

防疫學苑系列 025

結核病診治指引

Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment

第六版

衛生福利部疾病管制署 編

主 編 江振源

編輯委員群

(依姓氏筆畫排序)

王振源 余明治 李仁智

李秉穎 李品慧 周如文

林錫勳 姜義新 洪健清

索 任 陸坤泰 黃伊文

黃淑華 詹珮君 蘇維鈞

共同著作

臺灣家庭醫學醫學會 臺灣兒科醫學會 臺灣感染症醫學會

臺灣胸腔暨重症加護醫學會 臺灣內科醫學會 臺灣結核暨肺部疾病醫學會

衛生福利部疾病管制署 出版

2017 年 10 月

當其他來源(非本署)之指引與本署全球資訊網有出入時，請以本署全球資訊網版本為主

序

結核病至今仍是國際間重視的嚴重傳染病之一。我國在2006年至2015年間推動「結核病十年減半全民動員計畫」，在政府投入資源及防疫夥伴努力之下，發生率已從2005年的每十萬人口73人，降低至2015年的每十萬人口46人，降幅達37%。但目前每年仍有約一萬名的新發病個案，顯示防治工作仍有更加努力精進之處。隨著聯合國提出2016-2030「持續發展目標」(Sustainable Development Goals)，WHO亦於2016年發展出「遏止結核病策略」(The End TB Strategy)，與國際同步，我們目前正在推動「我國加入WHO 2035消除結核第一期計畫」，期許藉由更有效率的介入措施，配合新型藥物的引進與用藥指導，能達成終止結核菌傳播的最終目標。

為了提升結核病醫療品質，使臨床醫師正確使用抗結核用藥，本署於2004年即邀請結核病診治專家，參考世界公認的標準規範，編纂我國第一版的「結核病診治指引」，並於2006年、2008年、2011年、2013年與2014年陸續增修第二版、第三版、第四版、第五版與網路5.1版，獲得醫界諸多迴響，可謂最實用的臨床診治指引之一。為使我國結核病臨床治療能力與時俱進，且呼應臨床醫師們需要更清晰易讀的指引編排需求，本署再度委請江振源醫師擔任主編，邀集王振源醫師、余明治醫師、李仁智醫師、李秉穎醫師、林錫勳醫師、姜義新醫師、洪健清醫師、索任醫師、陸坤泰教授、黃伊文醫師、蘇維鈞醫師、本署防疫醫師李品慧醫師、詹珮君醫師及周如文研究員，與臺灣內科醫學會、臺灣胸腔暨重症加護醫學會、臺灣感染症醫學會、臺灣兒科醫學會、臺灣家庭醫學醫學會及臺灣結核暨肺部疾病醫學會等學會專家共同主筆，就原有內容補充更新，並新增第十二章「抗藥性結核病的治療」，彙整出版第六版指引。

誠摯感謝主編以及所有參與編輯委員的辛勞，在百忙之中撥冗參與編輯會議，經過無數個夜晚的努力，完成了第六版指引之修訂。相信本次大幅增修的內容，定能協助防疫夥伴們解決結核病診治上的難題。期待在各界的持續努力下，我國的結核病防治能夠再創佳績。

衛生福利部疾病管制署

署長  謹識

2017年6月

編後語

十幾年前疾病管制局(後來改名為疾病管制署)商請陸坤泰教授邀集台灣一些結核病的專家編輯結核病診治指引，第一版於 2004 年問世。後來陸續增修，於 2013 年出版第五版。結核病的新藥新診斷技術推陳出新，遂於 2016 年啟動第六版修編工作。陸教授主持第一次修編會議之後，交代我接下主編的任務。經過半年多的努力，第六版終於定稿了。這一切要歸功於陸教授多年來的引導與鼓勵，諸位編輯委員的熱心參與與辛勞，疾病管制署慢性病組同仁的協調與聯繫，以及各相關醫學會的支持與協助。

2001 年 7 月，疾病管制署從慢性病防治局接手結核防治工作。十幾年來疾病管制署與醫界攜手合作，臨床與公衛相輔相成，已打造出一個相對完整的結核防治網。我們的政府對結核防治相對重視，提供的資源足以應對防治工作之基本需求。在各種補助之下，我們的結核病人負擔相對較輕。從實施不通報不給付政策之後，醫療院所通報結核病也相對及時完整；疾病管制署的結核病資訊網，也有令人驚艷之設計。我們樂見台灣的結核病通報病人數從 2005 年 16,472 人(每十萬人口 73 例)下降到 2015 年 10,711 人(每十萬人口 46 例)。這些成果得之不易，應與所有醫療工作者分享。但前途依然多艱，我們無暇自滿。2016 年世界衛生組織啟動 The End TB Strategy，宣告全球進入結核防治的新時代。The End TB Strategy，呼應聯合國可持續發展目標(Sustainable Development Goals)，希望在 2035 年時，與 2015 年相較，能將結核死亡人數減少 95%，結核發生率降低 90%(結核病發生率每 10 萬人口 10 例以下)；並且希望於 2020 年時沒有任何結核病人及其家庭因為結核病有災難性的支出。The End TB Strategy 的技術支柱是以病人為中心的整合性照護與預防，強調早期診斷，全面執行藥物感受性試驗，系統篩查接觸者與高危人群；有效治療所有結核病人包括抗藥結核，並提供病人支持；TB/HIV 協同防治，妥善處理共病；提供高危人群潛伏結核感染治療，並以疫苗預防結核。

第六版結核病診治指引，以 The End TB Strategy 為指導原則，參考世界衛生組織近年來發佈之各種結核診治指引，考量台灣結核疫情與醫療現況，以結核病診治指引 5.1 版為藍本，維持其架構，但是大幅修改其章節與內容。

第二章「結核病的分類與定義」將結核菌核酸增幅檢驗陽性納入個案定義，且搭配 2016 年國內更動的結核病通報定義，將結核病的通報說明地更清楚；並依照世界衛生組織 2013 年之建議，新增多重抗藥結核病人治療結果的定義。

第三章「結核病的診斷」主要擴充抗藥性分子檢測之內容。

第四章「結核病的治療」維持新結核病人與曾經接受抗結核藥治療過之病人之治療。因藥物不良反應需要使用二線抗結核藥的部份移至第五章，因抗藥需

要使用二線抗結核藥的部份則移至第十二章。

第五章「治療期間之監測與不良反應之處理及處方調整」主要新增因藥物不良反應需要使用二線抗結核藥的部份。其中表5-3產生不良反應之後處理調整的建議，經委員反覆討論7次易稿，是專門為台灣醫界設計的產物。

第六章「結核病的藥物及藥物交互作用」有頗多增補之處，也更新抗結核免費藥申請的部份。

第八章「兒童結核病診療指引」因應卡介苗延後至五個月接種的政策進行修訂，對卡介苗相關不良反應的處置，以及密切接觸結核病患兒童之處置建議都有修訂與增補。

第十章「潛伏結核感染」有大幅度的修改，幾乎是全新的一章，對優先建議的治療對象，診斷工具，建議處方(包含 2016 年推動的三個月速克伏處方，以及指標個案 isoniazid 抗藥可使用之 4 個月的 rifampicin 處方)，都有詳細的介紹。

第十一章「都治策略」釐清都治策略的歷史緣起，對我們的都治策略，也有修改補充。

第十二章「抗藥性結核病的治療」是新增的一章。抗藥性結核不易治療，而全球也正面臨抗藥性結核的巨大衝擊。本章參考世界衛生組織 2016 年更新的 rifampicin 抗藥結核病治療指引，建議抗藥結核之治療，也介紹 capreomycin, clofazimine, linezolid, meropenem/imipenem 等治療抗藥性結核病的藥物。9 個月的抗藥性結核病的短程治療，以及全新抗結核藥 bedaquiline 及 delamanid，為控制抗藥性結核病帶來新的希望，本章都有介紹。

診治指引是以專家意見編寫，如有缺漏不合宜之處，還請各醫療先進指正。臨床診治病人，需要考量各種多變的狀況以及患者的個別差異，只要正確掌握了結核病診治的基本原則，還是應該保有因人而異的處置空間與彈性。希望第六版結核病診治指引，對醫療人員在診斷，治療，處置，與預防結核等各方面的工作都有幫助。也希望醫界與公共衛生攜手合作，共同為結核防治貢獻心力，努力為下一代創造無結核的新世界。



謹識

2017 年 6 月

英文簡寫與中英文對照表

英文簡寫	英文	中文
	adherence	服藥順從性
ADR	adverse drug reaction	藥物不良反應
AFB	acid-fast bacilli	耐酸性桿菌
	acquired resistance	續發性抗藥
ALT	alanine aminotransferase	麩丙酮酸轉胺酶
AST	aspartate aminotransferase	麩草醋酸轉胺酶
BCG	Bacille Calmette–Guérin	卡介苗
	case	個案
CBC/DC	complete blood count/differential count	全套血球計數/白血球分類
Ccr	creatinine clearance rate	肌酸酐廓清率
	continuation phase	持續期
CXR	chest radiography	胸部 X 光

DOPT	directly observed preventive therapy	直接觀察預防治療
DOTS	directly observed treatment short-course	都治
DOTS-Plus	directly observed treatment short-course-plus	進階都治
DR-TB	drug-resistant tuberculosis	抗藥結核
DST	drug susceptibility test	藥物感受性試驗
EBA	early bactericidal activity	早期殺菌力
FQ	fluoroquinolone	氟喹諾酮
IGRA	interferon-gamma release assay	丙型干擾素釋放試驗
	Intensive phase	加強期
LTBI	latent tuberculosis infection	潛伏結核感染
LPA	line probe assay	線性探針檢測法
MDR-TB	multidrug-resistant tuberculosis	多重抗藥結核
MTB	mycobacterium tuberculosis	結核分枝桿菌
NAA	nucleic acid amplification	核酸增幅
NAT	N-acetyltransferase	乙醯轉移酶

NTM	nontuberculous mycobacteria	非結核分枝桿菌
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶鏈鎖反應
	re-challenge	重新試藥
	smear	塗片
	sensitivity	敏感度
	specificity	特異度
TB	tuberculosis	結核病
TST	tuberculin skin test	結核菌素皮膚試驗
WHO	World Health Organization	世界衛生組織
XDR-TB	extensively drug-resistant Tuberculosis	廣泛抗藥結核
Xpert	GeneXpert	“賽沛”結核基因檢測
3HP	3 months Isoniazid + Rifapentine (once weekly)	3 個月速克伏
9H	9 months Isoniazid (daily)	9 個月 isoniazid

※本指引所提及商品名的目的僅止於辨識用，非代表本署推薦之意。

抗結核藥品名稱縮寫對照表

縮寫	全名
AKT-3/Trac 3	AKuriT-3/Trac 3 每一錠中含 INH 75 mg、RMP 150 mg、EMB 275 mg
AKT-4/Trac 4	AKuriT-4/Trac 4 每一錠中含 INH 75 mg、RMP 150 mg、PZA 400 mg、EMB 275 mg
AMK (Am)	Amikacin
BDQ (B)	Bedaquiline
CFZ	Clofazimine
CLR	Clarithromycin
CM	Capreomycin
CS	Cycloserine
DLM	Delamanid
EMB (E)	Ethambutol
ETO	Ethionamide
GFX (G)	Gatifloxacin
INH (H)	Isoniazid
IMP	Imipenem
KM (K)	Kanamycin
LFX	Levofloxacin
LZD	Linezolid
MFX (M)	Moxifloxacin
MPM	Meropenem
OFX	Ofloxacin
PAS	Para-aminosalicylate
PTO	Prothionamide
PZA (Z)	Pyrazinamide
RFB	Rifabutin

RFN 300/Rina/Macox Plus	Rifinah 300/Rina/Macox Plus 300 每一錠中含 INH 150 mg、RMP 300 mg
RFN 150	Rifinah 150 每一錠中含 INH 100mg、RMP 150 mg
RFT	Rifater 每一錠中含 INH 80 mg、RMP 120 mg、PZA 250 mg
RMP (R)	Rifampicin
RPT	Rifapentine
SM (S)	Streptomycin
TRD	Terizidone

目錄

序	I
編後語	II
英文簡寫與中	i
英文對照表		
抗結核藥品名	iv
稱縮寫對照表		
目錄	vi
表目錄	vii
圖目錄	viii
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.....	13
第四章	結核病的治療.....	26
第五章	治療期間之監測與不良反應之處理及處方調整.....	39
第六章	結核病的藥物及藥物交互作用(含免費藥物申請).....	52
第七章	肺外結核.....	82
第八章	兒童結核病診療指引.....	88
第九章	愛滋病毒感染者結核病的診治.....	99
第十章	潛伏結核感染(LTBI).....	107
第十一章	都治策略.....	134
第十二章	抗藥性結核病的治療.....	140
附錄	International Standard for Tuberculosis Care 2014.....	166

表目錄

表 3-1	核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test)	23
表 4-1	各類結核病人的治療處方建議.....	36
表 5-1	藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程.....	48
表 5-2	皮疹反應的處理方法建議.....	49
表 5-3	產生不良反應之後處理調整的建議.....	51
表 6-1	第一線抗結核藥物-單方藥物.....	67
表 6-2	第一線抗結核藥物-複方藥物.....	68
表 6-3	第二線抗結核藥物.....	69
表 6-4	藥物交互作用.....	70
表 6-5	疾管署統一採購的一般免費藥申請須知.....	73
表 6-6	疾管署統一採購的專案進口藥品申請須知.....	73
表 6-7	TMTC 團隊醫院自行採購藥品，申請專案補助須知.....	74
表 7-1	肺外結核的治療期間.....	87
表 8-1	抗結核藥物建議療程.....	95
表 8-2	抗結核藥物建議劑量.....	96
表 8-3	兒童複方可溶錠.....	97
表 8-4	嬰幼兒接觸者之處置建議.....	98
表 9-1	國內現有抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用.....	105
表 9-2	抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議.....	106
表 10-1	我國各種結核病高風險族群成年人之潛伏結核感染率暨未 進行治療之結核病發病率及相關指標.....	128
表 10-2	結核病接觸者檢查時間及方式.....	130
表 10-3	本國潛伏結核感染治療(9H)期間因不良反應而永久停藥比 率.....	132
表 12-1	世界衛生組織建議用於治療 rifampicin 抗藥以及多重抗藥 性結核病的用藥.....	163
表 12-2	MDR-TB 短期治療處方建議表.....	164
表 12-3	WHO 對 9-12 個月 MDR-TB 短期治療處方之劑量建議 表.....	164
表 12-4	Pre-XDR/XDR-TB 治療處方建議表.....	165

圖目錄

圖 3-1	疑似肺結核病人之診斷步驟.....	24
圖 4-1	病人分類的流程.....	38
圖 5-1	抗結核藥物肝毒性處置流程.....	50
圖 10-1	潛伏結核感染之治療 (Treatment of LTBI) 流程(診療醫師 使用)	133

第一章 結核病的基礎知識

1.1 病原菌

人的結核病通常由結核分枝桿菌(*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，此菌與結核分枝桿菌重大區別在於對 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分枝桿菌群(*Mycobacterium tuberculosis* Complex)。卡介苗(Bacille Calmette–Guérin, BCG)是將原本強毒的牛型結核菌，接種在含有牛膽汁及甘油 glycerine 之馬鈴薯培養基，經 13 年間，繼代培養 230 代後作成弱毒菌株。

結核分枝桿菌是長 1~10 μm ，寬 0.2~0.7 μm 而略為彎曲的細長桿菌，無鞭毛、無芽胞、無莢膜，有時呈現多形性，如近乎球形或長鏈狀。其細胞壁富於脂質而會妨礙色素的通過，因而不易染色。染色時要以添加媒染劑之色素溶液，加溫染色。結核分枝桿菌的染色一般推薦 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，故又稱耐酸性桿菌(acid-fast bacilli)。

結核分枝桿菌屬於偏性好氣菌(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分枝桿菌，一般常使用以全卵為基礎的固態培養基，如：Löwenstein-Jensen (LJ) 培養基。結核分枝桿菌的分裂速度很慢，大約每 20 小時分裂一次。痰中結核分枝桿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分枝桿菌。

構成結核分枝桿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。結核分枝桿菌對外界抵抗力甚強，在陰暗處結核分枝桿菌可生存 2~3 個月不死。

1.2 傳染途徑

結核病的傳染方式過去曾有飛沫傳染(droplet)、塵埃(dust)、及飛沫核(droplet nuclei)傳染等學說，而以飛沫核傳染論最為人所接受。帶菌的結核病患者常在吐痰或藉在公共場所講話、咳嗽、唱歌或大笑時產生的飛沫排出結核分枝桿菌。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胞，造成感染。近年來常常使用空氣傳染(air-borne 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，因為結核分枝桿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，但結核分枝桿菌並非如此。傳染最常發生在較親密的接

觸者，常常發生在親近的人，或居住在同房屋者。結核病通常不會經由衣服或食器傳染。直接吸入病人咳出的飛沫也是傳染途徑之一。飲用未經適當消毒之牛奶亦可能得到腸結核，再擴散至身體其他器官，但目前幾乎沒有這種情況發生。

1.3 結核病的自然史

瞭解結核病的自然史，對臨床診斷及治療評估很有幫助。

1.3.1. 感染與發病

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

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

1.3.2. 初次感染病灶(Primary focus)

首次受到結核分枝桿菌感染就叫初次感染。通常含結核分枝桿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。結核分枝桿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分枝桿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 氏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。這是宿主受到結核分枝桿菌感染後初期的抗菌活動。結核分枝桿菌在沒有空氣的乾酪組織中不會增殖，但繼續生存。肉芽組織最後轉化為膠原纖維，病灶被膜包住，即所謂增殖性反應。初次感染原發病灶在數月後，開始有鈣質沈著。乾酪物質次第失去水分成白堊狀，數年後成石狀。大部分的病人幾乎沒有或只有很輕微的症狀。

1.3.3. 結核免疫，結核菌素過敏反應

結核免疫包括非特異性自然抵抗及感染後之特異獲得性免疫。參與免疫反應的細胞非常複雜，包括對結核分枝桿菌具特異性反應之 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。先是來自結核分枝桿菌、BCG 或已吞噬結核分枝桿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，在淋巴結旁皮質領域待機，若再遭遇結核分枝桿菌則活性化、增殖、釋放各種細胞動素，將巨噬細胞集積、活化。活化巨噬細胞可增強阻止增殖或殺菌的能力。初次感染引起之獲得免疫通常伴隨致敏 T 淋巴球引起的遲延型結核菌素過敏症，兩者皆持續多年。

1.3.4. 初次感染結核病的進展

初次感染時在胸膜直下的初次感染原發病灶會形成滲出性病變，但在免疫成立前比較早期，含結核分枝桿菌之一部分巨噬細胞會沿著淋巴管移行至肺門淋巴結，於此亦發生病變，即初感染淋巴結(primary lymphnode)。初次感染病灶和初感染淋巴結合稱為初感染變化群(primary complex)。初感染變化群之病灶，一般經由包被化、鈣化等過程而治癒。大部分的人沒有發病而平安渡過一生。一部分的結核分枝桿菌經淋巴管或血流到達易受攻擊的肺尖部。在此部位，有些結核分枝桿菌也會避過宿主細胞性免疫而繼續生存。

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

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

1.3.5. 後初次感染(Post-primary infection)

人體在感染後 4~8 週，由於結核分枝桿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。但是結核分枝桿菌可能不會自宿主完全根除。少數結核分枝桿菌常常隱伏著，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。某些病人由於結核分枝桿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，初次感染者因結核分枝桿菌進入人體時，人體毫不設防，因此發生的病理變化波及全身的機會較多。而後初次感染(再活動性結核)由於細胞介性免疫機轉運作，病變較常侷限於肺，發生淋巴性或血行性播散的情況較少。肺局部病變也不太相同，成人型慢性結核病，基本上是初次感染時即隱伏冬眠在體內的菌之發病。意即殘存的結核分枝桿菌醒過來開始增，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，以結核分枝桿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。結核分枝桿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，也是自身健康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，已有不少報告證實再感染並不是像以前所想的那樣稀少。

1.3.6. 結核病灶治癒過程形態學變化

結核病的治癒過程中，其形態變化包括消退、纖維化、包被化及鈣化等四種方式。通常這種方式都混合進行。空洞性結核，如果其引流支氣管閉鎖，而壞死物質殘留著，嗣後乾酪病灶被包被，即為閉鎖性治癒。若壞死物質完全排出之後，空洞壁只剩下膠原纖維但空洞仍在者稱為開放性治癒(open negative)。有些空洞閉鎖後成為結締組織

塊，即是癥痕性治癒。不過，以上所述皆只是形態學上的治癒過程，若沒有給予殺菌性抗結核藥物治療，在治癒病灶內部之結核分枝桿菌仍然可以繼續生存，伺機再發病。

1.3.7. 孩童結核病的時序表

感染後 2 至 8 週，主要的病像是初感染結核複合群、結核菌素反應陽轉及結節性紅斑。3 個月時，血行性散播、發生粟粒性結核、結核性腦膜炎。3 至 6 個月，發生肋膜炎及肋膜腔積液。3 至 9 個月，自腫大的淋巴結直接散播、引發支氣管內結核、導致肺分葉萎陷。1 至 3 年初感染群消散，發生骨關節結核及肺部後初感染病灶。5 至 7 年，腎結核發生。其後因再活動或新感染而發生肺部後初感染病灶。

1.4 結語

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

參考文獻

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

第二章 結核病的分類與定義

為結核(tuberculosis, TB)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，尤其是細菌學確診之結核個案之流行趨勢；(3)以標準化之處方治療結核病人；(4)針對治療結果進行世代分析(Cohort analysis)以評估結核病防制成效。

2.1 個案定義

1. 疑似個案(presumptive TB)：有疑似結核病症狀或徵候之病人。
2. 結核個案(TB case)：包含細菌學確診與臨床診斷之結核個案。
 - 2-1. 細菌學確診之結核個案 (bacteriologically confirmed TB case): 結核病人痰或其他臨床檢體
 - 2-1-1. 結核分枝桿菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)培養陽性：包含塗片耐酸性染色鏡檢(smear for acid-fast bacilli)陽性，或結核分枝桿菌核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test, NAA test)陽性，或 Xpert MTB/RIF 陽性，且結核分枝桿菌群培養陽性；或
 - 2-1-2. 塗片耐酸性染色鏡檢陽性，且結核分枝桿菌核酸增幅檢驗(NAA)陽性。
 - 2-2. 臨床診斷之結核個案 (clinically diagnosed TB case): 非細菌學確診之結核個案，但醫師以胸部 X 光、病理及其他臨床證據診斷為結核病，並決定施予一完整療程之抗結核藥物治療。
3. 細菌學確診之結核個案與臨床診斷之結核個案，以結核部位(Site of tuberculosis disease)，結核病史，藥物感受性試驗(Drug susceptibility testing)，及是否感染 HIV，進一步分類。

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

1. 肺結核意指肺之結核。
2. 肺外結核包括結核性腦膜炎、心包膜結核、腹膜結核、脊椎結核、脊椎以外之骨與關節結核、腸結核、生殖泌尿系統結核，淋巴結核、皮膚結核；胸腔內之肺門、或縱膈腔淋巴結核、或單純之結核肋膜積液屬肺外結核。診斷肺外結核應盡可能以肺外組織之檢體進行結核分枝桿菌細菌學(塗片、NAA、Xpert MTB/RIF、培養)及病理檢查。
3. 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，粟粒性結核有肺之病灶歸類為肺結核。一個同時罹患多部位肺外結核之病人其歸類以其最嚴重者為主。

2.3 結核病史

治療結核病人時，應詳問病人之過去治療史。曾經接受抗結核藥物治療的病人，抗藥結

核之比例大於未曾接受治療者。正確的過去治療史，對診斷與治療結核非常重要。

結核個案之類別：

1. 新病人 (New patients)：不曾接受抗結核藥治療、或曾接受少於四週抗結核藥治療之病人。
2. 曾經接受治療病人(Previously treated patients): 曾接受四週以上抗結核藥治療之病人。
 - 2-1. 復發 (Recurrent TB)：曾接受一個完整療程之抗結核藥治療，並經醫師宣告治癒或完成治療而再次診斷為結核病之病人，包含：可能是前次治療殘存的結核分枝桿菌再度活化(relapse)或因再度感染(re-infection)而發病。
 - 2-2. 失落再治 (Treatment after loss to follow-up)：中斷治療兩個月以上再回來接受治療之病人。
 - 2-3. 失敗再治 (Treatment after failure)：治療滿四個月後後依然痰培養陽性，或者治療前培養陰性、治療二個月後變成培養陽性的病人。
 - 2-4. 其他曾接受抗結核藥物治療 (other previously treated patients): 曾接受過抗結核藥物治療，但最近一次結核病治療結果不明。
3. 病人過去結核病治療史不明 (patients with unknown history of TB treatment)：不符合上述新病人或曾經治療之病人分類者
4. 慢性病人 (Chronic case)：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。

註解：

失敗：治療滿四個月後痰塗片耐酸性染色鏡檢陽性，或者治療前痰塗片陰性、治療二個月後變成塗片陽性，可能培養陽性，但也可能為死菌或 NTM。此類疑似治療失敗的病人，應進行抗藥結核之快速分子檢驗(Line probe assay 或 Xpert MTB/RIF test)。

2.4 藥物感受性試驗

培養陽性之檢體，皆應進行菌種鑑定。其結果為結核分枝桿菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)者，皆應進行藥物感受性試驗(Drug susceptibility testing)。藥物感受性試驗應於通過藥物感受性試驗能力試驗(proficiency testing)之實驗室進行，未通過能力試驗之實驗室，其藥物感受性試驗結果不一定正確。

結核個案依藥物感受性試驗結果分類：

1. 單一抗藥(Mono resistance): 對一種抗結核藥抗藥。
2. 多種抗藥(Poly resistance):對兩種或兩種以上抗結核藥抗藥，但非同時對 isoniazid 及 rifampin 抗藥。

3. 多重抗藥 (Multidrug resistance, MDR) : 至少對 isoniazid 及 rifampin 抗藥。
4. 廣泛抗藥 (Extensive drug resistance, XDR) : 多重抗藥且對任一 fluoroquinolone (ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin) · 及任一種二線針劑(kanamycin, amikacin, capreomycin)抗藥。

2.5 通報

1. 所有接受抗結核藥物治療之結核病人皆應通報，包括細菌學確診之結核個案，及醫師臨床診斷為結核病並決定施予一完整療程之抗結核治療之病人
2. 細菌學確診之病人即使確診前死亡而未接受抗結核藥物治療亦應通報。
3. 非細菌學確診之病人，醫師尚未決定施予一完整療程之抗結核治療，但是因為臨床出現下列情況，亦應通報：
 - 3-1. 病人出現疑似結核病的症狀、徵候，醫師高度懷疑結核病；或
 - 3-2. 胸部 X 光出現疑似結核病灶，醫師高度懷疑結核病；或
 - 3-3. 塗片耐酸性染色鏡檢陽性，沒有 NAA 檢驗結果，但醫師高度懷疑結核病；或
 - 3-4. 符合伴隨乾酪性壞死之肉芽腫變化等典型結核分枝桿菌感染之病理報告者。
 通報這類病人的主要目的是避免病人在完成診斷之前丟失。若病人不再回到原診療院所就醫，公共衛生人員會繼續追蹤其就醫情況，直到確定是否是結核病。
4. 當傳統藥物感受性試驗結果顯示對 isoniazid、rifampin 抗藥者，應另外通報為多重抗藥結核病，通報之類別依照最近一次結核病治療史之治療結果進行分類。
5. 通報多重抗藥結核病時，需將菌株送至疾病管制署確認。當多重抗藥結核病人治療失敗、或治療過程中有檢驗結果顯示為 XDR-TB，亦需將菌株送至疾病管制署再次確認。

關於通報部分，在此舉例說明以供臨床醫師參考：

案例一：

王先生，為 70 歲男性病人已吸菸 30 多年，於 2008 年 1 月就診，主訴咳嗽有痰，且活動量較大時會喘。當時胸部 X 光顯示左側肺葉支氣管擴張 (bronchiectasis)。此後病人斷斷續續於門診就診。2014 年 1 月，病人主訴活動時呼吸不順暢的現象於近 3 個月變得更加嚴重，且仍咳嗽、咳痰。胸部 X 光顯示左側肺部病灶惡化，痰塗片耐酸性染色鏡檢為陽性。醫師於是開始一線抗結核藥物治療，並且將此個案通報疾病管制署。因為痰塗片耐酸性染色鏡檢陽性也可能是非結核分枝桿菌，醫師進一步進行結核分枝桿菌核酸增幅檢驗(NAA test)及痰培養。NAA test 為陰性，表示很有可能是非結核分枝桿菌。於是醫師將此病例提到胸腔科討論會上跟其他醫師一起討論。會中建議，暫緩抗結核治療。後來痰培養陽性，鑑定結果為 *Mycobacterium gordonae*。醫師於是排除結核病的診斷並通知衛生局結案。

案例二：

77 歲張先生男性，有高血壓和慢性阻塞性肺病。他曾在 2006 年接受抗結核藥物治療，且完治。不幸在 2008 年，結核病復發，當時的結核分枝桿菌藥物感受性試驗結果為多重抗藥 (MDR-TB)，因此開始多重抗藥結核病治療，並且在 2012 年完治。然而 2016 年張先生又出現咳嗽、喘、胸悶、咳血等症狀，因此至 A 醫院就醫，醫師留痰檢查發現痰塗片耐酸性染色鏡檢陽性，因此再次通報為結核病個案，並且將痰檢體送至疾管署進行分子檢驗。檢驗結果仍為 isoniazid 及 rifampin 抗藥，然而痰培養卻一直都是陰性。張先生後來轉回先前治療多重抗藥的 B 醫院，醫師檢視這次通報的胸部 X 光，並與前次多重抗藥結核結束治療時的 X 光進行比較，發現胸部病灶並無惡化。由於死菌的分子檢驗仍可呈現陽性，因此醫師暫未給予抗結核藥物治療，並將此案例提到疾管署的病歷討論會討論。會議結論贊同暫緩抗結核治療，並建議排除診斷。

註解：

1. 醫師診斷為潛伏結核感染(latent tuberculosis infection)而施予潛伏結核感染治療者，不需通報。
2. 非結核分枝桿菌感染者，不需通報；已通報者應排除診斷。
3. 關於通報之病例定義，請見疾病管制署全球資訊網 (專業版) 首頁>傳染病介紹>第三類法定傳染病>結核病>通報檢驗>傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項 (<http://www.cdc.gov.tw/professional/ManualInfo.aspx?nowtreeid=F3BE5AD030870FF7&tid=C215607AD8EE4735&treeid=89B930C89C1C71CF>)

2.6 治療結果

2.6.1 一般結核病人，其治療結果分類如下：

1. 治癒 (Cured)：細菌學確診之結核個案於治療過程中至少一次痰培養陰性且最後一個月之治療時痰培養陰性。
2. 完治 (Treatment completed)：病人已完成治療但其痰檢驗無法歸類為治癒或治療失敗。
3. 失敗 (Failed)：治療滿四個月後依然痰培養陽性，或者治療前痰陰性、治療二個月後變成痰培養陽性的病人。
4. 死亡(Died)：病人於治療過程中因任何死因死亡。
5. 失落(Loss to follow-up)：連續中斷治療兩個月以上。
6. 未評估 (Not evaluated)：在評估治療結果時仍在治療中 (登記年後 12 個月)。
7. 轉出(Transferred out)：病人轉到其他單位治療且其治療結果不詳。

2.6.2 多重抗藥結核病人，其治療結果分類如下：

1. 治癒 (Cured)：依據國家政策建議完成治療療程且無證據顯示失敗，而且在加強期結束後最少連續三次以上痰培養陰性，每次至少間隔 30 天。
2. 完治 (Treatment completed)：依據國家政策建議完成治療療程且無證據顯示失敗，但是在治療療程結束後未符合上述治癒定義。
3. 失敗 (Failed)：治療終止，或處方組合需要新增兩種以上抗結核藥物，因為：
 - 3-1. 直至加強期²結束時未陰轉³，或
 - 3-2. 達陰轉後，於持續期出現陽轉⁴之細菌學證據，或
 - 3-3. 新發生 fluoroquinolone 或其他二線藥注射針劑的續發性抗藥 (acquired resistance)，或
 - 3-4. 藥物不良反應⁵。
4. 死亡 (Died)：病人於治療過程中因任何死因死亡。
5. 失落 (Loss to follow-up)：連續中斷治療兩個月以上。
6. 未評估 (Not evaluated)：在評估治療結果時仍在治療中。
7. 轉出 (Transferred out)：病人轉到其他單位治療且其治療結果不詳。

註解：

1. 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。
2. 加強期通常不超過 8 個月。
3. 陰轉：連續兩次痰培養陰性，且兩次痰培養之間隔至少 30 天。這種情況下，第一次痰培養陰性的採檢日即為陰轉日期。
4. 陽轉：在陰轉後，連續兩次間隔至少 30 天的痰培養陽性。陽轉通常發生在持續期。
5. 副作用等不良反應所引起之換藥 (非結束治療)，由結核病系統註記。

參考文獻

1. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. World Health Organization Document 2010;WHO/HTM/TB/2009.420:1-147
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf, online version accessed on 2017-07-19.
2. Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, et al. Management of Tuberculosis. A Guide to the Essentials of Good Practice, 6th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2010.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document 2008;WHO/HTM/TB/2008.402:1-247
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf?ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
4. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. World Health Organization Document 2013;WHO/HTM/TB/2013.2:1-40.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1, online version accessed on 2017-07-19.

