

結核病診治指引

第二版

行政院衛生署疾病管制局 編

主 編 陸坤泰

執行秘書 黃瑞明

編輯委員

索 任 劉永慶 李仁智

蘇維鈞 姜義新 李秉穎

江振源 林錫勳 詹珮君

共同著作

台灣家庭醫學醫學會 台灣兒科醫學會 台灣感染症醫學會

台灣胸腔暨重症加護醫學會 台灣內科醫學會 台灣結核病醫學會

行政院衛生署疾病管制局 出版

中華民國九十五年十二月

再版序

為了提昇臨床醫師對結核病的診治水準，本局自九十年開始分區辦理臨床醫師結核病診斷治療訓練；於九十二年邀請結核病診治專家，參考世界公認的標準流程，同時考量台灣現況共同編纂「結核病診治指引」。

經分送各醫院使用後，獲得熱烈的迴響，不但手冊立刻被索取一空，各界並給予我們許多寶貴的意見，因此本局復邀請專家參考世界衛生組織最新出版 International Standards for Tuberculosis Care 和 Treatment of Tuberculosis，以及美國 CDC 和 American Thoracic Society (ATS) 出版的 Treatment of Tuberculosis...等指引詳為修訂，再版印刷，期許醫師在診斷治療結核病時，有標準統一的原則可茲遵循。

本指引再版係委託陸坤泰教授主編，江振源醫師、李仁智主任、李秉穎醫師、林錫勳醫師、姜義新醫師、索任醫師、黃瑞明院長、劉永慶主任、蘇維鈞醫師及本局防疫醫師詹珮君醫師共同主筆，除就原有內容再作補充及更新，另外，新增第八章「兒童結核病診治指引」及第九章「愛滋病毒感染者結核病的診治」，並廣徵內科醫學會、胸腔醫學會、感染醫學會、結核病醫學會、小兒科醫學會及家醫科醫學會等意見後予以印製，全書內容兼顧簡要與完整原則，希望提供醫師們更完善實用的參考指引。各位醫師及醫學會的諸多貢獻，謹此致謝，並請各界先進不吝賜教。

行政院衛生署疾病管制局

郭旭崧

局長

謹識

中華民國九十五年十二月

目錄

目錄	i
表目錄	ii
圖目錄	ii
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.....	18
第五章 結核病的藥物.....	47
第六章 抗結核藥物常見之副作用與藥物交互作用	58
第七章 肺外結核.....	68
第八章 兒童結核病診療指引.....	73
第九章 愛滋病毒感染者結核病的診治.....	79
第十章 結核菌潛伏感染的治療.....	83
第十一章 都治策略與高劑量間歇性療法.....	87
附錄 INTERNATIONAL STANDARDS FOR Tuberculosis Care.	91

表目錄

表 1	各類結核病人的定義及開始用藥的條件.....	43
表 1	各類結核病人的定義及開始用藥的條件（續）.....	44
表 2	各類結核病人的治療建議簡表.....	45
表 2	各類結核病人的治療建議簡表（續）.....	46
表 3	第一線抗結核藥物.....	56
表 4	第二線抗結核藥物.....	57
表 5	過敏反應的處理方法.....	62
表 6	藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程.....	63
表 7	抗結核藥物常見之副作用.....	64
表 8	藥物交互作用.....	65
表 8	藥物交互作用.....	65
表 9	抗反錄病毒藥物與 Rifamycin 類之交互作用.....	82

圖目錄

圖 1	疑似肺結核病患之診斷步驟.....	15
圖 2	抗結核藥物肝毒性處置流程.....	67

第一章 結核病的基礎知識

陸坤泰

壹、病原

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 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。染色時要以填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。

貳、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。

參、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。

一、感染與發病

結核病感染者只有 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（超過參週）；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，痰抹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。

二、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。

三、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。

四、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 phtisis)。
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。

五、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，病變較常局限於肺，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，也是自身健常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常肺組織進展。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。

六、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，以上所述皆只是型態學上的治癒過程，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。

七、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。

肆、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

江振源

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)進行世代分析(Cohort analysis)。

個案定義

- 一、疑似個案：任何有疑似結核症狀之病人，尤其是咳嗽三週以上者。
- 二、結核個案：
 1. 細菌學確診之病人:結核菌培養陽性之病人。
 2. 其他確診之病人:非細菌學確診之病人，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結核病人。

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之一是為了登記與通報。肺結核意指肺之結核，因此，胸腔內之肺門或縱膈腔淋巴結核或單純之結核肋膜積液皆屬肺外結核。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。

結核之嚴重程度(Severity of tuberculosis disease)

細菌量之多寡(Bacillary load)、侵犯之程度(Extent of disease)、及侵犯之部位(Anatomic site)決定結核個案之嚴重程度。侵犯之部位若造成對生命之威脅(如心包膜結核)、或導致嚴重之後遺症者(如脊椎結核)、或兩者皆是者(結核性腦膜炎)，歸類為嚴重之結核個案。嚴重之肺外結核包括：結核性腦膜炎、粟粒性結核、心包膜結核、腹膜結核、兩側或大量結核肋膜積液、脊椎結核、腸結核、生殖泌尿系統結核。較不嚴重之肺外結核包括：淋巴結核、單側之結核肋膜積液、脊椎以外之骨與關節結核、皮膚結核。

細菌學(顯微鏡檢痰塗片檢查結果)

1. 痰塗片陽性肺結核：

- (1) 至少兩次顯微鏡檢痰塗片陽性；或
- (2) 至少一次顯微鏡檢痰塗片陽性、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
- (3) 至少一次顯微鏡檢痰塗片陽性且該檢體結核菌培養陽性。

2. 痰塗片陰性肺結核

定義一：

- (1) 至少三套痰檢體顯微鏡檢痰塗片檢查皆為陰性；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；且
- (4) 醫師決定施予一完整療程之抗結核治療。

定義二：

- (1) 顯微鏡檢痰塗片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。

過去治療史：曾經接受過抗結核藥物治療的病人，抗藥結核之比率大於未接受過治療者，因此正確的處方有賴於正確的過去治療史。

通報

- 一、 細菌學確診之病人及其他確診之病人皆應通報。
- 二、 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。
- 三、 所有接受抗結核藥物治療之結核病人皆應通報。
- 四、 實驗室應通報所有耐酸性染色陽性及結核菌培養陽性之病人。

註解：

1. 醫師診斷為結核潛伏感染(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，已通報者應於通報後三個月內改正。

結核個案通報之類別如下：

- 一、新病人 (New case)：不曾接受過抗結核藥治療或曾接受少於四週抗結核藥

治療之病人。

二、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): 治療五個月後依然痰塗片或培養陽性的病人，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。

三、其他病人(Other): 在監督下接受完整之再治處方治療後依然痰塗片或培養陽性之病人，或使用二線藥物之多重抗藥病人。

A. 多重抗藥病人 (Multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB): 藥敏試驗顯示至少對Isoniazid及Rifampin抗藥。

B. 慢性病人 (Chronic case): 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。

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。

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。

- 一、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。
- 二、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。
- 三、失敗 (Sputum positive, failure): 新病人於治療第五個月依然痰陽性、復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。

四、死亡(Died)：病人於治療過程中因任何死因死亡。

五、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]。

六、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, 3rd ed. World Health Organization Document 2003;WHO/CDS/TB/2003.313:1-108.
2. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries, 5th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2002.
3. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2001;3:213-5.
4. 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.
5. Broekmans J F, Migliori G B, Rieder H L, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. Eur Respir J 2002;19:765-75.

第三章 結核病的診斷

劉永慶

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。另外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（詳見本指引第八章）。

臨床表現

- 一、呼吸道症狀：咳嗽是最常見之呼吸道症狀，特別是三週以上，初期無痰，接著開始有痰，痰檢體是結核病細菌學檢驗之關鍵標本。咳血不常見，通常是由於過去的結核病所引發，咳血並非表示一定是活動性結核病。另外病灶接近肋膜可引起胸痛，呼吸困難不常見，但可見於廣泛的肺結核，肺結核亦可引起呼吸衰竭。理學檢查通常幫助不大，偶可聽到囉音。
- 二、全身性症狀：最常見之全身性症狀為發燒，發生率達 37~80% 不等，且發燒之病人開始接受抗結核藥物治療後，34% 之病人於一週內退燒，64% 於 2 週內退燒，其發燒時間之中位值為 10 天，最短 1 天，最長 109 天。其他症狀包括食慾不振、體重減輕、倦怠、夜間盜汗等，由於非特異性，所以很難詳細來評估。

最常見之血像變化為末梢血液之白血球數增加及貧血，發生率接近 10%，白血球增加為輕度，但偶見類白血病反應（leukemoid reaction），亦可見末梢血液單核球及嗜伊紅白血球增加，貧血常見於散播性結核病，但在某些病人由於結核病直接侵犯骨髓，反而引起貧血及全血球減少。血鈉過低亦見於結核病，比率可達 10%，由於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，像愛滋病、酗酒、慢性腎衰竭、糖尿病、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診斷延誤。

- 三、肺外症狀（見肺外結核章節）

放射線影像變化

除了支氣管內結核外，幾乎所有肺結核，皆有胸部 X-光影像之不正常，所以每位肺結核病人均須作正面胸部 X-光檢查，五歲以下的兒童需加作側面照，以觀察肺門與縱隔腔之淋巴腺病變，孕婦在懷疑有活動性肺結核時，即使在妊娠前期，也應接受胸部 X-光檢查，但胎兒部位應作適當保護，肺外結核也應於初診斷時作胸部 X-光檢查，且必須與過去的胸部 X-光作比較。

進行性初發結核病時，於肺部中葉或下葉有浸潤性變化，且常常合併同側之肺門淋巴病變，當疾病持續進行時即形成空洞。潛伏性結核病之再復發，其病灶通常發生在單側或雙側肺上葉，常見空洞形成，好發部位在右上葉的頂段及後段，左上葉的頂後段，肺下葉的上段。陳舊性病灶表現出結疤性，纖維化病灶合併肺體積縮小變化及鈣化點。當結核病繼續惡化時，細菌可經由支氣管散佈至肺部之其他部份而引起支氣管性肺炎。當肺結核侵襲至血管或淋巴管時，可將結核菌散播至其他器官，在胸部 X-光可見粟粒狀病變。陳舊性非活動性結核常見密集的硬結伴隨鈣化點，小硬結常伴隨不同程度之纖維化及結疤病灶於肺上葉，同時亦可見肋膜變厚。在愛滋病病人，特別是晚期，其胸部 X-光變化常常表現出“非典型”變化，如不見空洞形成，部位在肺下葉，瀰漫性浸潤病變及胸腔內淋巴病變。

胸部 X-光影像之變化有時可用來幫助判斷結核病是否為活動性，但仍存有盲點，一般而言活動性肺結核可見新鮮病灶是不規則及不均勻之斑駁狀肺實質病變、空洞形成、支氣管性肺炎、粟粒狀病變、肋膜積水及與舊片比較而有肺實質病灶之新變化。

實驗室檢查

一、標本之採集、運送、消化去污染

見行政院衛生署疾病管制局編印之“結核菌檢驗手冊”中華民國九十三年三月，再版。

二、鏡檢塗片耐酸性染色

塗片染色鏡檢耐酸性細菌是臨床醫師診斷結核病之第一步，其方法簡單又快速，可提供第一線醫師診斷與治療之有力依據，所有懷疑肺結核病人必須送痰檢體檢驗至少二次，最佳為三次，至少有一次為清晨之痰檢體。塗片染色可檢測到每 mL 標本有 5000 至 10000 隻細菌，相反地只需 10 至 100 隻細菌即可培養出來，因此塗片染色陰性並不能排除結核病。50%至 80%之肺結核病人的痰塗片耐酸性染色為陽性，塗片染色陽性但培養陰性之標本低於 10%，其最大

原因是由於病人有接受抗結核藥物治療，其他原因包括實驗室錯誤、過久之去污染、培養時間過短等。

三、分枝桿菌培養及鑑定

所有懷疑結核病人之檢體除塗片耐酸性染色檢驗外必須作分枝桿菌培養，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，包括 BACTEC 460 及 BACTEC MGIT 960 利用 Middlebrook 7H12 液體培養基可在部分檢體 2 週內即可知道培養是否為陽性。

四、藥物感受性試驗

所有結核病人第一次培養陽性菌株必須作第一線抗結核藥物感受性試驗，為了要確認其接受有效之抗結核藥物治療；另外病人接受治療 4 個月後仍為培養陽性或陰轉後再度培養陽性的結核病人，其菌株亦必須作藥物感受性試驗。

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、感受或抗藥。最好直接通知其主治醫師，一旦報告有抗藥性結核菌，無經驗之第一線醫師儘快將病患轉送至結核病專家或與衛生主管機構聯絡作轉介。

五、核酸增幅檢驗

利用分生技術作為結核菌之快速偵測、分型、抗藥性菌株偵測及測定突變，是不可阻擋之趨勢，但現階段仍無法取代傳統之塗片耐酸性染色及培養，特別是藥物感受性試驗。

利用聚合酶連鎖反應（PCR）偵測臨床標本之結核菌可低至 10 隻細菌，且於幾小時內完成，但臨床若痰塗片為陽性，其敏感度為 80% 至 95%，特異度 90 至 98%，相反地若塗片陰性但培養陽性時，其敏感度為 48%~53%，但特異度仍維持在 95%，因此就現有之資料顯示臨床醫師在決定是否要以 PCR 作診斷時，必須按病人之臨床表現而定，但仍無法取代傳統之培養。

另外以探針（Probe）利用核酸雜交法原理來鑑定結核菌已有商品上市，且可在數小時內完成，其敏感度及特異度接近 100%，但無法直接使用於臨床

標本，只可用於培養分離菌株之鑑定。

近年發現對 rifampin 抗藥性菌株中 95%以上在 rpoB 基因中有突變，且集中於 rpoB 基因中一段 81 或 69 bp 序列中。可利用 PCR 加 DNA 定序，dideoxy fingerprinting (ddF)，line probe assay 及單股多型性分析 (single-strand polymorphism analysis) 的技術來快速篩檢具 rifampin 抗藥性菌株，也可以利用 rifampin 抗藥性作為多重抗藥性結核菌 (MDR-TB) 之標誌，但離臨床使用仍有一段距離。

