如基因檢測的結果是 rifampicin 抗藥，改下列處方治療：

INH + PZA + EMB + FQ + TBN + KM

3. 如基因檢測的結果是 rifampicin 有效，改下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB

4. 有了傳統的藥敏報告後，請按 4.4 的說明，調整處方。

5. 如果一直沒有傳統藥敏試驗報告，建議全程處方如下：

5-1. 無基因檢測報告

INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月，再 INH + RMP + PZA + EMB 1 個月，再 INH + RMP + EMB 5 個月。

5-2. 基因檢測為 rifampicin 抗藥

INH + PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + PZA + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰性滿 18 個月為止。

5-3. 基因檢測為 rifampicin 有效

INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月

4.2.2 中斷治療的病人

處理中斷治療的病人，重點在幫忙他解決中斷吃藥的原因。

適用的條件：

中斷治療 2 個月以上的病人。

補充說明：

中斷治療少於 2 個月的病人，繼續原處方；治療的時間根據下列 4 點決定：

1. 停藥的時間點；
2. 中斷的天數；

3. 疾病的嚴重程度（查痰結果、胸部X光表現）；
4. 重啟治療後對治療的反應。

建議處方（參考圖 4-3 流程）：

1. 中斷治療的病人，如果在等基因檢測的報告、或痰陰性無法安排基因檢測，先以下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

2. 如基因檢測的結果是 rifampicin 抗藥，改下列處方治療：

INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM

3. 如果基因檢測的結果是 rifampicin 有效，繼續下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

4. 有了傳統的藥敏報告後，請依 4.4 的說明，調整處方。
5. 如果一直沒有傳統藥敏試驗報告，建議全程處方如下：

- 5-1. 基因檢測為 rifampicin 有效、或無基因檢測報告

INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月，再 INH + RMP + PZA + EMB 1 個月，再 INH + RMP + EMB 5 個月。

- 5-2. 基因檢測為 rifampicin 抗藥

INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS，繼續治療到痰培養陰性滿 18 個月為止。

4.2.3 對治療反應不佳的病人

適用條件：

1. 治療 4 個月後痰培養陽性、或第 5 個月後痰塗片陽性；或
2. 治療前痰塗片培養都陰性、治療 2 個月後變成痰塗片或培養陽性；或
3. 依其他臨床資料判斷治療無效，決定要改藥。

補充說明：

1. 4.2.3 限指臨床發現治療反應不佳、且沒有藥敏試驗報告的病人；已經藥敏試驗證實為抗藥的病人，請看 4.4 的說明。
2. 適用條件 1 的塗片陽性可能是死菌（non-viable bacteria, NVB）、培養陽性可能是非結核分枝桿菌（Non-tuberculous Mycobacteria, NTM）；條件 2 的治療前痰陰性可能是病人不會咳痰；條件 3 的惡化，可能是免疫重建症候群（immune reconstruction inflammatory syndrome, IRIS）。前面的舉例都不是治療無效，建議：

- 2-1. 塗片陽性要比對培養的結果；
- 2-2. 培養陽性要計算花費的時間 (turnaround time)；
- 2-3. 追蹤菌株鑑定的結果；
- 2-4. 除 X 光的惡化外，多找其他惡化的臨床證據。
3. 依適用條件 3 改藥 (empirical treatment) 的病人，如經多次查痰，塗片培養一直陰性、沒有藥敏試驗報告時，應評估病人使用新處方後的進步情形及診斷的依據，不進步或診斷不明的病人建議停止新處方。

建議處方 (參考圖 4-4 流程)：

1. 對治療反應不佳的病人，如果在等基因檢測的報告、或痰陰性無法安排基因檢測，先以下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS + KM

2. 如基因檢測的結果是 rifampicin 有效，改下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

3. 如基因檢測的結果是 rifampicin 抗藥，改下列處方治療：

INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM

4. 有了傳統的藥敏報告後，請依 4.4 的說明，調整處方。

5. 如果一直沒有傳統藥敏試驗報告、但治療後病情改善，建議全程處方如下：

- 5-1. 無基因檢測的報告

INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉後 4 個月，再 INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS，繼續治療到痰培養陰性滿 18 個月為止。

- 5-2. 基因檢測為 rifampicin 抗藥

INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉後 4 個月，再 INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS，繼續治療到痰培養陰性滿 18 個月為止。

- 5-3. 基因檢測為 rifampicin 有效

INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月，再 INH + RMP + PZA + EMB 1 個月，再 INH + RMP + EMB 5 個月。

4.3 從別的醫院轉來的病人——如何評估病人

接手轉介來的病人時，請回答下列問題；自己的病人在治療期間，如果發現治療反應不如預期，也請回答下列問題。

1. 診斷

病人是根據什麼證據診斷的？痰塗片？培養？病理切片？胸部X光臨床診斷？

如果塗片陽性而沒有培養的確認，有沒有可能是 NTM？如果是用胸部X光診斷的病人，治療後可有進步？

病人需要送 rifampicin 抗藥基因檢測嗎？結果是什麼？痰培養陽性的病人，藥敏試驗做了嗎？結果是什麼？這個結果和病人的用藥史、接觸史、以及當地細菌的抗藥情形是否相合？

2. 分類

病人目前的治療，是屬於那一類病人？新病人？再次發病的病人？中斷治療的病人？對治療反應不佳的病人？

3. 處方

病人曾經用過那些處方治療？現在正吃著什麼處方？分別治療了多久？

拿他的處方來和我們的分類、藥敏試驗的報告比對，是否符合指引建議的處方？如果不符合，這個處方安全嗎？如果不安全，病人接受這種不安全的處方多久了？

4. 對治療的反應

病人經過治療之後，痰陰轉了沒有？胸部X光進步了沒有？

如果痰沒有陰轉、或陰性後轉陽、或X光惡化，是什麼原因？是治療時間還不夠？

病人沒有規則吃藥？病人曾接觸抗藥的個案？病人的分類不對、處方不對？這個塗片陽性是死菌？這個培養陽性是 NTM？之前的陰性是因為病人不會咳痰？X光惡化是免疫重建症候群？

5. 症狀與副作用

病人治療後，症狀是否改善？燒退了嗎？胃口改善了嗎？體重增加了嗎？咳嗽或氣喘變好了嗎？

病人吃藥有沒有副作用？之前是如何處理這些副作用？有效嗎？這些副作用需要處理嗎？這些副作用讓病人不能規則吃藥嗎？

6. 服藥順從性 (adherence)

病人是否規則吃藥？是否接受 DOT？病人如果中斷治療，是發生在治療的什麼階段？他的中斷情形是藕斷絲連型、有一天沒一天的吃？還是壯士斷腕型、一停就再也沒吃？

補充說明：

1. 醫師應經常評估病人，檢討治療的效果。列出這些問題是希望能幫助醫師在病人的動態變化中作出正確的分類，定位病人是屬於那一個 cohort 的什麼階段，分類抓準了，後續的處理原則才會清楚。
2. 正確的診斷，是治療的根本；病人如果診斷還不明確，就要想辦法趕緊確定診斷。
3. 病人從開始治療到我們重新評估的時候，他的分類可能會變來變去。例如：從新病人變成中斷治療病人、再變成治療反應不佳的病人。在這些不同階段病人吃的藥和他的分類兩相搭配來看，有安全的、有不安全的。比對這些資料，可以在藥敏試驗報告出來前，先預測病人的抗藥情形，給他比較安全的處方；也可以在藥敏試驗結果出來後，判斷報告的正確性，決定要不要採信。
4. 不規則吃藥的病人，多半是因為副作用的關係。不要輕忽病人的抱怨，小心處理任何不適的反應。
5. 病人在治療的不同階段中斷治療，造成抗藥的危險性也不一樣：身上的細菌數量愈多，愈容易因為藥力的接續不上變成抗藥。病人中斷的方式不同，造成抗藥的機率也不同：藕斷絲連型的吃吃停停，比說不吃就不吃的壯士斷腕型更容易造成抗藥性細菌。
6. DOT 是醫師的好幫手，它讓我們的專業心血能精準地在病人的身上發揮作用；萬一治療效果不如預期，也可以排除病人沒有吃藥的可能，減少臨床判斷的不確定性。
7. 附錄 2 的查核表把病人的分類、藥敏試驗報告、RMP 抗藥基因檢測、處方、服藥的規則程度、查痰結果整合在一起分段呈現，方便醫師比對相關的臨床資料、推測病人的抗藥情形。

4.4 病人的藥敏試驗報告出來了

4.4.1 解讀你手上的這份藥敏試驗報告

拿到藥敏試驗報告時，先問一問自己：

1. 這份報告正確嗎？

即使是合乎國際標準的一線藥敏試驗，也只有 isoniazid 和 rifampicin 的敏感性(sensitivity)、專一性(specificity)表現較佳、有 95% 以上的水準；ethambutol 及 streptomycin 比較不穩定，二線藥更不可靠。在抗藥機率低的新病人，藥敏試驗的抗藥預測值 (predictive value of resistance) 較低；只有在失敗再治 (treatment after failure) 的病人，isoniazid 及 rifampicin 才有 90% 以上的抗藥預測值。

2. 這份報告「過期」了嗎？

即使是正確的藥敏試驗報告，也來自 3、4 個月前的痰，而我們面對的是「現

在」的細菌。病人現在的藥敏狀況和手上的報告是不是一致，因人而異：病人在把痰送去檢驗之後，曾經吃過那些藥？怎麼個吃法？是不是接受 DOT？隨時注意病人在治療過程中的查痰結果、胸部 X 光和臨床症狀，只要懷疑抗藥的現況和藥敏試驗的報告不一致，就該回到 4.3 重新評估病情。

3. 如何解讀？

在接受藥敏試驗的報告以前，請先回答下列問題：

- 3-1. 病人是不是屬於抗藥機率較高的再治病病人？
- 3-2. 病人是否接觸過抗藥的病人？
- 3-3. 病人曾經吃過那些結核藥？分別用了多少時間？
- 3-4. 病人是否規則吃藥？是否接受 DOT？
- 3-5. 當地結核菌的抗藥機率為何？

這 5 題答案提示的抗藥機率越高，藥敏報告中抗藥的結果就越可以接受：若是某一種藥病人已經吃過相當長的時間、又不規則，現在對治療的反應也不好，就算藥敏試驗說這個藥有效，在規劃處方時，也不能太依賴它。相反的，看到某個二線藥抗藥，如果病人不曾用過，當地這種藥的抗藥機率又很低，不見得就不可以用。

4.4.2 所有的一線藥都有效

建議處方：

INH + RMP + PZA 2 個月，再 INH + RMP 4 個月。

4.4.3 對 1 種一線藥抗藥

A. Isoniazid 抗藥

建議處方：

1. RMP + PZA + EMB ± INH 6-9 個月；或
2. INH + RMP + PZA + EMB 2 個月，再 INH + RMP + EMB 7 個月

補充說明：

1. 知道藥敏試驗結果時，如果 pyrazinamide 已經停了，而臨床對治療的反應又都符合預期，可採建議處方 2。
2. 建議處方 1 可視病情決定是否繼續使用 isoniazid。

B. Rifampicin 抗藥

建議處方：

INH + PZA + EMB 18 個月

補充說明：

Ethambutol 的藥敏試驗較不可靠，又因為一般不常規作 pyrazinamide 的藥敏試驗、不會有報告，所以在某些情況下，上述的處方可能存在藥效不足、不安全的問題。建議從病人的用藥史、查痰的結果、疾病的嚴重程度來評估處方的品質。如有疑慮，請和疾病管制局推薦的專家討論調整，或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

C. Ethambutol 抗藥

建議處方：

INH + RMP + PZA 2 個月，再 INH + RMP 4 個月

D. Pyrazinamide 抗藥

建議處方：

INH + RMP 9 個月

補充說明：

Pyrazinamide 的藥敏試驗因品質不易控制，應該審慎解讀。

4.4.4 對 2 種以上一線藥抗藥

治療 2 種一線藥抗藥的病人常會用到二線藥，因此要有下列資源到位。醫師如果沒有這些資源，應接受衛生單位的建議，儘快把病人轉診到疾病管制局指定的醫療團隊。

1. 經驗豐富的結核病醫療團隊，包括醫師、個案管理師、護理人員，並搭配其他相關專業如社會工作人員等。
2. 能操作高品質藥敏試驗、菌種鑑定的結核菌實驗室，且與國家結核菌參考實驗室（Central Reference Lab.）密切合作，並定期接受外部品管。
3. 抗藥性及慢性病人如需住院，應收在設有完善院內感染控制的病房，防止抗藥性結核菌在醫院內部散布。

A. Isoniazid + rifampicin 抗藥

建議處方：

PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 PZA + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

B. Isoniazid + rifampicin + pyrazinamide/ethambutol 抗藥

建議處方：

FQ + TBN + PAS/CS + KM，加 PZA/EMB 中可用的至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 FQ + TBN + PAS/CS，加 PZA/EMB 中可用的，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個

月為止。

C. Isoniazid + ethambutol 抗藥

建議處方：

RMP + PZA + TBN + SM 至少 2 個月且痰陰轉，再 RMP + PZA + TBN，繼續治療到全程滿 9 個月為止。

補充說明：

建議處方中 streptomycin 要打到痰陰轉為止，請加強查痰。如治療中間病人無法打針，或發現病情改善不理想時，要和疾病管制局推薦的專家討論調整處方、或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

D. Rifampicin + ethambutol 抗藥

建議處方：

INH + PZA + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + PZA + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

E. Pyrazinamide + ethambutol 抗藥

建議處方：

INH + RMP 9 個月。

F. Isoniazid + pyrazinamide 抗藥

建議處方：

RMP + EMB + SM 至少 2 個月且痰陰轉，再 RMP + EMB，繼續治療到全程滿 9 個月為止。

補充說明：

建議處方中 streptomycin 要打到痰陰轉為止，請加強查痰。如治療中間病人無法打針，或發現病情改善不理想時，要和疾病管制局推薦的專家討論調整處方、或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

G. Rifampicin + pyrazinamide 抗藥

建議處方：

INH + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

注意事項：

1. 多種藥抗藥 (poly-resistant) 的病人常伴有不規則吃藥的情形，因此在決定開始

用二線藥前，應先確定造成病人不能規則吃藥的問題已經解決。

2. 治療結核病的 fluoroquinolones，請選擇 levofloxacin 或 moxifloxacin；病人如果吃 cycloserine，請同時給他 pyridoxine。
3. 對於 isoniazid/ethambutol/pyrazinamide 抗藥的病人，如果處方中可選擇的結核藥不多，可以在病情允許、無副作用的前提下，繼續使用。
4. 針對符合下列條件的病人安排手術，合併內科與外科治療，可提高治療成功的機會：
 - 4-1. 病灶侷限在少數幾個肺葉，主要部分可用手術切除；且
 - 4-2. 仍有 4 種以上有效的藥可用；且
 - 4-3. 肺功能 FEV1 大於 0.8-1.0 L。

4.5 無法治療的慢性病人

適用的條件：

1. 對大多數一線二線藥抗藥，找不出足夠的有效藥；或
2. 藥敏報告雖有足夠的有效藥，但在 DOT 下規則接受各種可能處方的完整療程後，查痰一直陽性；或
3. 因副作用、或服藥順從性差而無法完成治療。

注意事項：

1. 慢性病人的治療，以療養及有效隔離為主。隔離這類病人應注意病房的感染控制。
2. 過去曾給慢性病人高劑量 isoniazid（每天 600 mg）單一藥物治療，以降低傳染力，現在不建議這種治療方式。
3. 處理適用條件 2 的慢性病人，可試著從下面 3 個問題找出原因：
 - 3-1. 藥的劑量；
 - 3-2. 藥的品質（bioavailability）；
 - 3-3. 病人吃藥的吸收能力（absorption）。

4.6 病人吃藥發生副作用

1. 請先到第 5 章了解病人發生副作用的處理方法，等副作用告一段落、確定可以吃哪些一線藥之後，再回來 4.6 這裏繼續往下。
2. 副作用的病人如果已有藥敏試驗報告，請把抗藥的藥和副作用的藥一齊列入，依 4.6.3、4.6.4 建議的處方給藥。沒有藥敏試驗報告的副作用病人，則依 4.6.1、4.6.2 的處方治療，並加強查痰，等拿到藥敏試驗報告後，再改依 4.6.3、4.6.4 建議的處方調整用藥。

3. 經確認是 rifampicin 造成副作用的病人，可考慮試用 rifabutin，但應特別小心它白血球低下的副作用。
4. 二線藥中的 prothionamide、para-aminosalicylic acid 雖然也可能造成肝炎，但機率不高。肝功能不好的病人不必刻意迴避，用時也不必先試藥；但在治療過程中要小心追蹤肝功能。

4.6.1 無藥敏試驗、1 種一線藥副作用

A. Isoniazid 副作用：

建議處方：

RMP + PZA + EMB 9 個月

B. Rifampicin 副作用：

建議處方：

INH + PZA + EMB + SM 至少 2 個月且痰陰轉，再 INH + PZA + EMB 繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

補充說明：

建議處方中 streptomycin 要打到痰陰轉為止，請加強查痰，並根據病人的用藥史、查痰的結果、疾病的嚴重程度來評估處方的品質。如治療中間病人無法打針，或發現病情改善不理想時，要和疾病管制局推薦的專家討論調整處方、或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

C. Ethambutol 副作用：

建議處方：

INH + RMP + PZA 6 個月

D. Pyrazinamide 副作用：

建議處方：

INH + RMP + EMB 9 個月

4.6.2 無藥敏試驗、2 種以上一線藥副作用

處理既無藥敏試驗、又對 2 種一線藥有副作用的病人時，請再三評估病人的診斷品質，審慎判斷病人是否需要治療。

A. Isoniazid + rifampicin 副作用：

建議處方：

PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 PZA + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

B. Isoniazid + rifampicin + pyrazinamide/ethambutol 副作用：

建議處方：

FQ + TBN + PAS/CS + KM，加 PZA/EMB 中可用的至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 FQ + TBN + PAS/CS，加 PZA/EMB 中可用的，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

C. Isoniazid + ethambutol 副作用：

建議處方：

RMP + PZA + TBN + SM 至少 2 個月且痰陰轉，再 RMP + PZA + TBN 到全程滿 9 個月。

補充說明：

建議處方中 streptomycin 要打到痰陰轉為止，請加強查痰。如治療中間病人無法打針，或發現病情改善不理想時，要和疾病管制局推薦的專家討論調整處方，或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

D. Rifampicin + ethambutol 副作用：

建議處方：

INH + PZA + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + PZA + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

E. Ethambutol + pyrazinamide 副作用：

建議處方：

INH + RMP + FQ + TBN + KM 至少 2 個月且痰陰轉，再 INH + RMP + FQ + TBN，繼續治療到全程滿 9 個月為止。

F. Isoniazid + pyrazinamide 副作用：

建議處方：

RMP + EMB + FQ + TBN + KM 至少 2 個月且痰陰轉，再 RMP + EMB + FQ + TBN，繼續治療到全程滿 9 個月為止。

G. Rifampicin + pyrazinamide 副作用：

建議處方：

INH + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

4.6.3 已知藥敏試驗結果：1 種一線藥副作用±抗藥

A. Isoniazid 副作用±抗藥：

建議處方：

RMP + PZA + EMB 6-9 個月

B. Rifampicin 副作用±抗藥：

建議處方：

INH + PZA + EMB 18 個月

補充說明：

Ethambutol 的藥敏試驗較不可靠，又因為一般不常規作 pyrazinamide 的藥敏試驗、不會有報告，所以在某些情況下，上述的處方可能存在藥效不足、不安全的問題。建議從病人的用藥史、查痰的結果、疾病的嚴重程度來評估處方的品質。如有疑慮，請和疾病管制局推薦的專家討論調整、或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

C. Ethambutol 副作用±抗藥：

建議處方：

INH + RMP + PZA 2 個月，再 INH + RMP 4 個月。

D. Pyrazinamide 副作用±抗藥：

建議處方：

INH + RMP 9 個月

4.6.4 已知藥敏試驗結果：2 種以上一線藥副作用／抗藥

A. Isoniazid + rifampicin 副作用／抗藥：

建議處方：

PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 PZA + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

B. Isoniazid + rifampicin + pyrazinamide/ethambutol 副作用／抗藥：

建議處方：

FQ + TBN + PAS/CS + KM，加 PZA/EMB 中可用的至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 FQ + TBN + PAS/CS，加 PZA/EMB 中可用的，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

C. Isoniazid + ethambutol 副作用／抗藥：

建議處方：

RMP + PZA + TBN + SM 至少 2 個月且痰陰轉，再 RMP + PZA + TBN 到全程滿 9 個月。

D. Rifampicin + ethambutol 副作用／抗藥：

建議處方：

INH + PZA + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + PZA +

FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

E. Ethambutol + pyrazinamide 副作用／抗藥：

建議處方：

INH + RMP 9 個月

F. Isoniazid + pyrazinamide 副作用／抗藥：

建議處方：

RMP + EMB + SM 至少 2 個月且痰陰轉，再 RMP + EMB 到全程滿 9 個月。

補充說明：

建議處方中 streptomycin 要打到痰陰轉為止，請加強查痰。如治療中間病人無法打針，或發現病情改善不理想時，要和疾病管制局推薦的專家討論調整處方，或將病人轉介到疾病管制局指定的醫療團隊。

G. Rifampicin + pyrazinamide 副作用／抗藥：

建議處方：

INH + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月，再 INH + EMB + FQ + TBN，繼續治療到痰培養陰轉滿 18 個月為止。

4.7 我的病人是女生

4.7.1 生育年齡的婦女

1. 安排胸部 X 光檢查時，請先問病人是否懷孕，必要時給她防護。
2. 開 rifampicin 的時候要提醒病人：如果正在吃避孕藥容易失敗，建議改其他方法避孕、或改用高量劑型（50 µg）的避孕藥。
3. 抗藥的婦女，接受結核治療時要全程避孕。

4.7.2 懷孕、哺乳的婦女

1. 孕婦可以吃 pyrazinamide。如用 isoniazid，應同時開給她 pyridoxine。
2. 抗藥的孕婦，如果病情允許、病人同意，可把治療延到懷孕的第二個 trimester 再開始。原則上避免給 aminoglycosides、prothionamide；至於其他的二線藥，只要臨床判斷治療的好處超過對胎兒的危險就可以用。
3. 孕婦在治療肺結核的過程中，如果已經確定診斷，可考慮不照胸部 X 光，改用查痰的結果和症狀的變化來掌握治療的進展。如照胸部 X 光，必須防護腹部。
4. 吃著一線藥的婦女可以哺乳；母乳中藥的濃度低，不會影響小孩的健康，也不具治療的效果。

4.8 我的病人肝不好

適用的條件：

在吃藥之前就患有慢性肝炎、肝硬化的新病人。因結核藥造成肝炎的病人在試藥時，也可以參考 4.8 的內容。

補充說明：

1. 一線藥中 isoniazid、rifampicin、pyrazinamide 都可能造成肝功能的惡化，如果完全不用，肝不好病人的治療就和多重抗藥（multi-drug resistance, MDR）的病人一樣，非常可惜。
2. 有些醫師看到肝不好的病人就開 EMB + FQ + SM：
 - 2-1. 處方如果不含 INH + RMP，必須要有 4 種以上的有效藥，這個處方中藥的種類不夠。
 - 2-2. 這個處方雖用 3 種藥，但安全性仍有疑慮：即使有藥敏試驗的報告，也不要完全信賴 ethambutol 和 streptomycin 的結果；若沒有藥敏試驗，streptomycin 的抗藥機率在新病人就高達 7% 以上。
 - 2-3. Fluoroquinolones 在多重抗藥結核的治療非常重要，我們有責任保護它，不讓它暴露在不安全的處方中。
 - 2-4. Streptomycin 不能在至少 18 個月的療程中全程施打，停掉以後，處方中藥又少了 1 種。
 - 2-5. 有愈來愈多的文獻報告，fluoroquinolones 也會造成嚴重的肝炎。
3. 有時結核病人的肝功能惡化，是因為細菌侵犯到肝臟，這時更應積極治療。
4. 診治肝不好、還沒開始吃結核藥的病人，醫師可在評估病情後，直接開 INH + RMP + EMB 的處方、並小心追蹤肝功能。如果沒有把握，可在小心追蹤肝功能的前提下，一次加一種藥、慢慢測試，找出可以用的一線藥。試藥的程序並不是一定要做的，藥的先後順序也不是絕對不能調動。
5. 4.8.1 是試藥程序的舉例，文字敘述比較亂的地方，讀者可以改走圖 4-5 的流程。雖然瑣碎，但它的理路比較簡短，容易操作。流程圖中附上與 4.8.1 對應的分點編號，以便比對。

4.8.1 Child A/B 的慢性肝炎或肝硬化病人

如果病情允許，試藥過程中可考慮加上 streptomycin：

1. 以 7-10 天的時間追蹤肝功能，了解病人吃藥前肝功能的大概情形。（如果已有這些數據，可直接跳到步驟 2。）

2. 如果病人的肝功能穩定，給 RMP + EMB + SM，觀察 7-10 天。
3. 在這 7-10 天的觀察期中，密集追蹤肝功能的各項指標：
 - 3-1. 如肝功能穩定，處方改為 INH + RMP + EMB + SM，再觀察 7-10 天。
 - 3-2. 如肝功能有變，停掉 rifampicin，等肝功能回復。
4. 對於 3-1 使用 INH + RMP + EMB + SM 的病人，密集追蹤肝功能的各項指標：
 - 4-1. 如肝功能穩定，就不試 pyrazinamide，停掉 streptomycin，繼續用 INH + RMP + EMB 治療。
 - 4-2. 如肝功能有變，則停掉 isoniazid，等肝功能回復。
5. 對於 3-2 使用 EMB + SM、4-2 使用 RMP + EMB + SM 的病人，等到他們的肝功能回復原來水準，分別給予 INH + EMB + SM (3-2)、RMP + PZA + EMB + SM (4-2)，再觀察 7-10 天。
6. 在這 7-10 天的觀察期中，密集追蹤肝功能的各項指標：
 - 6-1. 如肝功能穩定，3-2 使用 INH + EMB + SM 的病人，處方改為 INH + PZA + EMB + SM；4-2 使用 RMP + PZA + EMB + SM 的病人則停掉 streptomycin，繼續 RMP + PZA + EMB 的治療，再判斷是否需要加二線藥。
 - 6-2. 如肝功能有變，3-2 使用 INH + EMB + SM 的病人，停掉 isoniazid，直接跳到步驟 8。4-2 使用 RMP + PZA + EMB + SM 的病人，停掉 pyrazinamide，等肝功能回復後再依 4.6.2 (無藥敏結果) 或 4.6.4 (有藥敏結果) isoniazid + pyrazinamide 副作用的處方治療。
7. 對於 6-1 使用 INH + PZA + EMB + SM 的病人 (3-2)：
 - 7-1. 如肝功能穩定，則依 4.6.1 (無藥敏結果) 或 4.6.3 (有藥敏結果) rifampicin 副作用的處方治療
 - 7-2. 如肝功能惡化，則依 4.6.2 (無藥敏結果) 或 4.6.4 (有藥敏結果) rifampicin + pyrazinamide 不能用的處方治療。
8. 對於 6-2 使用 EMB + SM 的病人，可重複步驟 2、3，測試病人是否可以服用 pyrazinamide：
 - 8-1. 如果沒有發生肝炎等副作用，則依 4.6.2 (無藥敏結果) 或 4.6.4 (有藥敏結果) isoniazid + rifampicin 不能用的處方治療。
 - 8-2. 如果發生副作用，則依 4.6.2 (無藥敏結果) 或 4.6.4 (有藥敏結果) isoniazid + rifampicin + pyrazinamide 不能用的處方治療。
9. 以上 7 種情形在處方確定、開始治療後，仍應密切追蹤病人肝功能的各項指標。