第三章 結核病的診斷

結核病的臨床表現千變萬化，初發病時往往沒有明顯或特異性的症狀，且症狀過程緩慢，時好時壞，甚至於侵犯之器官不限於肺部，而使診斷更加困難。所以要診斷結核病必須綜合臨床表現，加上放射線學變化，最後再以實驗室檢驗加以證實，才算完整。由於台灣早年結核病盛行率高，許多人曾被結核分枝桿菌感染但並未發病；因此，目前就如同世界衛生組織的建議，對於是否感染到結核分枝桿菌的檢驗(結核菌素皮膚試驗或丙型干擾素釋放試驗，請詳見本指引第十章)，並未列入結核病的診斷依據。

3.1 臨床表現

3.1.1 呼吸道症狀：

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

理學檢查通常幫助不大，早期時可完全正常；晚期時，則偶可聽到囉音及支氣管音。

3.1.2 全身性症狀：

最常見之全身性症狀為發燒，早期文獻報告發生率達 37%至 80%不等，且發燒之病人開始接受抗結核藥物治療後，34%之病人於 1 星期內退燒，64%於 2 星期內退燒，其發燒時間之中位值為 10 天(最短 1 天，最長 109 天)。其他的全身性症狀還包括食慾不振、體重減輕、倦怠及夜間盜汗等。然而，罹患輕度肺結核的病人，也常是沒有任何全身性症狀。

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

由於許多結核病人常合併有其他疾病，像糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性腎衰竭、愛滋病、酗酒、癌症及藥物依賴 (包括類固醇及成份不明的中藥)等，因此，結核病之診斷必須與這些疾病之徵象及其合併症作鑑別診斷，否則很容易造成診斷錯誤與延誤治療。

3.1.3 肺外症狀 (詳見本指引第七章)

3.2 放射線影像變化 (小兒科及合併愛滋病請分別詳見本指引第八、九章)

3.2.1 胸部 X 光檢查

1. 重要性

除了支氣管內結核外，幾乎所有肺結核，皆有不正常之胸部 X 光影像。因此，胸部 X 光檢查在肺結核的診斷上有極重要的角色；故每位肺結核病人均須接受正面胸部 X 光檢查。孕婦被懷疑有活動性肺結核時，即使是在妊娠前期，也應接受胸部 X 光檢查(胎兒部位應予適當保護)。根據台灣近年的資料顯示：約 50% 的肺外結核病人同時罹患肺結核。因此，肺外結核的病人，也應於初診斷時進行胸部 X 光檢查來排除是否同時罹患肺結核。

2. 影像變化

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

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

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

3. 活動性判定

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

4. 限制

雖然胸部 X 光檢查在肺結核的診斷上有極重要的角色，但由於肺結核影像變化的多樣性，因此，在肺結核的診斷上仍有其限制。特別是老年人(台灣地區民國 104 年的結核病人中大於 65 歲者高達 53%) 伴隨多種慢性疾病時，常導致較常見的胸部 X 光影像表現，如中、下肺葉的浸潤病灶、肺炎般的病灶而需與肺炎進行鑑別診斷，或如腫瘤般的影像而需與肺癌進行鑑別診斷等。因此，臨床醫師必須隨時提高警覺，對於任一胸部 X 光影像皆應考慮肺結核存在的可能性，並進行適當之診治。

3.2.2 胸部電腦斷層掃描檢查

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

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

3.2.3 胸部核磁共振掃描

至目前為止，在診斷肺結核方面，仍無明確的特殊角色。

3.3 實驗室檢查

所有檢驗必須在有品質保證的實驗室(quality-assured laboratory)內進行。

3.3.1 檢體之採集及運送

請參考疾病管制署全球資訊網，檢驗資訊內容：

路徑：首頁(www.cdc.gov.tw)>專業版>通報與檢驗>檢驗資訊>檢體採檢

3.3.2 塗片耐酸性染色鏡檢

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

塗片必須每 mL 標本有 5000 至 10000 隻細菌方能檢測出；因此，塗片陰性並不能排除結核病。而部分病人的痰塗片為陽性但培養呈陰性，此可能是肺結核病人已接受抗結核藥物治療或其他原因，如：實驗室檢驗人員判讀錯誤、過度的去污染及過短的培養時間等。此外，在台灣日益增多的非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 也會呈現耐酸性染色陽性。故並非所有的塗片陽性，即代表罹患結核病。

3.3.3 分枝桿菌培養與鑑定

1. 菌株培養

所有懷疑結核病人之檢體除塗片檢驗外，也必須同時進行分枝桿菌培養，其理由為：1) 培養比塗片更敏感，每 mL 標本 10 至 100 隻細菌即可偵測到；2) 分離之分枝桿菌可作菌株之鑑定；3) 培養之結核分枝桿菌可提供藥物感受性試驗；4) 培養之結核分枝桿菌可提供基因

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。

傳統採用 Lowenstein-Jensen 培養基或 Middlebrook 7H10 或 7H11 等固體培養基約需 3 至 8 星期才有結果；而自動化液體培養基系統可在檢體培養 1 至 3 星期即可知道是否陽性。因此，疾病管制署已要求檢體必須全面同步使用固體及液體培養基進行培養。

2. 菌株鑑定

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

菌株鑑定的方式可以分子生物、抗原免疫檢測及 MALDI-TOF 質譜儀等方法進行。目前實驗室已廣為應用側向流量免疫層析檢測法 (lateral flow immunochromatographic test, ICT) 偵測是否含有結核分枝桿菌群分泌的特定 MPB64 抗原，可在 15 分鐘內完成試驗及判讀(菌量太少時可能會有偽陰性，須以其他方法輔助判定)。但必須注意有些結核分枝桿菌群，如 *Mycobacterium bovis* 亞株，不具有 MPB64 抗原；同時，如果結核分枝桿菌群在 MPB64 基因發生變異，有可能產生偽陰性。所以，針對檢測陰性檢體，仍必須後續觀測固體培養基上的培養結果，必要時並以其他方法進行最後鑑定。

3.3.4 藥物感受性試驗

為了要確認結核病人接受有效之抗結核藥物治療，所有病人第一次培養陽性的結核分枝桿菌株必須進行第一線抗結核藥物的感受性試驗。另外，為瞭解抗藥性變化情形，病人接受治療第五個月及以後培養仍呈陽性，或陰轉後再度培養陽性的結核病人，其菌株也必須進行藥物感受性試驗。

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

現行的傳統藥物感受性試驗結果，並無法 100%正確的預測抗結核藥物是否有效，因此，臨床醫師在判讀時，除必須考慮實驗室的檢驗品質外，也必須考慮個別藥物檢驗的正確性。依照世界衛生組織提供的藥物能力試驗結果發現：第一線抗結核藥物中的 isoniazid 及 rifampicin 有很高的準確性，但 streptomycin, ethambutol 及 pyrazinamide 的準確性則略低。第二線抗結核藥物中的針劑注射藥物(如 amikacin, kanamycin 及 capreomycin)和 fluoroquinolones 類藥物也有較高的準確性，但其他藥物的資訊則仍較為不足，必須謹慎判讀。

3.3.5 分子生物技術

1. 結核分枝桿菌核酸增幅檢驗

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

應選擇符合體外檢測試劑規範的試劑組並在適當的生物安全規範操作條件下，執行結核分枝桿菌核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test, NAA test)。利用聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 可偵測臨床標本之結核分枝桿菌低至 10 隻細菌，且於幾小時內完成。若檢體為塗片陽性，其敏感度達 92%至 100%，特異度大於 95%；若檢體為塗片陰性但培養陽性時，其敏感度下降至 40%至 93%，但特異度仍維持在大於 95%。此外，世界衛生組織建議的即時分子檢驗技術(GeneXpert)，可在一般實驗室環境使用並在 2-3 小時即得到檢驗結果，在塗片陽性檢體，其敏感度達 98%、特異度達 99%；若檢體為塗片陰性，其敏感度下降至 68%、特異度為 99%。

一般而言，目前已通過核准上市的商品化結核分枝桿菌核酸增幅檢驗對於塗片陽性，都有很好的檢驗效果；但對於塗片陰性的檢體，則其檢驗結果差異性較大。因此，醫師及實驗室人員對於塗片陰性的檢體進行結核分枝桿菌核酸增幅檢驗時，務必充分明白此試驗方式的敏感度、特異度及價值；並且，結核分枝桿菌核酸增幅檢驗仍無法完全取代傳統之培養及鑑定。

2. 核酸增幅檢驗的優點

由於 1)非結核分枝桿菌所佔的比率日益增多，且 NAA 檢驗比塗片有較高的陽性預測值(於痰塗片呈陽性者>95%)；2)約 50%至 80%的塗片陰性而培養陽性的檢體，可提早數星期快速偵測到結核分枝桿菌。故對於任一位臨床高度懷疑肺結核但尚未被確認或檢驗結果可能會改變處置的疑似病人，進行 NAA 檢驗應是標準步驟。但若臨床表現或影像變化皆不像肺結核，則並不建議進行常規的 NAA 檢驗。

3. 核酸增幅檢驗的判讀

由於分子生物技術敏感度高，因此，申請此項檢測者必須依據提供充分的臨床資料，再配合實驗室細菌學檢查的結果，才能作最後的判斷。一般會收集三個不同採集日期檢體，並分別做塗片及結核分枝桿菌培養。通常會取第一個塗片陽性的檢體進行 NAA 檢驗；如果有需要，則以另一套檢體做確認。如果檢體的塗片及 NAA 檢驗皆呈陽性，則可推斷為罹患結核病。若塗片呈現陽性，但是 NAA 檢驗呈陰性，則必須檢查是否因 PCR 反應中含有核酸複製的抑制物所致。若無抑制物的影響，則可推測病人之痰中存在有非結核分枝桿菌而非結核菌。若塗片呈陰性，但 NAA 檢查呈陽性，則可依臨床綜合判斷或考慮再進行另一套檢體的 NAA 檢驗；如果仍得到陽性結果，則可推論此病人可能得到結核病。最後，如果兩者皆為陰性，則表示痰中應無結核分枝桿菌存在。然而，診斷仍需要綜合臨床資料及實驗室檢查的結果，才能作最終的判斷而非僅靠 NAA 檢驗結果。

4. 抗藥性分子檢測

抗藥性菌株之分子生物檢測方面，世界衛生組織已於 2008 年 6 月發布新檢驗政策，推薦一項 line probe assay (LPA) 與即時聚合酶鏈鎖反應技術套組，可同時判定結核分枝桿菌群及檢測 rifampin 及 isoniazid 抗藥基因並已能成功的應用於多重抗藥性結核分枝桿菌及疑似個案之痰塗片陽性檢體之檢測。對於 rifampin 抗藥性的偵測率約為 95%，isoniazid 抗藥

性的偵測率約為 80%，特異度為 98%以上。目前，此檢驗技術已發展至針劑注射藥物 (amikacin, kanamycin 及 capreomycin) 和 fluoroquinolones 類藥物；雖然敏感度仍未達 100%，但有很好的特異度。因此，世界衛生組織已於 2016 年推薦使用於針劑注射藥物和 fluoroquinolones 類藥物抗藥性的偵測。此外，世界衛生組織於 2010 年所再推薦之新型快速分子檢測技術 (GeneXpert)，也可應用於 rifampin 抗藥之痰液檢測，其對於 rifampin 抗藥之敏感度為 95% 而特異度可達 98%；惟當檢查對象的 rifampin 抗藥性低於 5% 時，其陽性預測值會降至 70% 以下，故仍需傳統藥物感受性試驗結果或其它分子檢測法再確認是否為 rifampin 抗藥。

因此，為加速多重抗藥性及 rifampin 單一抗藥結核病個案的確診並提早進行防治措施，凡發現的結核病個案屬 (1) 結核病再治個案 (包含治療失落、失敗及復發)，(2) 多重抗藥性結核個案及 rifampin 單一抗藥結核病的接觸者轉為個案者，(3) 國內高風險地區之新發生個案，或 (4) 曾停留在世界衛生組織公布之結核病或多重抗藥結核病高負擔國家，一年內累積時間達 1 個月以上之個案。不論病人的痰塗片是否為陽性，應將其已處理及去污染的痰檢體直接送至疾病管制署指定實驗室進行快速分子檢測。

由於結核分枝桿菌微演化 (microevolution) 導致基因異質性 (heterogeneity)，造成分子檢驗的結果仍未能 100% 的與傳統的抗藥性檢驗結果完全一致，因此，臨床醫師在判讀時，仍要參考過去的治療史及是否有抗藥性結核的危險因子來綜合判斷。由於藉由 *rpoB* 基因突變來快速診斷 rifampin 抗藥的敏感度為 95%，並考量到台灣每位新診斷結核病人都會進行結核藥物的感受性試驗，且在新病人中 rifampin 抗藥 (2%) 及多重抗藥性結核個案抗藥 (<1%) 機率低，因此，除非特殊狀況，否則 (1) 當分子檢驗呈 rifampin 敏感時，即視同 rifampin 有效並等待傳統藥物的感受性試驗結果。(2) 當分子檢驗呈 rifampin 抗藥性時，若病人屬多重抗藥性或 rifampin 抗藥性高危險群時，應即可診斷為 rifampin 抗藥；但建議另使用其他分子方法，同時檢驗 isoniazid 及 rifampin 是否抗藥，並進行針劑注射藥物 (amikacin, kanamycin 及 capreomycin) 和 fluoroquinolone 類藥物的快速分子診斷。但若其他分子檢驗方式呈 rifampin 敏感而結果不一致時的處理方式，目前仍無定論；臨床醫師可與疾病管制署轄區的區管中心聯絡，並進行後續處置之討論。(3) 當分子檢驗呈 rifampin 抗藥性但病人屬多重抗藥性或 rifampin 抗藥性低危險群時，宜使用快速分子測驗再次確認是否為 rifampin 抗藥。若第二次檢驗 rifampin 仍為抗藥性，則可診斷為抗藥性；但若第二次檢驗結果 rifampin 為敏感，則視為 rifampin 敏感，可等待傳統藥物的感受性試驗結果，再進行最後綜合判斷。(4) 若分子檢驗檢出 rifampin 抗藥性但傳統藥敏呈現敏感時，應將菌株送至疾病管制署的參考實驗室進行再確認。目前有越來越多的證據顯示：傳統的藥物感受性試驗可能未能偵測到部分具有 rifampin 抗藥性基因菌株，進而導致第一線抗結核藥物治療的失敗。

3.3.6 血清學檢驗

依世界衛生組織的評估報告，此項檢測目前尚不建議用於常規之結核病診斷。

3.4 肺結核的診斷重點及流程

3.4.1 診斷重點

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

1. 對任何疑似肺結核病人，臨床醫師必須儘可能取得細菌學檢查陽性的證據。
2. 對於細菌學檢查陰性的疑似肺結核病人，並不能完全排除肺結核的可能性。如近幾年台灣確診的肺結核病人中，痰塗片陽性者僅約為 40，而痰培養檢查陽性者也僅約為 80%。因此，若病人有典型的肺結核臨床表現及胸部 X 光變化，經完整的檢查與評估後，再投予抗結核藥物治療；即使是痰塗片、NAA 檢驗及培養均為陰性，觀察其治療後之臨床及胸部 X 光反應，仍應足夠作為診斷之依據。
3. 為加速肺結核的正確診斷，對於疑似結核病人皆建議應進行 NAA 檢驗。同時，由於非結核分枝桿菌所佔的比率日益增多，因此對於胸部 X 光檢查顯示肺結核可能性不高並不符合肺結核典型變化但塗片陽性者，更是務必進行 NAA 檢驗，儘速鑑別診斷是否為非結核分枝桿菌，而非貿然下診斷為肺結核。

3.4.2 診斷流程

我們建議肺結核的診斷流程 (圖 3-1) 如下：

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

1. 如果胸部 X 光檢查正常，則可能為其他診斷而非肺結核；但必要時，如支氣管內結核無法排除時，仍可進一步進行痰塗片、NAA 檢驗及培養等。
2. 如果胸部 X 光檢查發現異常時，應儘可能與過去的胸部 X 光進行比較。如果：
 - 2-1. 胸部X光檢查高度懷疑結核：應立即給予進行2~3次的痰塗片、NAA檢驗及培養檢查。若1)塗片陽性，雖然臨床醫師可直接下診斷為肺結核，但建議仍應進行NAA檢驗；2)塗片陰性、NAA檢測陽性，則可依臨床判斷診斷為肺結核或再進行第二次NAA檢測；3)塗片陰性及NAA檢測陰性則可給予抗生素(fluoroquinolones及aminoglycosides類抗生素除外)治療1星期，再進行胸部X光檢查並比較。如果胸部X光檢查有明顯改善，可能為肺炎等其他診斷而非肺結核；如果胸部X光檢查未有明顯改善，則臨床醫師應審慎評估是否為肺結核的可能性。
 - 2-2. 胸部X光檢查肺結核可能性不高，但卻無法完全排除者：臨床醫師可視狀況進行2~3次痰塗片、NAA檢驗(若可能性相當低，則不建議此檢驗)及培養檢查。若1)塗片陽性，則臨床醫師務必要求檢驗室進行NAA檢驗來確認是否為結核分枝桿菌或非結核分枝桿菌；2)若塗片陰性、NAA檢測陽性，則可依臨床判斷或再進行第二次NAA檢測；3)塗片陰性且NAA檢測陰性或未檢測NAA，雖然肺結核仍無法完全排除，但應優先考慮其他疾病而非肺結核。
 - 2-3. 胸部X光檢查肺結核可能性相當低：依病情進行胸部電腦斷層掃描檢查或支氣管鏡等檢查。若未能得到正確的診斷或仍有必要時，臨床醫師可視狀況進行2~3次的痰

塗片、NAA檢驗(若可能性相當低，則不建議此檢驗)及培養檢查。

我們也建議對於肺結核是否有抗藥性的診斷原則如下：

1. 所有病人第一次培養陽性的結核分枝桿菌株必須進行第一線抗結核藥物的感受性試驗。病人接受治療第五個月及以後培養仍呈陽性，或陰轉後再度培養陽性的結核病人，其菌株也必須進行藥物感受性試驗。
2. 若結核病個案屬抗藥性的高危險族群，如(1)結核病再治個案(包含治療失落、失敗及復發)，(2)多重抗藥性結核個案及 rifampin 單一抗藥結核病的接觸者轉為個案者，(3)國內高風險地區之新發生個案，或(4)曾停留在世界衛生組織公布之結核病或多重抗藥結核病高負擔國家，一年內累積時間達 1 個月以上之個案。應將其痰檢體送至疾病管制署進行快速分子檢測。
3. 若分子檢驗的結果與傳統的抗藥性檢驗結果不一致時，可依 3.3.5.2 的原則判讀；若仍有疑義時，可與疾病管制署轄區區管中心聯絡，並請安排專家提供協詢。

參考文獻

1. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1376-95.
2. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care. 3rd ed, 2014.
http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf, online version accessed on 2017-07-19.
3. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: a radiologic review. *RadioGraphics* 2007; 27: 1255–73.
4. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, et al. Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* 2010; 15: 747-63.
5. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiology* 2004; 51: 139–49.
6. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR* 2008; 191: 834–44.
7. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, et al. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiology* 2008; 67: 100–4.
8. Lee JJ, Suo J, Lin CB, et al. Comparative evaluation of the BACTEC MGIT960 system with solid medium for isolation of mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 569-74.
9. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 339–50.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: No. RR-12.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 7-10.

12. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to' : practical considerations Geneva, World Health Organization, 2014 (WHO/HTM/TB/2014.1)
http://www.who.int/iris/bitstream/10665/112469/1/9789241506700_eng.pdf?ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
13. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.2).
http://www.who.int/iris/bitstream/10665/44593/http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44593/1/9789241501569_eng.pdf?ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
14. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16)
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf, online version accessed on 2017-07-19
15. Laraque F, Griggs A, Slopen M , et al. Performance of nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculosis in a large urban setting. Clin Infect Dis 2009; 49: 46-54.
16. 莊珮君、黃偉倫、吳玫華等。結核病實驗診斷技術與實務應用。疫情報導第 30 卷第 6 期。118~22
17. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. World Health Organization, 2011(WHO/HTM/TB/2011.18)
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf?ua=1&ua=1, online version accessed on 2017-07-19
18. Y. Bai, Y. Wang, C. Shao, et al. GenoType MTBDR plus assay for rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* : a meta-analysis. PLoS ONE 2016; 11(3): e0150321.doi:10.1371/journal.pone.0150321

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

1.重要性

肺結核的標準診斷步驟

2.檢驗時機

(1) 臨床表現或影像變化懷疑為肺結核¹

(2) 塗片耐酸性染色鏡檢陽性，但無法區分為結核分枝桿菌或非結核分枝桿菌

3.判讀原則²

(1) AFB(+)且 NAA(+): 結核分枝桿菌

(2) AFB(+)但 NAA(-): 審慎評估是否為非結核分枝桿菌

(3) AFB(-)但 NAA(+): 審慎評估是否為結核分枝桿菌

(4) AFB(-)且 NAA(-): 審慎評估是否無結核分枝桿菌

註 1.對於罹患肺結核可能性低的病人並不建議進行 NAA 檢驗。

註 2.判讀原則詳見文中「核酸增幅檢驗的判讀」描述。

註 3. AFB: acid-fast bacilli, NAA test: nucleic acid amplification test

註 4.若臨床醫師有疑義時，可與疾病管制署的轄區區管中心聯絡，並請安排專家提供協詢。

圖 3-1：疑似肺結核病人之診斷步驟

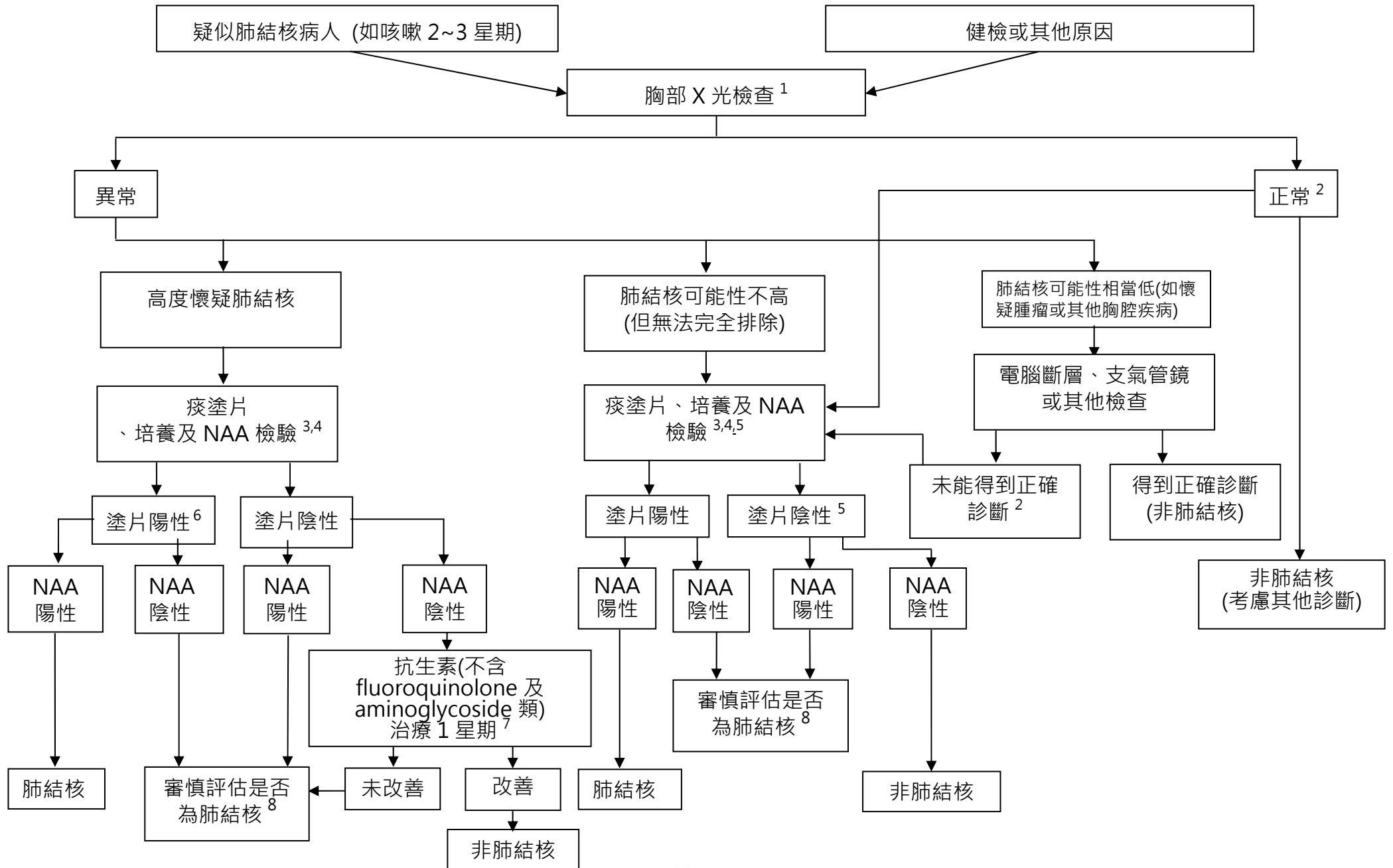


圖 3-1 註：

註 1：必要時，包括胸部電腦斷層掃描檢查。

註 2：醫師得視病情，決定是否進行痰塗片、NAA 檢驗及培養。但若肺結核的可能性相當低，則不建議 NAA 檢驗。

註 3：痰塗片及培養，必須同時進行，且最少 2~3 次。

註 4：培養陽性檢體經鑑定為結核分枝桿菌，即可確診為肺結核。

註 5：若肺結核的可能性相當低，不建議 NAA 檢驗。

註 6：塗片陽性，臨床醫師可直接下診斷為肺結核，但建議仍應進行 NAA 檢驗。

註 7：抗生素治療可在得知痰塗片陰性或痰檢驗的同時投予。

註 8：依文中「核酸增幅檢驗的判讀」建議進行，並綜合病人臨床表現及培養結果，來確定是否為肺結核或其他診斷。

註 9：若臨床醫師有疑義時，可與疾病管制署的轄區區管中心聯絡，並請安排專家提供諮詢。

第四章 結核病的治療

病人在治療結核病的過程中，體內細菌的數量、細菌對藥物的反應，在治療前、開始吃藥後、到完治前是處於時時變動的狀態。不同的時間點發生治療的問題，面對的往往是不同的結果。過去的驗痰結果、藥物感受性試驗，現在都可能不適用了，因此治療病人要以動態的眼光來下決策。

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

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

本章附處方建議表、流程圖及問卷，是為方便分類病人時的快速查考；也是為了要彌補文字敘述中邏輯無法首尾兼顧的疏漏。但它的內容過於瑣細，較不適合拿來掌握整體的概念。

治療結核病的第一線單方藥物有 isoniazid (INH)、rifampicin (RMP)、pyrazinamide (PZA)、ethambutol (EMB)、streptomycin (SM)，有關藥物的詳細說明請見本書第 6 章。

4.1 治療新病人

適用的條件：

這次的治療以前不曾吃過結核藥；或曾吃過、但時間小於 4 週。

建議處方：

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

補充說明：

1. 分類病人有時會發生疑問，請利用圖 4-1 的流程、或填寫附錄 4-1 的問卷，得到正確的分類。
2. 一個月以 30 天計算。
3. 藥的劑量請查本書第 6 章表 6-1、表 6-2、表 6-3。
4. 推薦固定成分複方藥：INH + RMP + PZA 可用 Rifater 取代；INH + RMP 可用 Rifinah、RINA 或 Macox Plus 300 取代；INH + RMP + PZA + EMB 可用 AkuriT-4 或 Trac 4 取代；INH + RMP + EMB 可用 AkuriT-3 或 Trac 3 取代。
5. 指示病人一天吃 1 次藥。為配合病人作息、方便 DOT (Directly Observed Treatment)、避免某些副作用，可以選擇在一天的任何時間吃藥，不必強調空腹，但時間最好能固定。絕對不可以建議病人把同一種藥打散在一天的不同時間吃。

6. 下列 10 種情形，可以考慮給病人吃 pyridoxine (vitamin B6 · 50 mg)：
糖尿病、腎功能不全、營養不良、慢性肝病、酗酒、感染HIV、末梢神經炎、懷孕、哺乳、使用 cycloserine / 高劑量 isoniazid (16-20 mg/kg/day) 治療。
7. Rifabutin 比 rifampicin 容易引起嚴重的白血球低下症 (leukopenia · 2%)，且和 rifampicin 出現交叉抗藥的可能性極高 (cross resistance · 台灣的數據為 87%)，建議只用在下列 3 種情形：
 - 7-1. 使用蛋白酶抑制劑、非核苷反錄酶抑制劑的 HIV 陽性病人(請看本書第 9 章)；
 - 7-2. 病人發生 rifampicin 的副作用，且測試後確認 rifabutin 可以避免這個副作用；
 - 7-3. 細菌對 rifampicin 抗藥，且藥物感受性試驗 (Drug susceptibility test, DST) 證實 rifabutin 對它有效。
8. 為確保治療效果、縮短治療時間，治療接受器官移植服用抗排斥藥的結核病人時，建議不要刻意避開 rifampicin / rifabutin 不用。至於這類藥會與抗排斥藥發生交互作用的問題，可考慮依抗排斥藥的血清濃度來調整劑量。建議器官移植的專家能與疾病管制署推薦的專家討論決定處方。

4.2 治療曾經接受治療過病人

適用的條件：

這次的治療以前，曾吃過 4 週以上的結核藥。

補充說明：

診治曾經治療過的病人，除了查痰、安排傳統的藥物感受性試驗外，請務必把他的痰送到疾病管制署，進行 isoniazid 抗藥基因(*katG* 與 *inhA* mutation)及 rifampicin 抗藥基因(*rpoB* gene mutation) 的快速檢測。

4.2.1 復發的病人

適用的條件：

曾經完整的治療、經醫師宣布完治，現在又再度發病、決定要重新治療。

建議處方：

1. 復發的病人，如果無法從基因檢測判斷其抗藥性情形時，先以下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

2. 如基因檢測的結果是 rifampicin 抗藥，請依本書第 12 章的說明處理。

3. 如基因檢測的結果是 rifampicin 有效，可改下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB

4. 有了傳統的藥敏報告後，請按 4.4 的說明，調整處方。

5. 如果一直沒有傳統藥物感受性試驗報告，建議全程處方如下：

5-1. 無基因檢測報告

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

個月，再 INH + RMP + EMB 5 個月。

5-2. 基因檢測為 rifampicin 抗藥

請依本書第 12 章的說明處理。

5-3. 基因檢測為 rifampicin 有效

INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月

4.2.2 失落再治的病人

處理中斷治療的病人，重點在幫忙他解決中斷吃藥的原因。

適用的條件：

中斷治療 2 個月以上

補充說明：

中斷治療少於 2 個月的病人，繼續原處方；治療的時間根據下列 4 點決定：

1. 停藥的時間點；
2. 中斷的天數；
3. 疾病的嚴重程度（查痰結果、胸部 X 光表現）；
4. 重啟治療後對治療的反應。

建議處方：

1. 失落再治的病人，如果無法從基因檢測判斷其抗藥性情形時，先以下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

2. 如基因檢測的結果是 rifampicin 抗藥，請依本書第 12 章的說明處理。

3. 如果基因檢測的結果是 rifampicin 有效，繼續下列處方治療：

INH + RMP + PZA + EMB + SM

4. 有了傳統的藥敏報告後，請依 4.4 的說明，調整處方。

5. 如果一直沒有傳統藥物感受性試驗報告，建議全程處方如下：

5-1. 基因檢測為 rifampicin 有效、或無基因檢測報告

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

個月，再 INH + RMP + EMB 5 個月。

5-2. 基因檢測為 rifampicin 抗藥

請依本書第 12 章的說明處理。

4.2.3 失敗再治的病人

適用條件：

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

補充說明：

1. 4.2.3 限指臨床發現治療反應不佳、且當下沒有藥物感受性試驗報告確認有無抗藥的病人；已經藥物感受性試驗證實為抗藥的病人，請看 4.4 的說明。
2. 4.2.3 的適用條件比本書第 2 章 2.3 的定義多了第 3 點臨床診斷的條件，請讀者不要混淆。
3. 病人如有 4.2.3 適用條件中痰塗片陽性的情形時，請先排除非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM)，及死菌 (non-viable bacteria, NVB) 的可能性；如有培養陽性的情形，請先排除 NTM 的可能性。
4. 適用條件 1 的塗片陽性可能是 NTM 或 NVB、培養陽性可能是 NTM；條件 2 的治療前痰陰性可能是病人不會咳痰；條件 3 的惡化，可能是免疫重建症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome, IRIS)。前面的舉例都不是治療無效，建議：
 - 4-1. 塗片陽性要比對培養的結果，時間緊迫時可安排 NAA 檢驗來排除 NTM；
 - 4-2. 追蹤菌株鑑定的結果；
 - 4-3. 除 X 光的惡化外，多找其他惡化的臨床證據。
5. 依適用條件 3 改藥 (empirical treatment) 的病人，如經多次查痰，塗片培養一直陰性、沒有藥物感受性試驗報告時，應評估病人使用新處方後的進步情形及診斷的依據，不進步或診斷不明的病人建議停止新處方。

建議處方：

1. 對治療反應不佳的病人，如果無法從基因檢測判斷其抗藥性情形時，請連絡相關衛生局提出病例審查，諮詢專家意見處理。
2. 如基因檢測的結果是 rifampicin 有效，改下列處方治療：
INH + RMP + PZA + EMB + SM
3. 如基因檢測的結果是 rifampicin 抗藥，請依本書第 12 章建議處方治療。
4. 有了傳統的藥敏報告後，請依 4.4 的說明，調整處方。
5. 一直沒有傳統藥物感受性試驗報告、前述基因檢測又屬 rifampicin 有效的病人，如治療後病情改善，建議全程處方如下：
INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月，再 INH + RMP + PZA + EMB 1 個月，再 INH + RMP + EMB 5 個月。

4.3 從別的醫院轉來的病人 - - 如何評估病人

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

1. 診斷

病人是根據什麼證據診斷的？痰塗片？培養？病理切片？胸部 X 光臨床診斷？

如果塗片陽性而沒有培養的確認，有沒有可能是 NTM？如果是用胸部 X 光診斷的

病人，治療後可有進步？

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

2. 分類

病人目前的治療，是屬於那一類病人？新病人？復發的病人？失落再治的病人？失敗再治的病人？

3. 處方

病人曾經用過那些處方治療？現在正吃著什麼處方？分別治療了多久？

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

4. 對治療的反應

病人經過治療之後，痰陰轉了沒有？胸部 X 光進步了沒有？

如果痰沒有陰轉、或陰性後轉陽、或 X 光惡化，是什麼原因？是治療時間還不夠？

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

5. 症狀與副作用

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

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

6. 服藥順從性 (adherence)

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

補充說明：

1. 醫師應經常評估病人，檢討治療的效果。列出這些問題是希望能幫助醫師在病人的動態變化中作出正確的分類，分類抓準了，後續的處理原則才會清楚。
2. 正確的診斷，是治療的根本；病人如果診斷還不明確，就要想辦法趕緊確定診斷。
3. 病人從開始治療到我們重新評估的時候，他的分類可能會變來變去。例如：從新病人變成中斷治療病人、再變成治療反應不佳的病人。在這些不同階段病人吃的藥和他的分類兩相搭配來看，有安全的、有不安全的。比對這些資料，可以在藥物感受性試驗報告出來前，先預測病人的抗藥情形，給他比較安全的處方；也可以在藥物感受性試驗結果出來後，判斷報告的正確性，決定要不要採信。

4. 遇到治療滿兩個月，痰塗片仍然陽性的病人，這意謂著許多可能：NVB（培養會是陰性的）、或結核藥仍然有效的活菌（只是對治療的反應較差）、或抗藥性等等，因此無法定出單一的治療原則。建議主治醫師仔細彙整病人的所有資料（如胸部X光變化情形、臨床症狀、過去治療史、接觸史等其他病史），綜合研判出最適合病人的處方（或延長治療時間），同時也多查痰，必要時縮短胸部X光的追蹤間隔，隨時調整處方。
5. 不規則吃藥的病人，多半是因為副作用的關係。不要輕忽病人的抱怨，小心處理任何不適的反應。
 - 5-1. 在治療結核病的過程中發生副作用，對醫師、病人都是不小的壓力。除了副作用本身的不適外，原本就漫長的治療時間眼看著又要因為試藥而延宕，往往會讓醫病失去耐性，或不願意停藥、或急切試藥，結果反而讓副作用試藥的評估失焦，治療的時間拖得更長。
 - 5-2. 如果病人的副作用很確定是因為某一結核藥造成（如 ethambutol 的視力模糊、pyrazinamide 的高血清尿酸），可不必試藥，直接停止該藥。
 - 5-3. 至於其他的副作用則建議停止所有可能的結核藥，耐心等待副作用消失後，再一次一種、慢慢試（challenge）出造成副作用的藥。試藥的步調宜緩不宜急，非常確定一種藥沒問題了，才試下一種。臨床的策略要清楚，我們的目的是評估而不是治療。
6. 病人在治療的不同階段中斷治療，造成抗藥的危險性也不一樣：身上的細菌數量愈多，愈容易因為藥力的接續不上變成抗藥。病人中斷的方式不同，造成抗藥的機率也不同：藕斷絲連型的吃吃停停，比說不吃就不吃的壯士斷腕型更容易造成抗藥性細菌。
7. DOT是醫師的好幫手，它讓我們的专业心血能精準地在病人的身上發揮作用；萬一治療效果不如預期，也可以排除病人沒有吃藥的可能，減少臨床判斷的不確定性。

4.4 藥物感受性試驗報告相關議題

4.4.1 解讀你手上的這份藥物感受性試驗報告

拿到藥物感受性試驗報告時，先問一問自己：

1. 這份報告符合病人的臨床表現嗎？

即使是合乎國際標準的一線藥藥物感受性試驗，也只有 isoniazid 和 rifampicin 的敏感度（sensitivity）、特異度（specificity）表現較佳、有 95% 以上的水準；ethambutol 及 streptomycin 則較不穩定，二線藥的藥物感受性試驗除了 fluoroquinolone 及針劑外，也比較不可靠。

2. 這份報告「過期」了嗎？

即使是正確的藥物感受性試驗報告，也來自 3、4 個月前的痰，而我們面對的是「現在」的細菌。病人現在的藥敏狀況和手上的報告是不是一致，因人而異：病人在把痰送去檢驗之後，曾經吃過那些藥？怎麼個吃法？是不是接受 DOT？隨時注意病人在治療過程中的查痰結果、胸部X光和臨床症狀，只要懷疑抗藥

的現況和藥物感受性試驗的報告不一致，就該回到 4.3 重新評估病情。

3. 如何解讀？

在接受藥物感受性試驗的報告以前，請先回答下列問題：

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

這 5 題答案提示的抗藥機率越高，藥敏報告中抗藥的結果就越可以接受：若是某一種藥病人已經吃過相當長的時間、又不規則，現在對治療的反應也不好，就算藥物感受性試驗說這個藥有效，在規劃處方時，也不能太依賴它。相反的，看到某種二線藥抗藥，如果病人不曾用過，當地這種藥的抗藥機率又很低，不見得就不可以用。

4.4.2 所有的一線藥都有效

建議處方：

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

4.4.3 1 種以上一線藥抗藥

請依本書第 12 章的說明處理。

4.5 對藥物產生副作用的病人

請先依本書第 5 章及本章 4.3 評估、處理，等副作用解決、確定哪些藥不能吃之後，再依本書第 5 章的說明處理。

4.6 女性病人相關議題

4.6.1 生育年齡的婦女

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

4.6.2 懷孕、哺乳的婦女

1. 孕婦可以吃 pyrazinamide。如用 isoniazid，應同時開給她 pyridoxine。
2. 抗藥的孕婦，如果病情允許、病人同意，可把治療延到懷孕的第二個 trimester 再開始。原則上避免給 aminoglycosides、prothionamide；至於其他的二線藥，只要臨床判斷治療的好處超過對胎兒的危險就可以用。此類病人建議轉給疾病管制署指定之 MDR(multidrug-resistant tuberculosis) 團隊治療。
3. 孕婦在治療結核病的過程中，如果已經確定診斷，可考慮不照胸部 X 光，改用查

痰的結果和症狀的變化來掌握治療的進展。如照胸部 X 光，必須防護腹部。

4. 吃著一線藥的婦女可以哺乳；母乳中藥的濃度低，不會影響小孩的健康，也不具治療的效果。

4.7 肝功能異常的病人

請依本書第 5 章肝炎部分的說明處理。

4.8 腎功能異常的病人

適用的條件：

病人的 Ccr < 30 ml/minute。

補充說明：

臨床如果無法取得 CCr 時，可使用各種估算 GFR 的公式，底下舉例的是 Cockcroft-Gault 公式：

$$\text{CCr (ml/min)} = (140 - \text{年齡-歲}) \times \text{體重-公斤} / (72 \times \text{血清Cr值- mg/dL})$$

(如為女性請將上列數據再乘以 0.85)

4.8.1 如何調整藥 (請參考本書第 6 章)

1. 一線藥

1-1. Isoniazid 及 rifampicin 不須改變劑量、頻率，但吃 isoniazid 的病人應加開 pyridoxine。

1-2. Ethambutol 及 pyrazinamide 不須改變劑量，但頻率改每週 3 次。

1-3. 病人如接受血液透析，透析當天的藥建議於透析後吃。

2. 二線藥

腎功能不全病人的二線藥調整原則，請參見本書第 12 章。

4.9 症狀的處理及類固醇的使用

4.9.1 發燒

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

4.9.2 咳血

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

4.9.3 類固醇的使用時機

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

遺症：

1. 結核性腦膜炎；
2. 結核性心包膜炎。

4.10 何時停藥

4.10.1 完治的條件

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

4.10.2 初次治療時程的延長

1. 初次治療的病人如果在治療滿 2 個月時痰培養仍然陽性，要特別加強查痰，密切注意是否已在治療中變成抗藥。發現這類病情改善不如預期的情形，除了排除抗藥、或服藥順從性不佳的問題外，可考慮延長 4.1 的建議處方。
2. 治療免疫力不好（如糖尿病、腎功能不全、接受抑制免疫力藥物治療等等）、胸部 X 光病灶嚴重、或痰陰轉較慢的病人，主治醫師可依據病人的臨床狀況，考慮延長治療的時間。
3. 初次治療的 HIV 病人，請一律延長 4.1 的建議處方 3 個月（請看第 9 章）。

參考文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. World Health Organization; WHO/HTM/TB/2009.420:1-147
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf,
online version accessed on 2017-07-19.
2. Management of Tuberculosis. A Guide to the Essentials of Good Practice, 6th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2010.
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
4. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update 2008. World Health Organization ;WHO/HTM/TB/2008.402
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf?ua=1,
online version accessed on 2017-07-19.
5. Chiang C-Y, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 672-82.
6. Caminero A, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9): 621–9.
7. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25(6): 564–9.

