

藥癮結核個案之治療與防治

顏永豐¹ 謝英慧² 施秀珍³ 許雲霞⁴ 潘翠瓊⁵ 胡伯賢⁶ 李蘭蕙⁷ 顏慕庸⁸

台北市立聯合醫院陽明院區¹ 內科部感染科

台北市立聯合醫院昆明院區² 社區傳染病防治組^{3,5} 結核病防治組

⁴ 藥癮防治組 ⁷ 檢驗科 ⁸ 院長室

台北市立聯合醫院和平院區⁶ 內科部感染科

藥癮者是結核感染之高危險群；藥癮族群在許多國家甚引起結核病流行。因此，針對藥癮者結核感染早期診斷與治療是需要的。新診斷方法包括丙型干擾素分析 (Interferon- γ -release assays; IGRAs) 可以改善藥癮者結核感染之診斷與監視；然而藥癮者接受結核感染監視與預防性治療之順從性仍偏低；這主要與藥癮者接受醫療處置順從性低與藥癮族群各種特殊社會行為有關。因此若針對藥癮結核個案實施都治治療，可以改善藥癮結核個案治療之順從性。

前 言

在已開發與開發中國家，藥癮者是探討結核流行病學很重要之因子，雖然許多工業國家過去十年來，結核發生率持續改善，可是在城市之邊緣族群包括藥癮者，結核感染率卻持續增加，因此藥癮結核個案之治療與防治在整體結核之控制是不容忽視的。
藥癮個案感染結核之風險與盛行率

Markowitz 等，研究中已證實毒品使用與潛伏結核感染高盛行率有關 [1]，Friedman 等，研究中亦發現毒品使用與結核高發生率亦有關 [2]。過去許多世代研究已發現藥癮者潛伏

結核感染 (Latent tuberculosis infection; LTBI) 盛行率約 10% 至 59%，靜脈注射藥癮者，因易合併其他感染，加上長期營養不良，酒精依賴等，結核病感染或再活化的機會，一般認為一定比健康民衆機會更高。Friedman 等，研究已證實毒品使用對免疫系統會造成破壞性影響，進而增加此個案發生結核感染之風險；Wang 等，研究亦發現，藥癮結核個案治療期間通常需要更長時間才能達到培養陰性 [3]；Alpert 等，研究亦提到藥癮結核個案是感染結核死亡之高危險群 [4]。

藥癮者是潛伏結核感染高盛行率族群，即使發病，往往也不易在第一

時間即被發現，此些因素皆會導致結核進一步傳播，甚而引起結核感染群突發。Palmero 等，利用接觸者調查與分子流行病學方法，在藥癮個案中，已發現抗藥性結核群突發之情形 [5]。

Reichman 等，在人類免疫缺乏病毒 (Human immunodeficiency virus; HIV) 被發現前，已證實毒品使用是感染結核之危險因子 [6]，在 HIV 被發現後，此病毒在感染者身上引起之免疫抑制，會增加 HIV 感染者發生感染結核之風險，此因素目前也是解釋藥癮者結核高發生率最主要之理由，Perez-Perdomo 等，研究已證實 HIV 感染之藥癮個案是感染結核之高盛行率族群，特別是在監獄之 HIV 感染藥癮個案 [7]。因此藥癮個案被發現 HIV 感染後，應提供結核預防與治療之機會，可是藥癮個案往往存在結核治療就醫之屏障。

藥癮結核個案照護與治療順從性之困難

結核防治主要之原則包括早期診斷與完全治療，藥癮結核個案治療，於此部份呈現一獨特之挑戰。過去研究指出藥癮個案對定期醫療追蹤、潛在結核與活動性結核治療有困難，Diez 等，研究提到結核藥癮個案往往等症狀很嚴重後，才願意開始接受治療，進而導至結核進一步傳播與本身更嚴重之併發症 [8]。

藥癮者使用毒品易引起咳嗽反射抑制，此因素在過去研究中，被認為與藥癮結核個案延誤治療有關，

Morice 等，在一隨機控制臨床試驗，針對 27 位有咳嗽症狀之病人，每天給予 5-10mg morphine，即發現病人之咳嗽反射受到明顯抑制 [9]。

對結核疾病之認知，也影響到藥癮結核個案針對此疾病防治與就醫之態度，在 Nyamathi 等，研究發現大部份藥癮者了解到他們是感染結核之高危險群，同時也了解到愛滋感染會更進一步增加結核感染風險。然而，很少藥癮者了解到結核可以藉由咳嗽傳播，同時許多藥癮者亦不清楚結核感染若無接受完全治療，結核菌有機會轉變為抗藥性菌株 [10]。