4.8.2 Child C 的病人

治療 Child C 的病人，可在評估病情後，直接開 INH + RMP + EMB 的處方、並小心追蹤肝功能。如果沒有把握，建議改用下列處方：

EMB + FQ + TBN/PAS + CS + KM

4.9 我的病人腎不好

適用的條件：

病人的Ccr < 30 ml/minute。

4.9.1 如何調整藥（請參考第六章）

A. 一線藥

1. Isoniazid及rifampicin 不須改變劑量、頻率，但吃 isoniazid 的病人應加開 pyridoxine。
2. Ethambutol 及 pyrazinamide 不須改變劑量，但頻率改每週3次。
3. 病人如接受血液透析，透析當天的藥建議於透析後吃。

B. 二線藥

1. Cycloserine、aminoglycosides、levofloxacin：比照 ethambutol 調整給藥的頻率。
2. Prothionamide、para-aminosalicylic acid、moxifloxacin：不須改變頻率、劑量。
3. 病人如接受血液透析，透析當天的藥建議於透析後吃。

4.10 症狀的處理及類固醇的使用

4.10.1 發燒

病人不一定發燒；若發燒，程度也因人而異，時間則從幾天到幾個月都有可能。只要診斷確定為結核病，可給退燒藥。

4.10.2 咳血

處理大量咳血時，要給病人心理支持，使他不驚不慌、臥床休息，讓血自然流出氣道。除密切監視生命徵象、給予支持性治療外，止咳最重要；也可以使用 transamin。

4.10.3 類固醇的使用時機

在診斷確定，處方確定有效的前提下，下列2種病人可使用類固醇，以避免嚴重的後遺症：

1. 結核性腦膜炎；
2. 結核性心包膜炎。

4.11 何時停藥

4.11.1 完治的條件

1. 藥物的組合、劑量符合指引的要求、或經疾病管制局推薦的專家認可；且
2. 病人規則服藥；且
3. 治療的時間滿足建議的時程；且
4. 符合下列條件：
 - 4-1. 開始治療時痰塗片陽性的病人，在治療過程中至少 1 次痰塗片陰性且最後 1 個月痰塗片陰性。塗片無法陰轉的病人必須證明是非結核分枝桿菌或死菌；
 - 4-2. 開始治療時痰培養陽性的病人，在治療過程中至少 1 次痰培養陰性。培養無法陰轉的病人必須鑑定是非結核分枝桿菌；
 - 4-3. 治療全程痰塗片培養都陰性的病人，在治療過程中胸部 X 光進步或穩定。

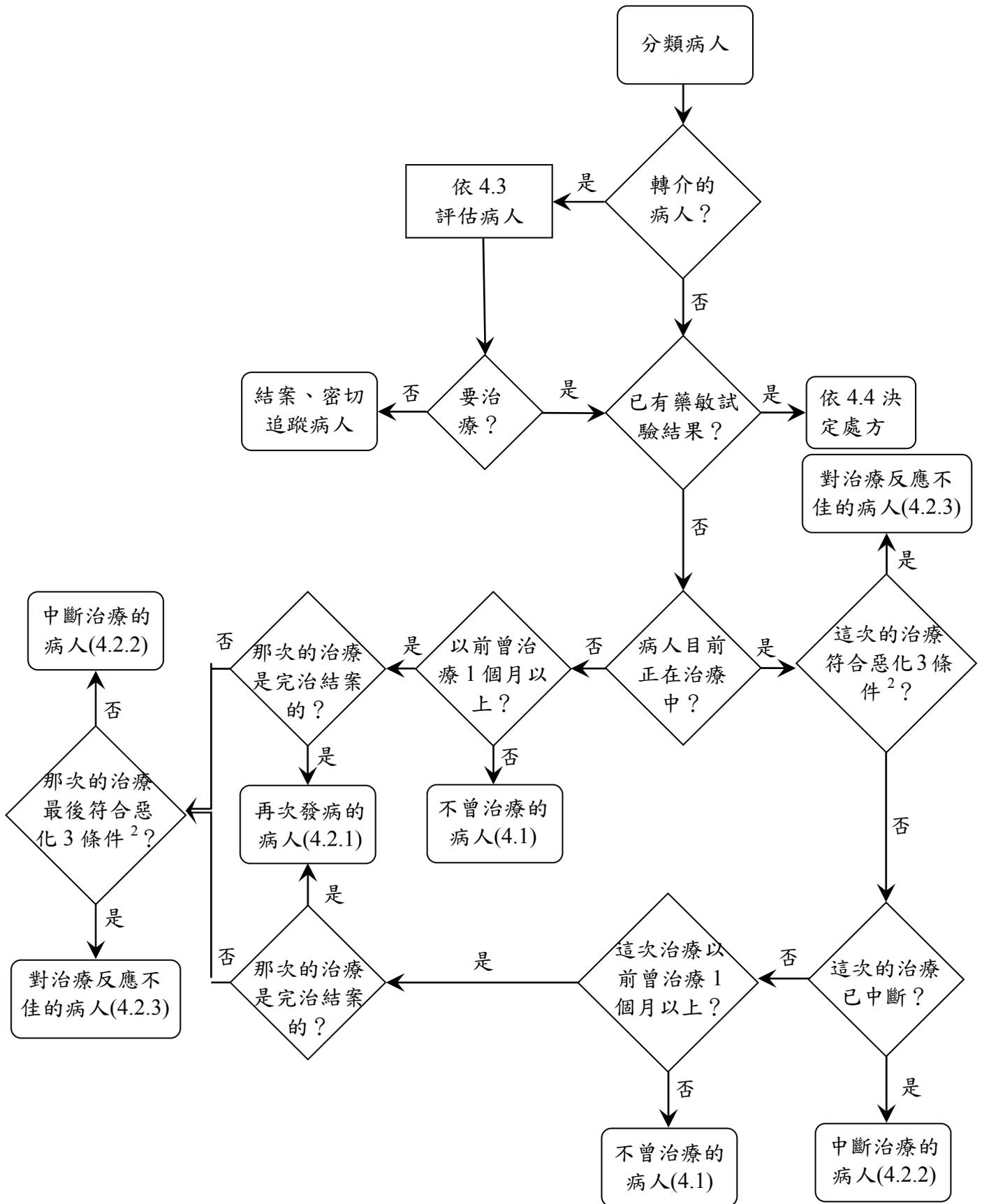
4.11.2 初次治療時程的延長

1. 初次治療的病人如果在治療滿 2 個月時痰培養仍然陽性，要特別加強查痰，密切注意是否已在治療中變成抗藥。發現這類病情改善不如預期的情形，除了排除抗藥、或服藥順從性不佳的問題外，可考慮延長 4.1 的建議處方 3 到 6 個月。
2. 初次治療的 HIV 病人，請一律延長 4.1 的建議處方 3 個月（請看第九章）。

推薦文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines -- 4th ed. World Health Organization ;WHO/HTM/TB/2009.420
2. Management of Tuberculosis. A Guide to the Essentials of Good Practice, 6th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2010.
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
4. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update 2008. World Health Organization ;WHO/HTM/TB/2008.402
5. Chiang C-Y, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 672-82.
6. Caminero A, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2010;10: 621–9.
7. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. Eur Respir J 2005; 25: 564–9.

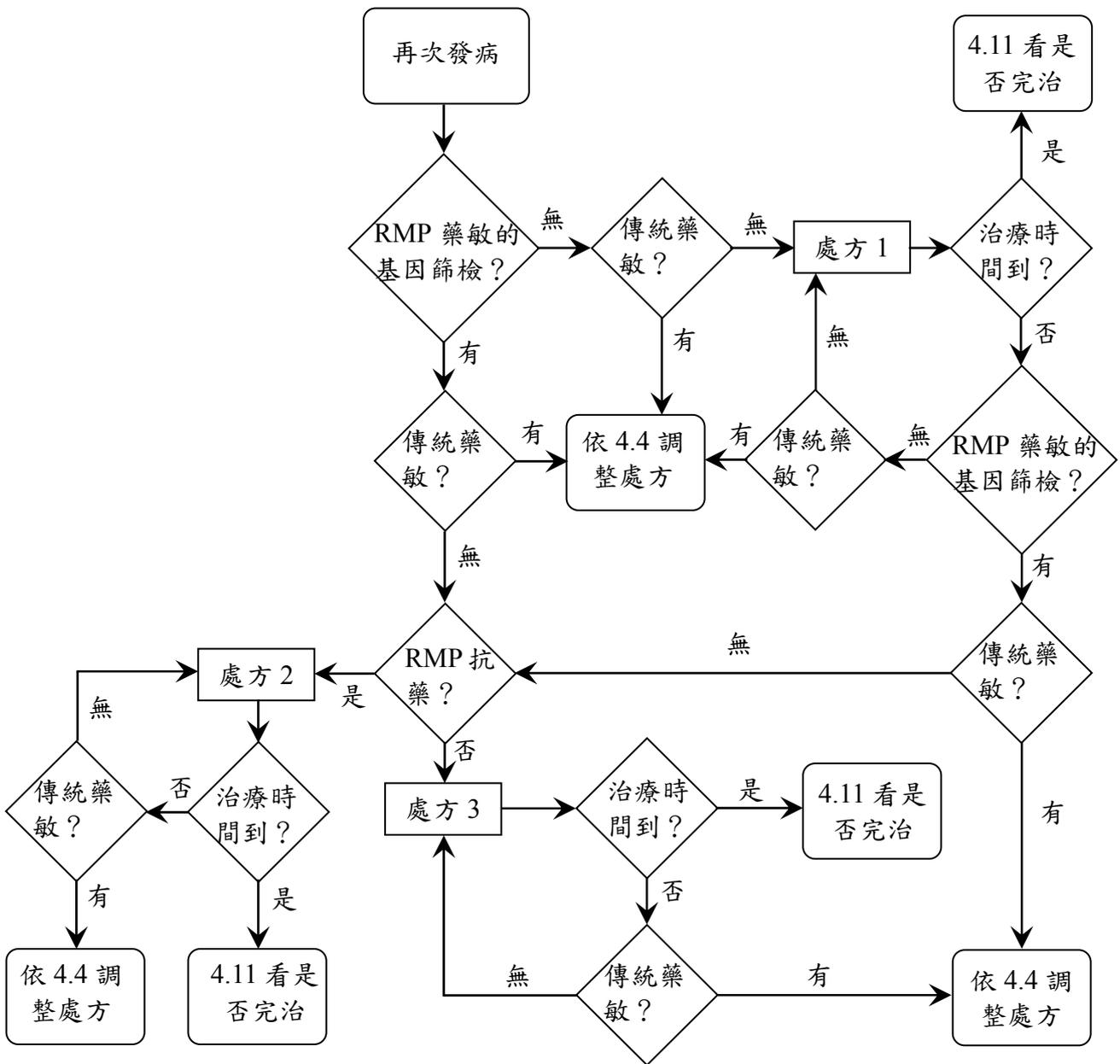
圖 4-1 病人分類的流程¹



¹ 讀者也可以藉由填寫附錄 1 的問卷得到分類。

² 惡化 3 條件：治療的第 4 個月後痰培養陽性、或 5 個月依然痰塗片陽性；或治療前原本痰塗片培養陰性、治療 2 個月後變成痰塗片培養陽性；或依其他臨床資料判斷治療無效，決定要改藥治療。

圖 4-2 再次發病的治療流程

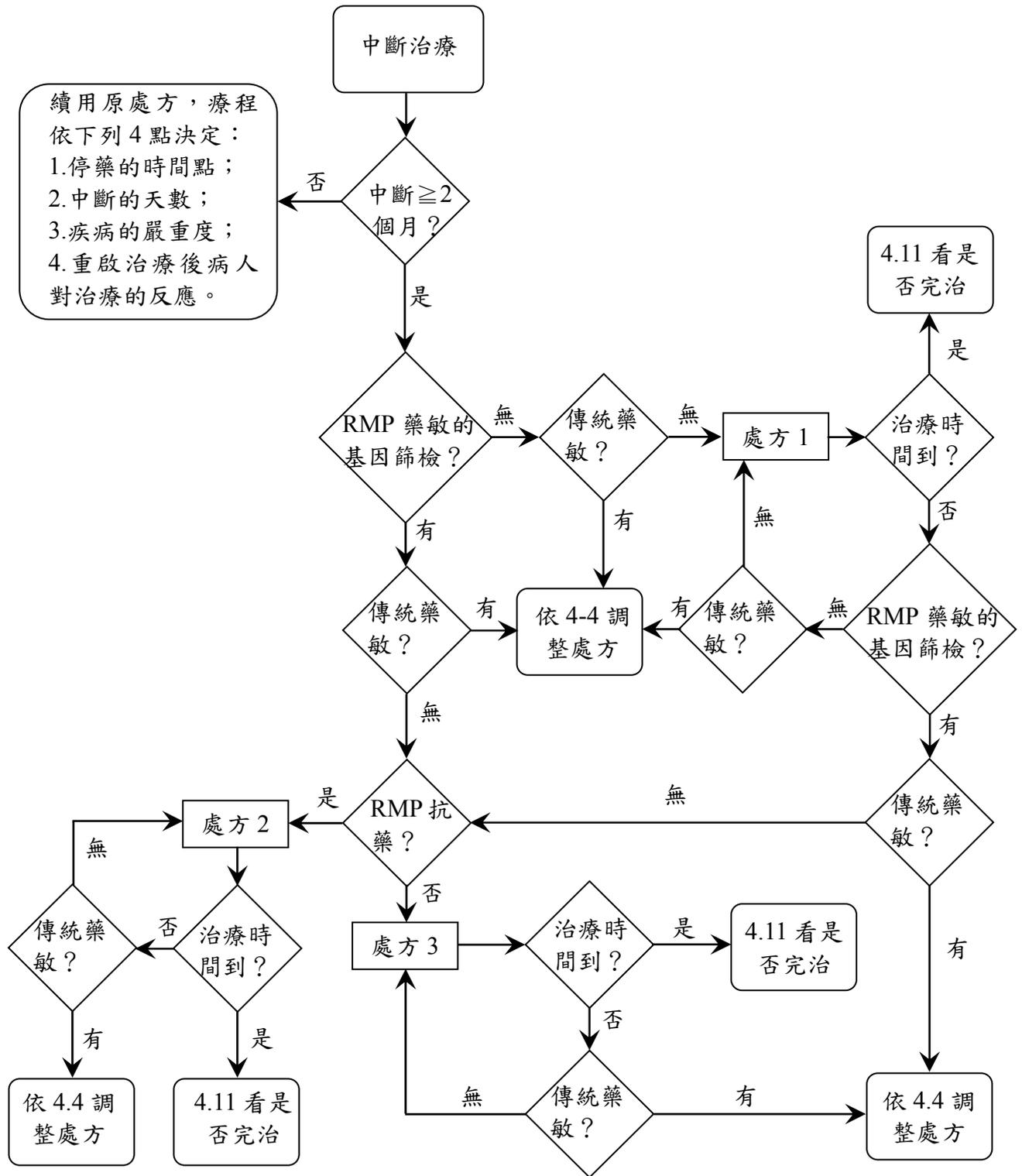


處方 1：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月

處方 2：INH + PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN 痰培養陰性滿 18 個月

處方 3：INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月

圖 4-3 中斷病人的治療流程

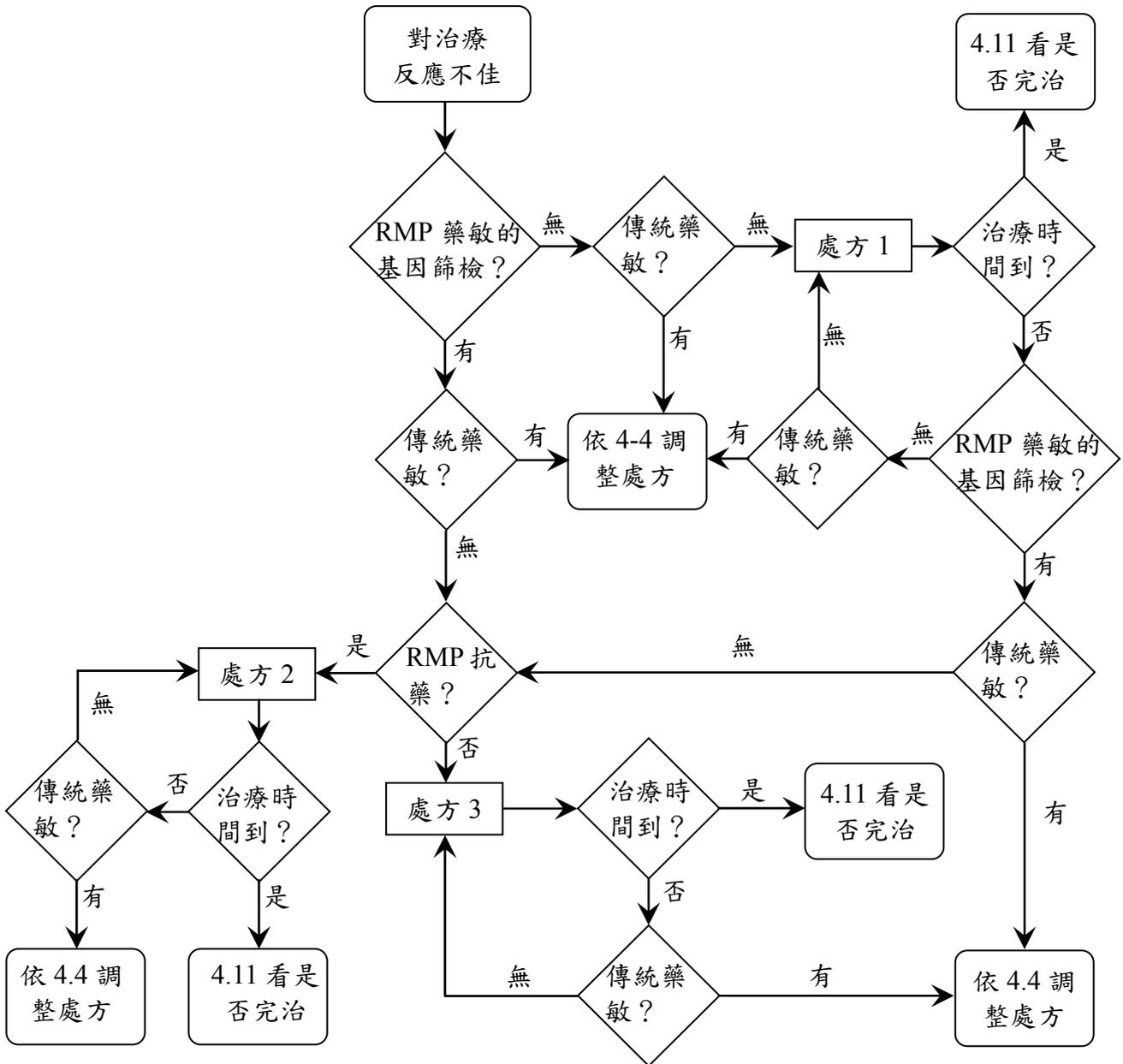


處方 1：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月

處方 2：INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS 到痰培養陰性滿 18 個月

處方 3：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月

圖 4-4 對治療反應不佳的治療流程



- 處方 1: INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉後 4 個月 / INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS 到痰培養陰性滿 18 個月
- 處方 2: INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS 到痰培養陰性滿 18 個月
- 處方 3: INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月

圖 4-5 肝不好病人的試藥流程

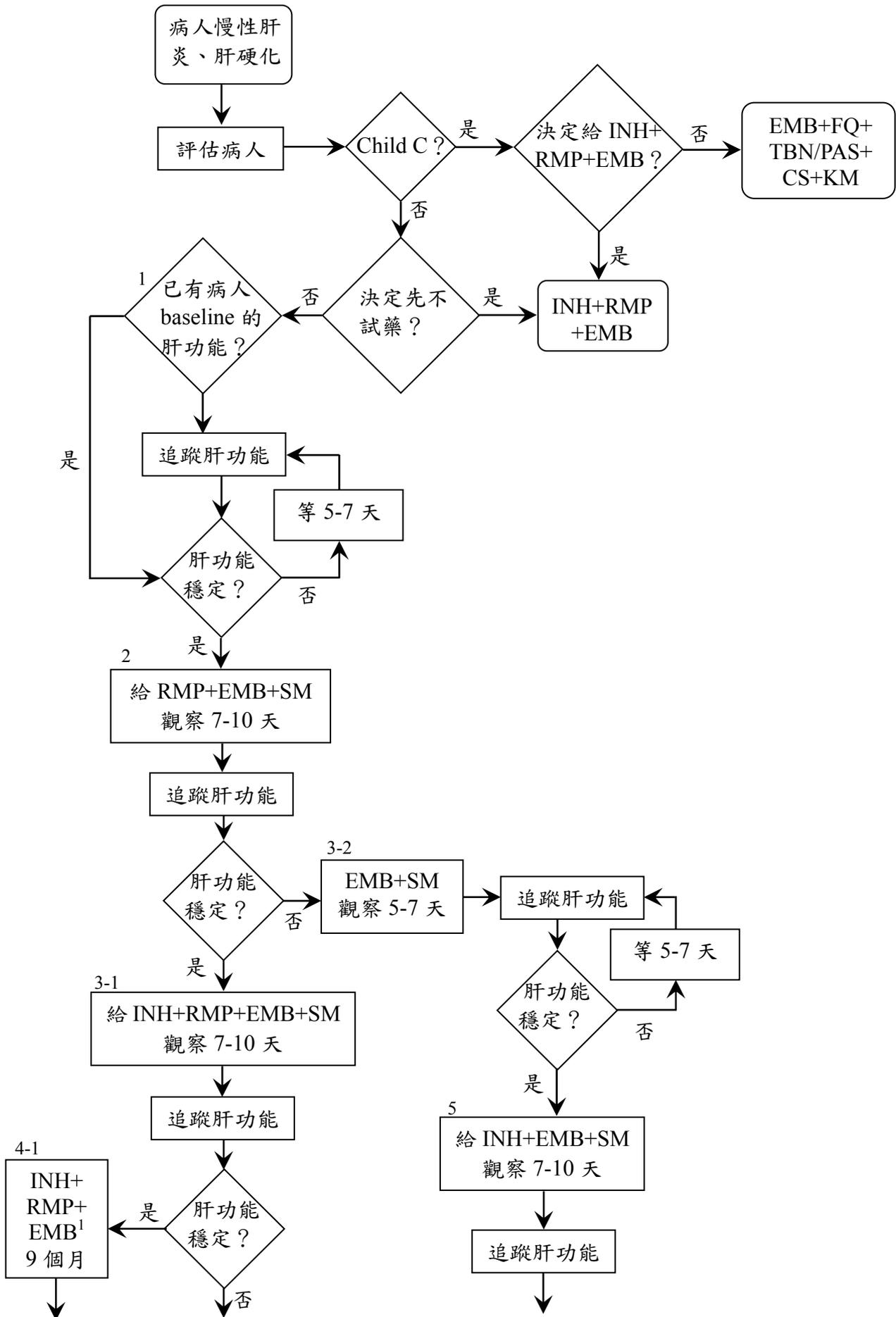


表 4-1 各類結核病人的治療處方建議

病人分類	建議處方
不曾接受治療的病人	INH + RMP + PZA + EMB 2 個月 / INH + RMP + EMB 4 個月
再次發病的病人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無基因檢測結果時：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥：INH + PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN 痰培養陰性滿 18 個月 3. 基因檢測 RMP 有效：INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月 4. 傳統藥敏已有報告：請參考抗藥病人欄的建議修改處方
中斷治療(≥2 個月)的病人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無基因檢測結果時：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥：INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS 到痰培養陰性滿 18 個月 3. 基因檢測 RMP 有效：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 4. 傳統藥敏已有報告：請參考抗藥病人欄的建議修改處方
對治療反應不佳的病人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無基因檢測結果時：INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉後 4 個月 / INH + RMP + PZA + EMB + FQ + TBN + CS 到痰培養陰性滿 18 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥：INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + EMB + FQ + TBN + PAS/CS 到痰培養陰性滿 18 個月 3. 基因檢測 RMP 有效：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 4. 傳統藥敏已有報告：請參考抗藥病人欄的建議修改處方

病人分類

建議處方

抗藥病人

• 所有的一線藥都有效：

INH + RMP + PZA 2 個月 / INH + RMP 4 個月

• 1 種一線藥抗藥

1. INH : RMP + PZA + EMB ± INH 6-9 個月，或
INH + RMP + PZA + EMB 2 個月 / INH + RMP + EMB 7 個月
2. RMP : INH + PZA + EMB 18 個月
3. EMB : INH + RMP + PZA 2 個月 / INH + RMP 4 個月
4. PZA : INH + RMP 9 個月

