

## 第四章 結核病的治療

本章的治療建議，主要將病人分為新病人和曾經接受過治療的病人（請參考第二章 2.3 的分類定義）。曾經接受過治療的病人，INH 的抗藥比率約為初次治療的病人的 2 倍，2019 年臺灣全國的藥物敏感性試驗(DST)統計，新病人的 INH 和 RMP 抗藥比率分別為 8%和 1%，而再次治療的病人的 INH 與 RMP 抗藥比率則分別為 17%和 8%。因此對於再次治療的結核病病人，在 DST 結果未知前，應考慮到抗藥結核的可能性，在取得傳統藥物感受性試驗結果前，宜進行抗藥基因檢測。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。在治療過程中，發生藥物副作用或是其他原因無法使用全部的建議藥物時，請參考第五章調整處方。當 DST 結果發現抗藥性細菌時，請參考第十二章調整處方。進行這類處方調整時，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；最好能將這類病人轉介到疾病管制署指定的抗藥結核病醫療照護體系團隊。

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，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。一般而言在治療初期，細菌量多，可能存在少量突變的抗藥性結核菌，不當的處方易幫助抗藥性結核菌取得繁殖優勢。如果處方恰當治療反應良好，產生獲得性抗藥的機會較低。如果治療反應不佳，就要考慮到獲得性抗藥的可能性。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，不是絕對不可改變的唯一選擇。

### 4.1 治療前的評估與準備

在開始治療前，應先了解結核病診斷的依據，是否有細菌學證據和 DST 的結果，痰塗片染色的細菌價數，肺部病灶的範圍，是否有空洞。並詳細評估病人的營養狀況、病人是否有糖尿病、腎功能異常、病毒性肝炎或是其他的系統共病、是否有藥物依賴或是情緒的困擾、目前的用藥是否有藥物交互作用的風險、家庭的支持系統等等。隔離治療和傳染病的汙名化，往往帶來病人社會和經濟上額外的壓力，對於有需要的個案，可以請求社工評估並給予支持。

充分的衛教是治療成功的關鍵，病人或是照顧者如果能熟悉公共衛生政策，可以減少不必要的情緒反應，學習如何監測和處理治療可能的不良反應(參考第五章的說明)，也有助於即時發現不良反應，減少進一步的傷害。對於結核病傳播的風險，是病人和其家人重要的心理壓力來源，應該仔細的說明接觸者受感染的風險，潛伏結核感染的預防治療有良好的成效(參考第十章的說明)，讓家人和照顧者了解如何保護自己，避免不必要的恐慌。

治療結核病需有耐心，如果能持續服用所有開立的藥物不中斷，治療的成功率很高，復發的機率很低，但是如果用藥不規則，或是沒有服用所有的藥物(藥物的種類或

劑量不足)，不但治療失敗的風險增加，更可能篩選出抗藥性結核菌。都治(directly observed treatment, DOT)是醫師的好幫手，它讓我們的專業設計的處方能精準地在病人的身上發揮作用，診療醫師應盡量鼓勵、勸說病人加入都治計畫(參考第十一章的說明)，萬一治療效果不如預期時，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。幫助病人了解治療的目標和抗藥性結核病的發生風險，讓病人成為我們的隊友而不是對手，取得良好醫病關係至關重要。

若是轉診過來的病人，在接續治療前，則應該通盤了解先前的診斷依據、藥物感受性試驗結果、病人對病情的認知、是否接受都治關懷、以及治療的順從性、病人曾經用過那些處方治療、治療的反應、是否有治療不良反應、過去使用的處方是否符合指引的建議？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？現在正吃著什麼處方、分別治療了多久？以上都是接續治療重要的資訊。