藥癮者社經地位，也影響到藥癮結核個案醫療使用之情形，Curtis 等，研究提到藥癮者普遍存在不穩定生活型態、酗酒、缺乏保險，導致無法負擔醫療費用之情形，同時藥癮個案往往也因社會標籤化或害怕在醫院發生戒斷症狀而不敢就醫 [11]。

因此，針對藥癮個案，提供更多的醫療服務，包括潛伏結核感染標靶偵測與治療，對結核防治是有幫助的。

潛伏結核感染之標靶偵測

一般建議對 LTBI 的診斷方式為結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test; TST)，其最大缺點是曾經受到非結核分枝桿菌的感染，或是曾經接受以 *Mycobacterium bovis* 來源之卡介苗 (Bacille Calmette-Guerin; BCG) 疫苗注射者，在結核菌素測驗 (Purified Protein Derivative; PPD TEST) 皮內注

射後仍會引發免疫紅腫反應，產生的免疫反應有些甚至於比感染結核分枝桿菌者還要明顯，造成診斷上之誤判。此外，PPD test 特異性差，大約有 10-25% 的結核病人不會對 PPD test 產生免疫反應，在 HIV 感染者偽陰性的機會更大。同時對藥癮者而言，做完結核菌素皮膚試驗 (TST)，要他們按時間回門診看結果是很困難的，即使以金錢誘因鼓勵藥癮個案回門診看結核菌素皮膚試驗 (TST) 結果，效果仍不理想。

丙型干擾素分析 IGRAs 是近年來診斷結核之一大突破，主要依據人體針對結核菌主動產生免疫的原理，利用結核菌特有的抗原刺激釋放細胞激素，尤其是丙型干擾素 (γ -interferon)，來診斷潛伏感染。目前在市面上有兩種 IGRAs 可以被使用，包括 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT；Cellestis) 和 T-SPOT-TB (Oxford Immunotec)；此兩種 IGRAs 皆不會與 BCG 發生交互反應，同時也無結核菌素皮膚試驗需回診看報告之麻煩。

IGRAs 在過去幾個臨床試驗已被使用；Garfein 等，在美國墨西哥邊界，針對藥癮者以 QFT-GIT 偵測藥癮者 LTBI 盛行率，結果發現藥癮者 LTBI 盛行率是 67%；Grimes 等，在美國 Houston 和 Texas 之另一藥癮者 LTBI 盛行率研究，同時以 QFT-GIT/T-SPOT-TB 和 TST 評估，發現以 QFT-GIT/T-SPOT-TB 偵測 LTBI 盛行率是 34%，以 TST 偵測 LTBI 盛行率是 28

%。由這些研究結果證實藥癮者存在高盛行率之潛伏結核感染 [12]。

潛伏與活動性結核之治療

過去研究已證實，針對 HIV 陽性 LTBI 病人給予預防性治療，可降低活動性結核之發生，即使針對 HIV 陰性 LTBI 病人，亦有相同之效果。根據國外的文獻顯示，每日使用 INH 300mg 六至九個月已經是治療潛在性結核感染的標準處方，約可減低 25-92% 的病患進展成活動性結核病，若服從性夠好，甚至可達 90%。

藥癮 LTBI 治療順從性不佳，是治療此些個案可能會面臨之挑戰，因此許多介入性研究已經試著去找出改善藥癮結核個案治療順從性、完全性之方法。Batki 等，研究發現在藥物治療中心 (包括美沙冬服藥站) 針對藥癮結核個案給予都治 (directly observed treatment; DOTS)，可以改善此些個案治療順從性與完全性。Marco 等，在一研究中，都治結合美沙冬行政系統，有九成病人可以完治，同時都治合併金錢誘因也可改善藥癮結核個案治療順從性 [13]。Gourevitch 等，相關研究亦已證實針對藥癮潛伏結核個案，以都治策略予以治療，符合經濟成本效益 [14]。

其他潛伏結核治療藥物包括 rifampin，每日使用 rifampin 600mg 四個月已被證實是治療潛伏結核感染另一種被建議的方式，但 Rifampin 會增加肝臟 microsomal enzymes 之活性，進而增加藥物清查率，減少許多

藥物之半衰期，受影響之藥物包括巴比脫安 (barbiturate) 與美沙冬 (methadone)，而引起藥癮者體內美沙冬濃度降低，造成渴癮而導致 Rifampin 與 Methadone 兩者都停用之情形。