• 2 種以上一線藥抗藥

1. INH + RMP : PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / PZA + EMB + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿 18 個月
 2. INH + RMP + PZA/EMB : FQ + TBN + PAS/CS + KM，加 PZA/EMB 中可用的至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / FQ + TBN + PAS/CS，加 PZA/EMB 中可用的到痰培養陰轉滿 18 個月
 3. INH + EMB : RMP + PZA + TBN + SM 至少 2 個月且痰陰轉 / RMP + PZA + TBN 到全程滿 9 個月
 4. RMP + EMB : INH + PZA + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿 18 個月
 5. PZA + EMB : INH + RMP 9 個月
 6. INH + PZA : RMP + EMB + SM 至少 2 個月且痰陰轉 / RMP + EMB 到全程滿 9 個月
 7. RMP + PZA : INH + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + EMB + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿 18 個月
-

病人分類

建議處方

副作用病人₁: • 1種一線藥副作用

傳統藥敏結果 1. INH : RMP + PZA + EMB 9個月

還不知道 2. RMP : INH + PZA + EMB + SM 至少2個月且痰陰轉 / INH + PZA + EMB 到痰培養陰轉滿18個月

3. EMB : INH + RMP + PZA 6個月

4. PZA : INH + RMP + EMB 9個月

• 2種以上一線藥副作用

1. INH + RMP : PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少6個月且痰陰轉滿4個月 / PZA + EMB + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿18個月

2. INH + RMP + PZA/EMB : FQ + TBN + PAS/CS + KM, 加 PZA/EMB 中可用的至少6個月且痰陰轉滿4個月 / FQ + TBN + PAS/CS, 加 PZA/EMB 中可用的到痰培養陰轉滿18個月

3. INH + EMB : RMP + PZA + TBN + SM 至少2個月且痰陰轉 / RMP + PZA + TBN 到全程滿9個月

4. RMP + EMB : INH + PZA + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少6個月且痰陰轉滿4個月 / INH + PZA + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿18個月

5. EMB + PZA : INH + RMP + FQ + TBN + KM 至少2個月且痰陰轉 / INH + RMP + FQ + TBN 到全程滿9個月

6. INH + PZA : RMP + EMB + FQ + TBN + KM 至少2個月且痰陰轉 / RMP + EMB + FQ + TBN 到全程滿9個月

7. RMP + PZA : INH + EMB + FQ + TBN + PAS/CS + KM 至少6個月且痰陰轉滿4個月 / INH + EMB + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿18個月

病人分類

建議處方

副作用病人₂: • 1 種一線藥副作用±抗藥

已知傳統藥敏 1. INH : RMP + PZA + EMB 6-9 個月

結果 2. RMP : INH + PZA + EMB 18 個月

3. EMB : INH + RMP + PZA 2 個月 / INH + RMP 4 個月

4. PZA : INH + RMP 9 個月

• 2 種以上一線藥副作用 / 抗藥

1. INH + RMP : PZA + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / PZA + EMB + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿 18 個月

2. INH + RMP + PZA/EMB : FQ + TBN + PAS/CS + KM, 加 PZA/EMB 中可用的至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / FQ + TBN + PAS/CS, 加 PZA/EMB 中可用的到痰培養陰轉滿 18 個月

3. INH + EMB : RMP + PZA + TBN + SM 至少 2 個月且痰陰轉 / RMP + PZA + TBN 到全程滿 9 個月

4. RMP + EMB : INH + PZA + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + PZA + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿 18 個月

5. EMB + PZA : INH + RMP 9 個月

6. INH + PZA : RMP + EMB + SM 至少 2 個月且痰陰轉 / RMP + EMB 到全程滿 9 個月

7. RMP + PZA : INH + EMB + FQ + TBN + KM 至少 6 個月且痰陰轉滿 4 個月 / INH + EMB + FQ + TBN 到痰培養陰轉滿 18 個月

附錄 4-1. 病人分類的問卷

1. 評估以後，您決定要治療病人？是，請續答第 2 題；否→病人不是活動性結核病，不必通報；已通報的要改診斷，並追蹤病人。
2. 病人已經有藥敏試驗的結果？是→請依 4.4 決定處方；否，請續答第 3 題。
3. 病人目前正在治療中？是，請跳答第 6 題；否，請續答第 4 題。
4. 病人以前曾經治療過結核病超過 1 個月以上？是，請續答第 5 題；否→歸類為「不曾治療的病人 (4.1)」。
5. 那次的治療是以完治結束的？是→歸類為「再次發病的病人 (4.2.1)」；否→跳答第 10 題。
6. 病人這次的治療是否符合了惡化的 3 個條件*？是→歸類為「對治療反應不佳的病人 (4.2.3)」；否，請續答第 7 題。
7. 病人目前已中斷治療？是→歸類為「中斷治療的病人 (4.2.2)」；否，請續答第 8 題。
8. 病人這次的治療不算，以前是否還曾經治療過結核病超過 1 個月以上？是，請續答第 9 題；否→歸類為「不曾治療的病人 (4.1)」。
9. 病人這次的治療不算，上一次的治療是否以完治結束的？是→歸類為「再次發病的病人 (4.2.1)」；否，請續答第 10 題。
10. 病人這次的治療不算，上一次的治療到後來是否符合了惡化的 3 個條件*？是→歸類為「對治療反應不佳的病人」(4.2.3)；否→歸類為「中斷治療的病人」(4.2.2)。

*惡化的 3 個條件：治療的第 4 個月後仍痰培養陽性、或 5 個月依然痰塗片陽性；或治療前原本痰塗片培養陰性、治療 2 個月後變成痰塗片培養陽性；或依其他臨床資料判斷治療無效，決定要改藥。

附錄 4-2. 病人抗藥現況評估查核表 (含實例)

(檢驗還沒發報告的先不填, 等結果出來後再在適當的治療段落補填上去)

病人有結核的接觸史嗎?

沒有; 有→指標個案 無藥敏試驗; 有藥敏試驗, 結果為: R: INH

第 1 段治療 起日: 2010 年 1 月 7 日 迄日: 2010 年 3 月 4 日

分段的原因: 開始治療; 改藥; 規則服藥的程度改變; 病人的分類改變

病人在本段治療開始時的分類: 新病人; 再次發病的病人; 中斷治療的病人;

對治療反應不佳的病人。

本段治療之前、且最靠近的藥敏試驗, 收痰日: 2009/12/28 ; 無藥敏試驗

結果為: R: INH, EMB (收痰日比本段治療早的報告)

本段治療之前最靠近的RMP 抗藥「基因篩檢」: 抗藥; 敏感, 收痰日: ; 無

處方: INH + RMP + PZA + EMB

規則服藥的程度: 接受 DOT; 規則吃藥但沒有 DOT; 我對他的規則程度有疑慮但證據不明確;

病人很明確不規則吃藥

塗片:

1. 陽性陰性:2009/12/28 ; 2. 陽性陰性:2009/12/28 ; 3. 陽性陰性:2009/12/28

4. 陽性陰性:2010/2/3 ; 5. 陽性陰性:2010/2/3 ; 6. 陽性陰性:2010/2/3

7. 陽性陰性: ; 8. 陽性陰性: ; 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ; 11. 陽性陰性: ; 12. 陽性陰性:

培養:

1. 陽性陰性:2009/12/28 ; 2. 陽性陰性:2009/12/28 ; 3. 陽性陰性:2009/12/28

4. 陽性陰性:2010/2/3 ; 5. 陽性陰性:2010/2/3 ; 6. 陽性陰性:2010/2/3

7. 陽性陰性: ; 8. 陽性陰性: ; 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ; 11. 陽性陰性: ; 12. 陽性陰性:

第 2 段治療 起日: 2010 年 3 月 5 日 迄日: 2010 年 4 月 1 日

分段的原因: 開始治療; 改藥; 規則服藥的程度改變; 病人的分類改變

病人在本段治療開始時的分類: 新病人; 再次發病的病人; 中斷治療的病人;

對治療反應不佳的病人。

本段治療之前、且最靠近的藥敏試驗, 收痰日: 2009/12/28 ; 無藥敏試驗

結果為: R: INH, EMB (收痰日比本段治療早的報告)

本段治療之前最靠近的RMP 抗藥基因篩檢: 抗藥; 敏感, 收痰日: ; 無

處方: INH + RMP + EMB

規則服藥的程度: 接受 DOT; 規則吃藥但沒有 DOT; 我對他的規則程度有疑慮但證據不明確;

病人很明確不規則吃藥

塗片:

1. 陽性陰性:2010/3/5 ; 2. 陽性陰性:2010/3/5 ; 3. 陽性陰性:

4. 陽性陰性: ; 5. 陽性陰性: ; 6. 陽性陰性:

7. 陽性陰性: ; 8. 陽性陰性: ; 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ; 11. 陽性陰性: ; 12. 陽性陰性:

培養:

1. 陽性陰性:2010/3/5 ; 2. 陽性陰性:2010/3/5 ; 3. 陽性陰性:

4. 陽性陰性: ; 5. 陽性陰性: ; 6. 陽性陰性:

7. 陽性陰性: ; 8. 陽性陰性: ; 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ; 11. 陽性陰性: ; 12. 陽性陰性:

第 3 段治療 起日：2010 年 4 月 2 日 迄日：2010 年 5 月 27 日

分段的原因：開始治療；改藥；規則服藥的程度改變；病人的分類改變

病人在本段治療開始時的分類：新病人；再次發病的病人；中斷治療的病人；

對治療反應不佳的病人。

本段治療之前、且最靠近的藥敏試驗，收痰日：2009 /12 /28 ；無藥敏試驗

結果為： R: INH, EMB (收痰日比本段治療早的報告)

本段治療之前最靠近的RMP 抗藥基因篩檢：抗藥；敏感，收痰日： ；無

處方：INH + RMP + PZA + EMB + SM

規則服藥的程度：接受 DOT；規則吃藥但沒有 DOT；我對他的規則程度有疑慮但證據不明確；

病人很明確不規則吃藥

塗片：

1. 陽性陰性:2010 /4 /5 ； 2. 陽性陰性:2010 /4 /5 ； 3. 陽性陰性: 2010/ 4/ 29

4. 陽性陰性:2010 /4 /29 ； 5.陽性陰性: ； 6.陽性陰性:

7. 陽性陰性: ； 8. 陽性陰性: ； 9. 陽性陰性:

10.陽性陰性: ； 11.陽性陰性: ； 12.陽性陰性:

培養：

1. 陽性陰性:2010 /4 /5 ； 2. 陽性陰性:2010 /4 /5 ； 3. 陽性陰性: 2010/ 4/ 29

4. 陽性陰性:2010 /4 /29 ； 5.陽性陰性: ； 6.陽性陰性:

7. 陽性陰性: ； 8. 陽性陰性: ； 9. 陽性陰性:

10.陽性陰性: ； 11.陽性陰性: ； 12.陽性陰性:

第 4 段治療 起日：2010 年 5 月 28 日 迄日：2010 年 6 月 10 日

分段的原因：開始治療；改藥；規則服藥的程度發生變化；病人的分類改變

病人開始本段治療時的分類：新病人；再次發病的病人；中斷治療的病人；

對治療反應不佳的病人。

本段治療之前、且最靠近的藥敏試驗，收痰日：2009 /12 /28 ；無藥敏試驗

結果為： R: INH, EMB (收痰日比本段治療早的報告)

本段治療之前最靠近的RMP 抗藥基因篩檢：抗藥；敏感，收痰日： ；無

處方：INH + RMP + PZA + EMB + MFX + TBN + PAS + KM

規則服藥的程度：接受 DOT；規則吃藥但沒有 DOT；我對他的規則程度有疑慮但證據不明確；

病人很明確不規則吃藥

塗片：

1. 陽性陰性:2010 /5 /31 ； 2. 陽性陰性:2010 /5 /31 ； 3. 陽性陰性:

4. 陽性陰性: ； 5. 陽性陰性: ； 6. 陽性陰性:

7. 陽性陰性: ； 8. 陽性陰性: ； 9. 陽性陰性:

10.陽性陰性: ； 11.陽性陰性: ； 12.陽性陰性:

培養：

1. 陽性陰性:2010 /5 /31 ； 2. 陽性陰性:2010 /5 /31 ； 3. 陽性陰性:

4. 陽性陰性: ； 5. 陽性陰性: ； 6. 陽性陰性:

7. 陽性陰性: ； 8. 陽性陰性: ； 9. 陽性陰性:

10.陽性陰性: ； 11.陽性陰性: ； 12.陽性陰性:

第 5 段治療 起日：2010 年 6 月 11 日 迄日： 年 月 日

分段的原因：開始治療；改藥；規則服藥的程度改變；病人的分類改變

病人在本段治療開始時的分類：新病人；再次發病的病人；中斷治療的病人；

對治療反應不佳的病人。

本段治療之前、且最靠近的藥敏試驗，收痰日：2010 / 5 / 31 ；無藥敏試驗

結果為： R: INH, RMP, EMB (收痰日比本段治療早的報告)

本段治療之前最靠近的RMP 抗藥基因篩檢：抗藥；敏感，收痰日：2010 / 5 / 31; 無

處方： INH + PZA + EMB + MFX + TBN + PAS + KM

規則服藥的程度：接受 DOT; 規則吃藥但沒有 DOT; 我對他的規則程度有疑慮但證據不明確；

病人很明確不規則吃藥

塗片：

1. 陽性陰性:2010 / 7 / 12 ； 2. 陽性陰性:2010 / 7 / 12 ； 3. 陽性陰性: 2010/ 8 / 9

4. 陽性陰性:2010 / 8 / 9 ； 5. 陽性陰性: :2010 / 10 / 4 ； 6. 陽性陰性: :2010 / 10 / 4

7. 陽性陰性: 2010 / 11 / 1 ； 8. 陽性陰性: 2010 / 11 / 1 ； 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ； 11. 陽性陰性: ； 12. 陽性陰性:

培養：

1. 陽性陰性:2010 / 7 / 12 ； 2. 陽性陰性:2010 / 7 / 12 ； 3. 陽性陰性: 2010/ 8 / 9

4. 陽性陰性:2010 / 8 / 9 ； 5. 陽性陰性: :2010 / 10 / 4 ； 6. 陽性陰性: :2010 / 10 / 4

7. 陽性陰性: 2010 / 11 / 1 ； 8. 陽性陰性: 2010 / 11 / 1 ； 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ； 11. 陽性陰性: ； 12. 陽性陰性:

第 段治療 起日： 年 月 日 迄日： 年 月 日

分段的原因：開始治療；改藥；規則服藥的程度發生變化；病人的分類改變

病人在本段治療開始時的分類：新病人；再次發病的病人；中斷治療的病人；

對治療反應不佳的病人。

本段治療之前最靠近的藥敏試驗，收痰日： ；無藥敏試驗

結果為： (收痰日比本段治療早的報告)

本段治療之前最靠近的RMP 抗藥基因篩檢：抗藥；敏感，收痰日： ；無

處方：

規則服藥的程度：接受 DOT; 規則吃藥但沒有 DOT; 我對他的規則程度有疑慮但證據不明確；

病人很明確不規則吃藥

塗片：

1. 陽性陰性: ； 2. 陽性陰性: ； 3. 陽性陰性:

4. 陽性陰性: ； 5. 陽性陰性: ； 6. 陽性陰性:

7. 陽性陰性: ； 8. 陽性陰性: ； 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ； 11. 陽性陰性: ； 12. 陽性陰性:

培養：

1. 陽性陰性: ； 2. 陽性陰性: ； 3. 陽性陰性:

4. 陽性陰性: ； 5. 陽性陰性: ； 6. 陽性陰性:

7. 陽性陰性: ； 8. 陽性陰性: ； 9. 陽性陰性:

10. 陽性陰性: ； 11. 陽性陰性: ； 12. 陽性陰性:

第五章 治療期間之監測與副作用之處理

當病人開始接受抗結核藥物之後，診治醫師應在治療過程中，定期安排追蹤檢查，以評估病人的臨床反應與治療成效，同時早期發現並及時處理藥物的副作用，以提高治療的成功率。結核病治療過程中發生藥物副作用，常造成病人無法持續治療或不願規則服藥，這些都是導致抗藥性產生的主要原因。因此，無論病人抱怨的副作用如何微不足道、多麼千奇百怪、匪夷所思，只要足以影響病人服藥意願，診治醫師即應認真面對。除本章內容中所建議之處置外，診治醫師應隨時根據病人臨床狀況判斷，及時安排各項相關檢查。

5.1 監測治療的反應：

5.1.1 目的

在標準的抗結核藥物處方下，初次治療的病人，能夠有95%以上的完治率。然而，妥善的追蹤檢查，能幫助診治醫師了解治療後的反應，確定後續治療方針以及提早發現治療上的問題，例如治療失敗、服藥順從性不佳（adherence）等。

5.1.2 治療中的監測

1. **服藥順從性：**若無其他因素，診治醫師因儘量鼓勵、勸說病人加入都治計畫（DOT），接受觀察用藥，以提高病人服藥順從性，特別是針對痰塗片陽性病人。若有問題，應立即通知結核病個案管理師及公衛人員一同解決。診治醫師應注意以下幾點：
 - (1) 病人是否依約定時間返診：診治醫師應主動為病人預約下次回診時間，提高病人回診動機。未依約返診追蹤的病人應列為服藥不合作的高危險群。
 - (2) 隨時詢問病人服藥顆數及服藥時間：能正確回答的病人，未必代表規則服藥；但無法正確回答的病人，應格外注意其服藥順從性的問題。
 - (3) 抗結核藥物，不應開立慢性病連續處方箋。
2. **痰檢查：**至少在治療約兩個月、五個月以及完治時收集至少兩套痰追蹤檢查耐酸性染色塗片及分枝桿菌培養。

過去的研究顯示，治療兩個月後痰培養依舊陽性的病人，發生治療失敗、或復發的機會較高。因此，在治療約兩個月時追蹤查痰非常的重要。對於治療前胸部X光顯示有開洞病灶、且治療兩個月後仍持續陽性的病人，應該考慮將整個結核病治療的療程延長至少三個月（九個月以上）。而在治療約五個月時，必須再驗痰以確定是否有治療失敗的可能。

除了上述時間點以外，對於痰塗片或培養陽性的病人，建議每月追蹤驗痰直至陰轉為止。

3. **胸部X光檢查：**非多重抗藥性結核病的病人，治療前、治療中第1個月與第2個月及完治時，都應追蹤胸部X光。至於多重抗藥病人則建議至少每三個月追蹤胸部X光，作為藥物治療反應的參考。但應避免只根據胸部X光就冒然決定停藥。
4. **病毒學檢查：**所有結核病人在治療前，如果不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染，應該為病人開立相關檢查。建議初次檢驗項目為HBsAg、Anti-HCV Ab、和Anti-HIV Ab。
5. **血液及生化檢查：**結核病人在治療前以及開始治療後的第2、4、8週，均應安排CBC、白血球分類計數、AST、ALT、bilirubin、uric acid、BUN、creatinine等檢查。若病人有B、C型肝炎或愛滋病，同時治療前各種血液及生化指數異常，則返診的頻率以及血液及生化檢查應更為密集。除此之外，治療前應檢查飯前血糖或糖化血色素以了解病人是否同時罹患糖尿病。
6. **視力：**使用ethambutol之病人，應每月檢查視力及辨色力。若確定為藥物全敏感之結核病，應考慮停止使用ethambutol。
7. **聽力：**使用aminoglycoside或streptomycin的結核病人，應注意追蹤聽力及平衡能力。

5.1.3 完成治療後的監測：目前的證據顯示，完成治療後的結核病人，比一般人有更高的機會再一次得到結核病。建議完治後的第一年應每半年追蹤一次，此後每年追蹤一次。追蹤時，應安排胸部X光檢查，並盡可能驗痰。

5.2 副作用：

5.2.1 處理原則：結核病人於接受抗結核藥物治療中，如發生藥物副作用，診療醫師應根據該副作用的嚴重度妥善處理，但不一定需立即停藥。

1. 密切觀察即可，不必停藥：例如以下這幾種副作用。

- (1) 無症狀而AST/ALT未超過正常上限的五倍，或有輕微症狀但AST/ALT未超過正常上限的三倍。
- (2) 輕微的皮膚搔癢。
- (3) 一開始用藥後發生全身倦怠（Flu-like syndrome），但AST/ALT未超過正常上限的三倍，可給予心理支持或改為睡前服藥。
- (4) 血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，請病人多喝水，並攝取低普林飲食，暫不停藥也不使用降尿酸藥物。

2. 症狀治療即可，不必停藥：例如以下這幾種副作用。

- (1) 病人發生腸胃不適症狀時，可將藥物改為飯後服用，或併用Primperan等藥物來緩解

- (2) 輕度皮膚搔癢，可開立長效抗組織胺劑來緩解不適。
 - (3) 輕度痛風、關節酸痛，先以短暫非類固醇抗發炎藥物（NSAID）作症狀處理。
 - (4) 輕微的末梢神經麻木，可以使用pyridoxine改善。
3. **須立即停藥：**發生此類副作用時，若非常確定該副作用是由某一特定結核藥物所致（如高血清尿酸之於pyrazinamide），可以直接停止該藥；否則應該停止所有抗結核藥物，俟副作用消失後，以逐一緩慢嘗試用藥方式（rechallenge）找出導致此副作用之藥物，此後不再使用該藥物，並參考第四章「結核病的治療」所建議之處方繼續治療病人。
- (1) 有肝炎症狀而AST/ALT超過正常上限的三倍；或無肝炎症狀但AST/ALT超過正常上限的五倍。
 - (2) 嚴重之貧血、血小板下降、紫斑、白血球低下、或甚至泛血球寡少症。
 - (3) 使用抗結核藥物後，creatinine上升超過0.5 mg/dL。
 - (4) 嚴重無法緩解之痛風症狀、或血清尿酸值高於13 mg/dL無法改善、或高血清尿酸症併急性腎功能惡化。
 - (5) 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發Steven-Johnson syndrome。
 - (6) 視力模糊。
 - (7) 其他任何導致病人無法規則服藥的副作用、或不適反應。

5.2.2 各種副作用的處理：抗結核藥物之副作用大多數對身體影響不大，是安全的。但也有個別情況會出現比較嚴重之症狀，所以在使用藥物過程中，醫生密切注意病人臨床症狀，並追蹤各項必要的血液及生化檢查，對發生的副作用予以及時有效的處理，以確保完成治療，達到治癒的目的。

若因為嚴重副作用而必須停止服用原本的抗結核藥物，原則上應該等待副作用消失或趨於正常時，方才考慮逐一加入抗結核藥物，重新開始治療，除非病人有以下任何一種情況，才考慮在副作用尚未緩解之前選擇其他抗結核藥物治療病人：

1. 結核病情嚴重，可能危及生命或造成無法復原之傷害，例如結核病併發成人呼吸窘迫症、結核性腦膜炎等。
2. 病人具有高傳染力且無法適當隔離。

目前並無足夠的證據確認INH與RMP兩者引發藥物性肝炎的危險性孰高孰低。因此，當病人副作用消失或趨於正常而考慮逐一加入抗結核藥物時，除非有特殊的考量，否則INH應優先於RMP，理由有二：

1. 在所有抗結核藥物當中，INH具有最高的早期殺菌力（early bactericidal activity），可以迅速減少病人體內結核菌量，改善臨床症狀及降低傳染力。
 2. 逐一加入抗結核藥物時，由於使用的藥物種類往往不足，因此最先使用的藥物，最有可能產生抗藥性。基於保護RMP，優先加入INH。
1. 肝炎：由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，同時病毒性肝炎盛行，再加上較多的*N-acetyltransferase 2*的slow acetylator，因此產生肝炎的機會高於大部分結核病盛行地區。
- (1) 肝炎的定義：
- A. 治療前肝功能正常者：無肝炎臨床症狀者，其肝功能超過正常值的五倍、有肝炎臨床症狀者，其肝功能超過正常值的三倍或total bilirubin超過2 mg/dL。
 - B. 治療前肝功能不正常：肝功能超過治療前的兩倍。
- (2) 發生原因：抗結核藥物治療過程中，可能產生肝炎的原因有很多，包括：
- A. 藥物性肝炎：第一線抗結核藥物中，INH、RMP、及PZA皆有可能導致藥物性肝炎。Fluoroquinolone類藥物，近來也有報告指出可能會產生嚴重肝炎。
 - B. 病毒性肝炎：如果病人同時罹患B型或C型肝炎，那麼還必須考慮是否有B、C型肝炎病毒發作的可能。對於B型肝炎，可以藉由檢測病毒量來確定是否因為B型肝炎急性發作而導致肝炎。
 - C. 酒精性肝炎：詳細詢問病史，確定是否有酗酒的情形。同時可以藉由生化檢測（r-GT）來進一步確定。
 - D. 其他：肝硬化、肝癌、心衰竭，或服用其他具有肝毒性的藥物，都必須列入考慮。
- (3) 處理方式：
- A. 肝功能的追蹤檢查：肝功能未恢復正常或下降至正常上限的三倍以下時，建議每週追蹤1-2次肝功能。
 - B. 處方的調整：若肝炎發生時，臨床判斷必須繼續抗結核藥物治療，考慮以SM/KM、EMB、加上fluoroquinolone類藥物治療。唯此時一定必須注意除fluoroquinolone類藥物以外，務必同時用上另外兩種藥物，其中儘量包括針劑（SM或KM），以避免fluoroquinolone的抗藥性發生。最近的報告指出，Fluoroquinolone類藥物，也可能造成肝炎，因此使用含有fluoroquinolone類藥物的處方時，仍須持續追蹤肝功能。SM與KM之

間的選擇，則依照藥物敏感性試驗的結果，如果兩者都有效、或是已知SM有效，則選擇SM（原則上KM儘量保留給MDR-TB病人使用）；若已知SM無效、或沒有兩者的藥物敏感性試驗結果，則選擇KM。如果暫時沒有必要繼續抗結核藥物治療，建議等待肝功能恢復或下降至正常上限的三倍以下後，依INH→RMP→PZA順序，再重新進行漸進式給藥試驗（表5-1），逐一加入其他一線藥物。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。

C. **其他可能造成肝炎原因的處理：**結核病治療過程中，一定要建議病人避免飲酒，或自行服用其他藥物、補品、健康食品。如果確定為B型肝炎急性發作，同時PT延長超過三秒，且bilirubin > 2 mg/dL，可以照會肝膽腸胃科醫師開立抗B型肝炎病毒藥物。

2. **皮疹：**副作用的表現，可以從最輕微的acne、urticaria，或是不太嚴重的maculopapular rash、exfoliative dermatitis、erythema multiforme，到最嚴重且可能致命的Steven-Johnson症候群、toxic epidermal necrolysis。一般輕微的皮疹，服藥兩週內會自行減輕或消失，不需要特別處理。