六、血清學檢驗

無價值，目前不可用於常規之結核病診斷。

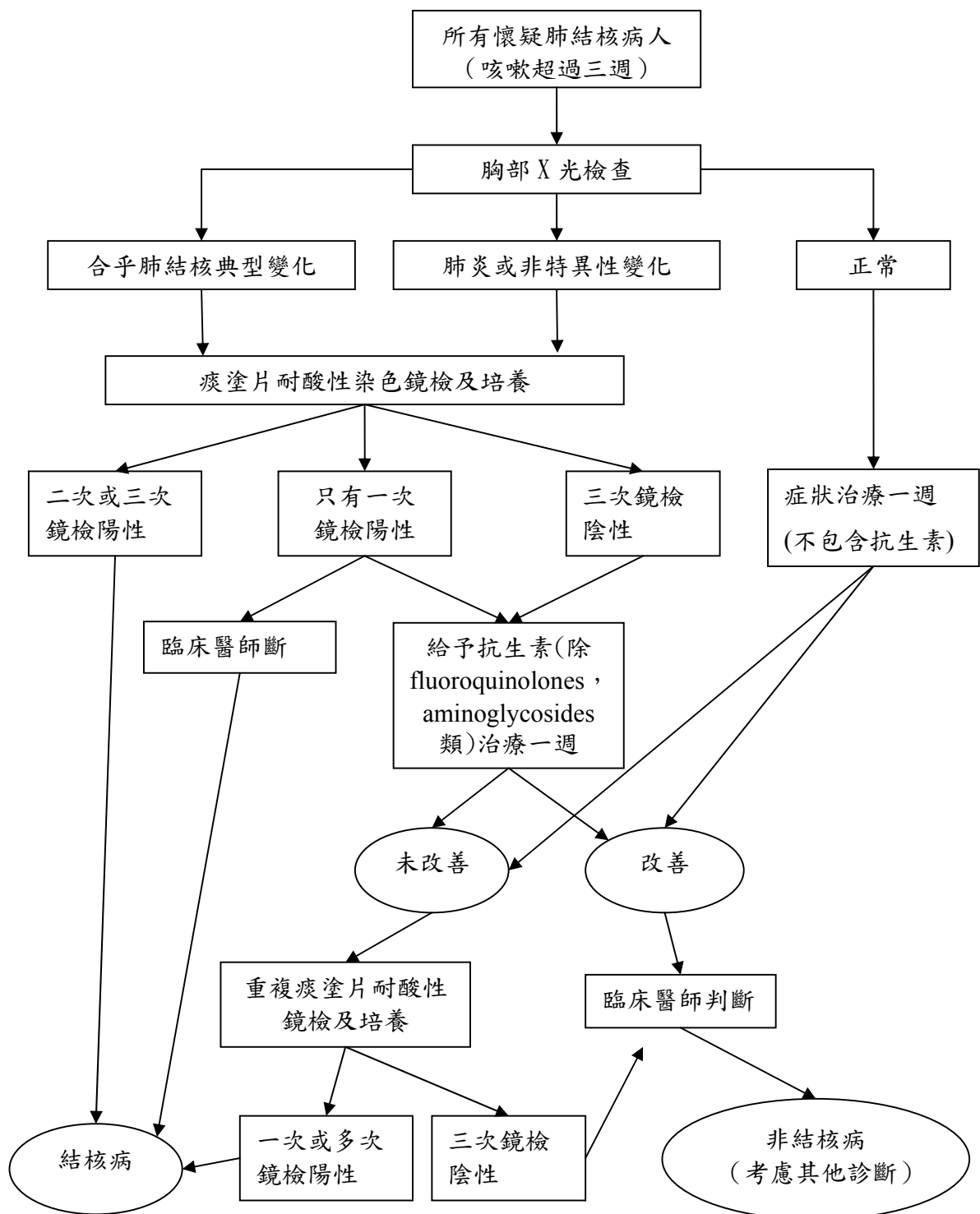


圖 1 疑似肺結核病患之診斷步驟

推薦文獻

1. LA, Brewin AW, Murray JF. The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital. *Am Rev Respir Dis* 1978;108:805-12.
2. Kiblawi SSO, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:20-4.
3. Cameron SJ. Tuberculosis and the blood. *Tubercle* 1974;55:55-72.
4. Carr WPJ, Kyle RA, Bowie EJW. Hematologic changes in tuberculosis. *Am J Med Sci* 1964;248:709-14.
5. Chung DK, Hubbard WW. Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:592-7.
6. Vorken H, Massy SG, Fallat R, et al. Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. *Ann Intern Med* 1970;72:383-7.
7. Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 1991 ; 11 : 509-18.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Diagnostic Imaging during Pregnancy. ACOG Committee opinion no. 158 . Washington, D.C. : ACOG, 1995
9. Grzybowski S, Fishault H, Rowe J, et al. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:605-8.
10. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic apperance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:393-6.
11. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, et al. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:94-104.
12. Yeager HJK Jr., Lacy J, Smith L, et al. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:998-1004.
13. van DeunA. What is the Role of Mycobacterial Culture in Diagnosis and Case Finding ? In: Frieden TR, ed. Toman's Tuberculosis. Case Detection, Treatment and Monitoring, 2nd ed. Geneva: World Health Organization,

2004;35-43.

14. Lipsky GJ, Gates J, Tenover FC, et al. Factors affecting the clinical value for acid-fast bacilli. *Rev Infect Dis* 1984;6:214-22.
15. Dufour G. Mycobacteriology. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993;4:205-13.
16. Ichiyama S, Shimokata K, Takeuchi J, the AMR Group. Comparative study of a biphasic culture system (Roche MB check system) with a conventional egg medium for recovery of mycobacteria. *Tuberc Lung Dis* 1993;74:338-41.
17. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, et al. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983;18:384-8.
18. Shinnick T, Good R. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. *Clin Infect Dis* 1995;21:291-9.
19. American Thoracic Society. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1804-14.
20. Huang TS, Liu YC, Lin HH, et al. Comparison of the ROCHE AMPLICOR MYCOBACTERIUM assay and Digene SHARP Signal System, with in-house PCR and culture for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34:3092-6.
21. Perry S, Catanzaro A. Use of clinical risk assessments in evaluation of nucleic acid amplification tests for HIV/Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:534-40.
22. Liu YC, Huang TS, Huang WK. Line probe assay for rapid detection of mutations in the *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Formos Med Assoc* 1999;98:582-5.
23. Telenti A, Imboden P, Marches F. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-50.

第四章 結核病的治療

姜義新

編纂本章的目的是希望醫師治療結核病人，在選擇的藥物種類、使用的劑量與治療的時程方面能夠使用共同的語言溝通，能夠有標準依循。醫術原本有若干藝術的特質，面對不同的病情，醫師往往會有神來之筆的斟酌損益。但結核病不同於其他傳染病，正確的治療、迅速降低病人的傳染性並避免抗藥性菌株的發生，是結核病防治的重要基石。防疫視同作戰，治療結核病的醫師必須要有齊一的步驟和嚴明的紀律，我們才有可能打贏這場戰役。

為便於查考，本章以提綱方式，扼要敘述各種臨床狀況下，診療醫師在治療時應採行的標準作業程序，並整理成總表二篇附錄於本章最後，以利讀者迅速查索；至於補充說明，則以小字附註於各段提綱之後，讀者可視需要決定是否閱讀。

為閱讀方便，本章結核藥物均使用全名，但在處方組合及治療時程建議的地方，則採縮寫以免過度冗長。各藥物縮寫對照如下：

INH：isoniazid RMP：rifampin EMB：ethambutol PZA：pyrazinamide FQN：fluoroquinolone SM：streptomycin KM：kanamycin AMK：amikacin TBN：prothionamide PAS：para-aminosalicylic acid CS：cycloserine

補充說明：

治療結核病的目的有5：治療結核病人、預防因活動性結核病或結核病後期影響所造成的死亡、預防結核病的復發、減少結核病的散播、預防人為的抗藥性結核菌。

壹、結核病人的分類

建議診療醫師根據本指引第二章結核病個案通報之類別，給予病人不同的治療方式，以達治療標準化的目的。各類病人詳細定義，請參見本指引第二章。

一、新病人（New case）：使用6個月的短程治療處方。

二、再治病人（Retreatment case）：使用8個月的再治處方。

A.復發病人（Relapse case）

B.失落再治病人（Treatment after default）

C.失敗再治病人（Treatment after failure）

三、其他病人 (Other)：

- A. 多重抗藥病人 (Multi-drug resistance case)：使用二線藥物 (Reserve antituberculosis drugs) 治療。
- B. 慢性病人 (Chronic case)：隔離、休養等非藥物治療。

補充說明：

結核病人的正確分類，意謂診療醫師對病情的完全掌握，也是成功治療的第一步。

世界衛生組織針對結核病人的治療方式作若干分類，為求適應台灣地區結核病診療的現況，本指引並未全盤沿用世界衛生組織的原始定義，其不同處略述如下：

1. 復發病人：治癒後病人如再次痰培養陽性，比照塗片陽性的復發病人治療。
2. 失落再治病人：8個月的再治處方並不適用於中斷治療的多重抗藥病人，因此本指引將失落再治病人限指失落的新病人及再治病人，與世界衛生組織原始定義稍有出入，但基本精神相通。
3. 失敗再治病人：美國ATS/CDC/IDSA 2003年結核病治療指引定義治療四個月後痰培養持續陽性的病人為失敗病人，該定義可與世界衛生組織治療五個月後痰塗片陽性的定義共同適用。
4. 其他病人：世界衛生組織將多重抗藥結核病人歸在其他病人類，其中有藥敏試驗為證者，列為多重抗藥病人；無藥敏試驗，但臨床高度懷疑者（即經完整再治處方後仍然失敗者），列為慢性病人。本指引考量台灣地區藥敏試驗資源並不匱乏，且為保護二線藥物，**建議不針對無藥敏試驗但臨床高度懷疑多重抗藥病人（即世界衛生組織定義之慢性病人）開藥治療。亦即所有使用二線藥物之病人必須要有藥敏試驗之多重抗藥證據，另將經二線藥物治療無效、或現有治療方式無法治癒的結核病人（即現行防治體系列為慢性開放性結核病人）列為慢性病人。**
5. 轉入病人：屬行政管理層面，與治療方式無關，本章不為其另外分類。

貳、新病人的治療

一、何時開始治療新病人

臨床診治不曾接受過結核藥物治療或曾接受少於4週結核藥物治療的新病人，如符合以下條件之一，應考慮開立結核藥物：

- A. 兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核的病人。
- B. 痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核的病人。
- C. 組織病理學或組織培養證實之肺外結核病人。
- D. 不具以上條件的病人，應依本指引第三章結核病的診斷內容安排各項檢查、給予廣效性抗生素治療，經蒐集完整臨床資料後，如認為仍須接受結核藥物治療，方可開藥治療。診療醫師應盡可能避免在缺乏臨床證據下，以嘗試性治療 (therapeutic trial) 為由給予結核藥物。

E.極度重症的疑似結核病人，診療醫師可於驗痰結果未明時，先行給予結核藥物治療。

注意事項：

- 1.所謂臨床懷疑肺結核病的病人，係指臨床具符合結核病症狀的病人，此類病人的胸部X光通常會有符合肺結核的表現。有關結核病診斷詳見本指引第三章。
- 2.醫師診治D類結核病人所使用的廣效性抗生素應避免fluoroquinolone及aminoglycoside。
- 3.醫師診治E類結核病人時，仍應盡可能安排驗痰，並密切注意臨床對治療的反應。

補充說明：

診療醫師開立結核藥物時，應極為審慎。即使治療極有把握為結核病的病人，也應竭盡所能尋找細菌學的診斷依據，避免以嘗試性治療為名治療病人。臨床不懷疑結核的病人如意外出現細菌學陽性報告時，應審慎研判，找出其所以陽性的原因（如痰陽性但胸部X光正常的氣管內結核、喉頭等上呼吸道結核）後，再開始用藥。若無法找出其原因，後續檢查又不支持結核病的診斷時，建議密集追蹤病人，不必治療。

International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)標準四：

所有經由胸部X光懷疑罹患結核的病人在治療前都應有痰的細菌學檢查。

二、新病人的藥物選擇、使用劑量與治療時間

A.優先處方：

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

注意事項：

- 1.本指引建議的治療時程均以月為單位，每月以30日計算。所建議的月數均為最低要求，診療醫師應儘量避免更短的治療時程。
- 2.本指引推薦使用固定成分複方藥物：INH + RMP + PZA可以rifater取代；INH + RMP可以rifinah取代。
- 3.新病人處方或再治處方應要求病人所有藥物一次服完。為配合病人作息、耐受性、或直接觀察治療法（Direct Observation Therapy, DOT）目視服藥的方便性可將藥物訂在一天的任何時間服用（飯後或睡前均可），不必刻意強調空腹服藥。病人如因藥物數量過多導致不適，應先改採固定成分複方藥物，或嘗試將不同種類藥物各自分開服用。診療醫師應儘量避免將同一藥物分成一日數次服用（如INH 1# tid這種給藥方式）。
- 4.一般使用劑量（每日）：

- isoniazid：通常給予 300 mg，但如果體重過輕，可依體重調整劑量，大人為 5 mg/kg，孩童為 10-15 mg/kg；
- ethambutol：一般體重病人給予800 mg；
- rifampin：50 kg以上病人給予600 mg，50 kg以下病人給予450 mg；
- rifabutin：劑量為300 mg；
- pyrazinamide：45 kg以下病人給予1000 mg，46-75 kg病人給予1500 mg，76 kg以上病人給予2000 mg；
- rifater：成人每10 kg給1錠，至多給5錠；
- rifinah：成人50 kg以上給rifinah300 2錠，50 kg以下給rifinah150 3錠；
rifinah300如與rifinah150同時開立時，其isoniazid劑量只有250 mg，並不適用於一般體重的病人。

各種結核藥物依體重之詳細建議劑量參見本指引表3。

- 5.藥敏試驗尚未得知結果、或痰細菌學的病人，ethambutol必須全程使用；但治療過程中藥敏試驗如發現isoniazid及rifampin均有效時，應停止使用ethambutol。
- 6.下列結核病人應與isoniazid同時併用pyridoxine（vitamin B6，劑量每日不超過50 mg），除此之外，不建議使用pyridoxine：
糖尿病、腎功能不全、營養不良、癲癇、孕婦、授乳女性、酗酒、HIV感染者及已患末梢神經炎的病人。
- 7.病人如果不是在DOT目視服藥之下治療，不應使用高劑量間歇性療法、也不應開立rifapentine（有關高劑量間歇性療法及rifapentine的詳細內容請參見本指引第十一章）。
- 8.rifabutin比rifampin容易引起嚴重的白血球低下症（Leukopenia，2%），且rifabutin與rifampin常出現交叉抗藥的情形（Cross resistance，約1/3至1/2），通常限用下列2種情形：
 - HIV陽性併用蛋白酶抑制劑或非核苷反錄酶抑制劑治療的結核病人（請參見本指引第九章）
 - 部分非結核分枝桿菌（Non-tuberculous Mycobacteria, NTM）如MAC感染。
 至於一般結核病人，除下列2種情形外，不建議常規使用：
 - 併有rifampin副作用而試用rifabutin時，無此副作用；
 - 或經藥敏試驗證實rifampin抗藥但rifabutin有效。
- 9.肺外結核之治療請查閱本指引第七章，小兒科結核病人之治療請查閱本指引第八章，併有愛滋病之治療方式詳見本指引第九章，各結核藥物的作用機轉及相關內

容詳見本指引第五、六章。

B.其次處方：

INH + RMP + EMB 9個月

注意事項：

1.嚴重痛風病人，或無法忍受pyrazinamide的病人可直接採行本方案。

補充說明：

成功治療結核新病人的原則有3：

- 1.多種有效結核藥物合併使用（至少應合併使用兩種以上有效的殺菌性，Bactericidal藥物）
- 2.治療期間須夠長（如合併使用isonizid、rifampin、pyrazinamide、及ethambutol至少須6 - 9個月）
- 3.病人必須規則服藥。

使用多種有效殺菌藥物治療3個月後，如果治療的不是抗藥性結核病，應有90-95%的痰培養陰轉率，病人亦可見臨床症狀的改善。

選擇結核藥物主要從3個面相來考慮：

- 1.殺菌的能力（bactericidal activity） 藥物可藉由殺死細菌，迅速降低病人的傳染性。結核藥物中isoniazid、rifampin、streptomycin屬於此類，而ethambutol及大多數二線藥物則僅具抑菌（bacteriostatic）效果。
- 2.滅菌的能力（sterilizing activity） 治療藥物的滅菌能力，決定病人治療所需的時間。結核藥物中滅菌能力強者首推rifampin，另外pyrazinamide也對特定族群（巨噬細胞內酸性環境的緩慢生長菌群）有滅菌效果。處方中如含這兩種藥物，可以分別在6（治療加強期合併rifampin及pyrazinamide，再併用isoniazid及ethambutol）、及9（僅用rifampin，再併用isoniazid及ethambutol）個月完成治療。
- 3.預防抗藥性菌株的能力（preventing drug resistance） 結核菌不待人為藥物揀選，光靠自然突變就會產生對結核藥物的抗藥性，其中isoniazid的自然抗藥機率約100萬分之1；rifampin約1億分之1；而二線藥物約1000分之1，因此結核病的治療強調不可以單一藥物治療，必須搭配2種以上有效的藥物組合（二線藥物要4種以上），才能避免篩選出更嚴重的抗藥性菌株。

診療醫師在決定針對新病人用藥治療時，通常尚未取得藥敏試驗報告，因此當地結核菌初發性抗藥（initial resistance）的流行病學數據極具參考價值。近年台灣結核新病人的多重抗藥比率均維持在2%左右。而isoniazid抗藥比率在10-15%的範圍。本章即根據此數據決定用藥建議。

每一個新病人於治療加強期（initial phase，即治療的前2個月），都應接受包括isoniazid、ethambutol、rifampin、pyrazinamide四種結核藥物，此後4個月的治療持續期（治療第3至第6個月，continuation phase）停止pyrazinamide，續用isoniazid、ethambutol、及rifampin。如果病人因痛風或其他無法忍受pyrazinamide的病人，可改採9個月不含pyrazinamide的治療方式，其治療效果與標準6個

月的處方療程相同。

處方中含ethambutol是為了避免產生抗藥，因為台灣的新病人中isoniazid抗藥比率不低，在藥敏試驗結果未明前，如不同時使用ethambutol，在治療持續期可能會發生rifampin單一治療的情形，非常危險。但如果藥敏試驗顯示isoniazid及rifampin同時有效時，ethambutol的使用與否並不影響治療的效果與治療所需的時間，應即停用。

過去曾有醫師習慣在治療加強期使用高劑量ethambutol（25 mg/kg），惟此劑量較可能造成視神經的傷害（劑量15mg/kg，機率小於1%；25 mg/kg，5%；30 mg/kg，18%），建議使用15-20 mg/kg即可。

世界衛生組織另外建議針對痰塗片陰性的肺結核或輕度的肺外結核病人，如果HIV陰性，可在治療加強期不使用ethambutol。在驗痰品質未臻完善，結核病人尚未普遍接受HIV篩檢的前提下，不建議採行此處方。

