

防疫學苑系列○○○

結核病診治指引

Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment

第七版

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 李枝新 李仁智
李秉穎 李品慧 何愉懷 周如文
洪健清 索 任 陸坤泰 黃伊文
馮琦芳 詹珮君 賴珮芳 蘇維鈞

共同著作

台灣家庭醫學醫學會 台灣兒科醫學會 台灣感染症醫學會 台灣愛滋病學會
台灣胸腔暨重症加護醫學會 台灣內科醫學會 台灣結核暨肺部疾病醫學會

衛生福利部疾病管制署 出版

2022 年 3 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，呼應聯合國提出2016-2030年「持續發展目標」(Sustainable Development Goals)·WHO於2016年提出「終結結核病策略(The End TB Strategy)」·與國際同步·我國在2006年至2020年間·分別推動「結核病十年減半全民動員計畫」及「我國加入WHO 2035消除結核第一期計畫」·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2020年的每十萬人口33人·降幅達55%。為持續降低結核病的發生·目前正積極推動「我國加入WHO 2035消除結核第二期計畫」·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·期許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藥物·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」·並分別於2006年、2008年、2011年、2013年、2014年與2017年陸續增修第二版、第三版、第四版、第五版、網路5.1版與第六版·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、李枝新醫師、李仁智醫師、李秉穎醫師、何愉懷醫師、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、臺灣結核暨肺部疾病醫學會及臺灣愛滋病學會等學會專家共同主筆·就原有內容補充更新·並新增第十三章「兒童抗藥性結核病之診療」·彙整出版第七版指引。

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·完成了第七版指引之修訂。相信本次增修的內容·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達成2035消除結核的目標。

衛生福利部疾病管制署

署長 周志浩 謹識

2021年10月

編後語

結核菌與人類經過長時期的共同演化，發展出繁複的機制應對人體的免疫系統。它以人為宿主，潛伏人體或長或短伺機發病，在人群之中傳染播散，代代繁衍與人類共存。結核病防治以避免傳染為經，降低發病風險為緯。首重早期診斷，有效治療，來減少傳染源。而針對高危險群，檢測治療潛伏結核感染，可以降低感染者的發病風險，進一步降低結核菌傳染播散的機會。臺灣的結核病防治，循著早期發現有效治療活動性結核病與潛伏結核感染兩大主軸前進，近年來已取得一些進果。結核病通報病人數從 2005 年 16,472 人(每十萬人口 73 例)下降到 2020 年 7,823 人(每十萬人口 33 例)。2016 年世界衛生組織啟動 The End TB Strategy，呼應聯合國 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%(結核發生率每 10 萬人口 10 例以下)；並且希望沒有任何結核病人及其家庭因為結核病有災難性的支出。要順利達成這些目標，唯有持續不懈地努力。

因為診斷與治療活動性結核與潛伏結核感染，是防治結核的礎石，結核病診治指引，必須及時更新與時俱進。第七版結核病診治指引，以 The End TB Strategy 為指導原則，引進診斷與治療的新知識，參考世界衛生組織近年來發佈的結核診治指引，考量臺灣結核疫情與醫療現況，以第六版結核病診治指引為藍本，維持其架構，但是修改其內容。

第二章「結核病的分類與定義」，依照世界衛生組織之建議，更新前驅廣泛抗藥結核(Pre-XDR-TB)、以及廣泛抗藥結核(XDR-TB)之定義。

第三章「結核病的診斷」，增修藥物感受性試驗，Xpert MTB/RIF Ultra 及快速分子檢測新進展，並說明 rifampin 之爭議性抗藥及 silent 突變。

第四章「結核病的治療」，世界衛生組織之建議不再使用 8 個月的再治療處方，因此本章有較多的修編，尤其是針對曾經接受過治療的結核病人再次治療的評估、出現抗藥性比例及處方。

第五章「治療期間之監測與不良反應之處理及處方調整」，修編不良反應處理方式及治療處方之改變，並建議 rifampin 和 rifabutin 為主要藥物的處方，一般療程為 6-9 個月。

第六章「結核病的藥物及藥物交互作用(含公費藥物申請)」，修訂藥物交互作用，抗結核藥物 Ethambutol 之不良反應視神經病變之內容，並新增 Linezolid 藥物說明。

第七章「肺外結核」，增修核酸檢測(NAAT)在肺外結核的應用，以及早診斷肺外結核。

第九章「愛滋病毒感染者結核病之診療」，增修愛滋病毒感染者，治療愛滋病與結核病的藥物選擇，治療結核的免疫重建症候群，以及潛伏結核感染的治療。

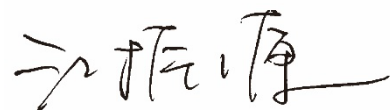
第十章「潛伏結核感染(LTBI)診斷與治療」，參考世界衛生組織之建議，調整 LTBI 檢驗工具(IGRA)使用年齡，建議 LTBI 檢驗陽性孕婦進行治療。並增修 LTBI 治療處方及不良反應的處置與通報。

第十一章「都治策略」，更新都治統計數據、直接觀察治療(DOT)現況及結核病防治成效。

第十二章「抗藥性結核病的治療」，因應 2020 年世界衛生組織抗藥性結核病診治指引改版，增修治療處方與藥物分類，建議優先使用 fluoroquinolones，bedaquiline，linezolid 等口服藥物。

第十三章「兒童抗藥性結核病之診療」，係本次新增之章節。主要針對未滿 18 歲兒童之廣泛抗藥結核病(XDR-TB)、多重抗藥性結核病(MDR-TB)及 rifampin 抗藥結核病的治療進行介紹。

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病人的個別差異，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。希望第七版結核病診治指引，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系統攜手合作，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

2021 年 9 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
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
CD4	Cluster of Differentiation 4	
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	美國疾病管制與預防中心
CNS	central nervous system	中央神經系統
CXR	chest X-ray (radiography)	胸部 X 光
DC	differential count	白血球分類

英文簡寫	英文	中文
DOPT	directly observed preventive therapy	直接觀察預防治療
DOTS/DOT	directly observed treatment short-course/directly observed therapy	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
EKG/ECG	Electrocardiogram	心電圖
GDF	Global Drug Facility	全球藥物購置機構
HIV	human immunodeficiency virus	人類免疫缺乏病毒
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	多重抗藥性結核病
MIC	minimum inhibitory concentration	最低抑菌濃度

英文簡寫	英文	中文
MTB	mycobacterium tuberculosis	結核菌
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
PT	prothrombin time	凝血酵素原時間
pre-XDR-TB	pre-extensively drug-resistant TB	前驅廣泛抗藥結核病
QTc	corrected QT interval	校正 QT 間期
	re-challenge	重新試藥
	smear	塗片
	sensitivity	敏感度
	specificity	特異度
TB	tuberculosis	結核病
TDM	therapeutic drug monitoring	治療藥物監測
TMTC	The Taiwan MDR-TB Consortium	抗藥性結核病醫療照護體系
TST	tuberculin skin test	結核菌素皮膚試驗

英文簡寫	英文	中文
WHO	World Health Organization	世界衛生組織
XDR-TB	extensively drug-resistant tuberculosis	廣泛性抗藥結核病
Xpert	GeneXpert	“賽沛”結核基因檢測
1HP	1 month Isoniazid + Rifapentine (daily)	1 個月 Isoniazid + Rifapentine (LTBI 處方)
3HP	3 months Isoniazid + Rifapentine (once weekly)	3 個月速克伏 (LTBI 處方)
3HR	3 months Isoniazid + Rifampin (daily)	3 個月 Isoniazid + Rifampin (LTBI 處方)
4R	4 months Rifampin (daily)	4 個月 Rifampin
9H	9 months Isoniazid (daily)	9 個月 isoniazid

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/ETH	Ethionamide
FQ/FLQ	Fluoroquinolone
GFX (G)	Gatifloxacin
HP FDC	INH300mg/RPT300mg、fixed-dose combination
INH (H)	Isoniazid
IPM	Imipenem
IPM-CLN	Imipenem-cilastatin
KM (K)	Kanamycin
LFX/LEVO	Levofloxacin

縮寫	全名
LZD	Linezolid
MFX (M)/MOXI	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、PZA250 mg
RH	RHZ-2 每一錠中含 RMP 75mg、INH 50mg
RHZ	RHZ-3 每一錠中含 RMP 75mg、INH 50mg、PZA 150mg
RMP (R)	Rifampicin
RPT	Rifapentine
SM (S)	Streptomycin
TBN	Prothionamide
TRD	Terizidone

目 錄

序	I
編後語	II
英文簡寫與	i
中英文對照表	
抗結核藥品名	v
稱縮寫對照表	
目錄	vii
表目錄	viii
圖目錄	ix
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	27
第五章 治療期間之監測與不良反應之處理及處方調整	34
第六章 結核病的藥物及藥物交互作用(含公費藥物申請).....	49
第七章 肺外結核.....	91
第八章 兒童結核病之診療	99
第九章 愛滋病毒感染者結核病之診療	110
第十章 潛伏結核感染(LTBI)診斷與治療.....	123
第十一章 都治策略	153
第十二章 抗藥性結核病的治療	160
第十三章 兒童抗藥性結核病之診療	189

表目錄

表 3-1	核酸增幅檢驗(nucleic acid amplification test)	24
表 5-1	藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程建議	45
表 5-2	皮疹反應的處理方法建議	46
表 5-3	產生不良反應之後處理調整的建議	48
表 6-1	第一線抗結核藥物-單方藥物	65
表 6-2	第一線抗結核藥物-複方藥物	67
表 6-3	第二線抗結核藥物	68
表 6-4	藥物交互作用	69
表 6-5	疾病管制署抗結核公費藥申請須知	73
表 7-1	肺外結核的治療期間	98
表 8-1	兒童抗結核藥物建議療程	106
表 8-2	兒童抗結核藥物建議劑量	107
表 8-3	兒童複方可溶錠	108
表 8-4	嬰幼兒接觸者之處置建議	109
表 9-1	國內現有常用抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用	120
表 9-2	抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議	122
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	139
表 10-2	結核病接觸者檢查時間及方式	141
表 10-3	LTBI 處方造成永久停藥之分年齡層肝毒性發生率	142
表 12-1	MDR-TB 短期治療處方建議表	185
表 12-2	9-12 個月 MDR-TB 短期治療處方之劑量建議表	186
表 12-3	WHO 建議用於抗藥性結核病的治療用藥	187
表 12-4	Pre-XDR/XDR-TB 治療處方建議表	188
表 13-1	兒童建議藥物選擇	192
表 13-2	兒童抗結核藥物建議劑量	193
表 13-3	副作用及處理方式	194

圖目錄

圖 3-1	疑似肺結核病人之診斷步驟.....	25
圖 5-1	抗結核藥物肝毒性處置流程.....	47
圖 10-1	潛伏結核感染之治療 (Treatment of LTBI) 流程 (診療醫師 使用)	143

第一章 結核病的基礎知識

1.1 病原菌

人的結核病是由成長緩慢的結核分枝桿菌群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)所引起的疾病，其中以結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)最常見。牛型結核菌(*Mycobacterium bovis*)曾經在歐美引起許多家畜的結核病，一部分病人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。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。帶菌的結核病人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 μm 的飛沫殘核便可經由呼吸道到達正常的肺泡，造成感染。近年來常常使用空氣傳染(air-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垩狀，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(*M.tuberculosis specific T cell*)，及作用功能非特異性之細胞，例如自然殺手細胞(*natural killer cell*)、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、釋放各種細胞激素，將巨噬細胞聚集、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(*lymph node*)。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(*miliary*)

tuberculosis)。

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。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潛伏著，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，潛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潛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生。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康肺組織進展。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，以及因內因性再活化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，但是如果菌暴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，即是瘢痕性治癒。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，主要的病灶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，**同時更進一步，防範疾病於未然！**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) 以評估結核病防治成效。

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, 簡稱塗片) 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/RMP 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NAA test 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/RMP、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 patient)：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 patient)：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/RMP 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. 單一抗藥結核 (Mono-resistant TB)：對一種抗結核藥抗藥。
2. 多種抗藥結核 (Poly-resistant TB)：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. 多重抗藥結核 (Multidrug-resistant TB, MDR-TB)：至少對 isoniazid 及 rifampin 抗藥。

4. 前驅廣泛抗藥結核(Pre-extensively drug-resistant TB, Pre-XDR-TB) : 符合Rifampin 單一抗藥 (Rifampin-resistant TB, RR-TB) 或 多重抗藥 (MDR-TB) 且對任一 fluoroquinolone (levofloxacin或moxifloxacin)抗藥。
5. 廣泛抗藥結核(Extensively drug-resistant TB, XDR-TB) : 符合前驅廣泛抗藥(Pre-XDR-TB) , 且除了fluoroquinolone抗藥外, 對 Group A*的linezolid 或 bedaquiline 抗藥。

*請參見第十二及十三章抗藥性結核病的治療

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 test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例討論會討論。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首頁/傳染病與防疫專題/傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項/第三類法定傳染病/結核病 (<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/jo3E819KTQnK9fuuUdrSxQ>)

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，若採取短程處方則為 4 - 6 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)，由結核病追蹤管理系統註記。

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. Dlodlo RA, Brigden G, Heldal E, et al. Management of tuberculosis. A guide to essential practice. (Seventh edition). In: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, ed. 7 ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2019:1-120.
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.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>, online version accessed on 2021-02-19
6. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, online version accessed on 2021-02-19

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，且症狀進程緩慢，甚至於所侵犯的器官不限於肺部，使得診斷更加困難。所以，要確診結核病必須綜合臨床表徵，加上放射線學變化，最後再以實驗室檢驗加以佐證，才算完整。

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；前次的肺結核所導致支氣管擴張、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者)，常常是不自覺有呼吸道症狀。

身體診察通常幫助不大，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，其發燒時間的中位值為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。

最常見的血像變化為末梢血液的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，例如：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，結核病的診斷必須與這些疾病的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，大部分肺結核，皆有不正常的胸部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。當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)。根據臺灣近年的資料顯示：**不是肋膜積水的肺外結核病人中**，約50%的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光檢查以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，常會壓迫鄰近的支氣管而導致肺葉的膨脹不全(atelectasis)。當疾病持續進展時，肺部的浸潤性病灶即易產生空洞。

當潛伏結核感染再復發時，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分之肺部，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對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。特別是老年結核病人(**臺灣大於65歲**)

結核病個案占有所有確診個案約60%)，當伴隨多種慢性疾病時，常導致較不典型的胸部X光影像表現，例如：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，並進行適當的診治。

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。電腦斷層掃描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，例如：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，則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

所有檢驗必須由經授權的醫檢師或特殊專業技術人員，在有品質保證及安全保障的實驗室內進行。

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)/傳染病與防疫專題/傳染病病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項/第三類法定傳染病/結核病

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，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。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。

塗片每mL痰檢體內含約5,000至10,000隻細菌方能檢測出。因此，塗片陰性並不能排除可能之結核病。但是並非所有的塗片陽性，即代表罹患結核病：部分病人的痰塗片為陽性但結核分枝桿菌培養呈陰性，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：判讀錯誤、檢體過度去汙染、雜菌造成培養時間不足及非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 等。

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種鑑定；(3) 培養分離之結核菌可供傳統表現型或快速分子藥物感受性試驗；(4) 培養之結核分枝桿菌可提供基因體分析，以作為群聚調查、實驗室污染分析及流行病學監測等。

檢體培養方面，傳統採用 Lowenstein-Jensen 培養基或 Middlebrook 7H10 或 7H11 等固體培養基，需時約 3 至 8 星期才能培養出結核分枝桿菌；若培養陰性，則必須等待 8 星期才能發出陰性報告。自動化液體培養基系統，陽性通常需時約 2 至 4 星期得知；若培養陰性，則必須等待 6 星期。因此，疾病管制署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

由於臺灣臨床結核病實驗室所分離之分枝桿菌中，非結核分枝桿菌所占的比率日益增多，甚至高於結核分枝桿菌。故每套分離之分枝桿菌皆應進行菌種鑑定，以確認是否為結核分枝桿菌。

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。臨床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，例如：牛型結核分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 等，並不具有MPB64抗原；特定結核分枝桿菌如果在MPB64 基因發生變異，也有可能產生偽陰性。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及菌落型態，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

結核菌藥物感受性試驗至少有以下目的：引導臨床正確用藥；病人治療反應不佳時，確認是否產生抗藥性及監測抗藥性變化情形。傳統培養法包含：(1) 固態培養法：使用比例法 (proportion method) 測試抗藥性，以含藥物培養基和不含藥物培養基所生長的菌落數目加以比較，若含藥物培養基上的菌株生長數目大於不含藥物對照組菌株生長數目的1%，則判定該菌株對該藥物具抗藥性。現為臨床實驗室主要使用方法，對isoniazid及rifampin的抗藥檢測準確性較佳，ethambutol則須注意觀察小菌落，且pyrazinamide抗藥檢測，尚未有標準化；(2) 液態培養法：利用螢光偵測細菌生長之耗氧情形，判定陽性培養與抗藥性結果。液態培養系統對於一線藥物 rifampin的抗藥檢測準確性不及固態培養法，二線藥物雖已可檢測 fluoroquinolone及二線針劑(kanamycin、amikacin及capreomycin)抗藥性，但是需增購新軟體及無法如一線藥物檢測由機器自動判讀。所需設備與培養基相對昂

貴。此外，疾病管制署參考實驗室會針對特殊治療需求，提供液態最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 定量抗藥測試方法之結果。

由於技術上的限制，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。

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必須進行第一線抗結核藥物(如：isoniazid、rifampin及ethambutol等)的感受性試驗。另外，為瞭解抗藥性變化情形，病人接受治療滿二個月及以後之檢體若培養仍呈陽性，或陰轉後之檢體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分枝桿菌，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。

3.3.5 分子檢測

1. 結核分枝桿菌核酸增幅(nucleic acid amplification, NAA)檢驗

分子生物技術運用於結核分枝桿菌之快速偵測、抗藥性檢測及基因分型，是不可阻擋的趨勢。但是現階段仍無法完全取代傳統的塗片、培養及藥物感受性試驗。

結核分枝桿菌NAA test，應選擇符合體外檢測試劑規範的試劑組，並在適當的品管與生物安全規範操作條件下執行。利用聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 可偵測臨床檢體之結核分枝桿菌約10-130隻細菌，且可於幾小時內完成。若檢體為塗片陽性，其敏感度約達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(Xpert MTB/RMP assay)，可在一般二級實驗室環境使用，約在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%及但特異度仍維持為99%；但是不同流行區域NAA test的使用表現(performance)會有差異。

一般而言，目前已通過核准上市的商品化NAA test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塗片陰性的檢體，進行結核分枝桿菌NAA test時，務必充分明白該試驗方式的敏感度、特異度及臨床價值。

NAA test 的優點為：(1)非結核分枝桿菌所佔的比率日益增多，**NAA test 可協助排除非結核分枝桿菌**；且 NAA test 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。因此，建議對於任一位臨床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 test 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 test (參考圖 3-1)。

2. 核酸增幅檢驗結核分枝桿菌的判讀

由於分子生物技術的檢測敏感度高，因此，申請此項檢測者，必須依據充分的臨床資料，再配合實驗室細菌學檢查的結果，才能作最後的綜合判斷。一般會收集三個不同採集日期檢體，並分別做塗片及培養。通常會取第一個塗片陽性的檢體進行 NAA test；**但也可以塗片陰性的檢體進行 NAA test**。如果有臨床必要性(如 NAA test 為陰性，但又在另一檢體驗出塗片陽性且尚未被診斷為非結核分枝桿菌等)，則可再次進行 NAA test 確認。如果檢體的塗片及 NAA test 皆呈陽性，則可推斷為罹患結核病。若塗片呈現陽性，但是 NAA test 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 test 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 test；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，則表示痰液中應無結核分枝桿菌**或存在菌量極低**。然而，診斷仍需要綜合臨床資料及實驗室培養的結果，才能作最終的判斷而非僅靠 NAA test 結果。

3. 抗藥性分子檢測

分子檢測方法係利用與抗藥性相關之基因(例如：*rpoB*基因與 rifampin 抗藥性，*katG*及 *inhA*等基因與 isoniazid 抗藥性有關)直接定序方法或商用試劑，快速確認抗藥性，縮短傳統藥物感受性試驗所需之冗長時間。世界衛生組織推薦的線性探針檢測法(line-probe assay)分析抗藥性基因突變點的 GenoType MTBDR 試劑適用於塗片陽性的臨床痰檢體(陰性會有較高比例無法判定)或培養陽性菌株，快速檢測 isoniazid、rifampicin、fluoroquinolone 及二線針劑(kanamycin、amikacin、capreomycin)是否抗藥。但是對 isoniazid (85%)及 fluoroquinolone (86%) 是否抗藥性的敏感度較差；此類試劑費用高，亦需要有適合的硬體設施，人員操作技術要求高，另需注意避免因為檢體間汙染造成偽陽性。世界衛生組織亦推薦半自動化、半定量(semi-quantitative)的分子檢驗，例如 Xpert MTB/RMP (Xpert)及 Xpert MTB/RMP Ultra (Xpert Ultra)，可快速同時完成結核分枝桿菌鑑定與 rifampicin 抗藥性檢測。Xpert Ultra 的偵測標的除單一(single copy)的 *rpoB* 外，另增加多重(multi-copy)的 *IS6110* 及 *IS1081*；偵測極限為每毫升 11.8 colony forming unit (CFU) 優於 Xpert 的 131 CFU，且檢測體積增加為 50µL 是 Xpert 的 2 倍。因為 Xpert Ultra 增加微量(trace) 結核