(1) **引發藥物：**第一線藥物中，每種藥物都可能產生皮疹。

(2) **處理方式：**

A. 一般而言，皮膚副作用的問題，與腸胃不適的處理方式類似，大約在兩週內會自行減緩或消失，診治醫師只須給予心理支持。

B. 症狀較嚴重者，可使用抗組織胺以緩和皮疹、皮癢的症狀，其中鎮靜效果越強者，治療皮疹的效果越佳，但須考慮其中可能造成的中樞神經副作用，例如頭暈、嗜睡等。

C. 症狀嚴重者，應立即停止所有抗結核藥物，待症狀完全解除後，依INH→RMP→EMB→PZA的順序，由小劑量至足夠劑量的方式，進行藥物減敏試驗（de-sensitization）（表5-2）。減敏治療過程應儘量縮短，以避免產生抗藥菌。只有在出現較嚴重的過敏反應時，才可考慮使用類固醇（如每天三次口服prednisolone 10 - 15 mg），使治療得以繼續進行。

3. **視神經炎：**最常見的臨床表現為紅綠色盲(dyschromatopsia)、中央盲點(central scotoma)，通常兩眼一起發生。由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，有較多的病人同時罹患腎臟疾病，視神經炎的機會同樣高於大部分結核病盛行地區，且較可能產生無法恢復的視力傷害，應特別注意。

(1) **發生原因：**EMB是最常見造成視神經炎的藥物，在建議的劑量下（15 - 20

mg/kg)，發生機率大約介於1–2%。但是，不單單僅有EMB會造成視神經炎，其他抗結核藥物包括INH、rifabutin、ethionamide、以及clofazimine、linezolid等等，也都被報告有視力傷害的可能。

(2) 處理方式：

- A. 發生嚴重的視力傷害時，應立即停止可能產生視神經毒性的藥物，包括上列所有藥物。輕微的視力模糊時，可以先停止EMB，之後密切觀察。
- B. 照會眼科醫師。

4. 腸胃不適：

(1) 引發藥物：第一線藥物中，PZA是最常引起腸胃不適的藥物。另外，飯前服用INH與RMP，血中藥物濃度會比飯後服用稍高，但腸胃道的副作用也因此而顯著提高。

(2) 處理方式：一般而言，腸胃不適的問題，大約在兩週內會自行減緩或消失，診治醫師只須給予心理支持，通常不需藥物處理或調整。症狀較嚴重者，可以建議病人於飯後或與食物一起服用，或在睡前給藥。但若症狀嚴重，應立即停止所有抗結核藥物，待症狀改善後，逐一加入足夠之抗結核藥物。

5. 血球細胞減少：最常見的引發藥物為RMP，但偶而INH也會產生hemolytic anemia、agranulocytosis等副作用，EMB和PZA也有導致貧血的個案報告，因此，當病人發生嚴重的血球細胞減少時，應立即停止所有抗結核藥物，待血球恢復後，依INH→EMB→PZA的順序，進行漸進式給藥試驗，逐一加入其他一線藥物。

6. 高尿酸血症及關節炎：主要與PZA有關，但臨床上仍須注意是否有其他原因造成關節發炎，例如tuberculous arthritis、autoimmune arthropathy。血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，只需請病人多喝水，並攝取低普林飲食。症狀嚴重、或血清尿酸濃度超過13 mg/dL時，應停止使用PZA，可考慮給予一般非類固醇止痛藥緩解症狀，此時不建議使用allopurinol。

7. 發燒及倦怠：第一線藥物中的INH和RMP，都可能產生drug fever，其中RMP會產生類似流行性感冒的症狀。一般會自行恢復或給予退燒藥，不需特別處理。

8. 聽力、平衡功能障礙：停用SM。

5.2.3 發生副作用後抗結核處方的選擇：病人因為副作用而無法使用標準抗結核藥物治療時，處方的選擇請參閱本指引第四章「結核病的治療」。

5.3 結語：

結核病的治療，通常需要六個月以上的時間，不是幾個星期就可以完全治好的，診治醫師在整個過程中，必須定期追蹤細菌學檢驗、胸部 X 光檢查，並隨時注意臨床症狀的變化，迅速妥善處理藥物的副作用，以增進病人服藥順從性，提升完治率，如此才能有效控制結核病。

推薦文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 4th ed. World Health Organization Document 2009;WHO/HTM/TB/2009.420.
2. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003;52:RR-11
3. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. Tuber Lung Dis 1996;77:37-42.
4. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991;99:465-71.
5. Saukkonen JJ, Cohn, DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:935-52.
6. Donald P, Dermot M, Maritz S, et al. Ethambutol efficacy and toxicity. World Health Organization Document 2006;WHO/HTM/TB/2006.365.

表 5-1 藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程

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

表 5-2 皮疹反應的處理方法

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

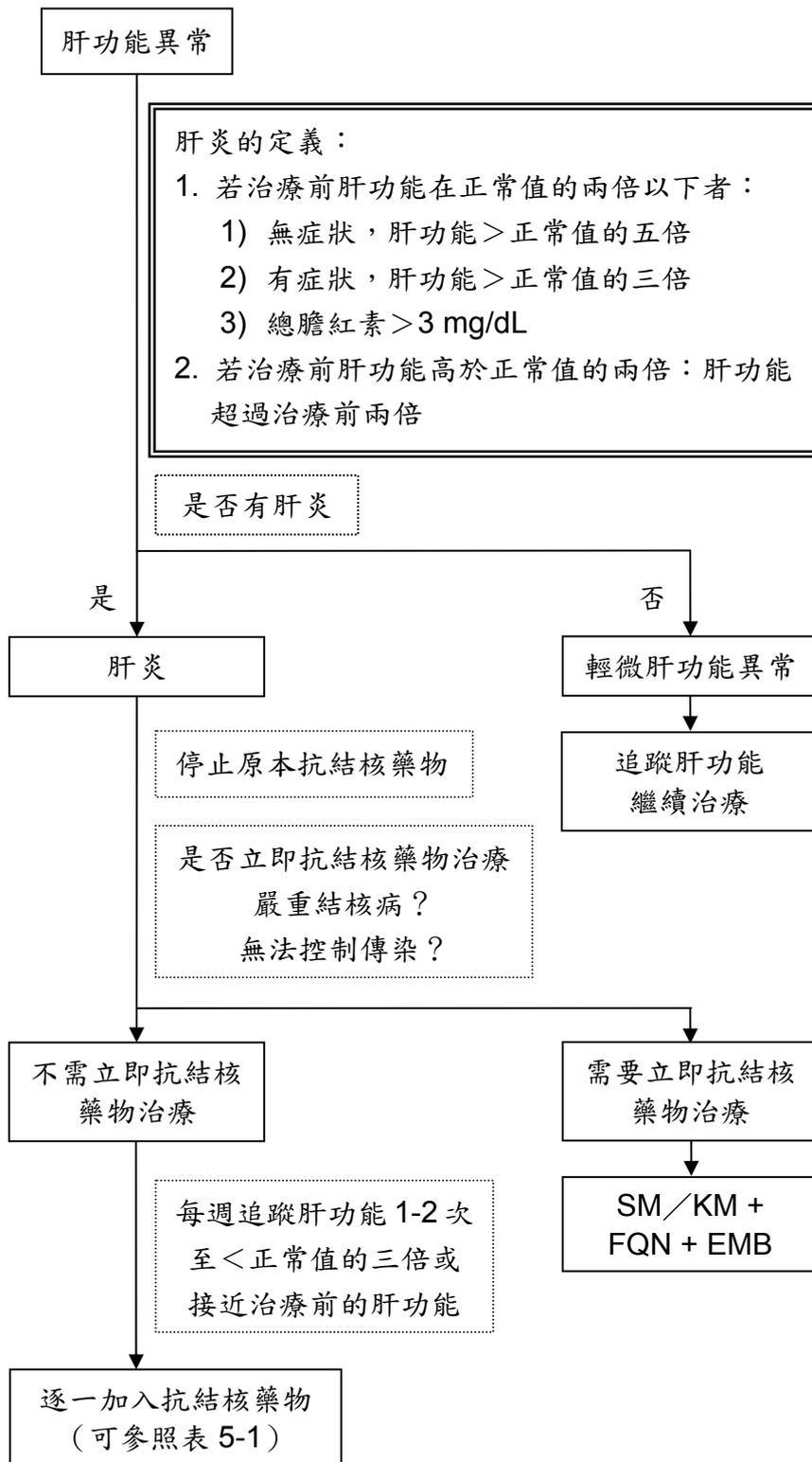


圖 5-1 抗結核藥物肝毒性處置流程

第六章 結核病的藥物及藥物交互作用(含免費藥物申請)

【前言】

抗結核病藥能抑制或殺死結核菌，依其劑型與治療適應症可區分為五類(表 6-1)。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)初治病人：Isoniazid (INH)、Rifampicin (RMP)、Ethambutol (EMB)、Pyrazinamide (PZA)
- (2)再治病人：Cycloserine (CS)^a、Prothionamide (TBN)^a、Para-aminosalicylic acid (PAS)、Ethionamide (ETH)^b、針劑：Kanamycin (KM)^a、Amikacin (AMK)^a、Capreomycin (CM)^b；Streptomycin (SM)^a

【藥品介紹】

6.1 第一線抗結核藥物 (表 6-2)

6.1.1 Isoniazid (INH)

1. 藥理作用：

INH會干擾結核菌脂質及核酸的合成，口服後吸收很快而且完全，對快速增殖的結核菌特別有效，能在治療早期快速殺死細胞內外生長繁殖的結核菌(early bactericidal activity)，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. 治療劑量：

- (1). 成人每日劑量為 5 (4-6) mg/kg，最多300 mg，一次口服。
- (2). 兒童劑量請參閱本指引第八章。
- (3). 孕婦可以使用。
- (4). 腎功能不全者，不需調整劑量。

3. 副作用：(處理方式請參考本書第四章)

- (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。
- (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，一般不建議常規使用pyridoxine (vitamin

B6)。

- (3). 其他較不常見的神經毒性包括痙攣、毒性腦病變、視神經炎及萎縮、記憶障礙與毒性精神病症。
- (4). 類狼瘡症候群 (Lupus-like syndrome); 發生率小於1%。
- (5). 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。

4. 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，可抑制結核菌RNA-polymerase的活性，具胞內胞外殺菌性，且對吞噬細胞具有良好的穿透力，可在治療早期殺死細胞內外的桿菌 (early bactericidal 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約10 μ g/mL，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. 治療劑量：
 - (1). 成人每日劑量 10 (8-12) mg/kg，最多600 mg，一次口服。
 - (2). 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - (3). 孕婦可以使用。
 - (4). 腎功能不全者，不需調整劑量。
3. 副作用：
 - (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。
 - (2). 食慾不振、噁心、嘔吐、胃痛、下痢、皮疹、肝炎。間歇治療時，若劑量大於10 mg/kg，偶有血小板減少、感冒的症狀、溶血性貧血及急性腎衰竭等副作用。
 - (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。
4. 藥物交互作用：(表6-4)
 - (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）。

- (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。
- (3). 同時服用抗反錄病毒藥物，要注意與rifamycin類藥物間의 交互作用、藥物肝臟毒性、及免疫重建症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome IRIS)或逆向反應(paradoxical reaction)，這些都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，須特別小心。(詳細內容請見本書第九章)
- (4). 使用美沙冬替代療法者，美沙冬劑量需做調整。

6.1.3 Pyrazinamide (PZA)

1. **藥理作用：**PZA為nicotinamide類似物(analogs)，雖其殺菌能力不若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。PZA經由肝臟代謝並由尿液排出，一次使用高劑量可維持血中最高濃度2小時之久，但對*Mycobacterium bovis*及部份非結核分枝桿菌則沒有作用。
2. **治療劑量：**
 - (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。
 - (2). 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - (3). 孕婦可以使用。
 - (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。
3. **副作用：**
 - (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。
 - (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，或給予allopurinol。
 - (3). 多關節痛：偶而發生，以水楊酸劑(salicylates)或NSAIDs即可緩解。
 - (4). 血糖升高：糖尿病患須監測血糖值。

- (5). 皮疹及胃腸不適亦曾發生。
4. **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可抑制結核菌蛋白質的合成和破壞細菌的代謝，因而阻斷細菌的增殖。主要經腎臟排泄。CNS穿透力差。EMB雖僅有抑菌能力，但合併其他藥物使用時，可避免結核菌產生抗藥性，尤其當有原發性INH抗藥存在時，合併使用EMB可避免產生RMP抗藥菌株。為目前抗結核藥物中最常用的抑菌劑。

2. **治療劑量**：

- (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。
- (2). 兒童劑量請參閱本指引第八章。
- (3). 孕婦可以使用。
- (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。

3. **副作用**：

- (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%。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。故應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。警語:依據藥害救濟法第13條第9款之規定，當EMB使用劑量大於15 mg/kg時，不得申請藥害救濟。請臨床醫師依據該病人實際情況評估劑量，謹慎使用。
- (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。

4. **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對細胞外的鹼性病灶中之結核菌具殺菌性，特別是空洞病灶，適用於間歇性治療。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. 治療劑量：

- (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。
- (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). 兒童劑量請參閱本指引第八章。
- (4). 孕婦、聽神經障礙者、重症肌無力患者為禁忌症。
- (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。

3. 副作用：

- (1). 常見的副作用為注射處疼痛、肌肉僵硬。
- (2). 耳毒性 (ototoxicity)、暈眩、聽力或平衡障礙可能發生。
- (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). 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。

4. 藥物交互作用：SM與其他藥物無明顯交互作用。

6.1.6 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。

1. Rifater (RFT)：

- (1). 每一錠中含INH 80 mg、RMP 120 mg、PZA 250 mg。
- (2). 成人依體重每十公斤服用一錠，每日最多五錠。
- (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。
- (4). 腎功能不全者，不應開立RFT，以避免PZA過量

2. Rifinah (RFN)：

- (1). 每一錠[RFN300]中含INH 150 mg、RMP 300 mg
- (2). 每一錠[RFN150]中含INH 100 mg、RMP 150 mg。
- (3). 體重50公斤以上者，每日服[RFN300] 二錠；未滿50公斤者每日服

[RFN150]三錠。

(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。目前需向疾病管制局申請使用。

6.2.1 Levofloxacin(LFX)/Moxifloxacin(MFX)

1. **藥理作用：**屬於新一代fluoroquinolone類，能在巨噬細胞內濃縮，抑制結核菌的DNA gyrase，與RMP及INH有協同作用，具殺菌性。與其他抗結核的主要藥物無交叉抗藥性，當治療多重抗藥性結核病時，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. **治療劑量：**
 - (1).LFX為500~1000 mg/day，通常給予750 mg/day；MFX為400 mg/day
 - (2).兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - (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。
 - (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。
3. **副作用：**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)、心律不整(QT interval prolongation)等。
4. **藥物交互作用：**
 - (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。
 - (2).不可與制酸劑(antacids)、sucralfate類藥物併用。
 - (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 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，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：

- (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).不建議兒童及孕婦使用。
- (3).腎功能不全者，不需調整劑量。
- (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。

3. 副作用：

- (1).服用RFB時排尿、眼淚、咳痰均會變成橘紅色，需先告知病人。
- (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、及白血球減少(2%)等，須監測CBC。
- (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. 藥物交互作用：較RMP少，但仍需謹慎小心監測。

6.2.3 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的交互抗藥性幾乎達百分之百，但對SM抗藥的病人可能仍有效。

2. 治療劑量：

- (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 g。
- (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。
- (3).兒童劑量請參閱本指引第八章。
- (4).孕婦、聽神經障礙者、重症肌無力患者為禁忌症。
- (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. 副作用：

- (1). 常見的副作用為注射處疼痛、肌肉僵硬。
- (2). 耳毒性 (ototoxicity)、暈眩或聽力及平衡障礙可能發生。
- (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). 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。

4. 藥物交互作用：

- (1). 與loop diuretics利尿劑合併使用時，可能增加其耳毒性。
- (2). 與non-depolarizing muscle relaxants併用時可能造成呼吸抑制，需謹慎小心。
- (3). 與amphotericin B、foscarnet、cidofovir等合併使用時，需密切監測腎功能。

6.2.4 Prothionamide (TBN)

1. **藥理作用：**對結核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：

- (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). 兒童每日劑量為15-20 mg/kg，最多1 gm。
- (3). 此藥會經過胎盤並有致畸胎性，不建議孕婦使用。
- (4). 當Ccr < 30 mL/minute時，TBN應調整劑量為250~500 mg/day。

3. 副作用：

- (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。
- (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). 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。
- (4). 內分泌系統：男性女乳症、禿髮、陽萎、甲狀腺功能低下等。
- (5). 糖尿病患者須監測血糖。

4. 藥物交互作用：

- (1).與CS合併使用時，可能增加神經毒性。
- (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。

6.2.5 Para-aminosalicylate (PAS)

1. **藥理作用：**具有抑制結核菌作用。口服吸收快而完全，腦膜炎症患者可在腦脊液中達到治療濃度。結核菌對本藥的抗藥性發生率較低是其特點，但單獨使用療效差、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：

- (1).成人口服每日150 mg/kg，最多12 gm，每日2~3次，飯後服用。
- (2).兒童與成人劑量相同。
- (3).曾有致畸胎性之報告，不建議孕婦使用。
- (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。
- (5).G6PD缺乏者，需小心使用。

3. 副作用：

- (1).肝毒性(0.3-0.5%)。
- (2).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。
- (3).大劑量可抑制凝血酶原的合成，導致凝血時間延長。
- (4).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)。
- (5).偶有過敏性皮膚炎、藥物熱、關節痛等副作用。

4. 藥物交互作用：

- (1).使用digoxin者，須監測digoxin血中濃度是否足夠。
- (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。
- (3).會減低RMP血清濃度，除非不得已，兩藥不宜併用。

6.2.6 Cycloserine (CS)

1. **藥理作用：**抑制結核菌生長。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：

- (1). 成人劑量10~15 mg/kg/day，最多1000 mg/day；通常口服500 mg/次，每日2次。
 - (2). 兒童劑量請參閱本指引第八章。
 - (3). 孕婦之安全性仍不確定，僅在必要時使用。
 - (4). 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。
 - (5). 治療期間必須補充vitamine B6 100 mg/day (50 mg/250 mg CS)。
- 3. 副作用：**每日服用大於500 mg時容易出現副作用。
- (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。
 - (2). 皮疹、發熱、白血球減少等。
 - (3). 胃腸道不適。
- 4. 藥物交互作用：**
- (1). 與INH或TBN合併使用時，易造成神經系統副作用。
 - (2). 會增加 phenytoin之血中濃度。

6.3 MDR 專案新藥申請須知

專案新藥共計四種，分別為PAS granule 4 gm/pack、capreomycin 1 g/vial、terizidone 250 mg/cap、clofazimine 100 mg/cap，目前僅限於團隊醫院使用。

【藥品交互作用】(表6-4)

6.4 藥物與藥物交互作用

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。

6.5 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，與食物一起服用或時，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，

rifapentin、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。

推薦文獻

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. 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 G, Haslam R. 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. 2005: 27-9.
9. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/ 2008.402).
10. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).
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;16:186-193

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: 159, Table 7.

表 6-1 結核病藥物分類

分類	藥物	備註
第一類 (Group 1)	第一線口服劑型： isoniazid (INH) rifampicin (RMP) ethambutol (EMB); pyrazinamide (PZA) rifabutin (RFB) ^a	1. 藥敏試驗證實有效之標準 6 個月短程合併治療處方。 2. 低濃度 INH 抗藥可考慮使用高劑量 INH ^d (此項用法屬 group 5)。
	新一代 rifamycins： rifabutin (RFB) ^a rifapentine (RPT) ^b	1. RFB：HIV(+)病人使用抗病毒藥物(protease inhibitors)時，取代 rifampicin。 2. RPT：每週一次給藥，用於低危險群 (無空洞、痰陰轉)、HIV(-)病人。 3. 此兩種藥物與 rifampicin 具高度交叉抗藥(cross resistance)
第二類 (Group 2)	注射針劑： kanamycin (KM) ^a amikacin (AMK) ^a capreomycin (CM) ^c streptomycin (SM) ^a	1. MDRTB 標準處方。 2. KM/AMK 治療 MDRTB 之臨床經驗多，藥價與毒性低於 SM。
第三類 (Group 3)	Fluoroquinolones (FQ)： Moxifloxacin (MXF) ^a Levofloxacin (LFX) ^a Ofloxacin (OFX) Gatifloxacin ^b	1. 治療 MDRTB。 2. 效果：MXF = gatifloxacin > LFX > OFX。 3. 使用 gatifloxacin 副作用：血糖異常 (dysglycemia)。
第四類 (Group 4)	抑菌(bacteriostatic)二線口服藥： ethionamide (ETH) ^b protionamide (TBN) ^a cycloserine (CS) ^a terizidone (TRD) ^c <i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS) ^a	依藥敏試驗結果、過去治療史、副作用考量，選擇適當藥品。

第五類 (Group 5)	藥效未確定之藥物： Clofazimine (CFZ) ^c linezolid (LZD) amoxicillin/clavulanate (AMX/CLV) thioacetazone (THZ) Imipenem/cilastatin (IPM/CLN) high-dose isoniazid ^d clarithromycin (CLR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. WHO 不建議例行使用於 MDR-TB 病人。 2. 缺實證經驗資料。 3. 使用於上述藥物(G1-G4)無法使用時。 4. 須會診有經驗之結核病專家。
--------------------------------	---	--

資料來源：Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

註：

- a. 可向疾病管制局申請同意後使用
- b. 台灣目前無此藥品
- c. 與 PAS granule 僅供 MDR-TB 團隊醫院使用
- d. 高劑量 INH 定義為 16-20 mg/Kg/day

表 6-2 第一線抗結核藥物

藥物	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
單方藥物(縮寫)					
isoniazid (INH)	肝、神經、皮膚敏感	口服或 肌肉/靜脈注射	5 (4-6) Max: 300 mg	100 mg/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
pyrazinamide (PZA)	肝、高尿酸血症	口服	25 (15-30) Max: 2000 mg	40~55 kg: 500 mg/tab 2 顆 56~75 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	40~55 kg: 400 mg/tab 2 顆 56~75 kg: 400 mg/tab 3 顆 ≥76 kg: 400 mg/tab 4-6 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 累積總劑量建議應小於 120 gm	750 mg ~1000 mg
複方藥物					
Rifinah150 (RMP 150 mg + INH 100 mg)	肝、血液、胃腸不適、 皮膚敏感	口服		50 Kg 以下	50 Kg 以上
Rifinah300 (RMP 300 mg + INH 150 mg)				【Rifinah150】3 錠	---
Rifater (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		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 RFT 的病人，不建議使用 RFT，需 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、注射處疼痛
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、注射處疼痛
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-aminosalicylicacid (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
rifabutin (RFB)	口服	5 mg/kg	300 mg	肝、白血球低下、皮膚敏感、眼葡萄膜炎(uveitis)

* 累積總劑量不超過 120 gm

【免費藥/二線藥 申請】

(一) 申請免費藥原因：

1. 抗藥性：包含單一抗藥性、多重抗藥性及超級抗藥性病人。
2. 藥物副作用：如皮膚過敏、肝功能不佳等。
3. HIV(+)病人且使用抗蛋白酶抑制劑須使用Rifabutin者。

(二) 申請藥量：初次申請以1個月為上限，再次申請以2個月為上限，欲繼續使用需再次提出申請。

(三) 檢附資料：

1. 初次申請：抗結核免費用藥申請單（附件6-1）、病歷摘要，個案用藥史、驗痰結果、藥物感受性試驗結果、有無其他病史、生化檢驗、胸部X光片。
2. 再次申請：需詳述個案服藥情形、生化檢驗、治療驗痰結果（包括培養及藥敏試驗）及治療記錄卡（附件6-2）。
3. Rifabutin申請原因：
 - (1) 若為Rifampin抗藥、須檢附Rifabutin有效之藥物感受性試驗結果。
 - (2) 若為Rifampin造成之嚴重副作用，需檢附副作用情況及rechallenge情形之病歷。需確實經過藥物漸進式給藥試驗(rechallenge)後仍無效者，才能選用Rifabutin。

(四) 申請方式及流程（附件6-3）：

由診治醫師備齊上述資料，逕向醫院所在地之疾病管制局該管分局申請，經分局諮詢委員審查及原診療醫師（附件6-4）回覆確認同意後，由分局傳真本局免費抗結核藥物代寄送之合約醫院寄發藥品另回覆申請醫院，約於通知後二個工作天收到藥品。

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	服用 INH 一小時後，才使用制酸劑避免與食物併服
	food	(仍高於有效血中濃度)	
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		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		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)
	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 μg)
	anticonvulsants (如：phenytoin)	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 phenytoin 血中濃度必要時調整其劑量。
	quinidine theophylline 口服抗凝血劑 (如：warfarin)		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。
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
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

附件 6-1 行政院衛生署疾病管制局抗結核免費用藥申請單

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)

藥品名稱	單位	次劑量	用法	天數	總量
Prothionamide(TBN) 250 mg	錠				
P-aminosalicylic acid PAS 500 mg	錠				
Levofloxacin 500 mg/100 mg(請圈選)	錠				
Moxifloxacin(Avelox) 400 mg	錠				
Cycloserine 250 mg	膠囊				
Kanamycin 1 gm (KM)	瓶				
Streptomycin 1 gm (SM)	瓶				
Amikacin 250 mg	瓶				
Rifabutin (Mycobutin) 150 mg	膠囊				

申請免費藥理由：
 多重抗藥性 (Isoniazid+Rifampin) XDR-TB (Isoniazid+Rifampin 外，有一注射藥物及 Quinolone 抗藥) 單一抗藥性
 藥物副作用 / 1 皮膚過敏 2 肝功能不佳 3 其他 _____
 HIV(+)病人合併 TB 且使用抗蛋白酶抑制劑或非核苷反錄酶抑制劑需使用 Rifabutin
 其他 _____

初次申請免費藥 (以 30 天為上限)
 再次申請免費藥 (第 _____ 次申請)
 1. 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。
 2. 經審查醫師建議後再次提出申請 是 否

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。
 Rifabutin 申請原因若為 1. Rifampin 抗藥： 檢附 Rifabutin 有效之藥物感受性試驗結果。
 2. Rifampin 造成之嚴重副作用： 檢附副作用情況及 rechallenge 情形之病歷。經過藥物漸進式給藥試驗(rechallenge)仍無效才能選用 Rifabutin，(rechallenge 流程請參考診治指引 p63-p64)