固定成分複方（Fixed-dose combinations）結核藥物服用簡單，可降低病人自行選擇單一藥物治療的危險，可減少處方給藥錯誤的機率，針對非DOT的病人，應盡可能採用。但台灣現有市場rifater的劑量組合並不理想，體重50 kg的病人在使用5錠的情形下，isoniazid的劑量將高達400 mg，不無過重之嫌；而體重70 kg以上的病人，pyrazinamide劑量只有1250mg，亦嫌不足。

ISTC標準八：

所有初次治療的病人，不論是否合併HIV感染，都必須接受國際標準的第一線治療處方。其治療加強期必須為2個月的isoniazid、rifampin、pyrazinamide、及ethambutol；治療持續期最好是4個月的isoniazid、及rifampin（按：台灣的處方應再加ethambutol）。如果病人在治療持續期無法監督用藥時，為保護rifampin，可考慮採6個月的isoniazid、及ethambutol。但這種8個月處方的失敗率及復發率較高，尤其不適合感染HIV的病人。（按：故本指引並未建議此一處方。但台灣針對未監督用藥的病人普遍使用rifampin，造成繼發性抗藥（acquired resistance）的危險也很大，公衛單位應即設法解決。）使用的結核藥物應經生物可效性（bioavailability）評估，並依國際標準劑量開立。高度建議針對無法監督用藥的病人開立分別含2種（isoniazid、rifampin）、3種（isoniazid、rifampin、pyrazinamide）、及4種（isoniazid、rifampin、pyrazinamide、ethambutol）結核藥物的固定成分複方藥物。

參、復發病人的治療

一、何時開始治療復發病人

曾接受一個完整療程之結核藥物治療並經診療醫師宣告治癒的結核病人，必須符合下列條件之一，方得考慮重新開立結核藥物治療：

A.兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核復發的病人。

B.痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核復發的病人。

C.組織病理學或組織培養證實之肺外結核病人。

注意事項：

- 本指引要求復發肺結核病人應有細菌學之診斷依據，診療醫師如懷疑結核病人復發，在開藥治療前，應盡一切可能查痰或安排相關檢查；不應針對僅胸部X光惡化但痰陰性的結核病人啟用再治處方。

補充說明：

未具細菌學、病理學診斷依據的結核新病人，診療醫師經給予廣效性抗生素治療無效、蒐集完整臨床資料後，如認為仍應接受結核藥物治療，可先行開藥治療。但針對復發的肺結核病人，世界衛生組織的定義更為嚴格，將細菌學的陽性依據列為必要條件。美CDC/ATS/IDSA 2003年治療指引雖然也把臨床症狀、或X光惡化列為復發的條件之一，但仍再三強調細菌學的診斷依據非常重要，因為唯有細菌學診斷依據才能提供藥敏試驗，作為復發病人未來調整用藥的依據。因此本指引將細菌學依據列為判定復發病人的必要條件。

ISTC標準十四：

所有結核病人都應以下列3項指標，評估其為抗藥結核病的風險：

- 1.過去結核病治療史
- 2.抗藥結核病人接觸史
- 3.社區抗藥結核病的盛行率

治療失敗及慢性的結核病人一定要評估其為抗藥結核病的可能性。針對高度懷疑為抗藥結核病的病人，應安排培養及包括isoniazid、ethambutol、及rifampin的藥敏試驗。

二、復發病人的藥物選擇、使用劑量與治療時間

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

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

注意事項：

- streptomycin一般每次注射0.75 gm（依體重之詳細劑量參見本指引表3），每週五次（週一至週五）。streptomycin的總治療劑量不可超過120 gm。診療醫師於開立針劑結核藥物時，應為病人安排方便免費的打針處所。

補充說明：

過去認為結核病人之所以復發，主要是因為體內休眠菌（dormant）再度活化所致。休眠菌較有可能表現病人遭感染時最原始的抗藥型態，因此復發病人的用藥和新病人應無二致。美國CDC/ATS/IDSA 2003年治療指引也建議復發病人的前次治療如係DOT用藥，處方含有rifampin，仍然可以比照新病人治療。但根據統計，台灣復發病人isoniazid抗藥的比率達29.0%，且台灣DOTS計畫尚未廣為推行，因此本章不採美CDC的指引。

每一個再治病人於治療加強期都應接受包括isoniazid、ethambutol、rifampin、pyrazinamide、streptomycin 5種結核藥物。曾經接受過治療的再治病人，其抗藥的機會高於初次治療的新病人，因此結核菌藥敏試驗是必要的。為了保護rifampin，在沒有結核菌藥敏試驗報告前，或無法進行結核菌藥敏試驗時，再治病人應接受5種藥物治療，希望這樣的處方，可降低產生更多抗藥的機會。如果一開始沒有使用5種結核藥物治療再治病人，在等待藥敏試驗報告的過程中（在台灣通常是2-3個月），可能會因為藥物種類不足而產生更多的抗藥。

我們強烈建議不要輕易使用fluoroquinolone類的藥物治療再治病人，應將之保留於治療多重抗藥結核病人。不要因為怕針劑(streptomycin)的麻煩而輕易使用如INH + RMP + EMB + PZA + FQN這樣的處方治療再治病人，如此病人如果是多重抗藥結核病人，其病菌可能在等待抗藥報告的短期間對fluoroquinolone產生抗藥，會使其結核病更難治療，甚至變成無法治療。

標準化的再治處方並不是為了治療多重抗藥結核病，而是要避免產生更多的抗藥。

疾病管制局可協助診療醫師安排各地衛生所或醫院急診處提供結核病人免費施打針劑。

肆、失落再治病人的治療含中斷治療未達2個月或痰細菌學陰性的中斷治療病人

補充說明：

治療失落再治病人的重點在於找出病人不能規則服藥的原因並加以解決。病人如係藥物副作用無法規則服藥，應解決其副作用的問題；或給予適當之症狀處理、或找出導致副作用之藥物摒棄不用；病人如係途遠，無法按規回診取藥，則應另行安排較為方便之診療處所；病人如係經濟因素，工作流動，則應解決其生計問題，使能安心治病。總之失落問題如未經妥善解決，病人雖然此次回診就醫，極可能服藥幾個月後，又再度失落。反覆幾次，更嚴重的抗藥性菌株將不斷產生；給予再好、再安全的處方組合，亦無濟於事。

造成病人無法規則服藥的原因百端，其中除藥物副作用、病人疾病認知不足等問題，診療醫師尚能協助解決，其他原因多非臨床專業所能處理，亦非本章範圍所及。但必須強調的是：面對失落病人，診療醫師如果無法確定造成病人失落的原因已經順利排除、從此可規則服藥接受治療；為保有後代子孫的結核治療權，應先暫緩用藥，將病人轉診至有能力解決其問題的機構。

一、中斷治療病人的藥物選擇、使用劑量與治療時間

中斷治療的新病人或復發結核病人，依其中斷時間，建議處理如下：

A.痰細菌學陰性的中斷治療病人（尚未符合失落再治病人的定義）

解決造成中斷治療的問題、加強驗痰、繼續原處方治療並補足中斷期間。

B.痰細菌學陽性的中斷治療病人

1.中斷時間在2個月以內的病人（尚未符合失落再治病人的定義）

解決造成中斷治療的問題、加強驗痰、繼續原處方治療並補足中斷期間。

2.中斷時間超過2個月的病人（已符合失落再治病人的定義）

臨床診治中斷治療2個月以上而再次痰細菌學陽性的新病人及再治病人，應解決造成中斷治療的問題、加強驗痰，並改用標準8個月再治處方治療。

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

上述中斷治療病人在完成建議治療時程後，再依本章拾、治療的完成與治療完成後的追蹤指引決定是否完成治療。

注意事項：

- 診療醫師在治療失落再治的病人時，應先確認造成病人失落的原因是否已經排除，若未排除而勉強繼續用藥，將造成更嚴重的抗藥性菌株，對公共衛生絕對有害無利。

補充說明：

失落再治病人的抗藥情形比復發病人更高，根據統計，其isoniazid抗藥的比率為35.1%。因此診療醫師治療的新病人或復發病人，如中斷治療時間已達2個月以上，應積極為病人查痰，設法取得最新菌株進行藥敏試驗，注意抗藥的問題。若病人中斷治療的時間未達2個月，或病人痰細菌學陰性，則建議繼續沿用原處方，補足中斷時間。

美國CDC/ATS/IDSA 2003年治療指引，因為缺乏實證數據而未對失落病人的治療方式提出正式建議，僅以紐約市的作法為例提供參考（根據失落再治病人中斷治療的時間、過去用藥的時間、及其細菌學狀態，分別有不同的處方建議）。這類指引的邏輯理路都自成一套，架構完整，但也都過於龐雜，不適合在國家結核病防治計畫（National TB Programme）推行。因此本章仍沿用世界衛生組織對失落再治病人的指引。

伍、失敗再治病人的治療

一、失敗再治病人的判定原則

初次治療的新病人，如符合以下條件之一，列為失敗再治病人：

A.治療4個月後痰結核菌培養陽性；

B.治療5個月後痰耐酸菌塗片陽性；

C.治療前痰細菌學陰性、治療2個月後變成痰細菌學陽性。

注意事項：

- 失敗再治病人的判定以痰細菌學檢查為唯一依據，只有胸部X光惡化但查痰陰性的病人，不列為失敗再治病人。

補充說明：

部分結核病人在剛開始治療時，會發生胸部X光惡化的現象（initial worse in CXR）。這可能是身體逆向反應（paradoxical reaction）的變化，不一定是藥物對細菌無效。因此不建議單以胸部X光的表現判定治療失敗。診療醫師如面對治療後期胸部X光惡化的病人，應盡一切可能驗痰，一方面藉以取得細菌學惡化的證據，另一方面也可以此菌株提供寶貴的藥敏試驗，作為後續治療的指引。在未取得細菌學證據前，不應把病人列為失敗再治病人，輕易啟用再治處方。

診療醫師懷疑病人治療失敗時，一定要先確定其服藥的順服度。如果病人是因不按規服藥，導致持續痰細菌學陽性或細菌學惡化，應優先解決其順服度的問題，而不是輕易另加新藥。

二、失敗再治病人的藥物選擇、使用劑量與治療時間

標準8個月再治處方：

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

注意事項：

- 診療醫師處理失敗再治病人時，須先仔細審度自己醫院的條件（參考本章柒之一、治療多重抗藥與慢性病病人的資源需求），如無足夠能力處理多重抗藥結核病人，應儘早轉介至符合條件的醫療機構。

補充說明：

失敗再治的病人（特別是在DOT下接受初次治療的病人），多重抗藥結核病的可能性極高。依據統計，失敗再治病人中屬isoniazid抗藥達66.7%，此類病人的藥敏試驗非常重要，因此一定要取得菌株。一旦藥敏試驗出爐，半數以上（66.7%）的失敗再治病人會重新歸類為多重抗藥病人，因此診療醫師如認為資源配備不足以處理多重抗藥病人時，應儘早將病人轉介至有能力治療多重抗藥結核病的醫療機構。

針對失敗再治病人給予8個月的再治處方，主要的目的還是為整個族群保護rifampin。如果病人

並非rifampin抗藥，引進streptomycin來保護它；病人如果已經rifampin抗藥、甚或多重抗藥，後來新用的streptomycin雖然可能不保，終究其可替代性較高。另外，失敗再治的病人不一定是多重抗藥，部分對藥物治療反應較慢的病人，或部分因單一isoniazid抗藥而進步較慢的病人，8個月的標準再治處方都可以治好這些病人。

陸、單一結核藥物抗藥的藥物選擇與治療時間^{含已知藥敏試驗的結核藥物副作用}

診療醫師在治療單一藥物抗藥的新病人及再治病人時，有如下可能：

- A.開始治療時已知其細菌為抗藥性菌株；
- B.治療時藥敏情形不明，已開始依本章貳、參、肆及伍之二的處方指引給予藥物，治療途中藥敏試驗報告出爐，才發現為抗藥性菌株。
- C.治療時發生單一藥物副作用，先依本章捌之二建議的處方治療，俟藥敏試驗報告出爐，發現一線藥物均有效，或恰好僅副作用藥物抗藥；此時副作用藥物視同抗藥藥物處理。

補充說明：

即便是治療多重抗藥機率低的新病人，藥敏試驗仍然非常重要。診療醫師一定要為病人驗痰。痰塗片陽性者，務必安排痰培養。第一套培養陽性的菌株，務須安排藥敏試驗。以便作為判斷用藥種類及治療時程的重要依據。

治療此類單一藥物抗藥的新病人及再治病人，在知道藥敏試驗報告時，依其抗藥之藥物種類，治療如下：

一、isoniazid抗藥的病人

EMB + RMP + PZA 6-9個月

注意事項：

- isoniazid抗藥的病人如治療2個月時痰培養陽性，應治療9個月（其他個案治療6個月）。

二、rifampin抗藥的病人

INH + EMB + PZA ± FQN／INH + EMB + FQN合計18個月（其中INH + EMB + PZA ± FQN至少2個月）

注意事項：

- 治療結核病的fluoroquinolone，建議選擇levofloxacin或moxifloxacin。

三、ethambutol抗藥的病人

- 優先處方 INH + RMP + PZA 2個月，再INH + RMP 4個月
- 其次處方 INH + RMP 9個月

四、pyrazinamide抗藥的病人

INH + RMP 9個月

注意事項：

- pyrazinamide的藥敏試驗因品質不易標準化，臨床上較不易取得，解讀其報告也要格外小心。

柒、多重抗藥與慢性病人的治療含2種以上一線藥物抗藥及已知藥敏試驗的結核藥物副作用

一、治療多重抗藥與慢性病人的資源需求

治療多重抗藥及慢性病人應有下列資源到位，診療醫師如資源不足，應儘速將其轉診至適當醫療團隊。

- A.經驗豐富的結核病醫療團隊，含醫師、護理人員，如能搭配其他相關專業人員如社會工作人員、營養師等尤佳。
- B.能提供高品質藥敏試驗、菌種鑑定的結核菌實驗室。該實驗室必須與國家結核菌參考實驗室密切合作，定期接受外部品管（EQA）。
- C.充足且來源穩定的二線藥物。
- D.多重抗藥及慢性病人如有住院需求，應安置於具完善院內感染控制的病房，嚴防抗藥性結核菌株院內散佈的可能性。

世界衛生組織建議：如以良好的居家照護為基礎，在合格的醫療團隊指導下，可由經完整訓練的健康照護工作人員提供多重抗藥與慢性病人全程居家治療，以避免抗藥結核病的院內感染。

補充說明：

治療多重抗藥病人必須使用二線藥物。二線藥物不僅副作用大，治療時間長，會歸入此類的病人又多伴有社會經濟的問題（除非是初發性多重抗藥結核病人）。因此成功的治療此類病人，除醫療專業團隊外，社工與社服的專業人員也不可或缺。

造成多重抗藥病人的原因很多，並不全然可以歸咎於病人，根據美國National Jewish Center 統計，80%（28/35）的多重抗藥病人在治療過程中出現錯誤，平均每個病人發生3.93個。診療醫師處方常見的錯誤如下：

- 1.針對活動性結核病人施行預防治療。

2. 未依標準處方及劑量開立結核藥物。
3. 未注意到病人服藥順服度不佳，或雖知道但未採取行動。
4. 未注意到病人已經罹患抗藥結核病。
5. 在失敗的處方每次新增1種藥物。
6. 過度信賴streptomycin及fluoroquinolone，誤以為已使用2種新藥，卻忽略了streptomycin無法在18-24個月的療程中全程使用，以及streptomycin可能與isoniazid共同出現抗藥的問題。

多重抗藥結核病來自病人的問題如下：

1. 服藥順服度差導致續發性多重抗藥菌株的產生。
2. 因藥物副作用導致不規則服藥。
3. 遭原發性多重抗藥菌株感染。
4. 遭非結核分枝桿菌感染。
5. 因肺生理結構扭曲所導致的生理性抗藥（Physiological resistance）。

二線藥物因為殺菌效果較差，多重抗藥病人的痰陽性期通常較新病人為長。這種持續陽性的病人應否隔離一直是一個兩難的問題。嚴格的隔離要求需要大量的醫療資源支持（National Jewish Center的多重抗藥病人平均住院日數超過7個月），應注意有限的結核病防治資源是否會因此造成排擠現象。此外結核菌在院內散播的危險性遠比社區傳染為高，將傳染性肺結核病人由較低危險度的社區移置高危險度的醫院，不論院方或公衛單位，都應該嚴陣以待，仔細檢視院內感控各項軟硬體設施是否完善。