分枝桿菌的報告，使得檢測敏感度增加，特異度稍降低。Xpert可應用於塗片陰性及陽性痰液檢測，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(如新結核病人)，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他分子檢測法再確認是否為rifampin抗藥。

因此，為加速確診多重抗藥性及rifampin抗藥結核病個案，以提早進行相關防治措施，凡發現的結核病個案為：(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抗藥結核病的接觸者轉為個案者；(3)疾病管制署每年因疫情分析而公告的國內高風險地區之新發生個案；(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；(5)臨床經分子快速檢測為rifampin抗藥之結核病個案；(6)治療2個月之痰培養仍為陽性者；(7)isoniazid抗藥，擬使用二線藥者；(8)因藥物副作用，擬使用二線藥物者；(9)通報結核病之畜牧場人員；(10)*M. bovis*肺結核個案之接觸者轉為個案者；或(11)潛伏結核感染治療(LTBI)個案結核病發病者，應進行快速分子檢測。

4. 核酸增幅檢驗結核菌抗藥性的判讀

由於結核分枝桿菌的分子檢驗與傳統的藥物感受性試驗結果仍未能100%相同，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病的危險因子來綜合判斷。由於藉由*rpoB*基因突變快速診斷rifampin抗藥的敏感度為95%，並考量到臺灣每位新診斷結核病人都會進行結核藥物感受性試驗，且新病人中rifampin抗藥(2%)及多重抗藥性結核個案機率低(<1%)，因此，除非情況特殊，否則病人抗藥性的判定建議如下：

- (1) 當分子檢驗呈 rifampin 敏感時，即視同 rifampin 可能有效，並等待傳統藥物的感受性試驗結果；但若傳統培養 rifampin 抗藥，建議依傳統培養結果視為 rifampin 抗藥個案。
- (2) 當分子檢驗呈 rifampin 抗藥時，
 - 2-1 若病人屬於多重抗藥性或 rifampin 抗藥性高危險群時，應即可先診斷為 rifampin 抗藥；但建議應使用其他分子方法，如：疾病管制署參考實驗室執行抗藥基因序列分析等來確認抗藥性基因位點(判讀可參照世界衛生組織的建議)，判定 isoniazid 及 rifampin 是否抗藥；並由疾病管制署參考實驗室進行菌株 pyrazinamide、針劑注射藥物(amikacin、kanamycin 及 capreomycin)及 fluoroquinolone 類藥物的分子檢測。
 - 2-2 若病人屬多重抗藥性或 rifampin 抗藥性低危險群時，宜使用分子檢驗再次確認是否為 rifampin 抗藥。若第二次檢驗 rifampin 仍為抗藥性，則可診斷為抗藥；但若第二次檢驗結果 rifampin 為敏感，則先視為 rifampin 敏感，並將菌株送至疾病管制署參考實驗室進行傳統藥物感受性試驗(包含：液態最低抑菌濃度測試法及固態比例法)再確認；等待結果出來後，再進行最後綜合判斷。

2-3 若分子檢驗檢出 rifampin 抗藥時，但傳統藥物感受性試驗呈現敏感。例如：菌株於 *rpoB* 基因發生爭議性突變，或因為 silent 突變，或是 MGIT 液態藥敏有 rifampin 偽陰性，導致與傳統藥敏結果不一致。因此，應將菌株送至疾病管制署的參考實驗室，進行傳統藥物感受性試驗(包含：液態最低抑菌濃度測試法及固態比例法)再確認。此類病人之診斷相當困難，因此建議：個案若在「抗藥性結核病醫療照護體系」就醫，可經由體系內討論，由團隊決定個案是否使用 rifampin 抗藥處方治療；倘個案並非在「抗藥性結核病醫療照護體系」就醫，醫師若要採用 rifampin 抗藥處方，首次處方需提送縣市診療諮詢小組審查；醫師若要採用非 rifampin 抗藥處方，則必須提送疾病管制署「抗藥性結核病醫療照護體系」檢討暨困難治療個案討論會討論。

3.3.6 結核菌素皮膚測驗及丙型干擾素釋放試驗

由於結核菌素皮膚測驗及丙型干擾素釋放試驗的敏感度與特異度皆非100%，且無法用來區分潛伏結核感染或活動性肺結核；再加上臺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；因此目前並未將此兩項檢驗列為結核病的診斷依據。(關於結核菌素皮膚測驗或丙型干擾素釋放試驗，請詳見本指引第十章)

3.3.7 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，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。如近幾年臺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 test 及細菌培養均為陰性，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 test。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是塗片陽性者，更是務必進行 NAA test，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

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，或健康檢查進行胸部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 test 及細菌培養檢驗等。
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病：應立即給予進行痰塗片、NAA test及細菌培養檢驗。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 test；(2)塗片陰性、NAA test陽性，則可依臨床判斷診斷為肺結核或再進行第二次 NAA test；(3) 塗片陰性及 NAA test 陰性，則可給予抗生素 (fluoroquinolones及二線針劑類抗生素除外)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光檢查認為肺結核可能性不高，但卻無法完全排除者：臨床醫師可視狀況進行痰塗片、NAA test (若可能性相當低，則不建議此檢驗)及細菌培養檢驗。若(1)塗片陽性，則臨床醫師務必要求實驗室進行NAA test，以確認是否為結核菌或非結核分枝桿菌；(2)若塗片陰性、NAA test陽性，則可依臨床判斷或再進行第二次NAA test；(3)塗片陰性且NAA test陰性或未NAA test，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光檢查認為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痰塗片、NAA test (若可能性相當低，則不建議此檢驗)及細菌培養檢驗。

另外，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。病人接受治療滿二個月及後續的檢體細菌培養仍呈陽性，或陰轉後的檢體再度細菌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. 以下族群，建議快速分子檢測：(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 抗藥結核病的接觸者轉為個案者；(3)疾病管制署每年因疫情分析而公告的國內高風險地區之新發生個案；(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；(5)臨床經分子快速檢測為 rifampin 抗藥之結核病個案；(6)治療 2 個月之痰培養仍為陽性者；(7)isoniazid 抗藥，擬使用二線藥者，(8)因藥物副作用，擬使用二線藥物者；(9)通報結核病之畜牧場人員；(10)*M. bovis* 肺結核個案之接觸者轉為個案者；或(11)潛伏結核感染治療(LTBI)個案結核病發病者。不論病人的痰塗片是否為陽性，應進行快速分子檢測。
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 3.3.5.4 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，並請安排專家提供諮詢。

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. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiology* 2004; 51: 139–49.
3. 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.
4. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: a radiologic review. *RadioGraphics* 2007; 27: 1255–73.
5. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR* 2008; 191: 834–44.
6. 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.
7. Huang WL, Chi TL, Wu MH, Jou R. Performance assessment of the GenoType MTBDRs/test and DNA sequencing for detection of second-line and ethambutol drug resistance among patients infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2011;49:2502-8.
8. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care. 3rd ed, 2014.
http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf.
9. Xpert MTB/RMP 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.
10. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017;64:e1-e33.
11. Chiang TY, Fan SY, Jou R, Performance of an Xpert-based diagnostic algorithm for rapid detecting drug-resistant tuberculosis among high-risk populations in a low incident setting. , *PLoS One* 2018;13:e0200755

12. Line probe assays for drug resistant tuberculosis detection: Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians, Global Laboratory Initiative, 2018.
http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf
13. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis, Geneva, World Health organization, 2018.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>
14. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis, Geneva, World Health organization, 2018.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>
15. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, Geneva, World Health organization, 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
16. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva, World Health organization, 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva, World Health organization, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>

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則不建議進行 NAA test。

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: nucleic acid amplification

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。

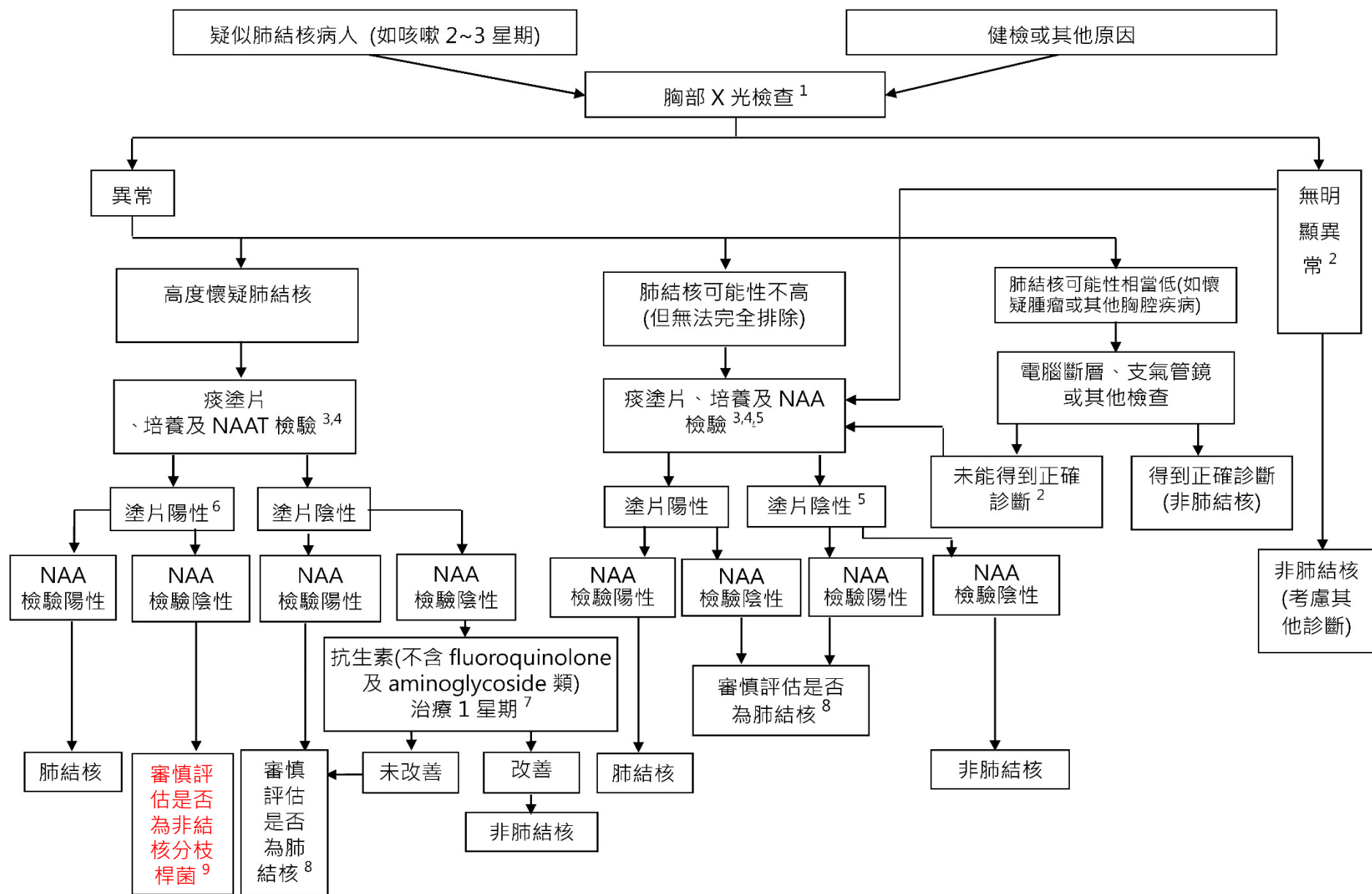


圖 3-1 疑似肺結核病人之診斷步驟

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 test 及培養。但若肺結核的可能性相當低，則不建議 NAA test。

註 3：痰塗片及培養，必須同時進行 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 test。

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 test。

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：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，來確定是否為非結核分枝桿菌或其他診斷。

註 10：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。

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，可能存在小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

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。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 treatment short- course, DOTS)，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**立即評估**是否服藥順從性不佳**並了解其原因**。

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）。而在治療滿四個月時，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。**治療處方改變時，特別是加入新藥之前，也建議追蹤驗痰，並視需要及可行性進行分子藥物敏感性試驗。**

3. **胸部 X 光檢查**：非多重抗藥性結核病的病人，治療前、治療後 1~2 個月、及完治時，建議追蹤胸部 X 光。至於多重抗藥性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。**治療處方改變時，特別是加入新藥之前，建議追蹤胸部 X 光。**
4. **病毒學檢查**：由於 B 型、C 型肝炎、或愛滋病毒感染者，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, 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和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據以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，**例如老年、腎功能不佳等**，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，**特別是後者**，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，**若有呼吸道症狀**，也應考慮驗痰。

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、或者是症狀治療即可，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，觀察即可、或可開立抗組織胺劑來緩解不適。
 - 1-3 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。
 - 1-4 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。
 - 1-5 病人發生腸胃不適症狀時，可將藥物改為飯後服用，或併用腸胃道藥物來緩解症狀。
 - 1-6 輕微的末梢神經麻木，可以使用 pyridoxine 改善。
 - 1-7 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]），可給予心理支持或改為睡前服藥，或使用 acetaminophen 退燒、止痛。
2. 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。
 - 2-1 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。
 - 2-2 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發 toxic epidermal necrolysis、Stevens-Johnson syndrome。
 - 2-3 視力惡化。
 - 2-4 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。
 - 2-5 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。
 - 2-6 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。

2-7 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。但相較於年輕人，老人發生不良反應的風險較高。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、生化、視力、聽力檢查，及時有效地處理不良反應，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，再嘗試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。

雖然在潛伏結核感染治療的研究中發現，isoniazid (INH) 產生肝毒性的風險比 rifampin (RMP) 高，但在同時併用多種抗結核藥物的情況下，目前並無足夠的證據確認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：由於臺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(參考圖 5-1)：

- (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(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，可以停止針劑。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、或 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 10-15mg 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。由於臺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 (15-20mg/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種類不足的問題。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，依照 INH→RMP→EMB→PZA 的順序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，其次為 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。此外，應視臨床狀況及可行性，儘可能確認 PZA 藥物敏感性。

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. **腎功能惡化**：結核病治療過程中發生腎功能惡化，可能的原因包括：1. 高尿酸造成 crystal uropathy；2. RMP 導致 interstitial nephritis；或者 3. 其他身體狀況改變導致急性腎損傷。因此一旦發現腎功能惡化，除了停止抗結核藥物治療以外，也應該安排進一步檢查或照會腎臟科醫師鑑別診斷。之後待腎功能恢復或穩定後，再逐一上藥。
8. **發燒及倦怠**：第一線藥物中的 INH 和 RMP，都可能產生 drug fever 或類流感症狀，尤其是 RMP。一般會自行恢復或給予退燒藥，不需特別處理。
9. **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，不良反應發生後，若因為試藥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的可能；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. **逐步上藥之前，應盡可能考慮以抗藥性快速分子檢測輔助臨床用藥選擇的必要性與可行性，例如 PZA、FQ、針劑。**
3. 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 (acquired resistance)。

4. 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。
5. 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)，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。
6. 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。惟判讀藥敏結果時，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。
7. 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。
8. 根據目前的共識，當結核分枝桿菌對於 RMP 抗藥時，治療處方建議使用多重抗藥性結核病(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。
9. 替代藥物的選擇，可以根據以下的順序：
 - 9-1 FQ：levofloxacin 或 moxifloxacin 兩者擇一。
 - 9-2 針劑：SM、KM、amikacin、或 capreomycin 四者擇一，一般前兩者較常使用。根據國內 2020 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 5%及 6%。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，惟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。
 - 9-3 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。

5.3.3 療程的建議：rifampin 和 rifabutin 為主要藥物的處方，一般療程為 6-9 個月。rifampin 和 rifabutin 無法全程使用的處方，療程通常較長。

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. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379: 440-53.
4. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
5. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-71.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yildiz ÖA, Önen ZP, Erkeköl FÖ, Baççioğlu A, Acican T. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100: 1834-42.
10. 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.
11. Chang CH, Chen YF, Wu VC, et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infect Dis* 2014;14:23.
12. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1472-7.
13. 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.
14. 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.
 15. Lacroix C, Guyonnaud C, Chaou M, Duwos H, Lafont O. Interaction between allopurinol and pyrazinamide. *Eur Respir J* 1988; 1:807-11.
 16. 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.
 17. 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。

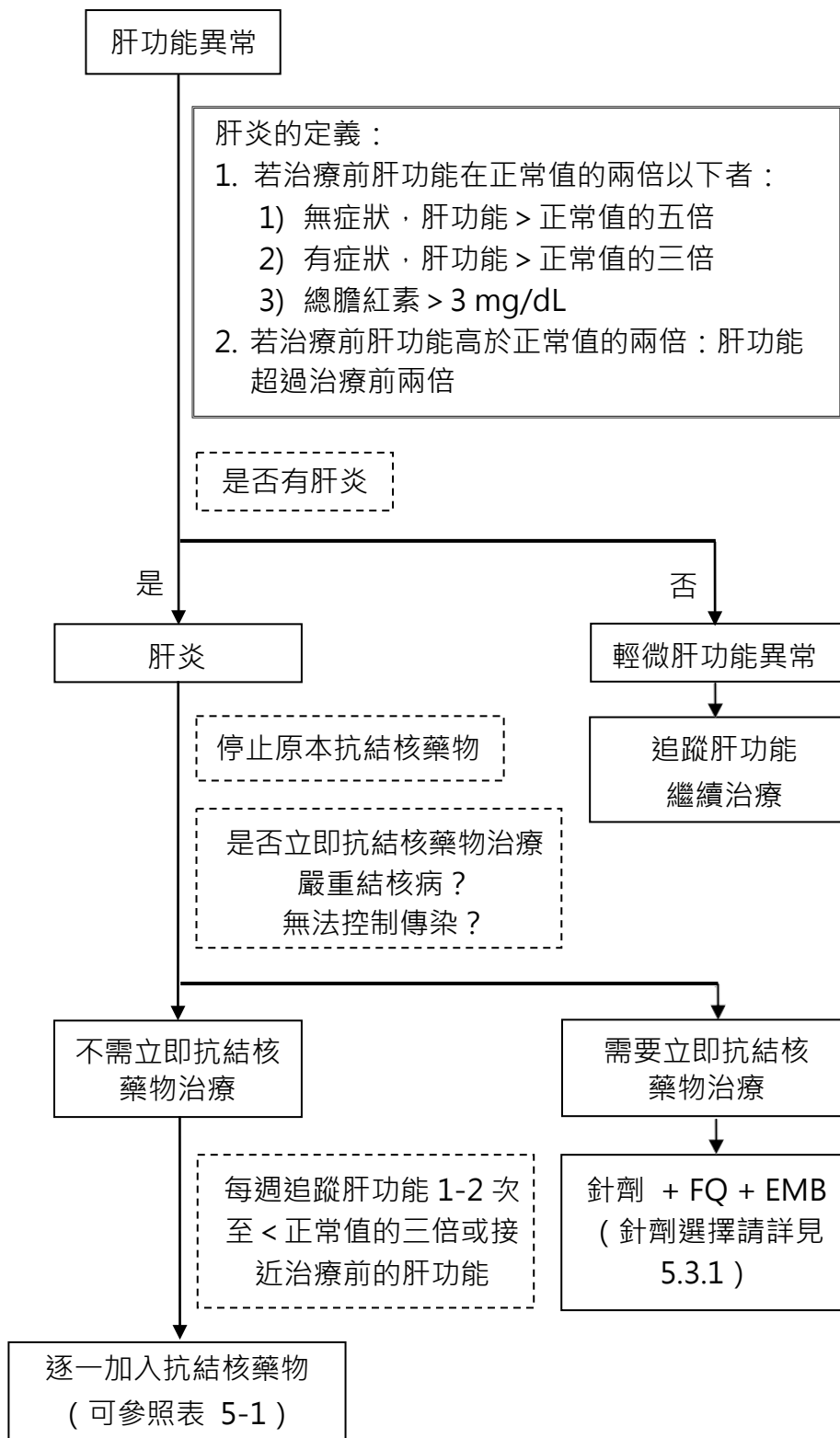


圖 5-1 抗結核藥物肝毒性處置流程

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	6EZKQT / 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。無論如何，應盡可能以抗藥性快速分子檢測輔助臨床用藥選擇。
- 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(含公費藥物申請)

