

## 第十三章 兒童抗藥性結核病之診療

### 13.1 抗藥性結核病之分類

- 抗藥性結核病可分為單一藥物抗藥、多種藥物抗藥、多重藥物抗藥及廣泛抗藥性結核病。
- 多種抗藥性結核病 (polyresistance)之定義為對一種以上結核藥物抗藥，但並未同時對 INH 及 RMP 抗藥之結核病。
- 多重抗藥性結核病(MDR-TB)之定義為至少對 INH 及 RMP 抗藥之結核病。
- 廣泛抗藥結核病(XDR-TB)之定義為至少對 INH、RMP、fluoroquinolone 類藥物以及三種注射劑 AMK、KM 或 CM 中的至少一種抗藥之結核病。
- 本章主要針對兒童廣泛抗藥結核病(XDR-TB)、多重抗藥性結核病(MDR-TB)及 RMP 抗藥結核病的治療。
- 本指引所謂兒童係指未滿 18 歲者。

### 13.2 兒童抗藥性結核病之診斷

兒童結核病之診斷請見第八章兒童結核病診療指引，抗藥性結核病的診斷主要是依據痰液培養及藥物敏感試驗 (DST)決定，由於兒童菌株數量較少且常不易獲得適量痰液檢體，所以不一定有細菌學陽性報告，因此有下列情況時，醫療人員應懷疑是否有抗藥性結核病之感染：

13.2.1. 密切接觸者為抗藥肺結核病患。

13.2.2. 曾接受抗結核藥物治療，尤其是過去 12 個月內。

13.2.3. 使用第一線抗結核藥物 2 至 3 個月後治療反應不佳。

### 13.3 兒童抗藥性結核病之治療

13.3.1. 對 INH 單一抗藥而對 RMP 敏感之結核菌感染，因為兒童較不易產生 INH 相關的副作用，且部分 INH 低濃度抗藥可透過使用 INH 得到治療上的好處，因此建議使用 RMP、PZA、EMB(未滿 4 歲不建議使用 EMB)，以及 INH，治療六個月。病患有嚴重疾病、肺部空洞、痰培養滿兩個月未陰轉等則可考慮延長治療時間。inhA 基因突變造成的 INH 抗藥，也經常導致 ETO/PTO 抗藥，使用 ETO/PTO 前，宜以藥物感受性試驗證實 ETO/PTO 有效。由於大多數病人在治療前沒有 DST 結果，通常是在治療 1-2 月後，才由傳統 DST 結果知道 INH 抗藥。如果考慮加上 LFX(or MFX)，不能忽視由傳統 DST 知道 INH 抗藥前已產生 RMP 抗藥的可能性，建議以 GeneXpert 檢驗是否已有 RMP 抗藥，若已經產生 RMP 抗藥，請依照 13.3.2 原則來處理。

13.3.2. 對 RMP 單一抗藥或 MDR-TB 結核菌感染，原則上兒童多重抗藥性結核病治療與成人相同，然而治療兒童有下列幾項注意事項：

13.3.2.1. 由於兒童體內菌量較少，如果沒有藥物敏感試驗結果，可依

據密切接觸者的細菌 DST 來治療。

- 13.3.2.2. 以口服藥物優先，因針劑藥物包括 SM、AMK 等，有可能造成永久性聽力損傷，而聽力受損會影響兒童日後語言學習及發展。
- 13.3.2.3. 選擇 4 種有效藥物，如果細菌數量較大、病情嚴重或免疫功能缺損，則治療初期四至六個月宜加上第 5 種藥物治療。
- 13.3.2.4. 治療期程依據感染部位及嚴重程度而定，輕症者建議治療九至十二個月，嚴重者建議治療十二至十八個月。2018 年 WHO 對於小於 15 歲嚴重感染者定義如下：胸部影像有空洞或兩側肺病變、肺外結核(排除周邊淋巴結腫大或未壓迫到氣管之肺門淋巴結腫大)。嚴重營養不良、免疫缺損或陽性細菌學培養患者也可視情況延長治療時間。
- 13.3.2.5. 選擇 IMP-CLN 或 MPM 應加上 amoxicillin-clavulanic acid 以引起加成作用，但不列入使用的抗結核藥物種類數。
- 13.3.2.6. 由於目前對於 DLM 及 BDQ 合併使用超過六個月的安全性證據不足，因此使用上需密切追蹤藥物副作用。
- 13.3.2.7 MDR-TB 病人治療期間宜每個月追蹤痰塗片及培養以確定治療成效，無法咳痰之幼童建議於早晨醒來後抽取胃液或痰液誘導 ( sputum induction )，直到兩套間隔三十天痰液培養皆