ISTC標準十五：

抗藥（尤其是多重抗藥）結核病人必須使用含二線藥物的特殊處方，至少應使用4種已知有效或推定有效（按：指經藥敏試驗確定有效，或雖未經藥敏試驗鑑定，但病人從未用過的新藥）的結核藥物，治療至少18個月。必須採行以病人為中心的措施來確保服藥順服度（按：即指DOT）。同時必須照會對治療多重抗藥結核病有經驗的專家協助診治。

二、何時開始多重抗藥病人的治療方式

依定義，藥敏試驗顯示至少對isoniazid及rifampin抗藥的病人為多重抗藥病人，但臨床需要使用二線藥物的病人，並不一定是多重抗藥的病人。下列結核病人應考慮開始採用二線藥物治療：

- A. 藥敏試驗顯示isoniazid/rifampin/ethambutol 3藥物中任2種以上抗藥的病人。
- B. 已知藥敏試驗的結核病人因藥物副作用，致上述3藥物無法使用任2種以上藥物：

- 1.病人藥敏試驗結果為全敏感，或抗藥藥物恰好都是副作用藥物。此時副作用藥物視同抗藥藥物，依本節三指引選擇處方。
2. 病人藥敏試驗之抗藥藥物不全然是副作用藥物。此時副作用藥物加抗藥藥物，依本節三指引選擇處方。

補充說明：

上述病人雖然部分在定義上並不符合多重抗藥的要件，如isoniazid/rifampin加ethambutol抗藥（或副作用），但治療上必須加用二線藥物，才能有效避免產生更嚴重的抗藥性結核菌。

三、多重抗藥病人的藥物選擇、使用劑量與治療時間

A、已有藥敏試驗報告的多重抗藥病人

從有效且結核病人能夠耐受的結核藥物中至少選用4種：

1.isoniazid + rifampin 抗藥的病人

TBN + FQN + PZA + EMB + SM 至少6個月，再TBN + FQN + PZA + EMB 12-18個月

2.isoniazid + rifampin + ethambutol/pyrazinamide/streptomycin 抗藥的病人

TBN + PAS/CS + FQN + KM/AMK，加EMB/PZA中可用者至少6個月，再TBN + PAS/CS + FQN，加EMB/PZA中可用者12-18個月

3.isoniazid + ethambutol 抗藥的病人

RMP + PZA + FQN 9個月

4.rifampin + ethambutol 抗藥的病人

INH + FQN + PZA + SM 6個月，再INH + FQN + PZA繼續治療12個月（合計18個月）

5.pyrazinamide + ethambutol 抗藥的病人

INH + RMP 9個月

6.isoniazid + pyrazinamide 抗藥的病人

RMP + EMB + FQN 9個月

7.rifampin + pyrazinamide 抗藥的病人

INH + EMB + FQN 18個月

注意事項：

- 1.多重抗藥病人大半因未能規則服藥所致，啟用二線藥物治療前應先確定造成病人未能按規治療的原因已經解決，以免產生更多藥物抗藥的結核菌株。
- 2.除非病人可使用rifampin，所選用的二線藥物中，應盡可能包括針劑aminoglycoside。

3.治療新病人時pyrazinamide僅需在治療強化期使用，延長pyrazinamide的使用時間並不會提昇治療效果或進一步縮短治療時間。但在治療多重抗藥病人時，全程使用pyrazinamide則有意義，惟診療醫師應格外注意長期使用pyrazinamide所致的高尿酸血症與肝炎等副作用。

4.二線藥物的一般使用劑量（每日）：

- prothionamide：通常500-750 mg；
- para-aminosalicylic acid：通常8-12 gm；
- streptomycin/kanamycin：通常每次0.75 gm，前三個月每週五次（週一至週五），之後減量至每週三次（週一、三、五），總治療劑量不可超過120 gm；
- fluoroquinolone：孕婦不可使用；兒童及青少年是否可以長期服用fluoroquinolone目前並無定論，但如是用於治療多重抗藥結核病則無爭議。

各二線藥物依體重之詳細建議劑量參見本指引表4。

5.多重抗藥病人的前後藥敏試驗可能會變動，判讀必須非常審慎。診療醫師應定期驗痰，積極追蹤藥敏試驗結果，並根據系列報告，綜合研判最適合病人的治療方式。

6.針對某些特定的多重抗藥病人合併外科手術，可提高治療成功機會。

補充說明：

二線藥物的自然突變抗藥機率遠較一線結核藥物為高，約1000分之1，因此新病人治療中2種以上有效殺菌藥物的原則並不適用於多重抗藥的病人。以1個病人身上帶有1億至10億隻結核菌計算，需3種有效的二線藥物才能勉強應付。因此國際標準指引均建議4種以上有效或推定有效的二線藥物。

診療醫師在治療多重抗藥結核病人時，除應掌握其藥敏試驗結果，審慎推敲（Tailor）出適合的處方之外，更應該深入探究病人治療失敗的原因，一一檢視本章柒之一補充說明所列來自醫師或病人的問題。病人治療失敗的原因探究，是為了要確保病人此次治療能夠不再發生相同的錯誤，好好把握最後一次治好結核病的機會。如果診療醫師無法掌握病人治療失敗的原因，或雖知道原因而無法確知問題已經排除，建議暫緩開立二線藥物，將病人轉至有能力解決其問題的機構及公衛機關。

多重抗藥病人如經評估認為可以合併外科切除手術（從肺小節、肺葉、到全肺切除術均可用於治療多重抗藥結核病），將大幅提昇病人治療成功的機會。一般多重抗藥結核病人治療成功的機率約在50%左右。但回顧文獻，合併手術切除的多重抗藥病人，治療成功率高達86-95%不等，手術死亡率約在5%左右。這種治療成功率的對比，背後當然不無個案選取偏差（Selection bias）的成分。但也告訴我們，只要多方嘗試，多重抗藥結核病的治療並不全然悲觀。

多重抗藥病人考慮合併外科手術的先決條件如下：

- 病灶集中（大部分病灶、空洞集中在局部肺葉）；

- 病人的肺功能要足夠接受切除手術（術後最大呼氣一秒量FEV1大於0.8~1.0公升）；
- 藥敏試驗中有效藥物不能少於4種。

開刀前病人應先接受結核藥物治療3個月，手術後也應繼續服用結核藥物至足夠完治的時間。單靠外科手術不能治癒結核病，它只是提高成功率的輔助方法。

B、無藥敏試驗報告的多重抗藥病人

臨床懷疑多重抗藥但尚無藥敏試驗報告的病人，通常指在監督下經完整再治處方治療後仍然失敗的病人。此類病人建議加強驗痰，俟取得藥敏試驗報告後再依上節指引選用適當的二線藥物。

補充說明：

藥敏試驗報告不明的疑似多重抗藥病人，如非治療不可，建議比照失敗再治病人，先使用標準的8個月再治處方。不應在無藥敏試驗結果的前提下，盲目開立二線結核藥物。

四、慢性病人

慢性病人係指對現有結核治療方式無效的病人：

- A. 對大多數一線二線藥物抗藥（甚至全抗藥），致無法選用足夠的有效藥物的病人。
- B. 並非對大多數一線二線藥物抗藥（甚至全敏感），但仍無法用藥治療的病人，如：
 - 1. 因藥物副作用無法服藥；或
 - 2. 因服藥順服度不佳，無法規則服藥；或
 - 3. 雖規則服藥但無法廓清其結核菌。

發現此類規則服藥但無法廓清其結核菌的病人，可經由以下三點評估，盡可能解決其問題：

- 使用的藥物劑量是否足夠；或
- 藥物的品質（Bioavailability）是否合格；或；
- 病人是否無法有效吸收藥物（Absorption）。

慢性病人的治療，以療養及有效隔離為主。特別是上述A類對大多數結核藥物抗藥的病人，不應任其在社會遊走。但此類病人的隔離也應謹慎從事，注意隔離醫院的感染控制，嚴防此類惡性結核菌株的院內散播。

過去曾建議給予慢性病人高劑量isoniazid（每日600 mg）治療，試圖降低其傳染性，惟支持此療法的客觀數據不多，本指引並不建議使用。

注意事項：

- 接受高劑量isoniazid治療的慢性病人，應合併使用pyridoxine。

補充說明：

過去曾有文獻指出，isoniazid抗藥的結核菌株傳染性較低。因此慢性病人雖然絕大多數已對isoniazid抗藥，但仍持續單獨給予高劑量isoniazid，確保病人體內所有的結核菌一直都是低傳染力的isoniazid抗藥菌株，以降低其傳染性(過去也曾因此一理由習慣針對isoniazid抗藥病人開立每日300mg的isoniazid)。最近有文獻利用基因指紋鑑定，發現抗藥性菌株的確有若干具統計學意義的保護效果。但此一現象能否直接引申為高劑量isoniazid療法，尚需更多客觀證據；故本章不予推薦。

過去曾以「生理性抗藥」解釋雖規則服藥但無法廓清其結核菌的病人，但除非因肺生理結構扭曲而導致結核藥物無法穿透組織，診療醫師不宜輕易以生理性抗藥為由放棄病人。最好能找出比如藥物劑量、品質、與吸收等人為可以改善的因素，儘量解決。

捌、發生結核藥物副作用的藥物選擇與治療時間

一、處理原則

結核病人於接受結核藥物治療中，如發生藥物副作用，診療醫師應先判斷：

A.該副作用是否嚴密觀察即可，不必停藥？如下：

- 1.無症狀、AST/ALT 5倍以內的輕度上昇，或血球輕微減少。
- 2.輕微的皮膚搔癢。
- 3.初用藥時的全身倦怠（flu-like syndrome），可予心理支持，或改睡前服藥。
- 4.血清尿酸濃度在13 mg/dL以下時，請病人多喝水，暫不停藥，也不用降尿酸藥物。

B.該副作用可否症狀治療緩解，不必停藥？

- 1.病人發生腸胃不適症狀，可將藥物改飯後服用，或併用primperan等來緩解（較不建議使用制酸劑）。
- 2.輕度皮膚搔癢，可開立長效抗組織胺劑來緩解。
- 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.使用isoniazid病人的末梢神經麻木，可以pyridoxine緩解。

C.下列副作用應即停止用藥：

- 1.有肝炎症狀、AST/ALT 3倍以上的上昇，或無肝炎症狀、AST/ALT 5倍以上的上昇。

- 2.嚴重之貧血、血小板下降、泛血球寡少症，及急性腎功能受損、紫斑。
- 3.嚴重無法緩解之痛風症狀、或血清尿酸值高於13mg/dL無法改善、或高血清尿酸症併急性腎功能惡化。
- 4.嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發Steven-Johnson syndrome。
- 5.視力模糊。
- 6.其他任何導致病人無法規則服藥的副作用、或不適反應。

病人如發生C類藥物副作用，診療醫師即應測試出造成該副作用之藥物，不再使用，並參考本節二指引治療病人。

注意事項：

- 1.診療醫師在處理因副作用而不能使用結核藥物的病人時，往往尚未取得其藥敏試驗報告，因此所建議的藥物組合與本章陸，因抗藥而不能使用結核藥物的病人並不全然相同。
- 2.醫師治療此類病人時，一旦取得藥敏試驗報告，應將副作用藥物連同抗藥藥物，依本章第陸節、柒節指引調整處方。
- 3.本節請同時參看本指引第六章抗結核藥物常見之副作用與藥物交互作用。

補充說明：

結核藥物副作用無法獲得妥善處理是病人不能按規服藥的主要原因，尤其新病人初次接受結核藥物，診療醫師如對其副作用掉以輕心、或草率處理，往往會使病人對治療失去信心、斷續用藥，導致續發性抗藥性菌株的產生，後果非常嚴重。因此病人抱怨的副作用，無論如何微不足道、對身體無傷；無論多麼千奇百怪、匪夷所思，只要足以影響病人服藥意願，診療醫師即應認真面對。

結核病人於治療中如發生C類藥物副作用時，除非該副作用非常明確是由某一特定結核藥物所致（如視力模糊之於ethambutol、高血清尿酸之於pyrazinamide），可以直接停止該藥。不然建議先停止所有可能造成此副作用之結核藥物，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。

醫師治療此類病人，將導致副作用的藥物種類，依本節二，發生結核藥物副作用的藥物選擇與治療時間指引，先行治療。同時積極查痰，取得藥敏試驗結果，將副作用藥物併同抗藥藥物，依本章第陸、柒節指引調整用藥，使病人處方得以簡化。

二、藥物選擇與治療時間

A、單一藥物導致副作用（尚無藥敏試驗報告）

1.isoniazid 副作用的病人

EMB + RMP + PZA 6-9個月

注意事項：

- isoniazid導致副作用的病人如治療2個月時痰結核菌培養陽性，應治療9個月（其他病人治療6個月）。

2.rifampin副作用的病人

INH + EMB + PZA + SM 6個月，再INH + EMB + PZA 12個月（合計18個月）

補充說明：

本章陸之二所指rifampin單一抗藥，係指只有rifampin抗藥但isoniazid、ethambutol等有效的新病人；但本段則是指對rifampin發生副作用尚無藥敏試驗報告的新病人。此類病人有10-15%的機率為isoniazid抗藥，亦即有10-15%的機率相當於多重抗藥病人。因此建議在治療前6個月先行併用針劑streptomycin。治療中如病人藥敏試驗顯示isoniazid及ethambutol均有效時，可立即停用針劑streptomycin，比照本章陸之二rifampin抗藥的新病人，改18個月INH + EMB + PZA + FQN的治療方式。如藥敏試驗發現為isoniazid或ethambutol抗藥時，則應參考本章柒，比照多重抗藥病人，另加二線藥物治療。如病人痰陰性，無藥敏試驗結果可資參考，則維持本節建議：INH + EMB + PZA治療18個月，前6個月合併streptomycin之療程。

3.ethambutol 副作用的病人

INH + RMP + PZA + SM 6個月

4.pyrazinamide 副作用的病人

INH + EMB + RMP 9個月

B、二種以上藥物導致副作用（尚無藥敏試驗報告）

二種以上結核藥物導致副作用的病人，在藥敏試驗結果未明前，建議暫不用藥。診療醫師應加強驗痰，俟取得藥敏試驗結果後，再依本章第柒節指引，比照多重抗藥病人處理。

- 優先方案：加強驗痰，等藥敏試驗結果，先不用藥。
- 萬不得已方案：二種以上藥物導致副作用的痰細菌學陽性結核病人，如因極度重症等非立即治療不可之原因，建議可先開立下列處方，等藥敏試驗結果出來後，再依本章第柒節指引調整用藥：

1.isoniazid + rifampin 副作用的病人

EMB + PZA + FQN + TBN + PAS/CS + SM

2.isoniazid + rifampin + ethambutol/pyrazinamide/streptomycin 副作用的病

人

FQN + TBN + PAS/CS + KM/AM，加EMB/PZA中可用者

3. isoniazid + ethambutol 副作用的病人

RMP + PZA + FQN + TBN + SM

4. rifampin + ethambutol 副作用的病人

INH + PZA + FQN + TBN + SM

5. ethambutol + pyrazinamide 副作用的病人

INH + RMP + FQN + TBN + SM

6. isoniazid + pyrazinamide 副作用的病人

RMP + EMB + FQN + TBN + SM

7. rifampin + pyrazinamide 副作用的病人

INH + EMB + FQN + TBN + PAS/CS + SM

補充說明：

只有在藥敏試驗結果已知的前提下，本指引才建議使用如fluoroquinolone、prothionamide、para-aminosalicylic acid等二線結核藥物。因此二種以上結核藥物導致副作用的結核病人，除非已有藥敏試驗結果，或即將有藥敏試驗結果（即痰細菌學陽性病人），均不建議使用二線結核藥物。診療醫師如欲積極治療此類病人，應先加強驗痰，取得細菌學依據，並仔細審度自己醫院的條件（參考本章柒之一、治療多重抗藥與慢性病人的資源需求）。如無足夠能力處理多重抗藥結核病人，應儘早轉介至符合條件的醫療機構。

二種以上結核藥物導致副作用的病人，如重症非立即治療不可，且痰細菌學陽性可預期在3-4個月內取得藥敏試驗結果，可依萬不得已方案先行治療。因此本段萬不得已方案並未註明治療時程，希望採此方案治療的病人，都能在3-4個月內，取得藥敏試驗結果，依本章第柒節指引，調整用藥。

玖、結核病人治療中應追蹤事項

一、服藥順服度

診療醫師在診療病人時應特別注意病人服藥順服度的問題：

A. 病人是否依約定期回診

診療醫師應主動為病人預約下次回診時間，提高病人回診動機。未依約回診追蹤的病人應列為不合作服藥的高危險群，並建議與公共衛生單位連絡，及早因應。

B. 隨時拿出藥物樣品，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

格外注意其服藥順服度的問題。

C.詢問病人尿液顏色。

使用rifampin的病人，大多數在服藥初期會有尿液變紅的現象。

為能確實掌握病人服藥順服度，診療醫師應鼓勵病人（尤其是痰塗片陽性病人）接受DOT，觀察用藥，尤其不應以開立慢性病連續處方箋的方式減少病人回診追蹤的頻率。有關DOTS計畫內容請參見本指引第十一章。