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，幾乎能治癒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)一線藥：isoniazid (INH)、rifampicin (RMP)、ethambutol (EMB)、pyrazinamide (PZA)；(2)第二線藥：**Streptomycin (SM)**、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 4 μ g/mL，血中最低抑菌濃度(MIC)約 0.02-0.05 μ g/mL(broth media)，0.1-0.2 μ g/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 抗藥性主要與結核分枝桿菌的 *katG*, *inhA* 基因突變有關，出現突變種(mutant) 機率約 3.5 $\times 10^{-6}$ 。
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 潛伏結核感染治療劑量：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(定義請參閱 1-1)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 apotryptophanase，高劑量使用可能引起 pyridoxine 缺乏，故孕婦或合併糖尿病、尿毒症、癲癇、酗酒或營養不良之病人最好同時投予 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)

6-1 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。

6-2 INH 與 Para-aminosalicylate (PAS)併用有協同效應(synergistic effect)，合併使用會增加 INH 血中濃度，減緩 INH 乙醯化(acetylation)時間，對快速乙醯化病人(Rapid acetylator)可增強 INH 的作用，MIC50 在 INH 降低 16 倍，PAS 降低 8 倍，此現象在 XDR-TB、MDR-TB、及 non MDR-TB 皆可發現。合併 INH/PAS(pasiniazid)可用於治療低濃度 INH 抗藥結核病人。

6-3 INH 宜避免與食物併用，或服用後 2 小時才投予抗酸劑(antacids)。

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五章。
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 與抗反轉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) 則與病人的免疫反應有關，與 RMP 之交互作用無關聯性。

6-6 宜避免與食物併服

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) 25-30µg/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 20µg/mL(7H10 agar media)，但在液態培養基約 50 µg/mL (pH 5.5)-400µg/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。痛風病人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：糖尿病人須監測血糖值。

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 50mg/Kg，血中最高濃度 10µg/mL，服用 25mg/Kg，血中最高濃度 5µg/mL，可達 2-4 小時，血中最低抑菌濃度(MIC)約 0.5-2.0µg/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 視神經病變 (Optic neuropathy)：EMB 最常見的副作用，腎衰竭的病人較易發生，與劑量有關。症狀包括視力模糊、視野缺損及色彩辨識異常，可能先發生於一側，但大多發生於雙側。一旦發現視力減退，若立即停藥，有機會恢復視力，但若未及時停藥，則可能發生不可逆損傷，甚至繼續發生視神經萎縮或導致障礙。使用 EMB 除注意劑量外，必須定期為病人檢查視力，用簡易的辨色及視力評量表評估，並預囑病人一旦發現視力有任何改變，須立即告知其主治醫師，必要時轉介眼科評估。臺灣男性有 5-8%有色弱情形，不易由辨色力來評估病變影響程度，可能需要眼科醫師的會診。同時請臨床醫師鼓勵病人加入都治計畫，關懷員亦會協助病人，每週進行視力評估並記錄在個案管理系統中，一旦有視力上的變化，公衛護理人員及醫院個管師，亦將協助安排回診評估。大部分的病人，使用 EMB 發生相關的視神經病變，雖然難以預測，但與使用藥物的劑量和時間有關，通常都發生於使用 EMB 超過 4-5 個月以上。值得注意的是，在臺灣每萬人中約有一人，天生帶著 LHON (Leber hereditary optic neuropathy)或 DOA (Dominant optic atrophy) 的罕見基因遺傳，這類病人會因為使用 EMB，誘發視力缺損的時間特別快速 (可能在 2 個月內發生)。如依照本指引使用正確藥物劑量，且有定期評估視力並且記錄在病歷中，卻仍然發生嚴重不良反應且持續無法改善造成殘障，可申請藥害救濟。經分析 107-109 年間，臺灣的結核病追蹤管理系統中，依照本指引建議使用 15-20mg/kg，病人仍發生視覺障礙比率皆小於 1% (輕度、中度、重度分別為 0.07%、0.09%、0.12%)，非屬藥害救濟中「常見可預期」的藥物不良反應。

- 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 不宜與制酸劑(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。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} 。
2. 治療劑量：
 - 2-1 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，請轉至抗藥性結核病醫療照護體系團隊醫院，由結核病專家依個別需要調整使用劑量。
 - 2-2 大於 60 歲以上之老人、或體重小於 50kg 者，可考慮給予每日依體重 10mg/kg 或每日劑量 500-750 mg。
 - 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、重症肌無力病人為禁忌症。
 - 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 (12-18) 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)、暈眩、聽力或平衡障礙可能發生。
 - 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病人，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，除非不得已，累積劑量最好不超過 120 gm。
4. 罕見不良反應：
 - 4-1 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) 病人要特別小心。

- 4-2 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。
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。

6.1.6 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，Rifabutin 不太受食物影響，但高脂肪食物可能會降低 RFB 腸道吸收，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 感染者，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，在臺灣約 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%，臺灣資料)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：

- 5-1 較 RMP 少，但仍需謹慎小心監測。
- 5-2 不太受食物影響，但高脂肪食物可能會降低 RFB 腸道吸收。

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 µg/mL (LFX 1000 mg)、6.1 µg/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。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<30mL/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)
 - 5-5 主動脈剝離 (Aortic dissection)
 - 5-6 主動脈瘤 (Aortic aneurysm)

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、重症肌無力病人為禁忌症。
 - 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病人，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 暫時性顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis)。
 - 4-3 噁心、嘔吐、貧血、白血球減少、血小板減少、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 腎臟病人無須調整劑量。
 - 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 vitamin 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，糖尿病人者須監測血糖
 - 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，腦膜炎病人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 (myxedema)。

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。

5-4 PAS 與 INH 具有協同效應 (synergistic effect)，合併使用會增加 INH 血中濃度，減緩 INH 乙醯化 (acetylation) 時間，對快速乙醯化病人 (Rapid acetylator) 可增強 INH 的作用，MIC50 在 INH 降低 16 倍，PAS 降低 8 倍，此現象在 XDR-TB、MDR-TB、及 non MDR-TB 皆可發現。合併 INH/PAS (pasiniazid) 可用於治療低濃度 INH 抗藥結核病人。

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 500mg/day，或調整每日劑量為 250 mg/day。
- 2-6 治療期間必須補充 Vitamin 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)，精神病及癲癇病人忌用。
 - 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。

6.2.6 Linezolid (LZD)

1. 藥理作用：新一類人工合成的抗生素，屬於 oxazolidinone 類，會與細菌 50S 核糖小體(subunit)上的 23S 核糖 RNA 結合和阻止功能性的 70S 起始複合體的形成，抑制細菌蛋白質的合成。它的臨床用途主要適用於治療嗜氧性之結核分枝桿菌與革蘭氏陽性菌所造成的感染。
2. 治療劑量：600mg/天，靜脈注射，口服（含脂肪食物會影響吸收）。（請參閱第 12 章 12.7）
3. 不良反應：腹瀉、頭痛、噁心、嘔吐、失眠、便秘、皮疹、頭昏、發燒、貧血、白血球偏低、血小板減少、周邊神經病變、視神經病變、肝功能異常、橫紋肌溶解症。
4. 罕見不良反應：念珠菌病、高血壓、消化不良、局部腹痛、搔癢和舌頭變色。
5. 藥物交互作用：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)、三環抗鬱劑(tricyclic antidepressants)等，可能會導致嚴重中樞神經系統反應，避免併用。

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

臨床上若發現病人的藥物療效不佳或發生副作用時，也要審慎考慮是否為病人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(但高脂肪食物降低腸道吸收)及 fluoroquinolone 則不受食物影響。二線藥與食物的交互作用的相關資料不多，建議最好在空腹服用為宜。若無法適應，再考慮與輕食一起服用。

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.
16. Zhang T, Jiang G, Wen S, et al. Infection and Drug Resistance Para-aminosalicylic acid increases the susceptibility to isoniazid in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* 2019;12 825–829
17. Lin MY, Lin SJ, Chan LC, Lu YC. Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 806-818.
18. Lia G, Zhanga J, Jianga Y, Zhaoa LL, et. al. Cross-resistance of isoniazid, para-aminosalicylic acid and pasiniazid against isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 20 (2020) 275–281.
19. Narang PK, Lewis RC, Bianchine JR. Rifabutin absorption in humans: relative bioavailability and food effect. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 335-341.
20. Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN et al: A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in parkinson's disease. *Move Disorder* 1995; 10(5):664-667 .
21. Otsuka Novel Products GmbH (per EMA), Munchen, Germany, May, 2014.) .
22. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1508-1518.
23. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, AlffenaarJWC, et.al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2012 40: 1430-1442.
24. Mehta J, Gandhi IS, Sane SB, Wamburkar MN. Effect of clofazimine and dapsona on rifampicin (Lositril) pharmacokinetics in multibacillary and paucibacillary leprosy cases. *Indian J Lepr.* 1985;57(2):297-310.
25. Venkatesan K. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:47-65.

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(含)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	

* 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(含)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"> 成人依體重每增加10kg，加服1 錠，每日最多5錠。 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"> 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。 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"> 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。 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
streptomycin (SM)*	肌肉/ 靜脈注射	15(15-20) Max:1000 mg	750 mg (<50Kg) 1000 mg (≥50kg)	耳毒性、腎毒性、 暈眩或聽力障礙
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 **MDR-TB** 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
	para-aminosalicylic acid (PAS)	有協同效應 (synergistic effect) · 增加 INH、PAS 血中濃度。	注意 INH 與 PAS 血中濃度，避免副作用的發生。
	Clofazimine	增加 Clofazimine 血中濃度	注意病人有無不良反應產生，必要時調整劑量
	Levodopa	降低 Levodopa 血中濃度	必要時調整 Levodopa 劑量
	口服抗凝血劑(如: warfarin)	抗凝血作用可能增強	注意病人有無不良反應產生，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)	餐前一小時或餐後二小時給藥
	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。	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		
	Calcium channel blockers (Nifedipine · Amlodipine · Verapamil)	監測血中濃度，提高劑量或改用其他藥物。	
	cyclosporin		
	Digitoxin · digoxin	監測血中濃度，必要時調整 digitoxin、digoxin 劑量	

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
	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。
	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 (50µg)
	anticonvulsants(如： phenytoin)	提高併用藥物之肝臟清除率，降低併用藥品之血中濃度。	監測 phenytoin 血中濃度必要時調整其劑量。
	quinidine theophylline 口服抗凝血劑 (如:warfarin)		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
ethambutol(EMB)	制酸劑(antacids)	制酸劑會降低 EMB 血中 C(max)，但不影響 AUC。	EMB 不可與制酸劑 (antacids)一起使用。
	Delamanid	增加 EMB 濃度	監測 EMB 副作用，必要時調整劑量。
quinolones	theophylline	增加併用藥物之血中濃度	注意病人有無毒性反應產生，必要時調整 theophylline 劑量。
	antacid sulcralfate iron preparation		quinolone 至少應與 antacid 或 sulcralfate 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，或改用其他藥物。
	CS	可能增加神經毒性	密切注意

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
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，或改用其他藥物。
	digoxin	可能減少 digoxin 吸收率	監測 digoxin 血中濃度，必要時增加 digoxin 劑量
kanamycin (KM)/amikacin (AMK)	loop diuretics 利尿劑	增加其耳毒性	密切注意， 補充水分 ，必要時調整劑量，或改用其他藥物
	non-depolarizing muscle relaxants	可能造成呼吸抑制。	需謹慎小心
	amphotericinB、foscarnet、cidofovir	增加其腎毒性	需密切監測腎功能
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，或改用其他藥物。
	類傷風苗(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，或改用其他藥物。
	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，補充維他命 B6，必要時調整劑量
clofazimine (CFZ)	RMP	會影響 RMP 的吸收，降低血中濃度。	密切注意，必要時調整劑量
	INH	會增加兩者在血中及尿液中的濃度。	

抗結核藥物	併用藥物種類	交互作用結果	處理方法
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(IPM)	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 疾病管制署抗結核公費藥申請須知

一、可提供一般/TMTC團隊醫院申請的藥物 (*為專案進口藥品，不適用藥害救濟法，應先請個案簽署使用同意書。)							
(一) Levofloxacin 750/500/100mg、moxifloxacin 400mg、Streptomycin 1gm、cycloserine 250mg、amikacin 500mg、kanamycin 1gm*、prothionamide 250mg* (備註1)							
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	疾病管制署 各區管中心		
1. 抗藥性結核病個案 2. 一線藥治療效果不良或副作用等非抗藥性結核病個案 3. 其他	TMTC團隊醫院	√		√		√ (DOTS-plus)	1. prothionamide 250mg一般醫院限18歲以下兒童結核病申請使用。 2. 無論是否納入TMTC計畫之MDR/RR-TB等抗藥個案，務必執行DOTS-plus，其餘一般結核病個案使用本公費藥者，皆需加入都治計畫。
			√	√		√ (備註2)	
	一般醫院				√	√ (備註2)	
BCG 不良反應者	一般/TMTC團隊醫院	不需納入			√	不需執行	應每月回診，最多每次開立1個月藥量，以維護用藥安全。
(二) RHZ 75/50/150mg/tab*、RH 75/50mg/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
1. 體重未滿 25kg 之 1. 兒童結核病個案 2. BCG不良反應者 2. 無法整粒吞服藥物之結核病個案	一般/TMTC團隊醫院	不需納入		疾病管制署 各區管中心		√ (備註1、2)	1. 結核病個案使用本公費藥者皆需加入都治計畫。 2. BCG不良反應使用本藥物者，應每月回診，最多每次開立1個月藥量，以維護用藥安全。

二、限TMTc團隊醫院申請的藥物 (*為專案進口藥品，不適用藥害救濟法，應先請個案簽署使用同意書。)

(一) PAS 4g*、terizidone 250mg*、clofazimine 100mg*、bedaquiline 100mg(備註1)

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. 抗藥性結核病個案 2. 一線藥治療效果不良或副作用等非抗藥性結核病個案 3. 其他	TMTc 團隊醫院	V		TMTc團隊	V (DOTS-plus)	1. bedaquiline 100mg·限納入TMTc計畫之個案申請。 2. 無論是否納入TMTc計畫之MDR/RR-TB等抗藥個案，務必執行DOTS-plus，其餘一般結核病個案使用本公費藥者，皆需加入都治計畫。
			V		V (備註2)	

(二) Bedaquiline 20mg、delamanid 50mg*、pretomanid 200mg*、BPAL處方

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. MDR-TB、RR-TB、preXDR-TB、XDR-TB 2. 其他(如嚴重副作用等)	TMTc 團隊醫院	V		疾病管制署 慢性傳染病組	V (DOTS-plus)	1. 本項公費藥，限納入TMTc計畫之個案申請。 2. 申請方式：醫院事先填具疾病管制署抗結核公費藥申請單，以書面申請(免備文)。

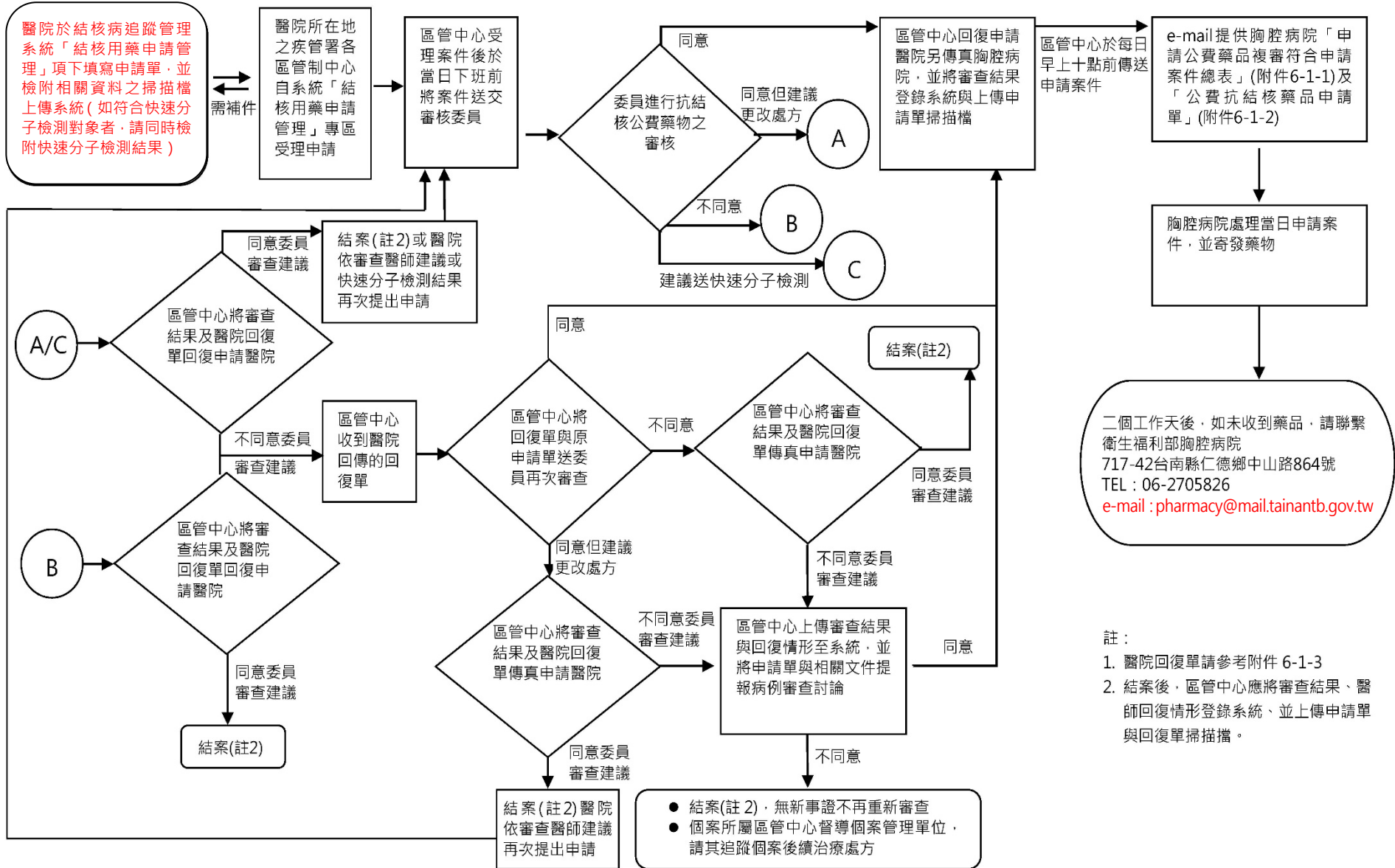
三、TMTC 團隊醫院自購藥品						
Linezolid 600mg、meropenem 1000mg						
申請原因	診治醫院	個案是否納入 TMTC 計畫		受理申請單位	都治種類	備註
		是	否			
1. 抗藥性結核病個案 2. 其他(如：嚴重副作用)	TMTC 團隊醫院	V		TMTC 團隊	V (DOTS-plus)	1. 本項公費藥，限納入 TMTC 計畫之個案申請。 2. 申請方式：依團隊處方審查機制通過後使用，於每年年底正式函文請款(如附件6-3經費申請表)。

補充說明：

1. Fluoroquinolone、clofazimine、bedaquiline 及使用 BPaL 處方組合，用藥期間可能發生 QTc 間期延長、心律不整等嚴重不良反應，針對持續使用前揭藥品之個案，請 TMTC 團隊至少每個月追蹤一次心電圖直到停藥為止。
2. Aminoglycoside 類藥物可能造成耳毒性，用藥期間若未進行聽力評估，容易低估聽力損傷情形，甚至可能造成永久性聽力損傷。若個案持續使用該藥物，請至少每個月追蹤一次聽力檢查直到停藥為止。
3. 為保障抗藥性結核病個案用藥之有效性及安全性，TMTC 團隊應掌握結核病個案之抗結核藥物血中濃度，目前檢測藥品有 kanamycin、levofloxacin、moxifloxacin、cycloserine、linezolid 等品項。
4. 為落實藥物安全主動監測，請務必依用藥種類量測用藥前基礎值及定期執行用藥期間之血液生化檢驗、每月心電圖或聽力檢查等，以及抗結核藥物血中濃度檢測，並將資料登打至結核病追蹤管理系統，如未執行者，依契約書規定每案補助經費核減 1 萬元或不予專案補助經費。