陰轉為止。

13.3.3. 藥物選擇：2018 年 WHO 依據藥物優缺點將二線藥物分為 A、B、C 三類組別，建議選用 3 種 A 組藥物及 1-2 種 B 組藥物當成組合，當 A 及 B 組藥物因抗藥或藥物不耐等情形無法使用時，則加上 C 組藥物。

Group A：

levofloxacin (LFX)或 moxifloxacin (MFX)

bedaquiline (BDQ)

linezolid (LZD)

Group B：

clofazimine (CFZ)

cycloserine (CS) 或 terizidone (TRD)

Group C：

ethambutol (E)

delamanid (DLM)

pyrazinamide (Z)

imipenem-cilastatin (IMP-CLN) 或 meropenem (MPM)

amikacin (Am) 或 streptomycin (S)

ethionamide (ETO) 或 prothionamide (PTO)

*p*-aminosalicylic acid (PAS)

isoniazid (INH)：在 *inhA* 基因突變無其他藥物可選擇時，可考慮使用高劑量的 INH (15-20 mg/kg)。

#### 13.3.4. 藥物組合建議

兒童抗藥性結核病的藥物治療，依據年齡及是否對 fluoroquinolone 抗藥來做藥物選擇的建議如下，這些建議多為專家建議等級而非基於臨床試驗數據。此外，兒童的疾病多是少菌型疾病，但如果病況嚴重，建議與多重抗藥性結核病照顧體系的結核病專家進行討論，可能會需要更多的藥物。其中 DLM 對 3 歲以下兒童及 BDQ 對 6 歲以下兒童治療證據不足 (表一)。

13.3.4.1. 3 歲以下，對 fluoroquinolone 藥物抗藥：治療選擇 LZD、CFZ、CS，第 4 種藥物可選擇 DLM、PZA、PAS 或 ETO。

13.3.4.2. 3 歲以下，對 fluoroquinolone 藥物敏感：治療選擇 LFX/MFX、LZD、CFZ、CS，第 5 種藥物可選擇 DLM、PZA、PAS 或 ETO。

13.4.4.3. 3 歲至 6 歲，對 fluoroquinolone 藥物抗藥：治療選擇 LZD、CFZ、CS、DLM，如須第五種藥物可選擇 EMB、PZA、PAS 或 ETO。

13.4.4.4. 3 歲至 6 歲，對 fluoroquinolone 藥物敏感：治療藥物選擇 LFX/MFX、LZD、CFZ、CS，如須第五種藥物可選擇 EMB、