審核建議：
 同意，依原申請資料給藥。
 同意申請，但建議修改藥物種類、劑量或治療時間如下：

 不同意給藥，詳細說明：

_____ 區分局傳真： 聯絡電話：

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
TBN250 mg	15-20 mg/kg (1 gm)	1#(bid)	1#(tid)	60-90#	1000#/瓶
PAS500 mg	150 mg/kg (12 gm)	3-4#(qid)	4-5#(qid)	360-600#	1000#/瓶
Levofloxacin 500 mg	7.5-10mg/Kg (500-1000 mg)	1#(qd)	1.5#(qd)500-1000	30-45#	100#/盒
Moxifloxacin 400 mg	400 mg	1#(qd)	1#(qd)	30#	5#/盒
SM 1gm(im)	15-20 mg/kg (1 gm)				10 瓶/盒
KM 1gm(im)	15-20 mg/kg (1 gm)				10 瓶/盒
Cycloserine250 mg	10-15 mg/kg (1 gm)	1#(bid)或1#(tid)	1#(bid)或1#(tid)	60-90#	500#/瓶
Amikacin 250 mg	15-20 mg/kg (1 gm)				25 瓶/盒
Rifabutin150 mg	HIV(-)				30#/盒
	300 mg	2#(qd)	2#(qd)	60#	
	HIV(+)				
	1#(qod)-3#(qd), 視合併使用抗愛滋病毒藥物而定, 詳如註二。			15#-90#	

註一：SM、KM 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：Rifabutin 與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議

Rifabutin-base regimen (+Isoniazid+ethambutol+ pyrazinamide)	
Rifabutin, 150 mg, 每天一次。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	Indinavir (1,000 mg, 一天三次) 或 nelfinavir (1,250 mg, 一天二次), 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。
Rifabutin, 150 mg, 每週三次。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	Kaletra [®] 複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆) 或 atazanavir (200 mg, 一天一次, 每次 2 顆) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。 以 Ritonavir-boosted 的其他蛋白酶抑制劑 (包括 indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。
Rifabutin, 每天 450 mg。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	Nevirapine (一天一次, 400 mg) 或 efavirenz (一天一次, 600 mg) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。

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

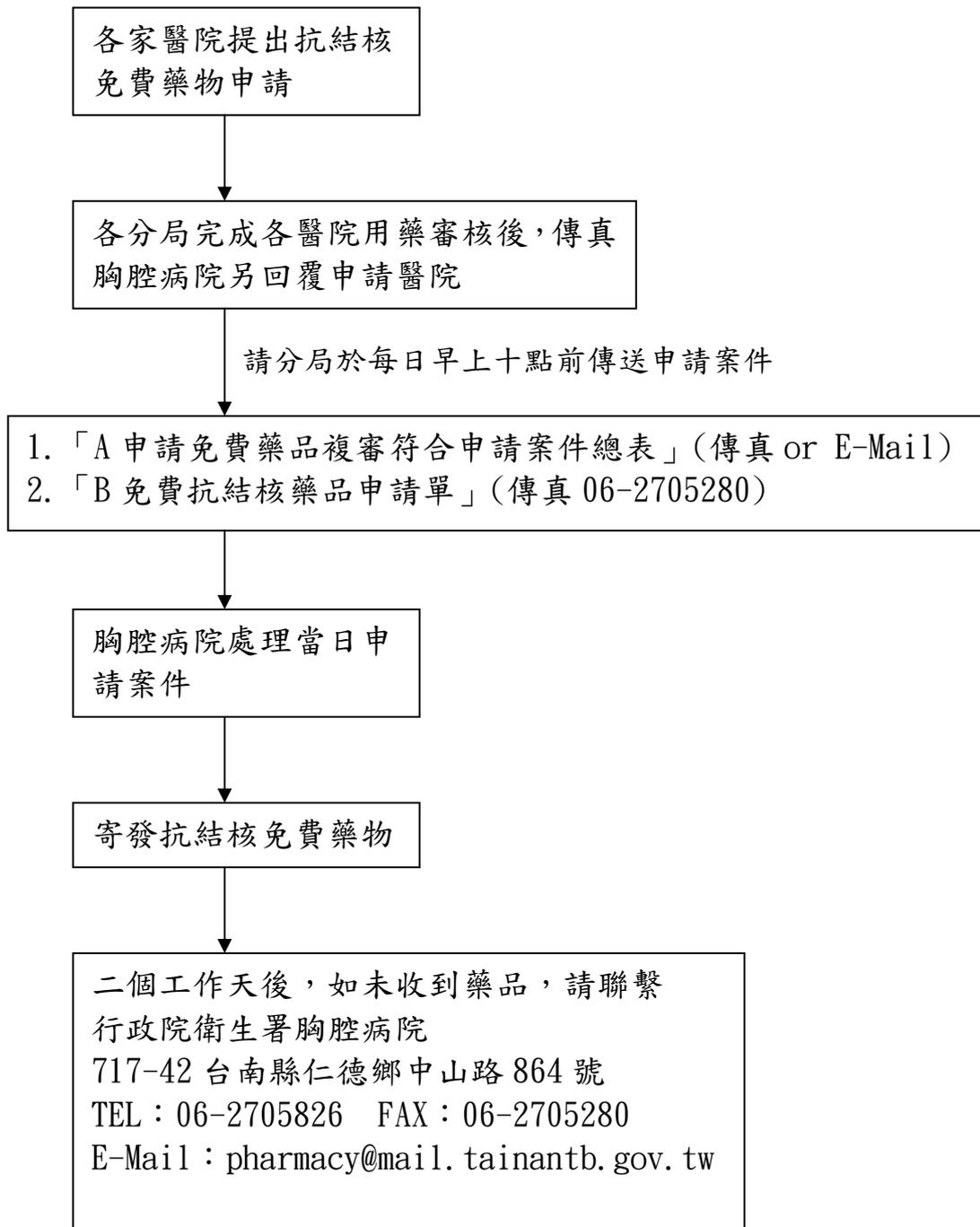
日期														
藥物種類劑量/用藥天數														
INH 100 mg														
EMB 400 mg														
RMP 150 mg														
PZA 500 mg														
RFT														
RFN														
TBN 250 mg														
PAS 500 mg														
Levofloxacin 500 mg/Avelox 400 mg														
KM1 gm/SM1 gm/Amikacin 250 mg														
CS 250 mg														
Rifabutin 150 mg														

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：

申請免費抗結核藥物流程(分局／一般醫院)



附件 6-4 抗結核免費用藥診療醫師回覆單

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，傳真至第 分 局（FAX：0____--_____）

審查結果：

1. 同意申請，但建議修改藥物種類、劑量或治療時間如附件。
2. 不同意給藥，詳細如附件。

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，不同意之理由為：

原診治醫師簽名：_____ 年____月____日 聯絡電話：

第七章 肺外結核

結核病依據病灶部份可分為肺結核和肺外結核。肺結核的病灶侵犯肺實質。肺實質以外的病灶統稱為肺外結核。肺外結核較難診斷，一方面是較少見(在台灣，肺結核與肺外結核的比例是9:1)，另一方面是疾病部位較難評估，常須手術才能獲取病灶標本。另外，病變處的細菌較少，較難獲得細菌學證據。肺外結核有多種，例如粟粒性結核、結核性淋巴腺炎、結核性肋膜炎、生殖泌尿道結核、骨結核、中樞神經系統結核、腹部結核和結核性心包膜炎。主要的診斷依據是細菌學證據。病理檢查和影像學檢查也可以當作肺外結核的臨床診斷根據。儘量收集各種檢體，如肋膜液、腹水、心包膜液、淋巴腺組織、尿、脊髓液、血、膿汁等施行耐酸性染色及結核菌培養。切片的組織除了做病理檢查外也應當做耐酸性染色及結核菌培養。如果分枝桿菌培養為陽性時須進一步做鑑定及藥敏。此外2010~2011年期間之15歲以下肺外結核個案，應將培養陽性之菌株或病理檢體送昆陽實驗室進行是否為卡介苗菌株的鑑定，釐清是否為預防接種之不良反應。不少肺外結核病人會合併肺結核，因此一定要照胸部X光，胸部X光檢查顯示異常或有呼吸道症狀的肺外結核病人，應積極驗痰。

7.1 粟粒性結核

也稱為散播性結核(disseminated tuberculosis)，在肉眼觀察下是1至2 mm的黃色小結節，類似粟粒(millet seeds)，顯微鏡下是典型的肉芽腫(granulomas)。主要的臨床表徵是發燒(80%~95%)、體重減輕、夜間盜汗，食慾不振和疲倦。也有咳嗽、頭痛等症狀。胸部X光片可能(50%~90%)出現粟粒性小點。也可能出現其他結核病的變化，例如上葉浸潤性病變，空洞，肋膜積水或心包膜積水。粟粒性結核常會同時侵犯多個器官，肺部，肝臟和脾臟最常被侵犯(80%~100%)，其次是腎臟(60%)，和骨髓(25%~75%)。死亡率相當高(22%~38%)。高死亡率的主因是延遲診斷，延遲治療或是腦膜炎。懷疑此症時最好要做脊髓液抽取，以確定有無腦膜炎。

7.2 結核性淋巴腺炎

通常以無痛性淋巴腺腫大為表徵。常患部位是下頸部的淋巴結。早期可能只有數個各自獨立的腫大淋巴結，晚期會融合在一起，表面皮膚會紅腫，甚至淋巴結破出，形成瘻管。可以施行淋巴腺切除以獲取病理學或細菌學證據。曾有人報告高達70%的結核性淋巴腺炎病人會有肺部結核病變。

7.3 結核性肋膜炎

有兩種機轉導致此病，第一種是少數細菌進入肋膜腔，體內對結核菌的蛋白形

成過敏反應，產生肋膜液。病人會有發燒，胸痛等症狀，如果肋膜液量很多時會使病人呼吸困難。第二種機轉是大量結核菌侵犯肋膜腔造成結核性膿胸。此種病例大多有嚴重的肺結核，肺結核的空洞破入肋膜腔或是形成支氣管肋膜瘻管。結核性肋膜炎的診斷通常靠胸部穿刺取得肋膜液做鑑別診斷或是做肋膜切片以獲取病理學或細菌學證據。胸部X光片常會出現肺實質病變(20%~50%)，此時送痰做結核菌培養或耐酸性染色也是另一種診斷方法。

7.4 生殖泌尿道結核

通常出現局部性症狀例如：排尿疼痛、血尿、頻尿和腰痛，全身症狀如發燒則較少見(15%~20%)。女性則容易出現下腹痛，月經不順和不孕。男性生殖系統結核最常見的表現是無痛性陰囊腫塊。病人的尿液檢查大多(>90%)不正常，會出現白血球和紅血球增多。尿化膿但是一般細菌培養陰性時即須懷疑此症，須立刻送尿做耐酸性染色和結核菌培養。大部份(40%~75%)生殖泌尿道結核患者的胸部X光片會出現結核性病變。診斷主要靠尿的細菌學檢查或是組織的病理切片。

7.5 骨結核

最常見的症狀是疼痛，偶而會有關節腫大。年輕孩童有結核病時1%會侵犯骨頭。症狀通常不明顯，不太會發燒，因此獲得診斷時通常病變已經很嚴重。特別要注意的是脊椎結核診斷太慢時常會造成嚴重和不可逆的神經損傷，例如下半身不遂。

骨頭的X光片會有典型的變化如骨頭的腐蝕性病變，沒有新骨形成，骨頭週邊紡錘形冷膿瘍(cold abscess)。但是電腦斷層攝影和核磁共振的敏感度更高，因此當懷疑有骨結核時即須施行上述檢查。確診通常須要靠開刀拿取骨頭或關節膜標本或關節液結核菌培養。

7.6 中樞神經系統結核

此病的死亡率很高。腦膜炎的病因是在結核菌初次感染或發作時結核菌經由血流播種在腦膜上或者是腦部病灶破入蜘蛛膜下腔(subarachnoid space)內引起的。最嚴重的部位通常是腦的底部，症狀主要是頭痛、神智不清、頸部僵硬。過半數病人的胸部X光片有結核病灶。病人出現腦膜炎病徵時必須抽取脊髓液做鑑別診斷，但是如果有腦壓上升可能時，抽脊髓液前最好施行頭部電腦斷層攝影(CT)。結核性腦膜炎時，CT可以是正常或腦膜增厚，或局部腦梗塞或水腦症，偶而可以看到週邊加強的腫塊病變即結核瘤(tuberculoma)。結核瘤的診斷更困難，因為症狀不很明顯，病人偶而有腦壓上升或局部神經病變的現象，診斷通常靠CT或核磁共振發現腫塊，再進一步取得組織或抽膿做結核菌培養才能證實。

7.7 腹部結核

結核病可以侵犯腹部任何器官包括腹膜。腸結核最常侵犯的部位是終端迴腸(terminal ileum)和盲腸(cecum)，會引起腹部疼痛和腸道阻塞現象，很難和闌尾炎或腸腫瘤鑑別診斷。直腸病變會以肛門瘻管，肛門裂或肛門週邊膿瘍的形式出現。各種內視鏡的切片或是手術切片可以診斷此病。結核性腹膜炎會有腹痛和腹部腫脹的現象。也會出現發燒、體重減輕、食慾不振。診斷相當困難，病人有腹痛和腹水現象，疑為腹部感染時通常須抽取腹水。腹水檢查通常無法確診結核性腹膜炎，須要進一步做腹腔鏡拿取切片組織才能確診。糞便的結核菌培養也是另一診斷方法。大部分(82%)腹部結核的病人胸部X光片會有肺結核的變化。

7.8 結核性心包膜炎

此病的表現主要是感染本身和心包膜發炎造成的後果。感染本身會引起發燒、體重減輕和夜間盜汗等症狀。心臟受損的症狀較晚出現，這包括呼吸困難、咳嗽、端坐呼吸、水腫和胸痛。胸痛有些類似心絞痛，但是通常是悶痛，深呼吸和更換姿勢時較痛。

主要的理學檢查變化是因為心包膜積水或纖維化造成的心填塞(cardiac tamponade)現象。有些病人初次發現時即有嚴重的窄縮性心包膜炎變化，這些病人早期的急性發炎變化可能被忽略了。診斷主要靠心包膜穿刺抽取心包液或心包膜切片檢查以獲取細菌學或病理學證據。

7.9 肺外結核之治療

肺外結核的治療基本上與肺結核的治療相同，唯一的差別是治療期間是否延長。美國胸腔學會的結核病治療指引(2003年版)建議結核性腦膜炎採用9-12個月的治療，其餘的肺外結核可採用6到9月的治療。治療的藥物採用INH, RMP, PZA和EMB用兩個月，然後改成INH, RMP 4到7個月。如果無法使用PZA，則整個療程須延長為9個月。台灣的INH初發性抗藥性偏高(約為10%)，因此台灣的學者會建議整個療程都使用EMB。另外建議外科手術須要用在(1)獲取切片；(2)窄縮性心包膜炎；和(3)脊椎結核造成脊柱壓迫。也建議在結核性腦膜炎和結核性心包膜炎時須併用類固醇。但是英國胸腔學會發表的結核病治療指引(2006年版)卻有些微的差異。它們推薦肺外結核的治療同肺結核，唯一例外是結核性腦膜炎須延長到12個月。世界衛生組織(2010年版)的建議為肺外結核的治療同肺結核，文中提到某些專家認為結核性腦膜炎採用9-12個月的治療，骨結核採用9個月的治療。本指引建議結核性腦膜炎採用12個月的治療，骨結核9個月的治療，其餘肺外結核的治療相同於肺結核。

理論上，肺外結核的治療應當比肺結核容易，因為肺外結核病變處的細菌數量比在肺結核的空洞病變處少很多，再加上抗結核藥物到各個組織的濃度都很高，治

療期間理論上可以相同。但是困難的地方是肺外結核的病例數少，診斷較困難，治療的評估也較難，不像肺結核可以用痰培養和胸部X光片來評估。所以大規模的臨床對照研究很難完成。下面介紹一些較新、個案較多的肺外結核治療的研究成果。

英國胸腔協會研究小組進行了結核性淋巴腺炎的6個月和9個月治療方式的對照臨床研究。此研究証實6個月的治療方式和9個月的一樣好，因而推薦結核性淋巴腺炎可以採用6個月的治療方式。

針對脊椎結核的治療，醫學研究小組（Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine）進行了一系列的研究。在1999年發表的第14次論文報告中總結了三個國家的五年追蹤報告。結論是短程化學治療是最重要的治療因素，不一定須要加上外科手術，但是如有下列三情況時還是須要手術：（1）化學藥物治療失敗；（2）減輕脊髓的壓迫；及（3）脊柱不穩時。

在南非的Transkei，結核性心包膜炎是常見的心衰竭病因，因此被戲稱為Transkei心臟病（Transkei heart）。當地學者Strang等人進行了短程化學治療（6個月的HR，前14週再加用ZS），結論是使用6個月的短程化學藥物再輔佐類固醇對結核性心包膜炎的療效很好。類固醇劑量是每天60 mg prednisolone，第二個月減為每天30 mg prednisolone，第三個月繼續減量，總共使用3個月。

到目前為止，尚無大規模的對照研究証實結核性腦膜炎的治療是否可縮短到9個月。因此大部分的專家建議使用12到18個月的治療。比較確定的是早期使用類固醇可以降低病人的死亡率。

結核性肋膜炎通常使用6個月的藥物治療。添加類固醇可以讓病人的症狀(發燒，胸痛，呼吸困難)迅速消失，也可以使得肋膜積水迅速消退，但是對於殘餘的肋膜肥厚則無助益。結核性膿胸的治療須併用外科引流和抗結核藥物治療，治療時間多長則無定論。

推薦文獻

1. TUBERCULOSIS Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, Royal College of Physicians, 2006.
2. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420.
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of American. Treatment of Tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62.
4. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
5. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ. et al. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1998; 97: 581-3.
6. Lee JJ, Lee CN, Suo J, et al. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Eastern Taiwan. Tzu Chi Med J 2003; 15: 229-34.
7. Yu MC. Suo J, Chiang CY, et al. Initial drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1997; 96:891-4.
8. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, et al. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. Respir Med 1993; 87: 621-3.
9. MRC Working Party on Tuberculosis of the Spine. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. Int Orthopaedics 1999; 23: 73-81.
10. Strang JIG, Kakaka HHS, Gibson DG, et al. Controlled trial of prednisolone as an adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet 1987; II: 1418-22.
11. Humphries M. The management of tuberculous meningitis. Thorax 1992; 47: 577-81.
12. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomized study. Chest 1988; 94: 1256-9.

13. Dutt AK, Stead WW. Treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 225-31

第八章 兒童結核病診療指引

8.1 兒童結核病概說

1. 兒童感染結核菌之後，比較容易發病，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，且較無繼發性抗藥性的現象。空洞病變很罕見，傳染性一般較成人為低。

8.2 卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin、BCG)

8.2.1 預防結核病之效果有限，無法預防潛伏結核感染之再活化，但可降低兒童的結核性腦膜炎與散播性結核菌感染的發病率。

8.2.2 接種對象：

1. 新生兒出生滿24小時，體重達2,500 公克以上皮內注射接種一劑。體重過輕者於體重超過2,500 公克後接種。
2. 接種卡介苗三個月後無任何痕跡，可做結核菌素測驗，反應陰性時再接種卡介苗一次。
3. 未滿一歲嬰兒於出生未曾接種者，若未與結核病患者有親密接觸，可直接補打卡介苗。
4. 一歲以上學齡前兒童若未曾接種，經結核菌素測驗反應陰性者接種一劑；反應陽性者轉介兒科醫師作臨床評估，並調查傳染源。
5. 國小一年級學童：
 - 5-1 無卡介苗接種紀錄者先做結核菌素測驗，結核菌素測驗反應陰性者接種一劑卡介苗；反應陽性者轉介兒科醫師作臨床評估，並調查傳染源。
 - 5-2 已有卡介苗接種紀錄者不再接種。

8.2.3 副作用

1. 局部潰瘍與腋下淋巴腺炎：淋巴腺炎超過1公分、排膿後傷口未癒合、化膿已軟化等情形，可做分枝桿菌培養，並用isoniazid治療到痊癒為止。
2. 散播性感染：
 1. 發生率極低，大多發生於細胞性免疫功能低下病患，故應檢驗免疫功能。
 - 2-2 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。
 - 2-3 未滿6歲通報肺外結核之病理檢體，無論是否培養出分枝桿菌，均應將所有相關檢體與檢體報告，送至疾病管制局昆陽辦公室研究檢驗中心分枝結核桿菌實驗室進行卡介苗鑑定。2010~2011年期間，未滿15歲

之肺外結核檢體均應做上述處理。

2-4 確定為卡介苗肺外感染病患，可用isoniazid與rifampin治療9-12個月，須注意卡介苗菌株對pyrazinamide有抗藥性。

8.2.4 禁忌：

1. 急性熱病
2. 嚴重濕疹
3. 免疫功能不全
4. 正接受免疫抑制治療
5. 懷孕

8.3 結核菌素皮膚測驗 (Tuberculin skin test)

8.3.1 一般在結核菌自然感染或接種卡介苗之後3-8週 (2-12週)結核菌素測驗出現反應，台灣採用PPD (purified protein derivative) RT23 2 tuberculin units。

8.3.2 包括長期接受類固醇治療在內，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。

8.3.3 判讀時間：注射後48 - 72小時。

8.3.4 判讀方法：

1. 與前臂長徑垂直之方向測量反應硬結之橫徑。
2. 結核菌素測驗陽性之定義：
 - 2-1 ≥ 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 (包括類固醇治療劑量相當於15 mg/day prednisolone以上超過一個月)。
 - 2-2 ≥ 10 mm： > 6 歲兒童且與最近卡介苗注射時間間隔 > 6 年、或未曾接種卡介苗、或具有如下述罹患結核病之危險因素者。
 - (1) 最近接觸具傳染性之結核病患。
 - (2) 有結核病家族史。
 - (3) 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。
 - (4) 生長遲滯、營養不良。
 - (5) 胸部X光有疑似肺結核感染之變化。
 - (6) 注射藥癮。
 - 2-3 ≥ 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

8.4.1 接觸史：

1. 所有疑似病例均應詢問親密接觸者是否有肺結核之診斷或疑似肺結核之症狀。
2. 親密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，也可由親密接觸者菌株之藥物敏感性推測兒童個案之情形。

8.4.2 結核菌素皮膚測驗

8.4.3 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。

8.4.4 耐酸性染色與培養

1. 儘量取得連續三天之痰檢體，進行耐酸性染色與分枝桿菌培養。
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。

8.5 潛伏結核感染之治療 (Treatment of latent tuberculosis infection)(圖8-1)

8.5.1 預防性治療目的：降低未滿13歲兒童初次感染結核菌以後發病的機率。

8.5.2 預防性治療對象：未滿13歲，結核菌素皮膚測驗陽性，胸部X光等檢查並無發病徵候，且最近接觸具傳染性之結核病患或有結核病家族史。

8.5.3 不建議使用每週二次或三次之給藥方法。

8.5.4 可能接觸之結核菌具isoniazid抗藥性時，不建議預防性治療。

8.5.5 可能接觸之結核菌具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。

8.5.6 預防性治療因故中斷時，以完成9個月療程為原則，不計中斷治療的時間。

8.5.7 潛伏結核感染治療對象若於診斷未確定前，已經接受isoniazid + rifampin + pyrazinamide 2個月以上或isoniazid + rifampin 3個月以上治療，於排除結核病之後，因為有研究顯示此類短期多藥物治療也有類似效果，不需再另外給與isoniazid治療。

8.5.8 預防性治療之始必須檢查胸部X光片，結束後不須馬上追蹤胸部X光片。

8.5.9 臨床與實驗室追蹤：

1. 接受isoniazid預防性治療者，應至少每個月追蹤一次。
2. 追蹤時應詢問可能副作用並做肝炎相關的身體檢查。
3. 治療前與治療後之實驗室檢驗：一般並不需常規檢驗，例外者為人類免疫不全感染病患、孕婦、產後三個月內、慢性肝病、酒癮，檢驗內容包括aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、bilirubin。
4. 使用isoniazid時，如果AST或ALT超過正常值三倍以上且有症狀，可考慮

停止治療；如果AST或ALT超過正常值五倍以上，無論有無症狀均可考慮停止治療。

8.6 兒童結核病之治療：

8.6.1 治療原則為先用3-4種有效藥物強效治療二個月，然後用較少藥物繼續治療至少四個月。

8.6.2 優先選用藥物為isoniazid、rifampin、pyrazinamide，另選用藥為prothionamide、ethambutol與streptomycin，其中streptomycin可以用amikacin取代。

8.6.3 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4歲以下兒童。

8.6.4 有必要時，可考慮使用levofloxacin、moxifloxacin等fluoroquinolone。

8.6.5 授乳婦女可使用isoniazid等抗結核藥物。

8.6.6 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。

8.6.7 抗結核藥物建議療程：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。

疾病	治療時間(月)	開始藥物	繼續藥物
肺結核、頸部淋巴腺結核等輕度肺外結核	6*	INH + RIF + PZA 每日服用，2 個月	INH + RIF 每日服用，4 個月
	9 [†]	INH + RIF，每日服用	INH + RIF，每日服用
嚴重肺外結核**	9-12	INH + RIF + PZA 每日服用，2 個月	INH + RIF 每日服用，7-10 個月
腦膜炎	9-12	INH + RIF + PZA + aminoglycoside 或 prothionamide，兩個月	INH + RIF，7-10 月
多重抗藥性結核菌	18-24	3-6 種藥物(必須包含 levofloxacin 或 moxifloxacin)，每日服用 [#]	
人類免疫不全病毒感染	6-12	INH + RIF + PZA (± EMB) 2 個月	INH + RIF 7-10 個月

縮寫：INH，isoniazid；RIF，rifampin；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。

[†]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「結核病的治療」章節。

8.6.8 抗結核藥物建議劑量：

藥物	每日劑量 (最高劑量)	副作用
isoniazid	10-15 mg/kg (300 mg)	肝炎、周邊神經病變、皮疹
rifampin	10-15 mg/kg (600 mg)	肝炎、尿等身體分泌物變橘色、皮疹
pyrazinamide	15-20 mg/kg (2 gm)	肝炎、腸胃不適、高尿酸血症
ethambutol	15-20 mg/kg (1.6 gm)	劑量相關之視神經炎、腸胃不適
streptomycin	20-40 mg/kg IM (1 gm)	腎毒性、耳毒性、皮疹
amikacin	15-30 mg/kg	腎毒性、耳毒性
kanamycin	15-30 mg/kg IM (1 gm)	腎毒性、耳毒性
prothionamide	15-20 mg/kg bid-tid (1 gm)	腸胃不適、肝毒性、過敏
cycloserine	10-20 mg/kg (1 gm)	精神異常、性格變化、抽搐、皮疹
para-aminosalicylic acid (PAS)	150 mg/kg bid-qid (12 gm)	腸胃不適、過敏、肝毒性
Levofloxacin	mg/kg, < 5 years bid, ≥ 5 years qd (1 gm)*	關節炎, 關節病變
Moxifloxacin	7.5-10 mg/kg (400 mg)	關節炎, 關節病變

*參考文獻 6

8.6.9 骨關節結核建議早期開刀移除病灶以促進治療反應。

8.6.10 實驗室追蹤檢查：一般不需要常規檢驗AST、ALT等肝功能，但於治療初期數月內若有下列情形，則可考慮檢驗：

1. 嚴重結核感染，尤其腦膜炎與散播性感染。
2. 本人已有或最近罹患肝臟膽道疾病。
3. 懷孕或生產後6週內。
4. 有肝毒性臨床表徵。
5. 同時合併使用其他肝毒性藥物(尤其抗痙攣藥物)。

8.6.11 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。

1. 建議使用：腦膜炎。
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。
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親密接觸且無結核發病徵候之處理

8.7.1 剛出生之新生兒，由於免疫力較差，易於短期內發病，不論結核菌素測驗是否陽性，皆應即時開始並完成九個月之預防性治療，以避免嚴重結核病的發生。若至少三個月大之後所做的結核菌素測驗為陰性，則在九個月完整治療後，必須注射一劑卡介苗；若至少三個月大之後所做的結核菌素測驗為陽性，則不必接種卡介苗。

8.7.2 十二歲（含）以下兒童(新生兒除外)：接受結核菌素測驗與胸部X光等臨床評估。

1. 結核菌素測驗陽性：接受潛伏結核感染之治療。
2. 結核菌素測驗陰性：開始預防性治療，三個月後再度檢驗結核菌素測驗，如為陰性則停止預防性治療，且若先前未曾接種卡介苗，於此時接種一劑卡介苗；若結核菌素測驗陽性，則繼續療程至完成。

8.7.3 十三歲以上兒童：接受胸部X光等臨床評估。

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：

8.8.1 母親或家中接觸者結核菌素測驗陽性，胸部X光片正常：如果母親沒有症狀，不需要與新生兒隔離。母親可考慮接受預防性治療，新生兒不需要接受特殊評估或治療。

8.8.2 母親或家中接觸者結核菌素測驗陽性，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，需連續三次痰檢驗均呈陰性結果才解除隔離。

8.8.3 母親或家中接觸者結核菌素測驗陽性，胸部X光片異常但無結核病之證據：無需隔離。

致謝：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）。

推薦文獻

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. American Academy of Pediatrics: 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
5. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Suppl.):S221-47.
6. Chien S, Wellis TG, Blumer JL, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol* 2005;45;153-60.
7. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006, Geneva. WHO/HTM/ TB/2006.371
8. Ena1 J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:670–6.