附件 6-1

衛生福利部疾病管制署申請公費抗結核藥物流程

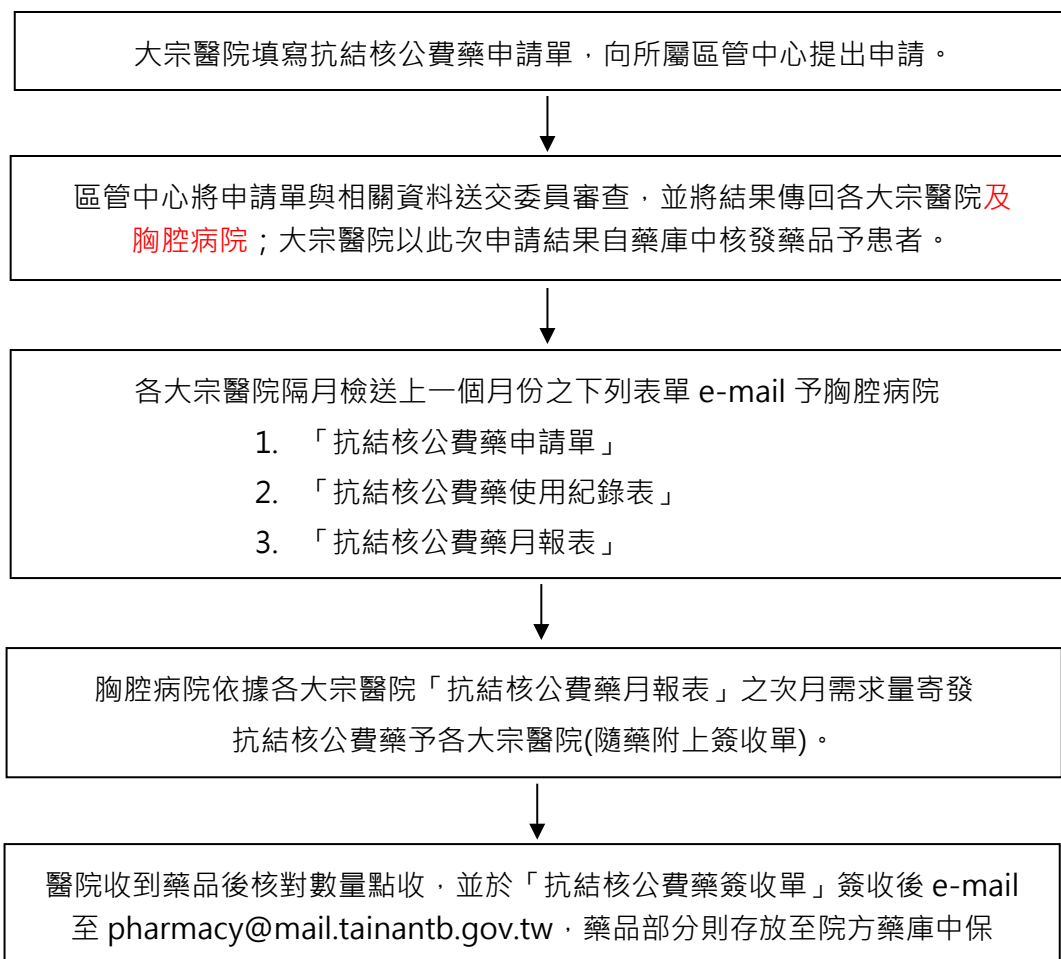


備註：

- 一、申請時，請依下列順序擺放：公費藥申請單→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，受理區管中心須將申請審核結果副知個案所屬區管中心。
- 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、疾病管制署抗結核公費藥僅供應 TMTC 團隊醫院及加入都治計畫之結核病病人使用。
- 七、各區管制中心聯繫窗口名單如下：

各區管制中心	姓名	電話	傳真	電子郵件
臺北區管制中心	郭雯芳	(02)85905000#2028	(02)2550-6137	wenfang@cdc.gov.tw
北區管制中心	侯玉婷	(03)3982789#206	(03)3982913	tin@cdc.gov.tw
中區管制中心	陳雅貞	(04)24739940#224	(04)24753683	chen@cdc.gov.tw
南區管制中心	鄭宜珮	(06)2696211#308	(06)2906714	sammi4869@cdc.gov.tw
高屏區管制中心	羅愈婷	(07)5570025#517	(07)5571472	yuting@cdc.gov.tw
東區管制中心	陳子琦	(03)8223106#213	(03)8224732	wendy80215@cdc.gov.tw

大宗醫院申請抗結核公費藥流程



注意事項：

- 一、附加檔案有 5 種報表須提供予胸腔病院
由各區管制中心填列或檢附：
 1. 「附件 6-1-1 申請公費藥複審符合申請案件總表」
 2. 「附件 6-1-2 抗結核公費藥申請單」
 由大宗醫院填列：
 1. 「附件 6-1-2 抗結核公費藥申請單」
 2. 「附件 6-2-1 抗結核公費藥使用紀錄表」
 3. 「附件 6-2-2 抗結核公費藥月報表」
 4. 「附件 6-2-3 抗結核公費藥簽收單」(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、申請公費藥理由，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 e-mail，以利作業順暢。

附件 6-1-1 _____區管制中心申請公費藥品複審符合申請案件總表

編號	個案姓名	申請醫院	收件住址	收件人	收件人聯絡電話	備註
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

一、備註：符合申請案件如附件之公費藥品申請單

二、區管中心承辦人：

三、聯絡電話：

傳真日期：

寄送日期：

(胸腔病院寫)

附件6-1-2 衛生福利部疾病管制署抗結核公費用藥申請單 **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： 開始使用公費藥日期： (加入DOTS 有無)
 個案姓名： 出生年月日： 身分證字號：
 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 250mg	錠				
Levofloxacin 750mg/500mg/100mg (請圈選)	錠				
Moxifloxacin 400mg	錠				
Cycloserine 250mg	膠囊				
Kanamycin 1gm (KM)	瓶				
Streptomycin 1gm (SM)	瓶				
Amikacin 500mg	瓶				
RHZ 75/50/150 mg (愛兒肺平-3)	錠				
RH 75/50 mg (兒立服-2)	錠				

申請公費藥理由：

- 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
復發、失落個案
預期治療效果不佳
藥物交互作用
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，BCG不良反應使用本藥物者，雖非疾管署列管個案，仍應每月回診，每次最多給1個月藥量，以維護用藥安全。

1. 本次申請公費藥為

- 初次申請公費藥 (以 30 天為上限)
再次申請公費藥 (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，但建議修改藥物種類、劑量或治療時間如下：
不同意給藥，詳細說明：

_____區管制中心傳真：

聯絡電話：

公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
Prothionamide 250mg	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
Streptomycin 1gm(im)	15-20 mg/kg (1 gm)				10瓶/盒
Kanamycin 1gm(im)	15-20 mg/kg (1 gm)				10瓶/盒
Cycloserine 250mg	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

註：本公費藥僅供應 TMTTC 團隊醫院或加入都治計畫病人使用。

兒童複方可溶錠 RHZ 及 RH 建議劑量及用法

藥品	劑量				
	4-7 kg	8-11 kg	12-15 kg	16-24 kg	25+ kg
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：

- 部分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(法定代理人)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	日期(天)	藥物	劑量	肝功能檢測a
0	-	-	0	-	-	+
1	INH	50mg/day	1	INH	100mg/day	
2	INH	100mg/day	2	INH	200mg/day	
3	INH	full dose	3~5	INH	full dose	+
4	+RMP	150mg/day	6	+RMP	150mg/day	
5	+RMP	300mg/day	7	+RMP	300mg/day	
6	+RMP	full dose	8~10	+RMP	full dose	+
7	+EMB	200mg/day	11	+PZA	250mg/day	
8	+EMB	400mg/day	12	+PZA	500mg/day	
9	+EMB	full dose	13	+PZA	full dose	+
10	+PZA	250mg/day	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。			
11	+PZA	500mg/day	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。			
12	+PZA	full dose				

病 歷 摘 要 (範本)

一、基本資料

個案姓名： _____ 總編號： _____
 通報院所： _____ 通報日期： _____
 診斷醫師： _____

二、疾病史

糖尿病 心臟病 HIV 陽性 肝功能異常 _____ 腎功能異常 _____
塵肺症 其 他 _____

三、結核病用藥史(一線藥)

四、二線抗結核藥品使用情形

(一) 二線抗結核藥品使用原因及日期

藥物副作用 ⇨ 診斷日期 _____ ⇨ 開始使用二線藥日期 _____
多重抗藥性 ⇨ 診斷日期 _____ ⇨ 開始使用二線藥日期 _____

(二) 二線抗結核藥品使用種類、劑量及次數

藥 物	日 期	劑 量	次 數
Prothionamide		250mg	
Levofloxacin		100mg	
Levofloxacin		500mg	
Levofloxacin		750mg	
Moxifloxacin		400mg	
Cycloserine		250mg	

藥 物	日 期	劑 量	次 數
Kanamycin		1gm	
Streptomycin		1gm	
Amikacin		500mg	

五、藥物敏感試驗

日 期					
檢驗單位					
藥物敏感試驗	INH : S/R				
	EMB : S/R				
	RMP : S/R				
	PZA : S/R				
	SM : S/R				

六、痰塗片檢查結果(至少每三個月檢查一次)

檢查日期					
痰塗片檢查	陰性/陽性	陰性/陽性	陰性/陽性	陰性/陽性	陰性/陽性

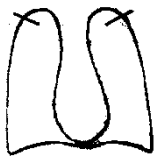
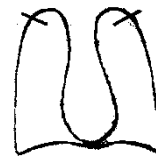
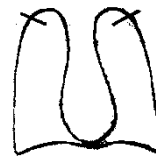
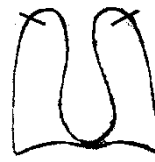
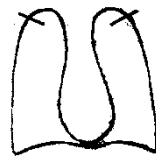
七、痰培養追蹤檢查結果(至少每三個月檢查一次)

檢查日期					
痰培養檢查	陰性/陽性	陰性/陽性	陰性/陽性	陰性/陽性	陰性/陽性

八、生化檢查結果 (至少每三個月檢查一次)

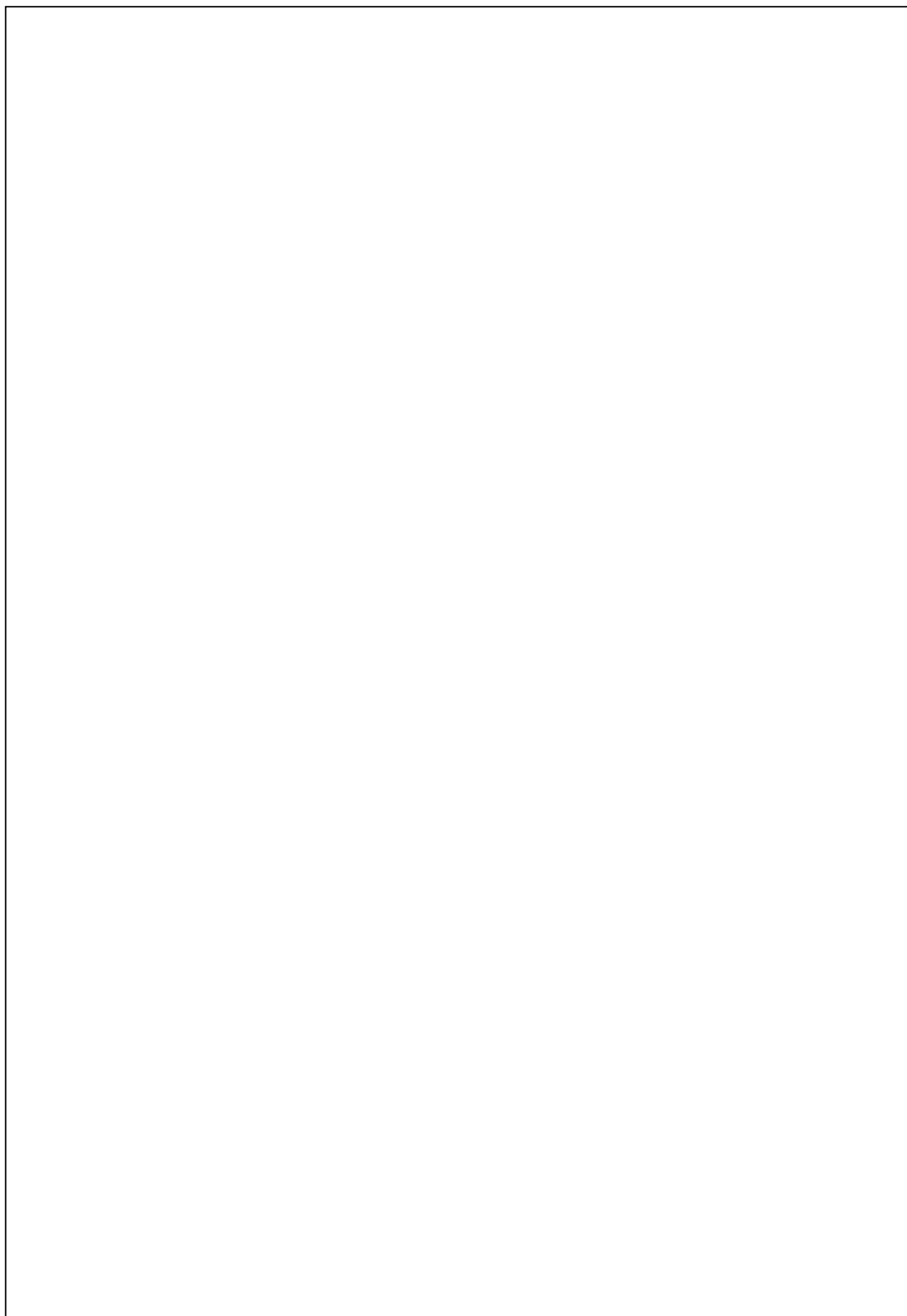
檢查日期					
AST					
ALT					
BUN					
Creatinine					
Uric acid					

九、CXR的治療結果 (至少每三個月檢查一次)

日期:				
				

十、病程摘要

十一、歴次CXR



十二、結核病個案治療紀錄卡

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																				
CS 250mg																				
LEVO _____mg/MOXI 400mg																				
KM 1gm/SM 1gm/AM500mg																				
日期																				
體重																				
X光																				
塗片																				
培養																				
ID/DST																				
日期																				
V/A																				
AC sugar																				
PC sugar																				
AST																				
ALT																				
T-bil																				
BUN																				
Cr																				
UA																				
WBC (×10 ³)																				
RBC (×10 ⁶)																				
Hb																				
Plat (×10 ³)																				
備註：																				

附件 6-1-3

抗結核公費藥診療醫師回復單

個案姓名：_____ 身分證號：_____ 申請醫院：_____

於____年____月____日經結核病診療諮詢小組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，並填寫貴院之回復意見，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，詳如附件。
4. 建議送分子快篩。

聯絡人：_____ 電話：_____

原診療醫師回復意見：

- 同意上開諮詢委員意見，並據以診治病人。
- 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：_____

附件 6-2-1

醫院 _____ 年 _____ 月份抗結核公費藥使用紀錄表

月日	次	有無 健保	申請 醫院	姓名	身分 證號	TBN 250mg	LEVO 100mg	LEVO 500mg	LEVO 750mg	MOXI 400mg	CS 250mg	KM 1gm	SM 1gm	AMK 500mg	Water 10ml	RHZ 75/50/ 150mg	RH 75/50 mg	分區 管制 中心	診斷 (MDR:1 副作用:2 其他:3)	
共 _____ 名個案				總計																

附件 6-2-2

醫院 年 月抗結核公費藥月報表

藥品	上月結存量	本月申請量	本月消耗量	本月結存量	次月需求量
Prothionamide(TBN) 250mg					
Levofloxacin(LEVO) 100mg					
Levofloxacin(LEVO) 500mg					
Levofloxacin(LEVO) 750mg					
Moxifloxacin(MOXI) 400mg					
Cycloserine(CS) 250mg					
Kanamycin(KM) 1gm					
StrePTOmycim(SM) 1gm					
Amikacin(AM) 500mg					
Water for Inj 10ml 注射用水					
RHZ 75/50/150mg					
RH 75/50mg					

填表人：

電話：

主管：

收件住址：

收件人：

收件人聯絡電話：

附件 6-2-3

衛生福利部疾病管制署申請公費抗結核藥品簽收單

醫院名稱：

日期：

藥 名	申請數量	核發數量	批 號
Prothionamide(TBN) 250mg			
Levofloxacin(LEVO) 100mg			
Levofloxacin(LEVO) 500mg			
Levofloxacin(LEVO) 750mg			
Moxifloxacin(MOXI) 400mg			
Cycloserine(CS) 250mg			
Kanamycin(KM) 1gm			
Streptomycin(SM) 1gm			
Amikacin(AM) 500mg			
Water for Inj 10ml 注射用水			
RHZ 75/50/150mg			
RH 75/50mg			

簽收人員：

簽收日期：

備註：收到藥品，請將此表簽收後，e-mail 至 pharmacy@mail.tainantb.gov.tw，俾利核銷。

特殊抗結核藥品專案補助經費申請表

藥品名稱	姓名	身分證字號	單顆劑量	每日使用劑量	使用時間			醫院採購單價	申請金額	是否進行例行檢查並於 TB 系統登打		備註
					起日	迄日	總日數			血液生化	藥物血中濃度	
Linezolid (範例)	楊 OO	N12345678	600mg	600mg	111/1/1	111/6/30	180	550	99,000	是	是	

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(臺灣 1997 年的文獻報告，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，也可以施行結核分枝桿菌核酸增幅 (NAA) 檢驗 (核酸檢測)。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 2012 年起之 5 歲以下肺外結核個案，應將培養陽性之菌株或病理檢體送疾病管制署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，例如肺上葉浸潤性病變，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，也可以用肋膜積液做核酸檢測。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，也可以施行核酸檢測。大部份(40%~75%)生殖泌尿道結核病人的胸部 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，骨頭周邊紡錘形冷膿瘍 (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，做耐酸性染色和結核分枝桿菌培養，也可以施行核酸檢測。

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，偶而可以看到周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，做耐酸性染色和結核分枝桿菌培養才能證實，也可以用脊髓液做核酸檢測。

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，肛門裂或肛門周邊膿瘍的形式出現。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 (2016 年版) 建議結核性腦膜炎採用 9 到 12 個月的治療，其餘的肺外結核可採用 6 到 9 個月的治療。治療的藥物採用 INH、RMP、PZA 和 EMB 2 個月，然後改成 INH、RMP，4 到 10 個月。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 (2011 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 (2017 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 12–18 個月的治療，骨結核 9–12 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。

英國胸腔學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)。在 1987 年發表的論文，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。53 位併用類固醇的案例中，只有 2 位 (4%) 死亡，61 位未使用類固醇的案例，卻有 7 位 (11%) 死亡。前者只有 21% 需要施行心包膜切除術 (pericardiectomy)，後者有 30% 須要施行心包膜切除術。但是 2014 年的論文收集了 1,400 位結核性心包膜炎的案例，顯示兩者並無統計學上的差異；但是此系列的案例有三分之二合併愛滋病。愛滋感染者使用類固醇，反而會增加罹患惡性腫瘤的機率。

然而，Cochrane 資料庫在 2017 年的論文中，收集 1,959 位案例，結論是：沒有合併愛滋病的結核性心包膜炎病人，使用類固醇可以降低死亡率。愛滋病控制良好的結核性心包膜炎病人也應當使用類固醇。因此表 7-1 的建議改為「部份建議使用類固醇」。

到目前為止，尚無大規模的對照研究證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 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。

7.10 核酸檢測 (NAA) 在肺外結核的應用

使用肋膜積液做核酸檢測 (如 Xpert) 在 Cochrane 的資料庫分析顯示，敏感性

只有 50.9%，但是特異性高達 99.2%；使用腦脊髓液做核酸檢測的敏感性只有 71.1%，但是特異性亦高達 98%；在 2020 年的一篇論文中，使用 Xpert 和 Xpert Ultra 的敏感性只有 47.2%，但是特異性高達 100%。因此不反對使用核酸檢測，核酸檢測的高特異性可以提早確定診斷、迅速治療。但是核酸檢測呈陰性時，無法排除結核病的診斷。

參考文獻

1. Yu MC, Suo J, Bai KJ, et al. 臺灣地區的肺外結核. *胸腔醫學*. 1997; 99–104.
2. *Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011.
3. WHO. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. (2017 update) (WHO/HTM/TB/2017.05)
4. Official American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: e147–e195.
5. Official American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America / Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 111–115.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1121–1130.
10. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD000526.
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: 1256–1259.
13. Nene A, Bhojraj S. Results of nonsurgical treatment of thoracic spinal tuberculosis in adults. *Spine J*. 2005; 5: 79–84.
14. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert ® MTB/RMP assay for

- extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 27;8(8):CD012768.
15. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, et al. Xpert MTB/RMP Ultra versus Xpert MTB/RMP for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 299–307.