表 4-1 各類結核病人的治療處方建議

病人分類	建議處方
新病人	INH + RMP + PZA + EMB 2 個月 / INH + RMP + EMB 4 個月
曾經接受治療的病人	
復發	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無法從基因檢測判斷其抗藥性情形：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH+ RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥：請依本書第 12 章的說明調整處方 3. 基因檢測 RMP 有效：INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月 4. 傳統藥敏已有報告：請依本章第 4.4 節的說明處理
失落再治	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無法從基因檢測判斷其抗藥性情形：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 2. 基因檢測 RMP 抗藥：請依本書第 12 章的說明調整處方 3. 基因檢測 RMP 有效：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 4. 傳統藥敏已有報告：請依本章第 4.4 節的說明處理
失敗再治*	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無法從基因檢測判斷其抗藥性情形：請依本書第 12 章的說明調整處方 2. 基因檢測 RMP 抗藥：請依本書第 12 章的說明調整處方 3. 基因檢測 RMP 有效：INH + RMP + PZA + EMB + SM 2 個月 / INH + RMP + PZA + EMB 1 個月 / INH + RMP + EMB 5 個月 4. 傳統藥敏已有報告：請依本章第 4.4 節的說明處理
慢性病人	請依本書第 12 章的說明處理

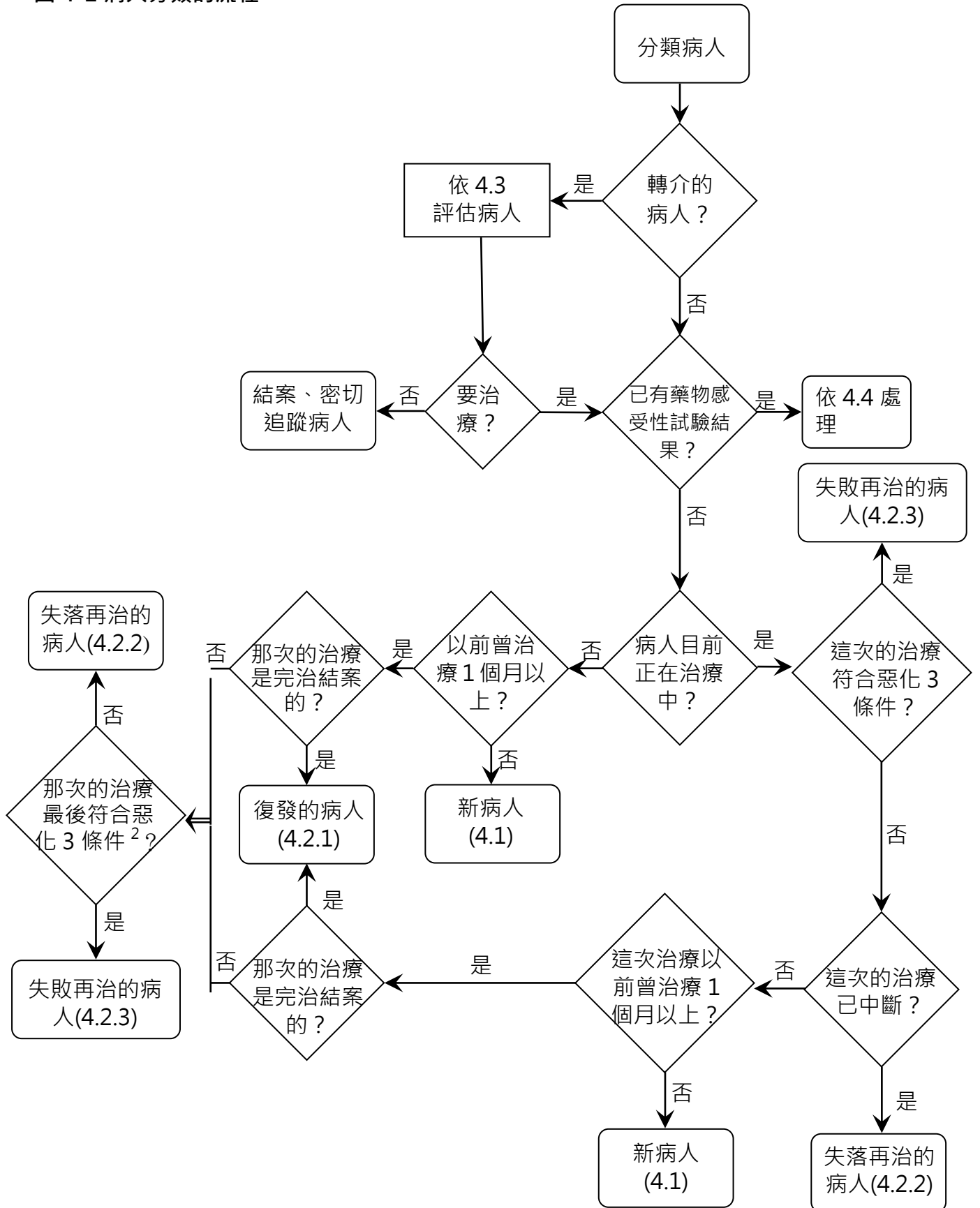
*本表的失敗再治與本書第 2 章 2.3 節的定義略有出入。

附錄 4-1. 病人分類的問卷

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

*惡化的 3 個條件：治療滿 4 個月後痰塗片陽性或培養陽性；或治療前痰塗片培養皆陰性、治療 2 個月後變成痰塗片或培養陽性；或依其他臨床資料判斷治療無效，決定要改藥。

圖 4-1 病人分類的流程



第五章 治療期間之監測與不良反應之處理及處方調整

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

此外，在治療結核病的過程中，病人體內細菌的數量、細菌對藥物的反應都處於變動的狀態。不同時間點發生藥物不良反應、中斷服藥，對治療結果的衝擊往往是不同的。因此，治療病人要從頭到尾根據完整的疾病過程來整體評估。本章針對發生藥物不良反應之後的建議處方，僅為一般情況下的較佳選擇，供診治醫師參考，多半沒有實證的依據。由於臨床考慮諸多，決不可拘泥於這些專家建議處方而忽略了病人個體差異與犧牲了醫療處置上不可或缺的應變。診治醫師可以為病人量身設計處方，保留治療的彈性，但是這種調整，請儘可能和結核病專家共同討論決定，或將病人轉介到疾病管制署指定的醫療團隊，以免產生抗藥性。

5.1 監測治療的反應：

5.1.1 目的

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

5.1.2 治療中的監測

1. **服藥順從性：**若無其他因素，診治醫師應儘量鼓勵、勸說病人加入都治計畫 (directly observed therapy · DOT)，接受觀察用藥，以提高病人服藥順從性，特別是針對痰塗片陽性病人。若有問題，應立即通知結核病個案管理師及公衛人員一同解決。診治醫師應注意以下幾點：
 - 1-1. 病人是否依約定時間返診：診治醫師應主動為病人預約下次回診時間，提高病人回診動機。未依約返診追蹤的病人應列為服藥順從性不佳的高危險群。
 - 1-2. 詢問病人服藥顆數及服藥時間：能正確回答的病人，未必代表規則服藥；但無法正確回答的病人，應格外注意其服藥順從性的問題。
 - 1-3. 抗結核藥物，不宜開立慢性病連續處方箋。
2. **痰檢查：**至少在治療約兩個月、五個月以及完治時收集兩套痰追蹤檢查塗片耐酸性染色及分枝桿菌培養。

過去的研究顯示，治療兩個月後痰培養依舊陽性的病人，發生治療失敗、或復發的機會較高。因此，在治療約兩個月時追蹤查痰非常的重要。對於治療前胸

部X光顯示有開洞病灶、且治療兩個月後仍持續陽性的病人，應該考慮將整個結核病治療的療程延長至少三個月（總共九個月以上）。而在治療約五個月時，必須再驗痰以確定是否有治療失敗的可能。

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

3. **胸部X光檢查：**非多重抗藥結核病的病人，治療前、治療後1~2個月、及完治時，建議追蹤胸部X光。至於多重抗藥病人則建議每三個月追蹤胸部X光，特別是加強期，以作為藥物治療反應的參考。但應避免只根據胸部X光就冒然決定停藥。
4. **病毒學檢查：**由於B型、C型肝炎、或愛滋病毒感染，於結核病治療過程中，發生肝炎的機會較高，治療結核病前，如果不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染，建議為病人開立相關檢查，例如B型肝炎病毒表面抗原（HbsAg）和C型肝炎病毒抗體（anti-HCV Ab）。若病人未拒絕，建議同時檢測愛滋病毒相關血清學檢查。
5. **血液及生化檢查：**結核病人在治療前以及開始治療後的第2、4、8週，應考慮安排全血球計數（complete blood count，簡稱CBC）、白血球分類計數、aspartate aminotransferase（AST）、alanine aminotransferase（ALT）、bilirubin、uric acid、blood urea nitrogen（BUN）、creatinine等檢查。若病人有B、C型肝炎或愛滋病，或治療前各種血液及生化指數異常，則返診的頻率以及血液及生化檢查應更為密集。除此之外，建議治療前可檢查飯前血糖或糖化血色素以了解病人是否同時罹患糖尿病；若病人有糖尿病，治療過程中建議持續追蹤血糖控制狀況並調整糖尿病相關用藥。
6. **視力：**使用ethambutol（EMB）之病人，宜每月檢查視力及辨色力。若病人有較高的風險發生視神經炎，在確定為藥物全敏感之結核病後，可考慮停止使用EMB。
7. **聽力：**使用aminoglycoside或polypeptide類藥物的結核病人宜注意追蹤聽力及平衡能力。

5.1.3 完成治療後的監測：目前的證據顯示，完成治療後的結核病人，比一般人有更高的機會再得結核病。完治後的第一年建議每半年追蹤一次，此後每年追蹤一次。追蹤時，建議安排胸部X光檢查，並考慮驗痰。

5.2 不良反應：

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

1. **密切觀察即可，不必停藥：**例如以下這幾種不良反應。

1-1. 無症狀而AST/ALT未超過正常上限的五倍，或有輕微肝炎症狀（包括全身倦

怠、食慾不振、噁心、腸胃不適、嘔吐、右上腹痛、黃疸) 但AST/ALT未超過正常上限的三倍。

- 1-2. 輕微的皮膚搔癢。
- 1-3. 一開始用藥後發生類流感症狀(flu-like syndrome · 包括虛弱[weakness]、全身倦怠[fatigue]、噁心[nausea]、嘔吐[vomiting]、頭痛[headache]、發燒[fever]、肌肉痠痛[aches]、盜汗[sweats]、頭昏[dizziness]、呼吸短促[shortness of breath]、潮紅[flushing]、以及寒顫[chills])，若AST/ALT未超過正常上限的三倍，可給予心理支持或改為睡前服藥。
- 1-4. 血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，請病人多喝水，並攝取低普林飲食，暫不停藥也不使用降尿酸藥物。
2. 症狀治療即可，不必停藥：例如以下這幾種不良反應。
 - 2-1. 病人發生腸胃不適症狀時，可將藥物改為飯後服用，或併用 metoclopramide 等藥物來緩解
 - 2-2. 輕度皮膚搔癢，可開立抗組織胺劑來緩解不適。
 - 2-3. 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。
 - 2-4. 輕微的末梢神經麻木，可以使用 pyridoxine 改善。
3. 須停藥：發生此類不良反應時，若非常確定該不良反應是由某一特定結核藥物所致 (如 pyrazinamide [PZA] 引發無法改善之高尿酸血症)，可以直接停止該藥；否則建議停止所有抗結核藥物，俟不良反應消失或減緩後，以逐一嘗試用藥方式 (rechallenge) 找出導致此不良反應之藥物，此後不再使用該藥物，並參考本章後半部建議之處方繼續治療病人。
 - 3-1. 有肝炎症狀而AST/ALT超過正常上限的三倍；或無肝炎症狀但AST/ALT超過正常上限的五倍。
 - 3-2. 嚴重之貧血、血小板下降、紫斑、白血球低下、或甚至泛血球寡少症。
 - 3-3. 使用抗結核藥物後，creatinine上升超過0.5 mg/dL。同時留意是否可能有其他腎功能惡化的原因，例如腎前 (pre-renal)、或腎後 (post-renal) 因素。
 - 3-4. 嚴重無法緩解之痛風症狀、或已經攝取足夠水分且接受低普林飲食之後血清尿酸值仍高於13 mg/dL、或高尿酸血症併急性腎功能惡化。
 - 3-5. 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發 toxic epidermal necrolysis、Stevens-Johnson syndrome。
 - 3-6. 視力惡化。
 - 3-7. 其他任何導致病人無法規則服藥的不良反應、或不適反應。

5.2.2 各種不良反應的處理：抗結核藥物之不良反應大多數對身體影響不大，是安全的。

但也有個別情況會出現比較嚴重之症狀，所以在使用藥物過程中，醫生應密切注意病人臨床症狀，並追蹤各項必要的血液及生化檢查，及時有效得處理不良反應，以確保完成治療，達到治癒的目的。

若因為嚴重不良反應而必須停止服用原本的抗結核藥物，原則上宜等待不良反應消失或趨於正常時，逐一加入抗結核藥物，重新開始治療。病人若有以下任何一種情況，宜考慮在不良反應尚未緩解之前選擇其他抗結核藥物治療：

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

目前並無足夠的證據確認isoniazid (INH) 與rifampin (RMP) 兩者引發藥物性肝炎的危險性孰高孰低。因此，當病人不良反應消失或趨於正常而考慮逐一加藥時，建議先加INH，後加RMP，尤其是在治療加強期，理由有二：

1. 在所有第一線抗結核藥物當中，INH具有最高的早期殺菌力 (early bactericidal activity)，可以迅速減少病人體內結核分枝桿菌量，改善臨床症狀及降低傳染力。
2. 逐一加藥時，由於使用的藥物種類往往不足，因此最先使用的藥物，最有可能產生抗藥性。基於保護RMP，優先加入INH。

1. **肝炎**：由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，同時病毒性肝炎盛行，再加上較多的*N-acetyltransferase 2*的slow acetylator，因此產生肝炎的機會高於大部分結核病盛行地區。

1-1. 肝炎的定義：

- (1) 治療前肝功能正常者：無肝炎臨床症狀者，其肝功能超過正常值的五倍；或有肝炎臨床症狀者，其肝功能超過正常值的三倍或total bilirubin超過3 mg/dL。
- (2) 治療前肝功能不正常者：肝功能超過治療前的兩倍。

1-2. 發生原因：抗結核藥物治療過程中，可能產生肝炎的原因有很多，包括：

- (1) **藥物性肝炎**：第一線抗結核藥物中，INH、RMP、及PZA皆有可能導致藥物性肝炎。Fluoroquinolone (FQ) 類藥物，近來也有報告指出可能會產生嚴重肝炎。
- (2) **病毒性肝炎**：如果病人同時罹患B型或C型肝炎，那麼還必須考慮是否有B、C型肝炎病毒發作的可能，可由檢測病毒量來確定是否因為B型肝炎急性發作而導致肝炎。
- (3) **酒精性肝炎**：詳細詢問病史，確定是否有酗酒的情形。可由生化檢測 (r-GT) 來進一步確定。
- (4) **其他**：肝硬化、肝癌、心衰竭，或服用其他具有肝毒性的藥物，都必須列入考慮。

1-3. 處理方式：

- (1) **肝功能的追蹤檢查：**肝功能未恢復正常或未下降至正常上限的三倍以下時，建議每週追蹤1-2次肝功能。
- (2) **處方的調整：**若肝炎發生時，臨床判斷必須繼續抗結核藥物治療，考慮以一種針劑（通常是SM或kanamycin [KM]，選擇的原則詳見5.3.1之說明）、EMB、加上一種FQ類藥物治療。由於FQ類藥物也可能造成肝炎，因此治療過程中仍須持續追蹤肝功能。如果暫時沒有必要繼續抗結核藥物治療，建議等待肝功能恢復或下降至正常上限的三倍以下後，依INH→RMP→PZA順序，再重新進行漸進式給藥試驗（表5-1），逐一加入其他一線藥物。逐一加藥的過程中，可以同時使用足夠劑量的EMB。俟成功加上足夠有效藥物後，可以停止SM/KM。若病人之藥物性肝炎嚴重或合併有黃疸，在成功地重新使用上INH及RMP之後，不建議嘗試加入PZA。
- (3) **其他可能造成肝炎原因的處理：**結核病治療過程中，一定要建議病人避免飲酒、自行服用其他藥物、補品、或健康食品。如果確定為B型肝炎急性發作，同時PT延長超過三秒，且bilirubin > 2 mg/dL，可以照會肝膽腸胃科醫師開立抗B型肝炎病毒藥物。

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

2-1. **引發藥物：**第一線藥物中，每種藥物都可能產生皮疹。

2-2. 處理方式：

- (1) 一般而言，皮膚不良反應的問題，與腸胃不適的處理方式類似，大約在兩週內會自行減緩或消失，診治醫師只須給予心理支持。
 - (2) 症狀較嚴重者，可使用抗組織胺以緩和皮疹、皮癢的症狀，其中鎮靜效果越強者，治療皮疹的效果越佳，但須考慮可能造成的中樞神經不良反應，例如頭暈、嗜睡等。
 - (3) 症狀嚴重者，宜立即停止所有抗結核藥物，待症狀完全解除後，依INH→RMP→EMB→PZA的順序，由小劑量至足夠劑量的方式，進行藥物減敏試驗（de-sensitization）（表5-2）。只有在出現較嚴重的過敏反應時，才可考慮使用類固醇（如每天prednisolone 10 - 15 mg分二或三次口服），使治療得以繼續進行。
3. **視神經炎：**最常見的臨床表現為視力降低、紅綠色盲（dyschromatopsia）、中央盲點（central scotoma），通常兩眼一起發生。由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，有較多的病人同時罹患糖尿病或腎臟疾病，視神經炎的機會同樣高於

大部分結核病盛行地區，且較可能產生無法恢復的視力傷害，應特別注意。

3-1. 發生原因：EMB是最常見造成視神經炎的藥物，在建議的劑量下（15 – 20 mg/kg），視神經炎發生機率大約介於1 – 2%，永久視力缺損的發生率則小於1%。但是，不單單僅有EMB會造成視神經炎，其他抗結核藥物包括INH、rifabutin、ethionamide、以及clofazimine、linezolid等等，也都被報告有視力傷害的可能。

3-2. 處理方式：

- (1) 發生嚴重的視力傷害時，應立即停止可能產生視神經毒性的藥物，包括上列所有藥物；唯此時應特別注意處方是否有藥物不足的問題。輕微的視力模糊時，可以先停止EMB，之後密切觀察。
- (2) 照會眼科醫師。

4. 腸胃不適：

4-1. 引發藥物：第一線藥物中，PZA是最常引起腸胃不適的藥物。另外，飯前服用INH與RMP，血中藥物濃度會比飯後服用稍高，但腸胃道的不良反應也因此而顯著提高。

4-2. 處理方式：一般而言，腸胃不適的問題，大約在兩週內會自行減緩或消失，診治醫師只須給予心理支持，通常不需藥物處理或調整。症狀較嚴重者，可以建議病人飯後或與食物一起服用，或在睡前給藥。但若症狀嚴重，應立即停止所有抗結核藥物，待症狀改善後，逐一加入足夠之抗結核藥物。

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

6. 高尿酸血症及關節炎：主要與PZA有關，但臨床上仍須注意是否有其他原因造成關節發炎，例如tuberculous arthritis、autoimmune arthropathy。血清中尿酸濃度在13 mg/dL以下，沒有關節炎的症狀時，只需請病人多喝水，並攝取低普林飲食。若已經攝取足夠水分且接受低普林飲食之後仍症狀嚴重、或血清尿酸濃度仍超過13 mg/dL時，應停止使用PZA，可考慮給予一般非類固醇止痛藥緩解症狀，此時因為會與PZA有藥物交互作用，不建議使用allopurinol。

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

8. 聽力、平衡功能障礙：停用針劑藥物。

5.3 不良反應發生後抗結核處方的調整：

5.3.1 基本的概念：抗結核治療過程中發生不良反應時，除了上述針對不良反應本身的處理之外，後續的抗結核治療處方常常必須據以調整。但除了INH單一藥物無法使用、或者是INH和RMP兩種藥物同時無法使用這兩種情況，有較多的研究資料與處方調整建議以外，其餘情況下的建議多半沒有可靠且大規模的研究結果支持。因此，以下所列出的處方僅供大方向的參考，臨床醫師仍須參酌病人病情細心調整，並建議與結核病專家討論或轉診至結核病專責醫院。處方調整過後，仍應持續追蹤評估，以期能即早發現治療效果不佳或抗藥性的存在，並進一步修改用藥。處方調整的基本概念如下：

1. 大多數的不良反應發生在治療的一開始，此時結核分枝桿菌的藥物感受性試驗 (drug susceptibility test，以下簡稱 [藥敏]) 通常尚未有結果。因此，調整處方時，除了避開引發不良反應的藥物之外，同時仍須注意是否會有抗藥的問題存在，是故處方中藥物種類通常稍多，以避免因抗藥性而導致有效藥物不足 (舉例來說，若因為不良反應而試藥但單一處方時間太長導致抗藥性已然產生，就會有加一種藥等於是製造對該種藥物抗藥的細菌孳生；又或，因為不良反應無法使用EMB和PZA時，處方改為INH、RMP、加上一種FQ，但最後又發現該結核分枝桿菌株對INH抗藥)。本章之後的處方調整建議，將區分為藥敏結果已知和未知兩種情況說明。
2. 逐步上藥的過程應儘量縮短，若評估結核分枝桿菌的菌量很大 (例如胸部X光顯示有開洞病灶、或者痰塗片為強陽性)，可考慮於過程中輔以SM或KM，直至影像改善或痰塗片陰轉，以避免產生續發性抗藥 (acquired resistance)。
3. 有藥物不良反應，又遇上治療反應不佳時 (痰塗片價數未減少、胸部X光沒有進步、或臨床症狀沒有改善)，務必重新審視是否另有抗藥性的問題。此時，應考慮同時加上兩種或三種以上之替代藥物。
4. 使用FQ時，務必確認處方中有足夠種類的藥物 (最好同時有另外兩種高度可能有效的藥物，特別是針劑SM/KM)，以避免產生FQ續發性抗藥。必要時 (例如原本治療時顯示反應不佳)，應考慮加上prothionamide，並透過抗藥性快速分子檢測輔助臨床用藥選擇。
5. 無論如何，應儘快取得可靠的藥敏。若盡力取得檢體且所有檢體培養均為陰性，通常意味著結核分枝桿菌菌量較小。唯判讀藥敏結果時，必須了解該藥敏結果代表的是之前結核分枝桿菌株的藥敏，務必評估在最近這段治療時間內，是否可能已經產生續發性抗藥，導致藥敏改變。尤其是痰尚未陰轉，或治療反應不理想的病人。
6. 因為不良反應而無法使用RMP時，除非有其他禁忌，否則應先嘗試以rifabutin取代RMP進行治療。
7. 根據目前的共識，當結核分枝桿菌對於RMP抗藥時，治療處方傾向於使用多重抗藥結核病 (multidrug-resistant tuberculosis) 治療處方。因此，當病人因不良

反應無法使用rifamycin類藥物時，可考慮比照多重抗藥結核病處理。

8. 替代藥物的選擇，可以根據以下的順序：

8-1. FQ：levofloxacin或moxifloxacin兩者擇一。

8-2. 針劑：SM、KM、amikacin、或capreomycin四者擇一，一般前兩者較常使用。根據國內2016年結核病抗藥性監測的資料顯示，新病人和再治病人SM抗藥的比例分別為8%及13%。原則上當處方中其他藥物為一線藥物時，選擇使用SM；若處方中包含其他二線藥物，特別是FQ時，建議使用KM，唯此時若藥物感受性試驗確定SM敏感，可用SM取代KM，將其他三種aminoglycoside保留給多重抗藥結核病人使用。

8-3. 其他第二線用藥：prothionamide或ethionamide（臺灣目前僅有前者）、cycloserine或terizidone。原則上優先選用prothionamide或ethionamide。

5.3.2 處方的調整：建議的處方如表5-3所列。所列之處方僅為原則上的建議，診治醫師務必參酌病人病史及臨床狀況綜合判斷。

5.4 結語：

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

參考文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 4th ed. World Health Organization Document 2009;WHO/HTM/TB/2009.420.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf, online version accessed on 2017-07-19.
2. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003; 52: RR-11
3. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. Tuber Lung Dis 1996; 77: 37-42.
4. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991; 99: 465-71.
5. Saukkonen JJ, Cohn, DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52.
6. Donald P, Dermot M, Maritz S, Qazi SA, and World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity. World Health Organization Document 2006;WHO/HTM/TB/2006.365.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69366/1/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf?ua=1&ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
7. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children, literature review and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1318-30.
8. Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17: 447-55.
9. Tan WC, Ong CK, Lo Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. Med J Malaysia 2007; 62: 143-6.
10. Wang JY, Liu CH, Hu FC, et al. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. J Infect 2011; 62: 448-55.
11. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. World Health Organization Document 2016;WHO/HTM/TB/2016.04.
<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDRTBguidelines2016.pdf>, online version accessed on 2017-07-19.
12. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 59-68.

表 5-1 藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程建議

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

^a : 建議包含 ALT、AST、以及 total bilirubin。

逐一加藥的過程中，可以同時使用足夠劑量的EMB。

若病人之藥物性肝炎嚴重或合併有黃疸，在成功地重新使用上INH及RMP之後，不建議嘗試加入PZA。

表 5-2 皮疹反應的處理方法建議

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

減敏治療過程應儘量縮短，若評估結核分枝桿菌的菌量仍然很大(例如胸部X光顯示有開洞病灶、或者痰塗片為強陽性)，可考慮於過程中輔以針劑(針劑選擇請詳見5.3.1)，以避免產生抗藥菌。

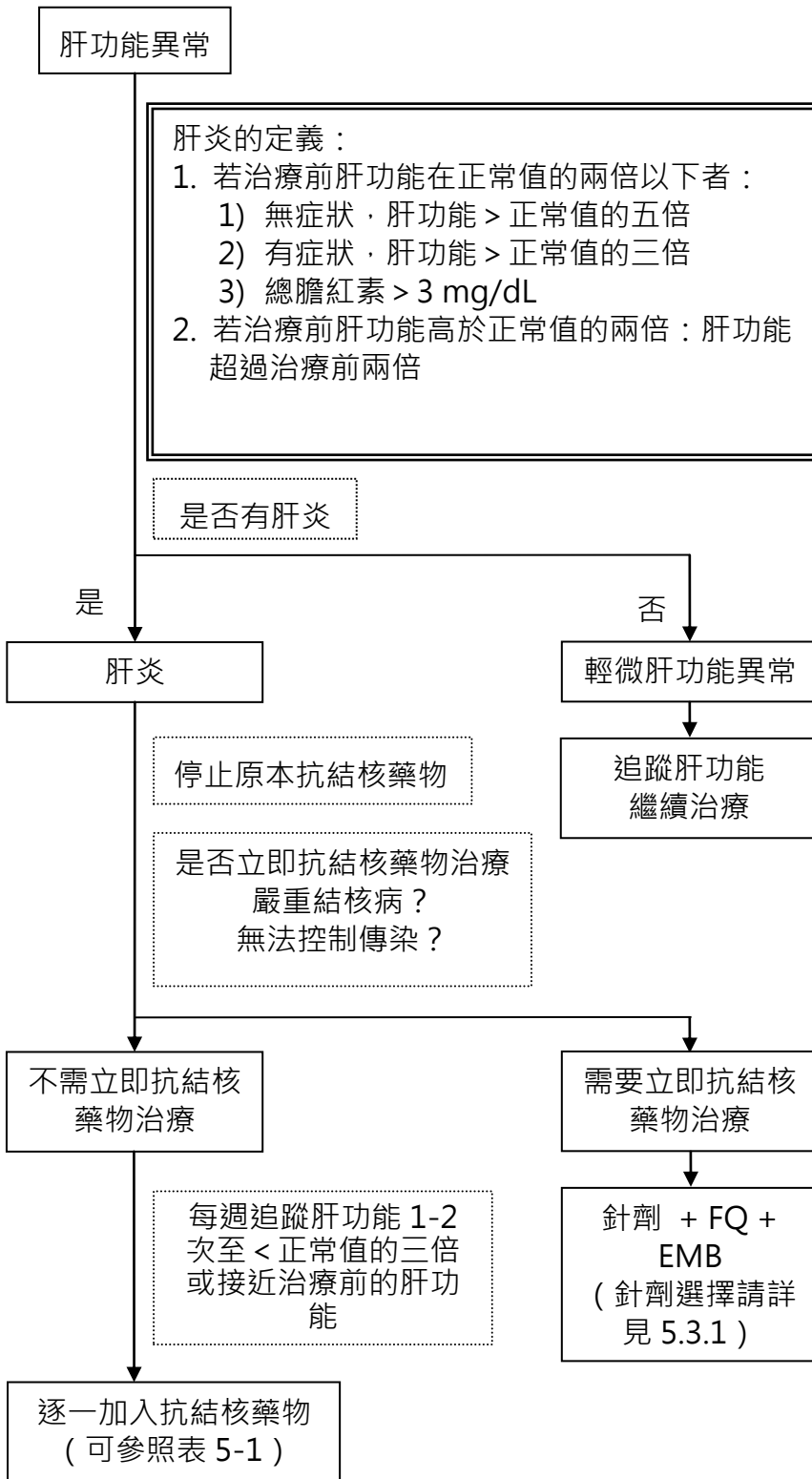


圖 5-1 抗結核藥物肝毒性處置流程

表 5-3 產生不良反應之後處理調整的建議

無法使用的藥物	同類替代藥物	無藥敏結果	藥敏結果已知
H	---	9REZS	9REZ
R	B	2HBEZ / 4HB	2HBEZ / 4HB
	無法使用 B	2HEZS / 16HEZ*	18HEZ*
E	---	2HRZ / 4HR	2HRZ / 4HR
Z	---	9HRE	9HR(E)
HR	B	9BEZS	9BEZ
	無法使用 B	6EZQKT / 12EZQT*	18EZQT(S)*
HE	---	2RZKQT / 7RZQ	9RZQ
RE	B	2HBZ / 4HB	2HBZ / 4HB
	無法使用 B	4HZQKT / 8HZQ*	12HZQ(S)*#
EZ	---	2HRQKT / 7HRQ	9HR(S)
HZ	---	2REQKT / 7REQ	9REQ(S)
RZ	B	9HBE	9HBE
	無法使用 B	6HEQKT / 12HEQ*†	18HEQ(S)*†
HEZ	---	2RQKT / 7RQT	9RQT(S)

E: ethambutol; H: isoniazid; Q: fluoroquinolone; R: rifampin; B: rifabutin; S: streptomycin; T: prothionamide; Z: pyrazinamide;

- 表中「無藥敏結果」建議處方設計的理念，係考慮尚無初痰藥敏結果，且改變處方時病灶廣泛或嚴重（特別是胸部 X 光顯示有開洞病灶），或菌量較大（痰塗片未陰轉）等易產生續發性抗藥的臨床狀況而設計。若無上述狀況，可經由病審或與專家討論後視情況簡化處方。
- 表中「藥敏結果已知」者，該藥敏結果代表的是收集痰檢體時結核分枝桿菌的藥敏，務必評估在最近這段治療時間，是否可能已經產生續發性抗藥，導致藥敏改變。尤其是痰尚未陰轉，或治療反應不理想的病人。
- 處方前的數字表示使用月數。（）內的藥物在痰塗片陰轉後即可停止。
- 使用針劑時，當處方中其他藥物為一線藥物時，選擇使用 streptomycin；若處方中包含其他二線藥物，特別是 fluoroquinolone 類藥物時，建議使用 kanamycin，來保護 fluoroquinolone；唯此時若藥物感受性試驗確定 streptomycin 敏感，可用 streptomycin 取代 kanamycin。
- 若評估結核分枝桿菌的菌量很大（例如胸部 X 光顯示有開洞病灶、或者痰塗片為強陽性），可考慮輔以針劑藥物，直至影像改善或痰塗片陰轉，以避免產生續發性抗藥。

*若臨床醫師希望使用二線藥物以縮短療程到 12 個月時，請主動提交給免費藥物審查委員審核。

#如果治療四個月後痰未陰轉或 X 光改善不佳，建議針劑延長至 6 個月、總共治療 18 個月。

†當 rifamycin 類藥物和 pyrazinamide 等兩種 sterilizing activity 較強的藥物都不能使用時，可以考慮加入 clofazimine 以縮短療程為 12 個月。

第六章 結核病的藥物及藥物交互作用(含免費藥物申請)

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

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

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

6.1 第一線抗結核藥物 (表 6-1)

6.1.1 Isoniazid (INH)

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

歲2.3%，通常停藥後即可恢復正常。

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

6.1.2 Rifampicin (RMP)

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

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

6.1.3 Pyrazinamide (PZA)

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

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

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

6.1.4 Ethambutol (EMB)

1. 藥理作用：

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

的抑菌劑。

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

6.1.5 Streptomycin (SM)

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

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

6.1.6 Rifabutin (RFB)

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

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

2. 治療劑量：

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

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

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

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

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

3. 不良反應：

3-1. 服用RFB時排尿、眼淚、咳痰均會變成橘紅色，需先告知病人。

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

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

4. 罕見不良反應：

4-1. 過敏反應：嗜伊紅血球增多、支氣管痙攣、休克。

4-2. 眼角膜沈積物，不會損害視力。

5. 藥物交互作用：較RMP少，但仍需謹慎小心監測。

6.1.7 固定成分複方製劑 (表6-2)

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

【四合一劑型】

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

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

【三合一劑型】

1. Rifater (RFT) :

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

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

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

【二合一劑型】

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

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

6.2 第二線抗結核藥物 (表 6-3)

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

6.2.1 Levofloxacin(LFX)/Moxifloxacin(MFX)

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

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

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

6.2.2 Kanamycin (KM)/Amikacin (AMK)

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

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

6.2.3 Prothionamide (TBN)

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

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

6.2.4 Para-aminosalicylate (PAS)

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

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

6.2.5 Cycloserine (CS) / Terizidone (TRD)

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

5-1. 與INH或TBN合併使用時，易造成神經系統副作用。

5-2. 會增加 phenytoin之血中濃度。

6.3 藥物與藥物交互作用 (表 6-4)

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

6.4 藥物與食物交互作用

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

參考文獻

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

939-49.