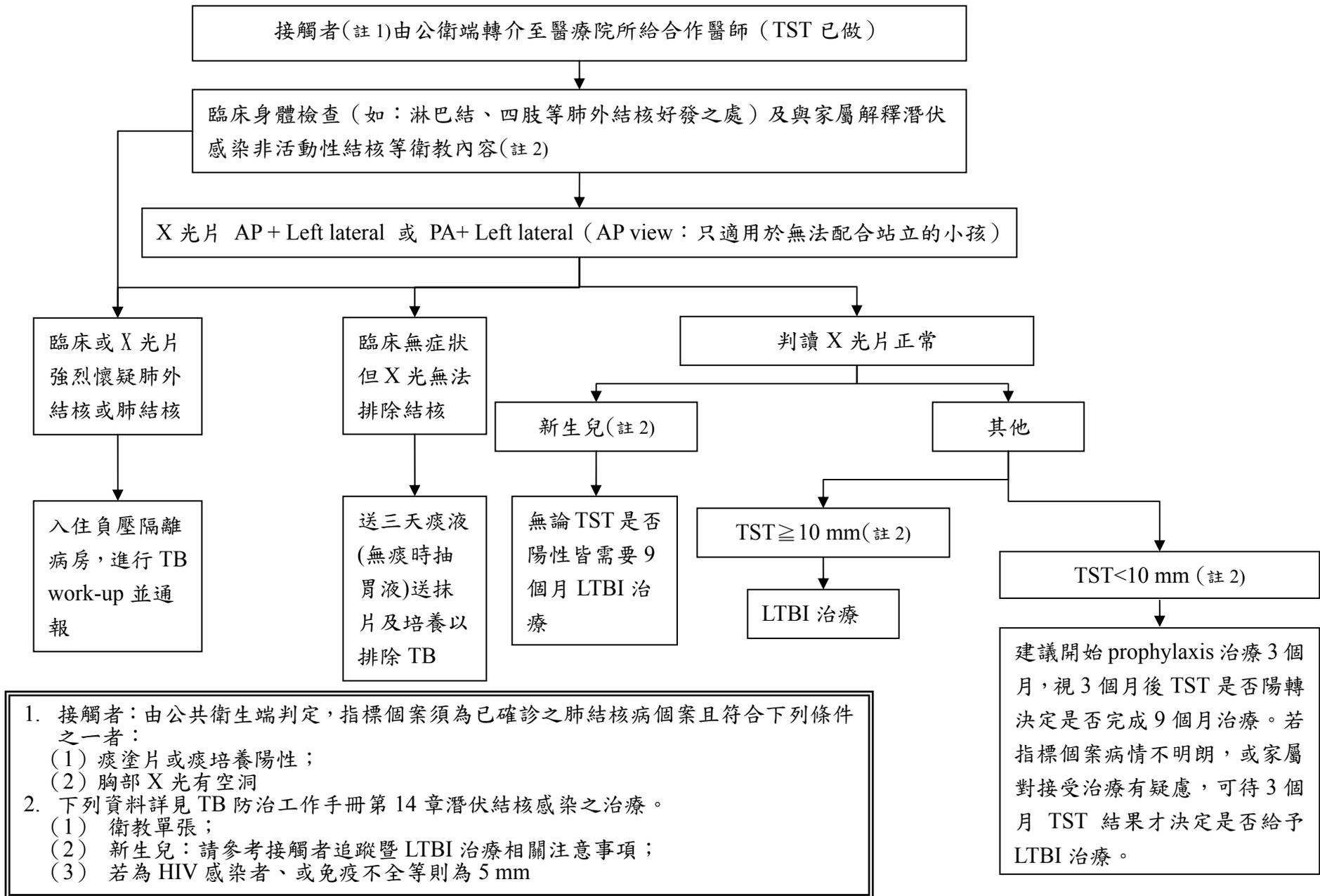


圖 8-1:潛伏結核感染之治療 (Treatment of LTBI) 流程 (診療醫師使用)

第九章 愛滋病毒感染者結核病的診治

9.1 前言

愛滋病毒感染者因為免疫力下降，相較於非愛滋病毒感染者，感染結核菌後，由潛伏結核菌感染變成活動性結核病的危險性，增加將近一百倍。結核病對愛滋病也有負向的影響，愛滋病毒感染者發生結核病時，愛滋病毒量會升高，CD4 免疫球數會下降，造成愛滋病毒感染的病程加速。因此，愛滋病毒感染者併發結核病時，預後及死亡率都較未發生結核病的愛滋病感染者高。在愛滋病毒感染和結核病高盛行區，結核病仍然是造成死亡的最主要的原因。在引進高效能的抗病毒組合治療以後，可能出現雙重感染者所使用的抗病毒和抗結核藥物間的交互作用及重疊的副作用，不僅可能造成結核病的治療較非愛滋病毒感染者困難，愛滋病毒感染的控制也較未發生結核病的愛滋病毒感染者困難。再者，愛滋病毒感染者接受抗結核藥物時，加上抗病毒藥物後，容易發生病症惡化的矛盾現象，造成判斷困擾。因此，結核病的防治與愛滋病的防治有不可分割的關係。以下本文針對愛滋病毒感染者發生結核病時，臨床病徵、診斷、抗結核藥物的治療期程、何時開始使用國內現有的抗愛滋病毒藥物、抗愛滋病毒藥物的選擇和矛盾現象等，進行簡要介紹。

9.2 臨床表現及診斷

愛滋病毒感染者發生結核病時，臨床病徵和發生結核病時的 CD4 免疫球數值有關，CD4 免疫球數值越高，臨床病徵和一般人類似，主要以肺結核表現；CD4 免疫球數值越低時，愛滋病毒感染者發生肺結核時，較高比例同時併有肺外結核的表現，包括：肋膜積液、淋巴結病變、心包膜炎、粟粒性結核、腦膜炎、結核菌血症等。愛滋病毒感染者發生結核病最常見的臨床症狀，包括：咳嗽超過二至三週、有痰、體重減輕等。相較於非感染者，愛滋病毒感染者結核病發作時，較少發生咳嗽及咳血，較常出現體重減輕及不明原因的發燒，而肺部的理學檢查與其他肺部感染並無特異性，甚至無異常發現。胸部 X 光表現通常為非典型肺結核表現，包括：肺部浸潤(尤其是下葉)，縱膈腔淋巴結病變，而不是典型的空洞或纖維化變化。

結核病的診斷仍以結核菌培養為標準依據，同時又可以提供藥物敏感試驗數據。根據國外的觀察，在愛滋病毒感染晚期的病人，痰的耐酸性染色常為陰性。雖然如此，所有臨床上懷疑結核病的愛滋病毒感染者，還是應該進行至少三次的痰塗片和培養檢查。如出現其他組織器官異常表現，例如：肋膜積液、淋巴結腫等，也進行組織切片供病理

檢查和結核菌培養。因為愛滋病毒感染者較容易出現結核菌血症，因此，可以利用黴菌培養試管進行結核菌血液培養。這些步驟，都是盡量能夠提高結核病的確診機會，以利檢測抗結核藥物敏感試驗。

結核菌素皮膚試驗(TST, PPD)在愛滋病毒感染者則因免疫力下降，容易出現假陰性。Interferon- γ release assay (IGRA)已經證實對於非愛滋病毒感染者潛伏結核病的診斷有其價值，新的方法如 QuantiFERON-TB GOLD 及酶連免疫斑點法(enzyme-linked immunospot method, ELISpot)，針對結核菌專一性抗原而設計有更高的敏感性及專一性，惟對於愛滋病毒感染者潛伏結核感染的診斷價值還需進一步的研究。在免疫功能不佳，如 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ l 的感染者，在接受抗病毒藥物治療，並且 CD4 淋巴球數增加到大於 200 cells/ μ l 後，針對 TST 及 IGRA 原本呈現陰性反應的病人建議再作一次。

9.3 結核病的治療

9.3.1 抗結核藥物的選擇

愛滋病毒感染者結核病的治療藥物種類，原則上與非愛滋病毒感染者相同。在台灣，自愛滋病毒感染者分離的結核菌的藥物敏感試驗結果顯示抗藥性的種類和程度，與非愛滋病毒感染者相似，因此，根據結核病治療病史，治療藥物的選擇，請參看針對非愛滋病毒感染者的治療指引，原則上，仍以含 rifampin 或 rifabutin 為主。但是，rifampin 和 rifabutin 與國內現有抗愛滋病毒藥物種類中的蛋白酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑和嵌入酶抑制劑，會發生不等程度的藥物交互作用(表 9-1)。Rifampin 或 rifabutin 會刺激肝臟 cytochrome P450 酵素的活性(特別是 3A4)，降低這些抗愛滋病毒藥物的血中濃度，可能影響抗愛滋病毒藥物的療效。而蛋白酶抑制劑會抑制肝臟 cytochrome P450 酵素的活性，導致 rifabutin 的血中濃度升高 2-4 倍之多。例如，ritonavir 是很強的 CYP450 抑制劑，它會增高 rifabutin 的血中濃度高達 4 倍之多。所以如果必須與含有 ritonavir 的藥物合併使用(例如，Kaletra [lopinavir/ritonavir])，我們必須將 rifabutin 的藥物劑量降低為原劑量的 1/4，亦即 150 mg 一週三次。其他的蛋白酶抑制劑也會增加 rifabutin 的濃度達 2 倍之多，因此 rifabutin 和 indinavir 併用時，rifabutin 的藥物劑量必須降低一半，以免因濃度過高增加 rifabutin 相關白血球減少、皮疹和葡萄膜炎 (uveitis) 副作用機會。再者，rifabutin 和 efavirenz 併用時，efavirenz 會降低 rifabutin 的濃度，因此建議將 rifabutin 劑量增加為 450 mg。我們所建議的抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物組合，如表 9-2 所示。

對於未曾服用抗愛滋病毒藥物的感染者，抗結核藥物的首選，仍然是含 isoniazid、ethambutol、rifampin、pyrazinamide (HERZ)的組合。如果準備開始使用抗愛滋病毒藥物(抗愛滋病毒藥物的開始時機，後敘)，抗愛滋病毒藥物的首選是 abacavir/lamivudine (Kivexa)或者 zidovudine/lamivudine (Combivir) 加上 efavirenz。Efavirenz 的血中濃度，雖然會被 rifampin 降低 20%，但是根據台大醫院的藥物動力學研究，efavirenz 的每日劑量仍然維持 600 mg，不需增加為 800 mg。如果病患無法耐受 efavirenz，或者不適合使用 efavirenz，例如孕婦、efavirenz 過敏、精神疾患等，替代藥物為 abacavir/lamivudine (Kivexa) 或者 zidovudine/lamivudine (Combivir)加上 nevirapine，但是 nevirapine 較容易引起肝炎和皮疹，同時 nevirapine(每日劑量，400 mg)的血中濃度會被 rifampin 降低 40-50%，必需謹慎。

對於已經接受抗愛滋病毒藥物的感染者，如果病毒量已經偵測不到，抗結核藥物的選擇，主要依據病患目前服用的抗愛滋病毒藥物而決定。如果是服用含 efavirenz 或 nevirapine 的抗愛滋病毒藥物組合，抗結核藥物仍以含 rifampin 的組合為主。同樣地，繼續使用 nevirapine 的抗愛滋病毒藥物組合時，必需謹慎追蹤。如果是服用含蛋白酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合時，抗結核藥物則以含 rifabutin 的組合為主(表 9-2)。另一種選擇是將現有含蛋白酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合轉換成以含 efavirenz 的抗愛滋病毒藥物組合，不過，轉換之前，必須先確認病患是否曾經接受含非核苷酸反轉錄酶抑制劑而且治療失敗，因為如果曾經發生使用含非核苷酸反轉錄酶抑制劑的抗病毒治療失敗，病毒會產生抗藥性，並不適合轉換。

對於已經接受抗愛滋病毒藥物六個月以上的感染者，如果病毒量仍然偵測得到，必須儘快確認愛滋病毒抗藥基因，和透過個管師協助加強藥物遵囑性，以便選擇適當有效的抗愛滋病毒藥物和適當的抗結核藥物。對於已經產生愛滋病毒抗藥性的病毒感染者，如果當初開始使用抗病毒藥物時，並沒有愛滋病相關伺機性感染和 CD4 高於 350 cells/ μ l 時，可以考慮暫停抗愛滋病毒藥物，透過都治關懷員的協助，先確認結核病完治後，才重新開始抗愛滋病毒藥物 (抗愛滋病毒藥物的開始時機，後敘)。但是，如果病患開始接受抗愛滋病毒藥物時，CD4 已經低於 200 cells/ μ l 或更低，或者已經發生愛滋病相關伺機性感染，此時，病患必須同時併用兩類藥物，以便在兼顧結核病的完治，同時降低因愛滋病毒感染相關的伺機性感染發生和死亡率。

9.3.2 抗結核藥物治療的期程

對於結核病治療的時間，目前尚未有定論。最近在美國的觀察研究顯示，接受傳統建議的六個月抗結核藥物服藥療程的愛滋病毒感染者，結核病復發的機會高於服用抗結核藥物較長時間（九個月）的愛滋病毒感染者。根據新近綜合研究的分析結果，也是建議愛滋病毒感染者發生結核病時，服用抗結核藥物的療程應延長成為九個月。雖然，目前缺乏隨機分組的臨床試驗比較服藥時間長短和治療成功率的關係，我們建議愛滋病毒感染者發生結核病時，如果結核菌並非多重抗藥，依據國內現有抗結核藥物的使用建議，治療期程為九個月。當然，如果是神經系統的結核病，服用抗結核藥物的療程則是十二個月。

9.4 抗結核病與抗愛滋病毒藥物併用的時機

對於未曾服用抗愛滋病毒藥物的感染者，目前適合開始使用抗愛滋病毒藥物的時機必須考慮合併抗結核病與抗愛滋病毒藥物時，藥物種類增加和發生副作用的機會增加，容易降低結核病患用藥遵囑性，可能同時造成結核病和愛滋病毒感染治療失敗。但是，如果結核病與愛滋病毒感染者的免疫功能已經很差，例如：CD4淋巴球數低於100 cells/ μ l，感染者再發生其他伺機性感染與死亡的機會大為增加，應該儘早使用抗愛滋病毒藥物治療。因此，根據臨床試驗的結果，專家建議，在免疫功能還不錯的人，例如：CD4淋巴球數在350 cells/ μ l以上，可以暫緩抗愛滋病毒藥物的使用；CD4淋巴球數在200-350 cells/ μ l以上，可以在使用抗結核藥物後的八星期後再開始加上抗愛滋病毒藥物；CD4淋巴球數介於100-200 cells/ μ l之間的感染者，可以在使用抗結核藥物後的四到八星期後再開始加上抗愛滋病毒藥物；如果CD4淋巴球數低於100 cells/ mm^3 ，為了減少藥物副作用發生之際判斷的困擾，可以先開始抗結核藥物二到四星期後再開始抗愛滋病毒藥物。這樣的好處在於初期使用抗結核藥物時，可以只留意抗結核藥物的副作用；同時也可以降低因為併用抗愛滋病毒藥物與抗結核藥物的初期引起的免疫重建症候群的風險。至於，如果已經在服用抗愛滋病毒藥物的愛滋病毒感染者發生了結核病時，專家們建議應同時投予抗結核病藥物和抗愛滋病毒藥物。

9.5 愛滋病毒感染者結核病治療的免疫重建症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

併有結核病的愛滋病毒感染者規則地服用藥物，初步達到症狀緩解的成效後，有部份的患者，在繼續治療中可能會發生病症惡化，再度出現發燒、淋巴腺腫、皮膚粟粒性結節、腦膿瘍等；胸部X-光可能惡化，甚至很可能還可以從臨床檢體中發現結核菌，但是這些結核菌對於使用中的抗結核藥物仍然具有敏感性。這種矛盾的反應，目前被稱為免疫重建症候群。這種現象並不僅限於愛滋病毒感染者才會發生，不過其發生率確實高於非愛滋病毒感染者，特別當他們同時接受抗愛滋病毒藥物時，發生機會尤其更高。矛盾反應發生的時間，通常是在抗愛滋病毒藥物和抗結核藥物併用後的四到六週內發生，時序上似乎和開始使用抗愛滋病毒藥物有關。因此，如前所討論，如非急迫的需要，應先治療結核病，因為結核菌可藉飛沫傳染，而且結核病具有較高的短期內的死亡率。待結核病治療穩定後，再開始抗愛滋病毒藥物治療。如此，可能降低免疫重建症候群的發生機率。

至於發生免疫重建症候群時最適合的處理方式，目前仍然不清楚。有些研究發現，病症很嚴重時，可以考慮使用類固醇，要使用多大劑量或者使用多久，目前仍然不清楚。感染愛滋病毒併有結核病且接受抗結核病藥物治療者，目前已有部分研究支持類固醇的使用，類固醇可以持續使用一至兩週(prednisolone, 1 mg/kg)。在非洲地區的研究發現，結核病併肋膜積水時，使用類固醇可以加速積水消失、體重增加、咳嗽減輕、胃口改善；但是，使用類固醇並沒有降低死亡率。至於在患有結核腦膜炎的愛滋病毒或非愛滋病毒感染者中，在越南的研究發現，使用類固醇降低了死亡率，但是卻沒有明顯降低嚴重神經系統併發症的預後。值得注意的是，在前述非洲地區的研究中，使用類固醇合併抗結核病藥物治療結核病併肋膜積水時，造成較多人發生卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)。

9.6 潛伏結核感染的治療

治療潛伏性結核感染可以避免其發病及傳染給別人，對於愛滋病毒感染者而言，也是結核病防治很重要的一環。因此所有新診斷的愛滋病毒感染者我們建議確認是否有潛伏性結核感染。目前可以考慮使用的方法是結核菌素皮膚試驗(TST)及IGRA，陽性感染者建議接受預防性治療，TST陽性的定義為當硬節大於等於5 mm。另外如果最近有接觸活動性結核病患者，也建議接受預防性治療。目前的臨床研究建議的處方：

1. isoniazid 每天每公斤5 mg，最多300 mg，治療9個月。可以同時加上pyridoxine，以避免周邊神經炎。

2. 其他替代組合，目前並不建議使用。

9.7 結語

愛滋病感染者的結核病診治對於整個結核病的防治是非常重要的，對於結核病，我們都應該配合「都治」計畫積極提供規則有效的治療。對於同時合併抗愛滋病毒治療的患者，要注意藥物間的交互作用及副作用。對於愛滋病毒感染控制不佳的患者併發結核病時，必須儘速與專家討論，並透過適當的愛滋病毒抗藥基因檢查，選擇適合與抗結核藥物合併使用的抗愛滋病毒藥物組合。

參考文獻

1. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;300:530-9.
2. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009;48:1752-9.
3. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1288-99.
4. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
5. Chamie G, Charlebois ED, Srikantiah P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* microbiologic and clinical treatment outcomes in a randomized trial of immediate versus CD4(+)-initiated antiretroviral therapy in HIV-infected adults with a high CD4(+) cell count. *Clin Infect Dis* 2010;51:359-62.
6. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Association of the Infectious Diseases of North America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-1-infected adults and adolescents. *MMWR* 2009;58 (RR-4):1-206.
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009;1-161.

表 9-1 國內現有抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用

	Rifampin	Rifabutin
Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTI)		
Efavirenz	Efavirenz↓ 26%	Rifabutin↓38%.
Nevirapine	Nevirapine ↓20-58%.	Nevirapine↓16%. Rifabutin , area-under-the curve (AUC)↑12-17%
Etravirine	Etravirine 濃度可能大幅降低，不建議和 rifampin 併用。	Etravirine AUC↓37% rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↓17%
Protease inhibitors (PI)		
Atazanavir with or without ritonavir	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 150 mg 每日一次，併用 atazanavir with or without ritonavir 時，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin AUC ↑110%；rifabutin 代謝物 AUC ↑2101%。因此，rifabutin 劑量為 150 mg 一週三次。
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 150 mg 每日一次，併用 lopinavir/ritonavir (Kaletra)，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin AUC ↑473%，因此，rifabutin 劑量為 150 mg 一週三次。

Tipranavir/ritonavir	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 150 mg，每日一次，併用 tipranavir/ritonavir，rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC↑333%，因此，rifabutin 劑量為 150 mg 一週三次。
Darunavir/ritonavir	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 150 mg，一週三次，併用 darunavir/ritonavir，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC↑55%
Integrase inhibitor		
Raltegravir	Raltegravir 400 mg 時，AUC ↓40%；Cmin ↓61%。和 rifampin 併用時，raltegravir 建議劑量為 800 mg bid	沒有資料

表 9-2 抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議

抗結核病藥	抗愛滋病毒藥物	注意事項
RMP(10 mg/kg) +INH + EMB + PZA	Kivexa + Efavirenz (一天一次, 600 mg) Combivir + Efavirenz(一天一次, 600 mg)	根據台大醫院初步的藥物動力學研究, 600 mg efavirenz 可以在併用 rifampin 時, 仍能達到抑制野生株(wild type)的愛滋病毒複製。並不需增加 efavirenz 劑量。
Rifabutin (150 mg, 隔日一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Atazanavir (300mg)/ Ritonavir (100 mg), 一天一次 Combivir + Atazanavir (300mg)/ Ritonavir (100 mg), 一天一次	含有 ritonavir 的處方, 會增加血中 rifabutin 濃度達四倍之多, 因此, rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為隔日服用 150 mg。
Rifabutin (150 mg, 隔日一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Kaletra®複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆) Combivir + Kaletra®複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆)	含有 ritonavir 的處方, 會增加血中 rifabutin 濃度達四倍之多, 因此, rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為隔日服用 150 mg。
Rifabutin (450 mg, 每天一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Efavirenz (一天一次, 600 mg) Combivir + Efavirenz(一天一次, 600 mg)	Efavirenz 會降低血中 rifabutin 濃度, 因此 rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 增加為 450 mg。
Rifabutin (300 mg, 每天一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Nevirapine (400 mg 一天一次; 或者, 200 mg, 一天二次) Combivir + Nevirapine(400 mg 一天一次; 或者, 200 mg, 一天二次)	依據藥物動力學, nevirapine 和 rifabutin 併時, nevirapine 的血中濃度並不受影響, 但是 rifabutin 和代謝產物的 area-under-curve 濃度分別會增加 12-17%和 24%。

註：Nevirapine (400 mg)合併 rifampin 使用時，在藥物動力學的研究中發現，較多的受試者血中 nevirapine 濃度可能下降到抑制病毒所需的濃度以下。合併有結核病的愛滋病毒感染者，能否併用 nevirapine 和 rifampin，仍待進一步的研究。最近泰國的隨機分組研究顯示，併用 rifampin 時，nevirapine (400 mg)和 efavirenz (600 mg)的抗病毒療效相似。但是南非大規模的觀察研究和印度的隨機分組研究都顯示，使用兩種非核苷酸反轉錄酶抑制劑併用 nevirapine (400 mg)，用於使用含有 rifampin 的結核病患者，其抑制病毒的效果較 efavirenz (600 mg)加上兩種非核苷酸反轉錄酶抑制劑差。因此，併用 nevirapine 和 rifampin 時，必須謹慎追蹤。

第十章 接觸者檢查及潛伏結核感染之治療

10.1 摘要

10.1.1 接觸者檢查可有效發現活動性結核病之新病人，是結核病防治中重要的策略之一。

10.1.2 結核菌素皮膚測驗 (TST, tuberculin skin test) 是目前台灣用來在接觸者診斷潛伏結核感染 (LTBI, latent TB infection) 的主要工具。