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	9-12	
中樞神經系統結核	12-18	強烈建議
腹部結核	6-9*	
結核性心包膜炎	6-9*	部分建議

* 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 兒童結核病之診療

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. 學齡前兒童若未曾接種卡介苗，可直接補接種一劑卡介苗。
4. 國小一年級學童：入學時應檢查卡介苗接種紀錄。
 - 4-1 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。
 - 4-2 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 4 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。**少部分嬰幼兒在接種 4 個月後，接種部位腫脹及膿瘍直徑大於 2 公分**，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**縮小或排膿**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 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人，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人，可用 isoniazid 與 rifampicin 治療 9-12 個月。若治療 4-6 個月反應不佳，可考慮申請其他公費藥物進行治療(請參考指引第六章)，須注意卡介苗菌株對 pyrazinamide 有抗藥性。

4-5 疑似卡介苗骨髓炎建議以切片取得檢體確定診斷，**宜避免**大規模移除病灶造成**後遺症**，尤其脊椎病灶。

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 4 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 結核菌素皮膚測驗 (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，臺灣採用 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人 (包括類固醇治療劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月)、或未曾接種卡介苗。
 - (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感受性試驗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 ≥ 2 歲者。
4. 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：
 - 4-1 嚴重結核感染，尤其腦膜炎與散播性感染。
 - 4-2 本人已有或最近罹患肝臟膽道疾病。
 - 4-3 懷孕或生產後 6 週內。
 - 4-4 有肝毒性臨床表徵。
 - 4-5 同時合併使用其他肝毒性藥物 (尤其抗痙攣藥物) 。
5. 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。
 - 5-1 建議使用：腦膜炎。
 - 5-2 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。
 - 5-3 建議劑量：1-2 mg/kg/day prednisolone 或藥效相當之類固醇，使用 6-8 週。
6. 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。
 - 6-1 建議使用：腦膜炎。
 - 6-2 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。
 - 6-3 建議劑量：1-2 mg/kg/day prednisolone 或藥效相當之類固醇，使用 6-8 週。

8.5 兒童與具傳染性結核病人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測驗，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，應先進行接觸者檢查及潛伏結核感染評估，請參見表 8-4。

8.6 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病人，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 日臺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).
11. Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, Jatou K. The rapid molecular test Xpert MTB/RMP ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(11):1370-1376. Epub 2019 Mar 28.
12. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers AM, Draper H, Goussard P, Schaaf HS, Friedrich SO, Whitelaw A, Warren R, Gie RP, Hesselning AC. Xpert

- MTB/RMP on Stool Is Useful for the Rapid Diagnosis of Tuberculosis in Young Children With Severe Pulmonary Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(9):837-843.
- <https://www.kncvtbc.org/en/2018/10/25/simple-kncv-stool-test-break-through-for-childhood-tb/>
13. Giulia Lombardi et al. QuantiFERON-TB Performs Better in Children, Including Infants, than in Adults with Active Tuberculosis: a Multicenter Study. *Journal of Clinical Microbiology* 2019 Volume 57 Issue 10 e01048-19
 14. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 15. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The new Xpert MTB/RMP Ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of care testing. *mBio* 2017;8:e00812-17. DOI: 10.1128/mBio.00812-17
 16. Peng SS*, Chan PC, Chang YC, Shih TT. Computed tomography of children with pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110(12):744-9.
 17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2020

表 8-1 兒童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 + RMP + PZA + EMB 每日服用，2 個月**	INH + RMP 每日服用， 4 個月
	9 [†]	INH + RMP，每日服用	INH + RMP，每日服用
嚴重肺外結核 ^{††}	9-12	INH + RMP + PZA + EMB 每日服用，2 個月**	INH + RMP 每日服用， 7-10 個月
腦膜炎	12	INH + RMP + PZA +levofloxacin 或 moxifloxacin 或 aminoglycoside 或 prothionamide，2 個月	INH + RMP，10 個月
多重抗藥性結核病	12-24	4-6 種有效藥物(必須包含 levofloxacin 或 moxifloxacin)，每日服用#	
人類免疫缺乏病毒感染	9-12	INH + RMP + PZA + EMB 2 個月**	INH + RMP + EMB 7- 10 個月**

縮寫：INH，isoniazid；RMP，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「兒童抗藥性結核病之診療」章節。

表 8-2 兒童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
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15mg/kg	劑量相關之視神經炎、腸胃
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 (1gm) 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)	200-300mg/kg/day (12gm) 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 : 15-20 mg/kg (750 mg)qd	關節炎、關節病變
moxifloxacin	10-15 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 (300mg)	
clofazimine	2-3 mg/kg qd (100 mg)	
meropenem	20-40 mg/kg (2g) q8h	
linezolid	< 12 歲 : 10 mg/kg (600 mg) bid ≥ 12 歲 : 10 mg/kg (600 mg) qd	建議補充維生素 B6(劑量 : 15-30 mg/kg/day (最大劑量 : 500 mg/day)

*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 ²	治療 ³	TST ²	BCG
新生兒時期(胎兒時期至出生 30 日內) ¹	未接種 BCG	無須執行(避免偽陰性)	胸部 X 光正常於排除結核病後，完成預防性治療(prophylaxis)	於完成預防性治療後，儘早執行 TST，以判定是否接種 BCG	<ul style="list-style-type: none"> ● TST ≥ 5 mm 者，無須接種 BCG ● TST < 5 mm 者，完成預防性治療後，儘早接種 BCG
	已接種 BCG				無須執行
嬰兒(出生 30 日至 2 歲)	未接種 BCG	<ul style="list-style-type: none"> ● 暴露後儘速執行，最晚於 1 個月內完成 ● 8 週內 TST 陰性者，需與第 1 次 TST 間隔 8 週後，執行第 2 次 TST ● 倘第 1 次 TST 執行時間已是與指標個案終止有效暴露滿 8 週，無須執行第 2 次 TST 	暴露後 1 個月內胸部 X 光正常且 <ul style="list-style-type: none"> ① TST ≥ 5 mm 者，應完成 LTBI 治療 ② TST < 5 mm 者： <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 進行預防性治療(prophylaxis) ⊕ 於 8 週後進行第 2 次 TST 結果： <ul style="list-style-type: none"> ① ≥ 5 mm 者繼續完成 LTBI 治療 ② < 5 mm 者停止治療 	依終止有效暴露滿 8 週 TST 結果判定	<ul style="list-style-type: none"> ● TST ≥ 5 mm 者，無須接種 BCG ● TST < 5 mm 者，於停止治療後儘早接種 BCG
	已接種 BCG	建議同上，惟 TST 陽性之判讀標準由改為 ≥ 10 mm	無須執行		

備註：

1. 胎兒時期至出生 30 日內暴露，為避免偽陰性問題，無須執行 TST 即可開始預防性治療。
2. TST 陽性判定標準：≥5mm 對象：HIV、TNF-α inhibitor、免疫不全、惡性腫瘤化療、器官移植、未接種卡介苗者；非上述對象者以 ≥10mm 為判定標準。
3. LTBI 治療處方及劑量請參考結核病診治指引「潛伏結核感染 LTBI」；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(智慧關懷卡)就醫」者，主診斷碼請鍵入 ICD-code R76.1。
4. 縮寫：LTBI·latent tuberculosis infection(潛伏結核感染)；BCG·Bacille Calmette-Guérin(卡介苗)；TST·tuberculin skin test(結核菌素皮膚測驗)。

第九章 愛滋病毒感染者結核病之診療

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(LTBI)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，結核病仍然是造成愛滋病感染者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，合併使用抗結核藥物和抗愛滋病毒藥物會發生藥物間交互作用及重疊的副作用，不僅造成結核病的治療較非愛滋病毒感染者複雜，愛滋病毒感染的控制也可能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初時，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、免疫重建症候群及潛伏結核感染的檢驗及治療等，進行簡要介紹。相關併用抗結核病藥物治療時，抗愛滋病毒藥物治療的介紹，主要根據美國衛生部的成人伺機性感染預防與治療指引 [1]。

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人類似，主要以肺結核表現；CD4 淋巴球數值越低時，愛滋病毒感染者發生結核病時，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、淋巴結腫大、心包膜炎、粟粒性結核 (miliary TB)、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，而肺部的身體檢查的發現與其他病原所致的肺部感染相較，並無特異性，甚至沒有異常發現。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 光表現較容易出現肺部下葉浸潤，縱膈腔淋巴結腫大；一般非愛滋病毒感染者典型的肺上葉空洞或纖維化變化反而較不常見。

在國內，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人，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，提高診斷結核病的機會。如病人出現其他組織器官的異常表現時，例如：肋膜積液、淋巴結腫大等，也應盡可能行組織切片供病理檢查和結核分枝桿菌培養。同時，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，都是盡量提高結核病的確診機會，以利後續抗結核藥物感受性檢測。

結核菌素皮膚測驗(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感染的診斷有其價值，新的方法如 QuantiFERON-TB GOLD 及酶聯免疫斑點法 (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，在接受抗愛滋病毒藥物治療，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再做一次檢驗。

9.3 結核病的治療

9.3.1 抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物的選擇

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。在臺灣，針對自愛滋病毒感染者培養出來的結核分枝桿菌所進行藥物感受性試驗結果顯示，結核菌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抗結核藥物治療指引。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 strand transfer inhibitor 或 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 (CYP450) 酵素(特別是 3A4)和 UGT1A1 的活性，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 CYP450 酵素的活性，導致 rifabutin 的血中濃度升高 2-4 倍之多。例如，ritonavir 和 cobicistat 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 rifabutin 必須與含有 ritonavir 和 cobicistat 的抗愛滋病毒藥物合併使用時，我們必須將 rifabutin 的藥物劑量降低為原劑量的 1/2，亦即 150 mg 每日服用一次。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。依據國內現有抗愛滋病毒藥物的治療規範與可取得的藥物種類，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。需要提醒的是，國內現有**含有三種治療藥物**的單顆藥物組合的處方(single-tablet regimens)，例如 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC)/efavirenz (EFV) (商品名是 Atripla)、tenofovir alafenamide (TAF)/FTC/RPV (Odefsy)、TAF/FTC/cobicistat (c)/elvitegravir (EVG) (Genvoya)、abacavir (ABC)/lamivudine (3TC)/dolutegravir (DTG) (Triumeq)、TAF/FTC/Bictegravir (BIC) (Biktarvy)、TAF/FTC/c/darunavir (DRV) (Symtuza) 和一些多顆粒的治療處方(multi-tablet regimens)，僅有少數藥物組合處方，和含有 rifampin 的抗結核藥物組合併用，曾經進行過較大規模的隨機分組臨床試驗評估。這些藥物組合，包含 TDF/FTC/EFV、含有兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 raltegravir (RAL)或者是 DTG 的藥物組合處方 [2,3]。其他的處方組合，包含蛋白酶抑制劑等的處方，不論是合併 rifampin 或者 rifabutin，都侷限於藥物濃度的監測試驗，缺乏大規模的臨床試驗，評估療效和安全性。因此，在考慮開立抗愛滋病毒藥物組合與 rifampin 或者 rifabutin 併用時，需要參考臨床試驗結果、藥物交互作用、藥物副作用等[1]。

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藥物組合，根據臨床試驗可以考量的選擇，包括 TDF/FTC/EFV (600 mg)、包含兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 RAL (800 mg bid)或者是 DTG (50 mg bid)。Efavirenz 的血中濃度，根據臺大醫院的藥物動力學研究，國人使用 EFV 的每日劑量 600 mg 併用 rifampin 時，服用後第十二小時的 EFV 藥物濃度(mid-dose plasma concentration, C12)下降 26%。現有的國際愛滋病毒感染治療指引建議，並不需將 EFV 劑量增加為 800 mg [1]。如果因為考量藥物副作用、愛滋病毒對於非核苷酸反轉錄酶抑制劑產生抗藥、或者病人接受兩種核苷酸反轉錄酶加上非核苷酸反轉錄酶，但是病毒抑制效果不佳時，而必須將含 EFV 的抗病毒藥物組合更換為以含嵌入酶抑制劑的藥物組合時，在併用含有 rifampin 的抗結核藥物時，RAL 或者 DTG 的每日劑量都得加倍(表 9-2)。如果是選用含有 rifabutin 的抗結核藥物組合時，在併用含有 EFV 的抗愛滋病毒藥物下，rifabutin 的每日劑量必須提升到 450 mg。Rifabutin 併用 RAL 或者 DTG 時，rifabutin、RAL、DTG 都不需要調整劑量。如果因為愛滋病毒抗藥，必須使用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，因為 rifampin 會大幅度降低蛋白酶抑制劑的藥物濃度，影響愛滋病毒治療效果。如果選

擇併用 rifabutin·rifabutin 的單日劑量必須減半(表 9-2)。國際原廠 TDF/FTC/EFV (600 mg) (商品名 Atripla)的單顆藥物，不再生產，未來愛滋病毒感染病患發生結核病，必須同時使用抗愛滋病毒藥物時，將無法取得 TDF/FTC/EFV (600 mg)合併使用。在一個隨機分組的臨床試驗(ENCORE)中，愛滋病患隨機分組接受 EFV (600 mg)相較於 EFV (400 mg)，合併 TDF, 3TC 治療，兩組病患在試驗進行 96 週後達成病毒抑制的比例相似 [4]，同時副作用較低。台大醫院針對 50 位原先接受 TDF/FTC/EFV (600 mg)，而且達成病毒抑制和服藥第十二小時血漿 EFV 濃度高於 1 mg/L 的病患，轉換到 TDF/3TC/EFV (400 mg)。在追蹤 24 週時，除了一位受試者自行停藥外，都能持續達成病毒抑制的效果。EFV 的平均濃度在轉換 EFV 劑量後第四週從 2.31 mg/L 降到 1.41 mg/L (下降 38.9%, IQR 29.0%-44.4%)，96% (n=48)的受試者都能維持 EFV 濃度高於 1 mg/L，剩餘兩位的濃度分別是 0.862 and 0.768 mg/L [5]。在一個小型的臨床試驗中，26 位受試者合併接受 rifampin/isoniazid 和 TDF/FTC/EFV (400 mg)後，相較於併用 rifampin/isoniazid 前，EFV 的 area-under-the-curve 濃度和服藥 24 小時後的最低 EFV 濃度，分別降低大約 8%和 12% [6]。不過，這些個案數都不多，也缺乏正式的臨床試驗評估，因此，合併使用 EFV (400 mg)和 rifampin 是否能持續控制愛滋病毒複製，仍須要留心觀察。

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，主要依據病人目前服用的抗愛滋病毒藥物而決定。如果是服用含 EFV (400 mg)的抗愛滋病毒藥物組合，抗結核藥物仍以含 rifampin 的組合為主，但是須要留心觀察愛滋病毒控制。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 EFV (400 mg)或者嵌合酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合；不過，轉換之前，必須先確認病人是否曾經接受含非核苷酸反轉錄酶抑制劑或者第一代嵌合酶抑制劑(例如，RAL 和 EVG/c)而且發生治療失敗或血漿中愛滋病毒反彈(viral rebound)，因為如果曾經發生使用含非核苷酸反轉錄酶抑制劑或者嵌合酶抑制劑的抗愛滋病毒治療失敗和血漿中愛滋病毒反彈，愛滋病毒可能對於 FTC、3TC、EFV、RAL、EVG 產生抗藥性，必須要進一步檢測病毒抗藥，再選擇適合轉換的抗病毒藥物組合。

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。除了透過個管師協助加強藥物遵囑性，要考慮進行愛滋病毒抗藥檢測，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，透過都治關懷員與愛滋個管師的協助，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，如果病人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，病人必須同時併用兩類藥物，以便在兼顧結核病的完治下，同時降低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。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，容易降低病人用藥遵囑性，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人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 [7-10]。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人的身體營養狀況和 CD4 淋巴球數值，可以粗分為三個時機：(一)、CD4 低於 50 cells/ μ l 的病人，如果沒有結核性腦膜炎，建議在抗結核藥物開始的二星期內即開始使用抗愛滋病毒藥物。研究顯示抗結核藥物開始的二星期內開始使用抗愛滋病毒藥物可以降低死亡率。(二)、如果病人的 CD4 數值高於 50 cells/ μ l，但是病人併有的體質耗弱、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在抗結核藥物使用後的二到四星期時開始使用。(三)、如果病人 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，病人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病人來得高很多。意即，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。針對愛滋病毒感染者合併結核性腦膜炎的狀況下，為了減少發生嚴重副作用的機會，開始抗結核藥物治療後的二到八週，再加上抗愛滋病毒藥物。然而針對 CD4 淋巴球數小於 50 cells/ μ L 的病人，在嚴密監控藥物副作用以及中樞神經系統的不良反應下，還是可以考慮於抗結核藥物治療後的第二週加上抗愛滋病毒藥物。

9.5 愛滋病毒感染者結核病治療的免疫重建症候群

結核病相關的免疫重建症候群，指的是加入抗愛滋病毒用藥時，常見的早期併發症。可分為 paradoxical TB-IRIS 以及 unmasking TB-IRIS。要診斷免疫重建症候群，除了參考發生時序以外，必須要留意排除病人沒有規則服藥，或者出現其他感染、腫瘤、藥物過敏反應，和抗藥結核菌的機會。Paradoxical TB-IRIS 是指在給予抗愛滋病毒藥物前，就已經診斷活動性結核。接受抗結核用藥之後，病人結核病的臨床症狀已經改善。但加入抗愛滋病毒藥物一星期甚至更久之後，病人出現結核病相關病症加劇的現象。常見的臨床症狀包括發燒、淋巴結腫大、或產生新的或惡化的影像學變化。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。愛滋病毒感染的病人發生 paradoxical TB-IRIS 的機率為 18%，死亡率為 2%。典型的 paradoxical TB-IRIS 大約發生在給抗愛滋病毒藥物後一到四週發生，症狀可長達二到三個月，甚至更久。容易發生 paradoxical TB-IRIS 的危險因子，包含 CD4 淋巴球數 < 100 cells/ μ L、給藥前有較高的血漿愛滋病毒量、瀰漫性結核或肺外結核、開始抗結核藥和抗愛滋病毒藥物治療的間距較短（特別是一到二個月內）。大部分的 paradoxical TB-IRIS 病人會自行緩解。許多病人可能會需要給予症狀治療（例如退燒）。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。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。不過，要使用多大劑量或者使用多久，目前仍然不清楚。愛滋病毒感染者併有結核病且接受抗結核病藥物時，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、食慾改善；但是，使用類固醇並沒有降低死亡率。至於在患有結核性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)。近年，在南非針對 TB-IRIS 的高風險病人 (愛滋病毒感染合併結核，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/μL 的病人，給予抗結核藥物的 30 天內加上抗愛滋病毒藥物) 進行隨機臨床試驗 [11]。一組在開始給予抗愛滋病毒藥物的 48 小時內同時加上類固醇 (前 14 天 prednisolone 50 mg/day，之後 14 天 prednisolone 20 mg/day)，一組給予安慰劑。之後產生 TB-IRIS 的機率類固醇治療組 32.5%，安慰劑組 46.7%。試驗發現在給予抗愛滋病毒藥物的前四週同時加上類固醇治療，可以有效減少 TB-IRIS 發生，且不會因此增加嚴重感染或癌症風險。因此，如果愛滋病毒感染合併結核病，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/μL 的病人，排除 Kaposi' s sarcoma 與活動性 B 型肝炎的狀況，在近期使用抗結核藥物下，開始接受抗愛滋病毒藥物的病人，可考慮預防性類固醇使用。不過，這個南非的研究顯示，儘管使用類固醇，發生 TB-IRIS 的風險仍然不低。因此，如果考慮使用類固醇預防或者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

依世界衛生組織建議，愛滋病毒感染者不論 CD4 高低，有無使用抗愛滋病毒藥物治療，都應接受潛伏結核感染的治療，且感染者不應因懷孕而被排除潛伏結核感染治療。另研究顯示潛伏結核感染的治療可提供感染者 7-15 年保護力，有效避免結核病發病及傳染給別人，所以愛滋感染者應接受潛伏結核感染的檢驗，知道自己潛伏結核感染的狀態。檢驗陽性者建議加入潛伏結核感染的治療，搭配直接觀察預防治療 (DOPT)，以提升潛伏結核感染的治療成功率，和避免因結核發病造成愛滋感染者的健康威脅。

愛滋感染者潛伏結核感染的檢驗方式，如以結核菌素皮膚測驗 (TST) 硬結大 (等) 於 5 mm 者判定為陽性反應，丙型干擾素釋放試驗 (IGRA) 檢驗結果為陽性或不確定 (indeterminate, mitogen-nil <0.5) 者，建議加入潛伏結核感染的治療。愛滋病毒感染者不論潛伏結核感染的檢驗結果如何，因免疫狀態較一般人低下，需加強衛教注意自身健康狀況，如出現疑似結核病症狀 (如咳嗽超過二週、體重下降等) 應儘快就醫，並每年進行胸部 X 光檢查。有關潛伏結核感染的治療處方、副作用處理、治療前及治療過程肝功能監測，請參考第十章，但需特別注意的是與愛滋抗病毒藥物間交互作用。

如果確認是潛伏結核感染，考量到 rifampin 和 rifapentine 和抗愛滋病毒藥物間交互作用 (表 9-1)，過往愛滋病毒感染者可以採用的潛伏結核感染的治療選擇主要是

9H。不過，近期研究發現，3HP 和 1HP，相較於 9H，有更高的治療完成率。同時，臨床試驗中顯示，在愛滋病毒感染者，1HP 預防活動性結核病的成效，並不亞於 9H [12,13]。因此，短療程的 3HP，或者 1HP，也是愛滋病毒感染者治療潛伏結核感染的合適選擇。不過，rifapentine 對於 CYP3A4 的誘發效果較 rifabutin 更強，因此我們必須留意併用 3HP 或者 1HP 與抗愛滋病毒治療藥物間的交互作用。目前，幾個收納案例數不多的單組臨床試驗，輔以藥物濃度監測，顯示 3HP 可以併用的抗愛滋病毒藥物，包含兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 DTG (50 mg)、RAL (400 mg，每日兩次) 和 EFV (600 mg) [14-16]。至於 1HP，目前，根據藥物動力學研究和臨床觀察研究，可以併用的抗愛滋病毒藥物是，兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 EFV (600 mg)。根據臺大醫院針對 48 位感染者併用 1HP 與 TAF/FTC/BIC (Biktarvy) 的藥物濃度監測的研究，rifapentine (900 mg) 會大幅降低第十四天和第二十八天 BIC 的最低藥物濃度 (trough concentration)。僅有一位因為發生嚴重過敏反應，無法完成 1HP 的療程。不過，在完成 1HP 療程，同時超過六個月以上的追蹤，並沒有任何愛滋病毒感染者發生病毒治療失敗 [17]。因此，1HP 與 TAF/FTC/BIC (Biktarvy) 的併用，也是可以考慮選擇的處方組合，不過，建議需要謹慎追蹤病毒量變化。1HP 併用含有兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 DTG 的處方，目前臨床或者藥物動力學研究尚在進行中。

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非常重要。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抗結核治療。對於同時合併抗愛滋病毒治療的病人，要注意藥物間的交互作用及重疊副作用。對於愛滋病毒感染控制不佳的病人併發結核病時，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，除了確保結核病完治以外，也能持續穩定地控制愛滋病毒的複製，提升 CD4 免疫球數，減少伺機性感染與腫瘤發生的機會。

參考文獻

1. 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>. (Accessed on 31 July, 2021)
2. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:813-22.
3. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70:549-56.
4. Encore Study Group, Carey D, Puls R, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:793-802.
5. Huang WC, Huang CK, Huang SH, et al. Therapeutic drug monitoring study on the switch from coformulated 600-mg efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, and emtricitabine to coformulated 400-mg efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, and lamivudine among HIV-positive patients with viral suppression. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:944-51.
6. Cerrone M, Wang X, Neary M, et al. Pharmacokinetics of Efavirenz 400 mg Once Daily Coadministered With Isoniazid and Rifampicin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. *Clin Infect Dis* 2019;68:446-52.
7. 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.
8. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
9. 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.
10. 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.
11. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med* 2018;379:1915-25.
12. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-53.

13. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380: 1001-11.
14. Podany AT, Bao Y, Swindells S, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis* 2015;61:1322-27.
15. Weiner M, Egelund EF, Engle M, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1079-85.
16. Dooley KE, Savic R, Gupta A, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *Lancet HIV* 2020;7:e401-9.
17. Liou BH, Cheng CN, Lin YT, et al. Short-course daily isoniazid and rifapentine for latent tuberculosis infection in people living with HIV who received coformulated bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *J Int AIDS Soc* 2021;24:e25844.

表 9-1 國內現有常用抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用

Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTIs)			
Efavirenz (EFV)	EFV 濃度 ↓ 26% · 可維持正常劑量 · Rifampi 是使用 EFV 時首選的抗結核藥物。	Rifabutin ↓ 38% · 併用會降低 rifabutin 濃度 · 建議 rifabutin 劑量為 450 mg QD。	EFV 600 mg 可維持正常劑量。
Etravirine (ETR)	可能大幅降低 ETR 濃度 · 不建議和 rifampin 併用。	ETR AUC ↓ 37% · rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↓ 17% · 可維持 rifabutin 劑量 300mg QD · 若 ETR 合併使用 darunavir/ritonavir · 不應選用 rifabutin 治療結核病。	可能大幅降低 ETR 濃度 · 不建議同時使用。
Rilpivirine (RPV)	RPV 濃度 ↓ 80% & AUC ↓ 80% · 兩者不能併用。	RPV 濃度 ↓ 31% & AUC ↓ 42% · RPV 劑量應由 25 mg QD 調整至 50mg QD。	RPV 濃度 ↓ · 兩者不能併用。
Doravirine (DOR)	DOR AUC ↓ 88% · 兩者不能併用。	DOR AUC ↓ 50% · 建議 DOR 由 100 mg QD 增加劑量到 100 mg 每日兩次使用 · Rifabutin 不需改變劑量	DOR 濃度 ↓ · 兩者不能併用。
Protease inhibitors (PIs)			
Atazanavir (ATV)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑都不建議和 rifampin 併用。	ATV 濃度沒有影響 · 但是會增加 rifabutin 濃度 · 建議 rifabutin 劑量由原來 300mg QD 減為 150 mg QD。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 ATV 濃度 · 因此不建議。
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑都不建議和 rifampin 併用。	併 LPV/r · 和單用 rifabutin 300 mg 相比 · rifabutin AUC ↑ 473% · 因此 · rifabutin 劑量為 150 mg QD。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 LPV/r 濃度 · 因此不建議。
Darunavir/cobicistat (DRV/c)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑都不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 濃度增加 · DRV/c 濃度下降 · 不建議同時使用。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 DRV/c 濃度 · 因此不建議。

Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)			
Raltegravir (RAL)	RAL 400 mg BID 併用 rifampin 時，AUC ↓ 40%；濃度 ↓ 61%。併用時需把 RAL 建議劑量由 400 mg BID 改為 800 mg BID。	RAL 400 mg BID 併用 rifabutin 時，AUC ↑ 19%，不需調整劑量。	<ul style="list-style-type: none"> ● RAL 400 mg BID 併用 rifapentine 900 mg once weekly 使用時，RAL ↑ 71%，不需調整劑量。 ● 但是如果併用 rifapentine 600 mg QD 使用，RAL Cmin ↓ 41%，因此不建議與 rifapentine 600 mg QD 同時使用。
Elvitegravir/cobicistat (EVG/c)	不能併用，因 Elvitegravir 及 cobicistat 皆為 CYP3A4 受質，併用 rifampin 可能嚴重降低病毒抑制效果而促使抗藥性的產生。	EVG/c 併用 rifabutin (150 mg 隔日服用一次)與單獨使用 rifabutin 300 mg QD 相比，rifabutin 濃度相當，但是 EVG 的 AUC ↓ 21%，Cmin ↓ 67%。因此不建議同時使用。	EVG/c 併用 rifapentine 會降低 cobicistat 濃度繼而減少 EVG 濃度，因此不建議同時使用。
Dolutegravir (DTG)	DTG 50 mg BID 合併併用 rifampin 時，AUC 比起 DTG 50 mg BID 單獨使用 ↓ 40%，比起 DTG 50 mg QD 單獨使用 ↑ 33%。因此建議併用時需把 DTG 建議劑量由 50 mg QD 改為 50 mg BID。	DTG 50 mg QD 併用 rifabutin 300 mg QD 時，DTG 的 AUC 與單獨使用時相當，因此不需調整劑量。	rifapentine 900 mg + isoniazid once weekly (3HP) 與 DTG 50 mg QD 合併使用，會減少 29% DTG 濃度，不過病人血漿中愛滋病毒量依舊可以維持檢測不到。1HP 和 DTG 併用目前尚沒有資料。
Bictegravir (BIC)	併用 rifampin 時，BIC AUC ↓ 75%，因此不建議同時使用。	BIC 併用 rifabutin 300 mg QD 時，BIC AUC ↓ 38%，因此不建議同時使用。	根據臺大醫院針對 48 位併用 BIC/FTC/TAF 與 1HP 的藥物濃度與病毒量控制的研究結果，rifapentine 會顯著降低 BIC 濃度。但是對於 1HP 治療結束後，病毒量控制並沒有受到影響，建議謹慎追蹤病毒量變化。

註一：因為國內抗愛滋病毒藥物的治療建議與規範的修改，nevirapine 與 ritonavir 都將自臺灣藥品市場消失，因此，關於 nevirapine 和必須合併使用 ritonavir 的蛋白酶抑制劑的抗病毒治療處方，都不推薦使用。

註二：國際原廠的 coformulated tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz (600 mg) (商品名 · Atripla) 將不再生產。coformulated TDF/lamivudine/efavirenz (400 mg) · 能否和 rifampin 併用 · 如文中所述 · 臨床試驗資料有限 · 需要留意追蹤病毒量變化。

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	TDF/FTC/EFV	根據臺大醫院初步的藥物動力學研究，600 mg efavirenz 在併用 rifampin 時，服用後第十二小時血中濃度下降 26%，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。
RMP (10 mg/kg) + INH + EMB + PZA	ABC/3TC/DTG + DTG (50 mg) DTG/3TC+DTG (50 mg) TDF/FTC +DTG (50 mg BID) TDF/FTC +RAL (800 mg BID) ABC/3TC+RAL (800 mg BID)	DTG 50 mg BID 合併併用 rifampin 時，AUC 比起 DTG 50 mg BID 單獨使用 ↓ 40%，比起 DTG 50 mg QD 單獨使用 ↑ 33%。因此建議併用時 需把 DTG 建議劑量由 50 mg QD 改為 50 mg BID。 RAL 400 mg BID 併用 rifampin 時，AUC ↓ 40%；濃度 ↓ 61%。併用時需把 RAL 建議劑量由 400 mg BID 改為 800 mg BID。
Rifabutin (300 mg · 一日 1 次) + INH + EMB + PZA	ABC/3TC/DTG DTG/3TC TDF/FTC + DTG (50 mg) TDF/FTC+ RAL (400 mg BID) ABC/3TC + RAL (400 mg BID)	DTG 50 mg QD 併用 rifabutin 300 mg QD 時，DTG 的 AUC 與單獨使用時相當，因此不需調整劑量。 RAL 400 mg BID 併用 rifabutin 時，AUC ↑ 19%，不需調整劑量。
Rifabutin (150 mg · 一日 1 次) + INH + EMB + PZA	ABC/3TC+ LPV/r TDF/FTC+ LPV/r	含有 ritonavir 的處方，會增加血中 rifabutin 濃度達 4 倍之多，因此，rifabutin 用於治療結核病的劑量由 300 mg 降低為每日服用 150 mg。
Rifabutin (450 mg · 每天 1 次) + INH + EMB + PZA	TDF/FTC/EFV	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。

註一：因為國內抗愛滋病毒藥物的治療建議與規範的修改，nevirapine 與 ritonavir 都將自臺灣藥品市場消失，因此，關於 nevirapine 和必須合併使用 ritonavir 的蛋白酶抑制劑的抗病毒治療處方，都不推薦使用。

註二：Rifabutin 和 cobicistat-boosted darunavir (DRV [800 mg]/c, Prezcofix)，rifabutin 濃度增加，但是 DRV/c 濃度下降，因此並不建議同時使用。

註三：國際原廠的 **coformulated tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz (600 mg)** (商品名，Atripla) 將不再生產。coformulated TDF/lamivudine/efavirenz (400 mg)，能否和 rifampin 併用，如文中所述，臨床試驗資料有限，需要留意追蹤病毒量變化。

註四：針對愛滋病毒感染者治療前，血漿病毒量高於 500,000 copies/ml，而且併有結核病必須接受 rifampin 或者 rifabutin 時，DTG/3TC 能否作為第一線抗病毒藥物治療，缺乏適當的臨床評估資料。

第十章 潛伏結核感染(LTBI)診斷與治療

10.1 介紹

世界衛生組織針對潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 的診斷與治療，分別於 2015、2018 及 2020 年公布最新指引。全球人口約四分之一具潛伏結核感染(LTBI)，但過去因為中低收入國家仍然有非常多結核病人未接受治療，世界衛生組織建議對結核病人未滿 5 歲的接觸者以及愛滋感染者進行 LTBI 治療，於 2015 年開始建議結核病發生率每 10 萬人口 100 例以下的高收入及中高收入國家(臺灣就是其一)，針對優先族群(容易從感染進展到發病)也提供 LTBI 的診斷與治療；2018 年進一步建議結核病高發生國家，指標個案為細菌學確認的肺結核病人之非愛滋感染的全年齡家戶接觸者，在排除活動性結核病之後，應該進行接觸者 LTBI 診斷與治療。2020 年的指引改變不大，強調應該打破所有執行上的障礙，讓倡議過的目標族群都能夠得到並完成結核病預防性治療(tuberculosis preventive treatment，TPT)，以利早日達到 2035 年每 10 萬人口 10 例以下的目標，並建議要加強三件事情：副作用的監測，促進藥物治療的順從性與完成率，以及在國家計畫的管理、監測及評估下推展新處方。

針對非接觸者，**世界衛生組織建議**：每個國家在決定哪些族群應該進行 LTBI 的診斷與治療時，要考慮三個重點：第一，哪些族群適合進行 LTBI 治療；第二，評估檢驗 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。**LTBI 的診斷**，則建議使用結核菌素皮膚測驗 (tuberculin skin test，TST) 或血液丙型干擾素釋放試驗(interferon-gamma release assay，IGRA)來進行。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 治療藥物組合包括 6 個月**每天服用的** isoniazid(INH, 簡稱 6H)、9 個月**每天服用的** INH(簡稱 9H)、3 個月每週一次的**單方** INH 加 rifapentine(RPT) (簡稱 3HP，速克伏，**該處方亦有複方 INH 加 RPT fixed dose combination，HP FDC 劑型**)、4 個月**每天服用的** rifampin(RMP)(簡稱 4R)、3 個月**每天服用的** INH 加 RMP(簡稱 3HR)以及 1 個月(28 天)**每天服用的** INH 加 RPT(簡稱 1HP)；**並推薦複方劑型，以提升服藥順從性。**

世界衛生組織為了蒐集相關的科學證據，一共完成 3 個系統性回顧分析 (systematic review)，依照證據建議「常規」進行 LTBI 的診斷與治療的第一類優先族群包括：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。第二類優先族群，支持其進行 LTBI 治療的證據比較薄弱，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，若已經推動第一類優先族群的 LTBI 診斷與治療，可以將資源投注在此類族群，這類優先族群包括：醫療從業人員、結核病高負擔國家來的移民、

矯正機關收容人、遊民以及非法藥物使用者。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、吸菸者以及體重過輕者。但各國在擬定各自 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，也應考量該國的流行病學資料、各種高風險族群的 LTBI 診斷與治療的可行性與合理性。

臺灣在 2008 年開始，針對傳染性結核病病人的 13 歲以下接觸者，以 TST 為診斷工具，進行 LTBI 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(含)以上接觸者，其指標個案限定為痰塗片陽性。2010-2012 年期間，推動 11 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體系共同推動中高年齡層 LTBI 的治療模式。同一時間，彰化縣及臺中市率先推廣全年齡層接觸者的 LTBI 治療，提供成年人 9H 治療。在這些基礎上，2015 年徵求全國 6 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。在 2016 年針對高傳染力(痰塗片陽性且培養細菌學確診)的結核病人，拓展其全年齡層接觸者 LTBI 診斷與治療；5 歲以上提供 IGRA 檢驗，以減少因接種卡介苗造成偽陽性之干擾；同年 4 月引進 3HP 處方搭配每週 1 次的都治計畫，與原本的 9H 處方並行。2017 年起，回溯納入過去高傳染性結核病患者，未曾接受 LTBI 診斷及治療的接觸者；針對指標具 INH 抗藥的接觸者，提供 4R 的處方治療。2019 年起，針對中傳染力(塗片陰性但培養鑑定為 MTBC) 的結核病人之共同居住，或具有結核病發病風險之相關共病的接觸者，也納入 LTBI 診斷及治療。2020 年起，鑒於 3HP 仍有一定比例民眾無法耐受其服藥副作用，參考國際各國使用經驗及世界衛生組織推薦 3HR 及 4R 處方，故擴大 3HR 及 4R 處方予全年齡層接觸者使用，以增加 LTBI 治療處方的選擇性。

2021 年透過 Global Drug Facility (GDF) 平臺採購複方劑型 HP FDC，初期提供體重 50 公斤(含)以上之 LTBI 接觸者使用，並監測藥物安全性無虞後，於 2022 年起，逐步推廣到所有已經提供 3HP 處方的醫療院所及擴大專案對象使用。

2020 年世界衛生組織指引新增 1HP 處方，依據 2019 年 HIV 感染者的隨機分派臨床試驗結果：28 天每日一次 1HP 在治療的有效性上不比 9H 差，安全性也相當，在藥物相關的肝炎，仍然比 9H 來得安全；但缺乏 12 歲以下使用資料，故建議使用年齡為 13 歲(含)以上，雖然尚未有大型的非 HIV 感染者臨床試驗，但因為 28 天超短程處方將增加開始治療與完治率，故推薦使用於矯正機關、遊民及需要快速完成治療的 anti-TNF 治療者及準備器官移植者。

台灣 2021 年依照世界衛生組織指引及國內科技計畫研究成果，開始提供 HIV 感染者 1HP，使用經驗充足後，於 2022 年依照世界衛生組織的建議，取其療程較短的優勢，提供矯正機關收容人 1HP 處方的選項，又參考國內科技計畫在非 HIV 感染者的研究成果，於 2023 年將 1HP 納入我國 LTBI 治療的建議處方之一。

考量仍有部分無法使用 rifamycin 類藥品的個案，須使用 INH 處方，為增加治療意願減少治療中斷，故依照世界衛生組織、美國 CDC 及歐盟 LTBI 治療處方指引，自 2023 年起，我國建議 6H 短程處方亦可使用，尤其是推薦給無法使用 rifamycin 類藥品的非 HIV 感染者。2022 年分析台灣本土資料 2008 至 2020 年期間接受 6H(614 位)與 9H 治療(32,458 位)的治療個案，追蹤到 2021 年底每萬人年發病率分別為 3.08 及 2.14，調整其他可能影響的變項後，兩組的累積發病率並無統計顯著上的差異 ($p=0.738$)。

依照結核病流行病學的數理模式推估，臺灣若只針對接觸者進行 LTBI 治療，絕不可能在 2035 年將結核病發生率降到每 10 萬人口 10 例以下。故從 2008 年起，先針對矯正機關收容人、愛滋感染者等優先族群，同時提供 TST 以及 IGRA 檢驗，進行成人 LTBI 診斷與治療之先驅計畫。之後陸續透過先驅計畫，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、風濕免疫病人、醫療從業人員、山地原鄉住民、密集機構住民及工作人員，及矯正機關收容人等對象，進行結核病主動檢驗及 LTBI 治療計畫。在考慮 LTBI 的檢驗及治療對象時，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)。我國在地特色的優先族群為山地原鄉，國內山地原鄉結核病發生率約為全國平均的 3-4 倍，結合相關醫療照護資源導入山地原鄉部落，於 2016 年起擇定地區進行以村落為單位，全面篩檢結核病及 LTBI 檢驗並銜接治療。考慮國內疫情以 65 歲以上病人占有所有結核病人的比例近 60%，雖然該年齡層發生率已逐年下降到 2018 年低於每 10 萬人口 200 例，但仍然是全國發生率 4 倍之多，於 2018 年配合國家長照機構優化政策，推動長照機構老人族群結核病主動發現暨 LTBI 治療整合計畫；此計畫與提升室內空氣品質，人口密集機構感染管制等策略相互搭配，強化主動發現，減少機構內群聚及再傳播發生，並同時降低結核病死亡率。又於 2019 年開始，陸續針對矯正機關收容人、愛滋感染者相關醫院合作，擴大推動 LTBI 診斷與治療；另經過 3 年的試辦計畫，於 2022 年將過去多重抗藥性結核病(MDR-TB)病人的接觸者由追蹤觀察方式，轉採積極主動轉介至抗藥性結核病醫療照護體系(TMTC 團隊) 進行使用九個月 Fluoroquinolone (9FQ) (+/-EMB、PTO or CS) LTBI 治療的可行性評估。

表 10-1 計算臺灣不同高危險族群的效益評估參數。臺灣的 LTBI 診斷與治療視資源逐步推展至非接觸者的結核病優先族群，在 2021-2025 年的第二期國家結核病計畫，將逐步擴展至來自結核病高負擔國家的新住民等優先族群，以提升 LTBI 診斷與治療涵蓋率。希望逐步達成發生率降到每 10 萬人口 10 例以下的 2035 國家消除結核防治計畫目標，讓臺灣正式進入低結核發生率國家之列。

10.2 建議

10.2.1 LTBI 檢驗及治療對象

1. 政策推動對象：結核病接觸者、山地原鄉居民、醫療從業人員、矯正機關收容人及工作人員、長照機構老人及工作人員、及具有以下情形病人：愛滋感染者、注射藥癮者、洗腎、控制不佳的糖尿病(HbA1c>9%)、風濕免疫疾病接受抗腫瘤壞死因子治療者及來自結核病高負擔國家新住民、慢性阻塞性肺病(60 歲以上)、矽肺症。
2. 未來推動對象：遊民、準備做器官或骨髓移植的待移植者與捐贈者及來自結核病高負擔國家的移工。