治療之特殊考量

藥癮結核個案治療存在許多獨特的考量，標準結核藥物治療中之 isoniazid、rifampin 及 pyrazinamide 皆可能含有肝毒性，這部份在藥癮結核個案是很重要之考量，因為藥癮者可能同時有很高比例有慢性病毒性肝炎與酗酒習慣，Ungo 等，研究中發現藥癮結核病人如果同時感染病毒性肝炎或 HIV，發生結核藥物誘發肝毒性增加 4-5 倍，此研究亦發現如果藥癮結核病人同時感染病毒性肝炎與 HIV，發生結核藥物引起肝毒性增加 14 倍，因此針對藥癮結核個案接受結核藥物治療時，需定期追蹤肝功能指數 [15]。

結 論

藥癮者仍然是結核感染與發病之高危險群，治療屏障包括低順從性與醫療資源使用不易，針對藥癮結核個案提供都治，可以改善藥癮結核個案治療之順從性；同時針對藥癮潛伏結核個案標靶偵測，可降低活動性結核之發生。

針對高危險族群包括藥癮者提供進一步結核防治措施，能使結核防治得到進一步之改善。

參考文獻

1. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, et al: Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med* 1993;119:185-93.
2. Friedman H, Newton C, Klein TW: Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:209.
3. Wang W, Xiao H, Lu L: Case-control retrospective study of pulmonary tuberculosis in heroin-abusing patients in China. *J Psychoactive Drugs* 2006;38:203-5.
4. Alpert PL, Munsiff SS, Gourevitch MN, et al: A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis* 1997;24:661-8.
5. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, et al: Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium [in Spanish]. *Medicina (B Aires)* 2006;66:399-404.
6. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR: Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979;139:337-9.
7. Perez-Perdomo R, Perez-Cardona CM: An epidemiological review of tuberculosis in the Puerto Rican population. *P R Health Sci J* 1999;18:117-22.
8. Diez M, Bleda MJ, Alcaide J, et al: Determinants of patient delay among tuberculosis cases in Spain. *Eur J Public Health* 2004;14:151-5.
9. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al: Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
10. Nyamathi A, Sands H, Pattatucci-Aragon A, et al: Tuberculosis knowledge, perceived risk and risk behaviors among homeless adults: effect of ethnicity and injection drug use. *J Community Health* 2004;29:483-97.
11. Curtis R, Friedman SR, Neaigus A, et al: Implications of directly observed therapy in tuberculosis control measures among IDUs. *Public Health Rep* 1994;109:319-27.
12. Garfein RS, Rodwell T, Brouwer KC, et al: Use of QuantiFERON-TB Gold In Tube assay to estimate the prevalence of *M. tuberculosis* infection among injection drug users at risk

- for HIV in Tijuana, Mexico. In: Proceedings and abstracts of the 1st Global Symposium on Interferon-g Assays. Cellestis, 2007.
13. Marco A, Cayla JA, Serra M, et al: Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J* 1998;12:967-71.
14. Gourevitch MN, Wasserman W, Panero MS, et al: Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *J Addict Dis* 1996;15:93-104.
15. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1871-6.

Treatment and Prevention of Tuberculosis among Injection Drug Users

Yung-Feng Yen¹, Ying-Huei Shie², Xiu-Zhen Shi³, Yun-Hsia HSU⁴,
Cuei-Cyong Pan⁵, Bo-Xian Hu⁶, Lan-Huei Li⁷, Mu-Yong Yan⁸

¹Section of Infectious Diseases, Taipei Municipal Yang-Ming Hospital, ²Prevention of Community Infectious Disease, ^{3,5}Department of Tuberculosis Prevention, ⁴EID & Drug Abuse Prevention Section, ⁷Clinical Laboratory, ⁸Office of Superintendent, Taipei Kun-Ming Hospital; ⁶Section of Infectious Diseases, Taipei Municipal Ho-Ping Hospital, Taipei, Taiwan

Injection drug users are at an increased risk for infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Drug users, particularly the injection-drug users, have driven tuberculosis (TB) epidemics in several countries. Therefore, the early identification and treatment of TB among injection drug users is required. New diagnostic techniques, including interferon- γ -release assays, offer the potential for improved diagnosis and surveillance of injection drug users. However, the percentage of patients completing the screening process and, more importantly, the course of preventive treatment has generally been low. This may partly be because injection drug users, who have many sociobehavioral problems, generally do not adhere to the medical interventions. The strategies that incorporate the use of directly observed therapy with treatment for drug abuse with TB infection are recommended.