補充說明：

未接受DOT的病人，診療醫師僅能靠病人是否定期回診評估其服藥順服度。因此本指引強烈要求診療醫師絕對不可以針對此類病人開立慢性病連續處方箋。未接受DOT的病人，如再給予慢性病連續處方箋，將使不規則用藥病人更不容易被察覺；而且病人一旦發生副作用，也不容易即時處理。

並不是每一個服用rifampin的病人都會尿液變紅，且病人服藥日久，尿液變色的情形會較不明顯，因此利用尿液顏色掌握病人服藥順服度有其限制，不可一體試用。

ISTC標準七

每位治療結核病的醫師除了開立正確的處方之外，還必須負起評估病人服藥順服度（adherence）的公衛使命。當病人不按規服藥時，應有能力辨識，並報告當局，藉此確保整個療程中病人都能規則用藥。

二、驗痰（至少第0、2、5月及完治時）

痰陽性病人最好每月追蹤驗痰直至陰轉為止；病人於完治時，應再安排驗痰，至少應符合世界衛生組織第2、5個月及完治時各2套驗痰的標準。

補充說明：

ISTC標準十

應監控結核病人對治療的反應，尤其針對肺結核病人，至少應以第2個月、第5個月、及完治時各2套的痰塗片複查監控其治療成效。治療第5個月仍然痰塗片陽性的病人應歸類為治療失敗病人，並適度修改處方。肺外結核及兒童結核（通常為痰陰性）則以臨床反應評估其治療成效。X光複查通常不需要，而且容易誤導（按：有關X光複查的建議，請參考本章玖之五）。

三、血液生化檢查（第0、2、4、8週）

使用藥物前（第0週）應安排血液及生化檢查，建議項目如下：CBC、AST/ALT、Bilirubin、Uric Acid、BUN/Cr。使用藥物後的第2、4、8週均應追蹤上項檢查，其他可視病情需要，另外增加檢查。使用Aminoglycoside病人應特別注意追蹤腎功能、聽力、及平衡能力。

四、視力、辨色力檢查（每月）

使用Ethambutol病人，應按月檢查視力及辨色力。

五、胸部X光檢查（新病人及再治病人：第0、1、2月及完治時；多重抗藥病人：每6個月）

所有肺結核新病人及再治病人，建議在治療前（第0個月）及治療中第1、2個月及完治時追蹤胸部X光；至於多重抗藥病人則建議每6個月追蹤胸部X光，作為藥物治療反應的參考。

補充說明：

病人於完成治療時所安排的胸部X光檢查，可作為日後病情追蹤時之比較依據。

ISTC標準十一

所有結核病人的用藥紀錄、系列細菌學檢查結果、及藥物副作用紀錄都必須完整保存。

拾、治療的完成與治療完成後的追蹤

接受治療的結核病人，如藥物種類、劑量正確，病人規則服藥，依本指引建議之時程治療，可在滿足下列條件的前提下，停止用藥：

A.痰塗片陽性肺結核

病人於治療過程中至少一次痰塗片陰性且最後一個月之痰塗片陰性。

B.痰塗片陰性肺結核

治療過程中系列追蹤胸部X光病灶曾經進步、或維持穩定不惡化。

注意事項：

- 1.初始痰塗片陽性病人在治療中應盡可能採痰，避免只以胸部X光決定停藥。
- 2.一般結核病人如依本指引建議之藥物組合、劑量規則治療，可依既定時程停止用藥，不須延長治療。但併有糖尿病、矽肺症、結核瘤（Tuberculoma）開洞未癒合的病人，可考慮延長治療3至6個月。
- 3.完成治療後的結核病人，建議於完治後的第一年每半年追蹤一次，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。

拾壹、其他治療議題

一、症狀的處理

A.發燒

結核病人並不一定發燒，若合併發燒，其程度亦因人而異。期間從幾

天到幾個月都有可能。診療醫師只要診斷確定，無觀察發燒曲線之必要時，可併用退燒藥。

補充說明：

肺結核病人如發生大範圍乾酪樣壞死（Massive caseous necrosis），發燒的可能性較高、發燒的時間較長，而且也比較不易控制。針對這類病人開立acetaminophen等退燒藥物並無太大爭議。

B. 咯血

診療醫師在處理大咯血結核病人時，應先給予心理建設，請病人不要驚慌，臥床休息讓血自然流出氣道。除必要之支持性療法外，止咳是最重要的治療方式，可使用transamin予以症狀處理。

補充說明：

治療中、甚至已治癒的肺結核病人都有可能發生咯血症狀，咯血本身通常不代表治療中的結核病情惡化或已治癒的結核病復發，但診療醫師仍應為咯血病人驗痰，以排除上述可能。

二、腎功能不全的病人（從CCr < 30到透析的病人）

A. 一線結核藥物：

1. 腎功能不全病人使用isoniazid及rifampin不須改變劑量，使用isoniazid的病人應加用pyridoxine。
2. 腎功能不全病人使用ethambutol、pyrazinamide每次仍依正常劑量給藥但每週投與三次即可。
3. 接受血液透析的結核病人，透析當日的結核藥物應於透析後服用。

B. 二線藥物：

1. fluoroquinolone、cycloserine、streptomycin/kanamycin/amikacin比照ethambutol/pyrazinamide調整投藥頻率。
2. prothionamide、para-aminosalicylic acid不經由腎臟代謝，比照isoniazid/rifampin不必調整投藥頻率。
3. 接受血液透析的結核病人，透析當日的二線結核藥物應於透析後服藥。

補充說明：

腎功能不全的病人應否調整其藥物，主要考慮如下：

1. 由腎臟代謝的藥物，應調整其劑量。結核藥物中ethambutol、pyrazinamide、fluoroquinolone、cycloserine、aminoglycoside屬此類藥物。調整劑量的方法有2。降低每次服用劑量、但服用頻率不

變的主張因涉及藥物劑型設計問題，且容易出錯，故一般較不建議。本章採第2種作法：維持單次服用劑量不變，但延長用藥間隔。

- 2.藥物如可經血液透析排除，應於透析完畢後補充。結核藥物除fluoroquinolone外，均可由血液透析排除，因此建議所有結核藥物，透析當日應於透析後投藥。fluoroquinolone雖亦可在透析前給藥，但為使指引簡易明確，仍建議一併在透析後給藥。

三、類固醇的使用時機

在診斷確定，無抗藥之虞的情況下，下列病人應考慮使用類固醇，以避免嚴重後遺症：

- A.結核性腦膜炎
- B.結核性心包膜炎（必須早期使用）
- C.氣管內結核

補充說明：

結核性肋膜炎使用類固醇可以加速肋膜液的吸收及緩解症狀，但不能改善肋膜增厚的程度。

四、女性特別議題

A.生育年齡女性

- 1.儘可能利用病人月經來時安排胸部X光檢查。
- 2.開立rifampin前應先提醒病人若服用避孕藥容易失效，建議改用其他避孕方法或使用高量劑型（50 µg）。

B.孕婦、授乳

- 1.結核病新病人如為孕婦不須人工流產，建議比照一般新病人治療，pyrazinamide雖具爭議性，本指引仍建議使用，如使用isoniazid應同時併用pyridoxine。
- 2.孕婦不得使用aminoglycoside，可能造成胎兒先天耳聾；prothionamide及fluoroquinolone亦應避免。
- 3.孕婦在治療其肺結核中，如診斷已無疑義，應儘量避免安排胸部X光檢查，可以追蹤驗痰及臨床症狀的變化情形掌握治療效果。如非照胸部X光不可，必須對腹部作適當的保護。
- 4.接受結核藥物治療的母親可以授母乳，乳汁中結核藥物濃度不致影響嬰幼兒健康，亦不具治療嬰兒結核病或潛伏結核菌感染（Latent TB infection, LTBI）的療效。

補充說明：

有關孕婦是否可以使用pyrazinamide，美國ATS/CDC/IDSA 2003年結核病治療指引認為仍有爭議，但世界衛生組織的指引已經背書肯定，建議常規使用。因此本指引也建議診療醫師針對孕婦開立pyrazinamide。

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, Trebucq A. 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.

表 1 各類結核病人的定義及開始用藥的條件

病人分類	定義	開始用藥的條件
新病人	1. 不曾接受過結核藥物治療的病人。 2. 曾接受少於4週結核藥物治療的病人。	1. 兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核；或 2. 痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核；或 3. 組織病理學或組織培養證實之肺外結核；或 4. 依本指引第三章診斷指引安排檢查、給予廣效性抗生素治療，經蒐集完整臨床資料後，認為仍須接受結核藥物治療；或 5. 極度重症的疑似結核病人，診療醫師可先行給予結核藥物治療。
復發病人	1. 曾接受一個完整療程之結核藥物治療並經診療醫師宣告治癒而再次痰細菌學陽性的病人。	1. 兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核復發；或 2. 痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核復發；或 3. 組織病理學或組織培養證實之肺外結核。
失落再治病人	1. 中斷治療2個月以上的新病人及再治病人。	1. 中斷治療的時間合計超過2個月；且 2. 病人的痰細菌學陽性。

表 1 各類結核病人的定義及開始用藥的條件（續）

病人分類	定義	開始用藥的條件
失敗再治病人	1. 治療4個月後痰結核菌培養陽性的新病人 2. 治療5個月後痰耐酸菌塗片陽性的新病人 3. 治療前痰細菌學陰性、治療2個月後變成痰細菌學陽性的新病人。	1. 治療4個月後的痰結核菌培養陽性；或 2. 治療5個月後的痰耐酸菌塗片陽性；或 3. 治療前痰細菌學陰性、治療2個月後變成痰細菌學陽性。
多重抗藥病人	1. 藥敏試驗顯示至少對INH及RMP抗藥的病人	1. 藥敏試驗顯示INH/RMP/EMB 3藥物中任2種以上抗藥；或 2. 已知藥敏試驗的結核病人因藥物副作用，致INH/RMP/EMB 3藥物無法使用任2種以上藥物： • 病人藥敏試驗結果為全敏感，或抗藥藥物恰好都是副作用藥物。此時副作用藥物視同抗藥藥物處理。 • 病人藥敏試驗之抗藥藥物不全然是副作用藥物。此時副作用藥物加抗藥藥物一同處理。
慢性病人	1. 在監督下接受完整之二線藥物治療後依然痰陽性的病人。 2. 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病人。 3. 因身體其他狀況不能用藥的病人。	1. 對大多數一線二線藥物抗藥，致無法選用足夠的有效藥物；或 2. 並非對大多數一線二線藥物抗藥，但仍無法用藥治療： • 因藥物副作用無法服藥；或 • 因服藥順服度不佳，無法規則服藥；或 • 雖規則服藥但無法廓清其結核菌。

表 2 各類結核病人的治療建議簡表

病人分類	建議治療方式
新病人	1. 優先：INH + RMP + EMB + PZA 2個月／INH + RMP + EMB 4個月 2. 其次：INH + RMP + EMB 9個月
再治病人 複發、失落、失敗	1. INH+RMP+EMB+PZA+SM 2個月／INH + RMP + EMB +PZA 1個月／INH + RMP +EMB 5個月
藥物抗藥	• 單一藥物抗藥 1. INH不能用：EMB + RMP + PZA 6-9個月（治療2個月時痰培養陽性，治療9個月） 2. RMP不能用：INH + EMB + PZA ± FQN／INH + EMB + FQN 18個月（其中INH + EMB + PZA ± FQN至少2個月） 3. EMB不能用：優先 INH + RMP + PZA 2個月／INH + RMP 4個月 其次 INH + RMP 9個月 4. PZA不能用：INH + RMP 9個月 • 二種以上藥物抗藥 1. INH + RMP不能用：EMB+PZA+FQN+TBN+SM 至少6個月／EMB + PZA + FQN + TBN12-18個月 2. INH + RMP + EMB/PZA/SM不能用：FQN+TBN+ PAS/CS + KM/AM，加EMB/PZA中可用者至少6個月，再FQN + TBN + PAS/CS，加EMB/PZA中可用者12-18個月 3. INH + EMB不能用：RMP + PZA + FQN 9個月 4. RMP + EMB不能用：INH + PZA + FQN + SM 6個月／INH + PZA + FQN 12個月 5. EMB + PZA不能用：INH + RMP 9個月 6. INH + PZA不能用：RMP + EMB + FQN 9個月 7. RMP + PZA不能用：INH + EMB + FQN + SM 6個月／INH + EMB + FQN 12個月

表 2 各類結核病人的治療建議簡表（續）

病人分類	建議治療方式
藥物副作用	• 單一藥物副作用
藥敏試驗結果未知	1. INH 不能用：EMB + RMP + PZA 6-9個月（治療2個月時痰培養陽性，治療9個月） 2. RMP 不能用：INH + EMB + PZA + SM 6個月／INH + EMB + PZA 12個月 3. EMB 不能用：INH + RMP + PZA + SM 6個月 4. PZA 不能用：INH + RMP + EMB 9個月
	• 二種以上藥物副作用
	1. 優先方案： 加強驗痰，等藥敏試驗結果，先不用藥 2. 萬不得已： 先用下列處方，等藥敏試驗結果再調整用藥 限重症且痰陽性病人
	• INH + RMP 不能用：EMB + PZA + FQN + TBN + PAS/CS + SM
	• INH + RMP + EMB/PZA/SM 不能用：FQN + TBN + PAS/CS + KM/AMK，加EMB/PZA中可用者
	• INH + EMB 不能用：RMP + PZA + FQN + TBN + SM
	• RMP + EMB 不能用：INH + PZA + FQN + TBN + SM
	• EMB + PZA 不能用：INH + RMP + FQN + TBN + SM
	• INH + PZA 不能用：RMP + EMB + FQN + TBN + SM
	• RMP + PZA 不能用：INH + EMB + FQN + TBN + PAS/CS + SM

第五章 結核病的藥物

蘇維鈞

目前常用的第一線抗結核用藥包括 isoniazid (INH)、rifampin (RMP)、pyrazinamide (PZA)、ethambutol (EMB)、及 streptomycin (SM)五種。對於新發傳染性病例，即以前從未用過抗結核藥物或抗結核治療少於一個月的病人，最常使用的組合為六個月的短程治療方案，即加強期(Initial phase)使用 INH、RMP、EMB 及 PZA 治療二個月，持續期(Continuation phase)停用 PZA，再治療四個月，治癒率可達 95%。約 10-25% 的病人會有不正常肝功能檢驗值，但大部份不具臨床症狀，可繼續服用藥物，肝功能仍會恢復正常。病人若出現症狀(如厭食、噁心、嘔吐、黃疸)或肝臟血清 transaminase 高於正常之五倍，此時應立即停藥，且暫時或永久以其他藥物替代。其它常見的副作用包括皮膚過敏反應，週邊神經病變，血中尿酸增加，腸胃不適，視神經炎，耳毒性及腎毒性等。結核病是可以被治癒的，即使是開放性肺結核的病人在藥物治療兩週後，大多沒有傳染之虞，但仍需要病人和醫師之間良好密切的配合，才能在盡可能減少副作用的情況下達到最高的治療成效。同時，由於服藥期間長，所以更需要家人與社會的關心和協助。

【常用的結核病藥物】

第一線抗結核藥物 (表 3)

一、isoniazid (INH, H)

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，對快速增殖的結核桿菌特別有效，能殺死細胞內外生長繁殖的結核菌，CNS 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：**通常給予 300 mg，但如果體重過輕，可依體重調整劑量，大人為 5 mg/kg，孩童為 10-15 mg/kg，一次口服。
3. **副作用：**
 - 甲、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。
 - 乙、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 apotryptophanase，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)。

丙、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。

丁、類狼瘡症候群 (lupus-like syndrome); 發生率小於 1%。

戊、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：**同時服用 INH 和 phenytoin 時，兩者的血中濃度都會增高，應監測 phenytoin 的血中濃度以調整其劑量。

二、rifampicin (RMP, R)

1. **藥理作用：**RMP 可抑制結核菌 RNA-polymerase 的活性，具殺菌性，且對吞噬細胞具有良好的穿透力，可殺死細胞內的桿菌。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%。
2. **治療劑量：**成人每日劑量 10 mg/kg，最多 600 mg，最好在早飯前半小時一次口服。
3. **副作用：**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。
4. **藥物交互作用：**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。此外，同時服用 coumadin 類抗凝血劑、口服糖尿病藥、副腎皮質賀爾蒙、毛地黃製劑，RMP 亦會減弱其作用。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。

三、pyrazinamide (PZA, Z)