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

表 6-1 第一線抗結核藥物-單方藥物

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

* 累積總劑量不超過 120 gm

表 6-2 第一線抗結核藥物-複方藥物

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

表 6-3 第二線抗結核藥物

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

* 累積總劑量不超過 120 gm

800mg is recommended by WHO in 9-month regimen

表 6-4 藥物交互作用

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

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

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

表 6-5 疾管署統一採購的一般免費藥申請須知

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

表 6-6 疾管署統一採購的專案進口藥品申請須知

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

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

表 6-7 TMTC 團隊醫院自行採購藥品，申請專案補助須知

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

附件 6-1

衛生福利部疾病管制署抗結核免費藥申請單 請印雙面(正面)

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

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

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

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

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

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

管制中心傳真： _____ 聯絡電話 _____

第六章 結核病的藥物及藥物交互作用含免費藥物申請

免費藥建議劑量及用法

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

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

註二：本免費藥僅供應 MDR-TB 醫療照護體系及加入都治計畫病患使用。

兒童複方可溶錠 RHZ 及 RH 建議劑量及用法

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

使用注意事項：

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

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

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

a:包含 ALT,AST,以及 total bilirubin。

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

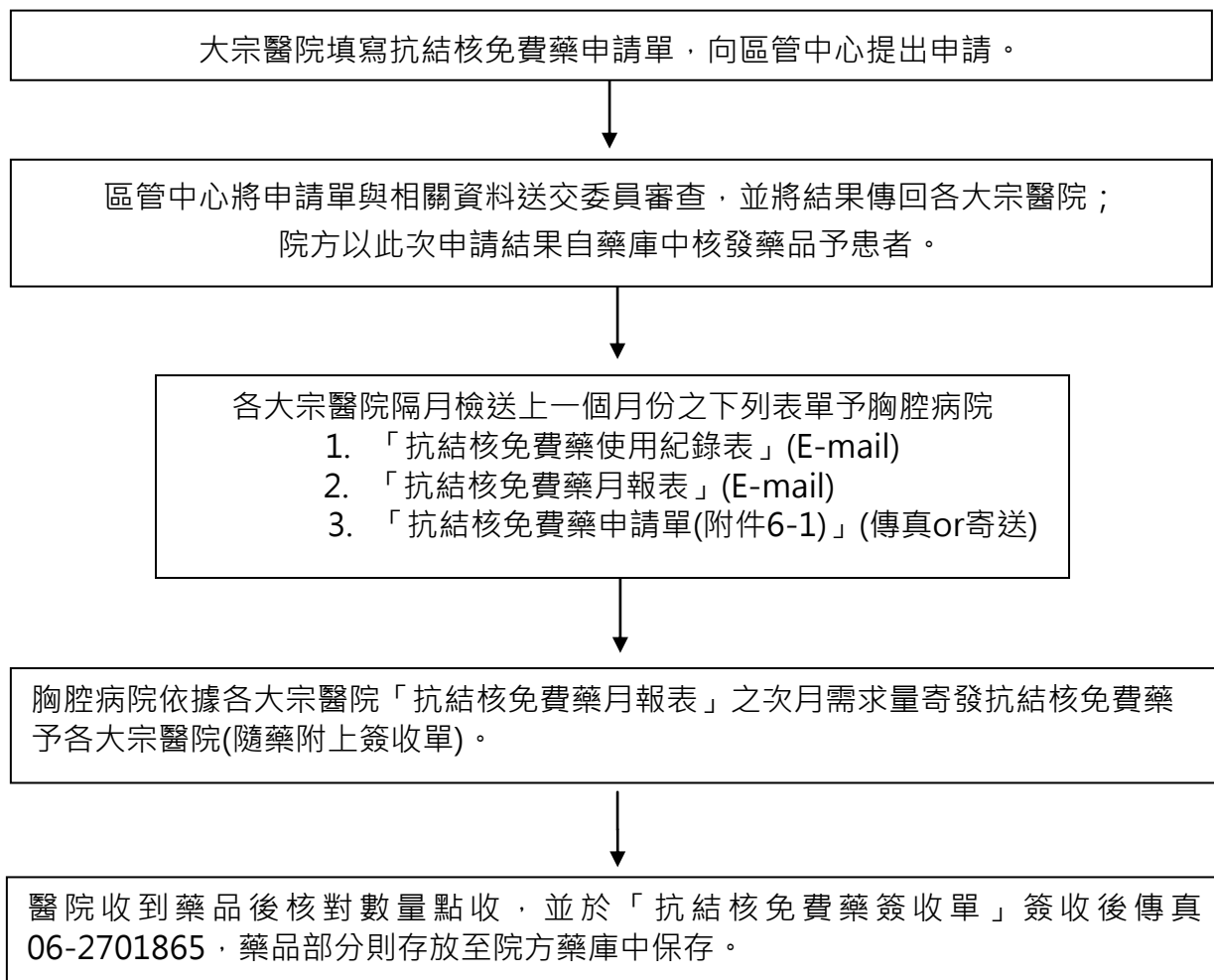
附件 6-2

結核病個案治療記錄卡

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

附件 6-3

大宗醫院申請抗結核免費藥流程



注意事項：

一、 附加檔案有 ABCDE 五種報表，

各區管制中心填列：

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

大宗醫院填列：

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

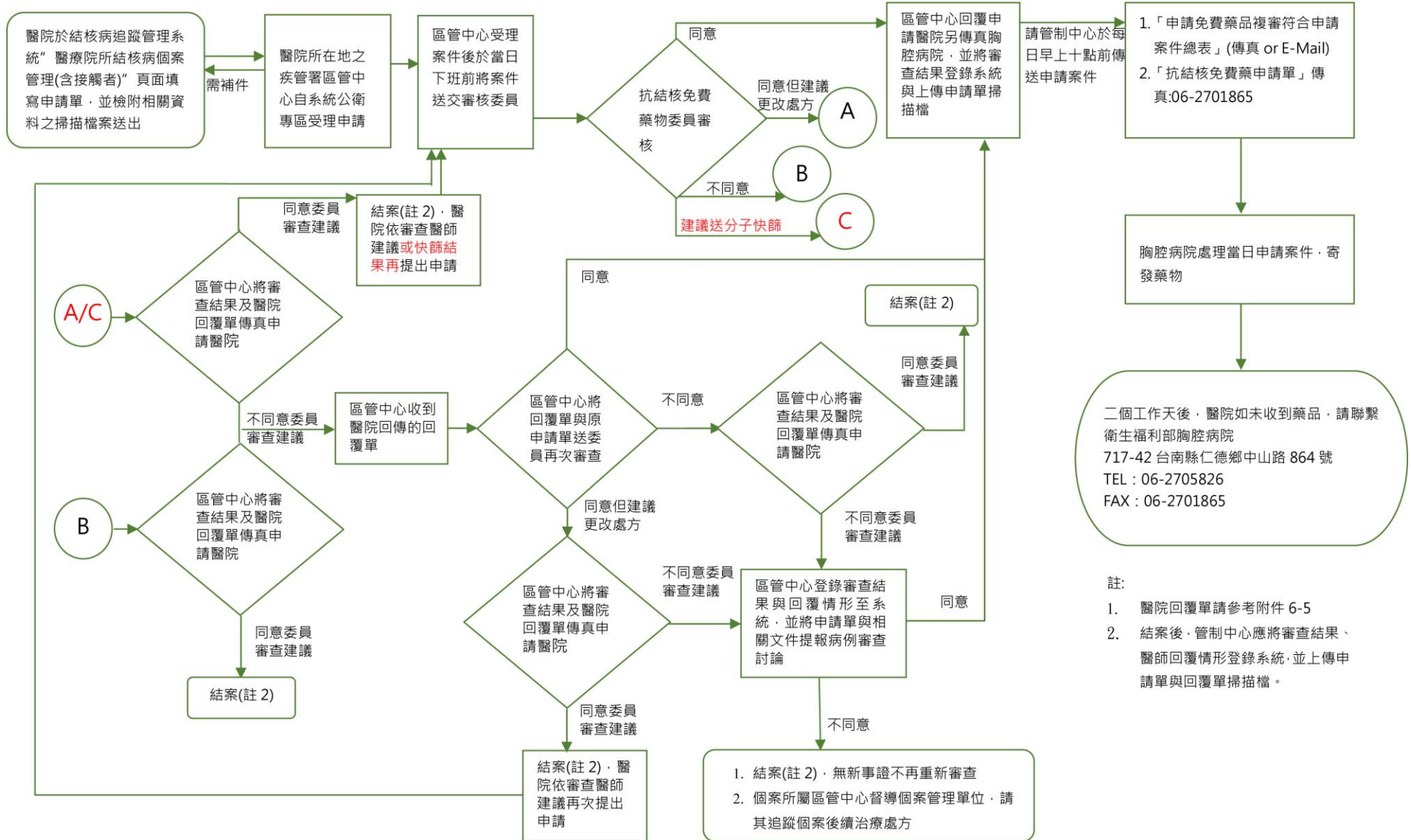
二、 若審查醫師有建議修改劑量且處方醫師同意後，請於原總量之後備註修改之總量。

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

四、 請遵照流程及規定時間內傳真或 E-Mail，以利作業順暢。

附件 6-4

衛生福利部疾病管制署申請抗結核免費藥流程



註:
 1. 醫院回覆單請參考附件 6-5
 2. 結案後·管制中心應將審查結果、醫師回覆情形登錄系統·並上傳申請單與回覆單掃描檔。

備註：

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

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

附件 6-5

抗結核免費藥診療醫師回覆單

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

審查結果：

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

聯絡人：_____ 電話：_____

原診療醫師回覆意見：

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

原診治醫師簽名：_____ 年__月__日
聯絡電話：_____

第七章 肺外結核

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

7.1 粟粒性結核

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

7.2 結核性淋巴腺炎

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

7.3 結核性肋膜炎

有兩種機轉導致此病，第一種是少數細菌進入肋膜腔，體內對結核分枝桿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分枝桿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%)，此時送痰做結核分枝桿菌培養或耐酸性染色也是另一種診斷方法。

7.4 生殖泌尿道結核

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

7.5 骨結核

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

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

7.6 中樞神經系統結核

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

7.7 腹部結核

結核病可以侵犯腹部任何器官包括腹膜。腸結核最常侵犯的部位是終端迴腸

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

7.8 結核性心包膜炎

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

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

7.9 肺外結核之治療

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

理論上·肺外結核的治療應當比肺結核容易·因為肺外結核病變處的細菌數量比在肺結核的空洞病變處少很多·再加上抗結核藥物到各個組織的濃度都很高·治療期間理論上可以相同。但是困難的地方是肺外結核的病例數少·診斷較困難·治療的評估也較難·不像肺結核可以用痰培養和胸部X光片來評估。所以大規模的臨床對照研究很難完成。下面介紹一些較新、個案較多的肺外結核治療的研究成果。

英國胸腔協會研究小組進行了結核性淋巴腺炎的6個月和9個月治療方式的對照臨床

研究。此研究証實6個月的治療方式和9個月的一樣好，因而推薦結核性淋巴腺炎可以採用6個月的治療方式。

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

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

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

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

參考文獻

1. TUBERCULOSIS Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, Royal College of Physicians, 2006.
2. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of American. Treatment of Tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62.
4. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
5. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ. et al. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1998; 97: 581-3.
6. Lee JJ, Lee CN, Suo J, et al. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Eastern Taiwan. Tzu Chi Med J 2003; 15: 229-34.
7. Yu MC. Suo J, Chiang CY, et al. Initial drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. J Formos Med Assoc 1997; 96:891-4.
8. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, et al. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. Respir Med 1993; 87: 621-3.
9. MRC Working Party on Tuberculosis of the Spine. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. Int Orthopaedics 1999; 23: 73-81.
10. Strang JIG, Kakaka HHS, Gibson DG, et al. Controlled trial of prednisolone as an adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet 1987; II: 1418-22.
11. Humphries M. The management of tuberculous meningitis. Thorax 1992; 47: 577-81.
12. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomized study. Chest 1988; 94: 1256-9.
13. Dutt AK, Stead WW. Treatment of extrapulmonary tuberculosis. Semin Respir Infect 1989; 4: 225-31

表 7-1 肺外結核的治療期間

部位	治療期間(月)	類固醇
粟粒性結核	6-9*	
結核性淋巴腺炎	6-9*	
結核性肋膜炎	6-9*	
生殖泌尿道結核	6-9*	
骨結核	9	
中樞神經系統結核	12	強烈建議
腹部結核	6-9*	
結核性心包膜炎	6-9*	強烈建議

*早期有加用兩個月的PZA則可採六個月的療程，如果無法使用PZA則療程為九個月;主治醫師亦可視病人的臨床狀況延長治療。

第八章 兒童結核病診療指引

8.1 兒童結核病概說

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

8.2 卡介苗 (Bacille Calmette–Guérin、BCG)

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

8.2.2 接種對象：

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

8.2.3 不良反應：

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

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

2-4. 不宜使用外用類固醇藥膏。

3. 腋下淋巴腺炎：

3-1. 大多可自然痊癒，不需要抗生素治療，也不需要通報結核病。

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

4. 散播性感染：

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

4-2. 免疫功能正常者也可能發生卡介苗肺外感染，尤以骨關節炎較常見。

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

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

8.2.4 禁忌：

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

8.2.5 注意事項：

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

8.3 結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin skin test)

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

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

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

8.4 兒童結核病之診斷

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

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

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

8.6 兒童結核病之治療：

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

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

8.7 兒童與具傳染性結核病患者密切接觸且無結核發病徵候之處理

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

8.8 母親或家中接觸者疑似結核病感染，新生兒之隔離建議：

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

致謝：

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

參考文獻

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

表 8-1. 抗結核藥物建議療程

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

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

*肺部感染之首選治療。若懷疑抗藥性結核菌感染，請照會兒童感染科醫師。

**未滿四歲不建議使用 EMB。

[†]無法耐受 PZA 之副作用時，使用此療程。

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

#請參考「抗藥性結核病的治療」章節。

表 8-2. 抗結核藥物建議劑量

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

*除非特別註明為 mg/kg/day

表 8-3. 兒童複方可溶錠

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

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

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

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

表 8-4. 嬰幼兒接觸者之處置建議

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

備註：

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

第九章 愛滋病毒感染者結核病的診治

9.1 前言

愛滋病毒感染者因為免疫力下降，相較於非愛滋病毒感染者，感染結核分枝桿菌後，由潛伏結核感染變成活動性結核病的危險性，增加將近一百倍。結核病對愛滋病也有負向的影響，愛滋病毒感染者發生結核病時，愛滋病毒量會升高，CD4 淋巴球數會下降，造成愛滋病毒感染的病程加速。因此，愛滋病毒感染者併發結核病時，死亡率較未發生結核病的愛滋病感染者高。在愛滋病毒感染和結核病高盛行區，結核病仍然是造成死亡的最主要的原因。在引進高效能的抗病毒組合治療(highly active antiretroviral therapy; HAART)以後，可能出現合併結核病和愛滋病毒感染者所使用的抗愛滋病毒和抗結核藥物間的交互作用及重疊的副作用，不僅可能造成結核病的治療較非愛滋病毒感染者困難，愛滋病毒感染的控制也較未發生結核病的愛滋病毒感染者困難。再者，愛滋病毒感染者接受抗結核藥物時，加上抗愛滋病毒藥物後，容易發生病症惡化的免疫重建症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS)，造成病情判斷困擾。因此，結核病的防治與愛滋病毒感染的防治有不可分割的關係。以下本文針對愛滋病毒感染者發生結核病時，臨床病徵、診斷、抗結核藥物的治療期程、何時開始使用國內現有的抗愛滋病毒藥物、抗愛滋病毒藥物的選擇和免疫重建症候群等，進行簡要介紹。

9.2 臨床表現及診斷

愛滋病毒感染者發生結核病時，臨床病徵和發生結核病時的 CD4 淋巴球數值有關，CD4 淋巴球數值越高，結核病的臨床病徵和一般未感染愛滋病毒的病患類似，主要以肺結核表現；CD4 淋巴免疫球數值越低時，愛滋病毒感染者發生肺結核病時，較高比例同時併有肺結核和肺外結核的表現，包括：肋膜積液、淋巴結病變、心包膜炎、粟粒性結核、腦膜炎、結核菌血症等。愛滋病毒感染者發生結核病最常見的臨床症狀，包括：咳嗽超過二至三週、發燒、有痰、體重減輕等。相較於非愛滋病毒感染者，愛滋病毒感染者結核病發作時，咳嗽及咳血的頻率較低，反而比較常出現體重減輕及不明原因的發燒，而肺部的理學檢查的發現與其他肺部感染相較並無特異性，甚至無異常發現。CD4 淋巴球數值低下的愛滋病毒感染者發生肺結核時，胸部 X 光表現通常為非典型肺結核表現，包括：較容易出現肺部下葉浸潤，縱膈腔淋巴結病變；一般非愛滋病毒感染者典型的空洞或纖維化變化反而較不常見。

結核病的診斷仍以結核分枝桿菌培養為標準依據，培養出來的結核分枝桿菌同時可以進行藥物感受性試驗提供治療藥物更動的參考。根據國外的觀察，在愛滋病毒感染晚期 CD4 淋巴球數值低下的病患，痰的耐酸性染色常為陰性。雖然如此，對於所有臨床上懷疑結核病的愛滋病毒感染者，還是應該進行至少三次的痰塗片和培養檢查。如病患出現其他組織器官的異常表現時，例如：肋膜積液、淋巴結腫等，也應盡可能行組織切片供病理檢查和結核分枝桿菌培養。因為愛滋病毒感染者較容易出現結核菌血症，因此，可以利用黴菌培養試管進行

結核菌血液培養。這些步驟，都是盡量能夠提高結核病的確診機會，以利後續檢測抗結核藥物感受性試驗。

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

9.3 結核病的治療

9.3.1 抗結核藥物的選擇

愛滋病毒感染者結核病的治療藥物種類，原則上與非愛滋病毒感染者相同。在台灣，自愛滋病毒感染者分離的結核分枝桿菌的藥物感受性試驗結果顯示抗藥性的種類和程度，與非愛滋病毒感染者相似。因此，對於抗結核藥物的選擇，根據愛滋病毒感染者結核病治療病史，我們建議參看針對非愛滋病毒感染者的治療指引。原則上，仍以含 rifampin 或 rifabutin 為主。但是，rifampin 和 rifabutin 與國內現有抗愛滋病毒藥物種類中的蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) 和嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitor)，會發生不等程度的藥物交互作用 (表 9-1)。Rifampin 或 rifabutin 會刺激肝臟 cytochrome P450 (CYP 450) 酵素的活性 (特別是 3A4)，降低前述這些抗愛滋病毒藥物的血中濃度，因此可能影響抗愛滋病毒藥物的療效。相對地，蛋白酶抑制劑會抑制肝臟 CYP 450 酵素的活性，導致 rifabutin 的血中濃度升高 2-4 倍之多。例如，ritonavir 是很強的 CYP450 抑制劑，它會增高 rifabutin 的血中濃度高達 4 倍之多。所以如果必須與含有 ritonavir 的蛋白酶抑制劑合併使用，我們必須將 rifabutin 的藥物劑量降低為原劑量的 1/4，亦即 150 mg 隔日服用一次。以免因濃度過高增加 rifabutin 相關白血球減少、皮疹和葡萄膜炎 (uveitis) 副作用機會。再者，rifabutin 和 efavirenz 併用時，efavirenz 會降低 rifabutin 的濃度，因此建議將 rifabutin 每日劑量增加為 450 mg。我們所建議的抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物組合，如表 9-2 所示。

對於未曾服用抗愛滋病毒藥物的感染者，而且抗結核藥物感受性試驗顯示並非抗藥結核菌時，抗結核藥物的首選，仍然是含 isoniazid、ethambutol、rifampin、pyrazinamide (HERZ) 的組合。如果準備開始使用抗愛滋病毒藥物 (抗愛滋病毒藥物的開始時機，後敘)，抗愛滋病毒藥物的首選是 tenofovir/lamivudine、abacavir/lamivudine (Kivexa) 或者 zidovudine/lamivudine (Combivir) 加上 efavirenz。Efavirenz 的血中濃度，雖然會被 rifampin 降低 20%，但是根據台大醫院的藥物動力學研究，國人使用 efavirenz 的每日劑量仍然維持 600 mg，不需增加為 800 mg。如果病患無法耐受 efavirenz，或者不適合使用

efavirenz，例如孕婦、efavirenz 過敏、精神疾患等，替代藥物為 tenofovir/lamivudine、abacavir/lamivudine (Kivexa) 或者 zidovudine/lamivudine (Combivir) 加上 nevirapine，但是 nevirapine 較容易引起肝炎和皮疹，發生時不容易和抗結核藥物的副作用區分，同時 nevirapine(每日總劑量，400 mg)的血中濃度會被 rifampin 降低 40-50%，我們建議必需謹慎追蹤愛滋病毒量的變化。如果病患無法耐受 efavirenz 或 nevirapine、發生嚴重副作用，或者病毒複製的控制不理想時(定義為:在使用前述的抗愛滋病毒藥物組合規則服用四週後，血中愛滋病毒量並未下降超過 10 倍以上；或者，在併用藥物組合達六個月，但是病毒量依然檢測得到 [高於 50-200 copies/ml])，而必須將含 efavirenz 或 nevirapine 的抗病毒藥物組合更換為以蛋白酶抑制劑為主的藥物組合時，此時 rifampin 必須隨同更換為 rifabutin。關於 rifabutin 的劑量請參考表 9-2。

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

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

9.3.2 抗結核藥物治療的期程

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

當然，如果是神經系統的結核病，服用抗結核藥物的療程則是十二個月。

9.4 抗結核病與抗愛滋病毒藥物併用的時機

對於未曾服用抗愛滋病毒藥物的感染者，目前適合開始使用抗愛滋病毒藥物的時機必須考慮合併抗結核病與抗愛滋病毒藥物治療時，藥物種類增加和發生副作用的機會增加，容易降低病患用藥遵囑性，可能同時造成結核病和愛滋病毒感染治療失敗。但是，如果結核病與愛滋病毒感染者的免疫功能已經很差，例如：CD4淋巴球數低於100 cells/ μ l，感染者再發生其他伺機性感染與死亡的機會大為增加，應該儘早使用抗愛滋病毒藥物治療。近期有三個針對併有結核病與愛滋病毒感染的病患中進行的大規模臨床試驗，評估開始使用抗愛滋病毒藥物的時機。配合這些研究結果加上專家意見，抗愛滋病毒藥物開始使用的時機，依據結核病診斷時病患的身體營養狀況和CD4淋巴球數值，可以粗分為三個時機：(一)、CD4低於50 cells/ μ l的患者，在抗結核藥物開始的二星期左右即開始使用抗愛滋病毒藥物。研究顯示二星期左右即開始使用抗愛滋病毒藥物可以降低死亡率。(二)、如果病患的CD4數值高於50 cells/ μ l，但是病患並有的體質耗弱、貧血、營養狀況不佳或患有全身性結核(disseminated tuberculosis)時，專家建議抗愛滋病毒藥物也應該在抗結核藥物使用後的二到四星期時開始使用。(三)、如果病患CD4數值 \geq 50 cells/ μ l，但身體營養等狀況不差，專家建議抗愛滋病毒藥物也可以考慮在抗結核藥物使用的二到四星期時開始使用；但是，如果評估後決定晚一些開始使用抗愛滋病毒藥物組合，兩類藥物治療開始間隔時間最好不要超過八到十二星期。兩類藥物治療開始間隔二到四星期的好處在於，初期二到四星期中，病患只有使用抗結核藥物時，我們只要留意抗結核藥物的副作用。不過，在抗結核藥物開始的二星期左右開始使用抗愛滋病毒藥物的方式，免疫重建症候群發生的機會相較於在八週左右開始使用抗愛滋病毒藥物的患者來得高很多。間隔較長的時間才開始抗愛滋病毒藥物，可以降低因為併用抗愛滋病毒藥物與抗結核藥物的初期引起的免疫重建症候群的風險。至於，如果已經在服用抗愛滋病毒藥物的愛滋病毒感染者發生了結核病時，專家們建議應同時投予抗結核病藥物和抗愛滋病毒藥物。

9.5 愛滋病毒感染者結核病治療的免疫重建症候群

併有結核病的愛滋病毒感染者規則地服用藥物，初步達到症狀緩解的成效後，有部份的患者，在繼續治療中可能會發生病症惡化，再度出現發燒、淋巴腺腫、皮膚粟粒性結節、腦膿瘍等；胸部X-光可能惡化，甚至很可能還可以從臨床檢體中發現結核分枝桿菌，但是這些結核分枝桿菌對於使用中的抗結核藥物仍然具有敏感性。這些現象，目前被稱為免疫重建症候群。過去的觀察研究發現，這些現象並不僅限於愛滋病毒感染者才會發生，不過其發生率確實遠遠高於非愛滋病毒感染者，特別當他們同時接受抗愛滋病毒藥物時，發生機會尤其更高。免疫重建症候群發生的時間，通常是在抗愛滋病毒藥物和抗結核藥物併用後的四到六週內發生，時序上似乎和開始使用抗愛滋病毒藥物有關。因此，如前所討論，如非急迫的需要，例如，CD4高於350 cells/ μ l時，專家建議應先治療結核病，因為結核分枝桿菌可藉飛沫傳染，

而且結核病具有較高的短期內的死亡率。待結核病治療穩定後，才開始抗愛滋病毒藥物治療。如此，可能降低免疫重建症候群的發生機率。

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

9.6 潛伏結核感染的治療

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

1. isoniazid 每天每公斤5 mg，最多300 mg，治療9個月。可以同時加上pyridoxine，以避免周邊神經炎。
2. 其他替代組合，目前並不建議使用。

9.7 結語

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

參考文獻

1. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;300:530-9.
2. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009;48:1752-9.
3. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1288-99.
4. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1199-206.
5. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
6. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
7. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-81.
8. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
9. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Association of the Infectious Diseases of North America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-1-infected adults and adolescents. *MMWR* 2009;58 (RR-4):1-206.
10. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. (27 March, 2012)

表 9-1 國內現有抗愛滋病毒藥物與 rifampicin 類之交互作用

	Rifampin	Rifabutin
Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTI)		
Efavirenz	Efavirenz↓ 26%	Rifabutin↓38%.
Nevirapine	Nevirapine ↓20-58%.	Nevirapine↓16%. Rifabutin · area-under-the curve (AUC)↑12-17%
Etravirine	Etravirine 濃度可能大幅降低，不建議和 rifampin 併用。	Etravirine AUC↓37% rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↓17%
Protease inhibitors (PI)		
Atazanavir with or without ritonavir	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併用 Rifabutin (300 mg) with ritonavir (100 mg) 時，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin AUC ↑110%；rifabutin 代謝物 AUC ↑2101%。因此，rifabutin 劑量為 150 mg 隔日服用一次。
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併用 lopinavir/ritonavir (Kaletra)，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin AUC ↑473%。因此，rifabutin 劑量為 150 mg 隔日服用一次。
Tipranavir/ritonavir	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併用 tipranavir/ritonavir，rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC↑333%，因此，rifabutin 劑量為 150 mg 隔日服用一次。
Darunavir/ritonavir	PI↓ 大約 75%；所有蛋白酶抑制劑不建議和 rifampin 併用。	併用 darunavir/ritonavir，和單用 rifabutin 300 mg 相比，rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC↑55%。Rifabutin 150 mg 隔日服用一次。
Integrase inhibitor		
Raltegravir	Raltegravir 400 mg 時，AUC ↓40%；C _{min} ↓61%。和 rifampin 併用時，raltegravir 建議劑量為 800 mg bid	沒有資料

表 9-2 抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議

抗結核病藥	抗愛滋病毒藥物	注意事項
RMP(10 mg/kg) +INH + EMB + PZA	Kivexa(Abacavir + lamivudine)+ efavirenz (一天一次, 600 mg) Tenofovir + lamivudine + efavirenz (一天一次, 600 mg) Combivir(Zidovudine + lamivudine) + efavirenz (一天一次, 600 mg)	根據台大醫院初步的藥物動力學研究, 600 mg efavirenz 可以在併用 rifampin 時, 仍能達到抑制野生株 (wild type)的愛滋病毒複製。並不需增加 efavirenz 劑量。 Combivir 所含的 zidovudine 有貧血和白血球下降的副作用, 併用抗結核藥物時必須謹慎。因為口服耐受性也較 Tenofovir + lamivudine 和 Kivexa 差。因此我們建議針對合併感染的患者, 核苷酸反轉錄酶抑制劑的選擇, 優先考慮使用 tenofovir + lamivudine 或 Kivexa
Rifabutin (150 mg, 隔日一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + atazanavir (300mg)/ Ritonavir (100 mg), 一天一次 Tenofovir + lamivudine + atazanavir (300mg)/ ritonavir (100 mg), 一天一次 Combivir + atazanavir (300mg)/ ritonavir (100 mg), 一天一次	含有 ritonavir 的處方, 會增加血中 rifabutin 濃度達四倍之多, 因此, rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為隔日服用 150 mg。
Rifabutin (150 mg, 隔日一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Kaletra®複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆) Tenofovir + lamivudine + Kaletra®複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆) Combivir + Kaletra®複方 (200 mg/50 mg, 一天二次, 每次 2 顆)	含有 ritonavir 的處方, 會增加血中 rifabutin 濃度達四倍之多, 因此, rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為隔日服用 150 mg。
Rifabutin (450 mg, 每天一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Efavirenz (一天一次, 600 mg) Tenofovir + lamivudine + efavirenz (一天一次, 600 mg) Combivir + Efavirenz (一天一次, 600 mg)	Efavirenz 會降低血中 rifabutin 濃度, 因此 rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 增加為 450 mg。
Rifabutin (300 mg, 每天一次) + INH + EMB + PZA	Kivexa + Nevirapine (400 mg 一天一次;或者, 200 mg, 一天二次) Tenofovir + lamivudine + nevirapine (400 mg 一天一次;或者, 200 mg, 一天二次) Combivir + Nevirapine (400 mg 一天一次;或者, 200 mg, 一天二次)	依據藥物動力學, nevirapine 和 rifabutin 併時, nevirapine 的血中濃度並不受影響, 但是 rifabutin 和代謝產物的 area-under-curve 濃度分別會增加 12-17%和 24%。

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

第十章 潛伏結核感染(LTBI)

10.1 介紹

在 2015 年，世界衛生組織針對潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection，以下簡稱 LTBI) 的診斷與治療，公布了最新的指引。過去雖然知道約有三分之一的全球人口有 LTBI，但是因為中低收入國家仍然有非常多結核病人未接受治療，世界衛生組織只建議對結核病患的未滿 5 歲接觸者以及愛滋感染者，進行 LTBI 治療。2015 的版本強調，此指引適用於結核病發生率每 10 萬人口 100 例以下的高收入及中高收入國家；為了達成 2050 年根除結核，針對有資源進行 LTBI 診斷與治療的國家，所進行的建議。

每個國家決定哪些族群應該進行 LTBI 的診斷與治療，要考慮三個重點：第一，哪些族群適合進行 LTBI 治療；第二，評估篩檢 LTBI 的診斷工具，其正確性及使用上的優缺點；第三，LTBI 治療的各種處方，預防發病的效力及可能造成的傷害。診斷的部分，世界衛生組織建議使用結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test，以下簡稱 TST) 或血液丙型干擾素釋放試驗 (interferon-gamma release assay，以下簡稱 IGRA) 來進行 LTBI 的診斷。最重要的是，在 LTBI 治療開始前，要先排除活動性結核病。推薦的 LTBI 治療藥物組合則包括六個月的 isoniazid (INH)、九個月的 INH (以下簡稱 9H)、三個月每週一次的 INH 加 rifapentine (RPT) (本處方以下簡稱 3HP，3 個月速克伏)、三到四個月的 rifampin (RMP) 以及三到四個月的 INH 加 RMP。

了解診斷與治療方式的限制之後，哪些族群是適合進行 LTBI 診斷與治療，才是關鍵。世界衛生組織為了蒐集相關的科學證據，一共完成三個系統性回顧分析(systematic review)。第一個是觀察不同族群間 LTBI 的比例，多數同時檢查 TST 和 IGRA 的研究中，發現 LTBI 的高危險族群包括：監獄收容人、遊民、長者、從結核高負擔國家來的移民、成年及兒童之結核病接觸者以及非法藥物使用者。第二個系統性回顧主要是觀察 LTBI 之後進展成活動性結核病的風險。結果顯示，LTBI 之後進展成活動性結核病的高風險族群包括：愛滋感染者、成年的結核病接觸者、洗腎的病人、體重過輕、X 光片有纖維化病灶、以及最近 TST 陽轉者。第三個系統性回顧是針對各種結核高危險族群與一般族群比較其發生活動性結核病的相對風險。活動性結核病的高危險群包括：愛滋感染者、結核病接觸者、矽肺症病人、醫療工作者(包括學生)、從結核高負擔國家來的移民、癌症病人、糖尿病病人、嚴重酒癮、抽煙者以及體重過輕。

綜合以上的回顧分析，世界衛生組織建議「常規」進行 LTBI 的診斷與治療的第一類高危險群包括：愛滋感染者、全年齡層的結核病接觸者、接受抗腫瘤壞死因子治療的病人、洗腎的病人、準備做器官或血液腫瘤移植的病人，以及矽肺症病人。第二類高危險群，支持其進行 LTBI 治療的證據比較微弱，但是診斷及治療 LTBI 的益處可能大於傷害。在資源充足的狀況下，若已經推動第一類高危險群的 LTBI 診斷與治療，可以將資源投注在此類族群，這類高危險群包括：醫療從業人員、結核高負擔國家來的移民、收容人、遊民以及非法藥物使用者。

其中結核高負擔國家來的移民完成篩檢及治療，是最優先的。第三類族群，世界衛生組織不推薦系統性的 LTBI 診斷與治療。主要是缺乏證據支持 LTBI 治療的益處優於可能受到的傷害。這些人包括糖尿病人、嚴重酒癮者、吸煙者以及體重過輕者。在擬定各國 LTBI 診斷與治療的目標族群時，除了參考世界衛生組織的建議，也應考量各國的流行病學資料、各種高風險族群的 LTBI 診斷與治療的可行性與合理性。

台灣在 2006 年起開始十年減半計畫，將結核病人逐步納入都治計畫，兩年內復發率逐年下降。於 2007 年開始推動多重抗藥結核病照護團隊計畫，患者得以接受妥善的以病人為中心的治療，大幅降低失落率，增進成功治療率。2008 年開始，針對傳染性肺結核病患的 13 歲以下接觸者，以 TST 為診斷工具，進行 LTBI 的診斷與治療。由於實務執行狀況良好，在 2012 年進一步擴展到 1986 年及以後出生的接觸者。13 歲及以上的接觸者，其指標個案限定為痰塗片陽性。