DLM、PZA、或 PAS。

13.3.4.5. 6 歲及以上，對 fluoroquinolone 藥物抗藥：治療藥物選擇

BDQ、LZD、CFZ、CS，如須第 5 種藥物可選擇 EMB、

DLM、PZA、PAS。

13.3.4.6. 6 歲及以上，對 fluoroquinolone 藥物敏感：治療藥物選擇

BDQ、LFX/MFX、LZD、CFZ，如須第五種藥物可選擇 CS、

EMB、DLM 或 PZA。

註：目前二線藥物只有 BDQ、DLM 無法做 DST，其他藥物在感受性試

驗顯示敏感則可以使用。

13.3.5. 藥物建議劑量，請見表二

13.3.6. 藥物使用中需要注意的事項如下：

13.3.6.1. QTc 間隔延長：使用 CFZ、BDQ、DLM、MFX 及 LFX 每個月

宜作心電圖檢查，注意是否有 corrected QT interval by

Fredericia (QTcF)間隔延長，QTcF > 500 msec 或 QTcF 較原

先增加 >50msec，且有暈眩、心悸、胸痛等臨床症狀，相關

藥物應立即停用。

13.3.6.2. 骨髓抑制：LZD 可能抑制骨髓影響血球生成，因此需注意病

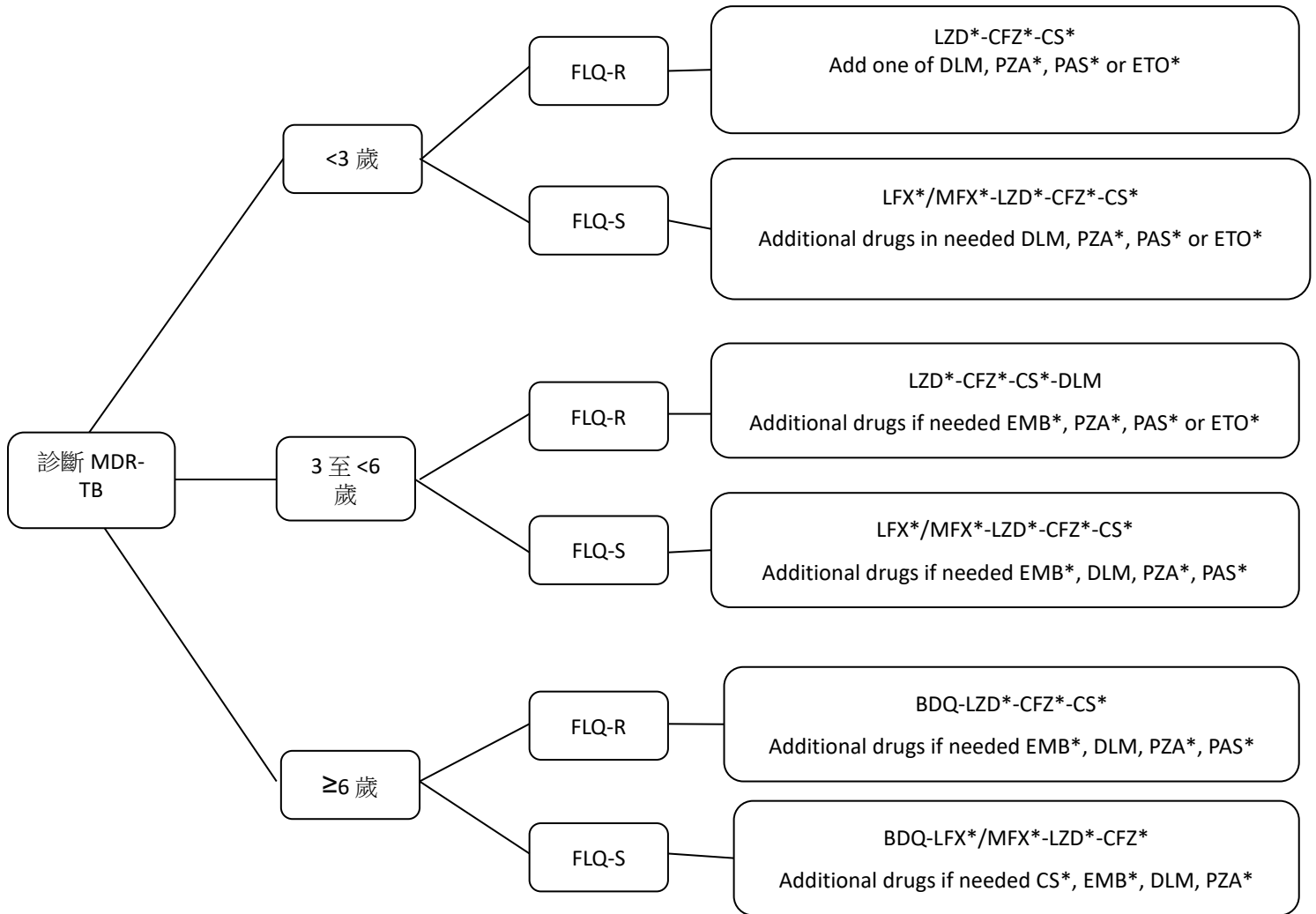
患是否有貧血、血小板低下或白血球低下等副作用，使用

LZD 一開始應前兩星期檢驗全血球計數 ( complete blood

count ) · 之後每個月檢測。

- 13.3.6.3. 周邊神經病變：LZD 可能造成周邊神經病變，常見症狀包括手腳麻木或痛、針刺感、觸摸痛 ( allodynia ) · 症狀常出現在穿小腿襪與戴長手套的區域，每次回診宜注意周邊神經學及反射檢查，如有懷疑周邊神經病變應先停藥。
- 13.3.6.4. 視神經炎：使用 LZD 每個月宜做視力檢查，一旦發生視力減退應立即停藥。
- 13.3.6.5. 皮膚毛髮及體液變色：CFZ 可能造成皮膚毛髮及體液變色，使用前應先向病患及家屬說明皮膚顏色變化，停藥數月至數年可恢復。
- 13.3.6.6. 其他相關藥品副作用，請見表三。