1. **藥理作用：**PZA 為 nicotinamide 類似物(Analog)，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)，故能減少結核病的復發率，為現代短程化療方案中的主要藥物之一，但對 *Mycobacterium bovis* 及部份非結核分枝桿菌則沒有作用。
2. **治療劑量：**成人每日劑量 1,000 mg (體重≤45kg)，1,500 mg (體重 46~75 kg)，2,000

mg (體重 $\geq$ 76 kg)，1 次口服。

3. **副作用：**肝毒性，發生率約為 2-20%，在高劑量較常發生，與 INH 及 RMP 同時使用會增加肝毒性的機會。PZA 會干擾尿酸代謝而導致高尿酸血症，血清尿酸濃度小於 13 mg/dl 時，通常不需要藥物治療。偶爾合併關節痛，以水楊酸劑 (salicylates) 即可緩解，急性痛風則較為少見。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。

四、ethambutol (EMB, E)

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。可避免結核菌產生抗藥性，為目前抗結核藥物中最常用的抑菌劑。
2. **治療劑量：**成人每日劑量 15-20 mg/kg，一次口服。4 歲以下兒童不易監測視力變化及無法作視覺評估者，宜避免使用。
3. **副作用：**
 - 甲、**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，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。
 - 乙、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。

五、streptomycin (SM, S)

1. **藥理作用：**SM 對細胞外的鹼性病灶中之結核菌具殺菌性，適用於間歇性治療。主要經腎臟排泄。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：**成人每日劑量 15 mg/kg，以肌注方式給藥，兒童每日劑量 20 mg/kg，最多 1 gm。
3. **副作用：**
 - 甲、常見的副作用為耳毒性、暈眩或聽力障礙。
 - 乙、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。

丙、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。

六、固定成分複方製劑

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。

甲、rifater (RFT)：每一錠中含 INH 80 mg、RMP 120 mg、PZA 250 mg。

成人依體重每十公斤服用一錠，每日最多五錠。

乙、rifinah (RFN)：每一錠[RFN300]中含 INH 150 mg、RMP 300 mg；每一錠[RFN150]中含 INH 100 mg、RMP 150 mg。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。

第二線抗結核藥物 (表 4)

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。

一、levofloxacin(LEVO)/moxifloxacin(MXFX)

1. 藥理作用：屬於新 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，治療多重抗藥性結核病時，和 aminoglycoside 為首選的藥物。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。
2. 治療劑量：LEVO 為 500~1000 mg/day。MXFX 為 400 mg/day。
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：不可與制酸劑(antacids)併用。

二、rifabutin (RBT)

1. 藥理作用：RBT 是 rifamycin 的一種衍生物，但 RBT 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 RBT 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 RBT 與 25-deacetyl RBT，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：**每天 5mg/kg 劑量(最高劑量 300 mg)的 RBT，其療效和每天 10 mg/kg 劑量(最高劑量 600 mg)的 RMP 相當。服用抗病毒劑之 HIV 患者，若感染 RMP 或 RBT 敏感型 *M. tuberculosis*，建議使用 RBT 取代 RMP。
3. **副作用：**與 RMP 類似，常見的副作用有皮疹/搔癢、腸胃不適、關節痛、肝毒性、及低白血球症(2%)等。高劑量 RBT 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。此藥不建議兒童及孕婦使用。

三、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。
2. **治療劑量：**成人劑量每日最多 1 gm (15 mg/kg)肌肉或靜脈注射。應與其他二種以上第二線藥物合併使用。
3. **副作用：**
 - 甲、注射部位常有吸收不全或注射處長久有結節、疼痛的反應。
 - 乙、第八對顱神經損害。在使用 KM 或 AMK 時要注意有無頭暈、耳鳴及聽力下降等症狀，有這些症狀出現時應立即停藥。否則引起持久性頭暈而影響正常活動。甚至引起聽力下降而變成不可逆性耳聾。兒童使用 KM 或 AMK 時尤應注意聽力有無改變。
 - 丙、腎臟損害。

四、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：**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。

3. 副作用：

- 甲、胃腸道不良反應，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。
- 乙、約有 20%~30% 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。
- 丙、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、低血糖、低甲狀腺血症和酒精樣精神毒性、體位性低血壓、脫髮、陽萎、甲狀腺腫、黃疸、關節痛等。肝功能不全和糖尿病病人慎用。

五、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：**口服成人 8 gm~12 gm/day，約 4gm/次，每日 3~4 次，飯後服用。兒童劑量 200~300 mg/kg/day。
3. **副作用：**
 - 甲、肝毒性(0.3%)。
 - 乙、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。
 - 丙、偶見結晶尿、蛋白尿。
 - 丁、大劑量可抑制凝血酶原的合成。
 - 戊、偶有過敏性皮膚炎、藥物熱、關節痛等副作用。

六、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，治療併發急性肝炎之結核病人。
2. **治療劑量：**成人劑量 10~15 mg/kg/day，最多 1000 mg/day；口服 500 mg/次，每日 2 次。兒童每次 50mg/kg，每日 2 次。
3. **副作用：**每日服用大於 500 mg 時容易出現副作用。
 - 甲、主要為中樞神經系統毒性(頭昏、嗜睡、記憶力減退、陣發性驚厥、反射亢進、誘發癲癇、意識模糊、精神失常、甚至有自殺行為)，精神病者忌用。
 - 乙、皮疹、發熱、白血球減少等。

丙、胃腸道不適。

推薦文獻

1. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et. al. Anti-tuberculosis medication and the liver : dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8:1384-88.
2. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939-49.
3. 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.
4. Rothfield TG, Bierer WF, Garfield JW. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. *Ann Intern Med* 1978;88:650–2.
5. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and Isoniazid once a week versus rifampicin and Isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002;360:528–34.
6. Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluorquinolone antibiotics: past, present and future. *Drug Saf* 1995;13:343–58.
7. Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus-negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1321–2.
8. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594–8.
9. Berning SE, Peloquin CA. Antimycobacterial Agents: Ethionamide. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere S, White NJ (eds), *Antimicrobial Chemotherapy and Vaccines*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1998;650-4.
10. Kucers A, Bennett NM. *The Use of Antibiotics: a Comprehensive Review with Clinical Emphasis*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1988. p. 585–1436.
11. United States Pharmacopeial Dispensing Information. Drug Information

for the Health Care Professional. Vol. I. Englewood, CO: Micromedex;
1999. p. 69–1419.

表 3 第一線抗結核藥物^a

藥物		給藥方式	劑量 (mg/kg) (最大劑量)			
			每日		每週三次	
			兒童 ^b	成人	兒童	成人
單方藥物	毒性					
isoniazid	肝、神經、皮膚敏感	口服或肌肉注射	10-15 (300 mg)	5 (300 mg)	—	15 (900 mg)
rifampin	肝、血液、腹部症候、皮膚敏感	口服或靜脈注射	10-20 (600 mg)	10 (600 mg)	—	10 (600 mg)
pyrazinamide			1000 mg (≤ 45 kg)		—	50-70 (3 gm)
	肝、高尿酸	口服	1500 mg (46~75 kg)			
			2000 mg (≥ 76 kg)			
ethambutol	視神經炎	口服	15-20	15-20	—	25-30
streptomycin	耳、腎	肌肉或靜脈注射	20-40 (1 gm)	15 (1 gm)	—	25-30 (1.5 gm)
複方藥物						
rifinah-150 (rifampin 150 mg + isoniazid 100 mg)		口服	EMB: 15-20 mg/kg INH: 5 mg/kg			
rifinah-300 (rifampin 300 mg + isoniazid 150 mg)			體重小於 50 kg: 【rifinah-150】3 錠			
rifater (isoniazid 80mg + rifampin 120mg + pyrazinamide 250mg)		口服	體重大於 50 kg: 【rifinah-300】2 錠			
			成人依體重每增加 10 kg，加服 1 錠，每日最多 5 錠。			

a: 根據 2003 年 ATS 指引修正

表 4 第二線抗結核藥物^a

藥物	給藥方式	每日劑量 (最大劑量)	副作用
capreomycin	肌肉或靜脈注射	15-30 mg/kg (1 gm)	聽力、平衡功能損害、腎毒性
kanamycin	肌肉或靜脈注射	15-30 mg/kg (1 gm)	聽力、平衡功能損害、腎毒性
amikacin	肌肉或靜脈注射	15-30 mg/kg (1 gm)	聽力、平衡功能損害、腎毒性、頭暈、藥物濃度不穩定
prothionamide	口服	15-20 mg/kg (1 gm)	胃腸不適、肝毒性、過敏反應、金屬味
para-aminosalicylic acid (PAS)	口服	150 mg/kg (16 gm)	胃腸不適、肝毒性、過敏反應、鈉滯留
cycloserine	口服	15-20 mg/kg (1 gm)	精神異常、抽搐、憂鬱症、頭痛、皮疹、藥物交互作用
levofloxacin	口服	500~1000 mg	胃腸不適、頭暈、過敏反應、頭痛、躁動不安、藥物交互作用
moxifloxacin	口服	400 mg	胃腸不適、頭暈、過敏反應、頭痛、躁動不安、藥物交互作用
rifabutin	口服	5mg/kg(最高劑量 300 mg)	肝、血液、腹部症候、皮膚敏感、眼葡萄膜炎(uveitis)

a: 根據 2003 年 ATS 指引修正

第六章 抗結核藥物常見之副作用與藥物交互作用

蘇維鈞

抗結核藥物之副作用主要分兩大類：(1) 藥物過敏反應：如藥物熱、皮疹、瘙癢、頭痛、發熱、關節痛等，嚴重者可產生過敏性休克；(2) 毒性反應：如 KM、SM 對聽力、前庭功能和腎臟有毒性。INH、RMP、prothionamide、PZA、PAS 對肝臟具有毒性。prothionamide、PAS 可引起胃腸反應。PZA 可引起高尿酸血症、關節痛。EMB 常見視神經損害，如球後視神經炎、視神經中心纖維損害，偶見胃腸道不適、噁心、嘔吐、腹瀉、周邊神經炎（常見為麻木、針刺感、燒灼痛或手足軟弱無力）等。

抗結核藥物之副作用大多數對身體影響不大，是安全的。但也有個別情況可出現比較嚴重之症狀，所以在使用藥物過程中，病人應與醫生密切配合及時反映情況，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。

一、過敏反應 (hypersensitivity)

過敏反應常發生在服藥第一個月內，但有時則在數月後才出現。病人對藥物過敏可能只對單一藥物，有時也會同時對多種藥物過敏。常見的過敏反應有發熱、發疹、及搔癢。較少見的反應有淋巴腺腫大、肝脾腫大、黃疸等。一旦發生這些徵候，若未能即早發現或被忽略、則有可能發生更嚴重的併發症，如腦病變或骨髓抑制作用。其他較罕見的併發症如剝落性皮膚炎(exfoliative dermatitis)，或嚴重的黏膜病變如 Stevens- Johnson syndrome 等藥物的副作用，也與過敏反應有關。

由於許多藥物皆可引發類似的過敏反應，只從臨床症狀很難確定是那一種藥物所造成。唯一的辦法是先停藥，若症狀在二十四小時內消退，應開始進行藥物減敏試驗(desensitization) (表 5)，即從過敏反應機率最少的藥物開始(通常由 INH 與 RMP 開始試驗)，使用小量(試驗量, test dose)給藥，觀察是否會誘發相同的過敏反應，通常發生於用藥後二至三小時，再進一步研判是那一種或幾種藥物引發的過敏反應。為節省時間，減敏療法應每十二小時投藥一次。減敏治療過程較長的時候，最好併用至少二種無副作用的藥物(或二線藥)，以避免導致產生抗藥菌。只有在出現較嚴重的過敏反應時，才可考慮使用類固醇 (如口服 prednisolone 15 mg，每天三次)，使治療得以繼續進行。通常在四至六週內逐漸停用類固醇。

二、肝炎

可能造成肝毒性的第一線抗結核藥物有 INH、RIF、PZA，若處理不當，可危及病人的生命。HBsAg 陽性的病人感染結核病，較易引起藥物性肝炎。絕大多數病例停藥後肝功能可自行恢復。若出現倦怠無力、黃疸，伴隨厭食、噁心、嘔吐、發燒、腹痛、肝腫大、或尿液呈深茶色等臨床表現時，應高度懷疑發生肝毒性。臨床上要區分是藥

物引起的反應，還是其他原因如病毒感染、酒精性肝炎、肝硬化、或結核菌感染之肝炎有時很困難。症狀輕微的病人，只出現短暫肝功能異常的現象，不需要停藥。若發現病人肝功能(ALT, AST)高於正常的五倍(>200 U/L)，或肝功能(ALT, AST)高於正常的三倍且出現胃口變差、黃疸、肝腫大等徵候時，必須立即停藥(圖 2)。治療改為併用 SM、EMB、或 quinolone 等兩種以上抗結核藥物，肝功能恢復後，依 INH→RMP→PZA 順序，再重新進行小量漸進式給藥試驗(表 6)，仍有成功的機會。

三、其他反應 (表 7)

視覺系統—視覺變化(如模糊不清、色盲、失明)、眼睛發黃、眼睛痛；消化系統—噁心嘔吐、食慾減退、胃腸不適、腹痛、黃疸(皮膚眼睛發黃)；神經系統—發燒或寒顫、疲勞、肌肉痛、灼熱、緊繃感、關節痛、昏昏欲睡、頭痛；皮膚—發疹、發癢、蕁麻疹、皮膚或嘴巴腫痛潰爛；其它—尿液顏色變深、呼吸困難、尿液、糞便、唾液等體液呈現橙紅色。副作用輕者可針對症狀給予支持性治療，重者可危及生命的安全，在用藥時，應先告知病人可能發生的併發症，當出現相關症狀時，應及早告知醫師作適當的處置。

處理原則：

1. 噁心嘔吐、胃腸不適：可與食物一起服用，或在睡前給藥。
2. 視覺變化：若是 EMB 相關，立即停用 EMB。
3. 聽力、平衡功能障礙：調整 SM 劑量，若症狀未改善，應考慮停用 SM。
4. 神經系統問題：常見於服用 INH 的病人，尤其是營養不良或酗酒者。肌肉痛、灼熱、緊繃感較常見，精神異常或癲癇發作較少見。可補充 pyridoxine，每天最多 50 mg，但不建議常規使用 pyridoxine (Vitamin B6)。
5. 血液學檢查異常(白血球偏低、溶血性貧血、血小板偏低等)：嚴重者應立即停藥。
6. 高尿酸血症、關節痛：主要與 PZA 有關，給予一般非類固醇止痛藥症狀即可緩解。間歇給藥可減少高尿酸血症，使用 allopurinol 效果差。

【藥物交互作用】

現代化的結核病藥物治療採用多重組合式投藥，因此療程中常須調整藥物的劑量和增多品項，因而增加藥物不良反應與交互作用之機會。近年來由於抗藥菌問題日趨嚴重，使用第二線藥物品及新一代藥物治療結核病日趨普遍，使得抗結核病的藥物交互作用的問題更形複雜，此類交互作用的問題值得醫療人員密切注意。

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 8)。少數二線藥如 cycloserine 與 prothionamide(TBN)併用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，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。

結語

現在治療肺結核病已有了各種特效藥，如衛肺特(rifater)、樂肺寧(rifinah)、伊那(INH)、孟表多(EMB)、立復黴素(RMP)、彼癆滅(PZA)等，可以完全治好肺結核病。治療結核病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，所以病人應該要有恆心，遵照醫護人員的吩咐，按時定量不間斷地服藥，不要以為症狀消失或覺得稍好就停止服藥。臨床醫師必須仔細評估病患過去藥物治療的病史，細菌學檢驗結果，及系列胸部 X 光檢查的變化。根據藥物試驗的結果，選擇最適當的抗結核藥物，教育病患正確的結核病常識，迅速妥善處理藥物的副作用，增進病人服藥的順服度，協助患者接受完整之治療，提升完治率，才能有效控制結核病的傳染。

推薦文獻

1. Toman K. Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy. Question and Answers. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2004; pp. 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, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. 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, Freedman AR, Ormerod LP, Johnson MA, Collins S, Lucas SB. BHIVA Treatment Guidelines for TB/HIV Infection. 2005. pp. 27-9.