開始抗結核治療時，通常沒有病人完整的 DST 結果，而抗藥性細菌的發生風險，最重要的決定因素，是病人抗藥結核病的接觸史、過去是否接受過結核病治療、以及是否來自抗藥高發生地區。對於這三類病人，應該盡可能將痰檢體送到疾病管制署，進行 RMP 抗藥基因(*rpoB* 突變)的快速分子檢測，早期獲得 RMP 的 DST。目前疾病管制署對於 RMP 抗藥基因陽性，潛伏結核感染治療完治後發病，畜牧場工作人員被通報結核病，以及 *M. bovis* 接觸者發病，建議進行 INH 的抗藥基因檢測(參考第三章)。在病人發生不良反應或是有特殊考量無法使用全部的建議藥物時，對處方的設計能提供寶貴的資訊。

## 4.2 治療新病人(第一線基本治療處方)

標準的結核治療處方，分為加強期(intensive phase) 2 個月 (1 個月以 30 天計算)，處方使用 INH + RMP + PZA + EMB；和持續期(continuation phase) 4 個月，處方使用 INH + RMP + EMB。INH 和 RMP 都敏感者，可考慮停用 EMB。對於胸部 X 光有廣泛的結核侵犯或是開洞病灶，或者是第二個月痰培養仍為陽性，以及加強期沒有全程使用 PZA 的病人，應該將持續期延長為 7 個月。

1. 有關藥物的劑量和詳細說明請參見本書第六章，固定成分複方藥可以減少每日服藥的總顆數，也減少服藥錯誤的風險，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。
2. 指示病人一天吃 1 次藥。為配合病人作息、方便 DOT、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。不宜把同一種藥打散在一天的不同時間吃。
3. 有了傳統的藥敏報告後，請按 4.5 的說明，調整處方。

4. 下列幾種情形，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。
5. Rifabutin 比 RMP 容易引起嚴重的白血球低下症 ( leukopenia · 2% )，且和 RMP 出現交叉抗藥的可能性極高 ( cross resistance · 臺灣的數據為 87% )，建議只用在下列幾種情形：
  - 5-1 使用蛋白酶抑制劑、非核苷反錄酶抑制劑的 HIV 陽性病人 ( 請看本書第九章 )。
  - 5-2 若病人使用口服抗凝血劑，不論是 warfarin 或是新一代口服抗凝血劑(novel oral anti-coagulant, NOAC)，使用 RMP 均會影響其功能，相較於 RMP，rifabutin 對抗凝血劑的代謝影響程度比較低，可考慮以 rifabutin 取代，並持續觀察臨床反應，也應提醒病人和開立抗凝血劑的醫師，注意血栓和出血的風險。
  - 5-3 病人發生 RMP 的副作用，且測試後確認 rifabutin 可以避免這個副作用。
  - 5-4 細菌對 RMP 抗藥，且 DST 證實 rifabutin 對它有效。
6. 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 RMP/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。建議診治醫師能同時與器官移植的專家、感染科醫師和疾病管制署推薦的結核病專家共同討論，決定處方。

#### 4.3 治療曾經接受治療過病人(再治處方)

若 DST 的結果尚無法取得，建議全程 INH + RMP + PZA + EMB 6-9 個月。經臨床醫師評估，肺部有廣泛或是開洞病灶的病人，或是其他預期有較高的風險在治療過程中產生 RMP 獲得性抗藥的病人，可以在加強期再加入 Streptomycin (SM)。得到 DST 結果後，對於 INH 和 RMP 均敏感的病人，可依 4.2 的處方治療。