10.1.3 考量卡介苗影響、受試者的免疫情形和發病風險，應選擇特定高風險族群進行結核菌素皮膚測驗。

10.2 前言

結核病防治的首要重點在及時診斷和治療傳染性結核病人，使用足夠種類、劑量的藥物及足夠的治療時間達到成功治療的目標。然而要提早發現未就診的結核病人，在接觸者中尋找，是最有效最經濟的方式。當國家結核病防治計畫已達到滿意的病人發現和治療結果時，讓所有接觸者了解發病機轉和未來風險，是接觸者檢查主動發現個案的第二部曲。在結核病發生率如歐美一樣低的地方，潛伏結核感染的治療是進一步根除結核病的重要策略。台灣是結核病中度負擔國家，隨著傳染性結核病人的減少，在接觸者中加強主動病人發現，並進行選擇性的潛伏結核感染的治療，可作為輔助策略，減少傳播及感染者再發為病人的風險。

10.3 接觸者檢查

一般來說，接觸者有1/3的可能會被傳染而成為潛伏感染者，潛伏感染後終其一生有10%的發病機會，50%的發病多集中在曝露後前兩年內。依照台灣2005年通報確診的結核病患之接觸者世代追蹤來看，一年內發病比例為942/100,000，第二年則下降到288/100,000，第三年211/100,000。追蹤三年內發病的個案，有44%是在指標個案通報後3個月內診斷的，意味著這些個案有可能與原指標有共同曝露的源頭、或者接觸者就是未診斷的傳染來源，或者接觸者本身抵抗力很差，例如：幼童及免疫力低下族群，在初次感染就發展成原發性結核病。若以年齡別來看，接觸者發病風險遠較同年齡層一般族群高，分別是12歲以下：206倍，12~24歲：30倍，25-44歲：22倍，45-64歲：10倍及65歲以上：8倍。然而接觸者發病的風險高或低，會受到下列因素影響：(1) 指標個案本身的傳染性，(2) 接觸者本身的易感受性，(3) 接觸者與病患親密接觸的時間和所在空間結核菌的密度。

當臨床醫師通報結核病病人給衛生單位，此時病人的診斷可能還未確定。一旦衛生單位獲知病人的痰塗片陽性，或痰培養陽性，或有病理組織切片報告符合結核病，則開始啟動接觸者檢查，並需於一個月內完成。指標個案的可傳染期因診斷部位及

指標個案而異，衛生單位的操作型定義是以肺結核症狀出現，若為無症狀個案，則以肺結核診斷依據的發生日（如：取痰日或影像學檢查日）往前推3個月開始算起。指標個案可傳染期間與指標個案同住，每天曝露達八小時，或累計曝露40小時以上的接觸者，為衛生單位進行接觸者檢查的對象。接觸者會持由衛生單位發給的轉介單到臨床醫師處診治，其轉介單如附件（工作手冊6-2）。所有指標個案確診（包含肺外結核）的接觸者，不論年齡，都會進行胸部X光片以找出已經發病但未診斷的個案；而在兒童接觸者中，除了找到不幸被傳染已經發病的個案外，希望能進一步透過潛伏結核感染診斷，找到感染的兒童，提供潛伏結核感染治療，減少未來的發病，以及伴隨發病的失能或死亡。

衛生單位接觸者檢查的對象及執行方式如附表(工作手冊6-1)，在指標個案通報一年後，衛生單位會再通知指標個案為痰塗片陽性、培養陽性、或胸部X光開洞的指標個案，其接觸者接受第二次胸部X光的篩檢。若指標個案是多重抗藥性肺結核（MDRTB）個案，其共同居住的接觸者，被追蹤的頻率會是每半年追蹤一次直到兩年為止；慢性病人(chronic case)之共同居住的接觸者，則每年追蹤一次直到曝露終止後兩年為止，若該病人為多重抗藥性肺結核個案，則亦應每半年追蹤一次。若接觸者本身有其他特殊狀況（如：接觸者免疫差，或指標個案為非多重抗藥性之其他抗藥肺結核個案），需要更頻繁的追蹤，則醫師可視情況約診追蹤。

10.4 如何衛教接觸者

10.4.1 衛教接觸者之目的

醫師進行接觸者檢查，第一要務是排除活動性結核病的可能，第二重要的是衛教。一般的病人在適當的衛教後，能了解結核病傳播的方式、目前自己有可能被感染、以及萬一發病，應該向誰求助確定診斷及獲得完善的治療。

10.4.2 保護指標個案的隱私

接觸者追蹤若要成功，保護指標個案的隱私相當重要，唯有在指標個案的信賴且不受傷害的基礎上，才有可能取得實際有感染風險的接觸者名單，並成功轉介以進行追蹤。故由衛生單位轉介的接觸者個案，會保護指標個案的隱私，不揭露指標個案的身份。衛生單位僅提供指標個案傳染的嚴重性(痰及胸部X光的資料)，以及是否開始藥物治療等訊息。醫師亦應小心保護指標病人隱私，避免觸法。有時個案已經確認指標就是家人，但還是會有隱私考慮，比如說老人家和年輕人之間互不諒解，或者公婆、親家和媳婦女婿，妯娌聯襟等。除非有特殊狀況（群聚或者特殊抗藥性個案），衛生單位可能會另外與診治醫師聯繫。

10.4.3 衛教的重點

1. 每個結核病人都是被他人傳染而得病的(所以他們也是受害者)，指標個案只要經過正確的治療，傳染性大幅下降，適當的保護措施，確實可以避

免他人被傳染；若為家庭內或長時間的親密接觸的狀況下，大部份的傳染都發生在尚未診斷時及治療之前。已經開始治療的指標個案，請給予同理心和心理支持，減少病人內疚感，協助完成治療。

2. 告訴接觸者結核病發病的一般症狀，尤其發病可能是在肺內也可能是肺外，往往是在免疫差的時候發病，所以好好控制慢性病，有健康的生活方式，也是減少發病機會的好方法。
3. 接觸者都擔心將來發病的機會，因為沒有進行潛伏結核感染診斷，不知是否被感染，可利用本指引的資訊與病人討論發病的風險。親密接觸者未來的發病機會總括起來約3%，早期診斷並開始治療可以避免後續的併發症以及減少傳播給家人的機會，所以衛教時請建議接觸者一旦發現有疑似症狀，就醫時記得提醒醫師自己是結核病接觸者，需要考慮排除結核病的可能性，以免延誤診斷。

10.5 特殊族群的接觸者檢查（健康照護相關機構）

10.5.1 健康照護相關機構的結核感染風險

由於過去結核病在台灣盛行率高，在一般社區中被感染的比例可能超過三成，但隨著發生率逐漸下降，且50%以上的病人為65歲以上長者，故健康照護相關機構的衝擊就會相對比一般民眾高。醫院病房、檢驗部門或長期照護機構的工作人員的群聚感染，經基因型比對確認為同一來源群突發的狀況，時有所聞。其中，與病人相處時間較長，互動較密切的護理人員，發病比例偏高。近來也曾發生空調換氣不足問題，以及具傳染性的病患在醫院中任意進出，造成醫院中，與病人接觸時間不長的非醫療工作人員受到感染。國內過去幾起造成機構內群突發的指標個案，都是胸部X光片不典型，痰塗片陰性但後續培養陽性的個案。如果病患又因為其他慢性疾病或癌症需要常出入機構或住院，對於感染控制單位是一項挑戰。

10.5.2 人口密集機構感染控制措施指引的相關規範

由於健康照護相關機構中的接觸者，不是另一個病人，就是照顧病人的工作人員，病人發病的風險較高外，工作人員還有可能傳播給其他病人的問題。因此，機構按人口密集機構感染控制措施指引，工作人員必需每年進行胸部X光片的篩檢外，在機構內長期居住的住民，入住時要確認胸部X光片沒有疑似結核病，之後每年應視該機構內的發病率來進行追蹤，以減少機構內傳播的風險；在疑似群聚事件時，也有基本胸部X光片可供疾病診斷比較用。

10.5.3 以病人安全為考量的院內感控措施

目前醫院感染控制查核時，以痰塗片陽性之結核病人之接觸者，醫院是否按查核標準進行接觸者檢查為查核重點。在可傳染期間，未經N95防護之接觸者，需列冊提供給衛生單位輸入中央傳染病系統；若為醫院之工作人員（含外包人員），由醫院進行接觸者檢查及後續追蹤；若為民眾，則由衛生單位進行接觸者檢查及追蹤。若機構在

一年內出現兩名結核病通報個案（至少一名確診且具傳染性，另一名已通報），衛生單位將啟動疑似群聚調查，透過疫情調查了解個案之間的流病關係，並將相關菌株進行比對，以確定是否有群聚感染之可能。故對健康照護相關機構來說，應以病人安全為主要考量，視機構之規模與特性，檢視如何在行政、環境、及個人防護三個層次進行有效的結核病感染控制。除減少後續接觸者檢查所需龐大的人力，及群突發造成的損失外，並呼應近年來國際上對結核病感染控制議題的重視。

10.6 潛伏結核感染的診斷

10.6.1 結核菌素皮膚測驗 (Tuberculin skin test, TST)

台灣廣泛採用的結核菌素，為丹麥製 PPD RT23 with Tween 80，劑量 2 tuberculin unit (TU)/0.1 mL，Mantoux test，48~72 小時之間判讀反應硬結。使用之結核菌素來源（菌株）、測驗與判讀技術、使用劑量、宿主因素、卡介苗接種、環境中的非典型分枝桿菌等因素都可能影響結核菌素反應的判讀。在 1986 年以前出生的世代，多半接種過兩劑以上的卡介苗，就算只接種一劑，也很可能不是在新生兒時期，故結核菌素皮膚測驗的結果，常會有陽性無法判定是否與接觸史有關的疑慮，以及使用較大的臨界值判讀的討論。又由於結核菌素皮膚測驗是依賴健全的 T 細胞免疫功能之體內 (in vivo) 測試，年長或者 T 細胞免疫功能低下時，往往又有偽陰性的問題。因此，若將此診斷工具用在盛行率極低的一般族群，陽性預測值將會非常的低，檢查結果對醫師的幫助不大。若用在感染率相當高的族群，例如近期接觸者，由於感染率可達 10~40% 不等，陽性預測值可達八成以上。故建議結核菌素皮膚測驗，應使用於特定高風險族群，在判讀上請參考本章的結論。

10.6.2 結核菌素皮膚測驗在特殊族群的角色

若病人因疾病需接受 anti-TNF α 治療，或任何對 T 細胞免疫功能影響較大的化學治療時，因國內成人潛伏結核感染盛行率不低，為避免治療中，已存在的潛伏結核感染發展為活動性結核病，建議可利用結核菌素皮膚測驗進行潛伏結核感染的診斷，必要時進行潛伏結核感染治療。

10.6.3 丙型干擾素血液測驗 (Interferone- γ release assay, IGRA)

近來研發出來診斷潛伏結核感染的新方法，是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*M. tuberculosis* specific Interferone- γ)，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，理論上可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌所帶來的偽陽性。但此檢驗依然依賴 T 細胞免疫功能的健全性，且判讀的切點選擇也會影響診斷的敏感性與特異性。目前該檢驗仍有許多疑點尚待釐清，再加上採檢後必須在數小時內上機的時間限制，以及價格昂貴，故尚未被普遍使用。未來若有更多研究資料能證實此檢查結果與後續發病之間的關係，則有機會成為診斷潛伏結核感染的主流。在台灣，1986 年以前出生的民眾，若不幸成為接觸者，在考慮接受完整潛伏結核感染

治療的前提下，則可考慮使用此診斷方式。值得一提的是，由於仍然有為數不少的細菌學確診結核病個案，丙型干擾素血液測驗結果是陰性，故許多指引都指出，當病人出現疑似結核病的症狀，就算丙型干擾素血液測驗結果是陰性，也不能排除病人有結核病，應積極採檢進一步確定診斷，故臨床上在使用此類檢查時，需注意其限制性。

10.7 潛伏結核感染的治療

10.7.1 合理性

受到結核菌感染後，通常並不立即發生結核病（發病）。結核菌可長期潛存在宿主體內伺機發病（endogenous reactivation），一般人受到感染後一生中約有10%機會發病，距離受感染的時間愈近，發病機會愈大，離感染時間愈遠則發病機會愈小；如年紀很小就受到感染，累積下來的一生發病風險可大於10%。HIV陽性者受到結核菌感染後，若沒有接受HIV的相關治療，發病機會亦大增，每年約有10%的發病機會。在感染後到發病前的這一段期間，即潛伏結核感染，體內潛伏存活的結核菌數量並不多，此時若投予潛伏結核感染治療，可有效減少日後發病的機會。

台灣地區近10年來的INH的原發（初發）抗藥性比率約10%；RMP的原發（初發）抗藥性比率約2%。在2008年4月以來，皮膚結核菌素測試陽性之接觸者兒童，接受潛伏結核感染治療的世代追蹤顯示，4%的兒童接觸者之指標個案為INH抗藥性的個案。所以使用INH為治療潛伏結核感染的處方，在台灣是合理的抗生素選擇。

10.7.2 治療藥物及治療期間

1. Isoniazid 9個月

十九個INH治療潛伏結核感染的大規模隨機對照臨床試驗在7個國家分別進行，超過135,000個有結核病發病危險的人參與試驗，包括原發結核病的兒童、活動性結核病患的接觸者、結核菌素反應陽轉者、療養院的精神病患、及非活動性結核病患等，採用INH每日劑量5 mg/kg治療1年後，預防結核病的效果從25%至92%不等；服藥順從性(adherence)較好的，預防效果達90%。

阿拉斯加的研究發現使用INH 6-12個月來治療潛伏結核感染可達最好的效果，小於6個月無效，超過12個月效果不會更好，6-12個月間治療愈久效果愈好。同一個研究發現在新感染機會不大時，INH治療潛伏結核感染的預防效果可維持到19年以上。

美國疾病管制局目前以9個月治療為主，而世界衛生組織僅推薦小於五歲以下的幼童及HIV陽性之任何年齡之接觸者，接受6個月的治療。

過去曾有研究針對台灣3個鄉的271名有卡介苗疤的結核菌素陽性兒童，觀察5年的發病情形，其中對PPD RT23 1TU反應硬結達15 mm以上者，給予6個月的INH治療後，5年間發病機會減少85%，但因個案數太少而未達統計學上差異。在2008年4月以來，皮膚結核菌素測試陽性之接觸者兒童，”接受”九個月潛伏性感染治療及”沒有接受”治療，追蹤約半年到一年半不等之後，已減少73%皮膚結核菌素測試陽性之兒童接觸者的發病風險。依國外治療相關研究顯示，觀察時間越久，保護效果越大。

2. INH的安全性

美國在1971-2年間對約14,000位接受INH治療潛伏結核感染的個案進行肝炎的大規模調查，發生肝炎者有1%，年紀愈大發生INH肝炎機會愈大，各年齡層比例分別為：小於20歲者0%，20-34歲0.3%，35-49歲1.2%，50-64歲者有2.3%發生肝炎。除了與年齡有關，肝炎的發生與病人原來是否有肝病，如嚴重的酒精性肝炎等有關。近期關於INH用於治療潛伏結核感染的臨床追蹤顯示，在小心地使用之下，只有0.1~0.15%的人曾發生過肝炎，因肝炎導致死亡者約有0.023%；致死的原因主要是因為肝炎臨床症狀出現但病人持續服藥所導致。

國內累計治療的兒童接觸者超過3000人，臨床因副作用導致停藥有39人，約佔1.2%。其中以皮疹最多，超過50%，目前尚未觀察到嚴重的藥物疹，如erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, hypersensitivity vasculitis, DRESS syndrome, erythroderma and exanthematous pustulosis等。符合ATS guidelines之肝炎，目前觀察到0.95/1000。

以INH治療潛伏結核感染時，仍須留意肝炎的副作用，特別是35歲以上的人。如果35歲以上的病人，有以下狀況：肝硬化、慢性肝炎、酒癮、靜脈毒癮者、HIV陽性病人、產後的婦女，在治療前先抽血檢查肝功能，決定是否開始治療；治療期間監測肝功能的頻率在前兩個月建議每月一次，並衛教病人肝炎的症狀及徵候發生時，應停藥並立刻回診。一般病人若在用藥前肝功能正常，則用藥期間不需常規檢驗肝功能，應每月回診，若臨床上有肝炎的症狀及徵候，應停藥並進行肝功能的追蹤。

3. 短程與合併藥物潛伏結核感染治療

對結核菌素反應陽性的矽肺症病人所進行的潛伏結核感染治療，3個月的RMP的預防效果和6個月的INH相當；RMP合併INH的預防效果並不比單獨使用RMP的效果好。對157名疑受INH抗藥結核菌感染的年輕人以每日10 mg/kg的RMP預防治療24週後，預防效果約56%。另有研究指出，兒童接受

3個月的RMP合併INH的預防效果，與9個月的INH，效果相當。

其他關於短程與合併藥物潛伏結核感染治療的研究多來自感染HIV病患或動物實驗，是否廣泛適用於非感染HIV族群，仍有待考驗。美國CDC曾建議2個月的RMP+PZA，但因副作用過大而不再推薦。

10.8 潛伏結核感染治療的其他考量

10.8.1 治療服藥順從性

美國1971-2年間約14,000位接受INH治療潛伏結核感染的個案中，只有22%完整領了12個月的治療用藥。美國疾病管制中心統計1990年全美接受潛伏結核感染治療者中，只有63%依醫囑完成治療。對無家可歸的潛伏結核感染個案採每週2次的監督（supervised）治療，只有49%完成治療。2002年時在美、加地區，9個月INH的處方，能完成6個月的為57%。在美國舊金山，為改善完成率不彰的問題，提供潛伏結核感染治療個案都治關懷及誘因，完成比例因此超過九成。台灣的兒童接觸者接受潛伏結核感染治療，90%同時接受都治關懷以增加完成治療的比例。

10.8.2 結核再感染（Exogenous reinfection）

潛伏結核感染的治療可減少已受感染者日後發病的機會，卻無法預防日後的結核菌再感染而發病，對結核菌素皮膚測驗已是陽性者，無法再用結核菌素皮膚測驗偵測是否再感染，也無從再一次作潛伏結核感染的治療。因之在結核再感染率高的地方，治療潛伏結核感染的預防效果將受到影響。

近年來分子生物科技發達，技術上已可分辨發病為新近感染或復發。在舊金山、紐約、巴帝摩的觀察，約有40%的結核病患來自於新近感染（recent infection），而60%是來自早期感染後潛存在體內的結核菌再活化（endogenous reactivation）。

10.8.3 須排除活動性結核病

治療潛伏結核感染之前必須先進行病史詢問、身體檢查、胸部X光以及其他必要的評估，小心排除活動性結核病。若病人罹患活動性結核病，只給潛伏結核感染的治療將造成結核菌的抗藥性，應給予標準 2HERZ/4HER 抗結核治療（請參照第四章結核病的治療）。

10.8.4 成本效益

Snider（1986）比較3個月、6個月和12個月的INH治療潛伏結核感染的成本效益，結果6個月的INH治療最符成本效益，但每預防1個結核病人發病，須花費US\$7,112。

10.8.5 在國家結核病計畫中的定位

潛伏結核感染的治療在國家結核病計畫中的定位，取決於當前結核病流行情形及可用資源幾何。當結核病人很多，還沒有足夠資源來保證每一個塗片陽性病人都能順利治癒時，潛伏結核感染的治療相對不重要；而結核病防治進入根除階段時，潛伏結核感染的治療重要性相對提高。資源有限時，潛伏結核感染治療的優先順序，宜針對感染後發病機會高者、服藥順從性高者、藥物成本低及安全性高等方向考量。

配合國家結核病計畫，針對高發病危險族群，建議採行都治(直接觀察治療)管理策略的潛伏結核感染治療，來加強服藥順從性。在決定治療之前，應以病人能理解的方式，妥善地與病人解釋清楚治療與否的優缺點，以及服藥的期間需配合的事項，至少每月安排回診、配合都治管理，讓治療效果達到最大。本指引依上述考量，建議對以下族群第一優先給予潛伏結核感染之治療，且投予INH 9 個月的治療：

1. 新近感染 (接觸者)
 - (1) 13歲以下
 - (2) 醫護人員 (Health care workers)
2. 高發病風險
 - (1) HIV/AIDS
 - (2) Anti-lymphokines therapy 及其他接受免疫抑制治療者

至於 RMP 或 RMP+PZA 的治療副作用及成本均高，且為避免增加 RMP 的抗藥性，本指引不建議採用。

10.9 結論

10.9.1 治療方式：INH每日1次口服，劑量請參照表6-2 (兒童則參考表8.2)，治療9個月。

10.9.2 治療對象：

1. 13歲以下兒童，曾與無INH抗藥性證據的傳染性結核病人密切接觸，無論BCG疤痕有無，TST反應 (PPD RT23+Tween 80 2 TU/0.1 mL Mantoux test 72小時後判讀反應硬結) ≥ 10 mm，且無臨床結核病證據。[請參照第八章兒童結核病診療指引]
2. 醫護人員新近感染，TST反應陽轉 (由過去的 <10 mm轉變成 ≥ 10 mm；或TST反應2年內增加10 mm以上)，且無臨床結核病證據。
3. 愛滋病毒感染者 (HIV/AIDS) 和接受anti-lymphokines 及其他免疫抑制治療者，TST反應 ≥ 5 mm，且無臨床結核病證據。[請參照第九章愛滋病毒感染者結核病的診治]

推薦文獻

1. Reider.HL Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD 2002
2. Frieden T. Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring. 2nd ed. WHO. 2004.
3. CDC. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. MMWR 2006; 54:RR-15.
4. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006, Geneva, WHO. WHO/HTM/ TB/2006.371
5. The Tuberculosis & Chest Service of the Department of Health of the Government of the Hong Kong SAR. Guidelines on tuberculin testing and treatment of latent TB infection among immunocompetent household contacts (aged 1 – 34) of smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong. 2005.
6. Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, et al. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong is useful. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:19–24
7. Chee CB, Teleman MD, Boudville IC, et al. Treatment of latent TB infection for close contacts as a complementary TB control strategy in Singapore. Int J Tuberc Lung Dis. 2004 ;8:226-31.
8. Ling DL, Liaw YP, Lee CY,et al. Contact investigations of tuberculosis in Taiwan. Thoracic Med 2009; 24(Suppl): FB05.
9. Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Manual for Tuberculosis Control. Online version accessed on 2010-06-24, <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=5711&ctNode=1540&mp=230>
10. Centers for Disease Control and Prevention USA. Effective TB Interviewing for Contact Investigation. <http://www.cdc.gov/tb/publications/guidestoolkits/Interviewing/default.htm>
11. International Standards for Tuberculosis Care: Training materials for contact evaluation. http://www.istcweb.org/Training_Materials.html Traditional Chinese version: <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=22579&ctNode=1540&mp=230>
12. Sepkowitz KA .Occupationally acquired infections in health care workers: Part I. Ann Intern Med. 1996;125:826-34.
13. Chan PC. Suspicious tuberculosis clusters in health care facilities, Taiwan.

2005/12/1 結核病國際研討會(台北) section III.

14. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005;54:RR-17
15. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. 2009. WHO/HTM/TB/2009.419
16. Chan PC, Chang LY, Lu BY, et al. Tuberculosis in children who had contact with TB - a preliminary evaluation of a national LTBI program in Taiwan. The 197th Scientific Meeting of the Taiwan Pediatric Association (2009).
17. CDC, USPHS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49:RR-6.
18. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:1175–1201.
19. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340-54.
20. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008;149:177-84
21. Ferebee HS. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis, a general review. Adv Tuberc Res 1970; 17:28-106.
22. Smieja M, Marchetti C, Cook D, et al. Cochrane review Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Review) The Cochrane Library 2010, Issue 1.
23. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis 1978; 117:991-1001.
24. Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. Am Rev Respir Dis 1992;145:494-7.
25. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. West J Med 1993;159:560-4.

26. Bowerman RJ. Community-wide INH treatment of latent TB infection in a BCG-vaccinated population: experience in rural Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(4):470-2.
27. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999;281:1014-8.
28. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, et al. Outcomes of contacts investigations of infectious tuberculosis patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2033-8.
29. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, et al. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010 Feb;137(2):401-9.
30. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with Isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986; 255:1579-83.