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應及時給予標準結核病治療處方。臺灣 2005 年通報確診的結核病人之接觸者，沒有進行 LTBI 診斷，接觸者第 1 年的發病率約為 1%，在接觸者檢查的 3 個月內發病者約占第一年發病總數的 35%。第 5 年仍然有每 10 萬人 200 例的發生率，雖然比歷史文獻的前 2 年發生率 5% 來得低，但與全國發生率相較，接觸者的發生率還是較全國平均高，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。2016-2021 年 12 月間，全國指標個案塗片陽性且培養確定為 MTBC 的接觸者中，潛伏結核感染陽性若未進行 LTBI 治療，排除接觸者檢查即發現為活動性結核病(無法以 LTBI 治療來預防)，追蹤每 10 萬人年發生：5-12 歲為 1,210 例，13-29 歲 1,550 例，30-64 歲 880 例，65-79 歲 1,020 例，80 歲(含)以上可高達 1,710 例。同一期間，全國中傳染力指標個案(塗片陰性且培養確定為 MTBC)的接觸者中(家戶內接觸者或具有結核病相關的共病接觸者)，潛伏結核感染陽性若未進行 LTBI 治療，排除接觸者檢查即發現為活動性結核病(無法以 LTBI 治療來預防)，追蹤每 10 萬人年發生：5-12 歲為 2,310 例，13-29 歲 690 例，30-64 歲 380 例，65-79 歲 680 例，80 歲(含)以上可高達 1,170 例。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)接觸者與病人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時間及方式(表 10-2)，詳細內容說明請參考結核病防治工作手冊「結核病接觸者追蹤管理」與「潛伏結核感染之診斷及治療」等章節。

表 10-2 歸類為要完成 LTBI 評估的接觸者，指標個案確診 1 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 光檢查，主要目的是藉由接觸者檢查找出潛在已發病的結核病人(圖 10-1)。5 歲以上接觸者與指標個案終止有效暴露滿 8 週後，再進行 LTBI 診斷及治療評估。若轉

介至醫療院所前，公共衛生已經完成 LTBI 檢驗且結果為陽性者，轉介至醫療院所，進行臨床症狀詢問及身體評估後，依照圖 10-1 的流程進行胸部 X 光檢查，於排除活動性結核病後，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，則請醫療院所同時進行 LTBI 診斷，再依 LTBI 檢驗結果提供治療。

10.2.3 LTBI 診斷工具及其限制

目前的 2 種診斷工具，為 TST 與 IGRA，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)，故應選擇結核病高風險族群來進行檢驗。臺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 1 劑卡介苗，其中超過 6 成接種過 2 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，年長者或 T 細胞免疫功能低下者，容易發生偽陰性的問題。所以，若用在感染率較高的族群，例如近期接觸者，感染率可達 10~40% 不等，陽性預測值可達 8 成以上。臺灣未滿 13 歲的兒童接觸者，若是未接受 LTBI 治療，接觸者檢查時 TST 的反應大小，是 3 年內發病風險相關最可靠的預測因子。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，且 2021 年下修到未滿 2 歲，其陽性判讀標準維持在 10mm(接種過卡介苗者)。未接種過卡介苗者、愛滋感染者、接受 anti-lymphokines 或其他免疫抑制治療者，以 5mm 為陽性臨界值。

IGRA 檢驗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)，以定量來判定是否有 LTBI。IGRA 較不易受卡介苗接種或環境中非結核分枝桿菌所帶來的偽陽性影響，無須空腹且只要抽血檢驗，若為 LTBI 診斷及治療建議對象可在其相關之共病回診時一併抽血，較 TST 測試須回診接受醫療人員判讀結果更方便。IGRA 和 TST 對活動性結核病的發病風險均預測不佳。此外，IGRA 採血管必須均勻混合血液與抗凝劑，採檢後必須注意保存及運送時效，且價格比較昂貴，是過去沒有被普遍使用的主要原因。自 2016 年起，我國依照美國 CDC 的建議，5 歲以上接觸者使用 IGRA 檢驗，以減少因接種卡介苗引起的偽陽性和不必要的 LTBI 治療。又於 2021 年接受國內臨床醫師建議及參考世界衛生組織與美國兒科醫學會指引，並考量國內公衛醫療量能，調整

IGRA 使用年齡至 2 歲(含)以上對象，2 歲(含)至 5 歲接觸者，如無法執行 IGRA 檢驗，得維持使用 TST 方式檢測，以提供更彈性檢驗方式。

由於仍然有為數不少的細菌學確診結核病個案，其 LTBI 檢驗結果是陰性，故許多指引都指出，當病人出現疑似結核病的症狀，就算 LTBI 檢驗結果是陰性，也不能排除病人有結核病的可能，應積極採取進一步確定診斷。臨床上在使用此類檢查時，需注意其限制性。IGRA 檢驗也有無法判定(indeterminate)的情況產生，分析國內近年使用 QuantiFERON-TB Gold Plus，indeterminate 檢驗結果比率 <2%，檢驗結果無法判定的可能原因來自(1)病人的免疫力不足以達到足夠的 mitogen 反應 (年紀過大、癌症、HIV、白血球或淋巴球過低、營養不良或使用免疫抑制劑治療等)，或者(2)因為抽血、培養時間不當亦或是上機有什麼意外，導致 mitogen 沒有反應，或者(3)Nil (沒有給什麼抗原刺激)反應強烈到超過 8 IU/ml 之判定有效檢驗的閾值。故臨床使用 IGRA 檢查時，需注意其限制性。當 indeterminate 結果是 Nil 值>8 (不論 TB 抗原及 mitogen 值高低)通常為人為操作不當，建議重新採檢；但如果 Nil≤8 且 mitogen-nil<0.5 可能是個人免疫力不佳，考量接觸者發病風險高，建議合作醫師排除結核病發病後，提供 LTBI 治療，以避免接觸者發病，如有疑義可以重新採檢。倘有出現不確定性比率偏高情形或團體檢驗出現異常情事，除應向採檢及檢驗單位釐清處理，並請通知衛生單位，以提升 LTBI 診斷品質。

10.2.4 LTBI 治療的建議處方

目前我國建議的 LTBI 治療處方有 7 種，分別是 3HP、3HR、4R、1HP、6H/9H 及 9FQ (+/- EMB、PTO or CS)。依文獻，3HP/3HR/4R 的有效性不低於傳統的 9H。且治療期程較傳統 9H 處方短，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。跨國的 PREVENT TB 臨床試驗，3HP 與 9H 治療完成率分別為 82% vs. 69%，3HP 治療完成率明顯較 9H 高。同一個臨床試驗中，兒童的資料顯示，個別的完成率可以高達 88% vs. 80%，一般來說兒童的 LTBI 治療完成率較成人高，3HP 有統計上的意義提升完治率。4R 處方先在英美國家推動多年且世界衛生組織亦列為推薦處方後，Dick Menzies 等人於 2018 年，發表跨國隨機分派臨床試驗，4R 與 9H 在成人的治療完成率分別為 79% vs. 63%，4R 治療完成率明顯較高。我國臨床試驗亦顯示，3HP 治療完成率高於 9H(90% vs. 78%)，矯正相關的 4R 治療完成率高於 6H(86% vs. 78%)。在 2017 年系統性回顧及統合分析資料顯示 3HR 與安慰劑組比起來有 47%的預防效果，在兒童顯示 3HR 效果可能比 9H 還要好，而 3HR 與 4R 則沒有顯著差異。

6H/9H、4R 與 3HR 都是在國外使用數十年以上的處方，且在兒童與成人的有效性無虞，故建議的年齡層並無限制；3HP 建議使用年齡為 2 歲(含)以上；在臨床

試驗已證實兒童使用速克伏的安全性及有效性，未滿 2 歲兒童，因缺乏臨床試驗數據，故不予建議使用。另外愛滋感染者使用速克伏已累積相當經驗，除了使用 proteases inhibitors 的感染者會因與 RPT 交互作用而影響愛滋治療，已有文獻發表使用 efavirenz、raltegravir 或 dolutegravir 等抗病毒藥物治療時，雖然仍然與 3HP 中的 RPT 有藥物交互作用，但不影響潛伏結核感染治療期間對愛滋病毒抑制的效果。

在指標個案具抗藥性的情況下，可依照以下原則決定 LTBI 治療處方：若指標為 INH 抗藥，建議選擇 4R 處方；RMP 抗藥則選擇 6H/9H 處方；MDR-TB 個案之接觸者，為預防接觸者感染 MDR-TB 發病更難治療，應轉介至同指標個案治療的 TMTC 團隊，使用 9FQ(+/- EMB、PTO or CS) 作為 LTBI 治療處方；至於接觸者已使用 LTBI 治療後，才得知指標個案為 MDR-TB，亦應轉介至 TMTC 依指標個案藥敏情形重新治療，以確保治療效果。

MDR-TB 接觸者的 LTBI 治療之所以要保留給 TMTC 團隊，主要是台灣目前在 MDR-TB 疫情控制良好，應積極面對接觸者的 LTBI 治療以預防社區傳播。依照美國 CDC 及 WHO 的建議，使用 9FQ 照顧 FQ 敏感的 MDR-TB 指標之 LTBI 接觸者，在計畫性的治療團隊照顧下，病人服藥的耐受性與治療的有效性較好，能減少未來抗藥性結核病的發病風險，且對使用 9FQ 作為 LTBI 治療時可能發生的不良反應，亦可提供較及時的監測和處置。

特別提醒臨床醫師注意，「3HP 與 1HP」有年齡、孕婦(雖然目前 3HP 兩大臨床試驗已證實未對寶寶產生影響，但仍需大量的經驗累積)及 INH 或 RMP 抗藥指標個案的使用限制。此外，若潛伏結核感染者同時服用其他易與 RMP 或 RPT 產生藥物交互作用之藥物(如：coumadin、methadone、phenytoin 等，附件 10-1)，亦須評估是否適用 3HP/1HP/4R/3HR 處方。RMP 及 RPT 皆因為透過活化 CYP450 酵素的活動，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時，要格外謹慎；若需要潛伏結核感染治療的對象是愛滋病毒感染者，建議參考本指引第九章表 9-1，選擇最適合感染者的治療選項，以避免抗愛滋病毒藥物治療失敗。

過去懷孕婦女為避免孕期中服藥，LTBI 治療通常被延遲到產後才進行，但結核病接觸者發病風險高，尤其是近期接觸到傳染性結核病病人，因此懷孕不應該視為延遲治療的原因，對於 LTBI 檢驗陽性孕婦應儘速進行治療，除可保護孕婦發病外，也可以預防新生兒先天性結核病的發生，處方可選擇 4R、3HR 或 6H/9H。孕婦及哺乳婦女 LTBI 治療如使用 INH 者可同時補充 pyridoxine(vitaminB6)。

對於未滿 5 歲幼童接觸者發病風險高，應儘速執行 LTBI 檢驗，不管結果如何，先給予預防性治療(window prophylaxis)，檢驗陰性者俟與指標個案終止有效暴露

滿 8 週後 LTBI 檢驗結果，再決定是否完成治療，處方選擇除特別提醒未滿 2 歲不使用 3HP，未滿 13 歲不使用 1HP，其他都建議優先使用短程處方，以提升完治率。

就藥物使用的劑量來說，6H/9H/4R/3HR 是按照體重來計算，INH 在兒童的劑量是成人的 2 倍為 10mg/kg，成人則為 5mg/kg，每日最大劑量 INH 300mg。RMP 在兒童的劑量是成人的 1.5 倍為 15mg/kg，成人為 10mg/kg，每日最大劑量 RMP 600mg。

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，自 2008 年 4 月 1 日起到 2014 年 9 月 30 日期間，由結核病追蹤管理系統中，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 治療個案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 5 倍或臨床有肝炎症狀且 ALT[GPT]>正常值 3 倍)造成永久停藥有 1%。以年齡層分析，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%，主要是 60-69 歲年齡層的發生率最高達 4%。因肝炎導致住院比例為 0.6% (16/28,353)，沒有觀察到死亡個案。不良反應的種類，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 2 個年齡層最常見都是肝炎及嚴重肝炎(分別為 56%、68%)，其次是皮膚癢或起疹子(分別為 13%、9%)；而 <13 歲則以皮膚相關癢疹為最多(53%)，肝炎及嚴重肝炎占 20%。

Dick Menzies 等人於 2018 年，發表跨國隨機分派臨床試驗，4R 與 9H 的治療發生非懷孕的第 3 至 5 級不良反應比例，分別為 0.8% vs. 2.2%，而嚴重肝炎的發生情形，分別為 0.3% vs. 1.8%，皆以 4R 較安全。兒童的部分亦顯示，2 種處方整體不良反應 <5% 且皆為 1 至 2 級不良反應。臺灣矯正機關執行 4R 與 6H 的安全性比較也顯示，因為副作用停藥的比例 4R 明顯較低(2% vs. 12%)，且因為肝炎造成的永久停藥更是懸殊 (0% vs. 8%)。在 2017 年系統性回顧及統合分析也顯示，不論是只有 RMP 的處方或者是 3HP，肝毒性都比 6H 或 9H 的肝毒性，統計顯著來得低。3HR 沒有直接與 6H 或 9H 比較的資料，但知道肝毒性比 12H 要來得低。

由於僅一篇於 2019 年發表的隨機分派臨床試驗報告，愛滋感染孕婦在產後 3 個月內使用 INH 治療，有較高的肝炎風險(6.6%)，本指引建議，產婦在產後 3 個月接受 LTBI 治療期間，請特別注意肝功能變化。基於前篇報告，世界衛生組織進行系統性文獻回顧，在 2020 年指引中指出，懷孕期間接受 LTBI 治療並不會造成胎兒或新生兒死亡、早產、低出生體重或先天畸形等不良的結果，且孕期間 LTBI 治療

導致第三級或第四級肝毒性並沒有顯著差異，除非有特殊狀況，無須定期檢驗肝功能。

美國 CDC 的臨床試驗 TBTC 26 顯示，3HP 與藥物相關的肝炎發生比例明顯較 9H 低(0.4% vs 2.7%)；臺灣 2014 年至 2016 年收案 263 人的研究也顯示同樣的結果(3HP 1.5% vs. 9H 5.3%)。另依據全國監測資料(表 10-3)，使用 3HP 及 4R 個案因為肝炎達 5 倍 GPT 上升而導致永久停藥的情況，與 9H 比起來，不論哪個年齡層都是顯著較低。TBTC 26 試驗中，3HP 和 9H 分別有 21%和 14%個案有副作用的問題，多在短時間內可緩解，不影響服藥。最終因為副作用造成永久停藥分別為 4.9%和 3.7%，完成治療的比例則為 82% 和 69%。值得注意的是，在 3HP 分組中有 3.5%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(63%)為類似流感相關症狀 (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(本文全身性藥物反應 flu-like syndrome 之定義是，有四種症狀嚴重程度達到二級以上)；這種情況在 9H 處方的發生率相當低 (僅 0.4%有全身性藥物反應，其中 13%為類似流感之症狀)，其他較少見的全身性藥物反應不良反應，包括有急性過敏性休克反應，例如皮疹類，腸胃道和呼吸道等分類。較嚴重的全身性反應絕大多數發生在第 3 個到第 4 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。

3HP 的弱點在於「非」肝炎之副作用，我國 2014-2016 年收案 263 人的臨床試驗結果顯示，服用 3HP 約有 41%的病人抱怨有任何一種類流感症狀，皮疹約有 11%，相較於 9H 此兩項不良反應的比例為 17%和 7%，雖然藥物不良反應而停藥的比例 3HP 高於 9H (9% vs. 5%)，全身性的過敏反應，亦是 3HP 高於 9H(4% vs. 0%)，與美國的 PREVENT TB Trial (TBTC26)有類似的結果，且女性較男性容易產生發燒不適的情況(14% vs. 1%)，但最終停藥的比率分別為 11%與 22%，3HP 明顯較 9H 來得容易完成治療。那些因為副作用而導致停藥的個案被發現的症狀往往是發燒，症狀發生的中位數為 15 天(四分位 13.3-23.8)。

由此可知，在病人治療的過程中，提供足夠的衛教和支持(例如：醫師診間衛教及適時適當的提供藥物緩解，藥局提供病人用藥須知及提醒，醫院及公衛個管充分掌握病人副作用及藥物交互作用的可能並安排回診，關懷員提供以病人為中心的都治計畫，配合病人可以服藥的時間進行都治關懷以協助定時服藥)，是克服副作用和提高完治率的不二法門。國內也有研究顯示，高齡的病人接受 3HP 治療，並不會有較高比例發生副作用，但是一旦發生副作用較不容易耐受，較容易放棄治療。

全國推動 3HP 治療後蒐集 2016-2019 年間，13,427 位接受 3HP 治療的 LTBI 接觸者資料，多變項分析結果顯示年齡越大、女性、指標來自非高風險地區者，因 3HP 不良反應導致永久停藥的機會越大。其中，女性比同齡男性更容易發生因為不良反應而永久停藥的情況，在 18-64 歲的年齡層達到統計顯著的差異。此外，透過勾稽健保資料庫觀察此群接觸者的共病情況，可以發現糖尿病、需定期血液透析、慢性腎衰竭、慢性肝病、使用類固醇超過 28 天等共病接觸者，皆較沒有共病接觸者有更高的風險因不良反應而永久停藥，藥物間交互作用可能是有共病的中高年齡病人完治率較低的主要原因。此外，國內全國性監測資料顯示，達到嚴重不良反應(定義為死亡、住院或急診留觀超過 24 小時)而永久停止服用 3HP 的個案中，54 位以過敏反應來表現，故符合嚴重不良反應造成永久停藥的過敏反應，發生機率約為 4‰。其中有 87% 同時合併有類流感症狀，48% 診斷過敏的依據是低血壓(其中的 46% 同時合併呼吸道過敏症狀：胸悶、胸痛、心搏過速等症狀)，另外 24% 僅有呼吸道過敏症狀，沒有低血壓。起初的症狀可能是類流感或者疲勞不適、頭暈等，每次不良反應出現的時間，在服藥後有提早的趨勢，但 96% 都發生在服藥後的 24 小時內。產生嚴重不良反應的時間從第 2 劑到第 9 劑不等(但 75% 發生在前 4 個劑量之內)，中位數為服完第 3 劑。這些過敏個案，近 9 成有類流感症狀 (flu-like syndrome)，約 5 成有低血壓，臨床上需要尋找可能的感染源及處理敗血症休克，若病人出現肋膜積水，常會被認為是肺炎，此外被診斷為泌尿道感染併敗血症也是常見的診斷，除了抗生素以外也必須補充液體，以及注射抗組織胺、類固醇、甚至升壓劑等，才能迅速穩定病情。在 54 位符合嚴重不良反應造成永久停藥的過敏反應個案中，有 3 位病人抱怨有快要昏過去的感覺；大部分個案經給予輸液後症狀緩解，緩解時間需約從 6-48 小時不等。比較特別的是，部分病人甚至出現胸痛、冒冷汗或心搏過速等心肌梗塞症狀，有 3 位個案(42 歲男性和 66 歲女性及 72 歲男性)，雖然沒有出現典型的心電圖變化或心肌酵素 CK/CK-MB/Troponin I 僅輕微上升，但因臨床懷疑心肌梗塞，施行心導管檢查並確認排除血管堵塞情況，且症狀迅速消失。另有 52 歲與 90 歲兩位男性，因嚴重不良事件而被臨床懷疑肺栓塞，並以電腦斷層掃描診斷，也都復原迅速，但與 3HP 處方之因果關係不明。長期觀察有過敏反應的病人於停藥後，並未留下長期後遺症亦無死亡情形，與國外文獻如美國 CDC 上市後追蹤及紐約市的公衛田野觀察相仿。在過敏反應後，少數病人仍願意將處方轉換成 9H 以 INH 300mg 治療，少於一半的病人可以耐受；也就是說，至少將近 6 成的過敏，一服用 INH 就觀察到類似 3HP 服用後的全身性反應，此過敏可能跟 isoniazid 有關，而非僅與 rifapentine 相關而已。這也可以解釋為何在台灣進行 1HP 的臨床試驗時，由於每日的 INH 劑量 300mg 僅每週 3HP 時的 INH 900mg 的 1/3 劑量，觀察服用 1HP 約有 3.4%