1. 統計 2019 年的再次治療的病人，INH 抗藥的風險是新病人的 2 倍，而 RMP 抗藥的風險約為新病人的 8 倍，對於再次治療的病人，應該盡早將痰送疾管署檢測 INH 及 RMP 的抗藥基因。如基因檢測的結果是 INH 抗藥或是 RMP 抗藥，或是先前的治療過程曾經培養出抗藥性結核菌，請依本書第十二章的說明處理。
2. 世界衛生組織(World Health Organization, WHO)過去建議對於再次治療的病人，使用 8 個月的 INH+EMB+RMP，並且在治療前期加上 3 個月的 PZA 和 2 個月的 SM(2HRZES/HRZE/5HRE)，在統合分析中，這個處方的治療成功率僅 68%，原因之一是大部份病人沒有 DST 的檢驗結果。因此在 2017 年 WHO 的治療指引中，對於再次治療的病人，已不再推薦在 DST 未明的情形下常規加上 SM。統計 2010 年至 2018 年區間，本國籍、培養為 MTBC 且有藥敏資料的復發病人中：INH 和 EMB 同時抗藥的比率為 0.6%；RMP 敏感者之 SM 抗藥的比例為 8.0%，INH 抗藥的比例為 10%，

INH 與 SM 同時抗藥的比例為 3.2%；而 RMP 抗藥者之 SM 抗藥的比例為 35.3%，INH 抗藥的比例為 72%，INH 及 SM 同時抗藥的比例為 32%。對於大多數的再次治療病人，排除 RMP 抗藥後，SM 仍可視為一個有效藥。但 aminoglycoside 的使用伴隨著高比率的耳毒性，且毒性會隨累積劑量而增加，臨床醫師得權衡可能的利弊，對病人詳加說明後，決定最適宜的處方。

3. 有了傳統的藥敏報告後，請按 4.5 的說明，調整處方。
4. 處理失落再治的病人，重點在幫忙他解決中斷吃藥的原因。中斷治療少於二個月的病人，若 RMP 的基因檢測為敏感，可以繼續原處方，待取得 DST 結果後，參考 4.5 調整治療處方。

#### 4.4 評估治療反應

治療期間應追蹤並確認細菌鑑定和藥物感受性的結果。定期評估病人症狀、X 光和痰檢查是否改善、有沒有發生不良反應、以及服藥順從性，詳細的建議請參考第五章。治療失敗的定義(詳見第二章)，是在治療滿四個月後痰培養仍然陽性，或是治療前痰培養陰性，但在治療二個月後培養變為陽性。然而依此判斷條件，大部分的人只能在治療滿四個月或是更久之後才能判斷病人治療失敗，往往錯過了早期修正處方或是解決病人治療問題的時機。因此，治療的過程中，治療滿二個月塗片仍然陽性的病人，就應該提高警覺，判斷病人是否治療反應不佳，即早做出應變。

1. 遇到治療滿二個月，痰塗片仍然陽性的病人，首先要確定病人服藥的順從性，可以和個管師或是公衛護理師聯繫，了解病人都治時是否有特殊的狀況，請提醒關懷員特別關注病人的服藥情形。如果病人不規則吃藥，應該仔細的評估是否有治療產生的不良反應，不要輕忽病人的抱怨，小心處理任何不適的反應。不良反應的處理，請參考第五章。
2. 如果病人的症狀改善，痰塗片的價數逐漸減低，或是痰培養由送檢到回報陽性的時間隨著治療而延長，那可能是 Nonviable bacteria (NVB)，痰培養會是陰性的，可以維持當下的處方，延長 PZA 的治療時程，並持續追蹤病人的症狀、胸部 X 光和痰塗片及培養。必要時可以縮短追蹤的間隔，也可以將痰送疾病管制署，進行 INH 和 RMP 的基因檢測，了解是否有抗藥菌株的產生。
3. 結核治療的過程中，也可能培養出非結核分枝桿菌，NAA test 雖然能用來分辨結核菌和非結核分枝桿菌，但是 NAA test 陽性，也可能是 NVB，使得決策更複雜。如果病人的病情穩定，可以靜待培養和菌株鑑定的結果。
4. 加強期結束時，如果病人的治療反應不如預期：臨床症狀和肺部病灶影像學變化沒有改善，或是痰液培養仍為陽性。需考慮病人這時身上的細菌，可能已產生新的抗藥，不能只依據先前的 DST 結果來設計處方，只加入一種新藥物企圖補強目前的處方是常見的錯誤，這麼做並不足以建立一個有效的處方，反而使新加入的藥物也曝露在產生