表 5 過敏反應的處理方法^{1,2}

日期(天)	試驗藥物與劑量
1	isoniazid 50 mg (half tablet)
2	isoniazid 100 mg (one tablet)
3	isoniazid 300 mg (3 tablets)
4	Day 3 regimen + rifampin 150 mg (half capsnle)
5	Day 3 regimen + rifampin 300 mg (one capsnle)
6	Day 3 regimen + rifampin (full dose)
7	Day 6 regimen + pyrazinamide (half tablet)
8	Day 6 regimen + pyrazinamide (one tablet)
9	Day 6 regimen + pyrazinamide (full dose)
10	Day 9 regimen + ethambutol (half tablet)
11	Day 9 regimen + ethambutol (one tablet)
12	Day 9 regimen + ethambutol (full dose)
13	Full dose of isoniazid + rifampin + pyrazinamide + ethambutol

表 6 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	50 mg/day	
2	INH	100 mg/day	
3~5	INH	300 mg/day (2~3 days)	+
6	+RMP	75 mg/day	
7	+RMP	150 mg/day	
8	+RMP	300 mg/day	
9~11	+RMP	450 mg/day (< 50 kg) (2~3 days) 600 mg/day (≥ 50 kg)	+
12	+PZA	250 mg/day	
13	+PZA	500 mg/day	
14	+PZA	1000 mg/day (≤ 45 kg) 1500 mg/day (46~75 kg) 2000 mg/day (≥ 76 kg)	+

a: ALT, AST, total bilirubin

表 7 抗結核藥物常見之副作用

藥物副作用	臨床表徵	常見	罕見
皮膚症狀	搔癢、皮疹、皮膚潮紅、發燒	RMP, PZA, INH	EMB, RBT
肝炎	胃口變差、噁心、嘔吐、黃疸	INH, RMP, PZA	EMB, RBT
胃腸症狀	胃口變差、噁心、嘔吐、上腹部痛	RMP, PZA, RBT	
週邊神經病變	麻木、針刺感、燒灼痛或手足軟弱無力	INH, EMB	
關節病變	痛風關節炎、SLE 樣病變	PZA, INH	
腎病變	血尿、高尿素血症	RMP, SM, KM, capreomycin	
血液病變	白血球偏低、血小板低	INH, RMP, PZA, EMB, RBT	
視力異常	視力模糊、紅綠色盲	EMB	
聽覺、前庭功能異常	聽力變差、暈眩、耳鳴	SM, KM, capreomycin	

表 8 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	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	某些 benzodiazepines (如 diazepam, triazolam) 的代謝可能受抑制而使藥效增強。	
	carbamazepine phenytoin	INH 抑制併用藥品之代謝，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		
rifampicin (RMP)	food	降低 RMP 之吸收	餐前三十分鐘或餐後二小時給藥
	cyclosporin	增加 RMP 之血中濃度，提高併用藥物在肝臟代謝的速率，降低併用藥物效能。	提高 cyclosporin 劑量或改用其它藥物。
	digitoxin		以 digoxin 代替。
	diazepam glucocorticoid haloperidol midazole imidazole		必要時調高劑量，以防治療失敗。
	cotrimoxazole		注意監測肝功能。
	protease inhibitors (PI) non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTI)		改用 RBN。 監測 PI/NNRTI 血中濃度，必要時調整劑量。
	oral contraceptives		改用其它非要物避孕法取代。

表 8 藥物交互作用（續）

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
	phenytoin quinidine theophylline warfarin	提高併用藥物之肝臟清除率，降低併用藥品之血中濃度。	監測 phenytoin、quinidine 血中濃度必要時調整劑量。
			監測 theophylline 血中濃度，必要時調整劑量依需要增加劑量。
quinolones	theophylline	增加併用藥物之血中濃度 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。

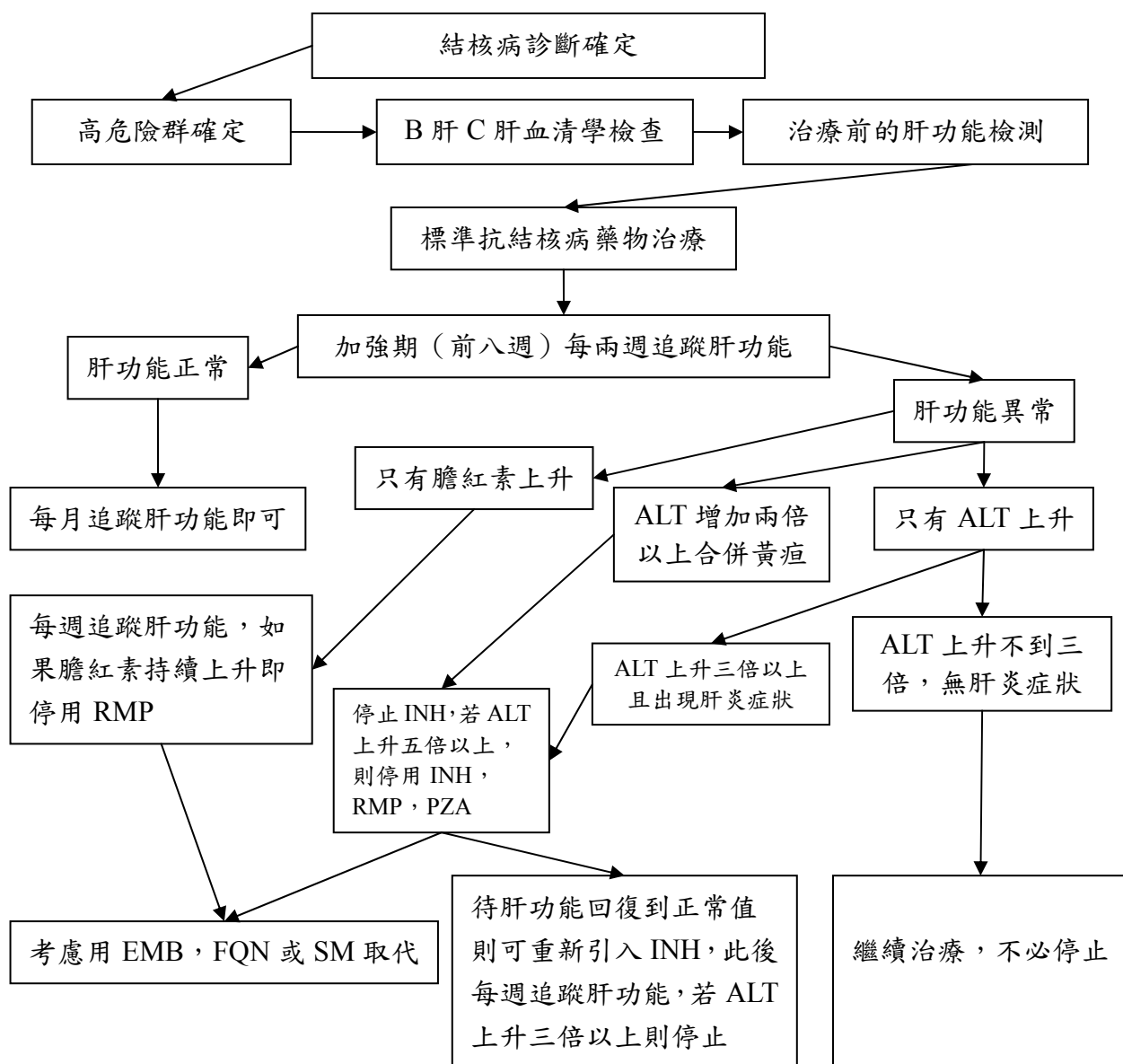


圖 2 抗結核藥物肝毒性處置流程

第七章 肺外結核

李仁智

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。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。不少肺外結核病人會合併肺結核，因此胸部X光檢查及痰耐酸性染色及結核菌培養也是必須的檢查項目。

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。

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。

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。

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，須立刻送尿液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。診斷主要靠尿液的細菌學檢查或是組織的病理切片。

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。

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液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。

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。

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。診斷主要靠心包膜液穿刺或心包膜切片檢查以獲取細菌學或病理學證據。

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（1994年版）建議：結核性腦膜炎，粟粒性結核和骨結核的治療須要採用12個月的治療期間，其他形式的肺外結核可考慮6到9個月的治療。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（1998年版）卻有些微的差異。它們推薦可採用六個月短程治療來治療肺外結核，唯一例外是結核性腦膜炎須延長到12個月。美國胸腔學會2003年的結核病治療指引也修改為結核性腦膜炎採用12個月的治療，其餘的肺外結核可採用6到9月的治療[1]。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[1]。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。

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六個月和九個月治療方式的對照臨床研究。此研究証實六個月的治療方式和九個月的一樣好，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。在最近（1999）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（六個月的HR，前14週再加用ZS），結論是使用六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，總共使用三個月。

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九個月。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。

Dutt 等人在美國阿肯色州採用短程化學治療(9 HR)來治療肺外結核病人。從 1976 到 1984 年共有 350 位病人進入研究。其中 6 位(1.5%)治療失敗，29 位(7.2%)死於結核病，26 位(6.5%)死於其他疾病。29 位死於結核病的病人有 24 位死於剛開始治療的 1 到 19 天，其他 5 位死於治療開始後的 6-12 週。治療後的追蹤(平均 36.1 個月)期間只有兩位病人複發。此為較大規模的應用短程化學藥物治療(9 HR)在全州(阿肯色州)肺外結核病人身上，成效頗為不錯。

推薦文獻

1. 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.
2. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
3. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-74.
4. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536-48.
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: 1418-1422.
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

李秉穎

一、 兒童結核病概說

- A. 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)。
- B. 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。

二、 卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin、BCG)

- A. 預防結核病之效果有限，無法預防潛伏結核感染之再活化，但可有效預防兒童的結核性腦膜炎與散播性結核菌感染。
- B. 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. 一歲以下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：
 - a. 無卡介苗疤痕或疤痕 ≤ 2 mm 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。
 - b. 已有卡介苗疤痕且疤痕 > 2 mm 者不再接種。
- C. 副作用
 - 1. 局部潰瘍與腋下淋巴腺炎：淋巴腺炎超過 1 公分、排膿後仍有傷口、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：發生率極低，均發生於細胞性免疫嚴重低下病患，故應檢驗免疫功能。
- D. 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

三、結核菌素皮膚測驗 (tuberculin skin test)

- A. 一般在結核菌自然感染或注射卡介苗之後 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。
- B. 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。
- C. 判讀時間：注射後 48 - 72 小時。
- D. 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：
 - a. $\geq 5\text{ mm}$ ：人類免疫不全病毒感染、惡性疾病、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)。
 - b. $\geq 10\text{ mm}$ ： > 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。
 - i. 最近接觸具傳染性之結核病患。
 - ii. 有結核病家族史。
 - iii. 糖尿病、慢性腎衰竭、胃部切除、小腸繞道手術等高危險臨床狀況。
 - iv. 生長遲滯、營養不良。
 - v. 胸部 X 光有疑似肺結核感染之變化。
 - vi. 注射藥癮。
 - c. $\geq 15\text{ mm}$ ：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)。

四、兒童結核病之診斷

- A. 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。
- B. 結核菌素皮膚測驗

- C. 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。
- D. 耐酸性染色與培養
 - 1. 儘量取得三天之痰液檢體，進行耐酸性染色與分枝桿菌培養。
 - 2. 若無法獲得痰液檢體，可連續三天於早晨醒來後抽取胃液作相同檢驗。

五、潛伏結核感染之治療 (treatment of latent tuberculosis infection)

- A. 預防性治療目的：降低 ≤ 12 歲兒童初次感染結核菌以後發病的機率。
- B. 預防性治療對象： ≤ 12 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。
- C. 不建議使用每週二次或三次之給藥方法。
- D. 可能接觸之結核菌具 isoniazid 抗藥性時，不建議預防性治療。
- E. 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。
- F. 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。
- G. 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。

六、兒童結核病之治療：

- A. 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。
- B. 優先選用藥物為 isoniazid、rifampin、pyrazinamide，另選用藥為 ethionamide、ethambutol 與 streptomycin，其中 streptomycin 可以用 amikacin 取代。
- C. 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。
- D. 有必要時，可考慮使用 levofloxacin、moxifloxacin 等 fluoroquinolone。
- E. 授乳婦女可使用 isoniazid 等抗結核藥物。
- F. 使用 isoniazid 之兒童，只有在缺乏肉類與奶類等食物時才需要給予 pyridoxine。
- G. 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	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
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，一開始可加入 EMB。

[†]無法耐受 PZA 之副作用時，使用此療程。

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

[#]請參考「結核病的治療」章節。

H. 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、尿液等身體分泌物變橘色、皮疹
pyrazinamide	15-20 mg/kg (2 g)	肝炎、腸胃不適、高尿酸
ethambutol	15-25 mg/kg (2.5 g)	劑量相關之視神經炎、腸胃不適
streptomycin	20-40 mg/kg IM (1 g)	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 g)	腎毒性、耳毒性
prothionamide	15-20 mg/kg bid-tid (1 g)	腸胃不適、肝毒性、過敏
cycloserine	15-20 mg/kg (1 g)	精神異常、性格變化、抽搐、皮疹
para-aminosalicylic acid (PAS)	150 mg/kg bid-qid (16 g)	腸胃不適、過敏、肝毒性

- I. 骨關節結核建議早期開刀移除病灶以促進治療反應。
- J. 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)。
- K. 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。

七、兒童與具傳染性開放性結核病患者親密接觸且無結核發病徵候之處理

- A. 剛出生之新生兒應於完成預防性治療後，再接種卡介苗，並於至少三個月之後檢驗結核菌素測驗。
- B. 小於等於十二歲以下兒童：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：接受預防性治療。
 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，並再度做胸部 X 光等臨床評

估。

C. 大於十二歲以上兒童：接受胸部 X 光等臨床評估。

八、母親或家中接觸者疑似結核病感染，新生兒之隔離建議：

- A. 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。
- B. 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，需連續三次痰液檢驗均呈陰性結果才解除隔離。
- C. 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：無須隔離。

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 (Supl.):S221-47.

第九章 愛滋病毒感染者結核病的診治

林錫勳

前言

愛滋病毒感染者因為免疫力下降，相較於非感染者增加十倍罹患結核病的危險性，也增加將近一百倍由潛伏性結核變成活動性結核的危險性，並造成許多地區結核病的流行。結核病對愛滋病也有負向的影響，有較高的病毒量及較快的疾病病程，是愛滋病感染者常併發及造成死亡的疾病之一。因此結核病的防治與愛滋病的防治有不可分割的關係，尤其愛滋病毒感染者結核病的診斷與治療較為困難，使用藥物要注意藥物間的交互作用及副作用，較容易復發及產生抗藥性。

臨床表現及診斷

愛滋病患者有較高比例造成肺外結核，包括：肋膜積液、淋巴結病變、心包膜炎、粟粒性結核、腦膜炎、散播性結核、結核菌血症等。肺結核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。愛滋病患者相較於非感染者較少咳嗽及咳血，較常見體重減輕及發燒。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，所以所有臨床上懷疑的病人都應該做三次痰塗片檢查。在晚期的病人，痰的耐酸性染色常為陰性，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。結核菌素皮膚試驗(TST, PPD)在愛滋病患者則因免疫力下降容易出現假陰性，在台灣因普遍接種卡介苗增加判讀的困擾。全血干擾素試驗(QuantiFERON-TB, QFT)已經證實對於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性結核感染的診斷價值還需進一步的研究。結核菌培養是診斷的標準依據，又可以提供藥物敏感試驗數據，但是通常需要數週的時間。在愛滋病患者，臨床醫師必須隨時謹慎的將結核病與其他伺機性感染做鑑別診斷。

治療

對於愛滋病毒感染者結核病的治療藥物與時間，原則上與非感染者相同，最好能配合都治計畫，如果同時服用抗反錄病毒藥物，要注意與 rifamycin 類藥物間的交互作用、藥物肝臟毒性、及免疫重建症候群(immune reconstitution syndrome)或逆向反應(paradoxical reaction)。rifampin 可以刺激肝臟 cytochrome P450 酵素的活性，因此會降低蛋白酶抑制劑及非核苷反錄酶抑制劑的血中濃度，而蛋白酶抑制劑及非核苷反錄酶抑制劑也會加強或抑制相同的酵素系統，造成 rifampin 血中濃度的改變。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，因此對於使用蛋白酶抑制劑或非核苷反錄酶抑

制劑為抗病毒組合者，除了 efavirenz 外，rifampin 應該避免使用。rifabutin 是 cytochrome P450 酵素活性較輕的誘發者，若適當的調整劑量，則可以與若干抗病毒藥物同時使用。目前疾病管制局備有 rifabutin，免費提供有需要的愛滋病毒感染者申請使用。根據藥物動力學的研究(表 9)，建議如下：

1. 使用 rifampin，efavirenz 在 50 公斤以下者維持 600 mg QD，在 50 公斤以上者 800 mg QD。
2. 使用 rifabutin 300 mg QD，nevirapine 劑量維持不變。
3. 增加 rifabutin 劑量為 450-600 mg QD，efavirenz 維持 600 mg QD。
4. 減少 rifabutin 劑量為 150 mg QOD 或 150 mg 3x/wk，同時使用 atazanavir、lopinavir/ritonavir (kaletra)、ritonavir、indinavir/ritonavir、saquinavir/ritonavir。
5. 減少 rifabutin 劑量為 150 mg QD 或 300 mg 3x/wk，同時使用 nelfinavir(劑量增加為 1250 mg BID)、indinavir(劑量增加為 1000 mg Q8H)。

在同時治療的病人，因為抗反錄病毒藥物使免疫力回升，偶而會發生免疫重建症候群，包括發燒、新的淋巴結病變、肺部浸潤惡化、肋膜積液擴大等。如果症狀不嚴重，建議繼續兩者藥物治療合併使用非類固醇抗發炎藥物。偶而嚴重的病例，可以使用類固醇一至兩週(prednisolone 1 mg/kg)。核苷反錄酶抑制劑不需要調整劑量，不過 isoniazid 可能會增加 didanosine、zalcitabine、stavudine 週邊神經炎的副作用。

為了避免藥物的交互作用及免疫重建症候群，假如沒有立即的生命危險，通常建議以先治療結核病為優先。至於要延遲多久才開始抗病毒治療，迄今並無定論，但很多專家建議 4-8 週。在某些有生命危險的病人如 CD4 淋巴細胞小於 50 顆者，或者病人已經開始抗病毒治療者，可以根據上述的建議謹慎的調整用藥組合同時治療。

潛伏性結核感染的治療

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結核病防治是很重要的一環。因此所有新診斷的愛滋病毒感染者都應該儘早確定是否有潛伏性結核感染，目前建議的方法是結核菌素皮膚試驗，硬節大於等於 5 mm 則視為陽性，建議接受預防性治療。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：

1. isoniazid 每天每公斤 5 mg，最多 300 mg，治療九個月。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。

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，對於活動性及潛伏性的結核感染都應該積極有效的治療，最好能配合都治計畫 (DOTs)。對於同時合併

抗反錄病毒治療的患者，要注意藥物間的交互作用及副作用。發展快速而正確的診斷方法，有效而簡單的治療藥物組合，推動整個公共衛生防治體系，則是努力的目標。

推薦文獻

1. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.
2. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*,2003;52(RR11):1-42.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: update guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR*, 2004;53(2):37.
5. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 4, 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
6. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al. BHIVA Treatment Guidelines for TB/HIV Infection. 2005.27-29.