依照結核病流行病學的數理模式推估，台灣若要從中發生率國家進入低發生率國家，只針對年輕接觸者，進行 LTBI 治療，很難在 2035 年將結核病發生率降到每 10 萬人口 10 例以下。在 2008 年，先針對監獄收容人、愛滋感染者等高危險群，同時提供 TST 以及 IGRA，進行成人 LTBI 診斷與治療。之後陸續透過研究計畫，針對結核病高風險族群包括：慢性肺病、血液腫瘤疾病、慢性腎臟病、糖尿病、愛滋感染者、風濕免疫等病人，以及醫療從業人員、密集機構住民，進行結核病主動篩檢及 LTBI 治療計畫。在 2010-2012 年期間，推動十一個鄉鎮，全年齡層接觸者 LTBI 先驅計畫，精緻化接觸者檢查，並建立公共衛生與醫療系統共同推動中高年齡層 LTBI 治療的模式。同一時間，彰化縣及台中市率先推廣全年齡層接觸者的 LTBI 治療，提供成年人九個月 INH 治療 LTBI 的安全性及有效性數據。在這些基礎上，2015 年徵求全國六個縣市，推動 LTBI 全年齡層都治先驅計畫，辨識各單位需要協調溝通磨合的部分。於 2016 年，開始提供全國全年齡層接觸者 LTBI 診斷與治療；五歲以上接觸者，全面提供 IGRA，以減少卡介苗相關的偽陽性干擾；同年四月引進 3HP 處方搭配每週一次的都治計畫，與原本的 9H 處方並行，使民眾有另一種方便又安全的選擇。

在考慮 LTBI 的篩檢及治療對象時，必須考慮該族群在國內，執行面上是否具體可行且符合經濟效率，及盡量不造成傷害 (do no harm)。表 10-1 計算台灣不同高危險族群的效益評估參數供各位參考。未來台灣的 LTBI 診斷與治療將視資源逐步推展至非接觸者的結核病高風險族群，希望逐步達成發生率降到每 10 萬人口 10 例以下的 2035 國家結核防治計畫目標，讓台灣正式進入低結核發生率國家之列。

10.2 建議

10.2.1 優先建議的 LTBI 治療對象

1. 政策已推動：全年齡層的結核病接觸者及接受抗腫瘤壞死因子治療的病人(健保署使用藥物前事前審查暨食藥署新藥上市後風險管理計畫)。
2. 曾進行及進行之先驅計畫：愛滋感染者、靜脈藥癮者、血癌淋巴瘤患者、肺癌患者、洗腎的病人、準備做器官或血液腫瘤移植的病人，風濕免疫病人、收容人、糖尿病患者、醫

療從業人員。

3. 將進行先驅計畫：結核高負擔國家來的外籍配偶、移工或移民及遊民。

10.2.2 臨床接觸者評估工作

開始治療 LTBI 之前，首要工作就是排除活動性結核病，若找出活動性結核病則給予標準結核病處方，而非 LTBI 治療。依照台灣 2005 年通報確診的結核病患之接觸者世代追蹤來看，接觸者第一年的發病率約為 1%，在接觸者檢查的三個月內發病者約佔第一年發病總數的 35%。若不進行 LTBI 治療，到第五年仍然有每 10 萬人 200 例的發生率，雖然比過去文獻的前兩年發生率 5% 來得低，但與全國發生率每 10 萬人 45 例相較，接觸者的發生率還是較全國平均發生率高出 4-25 倍之多。若以年齡別來看，接觸者發病風險遠較同年齡層一般族群高，分別是 12 歲以下 206 倍，12~24 歲 30 倍，25-44 歲 22 倍，45-64 歲 10 倍及 65 歲以上 8 倍。接觸者發病的風險，會受到下列因素影響：(1) 指標個案的傳染性，(2) 接觸者的易感受性，(3) 接觸者與病患密切接觸的時間長短和接觸空間結核分枝桿菌的密度。所以依照指標個案和接觸者的特性，訂定出不同的接觸者檢查期程及 LTBI 診斷與治療的方式 (表 10-2)，詳細內容說明在結核病工作手冊「第十章、第十一章」。

若是為表 10-2 歸類為要完成 LTBI 評估的接觸者，指標個案確診一個月內，接觸者由公共衛生轉介至醫療院所，此時醫師先進行臨床症狀詢問、身體評估及胸部 X 光片的檢查 (未滿 5 歲則同時還要進行 TST 來決定，是否緊急開始 LTBI 治療或選擇預防性投藥)，主要目的是在接觸者找出活動性結核病人 (圖 10-1)。做完第一次檢查的八週後，再進行 LTBI 評估。若轉介至醫療院所前，公共衛生已經做完 LTBI 檢驗且為陽性，來到醫療院所後，臨床在進行症狀詢問及身體評估後，依照圖 10-1 的流程進行胸部 X 光篩檢，排除活動性肺結核和肺外結核後，依照不同年齡不同風險，提供諮詢與治療。如果轉介到醫療院所之前，接觸者還沒做 LTBI 檢驗，則同時進行 LTBI 診斷 (主要為 IGRA，僅未滿 5 歲年齡之接觸者若前次 TST 檢查為陰性則進行第二次 TST)，待結果出來之後，再依 LTBI 結果考慮提供治療。

10.2.3 LTBI 診斷工具及其限制

目前的兩種診斷工具，為 TST 與 IGRA，敏感度與特異度皆非 100%，用於 LTBI 盛行率低的族群，陽性預測值可能會偏低。目前的兩種檢驗，陰性預測值都不錯，但陽性者發病的預測值偏低 (positive predictive value of active TB)，故應選擇結核病高危險族群來進行檢驗。

台灣過去廣泛採用的結核菌素，為丹麥製 PPD RT23 with Tween 80，劑量 2 tuberculin unit (TU)/0.1 mL，以 Mantoux test 之方法，於 48~72 小時判讀反應硬結。結核菌素測驗受結核菌素製劑 (菌株)、測驗與判讀技術、使用劑量、宿主因素、卡介苗接種、環境中的非結核分枝桿菌等因素影響。在 1954 到 1986 年之間出生的世代，幾乎都有接種過一劑卡介苗，且超過六成接種過兩劑的卡介苗，且多半不是在新生兒時期接種，故結核菌素皮膚測驗的結果，常會有偽陽性的疑慮，以及是否需使用較大的臨界值判讀的問題。由於 TST 是依賴

健全的 T 細胞免疫功能之體內 (in vivo) 測試，年長或者 T 細胞免疫功能低下時，往往又有偽陰性的問題。所以，若用在感染率相當高的族群，例如近期接觸者，由於感染率可達 10~40% 不等，陽性預測值可達八成以上。以台灣 <13 歲的兒童接觸者為例，若是不採取 LTBI 治療，接觸者檢查時 TST 的大小，與三年內發病的機會，是所有風險因子中最相關最可靠的預測因子。從 2016 年起，TST 僅用在未滿 5 歲的接觸者或極少數無法完成 IGRA 檢驗的民眾，其判讀標準維持在 10 mm (接種過卡介苗者)。未接種過卡介苗者、愛滋病毒感染者 (HIV/AIDS)、接受 anti-lymphokines 或其他免疫抑制治療者，改以 5 mm 為臨界值。

IGRA 則是利用結核分枝桿菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*M. tuberculosis* specific Interferone- γ)，加以定量來判定是否有 LTBI，可減少卡介苗及環境中非結核分枝桿菌所帶來的偽陽性。此外，只要抽血檢驗，不必像 TST 回診判讀。此檢驗對活動性結核病的預測不佳，與 TST 有類似的缺點。此外，採檢時必須用力搖勻，採檢後必須在數小時內上機，且價格昂貴，是過去沒有被普遍使用的主要原因。從 2016 年起，凡是五歲以上的接觸者，都優先使用 IGRA，以減少因大量接種卡介苗引起的偽陽性和不必要的 LTBI 治療。

由於仍然有為數不少的細菌學確診結核病個案，IGRA 血液測驗結果是陰性，故許多指引都指出，當病人出現疑似結核病的症狀，就算 IGRA 血液測驗結果是陰性，也不能排除病人有結核病，應積極採檢進一步確定診斷，故臨床上在使用此類檢查時，需注意其限制性。

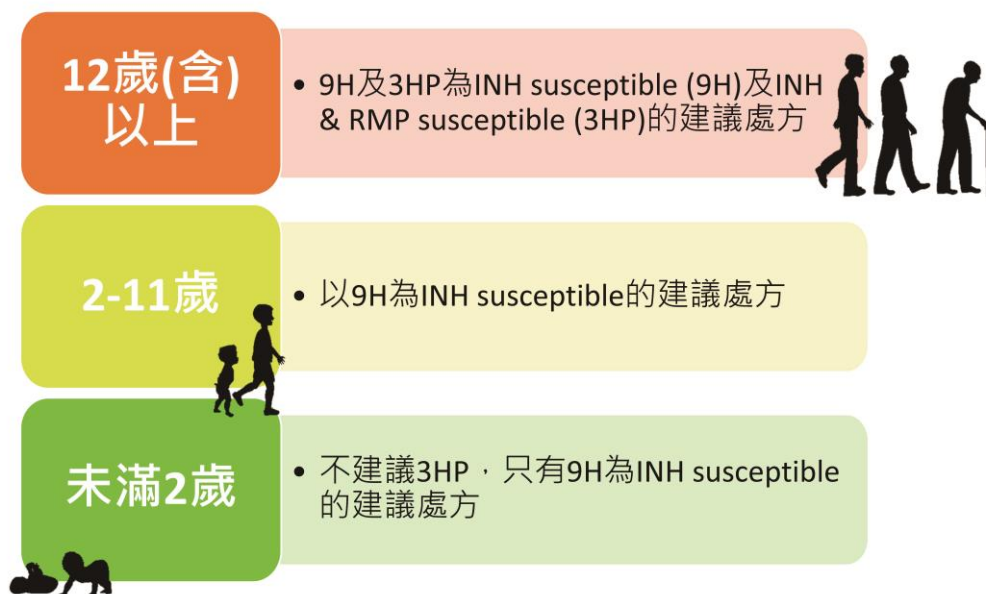
10.2.4 治療 LTBI 的建議處方

目前我國建議的 LTBI 治療處方有兩種，分別是 9H 與 3HP。依國外的文獻及國內約 200 人的臨床試驗初步數據，3HP 的有效性不輸給傳統的 9H。由於治療期程較傳統處方短，一週只服藥一次，方便都治關懷落實服藥的完整性，使得治療完成率顯著上升。在跨國的 PREVENT TB 臨床試驗，3HP 與 9H 治療完成率分別為 84% vs. 69%，3HP 治療完成率明顯較高。

3HP 建議使用年齡為 12 歲(含)以上；國外研究顯示對於 2-11 歲的兒童，除治療完成率顯著提升外，治療中遇到的不良反應並沒有比傳統的 9H 來得少，因此仍以 9H 為建議處方。倘家屬認為完成 9H 治療有困難，醫師可與家屬討論，評估使用 3HP 之優劣，始進行 3HP 處方開立。未滿 2 歲之兒童，因缺乏臨床試驗數據，不予建議。

在指標個案具抗藥性的情況下，可依照以下原則決定是否進行 LTBI 治療：若指標為 INH 抗藥，可考慮選擇四個月的 RMP (4R)；RMP 抗藥則可考慮選擇 9H；以上指標具抗藥性之接觸者 LTBI 治療，處方均建議搭配都治計畫來服用。

3HP短程處方不同年齡層使用建議



US CDC Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers
<http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi>

以下有三類族群不適用「3HP」要特別提醒臨床醫師注意：孕婦（或準備懷孕的婦女）、INH 或 Rifampin (RMP)抗藥指標個案的接觸者、及未滿 2 歲之兒童。此外，若潛伏結核感染者同時服用其他易與 RPT 產生藥物交互作用之藥物（如：protease inhibitors，coumadin，methadone，phenytoin...）(附件一)，亦須評估是否適用 3HP 處方。RPT 因為透過 CYP450 酵素的活化，影響其他藥物的體內濃度（通常導致偏低），若病人併用的藥物療效不足可能危及生命，要格外謹慎。

不適用3HP處方者

Ineligible Patients



孕婦 (或準備懷孕的婦女)

Pregnant and those expecting to become pregnant during treatment

指標個案為INH或RMP抗藥

Source case is INH or RMP resistant



未滿2歲之兒童



< 2 years of age



- 接受ARTs治療之HIV感染者 (protease inhibitors 的濃度會被影響)
- 2-11歲兒童(建議處方為9H，欲使用3HP請參考劑量建議)
- 正在使用coumadin, methadone, phenytoin

就藥物使用的劑量來說，9H 是按照體重來計算，在兒童的劑量是成人的兩倍為10mg/kg，成人則為5mg/kg，每日最大劑量INH 300mg。3HP 的INH 也一樣，按照年齡，在低年齡層因為藥物動力學資料，每公斤所需劑量較大，而 RPT 則是依照體重，來進行劑量的調正。3HP 適用的年齡，以及不同年齡層的INH 劑量，及不同體重的 RPT 劑量，如下表：

速克伏3HP短程處方建議劑量

Drug	Dose (≥12 year-old)	Frequency	Duration
isoniazid (INH) 100mg/300mg 	15 mg/kg rounded up to the nearest 50 or 100 mg; 900 mg maximum (25 mg/kg for those 2-11 years)	Once weekly	3 months
rifapentine (RPT) 150mg 	10.0–14.0 kg 300 mg 14.1–25.0 kg 450 mg 25.1–32.0 kg 600 mg 32.1–49.9 kg 750 mg ≥50.0 kg 900 mg maximum	Once weekly	3 months

US CDC Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers
<http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/>

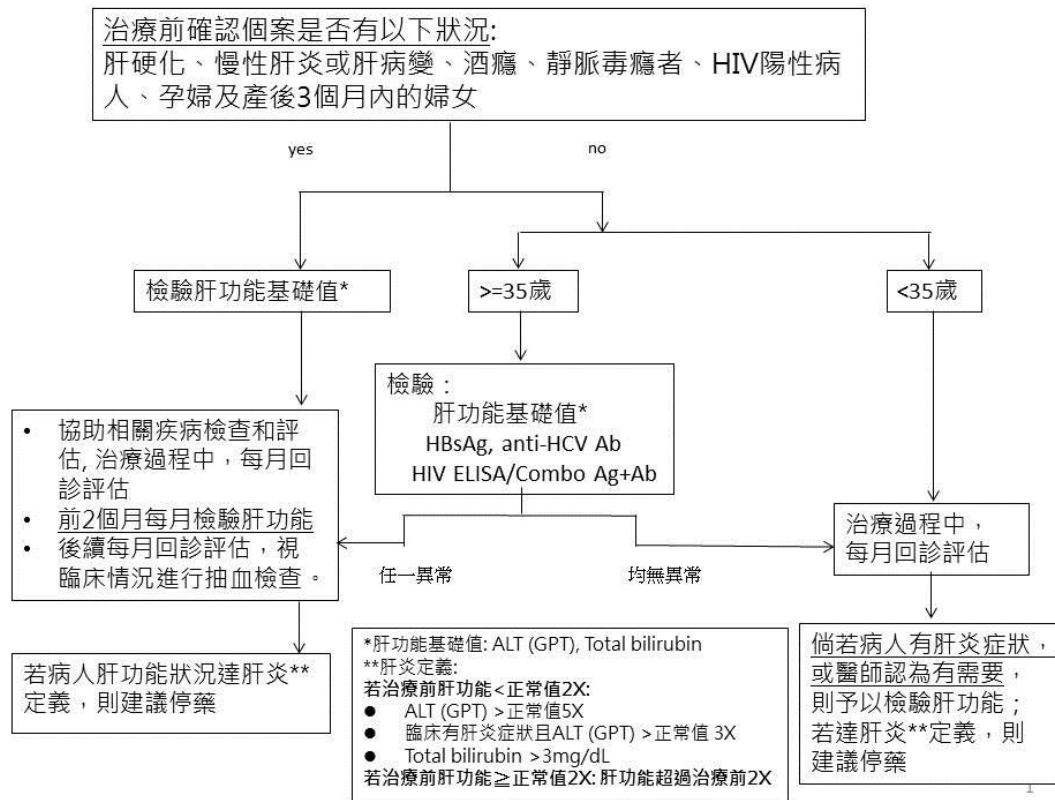
10.2.5 不良反應的發生

使用 9H 處方，發生不良反應的風險隨年齡增加，表 10-3 為造成永久停藥的不良反應整理，此為自 2008/4/1 起到 2014/9/30，由中央傳染病通報系統中，下載在這段時間登記並開始接受 LTBI 治療的 28,353 位個案。約有 2% 的 LTBI 治療因為不良反應而永久中斷，其中 40-69 歲的中高齡族群，有超過 6% 的發生率。肝炎 (ALT [GPT] > 正常值 5X 或臨床有肝炎症狀且 ALT [GPT] > 正常值 3X) 造成永久停藥為 1%，20 歲以下發生率非常低，小於 0.3%；超過 30 歲發生比例超過 2%，60-69 歲年齡層的發生率最高達 4.4%。因肝炎導致住院的比例為 0.56‰ (16/28,353)，沒有觀察到死亡個案。不良反應的種類，也依年齡有所不同，若依 <13 歲、13-29 歲及 30 歲以上分層來看，導致永遠停藥的不良反應，13 歲以上兩個年齡層最常見都是肝炎及嚴重肝炎(分別為 56%、68%)，其次是皮膚癢或疹子 (分別為 13%、9%)；而 <13 歲則以皮膚相關癢疹為最多 (53%)，肝炎及嚴重肝炎佔 20%。

美國 CDC 的臨床試驗 TBTC 26 以及台灣約 200 人的臨床試驗結果顯示，3HP 與藥物相關的肝炎發生比例，明顯地較 9H 來得低 (0.4% 及 2.7%)，而造成永久停藥的比例分別為 0.3-0.9% 和 2-4.3%。非肝炎之導致永久停藥的不良反應中，3HP 約有 3.8% 的病人有全身性藥物反應，在這些全身性藥物反應的病人中，最常遇到的不良反應 (21%) 為類似流感之症狀 (flu-like syndrome)，例如：頭暈、頭痛、噁心或嘔吐、肌肉痠痛、無力、疲倦、發燒、盜汗、呼吸急促、臉紅及寒顫等症狀；這種情況在 9H 處方的發生率則相當低 (僅 0.4% 有全身性藥物反應，其中 13% 為類似流感之症狀)，上述的不舒服若經過症狀治療與再確認，造成 3HP 和 9H 永久停藥分別為 3.5% 和 0.4%。此類全身性藥物反應不良反應，多在短時間內可緩解，不影響服藥，較嚴重的全身性反應絕大多數發生在第三到第四個劑量。在 PREVENT TB 臨床試驗(將近 4,000 人)，紐約市(300 多人)，以及美國 CDC 主導的上市後監測(約 3,500 人)，並沒有因為 3HP 死亡或因嚴重不良反應導致殘疾的狀況發生。

10.2.6 如何監測及處置不良反應

治療期間需要每月回診，依臨床問診及身體健康檢查，來決定是否懷疑肝炎及是否需要進行肝指數的檢驗。依照 9H 所設計的 LTBI 治療之肝功能監測流程如下，若病人追蹤期間肝功能狀況達符合肝炎，則建議停藥。由於 3HP 在治療 LTBI 時，肝炎的不良反應發生率更低，故此流程應已足夠。



發生肝炎，「不」建議進行 re-challenge。建議停藥衛教病人，給予支持療法，通常兩週後肝指數會下降 1/2，若臨床上沒有不舒服或危險因子，可以兩週甚至一個月後再追蹤，直到回到正常值上限的 2X 之內即可。在不良反應上，全身性不適仍然是需要重視的。其餘非過敏反應的不良反應，則視臨床需要給予支持療法，停藥與否視個別病人是否能接受及臨床嚴重度而決定。

由於 3HP 是由 INH 與 RPT 組成，當病人有肝病或其他醫療考慮如貧血或血小板相關問題，建議在用藥前檢驗 CBC/DC 基礎值，再決定治療中的追蹤方式及頻率。使用 3HP 最常遇到的不良反應是非肝炎之其他不良反應，例如：疲倦、噁心、頭痛、無力等，故搭配都治關懷，協助支持個案，是相當重要的。如果發生過敏反應，則建議停藥並視臨床需要給予支持療法。若遇到發燒等類流感症狀，最可能的還是 3HP 的不良反應，經驗上可先確認病人是否在服藥後幾小時發生，一天內即緩解，那表示藥物相關的機會最大。預先讓病人知道可能的類流感症狀，開立解熱鎮痛劑(例如普拿疼)，讓病人碰到發燒先觀察反應，而不是跑急診。部分病人噁心嘔吐厲害，可使用服藥前止吐劑，來緩解服藥當下的不適。更多有關 3HP 的臨床處置細節，請參考 [速克伏處方使用臨床建議]，[速克伏短程治療處方用藥須知]單張，則可方便用於衛教 (<http://www.cdc.gov.tw> 首頁 > 傳染病介紹 > 第三類法定傳染病 > 結核病 > 治療照護 > 潛伏結核全都治 > 潛伏結核全都治_相關附件)。

10.3 執行上要注意的事項

10.3.1 衛教接觸者之目的和保護隱私的重要性

醫師進行接觸者檢查，第一要務是排除活動性結核病的可能，第二是衛教。一般病人在適當的衛教後，能了解結核病傳播的方式、目前自己有可能被感染、以及萬一發病，應該向誰求助確定診斷及獲得完善的治療。在進行接觸者追蹤，保護指標個案的隱私相當重要，唯有在指標個案的信賴且不受傷害的基礎上，才有可能取得實際有感染風險的接觸者名單，並成功轉介以進行追蹤。故由衛生單位轉介的接觸者個案，會保護指標個案的隱私，不揭露指標個案的身份。衛生單位僅提供指標個案傳染的嚴重性(痰及胸部 X 光的資料)，以及是否開始藥物治療等訊息 (附件 10-2)。醫師亦應小心保護指標病人隱私。有時個案已經確認指標就是家人，但還是會有隱私考慮，比如說老人家和年輕人之間互不諒解，或者公婆，親家和媳婦女婿，妯娌聯襟等。除非有特殊狀況 (群聚或者特殊抗藥性個案)，衛生單位可能會另外與診治醫師聯繫。

10.3.2 衛教的重點 (附件 10-3 及 10-4)

1. 每個結核病人都是被他人傳染而得病的(所以他們也是受害者)，指標個案只要經過正確的治療，傳染性大幅下降，適當的保護措施，確實可以避免傳染他人；若為家庭內或長時間密切接觸的狀況下，大部份的傳染都發生在診斷治療之前。已經開始治療的指標個案，請給予同理心和心理支持，減少病人內疚感，協助完成治療。
2. 告訴接觸者結核病發病的一般症狀，尤其發病可能是在肺內也可能是肺外，往往是在免疫差的時候發病，所以好好控制慢性病，有健康的生活方式，也是減少發病機會的好方法。
3. 接觸者都擔心將來發病的機會，因為沒有進行 LTBI 診斷，不知是否被感染，可利用本指引的資訊與病人討論發病的風險。密切接觸者未來的發病機會總括起來約 5-10%，早期診斷治療可以降低發病風險以及傳播給家人的機會，所以衛教時請建議，若拒絕接受 LTBI 治療，一旦發現有疑似症狀，就醫時記得提醒醫師自己是結核病接觸者，需要考慮排除結核病的可能性，以免延誤診斷。

10.3.3 轉介單與給付原則

接觸者若持疾病管制署製作之轉介單 (附件 10-2)就醫，可免去部分負擔的花費，以減少就醫障礙。醫院端完成轉介單的填寫，經由 TB 個案管理師回覆給轉介之衛生單位，轉介單內容將登錄於中央傳染病追蹤管理系統。另有關於接觸者進行 IGRA 檢驗及治療相關的給付補助措施，請參考 [衛生福利部法定傳染病醫療服務費用支付作業規範] (<http://www.cdc.gov.tw> 首頁 > 傳染病介紹 > 第三類法定傳染病 > 結核病 > 治療照護 > 潛伏結核全都治 > 潛伏結核全都治_相關附件)

10.3.4 嚴重不良反應的通報

不論哪一種處方若發生嚴重不良反應，都鼓勵臨床醫師向全國不良反應通報中心 (<https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>) 通報，以完整全國相關之嚴重不良反應

通報。比較特別的是，因 RPT 為專案進口藥物，故使用 3HP 前須簽署同意書，範本 [速克伏處方藥品使用同意書] (<http://www.cdc.gov.tw> 首頁 > 傳染病介紹 > 第三類法定傳染病 > 結核病 > 治療照護 > 潛伏結核全都治 > 潛伏結核全都治_相關附件)，讓病人了解，因為 3HP 是專案進口藥物，故發生藥害時無法申請藥害救濟。在 RPT 尚未取得藥證之前，倘服用 3HP 至少一劑後，產生嚴重不良反應 (住院或者死亡)，亦請透過 1922 進線通報嚴重不良反應，疾病管制署將派員儘速至醫院陪同診治醫師了解嚴重不良反應，是否與藥物安全性有關。

10.3.5 接受抗腫瘤壞死因子治療的病人

免疫風濕病患者因為疾病本身造成正常免疫力失調，加上類固醇或免疫抑制劑治療，導致 TB 發生及死亡風險較一般民眾高出許多。雖然生物製劑可有效緩解免疫風濕疾病患者症狀及改善生活品質，近年來發現接受生物製劑治療的免疫風濕病患者，發生 TB 的比率較其他治療有顯著增加。因生物製劑具明顯療效，目前健保署核給使用的疾病相當多，其中，與結核病關係最深的就是腫瘤壞死因子- α (TNF- α)的阻劑類型的生物製劑。健保署核給使用的疾病包括：類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、乾癬、乾癬性脊椎病變、克隆氏症、潰瘍性結腸炎，及 6 歲至 17 歲有幼年型慢性關節炎之兒童患者等，健保署事前審查有規定，未經完整治療之結核病的病患 (包括 LTBI 治療未達四週者，申請時應檢附 LTBI 篩檢紀錄及治療紀錄供審查) 為排除使用該類藥物的其中一個條件。換言之，凡要申請此類藥物的病人，必須先進行 LTBI 檢驗及活動性結核病的排除，若為 LTBI 個案則應開始 LTBI 治療達四週後，始能開立此類生物製劑。此外，2014 年 9 月 1 日健保給付規範規定，使用 golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra) 等生物製劑及小分子抑制劑 tofacitinib (如 Xeljanz) 等藥品之醫師與醫事機構，應注意監測病患用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件(如肺結核及病毒性肝炎)。

此類病人在接受 LTBI 篩檢及治療，與公共衛生啟動的接觸者 LTBI 診斷與治療是類似的，醫師請參考 10.2-10.3 相關章節的。因為不是接觸者，故執行面上的差別是，沒有公共衛生護士的個案管理、部分負擔的補助，亦無公費 3HP 及都治關懷的提供。目前僅部分醫療院所之免疫風濕科加入 3HP 先驅計畫，取得公費提供的 3HP 及關懷員都治送藥服務給免疫風濕病同時合併有 LTBI 的病人使用。

10.4 附註

1. 接觸之結核分枝桿菌具抗藥性時，考慮依照抗藥性選擇有效且安全的 LTBI 治療處方。
2. LTBI 治療因故中斷時，以完成療程為原則 (例如: 9H 要吃滿 270 天)，不計中斷治療的時間，3HP 亦然。
3. 前次接觸因為 LTBI 已完成治療又再暴露，原則上不建議再次檢驗或治療；如果接觸者免疫力低下易發病、或兩次暴露的菌株抗藥性不同，可依臨床情況及病人意願做最佳選擇。

4. LTBI 治療對象若於診斷未確定前，已經接受含 RMP+pyrazinamide (PZA) 處方 2 個月以上或 INH+RMP 3 個月以上治療，即等同於已完成了 LTBI 治療，於排除結核病之後，不需再重複 LTBI 治療。

10.5 摘要

10.5.1 LTBI 篩檢對象：

1. 塗片陽性培養陽性肺結核病人的全年齡層的結核病接觸者，及塗片陰性培養陽性肺結核病人的 <13 歲兒童接觸者。
2. 對於非接觸者，建議參考個案的結核病風險高低以及免疫力是否持續被壓抑，決定是否提供 LTBI 診斷及治療；風險沒有高到需要或願意開始治療，就不建議常規檢驗。

10.5.2 LTBI 的診斷：

1. 五歲 (含) 以上建議抽血檢驗 IGRA，尤其免疫功能低下患者
2. 未滿五歲者，建議使用 TST 檢驗

10.5.3 治療處方

1. 9H (每日一次 INH，共 270 次)
 - 1-1. 使用對象: 適用於所有年齡層接觸者，包括孕婦及未滿兩歲的幼童。對於有慢性肝炎者，使用要相對謹慎
 - 1-2. 劑量頻率: 在兒童的劑量為 10mg/kg，成人則為 5mg/kg，每日一次，每日最大劑量 INH 300mg
 - 1-3. 都治策略: 鼓勵病人接受都治，以提高治療成功率及完成率
2. 3HP (每週一次 INH + RPT，共 12 次)
 - 2-1. 使用對象: 推薦使用於 12 歲(含)以上之接觸者 (較 9H 低的肝毒性)，2-11 歲可視情況(如短程處方較願意開始治療等)作為 alternative，但目前不建議孕婦及未滿兩歲的幼童使用。有服用會交互作用藥物者，使用要相對謹慎。
 - 2-2. 劑量頻率:
 - (1)INH (100mg 及 300mg 兩種劑型):

每週一次，最大劑量 INH 900mg，給藥時，計算至最靠近的 50mg (100mg 半顆)的劑量；

依照年齡分成兩種每公斤劑量來計算:

 - A. 12 歲(含) 以上，INH 劑量為 15mg/kg;
 - B. 2-11 歲的兒童，INH 劑量為 25mg/kg
 - (2)RPT (150mg 劑型):

依照體重來算劑量，每週一次，最大劑量 900mg

 - A. 10.0–14.0 kg 300 mg
 - B. 14.1–25.0 kg 450 mg

C. 25.1–32.0 kg 600 mg

D. 32.1–49.9 kg 750 mg

E. ≥50.0 kg 900 mg

2-3.都治: 病人必須接受直接觀察預防治療，來確保治療成功率

3. 接觸之結核分枝桿菌具抗藥性時，可考慮依照抗藥性選擇有效且安全的 LTBI 治療處方，並搭配都治服用。

10.5.4特別注意事項

1. 治療前建議至少以身體檢查與胸部 X 光來排除活動性結核病
2. 治療前了解病人是否有慢性肝炎或愛滋病的可能性
3. 對於較易於治療中有肝炎的高風險族群，提供治療前的肝功能檢驗及治療中的追蹤
4. 若有 LTBI 治療相關的嚴重不良反應產生，請依建議通報

參考文獻

1. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015. WHO/HTM/TB/2015.01.
http://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/en/ online version accessed on 2017-01-09.
2. Chan PC, Yang CH, Chang LY, et al. Lower prevalence of tuberculosis infection in Bacillus Calmette-Guérin vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates. *Thorax* 2013; 68(3): 263-8.
3. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病診斷治療及都治計畫效益評估整合型計畫, 2008-2010.
4. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病接觸者潛伏感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估, 2013-2015.
5. Chen DY, Shen GH, Chen YM, et al. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF α inhibitors: the utility of IFN γ assay. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 231-7
6. 食品藥品管理署. 腫瘤壞死因子阻斷劑類(TNF-Alpha Blockers)藥品之上市後風險管理計畫書. 2012/4/3 公告.
<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=8588&chk=e77f64db-d352-47ce-99db-5cffe0aa3d78#.WHJrwlN950w>, online version accessed on 2017-01-09.
7. 疾病管制署科技計畫報告. Institute for Biotechnology and Medicine Industry (IBMI) 生策會. 結核病防治整合型研究計畫, 2011-2015.
8. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫, 2010-2012.
9. Yang CH, Chan PC, Liao ST, et al. Strategy to Better Select HIV-Infected Individuals for Latent TB Treatment in BCG-Vaccinated Population. *PLoS ONE*. 2013; 8(8); e73069. doi:10.1371/journal.pone.0073069.
10. 疾病管制署. CXR screening at MMT clinics for Harm Reduction Program (not published).
11. Lee SSJ, Lin HH, Tsai HC, et al. A Clinical Algorithm to Identify HIV Patients at High Risk for Incident Active Tuberculosis: A Prospective 5-Year Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0135801. doi:10.1371/journal.pone.0135801
12. Sun HY, Hsueh PR, Liu WC, et al. Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot.TB Test. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): e0125260. doi:10.1371/journal.pone.0125260
13. US CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat Latent mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR* 2011; 60(48); 1650-1653.

14. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *NEJM* 2011; 365: 2155-2166.
supplementary material accessed on:
http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1104875/suppl_file/nejmoa1104875_protocol.pdf, online version accessed on 2017-01-09.
15. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis* 2015; 61(4): 527-35
16. 疾病管制署科技計畫報告. 研究何種潛伏結核感染的治療較為安全且可達成--台灣的多中心隨機分派研究, 2014-2016.
17. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, et al. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(34): e4126. doi: 10.1097/MD.00000000000004126.
18. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(3):247-55.
19. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, et al. Treatment for tuberculosis infection with 3 Months of isoniazid and rifapentine in New York City health department clinics. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (1): 53-9.
20. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3(2): 132-45.
21. Ho C. Implementing shorter LTBI treatment regimens in low-incidence settings: lessons learned from 3HP post-marketing surveillance. *IJTL* 2015; 19 (12) supplement 2. S53. Accessed:
http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf, online version accessed on 2017-01-09.
22. Peloquin CA, Durbin D, Childs J, et al. Stability of antituberculosis drugs mixed in food. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(4): 521.
23. Ling DL, Liaw YP, Lee CY, et al. Contact investigations of tuberculosis in Taiwan. *Thoracic Med* 2009; 24(Suppl): FB05.
24. Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Manual for Tuberculosis Control. goo.gl/Uq2OnZ, online version accessed on 2017-01-09.

25. CDC, USPHS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49:RR-6.
26. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175–1201.
27. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-54.
28. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 177-84
29. Chan PC, Peng SS, Chiou MY, et al. Risk for tuberculosis in child contacts: development and validation of a predictive score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(2): 203-13.
30. Chan PC, Yang CH, Chang LY, et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(5): 633-8.