附表 結核病接觸者檢查時間及方式

※於指標個案確診後1個月內，完成結核病接觸者之基本資料調查及檢查

接觸者檢查時間/年齡/ 項目		指標個案狀況	痰塗片或痰培養陽性或胸部 X 光有 空洞	痰塗片及培養皆陰性且胸部 X 光無空 洞	單純肺外
確診 1 個月內	13 歲（含）以上完成 X -ray		○	○	○
	未滿 13 歲完成 X-ray 及 TST		○	○ <u>備註</u> ：僅需做一次 TST	○ <u>備註</u> ：僅需做 X-ray
第 3 個月	未滿 13 歲第一次 TST 陰性 者，三個月後應做第二次 TST		○	×	×
第 12 個月	13 歲（含）以上再次完成 第二次 X-ray		○	×	×
	未滿 13 歲再次完成第二 次 X-ray		○ <u>備註</u> ：第二次 TST 陰性及指標個案確 診即已按規服藥，則此次不需做 X -ray。	× <u>備註</u> ：第 1 次 TST 陽性及胸部 X 光正常 者，則此次需再做 X-ray。	×

* 指標個案被通報為多重抗藥性肺結核（MDRTB）個案：自被通報 MDRTB 日 1 個月內，其接觸者應再次完成胸部 X 光檢查，日後每隔半年進行乙次追蹤檢查，且持續追蹤 2 年。

* 指標個案為慢性傳染性肺結核個案：其接觸者每年應進行追蹤胸部 X 光檢查。

* 接觸者如為孕婦，若可取得痰檢體，應先行查痰，如有咳嗽症狀者，由臨床醫師視情況決定是否安排胸部 X 光檢查。

備註：

一、上揭表格內容說明：○：代表須執行，×代表不須執行，惟備註為特殊情況務必注意。

二、所有接觸者均進行胸部 X 光檢查，惟半年內曾照胸部 X 光，並能提出正常證明者，可不必再做第一次檢查，但如出現疑似異常症狀，仍需隨時進行檢查。

第一聯：醫療院所將轉介單檢查結果黏貼於個案病歷表上；第二聯：醫療院所把檢查結果逕寄所屬衛生局或由個案交回衛生所；第三聯：開立單位存

附表

編號：____年____月；流水號_____

TB 接觸者就醫轉介單

請協助事項：接觸者檢查：胸部 X 光檢查結核菌素檢查

潛伏結核感染治療評估

一、接觸者基本資料：

姓名：_____身分證字號：_____

出生：____年____月____日住址：_____縣市_____鄉鎮市區

性別：男女 卡介苗疤痕：有疤無疤

第一次結核菌素檢查：____年____月____日，結果：_____mm

第二次結核菌素檢查：____年____月____日，結果：_____mm

二、指標個案基本資料：

採檢日期

痰塗片

痰培養

第一套____年____月____日 陰性陽性已驗未出 陰性陽性已驗未出

第二套____年____月____日 陰性陽性已驗未出 陰性陽性已驗未出

第三套____年____月____日 陰性陽性已驗未出 陰性陽性已驗未出

胸部 X 光檢查結果：____年____月____日 有空洞無空洞；單純肺外：是否

抗結核藥物已用____年____月____日未用 INH 抗藥：是否未知

*以上資料衛生所個案管理人員務必填寫(勾選)

三、醫院檢查結果

1 結核菌素檢查日期____年____月____日，結果：_____mm

2 胸部 X 光檢查檢查結果：檢查日期____年____月____日

正常

疑似肺結核：

無空洞

有空洞

其他異常，註：_____

接觸者檢查結果建議：1.繼續追蹤2.TB 治療3.其他建議：_____

潛伏結核感染治療評估建議：

1.需進行潛伏結核感染之治療 (Treatment of LTBI)

2.需進行預防性投藥 (prophylaxis), 並於三個月完成結核菌素檢查

3.暫不需進行治療

4.其他建議：_____

醫院名稱：_____回覆醫師簽章：_____連絡電話：_____

開立單位：_____縣_____衛生所 年 月 日

連絡人：_____連絡電話：_____

備註：

一、所有接觸者均進行胸部 X 光檢查。

二、未滿 13 歲接觸者，指標個案如為單純肺外只需做胸部 X 光檢查，指標個案為肺內結核，除了胸部 X 光檢查外，另再加作結核菌素測驗，共計二項 (第 12 個月再進行追蹤者，不需做 TST)。

三、如檢查結果正常，但卻出現異常呼吸道症狀或咳嗽超過 3 週，仍應儘速就醫檢查，並告知接觸史。

第十一章 都治策略

International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)標準九

為評估並促進病人服藥的順從性（adherence），必須建立一套以病人為中心的給藥機制。此機制應顧及病人本身的需求，並植基於病人與醫療團隊間的相互尊重。所有的治療監督與關懷動作都必須斟酌病人諸如性別與年齡的特異性，並且全方位地為病人尋求各種服務與支持資源，包括諮商與衛教。而此一以病人為中心的機制，其核心要件在於採行各項措施以提昇病人對藥物治療的醫囑順從性，並隨時監控該醫囑順從性，一旦發生問題時能及時回報，並做出反應。至於該機制所採行的方法則並不限定，只要能因時因地因人制宜，而且為病人及醫療團隊所合意接受即可。該方法可以是一位由雙方都能信賴的給藥關懷員（treatment supporter）來執行直接觀察服藥（DOT）。

11.1 都治策略

自從1944年瓦克斯曼發明鏈黴素以後，各種有效的結核藥物陸續問世；人類面對結核病不再束手無策，也終結了以隔離為主要目的的療養院。然而歷經近六十年的努力，結核病依舊是全世界主要的傳染病之一。

由於治療結核病所需要的時間較長，即使在最有效的藥物組合下，至少也要半年的時間。每日絕無間斷服藥半年以上的時間，對於一般人的意志力來說，是一項不小的考驗。研究顯示：在沒有結核藥物治療的情形下，約有50%的病人會死於結核病，18%成為慢性傳染源。使用結核藥物，如未配合良好的個案管理等公共衛生防疫作為，只有64%的病人能夠規則完成療程，而高達26%的病人，將因不規則服藥成為慢性傳染源。因此，單純的因症施藥，絕對不能達到防治結核病、阻絕傳染源的目的；應該動員公共衛生體系，作好社區中結核病病人的個案管理工作，才能確保病人規則服藥，完成治療歷程。

人類使用抗生素對抗細菌，細菌產生抗藥性以求自保，這是一個不可避免的宿命循環。結核菌的抗藥情形亦不能例外，但由於致病機轉的特殊，結核菌的原發性抗藥與續發性抗藥的嚴重程度有相當大的差別。以台灣為例，根據行政院衛生署胸腔病院2002年至2004年以及花蓮慈濟醫院2001年至2002年的統計資料（分別代表南台灣及東台灣的抗藥性情形），對isoniazid及rifampin同時抗藥的續發性多重抗藥菌株的比率，分別為42.2%及45.2%，而原發性多重抗藥性比率為2.1%及1.8%。這種原發性抗藥普遍不高的情形，雖然讓我們很有信心，但同時也是一項警訊，表示結核病防治工作仍然有極大的改善空間。否則，數十年後，初發性抗藥性菌株的比率勢將步上續發性抗藥比率高升的後塵，屆時後代子孫將會面臨無藥可用的窘境。

為了提昇結核病的防治績效，同時也為了扼止抗藥性的問題，保護重要的結核

藥物（特別指rifampin），世界衛生組織倡議短程直接觀察治療法（Directly Observed Treatment, Short course, DOTs，台灣疾病管制局譯作都治）策略，希望能夠發現75%痰塗片陽性結核病人，並且治癒其中85%的病人。

根據世界衛生組織的闡述，一個成功的都治策略包含五大要素：

11.1.1 政治的承諾：以確保持續性地提供足夠的資源，作為結核病防治所需。

11.1.2 良好品質的診斷：利用被動發現，配合良好品質管控的實驗檢驗室進行痰塗片檢查儘早找出最具傳染性的病人、並追蹤其治療成效。

11.1.3 充足抗結核藥物供應與管理：包括良好品質及無間斷的抗結核藥物提供。

11.1.4 採用標準的短程化學療法，並在給藥關懷員直接觀察下讓病人規則服下抗結核藥物。

11.1.5 監控系統：從結核病人的治療成效（治療後的痰塗片陰轉比率）到結核病防治策略的績效，都必須有實證的資料評估及世代分析。

因此都治策略絕不僅只是「目視服藥」，找一個給藥關懷員看著病人把藥吃下去、隨時回報不合作而已，它意涵的是一套完整的、結合醫療與公共衛生的防治體系。可以這麼說，整套國際結核病照護標準（International Standards for Tuberculosis Care, ISTC）講的全都是都治策略；ISTC的21項標準，其實就是都治五大要素的具體呈現：從病人的發現原則、診斷方式、治療處方、管理模式、到定期評價，必須面面俱到，每一個條件都配合上，都治策略才可能成功。

都治策略的基本精神，固然是以病人為中心（patient-centered approach），送藥到手、服藥入口；但整個策略的核心靈魂人物，還是臨床負責診療病人的醫師。所有的工作人員，公共衛生護士、給藥關懷員、醫檢人員都必須整合在診療醫師之下，經常聚會討論，分進合擊，牢牢掌握病人的病情進展與治療現況，依國家結核病防治計畫（National TB Programme）的各項標準作業程序處理各種問題；所以這其中負最終成敗責任的也必須是診療的醫師。觀察各國情形，診療醫師也許不一定是都治機制中的一員，如果不是，就必須設計更綿密的運作機制（通常是由公共衛生護士扮演「診療經紀人」的角色），讓臨床醫師與都治架構中的其他成員形成緊密的團隊（coalition），隨時交換資訊，溝通無礙。病人的診斷治療在那裏，都治機制就應該架在那裏，這是「以病人為中心」的最基本要求。因此，診療醫師與公衛二元化的都治，也許對台灣醫療現況的衝擊最小，但如要做到像美國一樣的程度，所需的成本恐怕不低。若因高資源需求而不得不淡化診療醫師在都治機制所應扮演的角色、忽視公衛體系與診療醫師間的連繫障礙，甚或另聘醫師以備詢、外部稽核的姿態，以蜻蜓點水式的介入企圖補強原本診療醫師該當扮演的角色，這樣的都治策略依舊僅只繞著「目視服藥」打轉，而把五大要素的其他要求輕輕放下。

不可諱言的，由於「目視服藥」這個要件的特殊性，以及它對於人力資源的高需求性，討論都治策略的人很容易會聚焦在「需要多少給藥關懷員？」「給藥關懷員

的品質如何？」這類問題。若以台灣的醫療環境、就醫文化與前述都治五大要素仔細比對，就會發現除了「目視服藥」之外還存在著諸多問題。舉例如下：如何「提升各醫療院所正確快速診斷及治療結核病的品質」？在私人醫療體系（private sectors）、市場經濟益形重要的今天，如何「建構各醫療院所與公共衛生單位資訊交流互享系統」？如何「在個人化醫療互動模式下架構公權力介入的目視服藥作為」？都治策略應否「自設診療中心」？如自設，該中心應如何「與現有醫療體系互動」？如不自設，都治策略如何「與診療醫院嵌合運作」？形同散處各醫院的診療中心要如何「整合運作」？這些在世界衛生組織「公共衛生與私人醫療體系結合」（public private/public mix, PPM）再三關注的問題，都必須妥善處理，才会有名實相稱的都治策略。

換言之「目視服藥」這個眾所矚目的要件，也存有不少誤會。都治策略並不只是保證每一劑藥物都被病人乖乖服下。設計給藥關懷員的目的在於：

1. 確保送到病人手上的結核藥物（特別指rifampin）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。

所以給藥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」（patient tracking）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；目視服藥的主要目的即已達成。

11.2 台灣直接觀察治療實施現況

11.2.1 對象

經通報為以下的結核病人且有開立抗結核藥物治療者：

1. 痰塗片耐酸菌陽性，或塗片耐酸菌陰性而培養結核桿菌陽性。
2. 無細菌學證據但經醫師診斷及諮詢確診之結核病個案之重開案病人、街友、不合作病人及山地鄉或原住民籍病人。
3. 經確診傳染性結核病個案之接觸者，並經合作醫師評估需進行潛伏結核感染之治療者。
4. 無細菌學證據但經醫師診斷及諮詢確診應服藥之非第2類結核病個案。
5. 對於第一類至第三類對象的病人於治療期間提供全程直接觀察治療，對第四類對象的病人於治療加強期（initial phase）提供直接觀察治療。

11.2.2 內容

11.2.2.1 個案接受都治階段

1. 住院都治：於住院期間即由醫院醫事人員進行親自目視病人服藥。
2. 社區都治：於居家治療期間，由病人所屬管理單位之縣市衛生局督導、協調轄下都治團隊，指派選任適合之都治關懷員進行社區都治。
3. 住院都治與社區都治之轉銜：住院都治者出院前（轉社區都治前）應由病人管理單位或者協調醫院所在地之衛生所儘可指派個案管理人員到院訪視病人至少一次，如可能，則與未來之社區關懷員共同前往，進行病人出院後回到社區執行都治簡介，並與醫院結核病個案管理專員進行病人回到社區之轉銜交接。

11.2.2.2 社區中關懷送藥方式

1. 關懷員送藥到約定地點：可以選擇到家或到特定地點（例如都治站），約定地點以病人方便且意願較高之處所為優先考量原則，但應避免可能讓關懷員有安全顧慮之處所。
2. 病人服用之抗結核藥物應妥適保存於都治站之專用藥物保存防潮櫃，且每位病人均應備有清楚標示之個案姓名、藥物處方、管理人及領藥紀錄等。
3. 強調團隊合作運作，委由縣市衛生局設置辦理，可於醫療院所、衛生所或慢性病防治所執行。

11.2.2.3 關懷員之配置及訓練

1. 原則上每 10 位一般類病人配置乙名都治關懷員；每 5 位特殊類病人（包括山地鄉、離島地區個案以及一般鄉鎮市區之街友、不合作個案、原住民籍等）配置乙名都治關懷員。
2. 由縣市衛生局自行依相關人事規定甄選聘用，除以脾氣好、不易發怒、熱心助人、喜歡與人相處、樂觀、個人品性佳且無不良素行（無民、刑事案件紀錄）為選聘基本條件外，並以醫事或社會福利相關科系畢業者，或曾經擔任結核病個案觀察員工作績優者，或本身曾經罹患結核病完治者，或親友曾罹患結核病在案者，或與病人居住在同一鄉鎮為優先進用條件。聘用後需經至少 16 小時（含）以上之職前訓練，及每年二次、每次至少 6 小時（含）以上之在職訓練。

11.2.3 直接觀察治療最低之執行標準

1. 病人通報後，經「諮詢建議流程」諮詢原治療醫師外之專科醫師，諮詢項目含括抗結核用藥處方、無細菌學證據個案之診斷、及其他醫療問題，爭議個案轉送結核病診療諮詢小組會議諮詢，俾確保都治關懷員所遵醫囑執行之醫令正確性。
2. 與病人溝通後，同意參加都治者，則請病人簽署同意書，授權都治關懷員（或都治站）於病人就診後取得並保管病人之抗結核藥物。遵醫囑執行病

人每週至少執行 5 日(含)以上之直接觀察治療，並評估病人的社經狀況，適時予以提供營養禮卷或食品或到都治站的交通費用表達關懷、陪伴、支持等等，促使病人完成完整治療療程。

3. 病人未服用抗結核藥物或有副作用反應，關懷員必需當日回報衛生所責任護士，以及時啟動進一步相關處理措施。衛生所都治站每週一次病例討論、縣級單位每月一次行政聯繫及困難個案討論並實地訪視抽查 10%都治個案執行狀況，本局各分局實地訪視稽核 3%。

11.2.4 發現診療醫師開立之治療處方與本指引短程標準建議不同時之處置

1. 先與原診療醫師溝通是否有其他特殊原因。
2. 如仍有疑義，則備妥資料，移送結核病診療諮詢小組會議透過專業審議，由資深結核病醫療專家提供諮詢主動協助，期望提供病人較佳的醫療品質。
3. 在防疫政策上，疾管局尊重臨床醫師醫療專業，公共衛生護士是當醫師在診療病人時的手眼腳，以幫助病人得到最好的診療。一方面期望各醫院在院內設置的結核病委員會能發揮自主輔導及教育的責任，另一方面當公共衛生端發現病人臨床醫療狀況不適當，經上述溝通無效時，疾管局即會啟動與健保局及衛生署醫事處等相關單位合作因應，以達到協同醫界幫助病人獲得現階段最佳的醫療照護。

11.2.5 成效

歷經結核病十年減半全民動員第一期計畫，醫界與公衛共同的努力，衛生署疾病管制局2009年7月至2010年3月全國結核病資料庫統計新案的多重抗藥性比率為 1%，再治的多重抗藥性比率為6%，顯示都治策略確實扼止國內抗藥性問題的惡化。

以2007年1月1日至2008年6月30日所有確診之新病人，計算DOT涵蓋天數佔所有服藥天數的百分比，追蹤一年的治療結果，調整了年齡、性別、細菌學，以及加強期治療處方是否符合WHO建議等變項後，發現病人的預後與有效DOT的涵蓋百分比有強烈相關，且有劑量效應。相較於沒有DOT的病人，DOT \leq 60%的策略，避免了80%的不良預後(含治療失敗、病人失落或死亡)，而接受超過60%DOT的病人，則達到98%。

臨床醫師在診療病人時，如果願意建議病人加入社區都治，則可以更加強醫療和公衛之間的團隊合作，同時幫助結核病人獲得高品質的醫療照護。

推薦文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 3rd ed. World Health Organization Document 2003;WHO/CDS/TB/2003.313.
2. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, et al. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries, 5th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2002.
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
4. World Health Organization. Public Private Mix for DOTS: Report of the Second Meeting of the PPM Subgroup for DOTS Expansion;WHO/HTM/TB/2004.338.
5. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), second edition. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.

附錄

International Standard for Tuberculosis Care 2009

Standards for Diagnosis

- Standard 1.** All persons with otherwise unexplained productive cough lasting two-three weeks or more should be evaluated for tuberculosis.
- Standard 2.** All patients (adults, adolescents, and children who are capable of producing sputum) suspected of having pulmonary tuberculosis should have at least two sputum specimens submitted for microscopic examination in a quality-assured laboratory. When possible, at least one early morning specimen should be obtained.
- Standard 3.** For all patients (adults, adolescents, and children) suspected of having extrapulmonary tuberculosis, appropriate specimens from the suspected sites of involvement should be obtained for microscopy, culture, and histopathological examination.
- Standard 4.** All persons with chest radiographic findings suggestive of tuberculosis should have sputum specimens submitted for microbiological examination.
- Standard 5.** The diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis should be based on the following criteria: at least two negative sputum smears (including at least one early morning specimen); chest radiographic findings consistent with tuberculosis; and lack of response to a trial of broadspectrum antimicrobial agents. (Note: Because the fluoroquinolones are active against *M. tuberculosis* complex and, thus, may cause transient improvement in persons with tuberculosis, they should be avoided.) For such patients, sputum cultures should be obtained. In persons who are seriously ill or have known or suspected HIV infection, the diagnostic evaluation should be expedited and if clinical evidence strongly suggests tuberculosis, a course of antituberculosis treatment should be initiated.
- Standard 6.** In all children suspected of having intrathoracic (i.e., pulmonary, pleural, and mediastinal or hilar lymph node) tuberculosis, bacteriological confirmation should be sought through examination of sputum (by expectoration, gas tric washings, or induced sputum) for smear microscopy and culture. the event of negative bacteriological results, a diagnosis of tuberculosis should be based on the presence of abnormalities consistent with tuberculosis on chest radiography, a

history of exposure to an infectious evidence of tuberculosis infection (positive tuberculin skin test or interferon- gamma release assay), and clinical findings suggestive of tuberculosis. For children suspected of having extrapulmonary tuberculosis, appropriate specimens from the suspected sites of involvement should be obtained microscopy and for culture and histopathological examination.

Standards for Treatment

Standard 7. Any practitioner treating a patient for tuberculosis is assuming an important public health responsibility to prevent ongoing transmission of the infection and the development of drug resistance. To fulfill this responsibility the practitioner must not only prescribe an appropriate regimen, but also utilize local public health services and other agencies, when necessary, to assess the adherence of the patient and to address poor adherence when it occurs.

Standard 8. All patients (including those with HIV infection) who have not been treated previously should receive an internationally accepted first-line treatment regimen using drugs of known bioavailability. The initial phase should consist of two months of isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EMB). The continuation phase should consist of isoniazid and rifampicin given for four months. The doses of antituberculosis drugs used should conform to international recommendations. Fixed dose combinations (FDCs) of two (isoniazid and rifampicin), three (isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide) and four (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol) drugs are highly recommended.

Standard 9. To assess and foster adherence, a patient-centered approach to administration of drug treatment, based on the patient's needs and mutual respect between the patient and the provider, should be developed for all patients. Supervision and support should be individualized and should draw on the full range of recommended interventions and available support services, including patient counseling and education. A central element of the patient-centered strategy is the use of measures to assess and promote adherence to the treatment regimen and to address poor adherence when it occurs. These measures should be tailored to the individual patient's circumstances and be mutually acceptable to the patient and the provider. Such measures may include direct observation of medication ingestion (directly observed treatment or DOT) and identification and training of a treatment supporter (for tuberculosis and, if appropriate, for HIV) who is acceptable and accountable to the patient and to

the health system. Appropriate incentives and enablers, including financial support, may also serve to enhance treatment adherence.

Standard 10. Response to therapy in patients with pulmonary tuberculosis should be monitored by follow-up sputum microscopy (two specimens) at the time of completion of the initial phase of treatment (two months). If the sputum smear is positive at completion of the initial phase, sputum smears should be examined again at 3 months and, if positive, culture and drug susceptibility testing should be performed. In patients with extrapulmonary tuberculosis and in children, the response to treatment is best assessed clinically.

Standard 11. An assessment of the likelihood of drug resistance, based on history of prior treatment, exposure to a possible source case having drug-resistant organisms, and the community prevalence of drug resistance, should be obtained for all patients. Drug susceptibility testing should be performed at the start of therapy for all previously treated patients. Patients who remain sputum smear-positive at completion of 3 months of treatment and patients who have failed, defaulted from, or relapsed following one or more courses of treatment should always be assessed for drug resistance. For patients in whom drug resistance is considered to be likely (see Table 8), culture and testing for susceptibility/resistance to at least isoniazid and rifampicin should be performed promptly. Patient counseling and education should begin immediately to minimize the potential for transmission. Infection control measures appropriate to the setting should be applied.

Standard 12. Patients with or highly likely to have tuberculosis caused by drug-resistant (especially MDR/XDR) organisms should be treated with specialized regimens containing second-line antituberculosis drugs. The regimen chosen may be standardized or based on suspected or confirmed drug susceptibility patterns. At least four drugs to which the organisms are known or presumed to be susceptible, including an injectable agent, should be used and treatment should be given for at least 18–24 months beyond culture conversion. Patient-centered measures, including observation of treatment, are required to ensure adherence. Consultation with a provider experienced in treatment of patients with MDR/XDR tuberculosis should be obtained.

Standard 13. A written record of all medications given, bacteriologic response, and adverse reactions should be maintained for all patients.

Standards for Addressing HIV Infection and other Co-morbid Conditions

- Standard 14.** HIV testing and counseling should be recommended to all patients with, or suspected of having, tuberculosis. Testing is of special importance as part of routine management of all patients in areas with a high prevalence of HIV infection in the general population, in patients with symptoms and/or signs of HIV-related conditions, and in patients having a history suggestive of high risk of HIV exposure. Because of the close relationship of tuberculosis and HIV infection, in areas of high HIV prevalence integrated approaches to prevention and treatment of both infections are recommended.
- Standard 15.** All patients with tuberculosis and HIV infection should be evaluated to determine if antiretroviral therapy is indicated during the course of treatment for tuberculosis. Appropriate arrangements for access to antiretroviral drugs should be made for patients who meet indications for treatment. However, initiation of treatment for tuberculosis should not be delayed. Patients with tuberculosis and HIV infection should also receive cotrimoxazole as prophylaxis for other infections.
- Standard 16.** Persons with HIV infection who, after careful evaluation, do not have active tuberculosis should be treated for presumed latent tuberculosis infection with isoniazid for 6-9 months.
- Standard 17.** All providers should conduct a thorough assessment for co-morbid conditions that could affect tuberculosis treatment response or outcome. At the time the treatment plan is developed, the provider should identify additional services that would support an optimal outcome for each patient and incorporate these services into an individualized plan of care. This plan should include assessment of and referrals for treatment of other illnesses with particular attention to those known to affect treatment outcome, for instance care for diabetes mellitus, drug and alcohol treatment programs, tobacco smoking cessation programs, and other psychosocial support services, or to such services as antenatal or well baby care.

Standards for Public Health

- Standard 18.** All providers of care for patients with tuberculosis should ensure that persons who are in close contact with patients who have infectious tuberculosis are evaluated and managed in line with international recommendations. The determination of priorities for contact investigation is based on the likelihood that a contact: 1) has undiagnosed tuberculosis; 2) is at high risk of developing

tuberculosis if infected; 3) is at risk of having severe tuberculosis if the disease develops; and 4) is at high risk of having been infected by the index case. The highest priority contacts for evaluation are:

- Persons with symptoms suggestive of tuberculosis
- Children aged <5 years
- Contacts with known or suspected immunocompromise, particularly HIV infection
- Contacts of patients with MDR/XDR tuberculosis

Other close contacts are a lower priority group.

Standard 19. Children <5 years of age and persons of any age with HIV infection who are close contacts of an infectious index patient and who, after careful evaluation, do not have active tuberculosis, should be treated for presumed latent tuberculosis infection with isoniazid.

Standard 20. Each healthcare facility caring for patients who have, or are suspected of having, infectious tuberculosis should develop and implement an appropriate tuberculosis infection control plan.

Standard 21. All providers must report both new and re-treatment tuberculosis cases and their treatment outcomes to local public health authorities, in conformance with applicable legal requirements and policies.

國家圖書館出版品預行編目資料

結核病診治指引 = Taiwan Guideline on TB Diagnosis
& Treatment / 行政院衛生署疾病管制局編. -- 第四
版. -- 臺北市 : 衛生署疾管局, 2011.03
面 ; 公分. -- (防疫學苑系列; 032)
ISBN 978-986-02-7327-4 (平裝)

1. 結核病

415.2773

100003940

防疫學苑系列 032

結核病診治指引

Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment

編者：行政院衛生署疾病管制局

編輯群：陸坤泰、王振源、王貴鳳、江振源、余明治、李仁智、李秉穎、李品慧、
林錫勳、姜義新、洪健清、索任、詹珮君、蘇維鈞

出版機關：行政院衛生署疾病管制局

地址：臺北市中正區林森南路6號

電話：02-23959825

網址：www.cdc.gov.tw

印製廠：龍讚裝訂股份有限公司

地址：新北市板橋區中山路二段465巷81號

電話：02-29555282

出版年月：2011年03月

版次：第四版

本書同時登載於本局全球資訊網結核主題網站，網址

<http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=5710&ctNode=1540&mp=230>

定價：新台幣200元

展售處

基隆	五南文化	海洋書坊	地址:(202)基隆市北寧路二號	電話:(02) 2463-6590
台北	國家書店	松江門市	地址:(104)台北市松江路209號1樓	電話:(02) 2518-0207
	五南文化	台大店	地址:(100)台北市羅斯福路四段160號	電話:(02) 2368-3380
	五南文化	台大法學店	地址:(100)台北市中正區銅山街1號	電話:(02) 3322-4985
	誠品信義	旗艦店	地址:(110)台北市信義區松高路11號	電話:(02) 8789-3388
台中	五南文化	台中總店	地址:(400)台中市中山路6號	電話:(04) 2226-0330
		逢甲店	地址:(407)台中市河南路二段240號	電話:(04) 2705-5800
雲林	五南文化	環球書坊	地址:(640)雲林縣斗六市鎮南路1221號	電話:(05) 534-8939
高雄	五南文化	高雄店	地址:(800)高雄市中區中山一路290號	電話:(07) 235-1960
屏東	五南文化	屏東店	地址:(900)屏東市中山路42-6號	電話:(08) 732-4020

網路書店：國家網路書店 網址：<http://www.govbooks.com.tw/>

五南文化廣場網路書店 網址：<http://www.wunanbooks.com.tw/wunanbooks/>

誠品網路書店 網址：<http://www.eslite.com/>

博客來網路書店 網址：<http://www.books.com.tw/>

GPN: 1010000498

ISBN: 978-986-02-7327-4 (平裝)

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本局同意或書面授權