表 9 抗反錄病毒藥物與 Rifamycin 類之交互作用

	rifampin (RMP)	rifabutin (RBT)
non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTI)		
delavirdine (DLV)	● DLV ↓ 96%.	● DLV ↓ 80%. rifabutin ↑ 100%
efavirenz (EFV)	■ EFV ↓ 25%	■ rifabutin ↓ 35-38%.
nevirapine (NVP)	● NVP ↓ 20-58%.	■ NVP ↓ 16%. rifabutin AUC ↑ 12%
protease inhibitors (PI)		
atazanavir (ATV)	● Should not be coadministered.	■ rifabutin AUC ↑ 2.5-fold
indinavir (IDV)	● IDV (unboosted) ↓ 89%; IDV (boosted) ↓ 87%.	● IDV ↓ AUC 32%. rifabutin ↑ 204%.
lopinavir/ritonavir (LPV/r)	● LPV AUC ↓ 75%.	■ rifabutin AUC ↑ 3-fold.
nelfinavir (NFV)	● NFV ↓ 82%.	■ NFV ↓ 32% if 750 mg Q8H dose given; no change if 1250 mg Q12H dose used. rifabutin ↑ 2X.
ritonavir (RTV)	● RTV ↓ 35%.	■ rifabutin ↑ 4X.
saquinavir (SQV)	● SQV ↓ 70% of fortovase (SG) and 80% of invirase (HG).	■ SQV ↓ 40%. contraindicated unless SQV/RTV.
tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	● No data.	● rifabutin AUC ↑ 2.9-fold.

■：可以調整使用

●：不建議合併使用

第十章 結核菌潛伏感染的治療

索引

摘要

1. 結核菌潛伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 的治療，是結核病防治中重要的策略之一。
2. 結核菌素皮膚測驗 (TST, tuberculin skin test) 是用來檢查 LTBI 的主要工具。
3. 選擇性族群的 TST 可減少不必要的預防性治療。
4. 以 TST 反應大小來判定 LTBI 時，須考量卡介苗影響、受試者的免疫情形和發病風險。
5. isoniazid (INH) 最常用來治療 LTBI，因為 INH 有效、安全而且較為經濟。

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。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，其次才是 LTBI 的治療。在結核病發生率如美國一樣低的地方，LTBI 的治療是進一步根除結核病的重要策略。台灣是結核病中高負擔國家，病人發現和治療結果仍未達理想，此時，選擇性的 LTBI 的治療可作為輔助策略。

LTBI 的診斷

結核菌素皮膚測驗 (TST)

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。台灣廣泛採用的 PPD 為丹麥製 PPD RT23 with Tween 80，劑量 2 tuberculin unit (TU)/0.1 ml，Mantoux test，72 小時後判讀反應硬結。

TST 反應大小難以可靠地分辨是緣於結核菌感染還是卡介苗接種，但反應 20 mm 以上者，絕少是卡介苗接種的影響。

LTBI 的治療

● 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 5-10% 機會發病，其中約有一半是在初感染後 5 年內發病，另一半則在受到感染 5 年後才發病；即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。HIV 陽性者受到結核菌感染後，發病機會大增。在受到感染後到發病前的這一段期

間，(即結核菌潛伏感染, latent tuberculosis infection, LTBI)，體內潛伏存活的結核菌數量並不多，此時若投予預防性治療，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%。

- 治療藥物及治療期間

- isoniazid 9 個月

十九個大規模 INH 預防性治療的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，採用 INH 每日劑量 5 mg/kg 治療 1 年，預防效果 25%至 92%不等；治療順服度較好的，預防效果達 90%。

阿拉斯加的研究發現 INH 預防性治療 6-12 個月可達最好的效果，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 預防性治療的預防效果可維持到 19 年以上。

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，對 PPD RT23 1TU 反應硬結 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。

- INH 的安全性

美國在 1971-2 年間對約 14,000 位接受 INH 預防性治療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，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。美國有超過 150 人因接受 INH 預防性治療導致肝炎而死亡。

以 INH 治療 LTBI 時，仍須留意肝炎的副作用，特別是 35 歲以上的人。

- 短程與合併藥物預防性治療

對結核菌素反應陽性的矽肺症的預防性治療，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，副作用雖多，預防效果約 56%。

其他關於短程與合併藥物預防性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。

LTBI 治療的其他考量

- 治療順服度

美國 1971-2 年間約 14,000 位接受 INH 預防性治療的個案中，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全美 1990 年接受預防性治療者只有 63% 依醫囑完成治療。對無家可歸的個案採每週 2 次的監督（supervised）預防性治療，只有 49% 完成治療。

- 結核再感染（exogenous reinfection）

預防性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 TST 已是陽性者，無法再用 TST 偵測是否再感染，也無從再一次作預防性治療。因之在結核再感染率高的地方，預防性治療的預防效果將受到影響。

近年來分子生物科技發達，在舊金山、紐約、巴帝摩的觀察，約有 40% 的結核病患係由於新近感染（recent infection），60% 是來自早期感染後潛存在體內的結核菌（endogenous reactivation）。

- 須排除活動性結核病

預防性治療之前必須先作症狀、理學檢查、胸部 X 光等及其他必要的評估，小心排除活動性結核病。若病人罹患活動性結核病，只給預防性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）。

- 成本效益

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

- 在國家結核病計畫中的定位

預防性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。結核病防治進入根除階段時，預防性治療相對重要；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，預防性治療相對不重要。資源有限時，預防性治療的優先順序，宜針對感染後發病機會高者、順服度高者、藥物成本低及安全性高等方向考量。

依以上考量，本指引建議對以下選擇性族群的 LTBI 給予 INH 9 個月的治療：

- 甲. 新近感染（接觸者）

- i. 12 歲以下
- ii. 醫護人員（health care workers）

- 乙. 高發病風險

- i. HIV/AIDS
- ii. 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。

結論

1. 治療方式：INH 每日 1 次口服，劑量請參照表 3 第一線抗結核藥物，治療 9 個月。
2. 治療對象：

甲、12 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。TST 反應（PPD RT23+Tween 80 2 TU/0.1mL Mantoux test 72 小時後判讀反應硬結）無 BCG 疤者 $\geq 10\text{mm}$ ；有 BCG 疤者 $\geq 15\text{mm}$ 。且無臨床結核病證據。[請參照第八章兒童結核病診療指引]

乙、醫護人員新近感染，TST 反應陽轉（由過去的 $< 15\text{mm}$ 轉變成 $\geq 15\text{mm}$ ；或 TST 反應 2 年內增加 10 mm 以上），且無臨床結核病證據。

丙、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 $\geq 5\text{mm}$ ，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.Hong Kong Dept of Health. Tuberculosis Manual, 2006.
- 4.CDC, USPHS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49:RR-6.
- 5.Ferebee HS. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis, a general review. Adv Tuberc Res 1970; 17:28-106.
- 6.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.
- 7.Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contacts investigations of infectious tuberculosis patient. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2033-38.
- 8.Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with Isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. JAMA 1986; 255:1579-83.

第十一章 都治策略與高劑量間歇性療法

姜義新

International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)標準九：

為促進並掌握病人服藥的順服度（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順服度，並隨時監控該順服度，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）。

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；必須動員公共衛生體系，作好個案管理工作，才能確保病人規則服藥，完成治療。

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，結核菌的初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以及花蓮慈濟醫院的統計資料（分別代表北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43.6%及45.2%，而初發性多重抗藥性比率均為2.1%。這種初發性抗藥普遍不高的情形，雖然讓我們很有信心：現階段的結核病防治工作仍然有極大的改善可能。但同時也是一項警訊：如果結核病防治工作的績效再不努力提昇，數十年後，初發性抗藥性菌株的比率勢將步上續發性抗藥的後塵，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涵五大要素:

- 一、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。
- 二、良好品質的診斷: 利用被動發現, 配合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。
- 三、良好品質的結核藥物, 包括無間斷的結核藥物提供。
- 四、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。
- 五、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17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; 而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, 但如不是, 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。病人的診斷治療在哪裏, 都治機制就應該架在哪裏, 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, 所需的成本恐亦不低。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「齊一各醫療院所診斷、治療結核病的標準, 並提昇其品質」? 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)再三致意的問題，都必須妥善處理，才会有名實相稱的都治策略。

即就「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：

- 一、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；
- 二、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；
- 三、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：

- 一、合作的病人都經確認服藥；
- 二、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；
- 三、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。

高劑量間歇性療法

醫學很早就發現，適度加大每次施予抗生素的劑量，可因較高的血清尖峰藥物濃度（peak serum level），延長抗生素的作用時間（post-antibiotics effect），達到低用藥頻率、低總用藥量的目的。在實施結核病都治策略時，如能採用高劑量間歇性治療法，可藉由降低用藥頻率的方式，減少給藥關懷員的人力需求。

高劑量間歇性療法限用於結核新病人與再治病人，其藥物選擇與每日用藥者相同（各類病人的藥物選擇方式詳見本指引第四章），使用劑量則請參見本指引表3，用藥頻率本指引建議採每週投藥3次的治療方式：診療醫師可全程採每週3次的投藥方式；或在治療加強期（initial phase）每日服藥，治療持續期（continuation phase）再改每週3次的服藥方式。

使用高劑量間歇性療法的病人，發生藥物副作用的機率不會比每日服藥的病人更高。但由於並非每日服藥，病人比較不容易養成規則服藥的習慣，而且跳過1次藥物不吃的影響比按日服藥者還要嚴重。因此高劑量間歇性療法務必要在都治策略下才能實施，一定要在給藥關懷員目視服藥的前提下給予。在非都治策略下的一般診療，絕對不可以採用高劑量間歇性療法。

根據美國USPHS Study 22顯示，治療的第3個月以後接受每週服藥2次的結核病人，

如果胸部X光發現空洞而且治療滿2個月的追蹤驗痰仍然培養陽性，採6個月的治療方式會有高達21%的病人復發。為此美國ATS/CDC/IDSA 2003年治療指引建議：胸部X光發現空洞的結核病人，如果2個月追蹤驗痰發現仍然結核菌培養陽性，應延長其治療至9個月。再加上世界衛生組織仍尚未認可每週投藥2次的高劑量間歇性療法及rifapentine的使用，因此本指引不推薦採用每週投藥2次的處方及rifapentine。

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, Trebucq A. 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.

附錄 INTERNATIONAL STANDARDS FOR Tuberculosis Care

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, and preferably three, sputum specimens obtained for microscopic examination. 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 and, where facilities and resources are available, for 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 three negative sputum smears (including at least one early morning specimen); chest radiography findings consistent with tuberculosis; and lack of response to a trial of broad-spectrum 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, if facilities for culture are available, sputum cultures should be obtained. In persons with known or suspected HIV infection, the diagnostic evaluation should be expedited.

STANDARD 6.

The diagnosis of intrathoracic (i.e., pulmonary, pleural, and mediastinal or hilar lymph

node) tuberculosis in symptomatic children with negative sputum smears should be based on the finding of chest radiographic abnormalities consistent with tuberculosis and either a history of exposure to an infectious case or evidence of tuberculosis infection (positive tuberculin skin test or interferon gamma release assay). For such patients, if facilities for culture are available, sputum specimens should be obtained (by expectoration, gastric washings, or induced sputum) for culture.

Standards for Treatment

STANDARD 7.

Any practitioner treating a patient for tuberculosis is assuming an important public health responsibility. To fulfill this responsibility the practitioner must not only prescribe an appropriate regimen but, also, be capable of assessing the adherence of the patient to the regimen and addressing poor adherence when it occurs. By so doing, the provider will be able to ensure adherence to the regimen until treatment is completed.

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, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol. The preferred continuation phase consists of isoniazid and rifampicin given for four months. Isoniazid and ethambutol given for six months is an alternative continuation phase regimen that may be used when adherence cannot be assessed, but it is associated with a higher rate of failure and relapse, especially in patients with HIV infection.

The doses of antituberculosis drugs used should conform to international recommendations. Fixed-dose combinations of two (isoniazid and rifampicin), three (isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide) and four (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol) drugs are highly recommended, especially when medication ingestion is not observed.

STANDARD 9.

To foster and assess 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 gender-sensitive and age-specific 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 therapy—DOT) by a treatment supporter who is acceptable and accountable to the patient and to the health system.

STANDARD 10.

All patients should be monitored for response to therapy, best judged in patients with pulmonary tuberculosis by follow-up sputum smear microscopy (two specimens) at least at the time of completion of the initial phase of treatment (two months), at five months, and at the end of treatment. Patients who have positive smears during the fifth month of treatment should be considered as treatment failures and have therapy modified appropriately. (See Standards 14 and 15.) In patients with extrapulmonary tuberculosis and in children, the response to treatment is best assessed clinically. Follow-up radiographic examinations are usually unnecessary and may be misleading.

STANDARD 11.

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

STANDARD 12.

In areas with a high prevalence of HIV infection in the general population and where tuberculosis and HIV infection are likely to co-exist, HIV counseling and testing is indicated for all tuberculosis patients as part of their routine management. In areas with lower prevalence rates of HIV, HIV counseling and testing is indicated for tuberculosis patients with symptoms and/or signs of HIV-related conditions and in tuberculosis patients having a history suggestive of high risk of HIV exposure.

STANDARD 13.

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. Given the complexity of coadministration of antituberculosis

treatment and antiretroviral therapy, consultation with a physician who is expert in this area is recommended before initiation of concurrent treatment for tuberculosis and HIV infection, regardless of which disease appeared first. However, initiation of treatment for tuberculosis should not be delayed. Patients with tuberculosis and HIV infection should also receive co-trimoxazole as prophylaxis for other infections.

STANDARD 14.

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. Patients who fail treatment and chronic cases should always be assessed for possible drug resistance. For patients in whom drug resistance is considered to be likely, culture and drug susceptibility testing for isoniazid, rifampicin, and ethambutol should be performed promptly.

STANDARD 15.

Patients with tuberculosis caused by drug-resistant (especially multiple-drug resistant [MDR]) organisms should be treated with specialized regimens containing second-line antituberculosis drugs. At least four drugs to which the organisms are known or presumed to be susceptible should be used, and treatment should be given for at least 18 months. Patient-centered measures are required to ensure adherence. Consultation with a provider experienced in treatment of patients with MDR tuberculosis should be obtained.

STANDARD 16.

All providers of care for patients with tuberculosis should ensure that persons (especially children under 5 years of age and persons with HIV infection) who are in close contact with patients who have infectious tuberculosis are evaluated and managed in line with international recommendations. Children under 5 years of age and persons with HIV infection who have been in contact with an infectious case should be evaluated for both latent infection with *M. tuberculosis* and for active tuberculosis.

STANDARD 17.

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