表一 建議藥物選擇



\*藥敏測驗有效時考慮優先使用



表二 抗結核藥物建議劑量

藥物 (縮寫)	建議劑量	每日最大劑量
levofloxacin (LFX)	未滿 5 歲 : 20 mg/kg/ day BID 5 歲(含) : 15mg/kg/day QD	1000 mg
moxifloxacin (MFX)	10-15 mg/kg/day QD	400 mg
bedaquiline (BDQ)	適用於六歲以上兒童 6 mg/kg/day x 14 天之後 3-4 mg/kg 一星期三次	前兩週 400 mg · 後改 為 200 mg TIW
linezolid (LZD)	<16 kg : 15 mg/kg/day QD ≥16 kg : 10-12 mg/kg/day QD	1200mg
clofazimine (CFZ)	2-5 mg/kg/day QD	300 mg
cycloserine (CS)	15-20 mg/kg/day BID	1 gm
terizidone (TRD)	10-20 mg/kg/day QD	1 gm
ethambutol (EMB)	15-25 mg/kg/day QD · 如果需使 用超過 2 個月建議劑量 15 mg/kg/day	1600 mg
delamanid <sup>1</sup> (DLM)	適用於三歲以上兒童 3-4 mg/kg/day BID	100 mg
pyrazinamide (PZA)	30-40 mg/kg/day QD	2 gm

藥物 (縮寫)	建議劑量	每日最大劑量
imipenem-cilastatin <sup>2</sup> (IMP-CLN)	Dosage based on imipenem component 15-25 mg/kg/dose q6h IV	4 g
meropenem <sup>2</sup> (MPM)	20-40 mg/kg/dose q8h IV	2 gm
amikacin (AMK)	15-20 mg/kg/day QD IM	1 gm
streptomycin (SM)	20-40 mg/kg/day QD IM	1 gm
ethionamide (ETO)	15-20 mg/kg/day QD	500 mg
prothionamide (PTO)	15-20 mg/kg/day div BID	1 gm
<i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)	200-300 mg/kg/day div BID	12 gm
isoniazid <sup>3</sup> (INH)	15-20 mg/kg QD	

<sup>1</sup> DLM 50mg 顆粒劑型剝半後應於 12 小時內服用。

<sup>2</sup> amoxicillin-clavulanate 劑量 amoxicillin 40mg/kg bid (最高 4000mg) · 需在注射 MPM 或 IMP-CLN 三十分鐘前給予。

<sup>3</sup> 高劑量的 INH · 在病患是 *inhA* 突變且無其他藥物可選擇的情況下可以考慮使用 · 應同時給予 pyridoxine (五歲以下給予 12.5 mg · 五歲以上給予 25 mg QD)。

表三 副作用及處理方式

副作用	可能藥物	偵測副作用	處理原則
肝毒性	PZA RMP ETO/PTO BDQ PAS CFZ DLM	黃疸、腹痛、食慾下降	如果 AST/ALT 超過正常五倍應立即停藥，待肝功能恢復正常後，依據肝毒性較小的藥物依序加回：E-CFZ-LZD, MFX/LFX, DLM。肝毒性較高的藥物 BDQ, ETO-H-Z 最後再加，需每兩天密切追蹤肝功能。
視力問題	EMB LZD	基本視力檢測包括視力與辨色力，用藥前及用藥後每月追蹤	懷疑視神經炎應立即停用相關藥物，會診眼科，必要時給予 prednisolone 1 mg/kg/day。
貧血	LZD	使用 LZD 應每月檢測 CBC	如果 Hb < 10 g/dL，停用 LZD 直到貧血恢復正常，可考慮改用較低劑量 (10 mg/kg/day)。
血小板低下	LZD	使用 LZD 應每月檢測 CBC	如果血小板 < 75,000/mm <sup>3</sup> ，停用 LZD 直到血小板恢復正常，可考慮改用較低劑量(10 mg/kg/day)。