新抗藥的風險中，使未來治療的處方設計更困難。應將病人的痰檢體送驗 RMP 的抗藥基因，在最短的時間內排除 rifampicin 抗藥的可能性，如果要加入新的藥物來補強處方，通常需同時加入 3 種預期有感受性且過去未使用過的藥物，在更動處方前，建議提出病例審查與專家討論。

#### 4.5 藥物感受性試驗報告相關議題

解讀你手上的這份 DST 報告時，應同時考慮以下幾點：

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 DST，也只有 INH 和 RMP 的敏感度 (sensitivity)、特異度 (specificity) 表現較佳、有 95% 以上的水準；EMB 及 streptomycin 則較不穩定。
2. 這份報告「過期」了嗎？即使是正確的 DST 報告，也來自 2 個月或更先前的痰，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，曾經服用過那些藥？是不是接受 DOT？病情是不是得到改善，只要懷疑抗藥的現況和 DST 的報告不一致，就該回到 4.4 重新評估病情。
3. 若傳統 DST 結果確定細菌對 INH 和 RMP 均敏感，臨床病情改善，持續期處方可以停用 EMB。但是對於痰塗片持續陽性的病人，如果沒有相關的不良反應，可以考慮保留 EMB 和 PZA 直到病情得到較明確的改善。若 DST 結果發現對任一個一線抗結核藥物為抗藥，請參考第十二章的建議處理。

#### 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，必要時給她鉛衣防護。
2. 開 RMP 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 PZA。服用 INH 時，應同時開給她 pyridoxine。
2. 抗藥結核病的孕婦，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 和 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抗藥性結核病醫療照護體系(The Taiwan MDR-TB Consortium) 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 腎功能異常的病人

當病人的肌酐廓清率(Creatinine clearance rate, CCr) < 30 ml/minute 時，INH 及 RMP 不須改變劑量和頻率，但吃 INH 的病人應加開 pyridoxine；EMB 及 PZA 不須改變劑量，但頻率改每週 3 次(請參考本書第六章)。臨床如果無法取得 CCr 時，可使用各種估算腎絲球過濾率(Glomerular Filtration Rate, GFR)的公式來取代。病人如接受血液透析，透析當天的藥建議於透析後吃。

## 4.8 症狀的處理

### 4.8.1 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。只要診斷排除其他原因造成的發燒，可給退燒藥緩解病人的不適。

### 4.8.2 咳血

少量咳血時，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 tranexamic acid。

臨床上，評估咳血的量是相當困難的，血液和口鼻分泌物混合後，加上病人的心理恐慌，很可能高估了咳血的量，另一方面，部分的血可能被吞入消化道中而被低估，因此傳統對大量咳血的定義有所分歧，建議病人若有下列情形，即刻到急診進一步處理：

1. 累積咳血的量在 24 小時內大於 100 mL；
2. 咳血引起呼吸道阻塞或是呼吸困難；
3. 咳血併發血行動力學不穩定時。

## 4.9 何時停藥

### 4.9.1 完治的條件

藥物的組合、劑量應符合指引的要求，病人規則服藥，治療的時間滿足建議的時程，否則應經疾病管制署推薦的專家認可。並應符合下列條件：

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。
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。
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。

## 參考文獻

1. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update., World Health Organization
2. Management of tuberculosis, A Guide to Essential Practice. 7th edition, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2019.
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Clinical Infectious Disease* 2016;63:853-67.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2020 update, World Health Organization.
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.
8. Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J* 2008;32: 1131-1132
9. Chiang CY, Trébuq A. Tuberculosis re-treatment after exclusion of rifampicin resistance. *Eur Respir J* 2018;51:1702282. DOI: 10.1183/13993003.02282-2017
10. 李品慧. 衛生福利部疾病管制署 109 年署內科技研究計畫: 抗藥性結核病監測及預後影響因子探討 MOHW109-CDC-C-315-112105