附件 10-1：可能與 rifapentine 產生交互作用之藥物

藥物分類	Examples of Drugs Within Class
Antiarrhythmics	Disopyramide, mexiletine, quinidine, tocainide
Antibiotics	Chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline; Fluoroquinolones (such as ciprofloxacin)
Oral Anticoagulants	Warfarin
Anticonvulsants	Phenytoin
Antimalarials	Quinine
Azole Antifungals	Fluconazole, itraconazole, ketoconazole
Antipsychotics	Haloperidol
Barbiturates	Phenobarbital
Benzodiazepines	Diazepam
Beta-Blockers	Propranolol
Calcium Channel Blockers	Diltiazem, nifedipine, verapamil
Cardiac Glycoside Preparations	Digoxin
Corticosteroids	Prednisone
Fibrates	Clofibrate
JAK3 inhibitors	Tofacitinib
Oral Hypoglycemics	Sulfonylureas (e.g., glyburide, glipizide)
Hormonal Contraceptives/ Progestins	Ethinyl estradiol, levonorgestrel
Immunosuppressants	Cyclosporine, tacrolimus
Methylxanthines	Theophylline
Narcotic analgesics	Methadone
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors	Sildenafil
Thyroid preparations	Levothyroxine
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, nortriptyline

TB 接觸者就醫轉介單

請協助事項：接觸者檢查¹(ICD10：Z20.1)：胸部 X 光檢查 IGRA TST
潛伏結核感染治療評估(ICD10：R76.1)

第一聯：醫療院所轉介單檢查結果黏貼於個案病歷上 ※倘您於接檢過程中遭遇任何問題或有不公平待遇，請聯絡衛生所或撥打免付費電話：1922。

一、接觸者資料	
基本資料	姓名：_____ 管理單位：_____縣/市_____鄉鎮市區 性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 身分證字號：_____ 出生：____年____月____日 卡介苗疤痕： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 免疫不全狀況： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 肝毒性風險族群 ² ： <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是：_____ 結核病症狀： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 咳嗽 <input type="checkbox"/> 咳血 <input type="checkbox"/> 咳痰 <input type="checkbox"/> 發燒 <input type="checkbox"/> 胸痛 <input type="checkbox"/> 食慾差 <input type="checkbox"/> 體重減輕 接觸者風險評估得分：_____分 (未滿 5 歲接觸者適用，衛教內容請參考手機 APP 內容)
接觸者檢查結果	1. 胸部 X 光檢查檢查結果：檢查日期____年____月____日 <input type="checkbox"/> 正常 ³ <input type="checkbox"/> 異常無關結核，註：_____ <input type="checkbox"/> 疑似肺結核(請依傳染病防治法第 39 條進行通報)： <input type="checkbox"/> 異常，無空洞 <input type="checkbox"/> 異常，有空洞 <input type="checkbox"/> 異常，肺浸潤(請繼續追蹤至排除結核病) 2. IGRA 日期____年____月____日，結果： <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 不確定 <input type="checkbox"/> 不確定(mitogen<0.5) 試劑： <input type="checkbox"/> QFT <input type="checkbox"/> T-SPOT 3. TST 第 1 次：____年____月____日，結果：_____mm (免疫不全時，TST 判讀標準為 5mm) 第 2 次：____年____月____日，結果：_____mm 5 歲(含)以上接觸者，請進行 IGRA；未滿 5 歲接觸者，請進行 TST。 第 1 次 TST 請於接檢起始日起 1 個月內完成；IGRA 或第 2 次 TST 請於終止有效暴露 8 週後完成。
臨床建議	1. 接觸者檢查結果建議： <input type="checkbox"/> 繼續追蹤 <input type="checkbox"/> TB 治療 <input type="checkbox"/> 其他建議：_____ 2. 潛伏結核感染治療評估建議： <input type="checkbox"/> 需進行潛伏結核感染治療(Treatment of LTBI)： <input type="checkbox"/> 3HP <input type="checkbox"/> 9H <input type="checkbox"/> 需進行預防性投藥(prophylaxis)，並於 8 週後完成 TST (請確認接觸者最近 1 個月內胸部 X 光已排除活動性結核病) <input type="checkbox"/> 家屬(本人)拒絕 <input type="checkbox"/> 暫不需進行治療：_____ <input type="checkbox"/> 其他建議：_____
醫院名稱：_____ 回復醫師簽章：_____ 連絡電話：_____	

二、指標個案資料 (提供接觸者風險評估參考)	
TB 總編號：_____ 採檢日期 _____	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 來自 TB 高盛行區： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 痰塗片 (NAA 檢驗) _____ 痰培養 (鑑定) _____
第一套____年____月____日 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性(____) <input type="checkbox"/> 已驗未出	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性(____) <input type="checkbox"/> 已驗未出
第二套____年____月____日 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性(____) <input type="checkbox"/> 已驗未出	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性(____) <input type="checkbox"/> 已驗未出
第三套____年____月____日 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性(____) <input type="checkbox"/> 已驗未出	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性(____) <input type="checkbox"/> 已驗未出
胸部 X 光檢查結果：____年____月____日 <input type="checkbox"/> 有空洞 <input type="checkbox"/> 無空洞； 單純肺外： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 抗結核藥物 <input type="checkbox"/> 已用：____年____月____日 <input type="checkbox"/> 未用 抗藥性： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> INH <input type="checkbox"/> RMP <input type="checkbox"/> 未知	

開立單位：_____縣(市)_____衛生所 日期：____年____月____日

連絡人：_____ 連絡電話：_____

備註：

1. 接觸者檢查(胸部 X 光檢查、IGRA 抽血檢查、TST 施針)及後續回診看報告(胸部 X 光報告、IGRA 檢查報告、TST 判讀結果)，均可使用本轉介單以減免部分負擔，故本轉介單最多可使用 2 次。
2. 35 歲以上成人、肝硬化、慢性肝炎或肝病變、酒癮、注射藥癮者、HIV 感染者、孕婦及產後 3 個月婦女即為肝毒性風險族群，須於治療前先檢查肝功能。
3. 檢查結果正常者，倘日後出現異常呼吸或咳嗽超過 2 週，應儘速就醫檢查，並告知醫師接觸史。

附件 10-3

結核病接觸者衛教單張

敬啟者：

您好！依據疫情調查結果顯示，您(或貴子弟)曾暴露結核菌，為了您的健康並依「傳染病防治法」第四十八條規定，對於曾與傳染病人接觸或疑似被傳染者，應配合衛生單位進行相關追蹤檢查。

壹、檢查方式：

- 一、所有接觸者均進行胸部 X 光檢查。
- 二、倘為需接受潛伏結核感染治療評估之接觸者，需再加作潛伏結核感染檢驗。

貳、結核病及相關檢查介紹：

一、結核病：

結核病是藉由空氣傳染(air-borne infection)的疾病，早期症狀並不明顯，常見咳嗽(特別是 2 週以上)、發燒、食慾不振、體重減輕、倦怠、夜間盜汗、胸痛等症狀。有些個案是因為接受體檢才被發現，也有很多個案在初期被當作一般感冒治療。最常見的感染者是與傳染性個案同住一屋或較為親近的密切接觸者。

一般人受到感染後，終其一生約有 10%的發病機會，距離受感染的時間愈近，發病機會愈大；倘年紀很小就受到感染，累積下來的一生發病風險就會大於 10%，而且終生有發病的可能性。我們建議，倘您咳嗽超過 2 週，即可向專科醫師求診，並告知醫師自己曾是結核病人的接觸者，以提供醫師完整的診療訊息。

無症狀的結核感染(又稱潛伏結核感染)與結核病並不相同，潛伏結核感染者對於周遭的人是沒有傳染力的，故對於篩檢出無症狀的感染者無須害怕，只要配合檢查及適當治療，即可以避免成為發病的結核病患。目前一項國內的統計顯示，完整的 INH 9 個月治療加上每日服藥的「都治」服務，可以提供兒童及青少年高達 97%的保護力，成人亦可達 70%以上。

二、相關檢查介紹：

- (一) 胸部X光檢查：主要了解是否罹患結核病，您(或貴子弟)可持衛生單位開立的「TB接觸者就醫轉介單」至中央健康保險署特約醫療院所/專科醫師門診就醫/檢查；倘為團體單位，衛生單位將協調日程派 X 光巡檢車至定點，提供檢查服務。
- (二) 潛伏結核感染檢驗：包含**結核菌素測驗**及**丙型干擾素釋放試驗(IGRA)**，主要了解是否感染結核菌。

甲、結核菌素測驗：您(或貴子弟)會由護理人員協助於左前手臂內側進行結核菌素測驗，注射點針孔極小，無需敷藥或覆蓋紗布，注射後即可正常活動，其後必須於48至72小時內由專業的人員記錄測驗的反應；結核菌素測驗會促發受測者過敏性休克的可能性微乎其微，少數人在注射部位會產生輕微紅腫或潰瘍的情形，這

是免疫反應的現象，類此輕微反應通常毋須治療，只要保持清潔乾燥即可；極少數的人在注射後產生皮疹、搔癢、紅腫或起水泡情形。

乙、IGRA檢查：5歲(含)以上接觸者進行IGRA檢查可以更準確地評估您(或貴子弟)是否受結核菌感染，以提供醫師綜合性判斷的參考依據，提供您(或貴子弟)後續治療的效益。本檢查會由醫事人員以無菌技術為您(或貴子弟)抽血，體積約為3cc。

三、後續追蹤及注意事項：

- (一) 一般接觸者追蹤：胸部X光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排細菌學檢查並提供追蹤治療服務。
- (二) 潛伏結核感染治療評估：
 1. 衛生所個案管理人員會先確認您(或貴子弟)是否為符合納入潛伏結核感染治療之接觸者，倘符合條件，則會將您(或貴子弟)轉介至潛伏結核感染之治療合作醫師，評估是否接受為期9個月的潛伏結核感染治療。
 2. 醫師會提供您(或貴子弟)身體健康檢查後，根據您(或貴子弟)的年齡、接觸的風險、潛伏結核感染檢驗結果與胸部X光檢查，綜合評估您(或貴子弟)是否需要進行潛伏結核感染治療。
 3. 經醫師評估需治療者，地方衛生單位會配合您(或貴子弟)的作息，由「關懷員」協助提供每日親自送藥關懷的服務，以達到每日服藥不忘記，安全地完成治療，以發揮潛伏結核感染治療最大效益。
 4. 胸部X光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排細菌學檢查並提供追蹤治療服務。

四、其他注意事項：

- (一) 在未來一年內，建議依衛生單位安排的時間，進行必要的**胸部X光檢查**，並請持續進行『自我健康監測』：如果咳嗽超過2週或有前述症狀，應主動配戴口罩且立即就醫，向專科醫師求診時，請『主動』提醒醫師：「我曾經是傳染性結核病人的接觸者」。
- (二) 養成健康的生活習慣，維持較佳的免疫力，降低結核菌活化造成發病的可能。
- (三) 胸部X光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排細菌學檢查並提供追蹤治療服務。
- (四) 在校(學)之學生請於畢業時提供**正確聯絡資訊**給校方，以便就近的衛生單位為您服務、安排檢查。
- (五) 本份衛教單張已由_____衛生所(局)的承辦人_____為您說明，若您對於接觸者檢查等事項仍有疑問，請撥打連絡電話：_____與衛生所聯繫，工作人員將儘速為您說明處理。此外，倘您於接檢過程中遭遇任何問題或有不公平待遇，請聯絡衛生所或撥打免付費電話：1922。

參、法規規範：

依據「傳染病防治法」第四十八條第一項規定，主管機關對於曾與傳染病病人接觸或疑似被傳染者，得予以留驗；必要時，並得令遷入指定之處所檢查、施行預防接種、投藥、指定特定區域實施管制或隔離等必要之處置。違反者除逕行強制處分外，並得處新台幣六萬元以上三十萬元以下之罰鍰。為維護您自身的健康，請配合當地衛生主管機關進行接觸者檢查事宜。

敬祝 身體健康 闔家平安

如有任何相關問題 歡迎洽詢地方衛生局所



衛生福利部疾病管制署關心您的健康

附件 10-4

潛伏結核感染治療衛教單張

您好：

台端 (貴子弟) 因曾暴露結核菌，依法進行潛伏結核感染檢驗及胸部 X 光檢查，及醫師臨床身體檢查評估。結果顯示，雖已遭受結核菌感染，但目前處於被感染未發病的狀況，即潛伏結核感染。您(貴子弟)不需擔心及驚慌會傳染給任何人，因為此時潛伏在身體內之結核菌，被體內免疫力抑制住，對於周遭的親友是沒有傳染力的，然而潛藏在體內結核菌會伴隨您(貴子弟)一生，終其一生約有 5-10% 機會發病，通常以感染後，一年內的發病機率最高。發病與否，會因個人的健康狀況、免疫狀態等因素而不同。為了有效減少日後發病的可能性 - **接受潛伏結核感染治療**，是讓潛藏在體內結核菌不擾亂您(貴子弟)未來生涯規劃的不二法門。

經過完整的潛伏結核感染治療，有高達超過 90% 以上的人可避免日後發病。不但避免未來發病時傳染給同住者與親友，也解決萬一發病需面對長期合併服用多種抗結核藥物及所產生不適的副作用。

接受治療應注意事項如下：

- 一、治療的方式：接受由「關懷員」親自送藥關懷，每日服用敵癆剋星片 (INH)，完成 9 個月的藥物治療或每週服用速克伏 (INH+rifapentine) 1 次，完成 12 次劑量，計 3 個月期間的藥物治療，並藉由正確有效的服藥，可達到最佳保護力，減少日後發病。
- 二、治療過程中，由於服用的不是食品是藥物，仍有相當低的機會有可能產生副作用。雖然發生機會很低，但如果您有任何不舒服的情況，如發燒、噁心、食慾不振、右上腹部疼痛、手腳麻木、眼白及皮膚變黃、皮膚癢疹、急性過敏反應等，請告訴關懷員或衛生所護理師，並請儘速返回診治醫師處，進行判斷是否繼續服藥。
- 三、治療過程中，請按月依醫師預約時程親自到診間進行追蹤。
- 四、如果本單張未能解答您所有問題，或者您讀後仍有任何疑慮，請隨時向您的關懷員、醫生或護理師查詢。

若您(或貴子弟)對於潛伏結核感染治療等事項仍有疑問，請撥打 _____ (_____ 衛生所 (局) 的承辦人 _____)，我們將儘速為您說明。



衛生福利部疾病管制署關心您的健康

表 10-1.我國各種結核病高風險族群成年人之潛伏結核感染率暨未進行治療之結核病發病率及相關指標

Risk Population	Sample Size	Age · mean (year)	IGRA (+) 人數 (%)	IGRA 結果 Indeterminate 人數 (%)	Active TB in IGRA positive 人數 (%)	Active TB in IGRA positive (每100 人年)	Number needed to treat ***	Number needed to screen****
Adult Contact ³	2203	45	414 (18.8%*)		10 (2.4%)		42	222.2
Leukemia and Hemaoncology ²	49	55.5	7 (14.3%)	12 (24.5%)	2 (28.6%)	25.6 (2/7.8 人年)	3.5	24.4
Lung Cancer ²	244	68.6	63 (25.8%)	22 (9.0%)	1 (1.6%)	0.7 (1/150 人年)	62.5	250.0
HIV ⁴ (Heterosexual)	97	39.8	10 (10.3%*)	(1.9%)	1 (10.0%)		10	97.1
HIV ⁶ (mainly IVDU)	772	36.8	90 (11.7%)	31 (4%)	6 (6.7%)		14.9	125
HIV ⁴ (IVDU)	362	36.4	42 (11.6%*)	(3.9%)	1 (2.4%)		41.7	357.1
IVDU ⁵ (HIV+)	4298				13**			333.3
HIV ⁴ (MSM)	450	35.5	29 (6.4%*)	(4.7%)	3 (10.3%)		9.7	149.3
HIV ⁷ (mainly MSM)	608		64 (10.5%)	10 (1.6%)	1 (1.6%)		62.5	500
IVDU ⁵ (HIV-)	32430				33**			1000
Type 2 DM ²	1316	56.6	313 (23.8%)	7 (0.5%)	2 (0.6%)	0.2 (2/817 人年)	166.7	666.7
CKD ²	63	61.8	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (-)			

For Kidney transplantation Evaluation ²	109	47.5	9 (8.3%)	10 (9.21%)	0 (-)			
Dialysis ²	940	59.3	193 (20.5%)	34 (3.6%)	3 (1.6%) ²	0.48	64.3	313
RA with TNF α Blocker ¹	242	54.7	45 (18.6%)	9 (3.7%)	3 (6.7%)		14.9	80.6
RA and other autoimmune diseases (RA: 55% · 22% on TNF α Blocker) ²	229	50.1	26 (9.3%)	24 (8.6%)	0 (-)			
RA with TNF α Blocker ²	136		19 (14%)	10 (7.7%)	2(1.5%)		9.5	68
RA without TNF α Blocker ²	173		24 (14%)	11 (6.4%)	0 (-)			

* Tuberculin skin test + Quantiferone in tube double positive **Active TB in whole population

*** Number Needed to Treat, “需治療數” · 也就是從該族群治療多少位 LTBI 可以預防一位活動性結核病人

****Number Needed to Screen, “需篩檢數” 從該族群篩需要篩檢多少人 · 才能找出一位活動性結核病人

縮寫: IGRA, interferon-gamma release assay; HIV: human immunodeficiency virus; IDU, intravenous drug user; MSM: men who have sex with men; DM: diabetics malleolus; CKD: chronic kidney disease; RA: rheumatic arthritis;

1. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF α inhibitors: the utility of IFN γ assay. Ann Rheum Dis 2012;71:231–237
2. 疾病管制署科技計畫報告. Institute for Biotechnology and Medicine Industry (IBMI) 生策會. 結核病防治整合型研究計畫, 2011-2015.
3. 疾病管制署科技計畫報告. 結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫, 2010-2012.
4. Yang CH, Chan PC, Liao ST, et al. Strategy to Better Select HIV-Infected Individuals for Latent TB Treatment in BCG-Vaccinated Population. PLoS ONE. 2013; 8(8); e73069. doi:10.1371/journal.pone.0073069.
5. 疾病管制署. CXR screening at MMT clinics for Harm Reduction Program (not published).
6. Lee SSJ, Lin HH, Tsai HC, et al. A Clinical Algorithm to Identify HIV Patients at High Risk for Incident Active Tuberculosis: A Prospective 5-Year Cohort Study. PLoS ONE. 2015; 10(8): e0135801. doi:10.1371/journal.pone.0135801. IDU (67%) · MSM (24.2%) · Heterosexual (8%)
7. Sun HY, Hsueh PR, Liu WC, et al. Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot.TB Test. PLoS ONE. 2015; 10(5): e0125260. doi:10.1371/journal.pone.0125260. MSM (81%) · Heterosexual (15.7%) · IDU (1.5%)

表 10-2

結核病接觸者檢查時間及方式

2016.8.5 修訂

※於指標個案**確診**後，完成結核病接觸者之基本資料調查及檢查

指標個案傳染性分類		痰培養陽性且鑑定為結核分枝桿菌之肺結核 (<5 歲之確診個案除外)			痰培養陰性之肺結核 (<5 歲之確診個案除外)	單純肺外或 <5 歲之確診個案
		痰塗片陽性 ²	痰塗片陰性			
接觸者檢查時間/項目		全年齡層	<13 歲	≥13 歲		1. 檢查目的為尋找感染源。 2. 單純肺外個案以 ≥5 歲同住之接觸者為對象。 3. <5 歲確診個案以 ≥5 歲之接觸者為主。
第 1 個月內	胸部 X 光 ¹	○	○	○	○	○
第 3 個月 (終止有效暴露 8 週後)	LTBI 檢驗 ³	○ ⁴	○ ⁴	×	×	×
第 12 個月	胸部 X 光 (LTBI 檢驗陰性/持續或完成 LTBI 治療者)	×	×	×	×	×
	胸部 X 光 (應加入但未加入或中斷 LTBI 治療者)	○	○	× ⁵		

* 指標個案為抗藥性肺結核 (RR/MDRTB) 個案：自系統登記為 RR/MDRTB 起 1 個月內，應再次確認其 RR/MDRTB 可傳染期及符合接觸者檢查之對象，接觸者倘無最近 3 個月內之胸部 X 光檢查結果，應立即進行檢查。日後每隔半年進行 1 次追蹤檢查，持續追蹤至 RR/MDRTB 指標個案痰培養陰轉後 2 年，或與 RR/MDRTB 指標個案停止接觸後 2 年。

- * 指標個案為慢性傳染性肺結核個案：接觸者應每年進行追蹤胸部 X 光檢查。
- * 接觸者如為孕婦，若有活動性結核病相關症狀，應查痰、安排胸部 X 光檢查；LTBI 陽性且無症狀者，若不願意在孕期治療，建議產後應儘快開始 LTBI 治療。
- * 針對無痰培養陽性證據，僅因鼻部、咽喉、氣管至肺之病理組織切片培養陽性而確診個案，如醫師高度懷疑，其檢驗結果視同痰檢體。

備註：

1. 所有接觸者均進行胸部 X 光檢查，惟 3 個月內曾照胸部 X 光，並能提出正常證明者，可不必再做第一次檢查，但如出現疑似異常症狀，仍需隨時進行檢查。
2. 指標個案痰塗片陽性且 NAA 檢驗陰性者，毋須立即進行接觸者檢查，須待痰培養及鑑定結果再決定執行方式。
3. 經醫師評估需進行 LTBI 治療者，應於接受治療前確認最近一個月內胸部 X 光結果已排除活動性肺結核。
4. <5 歲接觸者以 TST 為主要 LTBI 檢驗工具，應於指標個案確診日起 1 個月內執行，檢查陰性者須於第 3 個月執行第 2 次 TST；≥5 歲接觸者以 IGRA 為主要 LTBI 檢驗工具。接觸者如為醫院工作者，得依其個人接受 LTBI 治療之意願，選擇是否進行 LTBI 檢驗。
5. 指標個案為 S-且 C(MTB)之 13 歲以上接觸者可免做第 12 個月 CXR 檢查，但其中 65 歲以上接觸者之發病風險與一般 65 歲以上民眾相當，建議納入常規高風險族群篩檢計畫對象。

表 10-3. 本國潛伏結核感染治療(9H)期間因不良反應而永久停藥比率

	LTBI Treatment		Adverse Effect			HEPATITIS(defined by ATS ^β)					
	N	%	System Enroll(n)	A.E(n)	%	n	%	Admission		person day ^α	incidence (per 1000)
								n	%		
Age-specific/Total	28353	100.00	584	565	1.99	187	0.66	16	8.56	6131510	0.031
<10	11809	41.65	107	102	0.86	13	0.11	3	23.08	2391394	0.005
10-19	9486	33.46	127	125	1.32	25	0.26	3	12.00	2164185	0.012
20-29	2874	10.14	107	100	3.48	42	1.46	0	0.00	685180	0.061
30-39	1073	3.78	54	54	5.03	27	2.52	3	11.11	225730	0.120
40-49	1169	4.12	75	72	6.16	29	2.48	3	10.34	248739	0.117
50-59	1015	3.58	67	66	6.50	28	2.76	2	7.14	218232	0.128
60-69	462	1.63	33	32	6.93	20	4.33	2	10.00	99363	0.201
70-79	253	0.89	12	11	4.35	3	1.19	0	0.00	53213	0.056
>=80	212	0.75	2	3	1.42	0	0.00	0	0.00	45474	0.000
					<0.001*						<0.001*

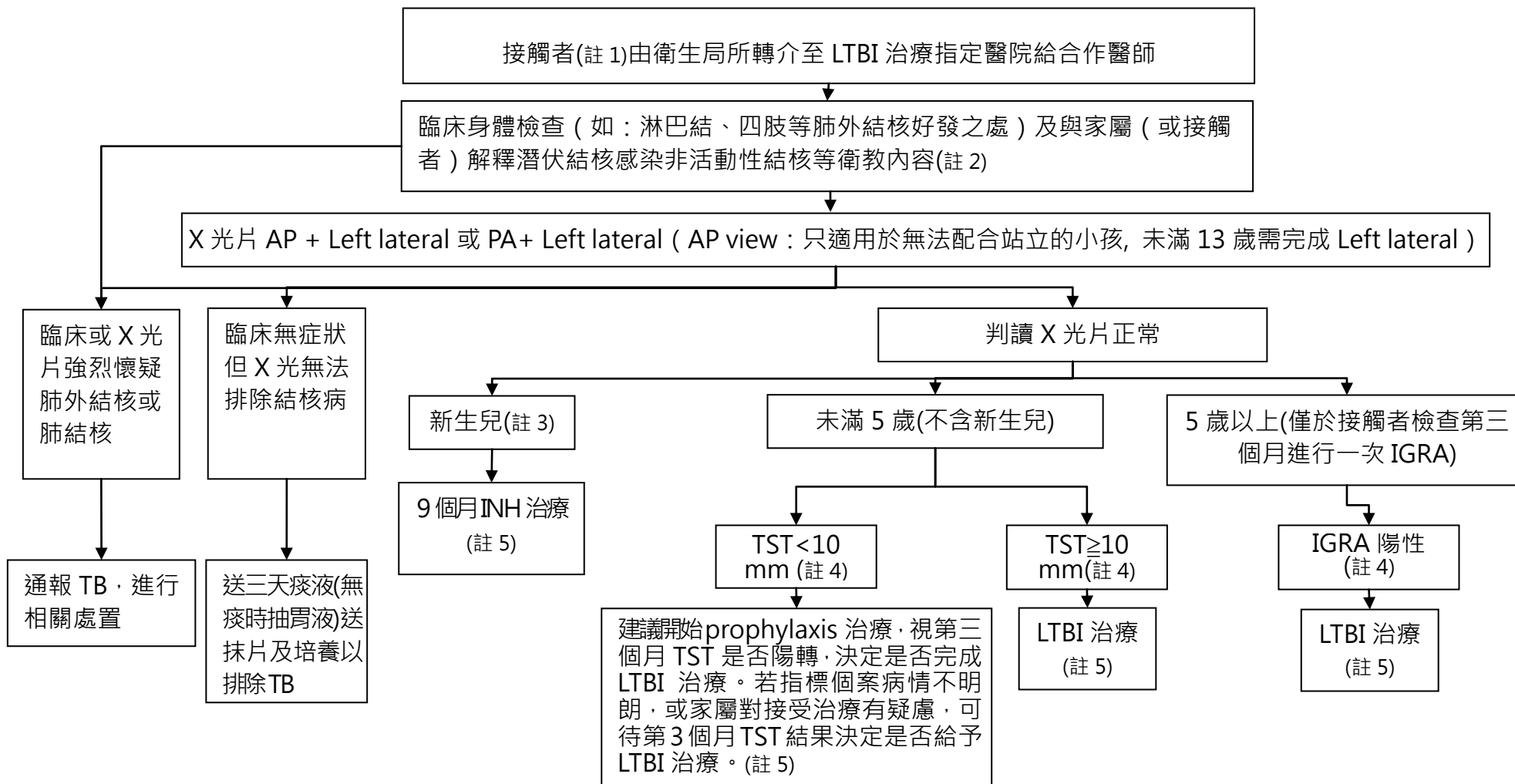
A.E System Enroll(n): A.E(Adverse Effect) , 系統註記為(疑似)副作用停藥人數; A.E(n): 完成病歷審查後確定為不良反應; LTBI:潛伏結核感染;

α:person day: (停藥日-開始服藥日)人日加總;

β:ATS:美國胸腔暨重症醫學會(The American Thoracic Society): 病人有肝炎症狀且肝功能為正常值上限的三倍以上, 或者病人沒有肝炎症狀且肝功能為正常值的五倍以上;

*:Trend test。

圖 10-1. 潛伏結核感染之治療 (Treatment of LTBI) 流程 (診療醫師使用)



1. 接觸者：由公共衛生端判定，指標個案須為已確診之肺結核病個案。
2. 衛教單張 (如附件 10-3, 10-4)
3. 新生兒：請參考表 8-1. 嬰幼兒接觸者之處置建議。
4. 接種過卡介苗者判讀標準為 10 mm；未接種過卡介苗者、愛滋病毒感染者 (HIV/AIDS)、接受 anti-lymphokines 或其他免疫抑制治療者，改以 5 mm 為臨界值，倘 IGRA 結果為無法判定(mitogen-nil<0.5)，亦請轉介至合作醫師處進行治療評估。
5. 治療評估時應有最近一個月內胸部 X 光檢查結果，以排除活動性結核可能，正常者才予以 LTBI 治療，異常者請依規定通報驗痰。

第十一章 都治策略

全球約有23%的人口（約17 億人）可能有潛伏結核感染。2015年全球約有一千萬個新結核個案，且有140萬人死於結核病，結核病仍為全球十大死因之一。

為了有效控制結核疫情，世界衛生組織於1994年建議世界各國推動直接觀察治療策略(臺灣疾病管制署譯為都治策略Directly Observed Treatment Strategy, DOTS)。迄今都治策略仍是世界衛生組織推動全球結核防治的核心策略之一。

11.1 都治策略緣起

1960年代世界衛生組織建議各國要建置國家結核防治計畫（National TB Programme），但是在開發中國家，由於治療結核期程較長及其衍生的種種問題，常有病人不規則服藥，導致治療中斷或失敗，反而衍生更嚴重的抗藥問題。Grzybowski於1978年發表文章指出，塗片耐酸性染色鏡檢陽性的結核病人，如果沒有治療，追蹤5年約50%的病人死亡，約20%的病人依然是細菌學陽性的潛在傳染源。而台灣、韓國一些開發中國家的結核病人世代追蹤研究發現，治療雖然降低結核病人死亡，成功治療的比例僅約60%。治療後依然是細菌學陽性的潛在傳染源高達30%，其比例高於不治療。因此，不當的結核治療，彷彿比不治療還糟糕，可能製造出更多傳染源，使結核疫情惡化。

時任國際抗癆聯盟(International Union Against Tuberculosis, IUAT)科學活動部主任的Karel Styblo認同不適當的治療可能比不治療還糟糕的概念，在9個開發中國家展開結核防治合作計畫。起先使用12個月治療處方，結果治療成功率不佳，起因於高比例的個案中斷治療；後來使用8個月短程治療處方，終於達成80%以上的治療成功率，降低了治療後細菌學陽性個案的比例。

世界衛生組織採納Styblo的結核防治模式，規劃全新的全球結核病防治策略，並於1994年以都治策略之名，推薦給世界各國。1997年更宣布「都治是本世紀結核病防治最重要的發展」，是全球對抗結核病的標準模式。

依據世界衛生組織闡述，都治策略包含五大要項：(1)政府對結核病防治的政治承諾，確保持續性地提供足夠資源，作為結核病防治所需；(2)以塗片耐酸性染色鏡檢發現病人，以優質檢驗快速找出傳染性的個案；(3)標準化的治療處方，由關懷員直接觀察下讓個案規則服下抗結核藥物；(4)充足的藥物供應，無間斷地提供良好品質的抗結核藥物；(5)標準化的登記與通報，追蹤與評估治療成效。因此都治策略不只是「目視服藥」，找一個關懷員看著病人把藥吃下去、隨時回報不合作而已，它是一套完整的、結合醫療與公共衛生的防治體系。

11.2 臺灣都治策略

結核病一直是威脅我國民健康的嚴重傳染疾病，至今每年仍有約1萬例的新發個案，不但危害民眾之生命健康，耗損社會生產力，更嚴重影響國家競爭力及國際形象。我國自2006

年 4 月推動都治計畫，初期以最具有傳染性之痰塗片陽性病人為目標對象，其後陸續擴增對象包括痰培養陽性、無細菌學證據醫師確診之不合作個案、街友、重開個案、山地鄉、原住民等結核病個案。最後，痰陰性但有用藥的個案也全面納入。我國都治策略簡單介紹如下：

1. 政府對結核病防治的政治承諾

都治策略成功，其首要要件是政府的承諾，不只是向人民承諾，中央及地方彼此之間的承諾及信賴亦是結核病防治成功的重要基礎。中央政府於推動「結核病十年減半全民動員計畫」之前，每年僅編列結核病防治經費約新台幣（以下同）2 億餘元。2006 年「結核病十年減半全民動員計畫」開始執行，每年預算陡增至將近 10 億元，其中約 3 億元用於補助各縣市執行都治。

疾病管制署初期追求執行率的成長，然後逐步增加對於執行品質的要求，並自 2010 年 7 月開始推動都治執行品質監測。截至 2015 年 12 月底統計資料顯示，細菌學陽性個案之都治執行率達 90% 以上，A 級親自關懷比率也可達 80% 以上。目前全國約有 7 百多位都治關懷員每日執行直接觀察治療關懷病人服藥之工作。自都治工作落實執行後，我國結核病發生率，以平均每年 4.4% 的降幅持續下降，104 年達每 10 萬人口 45.7 人，效益卓著。

2. 品質良好的診斷

診斷是疾病控制的第一步，如何有效進行結核病鑑別診斷更顯重要。因此，我國長期推動結核病患均應完成塗片、培養、菌種鑑定及藥物感受性試驗之完整檢驗，並透過建立結核病合約實驗室及認可實驗室制度，加強實驗室管理、提升檢驗品質。另外引進分子檢驗技術快速診斷抗藥結核，縮短檢驗時效，提供即時高品質的診斷服務。除了實驗室的品質提升，送驗過程的品質也攸關後續檢驗結果，疾病管制署定期監測檢體送驗時效及檢體不良比率，作為改善之參考。此外，透過資訊系統功能擴充，進行資料自動交換介接，大幅提升時效並反饋提醒醫院通報。

3. 標準化的治療處方

為了提升臨床醫師對結核病的診療水準，正確使用抗結核用藥，疾病管制署邀請國內結核病診治專家，編寫及修正「結核病診治指引」供醫界參考。另為協助診療醫師進行結核病患之診治及疑義處理，疾病管制署邀集專家成立中央及各分區級之「結核病診療諮詢小組」；透過醫院感染管制作業，要求醫院設置結核病委員會，即時進行討論及提供諮詢，就病患診治過程中遭遇之問題，提出專業建議，以幫助個案順利完成治療。而漫長的治療期程及可能出現的不適，則透過醫院結核病個案管理師、公共衛生護士及關懷員之協助與陪伴，讓我國所有結核病患者，不論貧富，皆可獲得公平與優質的治療與照護。

4. 充足且具品質的藥物供應

我國有著全民健保體系的支持與豐沛的醫療資源，民眾就醫較無困難。惟為確保標準治療及保護二線抗結核藥物，疾病管制署以公務預算採購二線抗結核藥物，透過申請、審查，免費提供有需要的結核病患者使用，更參考世界衛生組織針對多重抗藥結核提出的治療建議，透過專案方式引進新款抗結核藥物，讓個案能有更多治療藥物的選擇。另為確保藥物品質，除委託研究計畫進行檢測外，並與食品藥物管理署合作進行監測。

5. 標準化的登記與通報系統

我國結核病的通報登記由早年侷限於痰陽肺結核個案，逐年演進至 86 年成立「全國資料庫」，搭配健保「不通報不給付」政策，並於 88 年「傳染病防治法」，規定疑似即須通報。90 年成立網路版通報系統與「中央傳染病追蹤管理系統」，將所有個案納入登記並進行系統化的追蹤紀錄，開始進入標準化與系統化的時代。近年開始推動實驗室資料介接，第一時間接獲實驗室檢驗結果，勾稽比對，將尚未通報個案反饋醫院儘速通報，讓我國通報系統更臻完整。

都治的基本精神，以病人為中心 (patient-centered approach)，整個策略的核心靈魂人物，是臨床負責診療病人的醫師。所有的工作人員，公共衛生護理人員、給藥關懷員、醫檢人員都必須與診療醫師，經常討論，掌握病人的病情進展與治療現況，依國家結核病防治計畫的各項標準作業程序處理各種問題。

而直接觀察服藥並不只是保證每一劑藥物都被病人服下，設計給藥關懷員的目的在於：

- (1) 確保送到病人手上的結核藥物 (特別指 rifampin) 都在目視確認下為病人吞服；
- (2) 確保不按規服藥的病人手上都不會有結核藥物，以降低製造抗藥菌株的可能性；
- (3) 確保病人一旦不按規服藥，相關人員在當天就能掌握狀況、採取行動。

所以給藥關懷員不一定非送藥到「府」不可，可考慮以較高的誘因 (incentives) 設計，鼓勵病人到雙方合意的指定地點服藥。只要：

- (1) 合作的病人都經確認服藥；
- (2) 不合作的病人都在二十四小時內啟動「病人追蹤」(patient tracking) 機制，試圖解決其不合作的原因；
- (3) 未能解決不合作原因的病人無從取得結核藥物。

目視服藥的主要目的即已達成。

11.3 直接觀察治療(DOT)現況

1. 對象

服用抗結核藥物之結核病個案，細菌學陽性個案提供全程都治服務，細菌學陰性個案考量傳染力較低且資源有限，所以僅提供兩個月的都治服務。

接受潛伏結核感染治療者：經 LTBI 檢驗陽性且胸部 X 光正常 (排除為活動性肺結核)，並須經「潛伏結核感染之治療合作醫師」(以下簡稱合作醫師) 評估建議進行預防性治療者。

使用 3 個月速克伏處方(高劑量 isoniazid 合併 rifapentine)者，因 rifapentine 為專案進口方式引入，尚未取得我國藥證，為審慎評估個案服藥狀況，均應接受直接觀察預防治療。

2. 執行方法

公衛管理人員收案後會向病人說明都治的用意與相關規定，如其同意參加都治，則請病人簽署同意書，授權都治關懷員 (或都治站) 於病人就診後取得並保管病人之抗結核藥物。

公衛管理人員會指派適合的關懷員並將其介紹給病人，雙方建立關係後，遵醫囑執行病人每週至少執行5日(含)以上之直接觀察治療，並評估病人的社經狀況，適時給予協助，表達關懷、陪伴、支持等等，促使病人完成完整治療療程。現行關懷員之聘任是由各縣市衛生局參考「結核病防治工作手冊」原則，依合理人數配置，自行聘任並給予訓練。

另外配合環境的變遷，網路時代的崛起，除了傳統親自關懷服藥，疾病管制署近年也發展雲端視訊都治關懷服藥。

2-1. 親自關懷服藥

除臨床醫療需求或社區風險控制的考量外，接受標準處方治療的結核病人大多以社區治療(居家治療)為原則，所以直接觀察治療也以親自關懷服藥為主要執行方式。接受親自關懷服藥的病人的抗結核藥物均應回收並妥適保存於都治站之專用藥物保存防潮櫃，每位病人均應備有清楚標示之個案姓名、藥物處方、管理人及領藥紀錄等。於治療期間，由病人所屬管理單位之縣市衛生局督導、協調轄下都治團隊，指派選任適合之都治關懷員進行社區直接觀察治療送藥服務。

個案如為住院，住院期間即由醫院醫事人員進行親自目視病人服藥。住院都治者出院前(轉社區都治前)病人管理單位或者協調醫院所在地之衛生所可指派個案管理人員到院訪視病人，如可能，則與未來之社區關懷員共同前往，進行病人出院後回到社區執行都治簡介，並與醫院結核病個案管理專員進行病人回到社區之轉銜交接。