副作用	可能藥物	偵測副作用	處理原則
白血球低下	LZD	使用 LZD 應每月檢測 CBC	如果 lymphocyte < 800/mm <sup>3</sup> · neutrophil < 1500/mm <sup>3</sup> · 停用 LZD 直到白血球恢復正常 · 可考慮用較低劑量(10 mg/kg/day)
聽力障礙	AMK SM	做聽力檢測 (audiometry)	如果聽力下降超過 26 dB (grade1) · 應停藥使用其他藥物如 DLM ·
甲狀腺功能低下	ETO/PTO PAS	定期檢測 TSH · 臨床注意是否有甲狀腺亢進或低下問題	臨床上如有出現甲狀腺低下症狀或 TSH ↑ ft4 ↓ · 應補充 thyroxine · Thyroxine (4-15 歲) : 4 mcg/kg/day (最大劑量 200 mcg) (1-3 歲) : 10-15 mcg/kg/day(最大劑量 200mcg) 每個月監測 TSH · 每次增加 thyroxine 25mcg 直到 TSH<5mIU/L · thyroxine 應持續補充直到完成 TB 治療後 2 至 3 個月才停 ·

副作用	可能藥物	偵測副作用	處理原則
血鉀過低	AMK SM KM CM	定期監測血鉀	低血鉀可口服補充，並同時補充鎂，然而血鉀 < 2.5 meq 則應住院以針劑補充。
腎功能異常	AMK SM	定期監測腎功能，注意高鉀症狀	如果 creatinine 上升或血鉀增高，停止針劑及換藥。
藥物疹	任何藥物，尤其 PZA	皮疹，黏膜破損，包括 Steven-Johnson syndrome	停止所有藥物，待症狀好轉，藥物再依序慢慢加回，以確定是何種藥物引起。
噁心嘔吐	ETO/PTO PAS	臨床表現	將 ETO /PTO 或 PAS 與其他藥物分開使用，可改成晚上服藥。 也可考慮從低劑量開始兩星期內慢慢增加到全劑量 注意是否有肝炎、胰臟炎、或顱內壓上升等其他問題。
周邊神經病變	INH LZD CS (較少)	手腳麻木或痛、針刺感、觸摸痛 ( allodynia )，症狀常見在穿小腿襪與戴長手套的區域	給予維他命 B6。臨床上有神經病變應停用 INH 或 LZD，有必要時可在症狀改善後使用低劑量 LZD。
腹瀉	PAS	腹瀉	排除其他原因後可給予止瀉藥物及補充水分，必要時換其他藥物。

副作用	可能藥物	偵測副作用	處理原則
神經/精神系統障礙	TRD CS INH LFX MFX	抽搐、頭痛、行為改變、憂鬱、睡眠	重新檢視劑量是否正確，停用可能藥物。
關節問題	PZA LFX MFX	關節痠痛、紅腫等	重新檢視劑量是否正確，停用可能藥物，如有關節紅腫痛等現象，給予 NSAID，必要時應抽關節液排除痛風、感染、風濕性關節炎等可能因素。
注射部位疼痛	AMK SM		給予局部麻醉藥品，換其他藥物或將原劑量對半分兩個不同部位注射。
QTc 間隔延長	LFX MFX BDQ CFZ DLM	每月做心電圖。 QTc 延長之認定為 QTc > 500 msc 或 QTc 較原先增加 > 50msc 且病患有暈眩、心悸、胸痛等臨床症狀	再做一次心電圖以確認，並檢測電解質及甲狀腺素。 停用所有可能藥物後待 QTc < 470msc，再逐一加藥確認。
皮膚顏色加深	CFZ	皮膚顏色變深及乾燥	用藥前先衛教病人皮膚色素變化，治療完成停藥後可恢復，皮膚乾燥使用潤膚乳液。

致謝：

2019 年 12 月 19 日召開本章修訂會議，參與兒童感染科專家包括李秉穎、何宗憲、何愉懷、呂俊毅、林奏延、紀鑫、張鑾英、湯仁彬、黃玉成、黃高彬、曾雅淳、詹珮君、顏廷聿(依筆劃順序)。

## 參考文獻

1. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition.  
[http://www.stoptb.org/wg/dots\\_expansion/childhoodtb/assets/documents/Updated\\_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf](http://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/assets/documents/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf)
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>
3. The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1>
4. Prieto LM, Santiago B, Del Rosal T, et al. Linezolid-containing Treatment Regimens for Tuberculosis in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):263-267.
5. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-



- resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002789. Published 2019 Apr 30.
6. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(10):1300-1310.
  7. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1201-1213.
  8. Cruz AT, Garcia-Prats AJ, Furin J, Seddon JA. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(10):1061-1064.
  9. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2017;9(7):2093-2101.
  10. Galli L, Lancella L, Garazzino S, et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis. *Pharmacol Res.* 2016;105:176-182.