個案如居住於長期療養、養護、長期呼吸照護或其他人口密集機構，衛生局所應輔導其工作人員接受關懷員訓練(如為領有合格護理人員、護理師證書者，得於接受都治介紹課程後協助執行)，並以督導、輔導機構內之人員(醫護人員或已完成關懷員訓練人員)執行都治為優先。

2-2. 雲端視訊都治關懷服藥

迄今都治執行雖已略見成效，目前仍有約5%個案因工作、生活型態或隱私權考量等因素，未加入都治計畫，可能造成防治上的問題。疾病管制署102年3月邀請6名國外專家至我國進行「結核病十年減半計畫」成效評核，專家提出我國可考慮運用科技技術協助提高都治執行之建議。根據資策會調查，104年台灣智慧型手機普及率已達73%，且行動通訊與無線網路技術提升，故疾病管制署規劃以行動載具搭配App軟體執行雲端都治。

原則上仍應先詢問個案是否接受關懷員執行親自關懷服藥為前提，倘個案拒絕，且符合疾病管制署雲端都治政策規劃之服藥對象者，得由都治關懷員以行動載具搭配App軟體，視訊目睹服藥。於確認個案填具雲端都治同意書後，教導程式下載及使用方式，且實地視訊測試。每週至少五日以行動載具執行雲端都治關懷服藥並登錄結核病追蹤管理系統。衛生局(所)每月訪視一次，關懷員每月需一次實際到點關懷。

3. 直接觀察治療異常處理

3-1. 處方疑義處理

公衛管理人員接獲醫院通報後會進行收案管理，核對處方正確性，若異常，會與診療醫師或醫院個管師聯繫確認，了解是否有其他特殊原因。如仍有疑義，衛生局(所)會備妥資

料，召開結核病診療諮詢小組會議透過專業審議，由資深結核病醫療專家協助，並與診療醫師進行溝通，以提供病人最適切的醫療品質。

一方面透過各醫院結核病委員會發揮自主輔導及教育的責任，另一方面當公共衛生端發現病人治療狀況不適當，經上述溝通無效時，疾病管制署即會啟動與健保署及衛生福利部醫事司等相關單位合作因應，以達到協同醫界幫助病人獲得現階段最佳的醫療照護。疾病管制署尊重臨床醫師醫療專業，公衛管理人員是站在協助醫師的角度，以幫助病人得到最好的診療。

3-2. 副作用處理

關懷員在聘任時，衛生局會先提供教育訓練，讓其了解結核病相關知識，關懷員在執行直接觀察送藥服藥時，會先告知服藥後可能產生的反應，以避免病人驚慌。如發現較嚴重的反應，會請病人暫時停藥並通知公衛管理人員協助轉介醫師處理。如病人拒絕服用抗結核藥物或有其他反應，關懷員必須當日回報衛生所責任護理人員，以及時啟動進一步相關處理措施。

4. 直接觀察治療執行監測

疾病管制署每年投注大量經費補助衛生局執行直接觀察治療送藥工作，為掌握執行效益，除要求衛生局所定期進行行政聯繫及困難個案討論並實地抽訪，另疾病管制署各區管制中心每月亦抽樣實地訪視稽核，以了解都治執行情形。另外也系統化監測每月執行量，及分析親自關懷品質回饋衛生局作為督導改善參考。臨床醫師如於診治病人時發現關懷員有不適當之行為，亦可向衛生局反應，以利提升都治關懷品質。

5. 成效

以2007年1月1日至2008年6月30日所有確診之新病人，計算DOT涵蓋天數佔所有服藥天數的百分比，追蹤一年的治療結果，調整了年齡，性別，細菌學，以及加強期治療處方是否符合WHO建議等變項後，發現病人的預後與有效DOT的涵蓋百分比有強烈相關，且有劑量效應。接受 $\leq 60\%$ DOT的病人，80%治療成功，而接受超過60%DOT的病人，則達到98%的治療成功率。

歷經結核病十年減半全民動員計畫，醫界與公衛共同的努力，除每年提供超過1萬名個案直接觀察治療都治服務，至2015年都治執行率已高達96%。我國的結核病發生率由2005年每十萬人口72.5人降低至2015年每十萬人口45.7人；死亡率也由2005年每十萬人口4.3人降至2014年每十萬人口2.5人；因為治療成功率提高，多重抗藥結核病管理中的人數由2006年的440人降低至2015年的190人；痰陽個案2個月內陰轉率由2005年追蹤世代的51%進步至2014年追蹤世代64%；復發人數由2006年715人減少至2015年250人，均顯示都治策略推行的成效。

都治策略的成功需要醫界與公衛共同合作，臨床醫師在診療病人時，請建議病人加入社區都治，加強醫療和公衛之間的團隊合作，同時幫助結核病人獲得高品質的醫療照護。

參考文獻

1. The Fate of Cases of Pulmonary Tuberculosis under Various Treatment Programmes. Bull. I.U.A.T 1978; 53: 70-5.
2. Enarson DA. Principles of IUATLD Collaborative Tuberculosis Programmes. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991; 66(4): 195-200.
3. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease model National Tuberculosis Programmes. Tuber Lung Dis 1995; 76(2): 95-9.
4. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, et al. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries, 5th ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2002.
5. 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.
6. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 3rd ed. World Health Organization Document 2003; WHO/CDS/TB/2003.313.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67890/1/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf?ua=1&ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
7. 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.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.338.pdf?ua=1&ua=1, online version accessed on 2017-07-19.
8. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 2nd ed. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.
9. Chiang CY, Van Deun A, Enarson DA. A poor drug-resistant tuberculosis programme is worse than no programme : time for a change. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17(6): 714-8.
10. TB CARE I, USAID. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 3rd ed. The Hague, 2014.
http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf, online version accessed on 2017-07-20.

第十二章 抗藥性結核病的治療

管理抗藥性結核病通常是很複雜的。與藥物敏感結核相比，即使在最好的治療環境之下，達到治療抗藥性結核病成功的結果還是很困難。

12.1 與專家諮詢會診

治療抗藥性結核病應該由臨床專家或是與專門在管理這些困難個案的專家合作。二線藥物治療通常是病人治癒最後的希望，若沒有適當的管理抗藥個案，會導致治療失敗的結果。

因此抗藥性結核病的專家們可以提供諮詢與協助，而專家們可以：

1. 在懷疑是抗藥性結核病時，協助設計治療處方；已確診為抗藥性結核病後，則依抗藥種類來協助設計治療處方。
2. 當病人有抗藥危險因子時，協助決定藥物感受性試驗的需求與方法。
3. 當出現不良反應時，協助監測藥物毒性與調整治療處方。
4. 協助決定是否應改變處方，例如：停止注射藥物。
5. 提供關於藥物不良反應的資訊。
6. 提供管理抗藥性結核病接觸者的診治指引。

照護已知或可能的 Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB)，即至少對 INH 及 RMP 兩種(含以上)抗結核藥物抗藥，的個案時應該：

1. 會診當地或區域內的 MDR-TB 專家，最好以紙本記錄討論過程以及建議。
2. 與專家保持聯絡並定期討論個案。
3. 任何有關治療處方的改變，先與專家諮詢討論。
4. 向專家諮詢個案的治療反應以及藥物不良反應事件。

12.2 開始有經驗且廣泛的治療處方

1. 單一抗藥 *Mycobacterium Tuberculosis*

1-1. 對 INH 單一抗藥

對 INH 單一抗藥是最常見的抗藥性結核病。世界衛生組織，美國胸腔醫學會，以及美國感染學會建議，治療前已知 INH 抗藥，可以考慮 RIF、EMB，以及 PZA (±一種 fluoroquinolone) 服用 6-9 個月。這個建議在台灣不一定適用，因為大多數病人在治療前沒有 DST 結果。通常是在治療 1-2 個月後，才知道 INH 抗藥。治療 1-2 個月後，如果治療反應良好，加上 fluoroquinolone 的優缺點，研究結果並不一致。如果治療反應不佳，不能忽視已產生 rifampicin 抗藥變成 MDR-TB 的可能性，加上 fluoroquinolone 有進一步導致 fluoroquinolone 抗藥的風險。WHO 已邀請國際專家，對 INH 抗藥之治療進行文獻回顧與統合分析，在不久的將來將發佈新的對 INH 抗藥的治療指引。在 WHO 發佈新的治療指引前，不建議貿然加上 fluoroquinolone。fluoroquinolone 是治療 MDR-TB 的重要藥物，

fluoroquinolone 抗藥的 MDR-TB，非常難治療。為保護 fluoroquinolone，使用 fluoroquinolone 前，必須經過專家評估，確保不產生 fluoroquinolone 抗藥。

對 INH 抗藥，是否繼續使用 INH，並無定論。*inhA* 突變引起的 INH 抗藥，通常是低濃度抗藥，一般劑量 300mg INH 所達到的血中濃度，遠超過 *inhA* 抗藥菌種的最低抑菌濃度。如果病人治療反應良好，移除 INH，會弱化治療方案。*katG* 突變引起的 INH 抗藥，通常是高濃度抗藥，需要較高劑量的 INH。

接受一線抗結核藥治療的病人，發現是 INH 抗藥後，如果考慮修改處方，請思考以下三個問題：1)DST 結果是否正確/可靠?2)從取痰到取得 DST 結果期間，有沒有可能因為治療而產生 rifampicin 抗藥?3)如何降低 INH 抗藥病人失敗或復發的風險?如果治療反應良好，痰已陰轉，延長一線藥物的治療期間至 9 個月，或許可以降低復發的風險。如果治療反應不佳考慮加藥，建議以 GeneXpert 檢驗是否已有 rifampicin 抗藥。如果 GeneXpert 顯示 rifampicin 抗藥，建議轉 MDR-TB 團隊治療。如果 GeneXpert 未顯示 rifampicin 抗藥，仍應考量 GeneXpert 檢驗 rifampicin 抗藥之敏感度不及 100%，如果考慮加藥，加三種藥可能是相對安全的處置。

(1) 選項一：每天服用 RIF，EMB，PZA，±INH6-9 個月。

當病人對 INH 沒有不良反應，可以繼續使用 INH，因為 INH300mg 的血中濃度，超出 *inhA* 突變以及部分 *katG* 突變引起的 INH 抗藥菌種的最低抑菌濃度。專家建議可以考慮將 INH 劑量增加(體重>50 公斤 600mg，體重≤50kg400mg)。當病人對 INH 有不良反應，可以停用 INH。

反應不佳考慮選項二。

(2) 選項二：每天服用 RIF，EMB，PZA，±INH，加上一種近代的 fluoroquinolone(FQ)(如 Moxifloxacin, levofloxacin)，KM，±prothionamide。KM 及 prothionamide 使用至臨床改善可停用，RIF，EMB，PZA，FQ ±INH 繼續治療至 6-9 個月。請謹慎評估使用 fluoroquinolone 之必要性。

如果一開始開立標準的四種藥物處方，得到藥敏結果顯示 INH 抗藥時，以微生物、臨床及影像學評估，病人反應良好，痰陰轉，且對 INH、RIF、EMB、PZA 耐受良好，使用 fluoroquinolone 之必要性就不高。

如果病灶廣泛，胸部 X 光有空洞，耐酸菌染色鏡檢陽性，痰尚未陰轉，考慮加一種 fluoroquinolone 藥物時，須評估從收痰到取得 DST 結果期間，有沒有可能因為治療而產生 rifampicin 抗藥。建議以 GeneXpert 檢驗是否已有 rifampicin 抗藥。如果確定 rifampicin 依然是敏感，建議在痰陰轉前同時加上 FQ 和 KM，以保護 FQ，病灶廣泛胸部 X 光有空洞，可考慮加 PTO。KM 和 PTO 使用至痰陰轉，RIF、EMB、PZA、FQ ±INH 繼續治療至 6-9 個月。

(3)請謹慎使用 Fluoroquinolone，務必將使用 Fluoroquinolone 而獲得 Fluoroquinolone 抗藥性的可能性降到趨近於零。Fluoroquinolone 需經過專家評估方可使用。

1-2. 對 RIF 單一抗藥

抗 RIF 但是不抗 INH 的菌株，各國的流行情形差異不小。依世界衛生組織的資料，RIF 抗藥的菌株中 INH 敏感的比例為 8.5% - 43.3%。GeneXpert 只檢測 RIF 是否抗藥，以 line probe assay 檢驗或是傳統藥物感受性試驗才能檢測 INH 是否抗藥。如果病人接受 1-2 個月一線抗結核藥治療後，發現是 rifampicin 抗藥，也要考慮從收痰到取得 DST 結果期間，有沒有可能因為治療而產生 INH 抗藥。請盡速將 rifampicin 抗藥病人轉 MDR-TB 團隊治療。

RIF 與 rifapentine 幾乎完全交叉抗藥；Rifamycin 抗藥的菌株，少數對 Rifabutin(RFB) 敏感。在伊斯坦堡約有 12%的菌株,臺灣有 15 %的菌株對 RIF 抗藥但是對 RFB 敏感。因此，確定藥物敏感時才宜使用 RFB。

當菌株對 EMB,PZA 抗藥(EMB 跟 PZA 的 DST 測驗可能不可靠)

當菌株對 EMB 或是 PZA 抗藥時，會些許影響治療處方的效度。

- (1) EMB 單一抗藥通常不會影響治療，通常不需要延長治療時間。
- (2) PZA 單一抗藥，宜延長三個月的 INH 以及 RIF，變成共 9 個月的治療。
- (3) *M. bovis* 通常對 PZA 天然抗藥

2. 多種抗藥性的結核病菌株

對一種以上結核藥物抗藥，但是非同時對 INH 及 RIF 抗藥的肺結核稱作多種抗藥性結核病。雖然多種抗藥肺結核不只一種，但是只要不抗 RIF，通常都有不錯的治療結果。

若考慮加上二線藥物，尤其是 fluoroquinolone，請務必先找 MDR-TB 團隊專家諮詢討論。

12.3 多重抗藥性結核病的治療

多重抗藥性結核病之定義為至少對 INH 及 RIF 抗藥。治療多重抗藥性結核病需長期服用多種藥物。然而關於用藥數量，藥物種類以及治療時間的科學證據都還很薄弱。

1. 用藥數量以及進階式用藥

根據研究結果分析，建議使用五種有效藥物組合而成的處方治療 MDR-TB(四種核心二線藥物加上 pyrazinamide)。如果 Group A 到 C 的藥物種類選擇無法達到建議的最少四種核心二線有效藥物，則可以從 Group D2 甚至 D3 去做選擇。常規都會加上 Pyrazinamide 除非有 DST 証實抗藥或是其他證據顯示抗藥或是有顯著藥物毒性存在。如果不能用上 pyrazinamide 則考慮從 Group C 或 D(D2 優先再來 D3)選擇藥物。

世界衛生組織把治療 MDR-TB 的抗結核藥物分成四類。這種分類是以藥物效度、使用經

驗、安全性以及藥物種類來分門別列(表 12-1)。

2. 治療時間長度

WHO 2011 MRD-TB 的治療建議
WHO 的治療建議是根據 Ahuja 等作者於 2012 年發表系統性回顧(包含 32 個研究結果)以及超過 9000 位個案(不含 XDR-TB 個案)的統合分析。根據這個回顧： <ul style="list-style-type: none">• WHO 建議 MDR-TB 個案在治療加強期(intensive phase)須服用四種有效藥 (包含 fluoroquinolone 和針劑) 和 PZA，共 5 種藥。• 有效藥的定義為個案之前沒有服用過的藥及 / 或是藥物感受性試驗顯示敏感。• 治療處方應包含注射藥物(AMK,CM,KM)，新一代的 fluoroquinolone，prothionamide，以及 CS(Terizidone)或是 PAS(如果不用 CS),再加上 PZA。
臺灣治療期程的建議
<ul style="list-style-type: none">• 加強期約需治療 6-8 個月• 之前從未接受過 MDR-TB 治療的個案需 20 個月的治療期；之前有接受過 MDR-TB 治療的個案則需 20-24 個月的治療期

世界衛生組織 WHO 對於抗藥性結核病的治療，治療時間和藥物用法還沒有一定準則，我們可以用 Phenotype 和 Genotype 的藥物感受性試驗(DST)來做個人化的治療，並且可以成功且安全使用 LZD，提高治療成功率。

12.4 藥物種類與劑量的選擇：建構 MDR-TB 治療處方時的考量

設計治療處方是有難度的，需要把許多因素納入考量。設計治療處方時請考慮藥物感受性試驗結果、交叉抗藥、之前是否有接受藥物治療、藥毒性重疊的可能或是忍受度的問題。

1. 交叉抗藥

以藥物感受性試驗結果為設計個人化的處方時，要注意交叉抗藥的可能。要把病人之前使用過的抗結核病藥物納入考量。

2. 之前已經使用過的 TB 藥物

當個案服用藥物超過一個月後，即使藥物感受性試驗顯示敏感，此藥物的效果可能會減少。大多數的專家建議，可將敏感的一線藥物加入治療處方中，但是不把之前使用過的藥物算在有效藥物的其中一種。

3. 藥物種類選擇時需考慮副作用

如果還有其他選擇，有憂鬱症的病人宜避免 CS。盡量避免使用有相同毒性的藥物。比如：

PAS 與 TBN 合併使用，會增加甲狀腺功能低下的危險以及腸胃道的毒性。但是部分病人並沒有其他選擇，因為僅存有效藥物有限，所幸甲狀腺功能低下可以給予甲狀腺替代藥物直到治療完成。

有腎臟或是肝炎疾病的個案，使用某些藥物也許比較安全。選擇治療處方藥物是以安全以及有效為原則。

3-1. 個案對於某一種藥物無法忍受並不代表對於同一類的其他藥不能忍受。

3-2. 就算只有少數幾種藥物可以選擇，也要盡全力處理藥物不良反應，並維持一個有效的治療處方。

4. 治療處方及選擇藥物的建議:

4-1. 當成年個案是 RR-TB/MDR-TB，密集治療期要有至少五種有效 TB 藥物，包含:pyrazinamide 與四種二線用藥: Group A 一種+Group B 一種+Group C 至少兩種。如果無法達到五種有效藥物，Group D2 一種+其它 Group D3 的藥物，湊到五種治療藥物。

4-2. 當成年個案是 RR-TB/MDR-TB，建議用上高劑量的 INH 及(或)ethambutol 可補足治療處方強度，當個案是孩童，因目前沒有相關研究證據，成人的臨床研究證據沿用到孩童身上。

5. 短期治療處方

最近已有研究指出使用短期治療處方治療 MDR-TB 的個案，治療成果良好。

5-1. Van Duen 於 2010 的研究指出在孟加拉 206 位 MDR-TB 個案以九個月的標準化處方治療，成功率達 88%。

5-2. 2014 年的研究將追蹤病人數擴大到 515 位，84.4%的個案治療成功。約一半的個案九個月完成治療，95%的個案在 12 個月內完成治療。但是對 fluoroquinolone 高濃度抗藥的個案，治療成功率僅約 50%。對 fluoroquinolone 高濃度抗藥的個案，如果其菌株也對 PZA 抗藥，治療成功率更低。

5-3. 西非尼日爾的研究者將孟加拉九個月的標準化治療處方略加調整成 12 個月標準處方，治療 75 位 MDR-TB 的個案，成功率達 89.2%。

5-4. 喀麥隆位於非洲西海岸，以 12 個月標準化治療處方治療 150 位 MDR-TB 的個案，達到 89%治療成功率。

5-5. WHO 於 2016 年正式推薦 9-12 個月的 MDR-TB 標準化治療處方。九個月短期處方加強期使用 Clofazimine(CFZ), High dose Gatifloxacin(or Moxi), EMB, PZA, TBN, KM, High dose INH，持續期使用 Clofazimine(CFZ), High dose Gatifloxacin(or Moxi), EMB, PZA。加強期為四個月，如果四月末依然塗片陽性，延長加強期一個月，如果五月末依然塗片陽性，再延長加強期一個月。持續期固定為五個月。(表 12-2、表 12-3)。

6. 給特定族群 MDR-TB 抗藥型態之治療處方建議

6-1. RR-TB 但不是 MDR-TB

所有 RR-TB 個案不論是大人或是孩童族群，若還沒確認 INH 抗藥可以先以短期 MDR-TB 處方治療(表 12-3)。

6-2. RR-TB 加上 MDR-TB

已知或是強烈懷疑 TB 菌株對 fluoroquinolone 高濃度抗藥或對二線針劑抗藥，則不建議以短期治療處方治療。

6-3. HIV 個案

對於給予 HIV 個案短期 MDR-TB 治療處方時，考量因素與一般 HIV 陰性的患者一樣。

6-4. 孩童

一般來說，MDR-TB 短期治療處方的臨床研究上都把孩童排除。但是並沒有生物學因素顯示短期治療處方作用在孩童身上的功效比大人還少。因此，當孩童被確診為 RR/MDR-TB 可以跟治療成人個案一樣，給予短期治療處方。

6-5. 懷孕婦女

懷孕是短期治療處方的排除因素之一。短期治療處方中的兩種主要核心藥物：注射藥物以及 ethionamide 或是 prothionamide 通常較不適用於懷孕婦女。而不給這兩種藥物可能會影響這個短期處方的效度。因此懷孕婦女的處方須個人特製化，通常會選用四種以上有效且較沒有畸胎副作用的藥物。

6-6. 肺外個案

以目前短期 MDR-TB 治療處方之臨床研究結果對於肺外病人族群的研究仍然有限，也因此無法直接套用於肺外病人的治療，所以目前無法建議肺外病人使用短期治療處方。

12.5 給特定的 MDR-TB 抗藥型態之治療處方

1. 對所有一線藥物和 FQ 類藥物抗藥(Pre-XDR-TB)：對於這類患者，治療方案必須要包括一種注射劑如 aminoglycoside 或 polypeptide 類。個案若是能夠忍受則注射藥物使用 8-12 個月。不得已時，CM 可與 aminoglycoside 類藥物同時使用，因為它們是不同種類的藥物。由於它們的毒性可以疊加，需要密切觀察患者的聽力、前庭功能和腎功能。另外，還應使用至少 4-5 種 D2 及 D3 口服藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-3)，若有機會應盡量用上 LZD、bedaquiline(BDQ)或是 delamanid(DLM)。因目前 BDQ 與 DLM 這兩種藥物合併使用的經驗非常少，因此當這兩種藥物合併使用時需要特別小心監測藥物不良反應，尤其是 QT prolongation。也可以考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於高濃度的 MFX 有很明顯的抗藥($MIC \geq 3$)。至少治療 20 個月，治療藥物監測方法(TDM)可能會有幫助。如果存在空洞，考慮外科手術治療。

2. 對所有一線藥物和注射劑抗藥：

MFX 或是高劑量的 levofloxacin[LFX,750-1000mg] 加上至少 4-5 種 D2 及 D3 口服藥物。若有機會應盡量用上 LZD、bedaquiline(BDQ)或是 delamanid(DLM)。

因目前 BDQ 與 DLM 這兩種藥物合併使用的經驗非常少，因此當這兩種藥物合併使用時需要特別小心監測藥物不良反應。也可以考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於高濃度的 MFX 有很明顯的抗藥($MIC \geq 3$)。至少治療 20 個月，治療藥物監測方法可能會有幫助。如果存在空洞，考慮外科手術治療。

12.6 廣泛抗藥結核 (XDR-TB)

XDR-TB 指至少對 INH、RIF、FQ 類藥物以及三種注射劑 (AM、KM 或 CM) 中的至少一種抗藥。治療 XDR-TB 面臨的挑戰包括缺乏有效的抗結核藥物、高頻率的不良反應，以及不好的治療結果(表 12-4)。XDR-TB 患者宜評估是否需考慮外科治療。

1. Jacobson 於 2010 年系統性回顧與整合分析中研究了 13 件觀察型研究，一共 560 位個案中治療成功率 43.7%死亡率約 20.8%。

研究報告指出接受新一代 fluoroquinolone 治療，有比較好的治療結果。

2. Falzon 等人於 2013 年以個別受試者資料綜合分析的結果指出，在治療加強期使用六種藥物以及持續期四種藥物，治療成功率較佳。但 XDR 成功率僅 40%，XDR-TB 個案中，對於二線注射類藥物全部都抗藥的個案其治療成功率比其他人低。

3. BDQ 及 DLM 並不包含於 Jacobson 和 Falzon 的研究中，BDQ 及 DLM 這些新藥提供治療 XDR-TB 的新希望。

總結：

1. 根據以上這些研究，治療 XDR-TB 個案

1-1. 強烈建議考慮用上新藥如：BDQ(DLM)+LZD+CFZ 為核心藥物。

1-2. 考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於 MFX 有高濃度抗藥。

1-3. 如果對 INH 低濃度抗藥，則考慮使用高劑量的 INH。

1-4. 可考慮加 PZA 及/或 EMB。

1-5. 可考慮 Meropenem(MPM)或是 imipenem(IMP)加上 Amoxicillin-clavulanate。

2. 當對 AMK 抗藥，或懷疑是 XDR-TB 的處方，注射藥物選擇 CM(若有藥物敏感)。如果注射藥物為有效處方中的主要藥物，必要時可延長注射期至 12 個月。

3. XDR-TB 個案痰培養陰轉後宜繼續治療 20 個月。

4. 整個治療過程的管理都應於 MDR-TB 治療團隊中進行。

12.7 藥物說明(依 WHO2016 抗藥性藥物分類)

Group A. Fluoroquinolones A 類

Levofloxacin	LFX	7.5~10mg/kg/qd (Max: 1gm)
Moxifloxacin	MFX	7.5~10mg/kg (Max:800mg)
Gatifloxacin	GFX	

1. 新一代的 fluoroquinolones(高劑量的 levofloxacin, moxifloxacin 與 Gatifloxacin)是治療 MDR-TB 中最重要的成份。孩童也可以使用此類藥物。WHO 建議使用順序為高劑量的 levofloxacin, moxifloxacin, Gatifloxacin。
 - 1-1. WHO 建議所有 MDR-TB 病人應服用新一代的 fluoroquinolones (建議淘汰掉 ofloxacin 並避免使用 ciprofloxacin)。
 - 1-2. 兩件回溯性研究中發現，用 LFX(500-1000mg/day)或是 MFX(400mg/day)治療 MDR-TB 病人有相同的治療成功結果。
 - 1-3. Koh 等作者在 2010 年執行的隨機開放性研究發現，以 LFX(500-1000mg/day)或是 MFX(400mg/day)治療三個月後，有一樣的痰液陰轉率。
2. 潛在的藥物副作用可能會影響 fluoroquinolones 藥物的選擇。考慮因素包含：
 - 2-1. LFX 對於 QT interval 影響可能比 MFX 少，對於有 QT interval 疑慮的個案(如服用 CFZ 與 BDQ)可考慮選擇 LFX。LFX 對於腎臟功能受損(renal impairment)的病人有調整劑量的必要性(如果 Ccr 清除率<30mL/min)，但對有肝臟疾病的病人基本上可能是安全的。
 - 2-2. MFX 對於腎臟功能受損的病人沒有調整劑量的必要，但是跟肝毒性有關聯，因此有肝臟疾病的病人要小心使用。

總結：治療 MDR 與 XDR-TB，除了對 MFX 高濃度抗藥的個案，宜使用 MFX 或是高劑量的 LFX(750-1000mg)。對 fluoroquinolone 抗藥，可以考慮測 MIC；MFX MIC1-2mcg/mL 的個案可以考慮每天吃高劑量的 MFX600mg 或是 800mg。

Group B. Second-line injectable agents B 類二線注射藥物

Amikacin	Am	15~20mg/kg
Capreomycin	CM	15mg/kg
Kanamycin	KM	15mg/kg
(Streptomycin)	(SM)	15~20mg/kg

1. 使用二線注射藥物可能會提高 MDR-TB 治療處方的治療成功率，因此建議成年個案無論是 RR-TB 或是 MDR-TB 都應該接受二線注射藥物。治療兒童是否使

用二線注射藥物，要考量療效與不良藥物反應的利弊，如果對 fluoroquinolones 抗藥，通常應使用二線注射藥物。

2. Streptomycin 通常不含有在二線注射藥物。如果病人之前曾經使用過 SM，就算藥物感受性試驗結果顯示菌株對 SM 敏感，許多專家還是建議避免使用。當其他三種藥物都無法使用且可能對 Streptomycin 敏感時，可以考慮使用 Streptomycin。
3. Aminoglycosides 家族(KM 與 AMK)以及 polypeptide(CM)是治療 MDR-TB 處方中重要的藥之一。給藥途徑可以以肌肉注射或是靜脈注射。目前沒有臨床試驗去比較各種注射藥物的效用。面臨要選擇 aminoglycosides 或是 polypeptide 時，會衡量藥物毒性、費用、及不同藥物交叉抗藥的可能性。
4. 使用二線注射藥物要注意個案的藥物不良反應：聽力受損及腎病。因不良反應會隨著使用藥物的累積劑量而增加，對之前有接受過這類藥物的個案(含 Streptomycin)都要特別的監測。尤其是孩童族群，因喪失聽力會嚴重影響生活品質、語言的接收與學校學習能力。
 - 4-1. 所有的注射藥物都有可能造成腎毒性及電解質不平衡疾病。
 - 4-2. AMK 對抗結核分枝桿菌有優異的表現且方便取得。監測 AMK 的血清濃度比 CM 來的容易。使用 AMK 時耳毒性及前庭毒性的發生率比使用 CM 來的多。AMK 肌肉注射量比 CM 高。
 - 4-3. CM 比 AMK 較貴，但是長期給予時有較好的忍受度。
 - 4-4. CM 常引起電解質不平衡(aminoglycosides 也一樣)，須密切監測。
 - 4-5. 懷孕婦女與哺乳期間使用 CM 有藥物安全的報告。
 - 4-6. SM 可用在對 SM 有效的 XDR-TB 個案(藥物感受性試驗或是之前沒有使用過)。SM 肌肉注射比 AMK 較不痛。雖然較少報告嚴重副作用，但仍有 7.3% 成人及 10.1%小孩有嚴重副作用是由注射針劑引起。

5. 注射藥物之間交叉抗藥

aminoglycosides 與 polypeptides 的抗藥常起因於 rrs gene 突變。研究報告指出這些藥物不同比例的交叉抗藥，一般來說：

- 5-1. 許多 AMK-抗藥菌株對 KM 抗藥，KM-抗藥菌株通常對 AMK 抗藥對 CM 抗藥
- 5-2. 一些 CM-抗藥菌株對 KM 跟 AMK 也抗藥
- 5-3. SM-抗藥菌株通常對其它注射藥物敏感，除非個案之前注射過其他藥物。

總結：AMK,KM 通常是注射藥物的首選藥因其容易取得,容易施打以及維持穩定血清濃度。個案對 AMK 抗藥或有聽力受損的情形，可考慮 CM。CM 也可以是懷孕婦女的 MDR-TB 個案中扮演治療藥物的角色。

Group C. Other core second-line agents C 類其他二線用藥

Ethionamide/prothionamide	ETO/PTO	15~20mg/kg bid-tid (Max 1g)
Cycloserine/terizidone	CS/TRD	15~20mg/kg (Max 1g)
Linezolid	LZD	300~600mg/day
Clofazimine	CFZ	200mg/day 前兩個月，100mg /day QD

1. MDR-TB 治療處方通常包含兩種以上的 C 類藥物。選擇此類藥物包括 Ethionamide 或 prothionamide、Cycloserine 或 terizidone、Linezolid、Clofazimine，但因個案本身的特殊性以及藥物利弊常需權衡藥物使用順序。如果不能使用 PZA，則要加上一種 C 類藥物代替。Ethionamide 可以跟 prothionamide 互相取代，而 terizidone 可以取代 Cycloserine。
2. C 類藥物因缺少可信賴的 DST，選擇藥物的關鍵在於平衡臨床反應及其他考量因素。系統回顧中發現，Ethionamide 或 prothionamide 與較高的治療成功率相關。
3. Ethionamide 跟 prothionamide 會干擾腸胃系統，尤其是嘔吐。也有可能造成甲狀腺機能低下，尤其跟 PAS 一起服用時，但是通常停藥後就會好轉。TBN 與 CS 都是抑菌類藥物(高劑量的 TBN 有弱的殺菌力)。在功效方面，甚少證據支持哪一種比較有效。一個獨立資料統合分析報告，使用 TBN 比 CS 的治癒率較高。決定要用哪一種藥物治療的關鍵在於藥物相關副作用、交叉抗藥性、以及是否能測藥物血清濃度 (CS)。
 - 3-1. 結核分枝桿菌的 inhA 基因突變，除對 INH 抗藥也會對 TBN 產生交叉抗藥。
 - 3-2. Cycloserine 跟精神疾病不良反應有關。若病人用藥前已有憂鬱症或是其他精神疾病，應謹慎用藥，需用此類藥物時可考慮使用 Terizidone。此藥沒有明顯的腸胃副作用，可以與 TBN 或是 PAS 一起使用。

總結：當 TBN 與 PAS 一起服用時，有高比率的腸胃道不適應性與甲狀腺功能低下。

LZD

WHO 2016 年將 linezolid 歸為 Group C。LZD 在體外研究中表現出各種不同效果，而在老鼠研究中則是中等效力，早期殺菌力效果不高。如果給 600mg 一天 1-2 次在人類身上有不錯的效果，但不良事件非常多。

- (1)系統性回顧 (11 個研究報告，148 位個案) 指出每天給予劑量 $\leq 600\text{mg}$ 或是 $> 600\text{mg}$ 的治療成功率並沒有明顯的不同，平均治療成功率約 68%。不良反應事件發生率為 62%，36% 因為不良反應停止服用 LZD。
- (2)兩個隨機研究中，與對照組比較之下，用 LZD 治療 X DR-TB 個案有比較高的

痰液培養陰轉與治療成功率。

*這兩個研究中，高達 82%的個案有明顯的臨床不良反應，約 93%的不良反應事件可能與 LZD 相關。若是給予 300mg 低劑量，不良反應較少，但是劑量可能不足，有可能發生抗藥。

(3)使用 LZD 出現骨髓抑制與神經毒性機會高(周邊以及視神經病變通常是不可逆的)。從一天兩次 600mg 減低劑量到一天一次 600mg，血液學毒性降低，但是神經毒性機率一樣高，導致 70%停止服藥。

(4)同時給予 LZD 與血清素製劑，如：抗憂鬱劑 selective serotonin reuptake inhibitors(SSRI)，可能導致嚴重(甚至致死)反應，例如血清素症狀或是抗精神病藥物惡性症候群。

(5)Koh 等作者在南韓研究指出使用一天使用 300mg 在 XDR 個案上有不錯的效果，但是仍有 27%的個案因為周邊神經炎與視神經炎而停止服用 LZD。

總結：LZD 是種有效的藥物，為了避免血液學毒性發生，建議一天給予一次 600mg。應密切監測個案是否發展出神經性或是血液學毒性。

CFZ

Clofazimine 是九個月治療處方中重要的藥物，過去主要用於治療 multibacillary *M.leprae*。近來的研究中指出，CFZ 也可以治療抗藥性結核病。體外實驗報告 CFZ 與 EMB 或是 MFX 之間有協同效應。

(1)有三篇系統性回顧查驗以 CFZ 治療 MDR-TB。CFZ 有好的耐受度(除了皮膚脫色反應以及對光照敏感的問題)。

*嚴重不良反應率約 0.1%並需要即刻停止 CFZ。

*治療成功率約 62-65%。

(2)含有 CFZ 組合的處方有較高的痰培養陰轉率 (40% vs.29%)；CFZ 與 XDR-TB 痰陰轉以及存活率有正相關。

(3)在一個小型的隨機型研究發現，治療處方納入 CFZ 的個案其痰液培養陰轉與空洞閉合時間都較早，治療成功率也較高(75% vs. 54%)。

總結：CFZ 是耐受度好的藥物且在多種藥物處方中也表現出好的藥物效力。

Group D. Add-on agents (not part of core MDR-TB regimen)

D 類加強輔助用藥 (非 MDR-TB 處方中的主要用藥)

D1. Pyrazinamide	Z
Ethambutol	E
High-dose Isoniazid	H ^h

1. D1 藥物類型的功能通常是補足主要的二線用藥的不足，除非已確認有抗藥性、

太多藥丸、個案無法忍受或是藥物交互作用等缺點大過於使用此類藥物的利益。

2. **Pyrazinamide PZA** 可縮短由 INH 及 RIF 當為基本藥物之治療處方至六個月。但是 PZA 在 MDR-TB 治療中的角色仍不明確。根據系統性回顧與統合分析，WHO 建議把 PZA 納入治療 MDR/XDR-TB 的治療處方。

2-1. 2012 年 Chang 等作者在香港進行 MDR-TB 回溯分析，194 位個案以服用 PZA 及藥物感受性試驗分類。與未服用 PZA 藥物個案以及服用 PZA 但是對 PZA 抗藥的個案來比較，服用 PZA 且對 PZA 敏感的個案有較早的痰液培養陰轉以及較高的治療成功率。

2-2. 2015 年 Franke 等作者在秘魯以 668 位 MDR-TB 的個案執行回溯行研究結果顯示，個案服用五種有效藥，包含可能有效的 PZA，其死亡率與服用五種有效藥卻沒有吃 PZA 的個案一樣。沒有證據顯示當 PZA 被判定為無效藥時，用上 PZA 會有幫助。

總結：根據這些研究結果，如果認為 PZA 是有效藥，PZA 應該納入治療處方。

High dose INH 高劑量的 INH

當確認個案有 rifampicin 抗藥，但是 isoniazid 藥敏尚未確定時，建議在 MDR-TB 治療處方中加上 INH。高劑量的 INH 是短期 MDR-TB 治療處方的藥物之一。

INH 抗藥常起因於 katG 或 inhA 基因突變。katG 突變常導致高濃度 INH 抗藥(在固體培養基對 1.0mg/mL 抗藥)，而 inhA 突變常導致低濃度抗藥(0.2mg/mL 抗藥)。提高 INH 的劑量可能可以克服部份的高濃度抗藥。

在一個雙盲隨機的臨床試驗中除了二線藥物之外比較高劑量的 INH(16-18mg/kg) 與安慰劑，服用六個月高劑量的個案的痰液培養陰轉速率是安慰劑組的 2.38 倍，六個月時痰液培養陰轉率是安慰劑組的 2.37 倍，然而服用高劑量的 INH 組有較高的週邊神經炎發生(但是並沒有提供 pyridoxine B6)。

總結：高劑量的 INH 對部分 INH 抗藥個案仍然有效。

D2. **Bedaquiline BDQ** 400 mg qd 2 週後改為 200mg 一週三次
Delamanid DLM 成人劑量 100mg bid
 兒童劑量(6-11 歲) 50mg bid

1. D2 類藥物是兩種新藥 bedaquiline 與 delamanid。

2. BDQ 是 diarylquinoline 藥，無論是在體內或是體外對抗結核分枝桿菌都有很顯著的效果。世界衛生組織與美國疾管局根據以下臨床研究發佈 BDQ 用於治療 MDR 及 XDR-TB 的治療規範：

2-1. 已執行三個 Phase IIb 的藥物效力研究，其中兩個是隨機以安慰劑作為對照組的臨床試驗，另一個是無對照組的單臂開放式臨床試驗。

- 2-2. 服用 BDQ 組的 8 週與 24 週的痰液培養陰轉率高於安慰劑組。
- 2-3. 2014 年 Diacon 等作者的 Phase IIb 研究中發現，與對照組的死亡率(2%) 相比，BDQ 組有較高的死亡率(13%)。7 位個案在最後一次給藥後平均 386 天死亡。沒有發現共同的死亡原因，且追蹤觀察研究報告中並沒有呈現高死亡率。
- 2-4. Guglielmetti 等發表研究報告，35 位 MDR-TB 個案，包含 19 位 XDR-TB，以法國規範的 BDQ 恩慈療法治療。經過六個月的治療後，痰液培養陰轉率高達 97%。7 位個案(20%)有 ≥ 60 毫秒的 QT interval 延長，其中 2 位因此停藥(6%)。
- 2-5. 當實驗室數據已證實為 MDR-TB 的成人個案而且在一定要加入 BDQ 才能建構完整有效處方的狀況下，美國 CDC 建議使用 24 週的 BDQ 療法。BDQ 也可以在特殊狀下用於孩童、HIV 陽性、懷孕婦女、肺外 MDR-TB 以及個案有共病的情形。特殊情況下也可給予比 24 週還要長的 BDQ 療程。建議要監測 EKG。
- 2-6. 目前正在研究以 BDQ 替代注射藥物治療 MDR-TB。
- 2-7. 很不幸的，對 BDQ 抗藥的報告已經出現，必須小心警慎使用。
- 總結：當已經沒有其他有效治療處方的時候，建議把 BDQ 加入治療 MDR 以及 XDR-TB 的合併療法中(最少四種藥物)，並由 DOT 送藥到手。

Delamanid (DLM) 是 nitro-dihydro-imidazooxazole 衍生物，已被歐洲藥品管理局 European Medicines Agency (EMA) 許可用來治療 MDR-TB，但還未獲得美國食品藥物管理局 FDA 許可。雖然使用 DLM 來治療 MDR-TB 的相關資料較少，WHO 對於使用 DLM 已發佈使用建議。

- (1) 2012 年 Gler 等發表一篇隨機對照臨床試驗，481 位個案服用 WHO 建議的治療處方外再加上隨機分配服用兩個月的 DLM 100mg 一天兩次，200mg 一天兩次或是安慰劑。服用 DLM 兩個月後痰液培養陰轉率為 45.4%，而安慰劑組則為 29.6%。QT 延長很普遍，但是臨床不良反應事件中沒有與 QT 延長有關。
- (2) Skripconoka 等在 2013 的一篇開放性研究中指出，統合分析三篇研究結果顯示服用 DLM 六個月的個案死亡率減少到 1%；而服用 \leq 兩個月的死亡率為 8.3%。

總結:DLM 可用於治療 MDR/XDR-TB。同時使用 DLM 與 BDQ 的經驗已有報告。

D3. <i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS150mg/kg bid-qid (Max 12gm)
Imipenem-cilastatin	Ipm1000mg q12h(依腎功能調整)
Meropenem	MPM1000mg q12h(依腎功能調整,小孩建議)
Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone)	Amx-Clv 含 clavulanate 125 mg bid-tid (T)

1. D3 類藥物是在密集治療 MDR-TB 的處方裡不足五種有效藥物時才建議加入處方裡。
2. **PAS:**根據一項成人臨床研究與分析發現使用 PAS 對於治療成功率沒有明顯的影響，PAS 與高頻率的藥物不良反應有關，可保留此藥在沒有其他藥物可選擇時才使用 PAS。PAS 相關的不良反應有干擾腸胃系統以及甲狀腺功能低下(尤其與 ethionamide/rpotionamide 併用時)。甲狀腺功能低下在停藥後可改善。

Carbapenems

Carbapenems 是 β -lactam 類抗生素， β -lactam 酵素的作用是破壞 β -lactam。而合併 amoxicillin 與 β -lactamase inhibitor 在體外的研究發現可對抗結核分枝桿菌的活動性，及體內早期清除細菌。Carbapenems 是 β -lactam 酵素是很微弱的基質，它們在體內及體外都有多樣的活性去對抗結核分枝桿菌。Carbapenems 與 β -lactamase inhibitor clavulanate 合併使用可以增進 MPM(meropenem)的 efficacy 而且對於老鼠體內的結核分枝桿菌有殺菌作用。使用 Carbapenems 治療 MDR/XDR-TB 個案的臨床經驗仍然很少，其治療時間通常限制於治療加強期。研究報告

- (1) 個案以靜脈注射 IMP(imipenem)為治療多重抗藥性治療處方中之一種藥物，10 位個案裡面有 8 位痰液陰轉，其中 7 位個案治療結束後持續的痰陰轉。
- (2) 6 位嚴重的 XDR-TB 個案以含有 MPM 和 amoxicilline/clavulanate 的處方治療，5 位痰液培養陰轉。

總結：根據這些研究結果顯示，WHO 建議 carbapenems 應合併 amoxicillin-clavulanate 一起用於治療 MDR/XDR-TB。

12.8 治療方案的管理

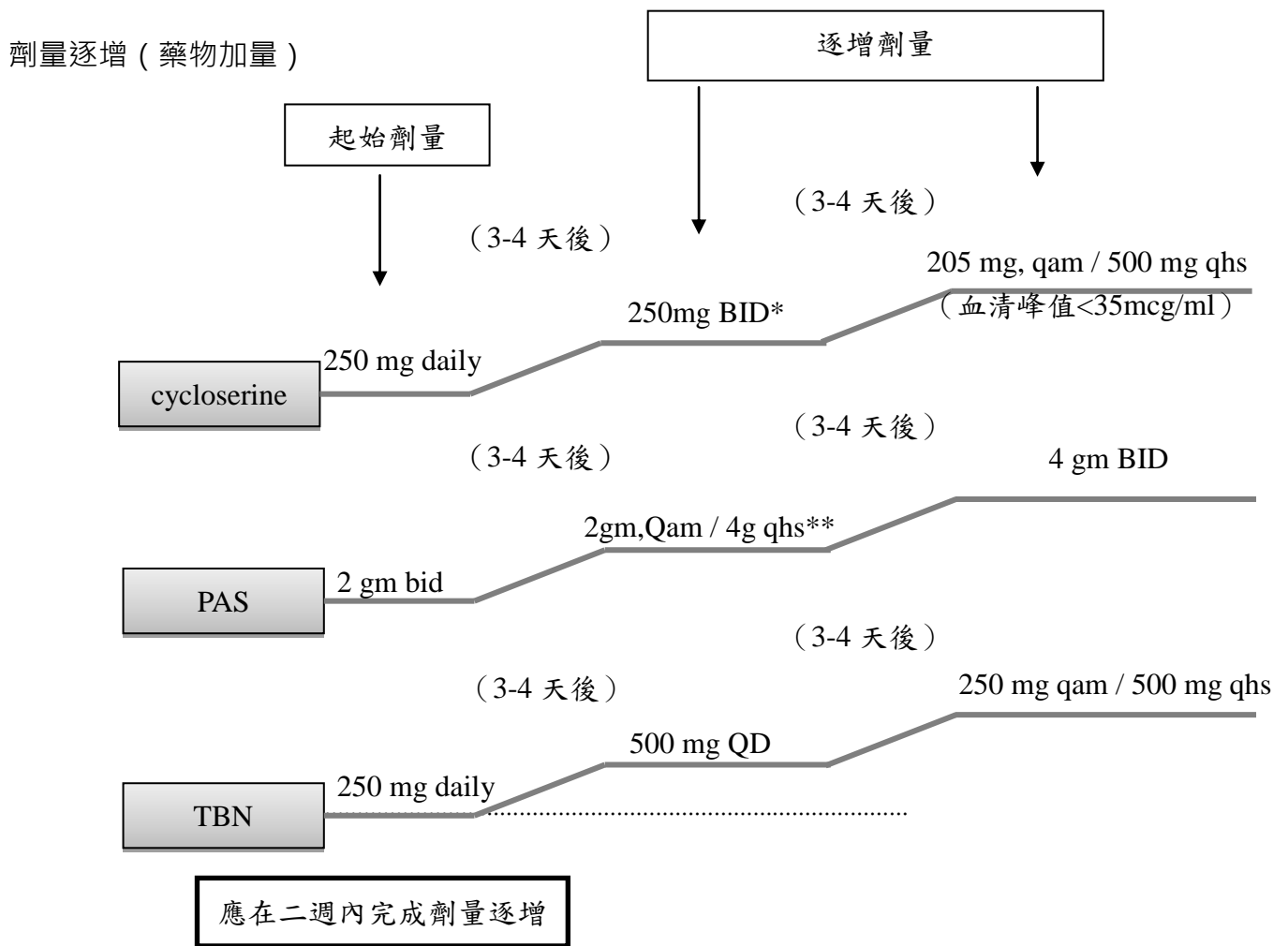
與藥物敏感結核病相比，MDR-TB 患者療效通常較差，藥物毒性也較常見。儘管單一抗藥結核病的治癒率較高，但如果有錯誤治療、治療中斷或高濃度的單一抗藥，可能會導致更多的抗藥種類。因此，對所有類型的抗藥結核病，宜採取 DOT 管理。

1. 對所有抗藥結核病患者徹底實施個案管理、DOT-PLUS，並加入 MDR-TB 團隊。
 - 1-1. 在門診或在其他地方(或是最新的視訊設備)都可以實施 DOT-PLUS。
 - 1-2. MDR/XDR-TB 口服藥物是每天服藥而非採取間歇性治療。

1-3. 雖然一個禮拜七天的 DOT 是最佳管理方式，但實際上執行困難。如果一個禮拜七天是不可能執行的，那對於不住院或在某一機構治療的患者，可以採取 DOT 在直接面視下一週服藥五天、週末進行自我藥物管理的方式。

2. 劑量逐增 (藥物加量)

大部分的藥物一開始就要給予足夠的治療劑量，但是 CS、TBN 與 PAS 可以逐增劑量，以 1-2 週時間後達標準劑量。開始治療時先給予低劑量，之後逐漸增加。一些患者對這種服藥方式更易接受，醫生也有時間處理藥物相關的不良反應。這種逐漸增加藥物劑量的方法稱為「藥物逐漸加量」。當已達到目標劑量 1-2 週後，即可監測血中藥物濃度 (尤其是 CS)。舉例見下圖。



藥物從低劑量開始，每隔數日增加一定的劑量，直至達到有效劑量。要在兩週內完成劑量漸增。有些個案可以忍受三種藥物一天一次的劑量，這樣可以增加服藥遵從性。

* 有些個案每天服用 CS500mg 即可以達到藥物濃度目標

**嬌小的個案也許比較適合每天服用 PAS 6mg

3. 治療藥物監測 Therapeutic drug monitoring (TDM)

3-1. 什麼時候實施治療藥物監測?

許多狀況下可考慮實施治療藥物監測:

- (1) Aminoglycoside/CM 血中藥物濃度，尤其是腎功能不全個案。
- (2) CS 血中藥物濃度，主要是減低中樞神經系統中毒危險以及使用最佳劑量的安全性。
- (3) 已知或是懷疑吸收不良(如:糖尿病、腸胃疾病)。
- (4) 已用上適合的藥物與劑量並且 DOT 給藥，仍缺少期待中的臨床反應或是復發。
- (5) 因治療處方中只有少數幾種有效藥，為了達到現有藥物的最佳效果。
- (6) 個案有潛在顯著的藥物交互作用，比如 rifamycins 與 antiretrovirals。
- (7) 個案有顯著的腎功能不全，檢驗 EMB 濃度

3-2. 許多抗藥性結核病專家規律的監測某些 TB 藥物的濃度，去預測藥物毒性並在可能的狀況下逐漸增藥。

4. 如何解釋治療藥物監測的結果

4-1. 許多因素去解釋藥物濃度:

- (1) 抽血的時間相對於服藥時間。
- (2) 對治療反應不佳的證據或是副作用。
- (3) 了解增加或是降低藥物廓清率的因素(如:肝、腎功能不全、藥物交互作用)

4-2. 我的個案是否在暴露在適當的藥物？血中藥物濃度可以解答。

- (1) 在大部分情況下於已知的正常範圍，代表暴露在安全與有效的藥物。
- (2) 就像其他的檢驗，血中藥物濃度不能預測失敗或是復發。但是血中藥物濃度可以代表個案目前服用藥物的劑量指標，如果血中藥物濃度指標比預期中還要低，則可以逐漸增加劑量。
- (3) 如果血中藥物濃度報告與臨床狀況不符合，調整劑量之前須重複再做一次檢驗。

5. 最高濃度 (C_{max}) 半衰期($t_{1/2}$):

把兩個血中藥物濃度分開幾個小時(通常四個小時)後即可計算最高濃度 (C_{max}) 半衰期($t_{1/2}$)。這些濃度也可以偵測出吸收延遲與吸收不良的情形。一般來說，兩個小時的血中濃度比六個小時的高。發生吸收延遲情形時，六個小時的數值會比兩個小時的高之外，六個小時的數值可能會很接近治療範圍。當吸收不良時兩個數值都會降低

5-1. 如果血中藥物濃度比預期中的高，考慮把該藥的劑量調低尤其是當藥毒性已經出現 (高 CS 濃度會出現躁動或是憂鬱症、高 AMK 濃度則會出現聽力喪失)

5-2. 如果血中藥物濃度比預期中的低，考慮把該藥的劑量調高來達到預期濃度。當血中藥物濃度低時，可以開比一般最高劑量還多的劑量，但是一定要特別謹慎與監測。

12.9 外科手術對於治療抗藥性結核病的角色

1. 有時候須要考慮以外科手術來治療 MDR 或是 XDR-TB 個案。執行切除手術的決定必須與治療抗藥性結核病之專家諮詢過，並考量抗藥程度、CXR 開洞的情況以及個案是否有能力忍受手術。

兩篇研究報告評估手術的影響以及相關危險性：

1-1. MDR-TB 個案肺部切除手術最高的治療成功率為 82%，其中 92%達成早期成功(術後 30 天)以及 87%長期成功。接受外科手術的個案比只有接受化療的個案有高出兩倍的治療成果，且低死亡率。

1-2. 研究結果顯示影響治療結果的因素包括外科手術切除、BMI \geq 18.5 以及用上 \geq 4 種有效治療 MDR/XDR-TB 處方。

1-3. 手術期間併發的副作用是 0-39%(平均 23%)，死亡率 0-5%(平均 1.3%)。

2. 應考慮手術的情況:

2-1. 當 MDR/XDR-TB 治療 4-6 個月後痰液培養持續陽性，以及/或;

2-2. 有廣泛抗藥性存在且以化療單獨治療已經無法治癒的情況，以及/或;

2-3. 個案發展出嚴重併發症如:大量咳血或是支氣管胸膜瘻管。

3. 如何使手術成功率增加:

3-1. 個案必須是在可以接受手術的狀態,有合適且充足的肺功能狀態並可忍受手術。

3-2. 必須由經驗豐富的外科醫師來執行手術而且是在給化療後幾個月執行。

3-3. 即使手術切除成功，個案也應完成全部的療程。如果術後沒有再出現痰液培養陽性，那麼就可以考慮以手術當天算為痰液培養陰轉日期。

摘要

- 所有 MDR/XDR-TB 個案病況都應加入 MDR-TB 團隊治療。
- 應根據 DST 結果、治療肺結核的病史、藥物交互作用的可能性、藥物毒性重疊的可能以及其他主要臨床與流行病學因素來設計 MDR-TB 治療處方
- MDR-TB 治療處方宜包含至少 4-6 種有效藥物(最好五種)，而 XDR-TB 宜包含 6 種有效藥物
- 個案管理是成功治療抗藥性結核病很重要的一環
- 所有的 MDR/XDR-TB 個案都要由 DOT-PLUS 給藥
- 新藥也許會帶來更好的治療結果以及較短的治療時間
- MDR-TB 短期 9-12 個月標準治療處方或許是未來主流

參考文獻

1. Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):672-82.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. 2016. WHO.
<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
3. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: *Drug-Resistant Tuberculosis: a survival guide for Clinicians, Third Edition*.
4. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2011. Available from:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
5. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug -resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2013. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf
6. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf
8. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from:
<http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf>
9. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.

10. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1188–94.
11. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
12. The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [STREAM-TRIAL] [Internet]. [cited 2014 Sep 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164715/>
13. Rapid diagnostics of tuberculosis and its resistances [Internet]. Nehren: Germany: Hain Lifescience GmbH; 2015. Available from: http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf
14. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1508–18.
15. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1588–98.
16. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 May 1;60(9):1361–7.
17. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):161–70.
18. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2013 Oct;17(10):1257–66.
19. Andries K, Villellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102135.
20. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, Rieder

- HL. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int JTuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1180-1187.
21. Bastos MY, Hussain H, Weyer K, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1364-1374.
 22. Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in relation to treatment, initial and acquired second-line drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2015;doi: 10.1093/cid/civ910.
 23. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Leung ECC, Leung WM, Tam CM, Zhang Y. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemo-ther.* 2012;56:5465-5475.
 24. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4097-4104.
 25. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcomes of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):59-68.
 26. Deepa D, Achanta S, Jaju J, et al. The impact of isoniazid resistance on the treatment outcomes of smear positive re-treatment tuberculosis patients in the state of Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76189.
 27. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68: 284-293.
 28. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014;371:723-732.
 29. Du Q, Dai G, Long Q, et al. Mycobacterium tuberculosis rrsA1401G mutations correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77:138-142.
 30. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42:156-168.

31. Franke MF, Becerra MC, Tierney DB, et al. Counting pyrazinamide in regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc.*2015;12(5):674-679.
32. Georghiou SB, Magana M, Garfein RS, Catanzaro DG, Catanzaro A, Rodwell TC. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin, and capreomycin: a systematic review. *PLoS ONE.*2012;7(3):e33275.
33. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2010; 366(23):2151-2160.
34. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O' Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(8):1001-1007.
35. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of French cohort. *Clin Infect Dis.* 2015;60:188-214.
36. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*2014;58(5):2979-2981.
37. Horita Y, Maeda S, Kazumi Y, Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):7010-4.
38. Huyen MNT, Cobelens FGJ, Buu TN, et al. Epidemiology of isoniazid resistance mutations and their effect on tuberculosis treatment outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3620-3627.
39. Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al. Outcomes of pulmonary MDR-TB: impacts of fluoroquinolone resistance and linezolid treatment. *J Antmicrob Chemother.* 2015;70(11):3127-3133.
40. Jiang RH, Xu HB, Li L. Comparative roles of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(1):36-41.
41. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371:1599-1608.

42. Jo K-W, Lee S-D, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*2014;18(1):39-43.
43. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):858-864.
44. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother.*2012;67:1503-1507.
45. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.*2014;44:23-63.
46. Lee H, Jeong BH, Park HY, et al. Treatment outcomes of fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Nov 2. [Epub ahead of print]
47. Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multi-drug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Int Med.* 2011;26(2):153-159.
48. Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:812-820.
49. Miglioro GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42:169-179.
50. Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, et al. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:3103-3107.
51. Payen MC, De Wit S, Martin C, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):558-560.
52. Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet.* 2014;383(9924):1230-1239.
53. Reeves AZ, Campbell PJ, Willby MJ, Posey JE. Disparities in capreomycin resistance levels associated with the rrs A140G mutation in clinical isolates

- of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:444-449.
54. Reves R, Heilig CM, Tapy JM, et al. Intermittent tuberculosis treatment for patients with isoniazid intolerance or drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis*.2014;18(5):571-580.
 55. Schon T, Jureen P, Chryssanthou E, et al. Rifampicin-resistant and rifabutin-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strains: a breakpoint artifact? *J Antimicrob Chemother*.2013;68(9):2074-7.
 56. Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS ONE*.2013;8(5):e63057.
 57. Somoskovi A, Bruderer V, Homke R, Blumberg GV, Bottger EC. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *Eur Respir J*.2015;45: 554-557.
 58. Sotgiu G, Senti R, D' Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430-1442.
 59. Tang, S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis*.2015;60:1361-1367.
 60. Velasquez GE, Becerra MC, Gelmanova IR, et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. *Clin Infect Dis*.2014;59:9-15.
 61. Wang TY, Lin SM, Shie SS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low-and high-concentration isoniazid-monoresistant tuberculosis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86316.

表 12-1 世界衛生組織建議用於治療 rifampicin 抗藥以及多重抗藥性結核病的用藥¹

類別	藥物種類	藥物名稱		藥物縮寫
A	Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin		LFX MFX GFX
B	Second-line injectable agents 二線針劑藥物	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin) ²		Am CM KM (S)
C	Other core second-line agents 其他主要二線藥物	Ethionamide/Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine		ETO/PTO CS/TRD LZD CFZ
D	Add-on agents 加強藥物	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H ^h
		D2	Bedaquiline Delamanid	BDQ DLM
		D3	p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin ³ Meropenem ³ Amoxicillin-clavulanate ³ (Thioacetazone) ⁴	PAS Ipm MPM Amx-Clv (T)

¹ 這個新的藥物分類是為了引導設計長期處方

² 參考本文中 streptomycin 可替代其它可注射藥物的條件

³ carbapenems 與 clavulanate 要一起使用; clavulanate 僅在與 amoxicillin 組合的製劑中可用

⁴ 使用 thioacetazone 前要先確認個案非 Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染者。

表 12-2 MDR-TB 短期治療處方建議表

加強期 (Intensive phase) : GEZC KHP <u>4 months</u> , 延長治療到痰陰轉, 最長 6 個月	持續期 (Continuation phase) : GEZC <u>5 months</u>
Kanamycin (K)	
Prothionamide (P)	
Isoniazid (H)*	
Gatifloxacin (G)*或 moxifloxacin (M) *	Gatifloxacin (G)* 或 moxifloxacin (M) *
Clofazimine, C	Clofazimine, C
Ethambutol, E	Ethambutol, E
Pyrazinamide, Z	Pyrazinamide, Z

*high dose

表 12-3 WHO 對 9-12 個月 MDR-TB 短期治療處方之劑量建議表(*Version: 11 June 2016*)

Drug	Weight group		
	Less than 30 kg	30 kg to 50 kg	More than 50 kg
Gatifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimine	50 mg	100 mg	100 mg
Ethambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniazid	300 mg	400 mg	600 mg
Prothionamide	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamycin [†]	15 mg per kilogram body weight (maximum 1 g)		

†For adults over 59 years of age, the dose will be reduced to 10 mg/kg (max dose 750 mg).

表 12-4、Pre-XDR/XDR-TB 治療處方建議表

抗藥類型	推薦方案	最短療程(月)	備註
INH,RIF, fluoroquinolone (Pre-XDR)	4~5 種 D2、D3 藥物及一種注射藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-3)	培養陰轉後 20 個月	如果個案可以忍受，建議施打 8-12 個月的注射療程。考慮使用高劑量的 MFX 以及外科手術。TDM 也許會有幫助。
INH,RIF, injectables (Pre-XDR)	MFX(或是高劑量的 LFX)加上至少 4~5 種 D2、D3 藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-3 三)	培養陰轉後 20 個月	考慮外科手術，TDM 也許會有幫助。
INH,RIF, fluoroquinolone, injectable(XDR)	5~6 種 D2、D3 藥物。再加上高劑量的 MFX (除非有抗藥)。用上 PZA 及/或 EMB 如果有藥敏。加上一種注射藥物如果有藥物敏感。	培養陰轉後 20 個月	如果對低劑量的 INH 抗藥，考慮使用高劑量的 INH。考慮外科手術。TDM 也許會有幫助。

附 錄

International Standard for Tuberculosis Care 2014

Standards for Diagnosis

- Standard 1.** To ensure early diagnosis, providers must be aware of individual and group risk factors for tuberculosis and perform prompt clinical evaluations and appropriate diagnostic testing for persons with symptoms and findings consistent with tuberculosis.
- Standard 2.** All patients, including children, with unexplained cough lasting two or more weeks or with unexplained findings suggestive of tuberculosis on chest radiographs should be evaluated for tuberculosis
- Standard 3.** All patients, including children, who are suspected of having pulmonary tuberculosis and are capable of producing sputum should have at least two sputum specimens submitted for smear microscopy or a single sputum specimen for Xpert® MTB/RIF* testing in a quality-assured laboratory.
Patients at risk for drug resistance, who have HIV risks, or who are seriously ill, should have Xpert MTB/RIF performed as the initial diagnostic test. Blood-based serologic tests and interferon-gamma release assays should not be used for diagnosis of active tuberculosis.
*As of this writing, Xpert®MTB/RIF (Cepheid Corp. Sunnyvale, California, USA) is the only rapid molecular test approved by WHO for initial use in diagnosing tuberculosis, thus, it is specifically referred to by its trade name throughout this document.
- Standard 4.** For all patients, including children, suspected of having extrapulmonary tuberculosis, appropriate specimens from the suspected sites of involvement should be obtained for microbiological and histological examination.
An Xpert MTB/RIF test is recommended as the preferred initial microbiological test for suspected tuberculous meningitis because of the need for a rapid diagnosis.
- Standard 5.** In patients suspected of having pulmonary tuberculosis whose sputum smears are negative, Xpert MTB/RIF and/or sputum cultures should be performed. Among smear- and Xpert MTB/RIF negative persons with clinical evidence strongly suggestive of tuberculosis, antituberculosis treatment should be initiated after collection of specimens for culture examination.
- Standard 6.** For all children suspected of having intrathoracic (i.e., pulmonary, pleural, and mediastinal or hilar lymph node) tuberculosis, bacteriological confirmation should be sought through examination of respiratory

secretions (expectorated sputum, induced sputum, gastric lavage) for smear microscopy, an Xpert MTB/RIF test, and/or culture.

Standards for Treatment

- Standard 7.** To fulfill her/his public health responsibility, as well as responsibility to the individual patient, the provider must prescribe an appropriate treatment regimen, monitor adherence to the regimen, and, when necessary, address factors leading to interruption or discontinuation of treatment. Fulfilling these responsibilities will likely require coordination with local public health services and/or other agencies.
- Standard 8.** All patients who have not been treated previously and do not have other risk factors for drug resistance should receive a WHO-approved first-line treatment regimen using quality assured drugs. The initial phase should consist of two months of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol.* The continuation phase should consist of isoniazid and rifampicin given for 4 months. The doses of antituberculosis drugs used should conform to WHO recommendations. Fixed-dose combination drugs may provide a more convenient form of drug administration.
*Ethambutol may be omitted in children who are HIV-negative and who have non-cavitary tuberculosis.
- Standard 9.** A patient-centered approach to treatment should be developed for all patients in order to promote adherence, improve quality of life, and relieve suffering. This approach should be based on the patient's needs and mutual respect between the patient and the provider.
- Standard 10.** Response to treatment in patients with pulmonary tuberculosis (including those with tuberculosis diagnosed by a rapid molecular test) should be monitored by follow up sputum smear microscopy at the time of completion of the initial phase of treatment (two months). If the sputum smear is positive at completion of the initial phase, sputum microscopy should be performed again at 3 months and, if positive, rapid molecular drug sensitivity testing (line probe assays or Xpert MTB/RIF) or culture with drug susceptibility testing should be performed. In patients with extrapulmonary tuberculosis and in children, the response to treatment is best assessed clinically.
- Standard 11.** An assessment of the likelihood of drug resistance, based on history of prior treatment, exposure to a possible source case having drug-resistant organisms, and the community prevalence of drug resistance (if known), should be undertaken for all patients. Drug susceptibility testing should be performed at the start of therapy for all patients at a risk of drug resistance.
Patients who remain sputum smear-positive at completion of 3 months

of treatment, patients in whom treatment has failed, and patients who have been lost to follow up or relapsed following one or more courses of treatment should always be assessed for drug resistance. For patients in whom drug resistance is considered to be likely an Xpert MTB/RIF test should be the initial diagnostic test. If rifampicin resistance is detected, culture and testing for susceptibility to isoniazid, fluoroquinolones, and second-line injectable drugs should be performed promptly. Patient counseling and education, as well as treatment with an empirical second-line regimen, should begin immediately to minimize the potential for transmission. Infection control measures appropriate to the setting should be applied.

- Standard 12.** Patients with or highly likely to have tuberculosis caused by drug-resistant (especially MDR/XDR) organisms should be treated with specialized regimens containing quality-assured second-line antituberculosis drugs. The doses of antituberculosis drugs should conform to WHO recommendations. The regimen chosen may be standardized or based on presumed or confirmed drug susceptibility patterns. At least five drugs, pyrazinamide and four drugs to which the organisms are known or presumed to be susceptible, including an injectable agent, should be used in a 6–8 month intensive phase, and at least 3 drugs to which the organisms are known or presumed to be susceptible, should be used in the continuation phase. Treatment should be given for at least 18–24 months beyond culture conversion. Patient-centered measures, including observation of treatment, are required to ensure adherence. Consultation with a specialist experienced in treatment of patients with MDR/XDR tuberculosis should be obtained.
- Standard 13.** An accessible, systematically maintained record of all medications given, bacteriologic response, outcomes, and adverse reactions should be maintained for all patients.

Standards for Addressing HIV Infection and other Co-morbid Conditions

- Standard 14.** HIV testing and counseling should be conducted for all patients with, or suspected of having, tuberculosis unless there is a confirmed negative test within the previous two months. Because of the close relationship of tuberculosis and HIV infection, integrated approaches to prevention, diagnosis, and treatment of both tuberculosis and HIV infection are recommended in areas with high HIV prevalence. HIV testing is of special importance as part of routine management of all patients in areas with a high prevalence of HIV infection in the general population, in patients with symptoms and/or signs of HIV-related conditions, and in patients having a history suggestive of high risk of HIV exposure.

- Standard 15.** In persons with HIV infection and tuberculosis who have profound immunosuppression (CD4 counts less than 50 cells/mm³), ART should be initiated within 2 weeks of beginning treatment for tuberculosis unless tuberculous meningitis is present. For all other patients with HIV and tuberculosis, regardless of CD4 counts, antiretroviral therapy should be initiated within 8 weeks of beginning treatment for tuberculosis. Patients with tuberculosis and HIV infection should also receive cotrimoxazole as prophylaxis for other infections.
- Standard 16.** Persons with HIV infection who, after careful evaluation, do not have active tuberculosis should be treated for presumed latent tuberculosis infection with isoniazid for at least 6 months.
- Standard 17.** All providers should conduct a thorough assessment for co-morbid conditions and other factors that could affect tuberculosis treatment response or outcome and identify additional services that would support an optimal outcome for each patient. These services should be incorporated into an individualized plan of care that includes assessment of and referrals for treatment of other illnesses. Particular attention should be paid to diseases or conditions known to affect treatment outcome, for example, diabetes mellitus, drug and alcohol abuse, undernutrition, and tobacco smoking. Referrals to other psychosocial support services or to such services as antenatal or well-baby care should also be provided.

Standards for Public Health and Prevention

- Standard 18.** All providers should ensure that persons in close contact with patients who have infectious tuberculosis are evaluated and managed in line with international recommendations. The highest priority contacts for evaluation are:
- Persons with symptoms suggestive of tuberculosis
 - Children aged <5 years
 - Contacts with known or suspected immunocompromised states, particularly HIV infection.
 - Contacts of patients with MDR/XDR tuberculosis
- Standard 19.** Children <5 years of age and persons of any age with HIV infection who are close contacts of a person with infectious tuberculosis, and who, after careful evaluation, do not have active tuberculosis, should be treated for presumed latent tuberculosis infection with isoniazid for at least six months.
- Standard 20.** Each health care facility caring for patients who have, or are suspected of having, infectious tuberculosis should develop and implement an appropriate tuberculosis infection control plan to minimize possible

transmission of M. tuberculosis to patients and health care workers.

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

國家圖書館出版品預行編目

結核病診治指引 / 衛生福利部疾病管制署編. --

第六版. -- 臺北市：疾管署, 2017.10

面；公分. -- (防疫學苑系列)

ISBN 978-986-05-3931-8(平裝)

1.結核病

415.462

106020532

防疫學苑系列 025

結核病診治指引

Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment

編者：衛生福利部疾病管制署

編輯群：江振源、王振源、余明治、李仁智、李秉穎、李品慧、周如文、林錫勳、姜義新、洪健清、索任、陸坤泰、黃伊文、黃淑華、詹珮君、蘇維鈞

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地址：臺北市林森南路 6 號

電話：02-23959825

網址：www.cdc.gov.tw

印刷：信笠實業有限公司

地址：新北市永和區中正路 522 號 9 樓之 5

電話：02-23216712

出版年月：2017 年 10 月

版次：第六版

定價：新台幣 200 元

展售處：

基隆 五南文化海洋書坊 地址：(202)基隆市北寧路二號 電話：(02)2463-6590

台北 國家書店松江門市 地址：(104)台北市松江路 209 號 1 樓 電話：(02)2518-0207

五南文化台大店 地址：(100)台北市羅斯福路四段 160 號 電話：(02)2368-3380

誠品信義旗艦店 地址：(110)台北市信義區松高路 11 號 電話：(02)8789-3388

台中 五南文化台中總店 地址：(400)台中市區中山路 6 號 電話：(04)2226-0330

逢甲店 地址：(407)台中市河南路二段 240 號 電話：(04)2705-5800

嶺東書坊 地址：(408)台中市南屯區嶺東路 1 號 電話：(04)2385-3672

高雄 五南文化高雄店 地址：(800)高雄市中山一路 262 號 電話：(07)235-1960

屏東 五南文化屏東店 地址：(900)屏東市中山路 46-2 號 電話：(08)732-4020

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

五南網路書店 網址：<http://www.wunanbooks.com.tw/>

誠品網路書店 網址：<http://www.eslitebooks.com/>

博客來網路書店 網址：<http://www.books.com.tw/>

GPN : 1010601812

ISBN : 978-986-05-3931-8 (平裝)

本書同時登載於衛生福利部疾病管制署網站，網址 <http://www.cdc.gov.tw>

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求衛生福利部疾病管制署同意或書面授權