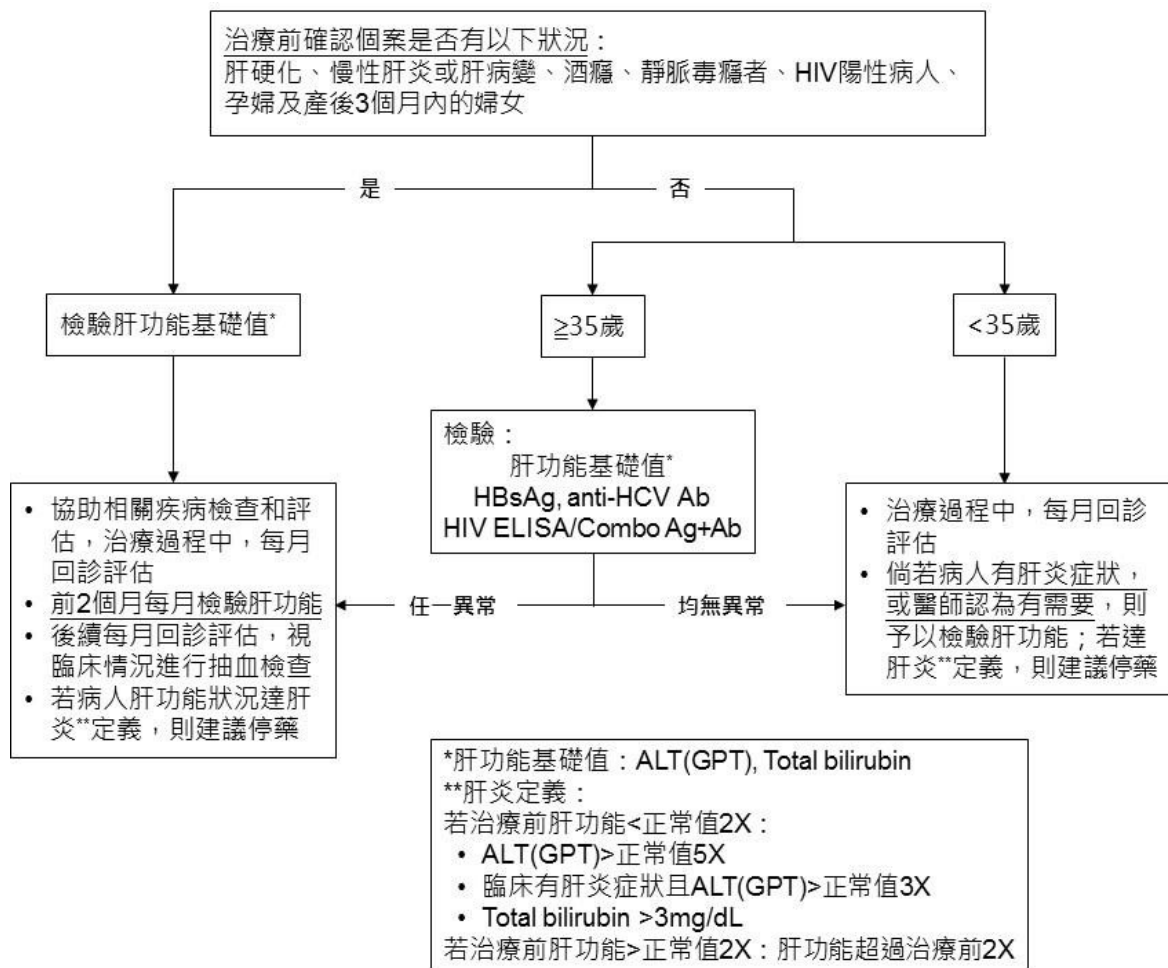
的病人抱怨有任何一種類流感症狀，皮疹約有 6.3%，與 3HP 有顯著的不同；1HP 處方組血中 RPT 濃度明顯高於 3HP 組，故推測產生的副作用大多以蕁麻疹、皮疹為主，與 3HP 以類流感症狀為主的副作用有所差異。故未來將依照病人體內藥物濃度或者代謝基因例如 NAT2 gene 等方向，繼續進行深入研究來探討造成過敏性反應的原因為何。此外，我國 2-17 歲兒童的安全性報告顯示，不論是 3HP 或 9H 因副作用造成永久中斷的比例皆 <2%，該等處方在兒童相對安全，也容易接納。

近年美國 FDA 及歐盟 EMA 陸續發布有關 FQ 藥品可能潛在有「肌腱炎、肌腱斷裂等」、「中樞神經系統不良反應，包括精神相關不良反應、癲癇等」及「低血糖」等嚴重不良反應的風險，再加上國際和國內，MDR-TB 個案在治療多種藥物組合處方(含 FQ)時，有心電圖 QTc 延長的經驗。建議在臨床上除了提供基礎及後續追蹤的血糖值，肝功能及心電圖，並衛教病人，服藥後若出現不適症狀(如胸悶或心臟亂跳等)或者骨骼肌肉問題(肌腱、關節或肌肉疼痛等)，精神或行為改變(失眠、意識混亂、幻覺、記憶問題等)，請病人立即告知醫療人員來評估是否繼續服藥。下列的病人要特別注意服藥期間的不良反應監測，包括：年紀大於 60 歲、腎臟功能不良、曾經接受器官移植或是同時使用類固醇藥品者，可能較容易在使用 FQ 後發生關節疼痛腫脹或肌腱傷害，另外，同時服用降血糖藥或施打胰島素的糖尿病患者，除監控病人的血糖，確保病人了解低血糖可能的症狀及處置方式，及若出現上述情況，請告知醫療人員。

LTBI 感染者完成治療才能提供完整(約 9 成)的保護發病效果，因此對於曾接受過治療，但因故中斷治療者，建議臨床醫師及公衛護理師向 LTBI 個案衛教，如當初中斷治療原因消失或改善，再次評估排除活動性結核病後應接續(或重新，沒有硬性規定)給予一個完整的治療療程；另過去政策接觸者治療時，倘指標個案排除結核病診斷，該接觸者 LTBI 治療可能被中斷，考量該接觸者 LTBI 檢驗陽性代表曾經遭受結核菌感染，因此建議，只要排除發病、或未滿 5 歲兒童與指標個案終止有效暴露滿 8 週之 LTBI 檢驗結果為陰性需中斷治療外，請協助個案直至完成治療。

10.2.6 如何監測及處置不良反應

個案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/3HR/4R 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。



若 **LTBI** 治療過程發生定義肝炎的程度，建議先停藥衛教病人，了解病人是否有其他肝炎的風險並予以治療(例如慢性病毒性肝炎)，給予支持療法，通常 2 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 2 週甚至 1 個月後再追蹤，直到回到正常值上限的 2 倍之內即可。全身性不適等藥物相關的過敏反應仍然是需要重視的，若符合過敏定義，「不」建議進行同樣處方的 re-challenge (可以嘗試轉換其他處方)。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/3HR/1HP** 是由 INH 與 RPT/RMP 組成，與 4R 含有 RMP 一樣，極少數可能有骨髓抑制的情況，故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，故用藥前適當的說明(可利用 3HP 處方治療用藥須知)，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，服藥前可使

用止吐劑，來緩解服藥當下的不適。更多有關 3HP 的臨床處置細節以及可能和病人其他慢性疾病用藥產生藥物交互作用，請參考[速克伏處方使用臨床建議]·[3HP 處方治療用藥須知]單張（傳染病與防疫專題/傳染病介紹/第三類法定傳染病/結核病/治療照護/潛伏結核感染專區）。

10.3 執行上要注意的事項

10.3.1 衛教接觸者檢查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分。衛生單位僅提供指標個案傳染的嚴重性(痰液傳染性、藥敏及胸部 X 光的資料)，以及是否開始藥物治療等訊息。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，妯娌連襟等。特殊狀況下(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，大部分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，往往是在免疫力下降的時候發病，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接觸者討論發病的風險。密切接觸者未來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，所以衛教時請告知 LTBI 診斷陽性個案，若拒絕接受治療者，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；由於 LTBI 診斷陽性且未進行或(中斷)LTBI 治療是高風險發病者，日後可隨時回溯加入完成治療，否則需於第 12 個月再進行胸部 X 光檢查追蹤。

4. 至少每月回診的重要性，除觀察服藥副作用外，由於近期接觸者結核病發病風險高，也要評估是否在治療期間發病的可能性，避免變成以 LTBI 治療來治療結核病導致治療處方不足，進而造成產生抗藥性的可能性；另兒童生長發展快速，每次回診時應測量體重，體重增加以及時調整治療劑量，體重下降或增加遲緩可能為結核病發病之早期徵候。
5. 告訴接觸者加入都治的重要性，應配合衛生單位提供的都治服務，以確保服藥順從性，提供完整的保護力。

10.3.3 轉介單與給付原則

接觸者若持衛生單位發給的轉介單(附件10-2)就醫，可減免部分負擔的花費，以減少就醫障礙。院所端完成轉介單的填寫，經由結核病個案管理師回復給轉介之衛生單位，轉介單內容將登錄於結核病追蹤管理系統。持衛生單位發給的「智慧關懷卡」接受 LTBI 治療，每次回診也可減免部分負擔之就醫費用，以鼓勵完成治療。

另有關於接觸者進行 LTBI 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](傳染病與防疫專題/傳染病介紹/第三類法定傳染病/結核病/治療照護/醫療費用補助/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，都鼓勵使用藥物之臨床院所向全國藥物不良反應通報中心(<https://adr.fda.gov.tw/>)通報(簡稱 ADR) 並副知疾病管制署。rifapentine 已於 2017 年 8 月取得我國藥品許可證，符合申請藥害救濟的範圍；但現行 isoniazid 300mg/Tab 和新劑型 HP 複方(FDC)藥品，皆以專案進口方式，透過世界衛生組織委託之全球藥物購置機構(GDF)購買，目前無國內藥證，院所使用此 2 項藥品前應先向個案清楚說明，並請個案簽署「衛生福利部疾病管制署潛伏結核感染治療 INH300mg/Tab 或 HP FDC 藥品使用同意書」並留院備查(傳染病與防疫專題/傳染病介紹/第三類法定傳染病/結核病/治療照護/潛伏結核感染專區)。

10.3.5 接受抗腫瘤壞死因子治療的病人

免疫風濕病人因為疾病本身造成正常免疫力失調，加上使用類固醇或免疫抑制劑治療以緩解症狀及改善生活品質，致該類病人結核病發生及死亡風險較一般民眾高出許多。依據食藥署 2022 年 1 月 28 日公告修訂「含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之上市後風險管理計畫書」內容，腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品於我國核准之適應症包含類風濕性關節炎、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、潰瘍性結腸炎及幼年型慢性關節炎等，如使用 etanercept、adalimumab、golimumab、infliximab、certolizumab pegol、opinercept 及其後續核准上市之同類藥品或生物相似性藥品之醫師與醫事機構，應注意監測病人用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件(如結核病及病毒性肝炎)，病人在接受 TNF- alpha blocker 藥品治療前，應先接受完整結核病檢驗評估，潛伏結核感染者須至少先接受 4 週以上潛伏結核感染治療，方能開始 TNF-alpha blocker 藥品之治療，此類病人在接受 LTBI 檢驗治療及追蹤，診治醫師請參考本章節及最新的「腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品之上市後風險管理計畫書」附件中「醫師用藥與諮詢服務手冊」。由於該族群非疾病管制署公費補助對象，故無法享有公費 IGRA 檢驗及就醫部分負擔的補助，但建議所有接受 LTBI 治療者參加都治計畫，藉由關懷員送藥關懷服務及副作用監測，以確保治療成功及避免抗藥性產生；由於 3HP/1HP 為疾管署提供之公費藥品，僅限「潛伏結核感染治療指定醫療院所」方可開立，使用該處方治療院所，必須告知個案加入公衛都治計畫，並主動聯繫個案居住地衛生局所，以利銜接都治服務。

另提醒免疫低下病人結核病發病風險高，LTBI 檢驗可能出現偽陰性情形，潛伏結核感染治療期間需監測結核病症狀，如有懷疑可驗痰及胸部 X 光檢查。

10.4 總結摘要

10.4.1 LTBI 檢驗對象：

1. 指標個案塗片陽性且培養鑑定為結核分枝桿菌之全年齡層接觸者。
2. 指標個案塗片陰性且培養鑑定為結核分枝桿菌之未滿 13 歲兒童接觸者，或 13 歲(含)以上共同居住接觸者或患有慢性病(如：糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)的接觸者。
3. 對於非接觸者，建議參考本章 10.2.1 LTBI 檢驗及治療對象和個案的結核病風險高低以及免疫力，決定是否提供 LTBI 診斷及治療。

10.4.2 LTBI 診斷：

1. 未滿 2 歲以結核菌素皮膚測驗(TST)方式檢驗。
2. 2 歲(含)以上以抽血 IGRA 方式檢驗。
2 歲(含)至未滿 5 歲，倘無法執行 IGRA 檢驗者，得使用 TST 檢驗。

10.4.3 LTBI 治療處方：

建議優先提供短程治療處方，倘無法使用短程處方，再考慮 6H 或 9H 處方。

1. 3HP (每週 1 次 INH + RPT，共 12 次)

1-1 使用對象：推薦使用於 2 歲(含)以上之接觸者及高風險族群(較 9H 低的肝毒性)，但目前不建議孕婦及未滿 2 歲的幼童使用。有服用可能會產生交互作用藥物者，使用要相對謹慎。

1-2 劑量頻率：

(1) INH (100mg 及 300mg 2 種劑型)

每週 1 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)

每週 1 次，最大劑量 900mg，依照體重來算劑量

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

備註：HP FDC 劑型，每顆含 isoniazid 300mg 加 rifapentine 300mg，限於體重 50 公斤(含)以上使用，固定劑量每次 3 顆，(不依體重或年齡調整顆數)，共 12 次；使用 3HP 處方者建議使用複方劑型，比單方劑型每劑次可減少 6 顆藥，提升服藥順從性。

1-3 都治：個案必須接受直接觀察預防治療(都治)，來確保治療成功率。

2. 3HR (每日 1 次 INH +RMP，共 90 次)

2-1 使用對象：所有年齡層接觸者及高風險族群，有服用可能會產生交互作用藥物者，使用要相對謹慎。

2-2 劑量頻率：

(1) INH：在兒童的劑量為 10mg/kg (7-15)，成人則為 5mg/kg，每日 1 次，每日最大劑量 INH 300mg

(2) RMP：在兒童的劑量為 15mg/kg (10-20)，成人則為 10mg/kg，每日 1 次，每日最大劑量 RMP 600mg

2-3 都治：個案必須接受直接觀察預防治療(都治)，來確保治療成功率。

3. 4R (每日 1 次 RMP，共 120 次)
- 3-1 使用對象：所有年齡層接觸者及高風險族群，有服用可能會產生交互作用藥物者，使用要相對謹慎。
- 3-2 劑量頻率：在兒童的劑量為 15mg/kg (10-20)，成人則為 10mg/kg，每日 1 次，每日最大劑量 RMP 600mg
- 3-3 都治：個案必須接受直接觀察預防治療(都治)，來確保治療成功率。
4. 6H/9H (每日 1 次 INH，共 180/270 次)
- 4-1 使用對象：適用於所有年齡層接觸者及高風險族群。目前仍欠缺足夠資料顯示愛滋病毒感染控制與 LTBI 治療 INH 長短的成效有關，TB 諮詢委員會的專家建議，HIV 感染者若病毒量控制不佳或免疫不全的病人，可考慮選擇較長的 9H 處方。對於有慢性肝炎者，使用要相對謹慎。
- 4-2 劑量頻率：在兒童的劑量為 10mg/kg(7-15)，成人則為 5mg/kg，每日 1 次，每日最大劑量 INH 300mg
- 4-3 都治：鼓勵個案接受直接觀察預防治療(都治)，以提高治療成功率及完成率。
5. 1HP (每日 1 次 INH+RPT，共 28 次)
- 5-1 使用對象：推薦使用於 13 歲(含)以上之接觸者及高風險族群，但目前不建議孕婦使用，有服用可能會產生交互作用藥物者，使用要相對謹慎。
- 5-2 劑量頻率：
- (1) INH 每天 1 次，300mg (100mg 及 300mg 2 種劑型)
- (2) RPT (150mg 劑型)依照體重來算劑量，每天 1 次，最大劑量 600mg
- A. <35 kg 300 mg
- B. 35-45 kg 450 mg
- C. ≥45 kg 600 mg
- 5-3 都治：個案必須接受直接觀察預防治療(都治)，來確保治療成功率。
6. 9FQ (每日 1 次 LFX 或 MFX，共 270 次) 本處方限 TMTc 團隊提供治療。
- 6-1 使用對象：接觸者之指標個案無 fluoroquinolone (levofloxacin 或 moxifloxacin) 抗藥之 MDR-TB 個案。有服用可能會產生交互作用藥物者，使用要相對謹慎。
- 6-2 劑量頻率：處方以 FQ (LFX 或 MFX) 單方或合併其他一種藥物 (如 ethambutol、prothionamide、cycloserine) 治療
- (1) levofloxacin(LFX)劑量建議為 15-20 mg/kg，每日最大劑量 1000mg，兒童依體重調整劑量
- (2) moxifloxacin(MFX) 成人 400mg，兒童 10-15mg/kg
- 6-3 都治：個案必須接受直接觀察預防治療(都治)，來確保治療成功率。

LTBI 治療處方一覽表

處方	療程	頻率	劑次	都治	劑量
3HP*	3 個月	每週	12	必須	INH 每次最大劑量 900mg ^{***} 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
					RPT 每次最大劑量 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
3HR**	3 個月	每天	90	必須	INH 每日最大劑量 300mg 兒童劑量為 10mg/kg (7-15) 成人劑量為 5mg/kg
					RMP 每日最大劑量 600mg 兒童劑量為 15mg/kg (10-20) 成人劑量為 10mg/kg
4R	4 個月	每天	120	必須	每日最大劑量 600mg 兒童劑量為 15mg/kg (10-20) 成人劑量為 10mg/kg
6H/9H	6/9 個月	每天	180/ 270	建議	每日最大劑量 300mg 兒童劑量為 10mg/kg (7-15) 成人劑量為 5mg/kg
1HP*	1 個月	每天	28	必須	INH 每次 300mg ^{***} RPT 每次最大劑量 600mg A. <35 kg 300 mg B. 35-45 kg 450 mg C. ≥45 kg 600 mg
9FQ	9 個月	每天	270	必須	A. levofloxacin(LFX)劑量建議為 15-20 mg/kg · 每日最大劑量 1000mg B. moxifloxacin(MFX) 成人 400mg · 兒童 10-15mg/kg

* 3HP 及 1HP 處方可使用單劑型或複方劑型(每顆含 INH300mg/RPT300mg · fixed-dose combination · FDC)。

**3HR 可依體重使用 INH+RMP 之二合一劑型。

***疾管署公費採購之 isoniazid 300mg/Tab 藥品可使用於 3HP 及 1HP 處方

10.4.4 LTBI 治療注意事項

1. 個案於 LTBI 治療前及治療中斷超過 1 個月再接續治療者，皆須進行身體檢查、評估與 1 個月內的胸部 X 光以排除活動性結核病；並瞭解個案是否合併慢性肝炎或愛滋病等共病；對於較易於治療中有肝炎的高風險族群，治療前及治療中應追蹤肝功能檢驗。
2. LTBI 治療期間應評估是否在治療期間發病的可能性，避免變成以 LTBI 治療處方來治療結核病，導致治療處方不足進而產生抗藥的可能性，曾接受 LTBI 治療者倘結核病發病應進行快速分子檢測(GenoType)，以早期監測抗藥。
3. 接觸者其指標個案具抗藥性時，應依照指標個案抗藥性選擇有效且安全的治療處方，並搭配都治計畫完成療程；例如：RMP 單一抗藥轉為 9H 治療；INH 單一抗藥則轉為 4R 治療；MDR 抗藥者至抗藥性結核病醫療照護體系(TMTC)使用 FQ 類藥物治療。
4. 各處方間若因副作用或其他因素，得相互轉換；除指標個案對原治療處方抗藥外，轉換後處方按已服用比例，接續服用滿該處方的療程，並儘可能不要短少。接觸者於 LTBI 治療期間或已完成 LTBI 治療後，發現指標個案藥敏具抗藥性，建議依指標個案藥敏情形重新治療，以確保治療效果。有效治療起日以接觸者與指標個案終止有效暴露日後開始計算；倘無法重新以有效處方治療，則建議至少完成該療程，惟目前無證據確認其保護效果。
5. LTBI 治療因故中斷者，應瞭解中斷的原因，並盡力協助完成治療，避免因治療中斷產生後續發病和抗藥問題；接續 LTBI 治療時，可不計中斷治療的時間，以接續完成療程為原則(例如：1HP 應服滿 28 天、3HP 應服滿 12 劑次、3HR 應服滿 90 天、4R 應服滿 120 天或 6H 應服滿 180 天)。但接續治療前須排除活動性結核病。
6. 曾完成 LTBI 治療者或完治之結核病個案，如再次暴露結核菌被匡列為接觸者，仍有再感染及發病風險，針對衛生單位轉介個案，請醫師綜合評估發病風險，再次進行 LTBI 治療，以預防發病。
7. LTBI 治療對象若於診斷未確定前，已經接受含 RMP+PZA 處方 2 個月以上或 INH+RMP 處方 3 個月以上治療，即等同於已完成了 LTBI 治療，於排除活動性結核病後，不需再重複 LTBI 治療。
8. 因應 WHO 及國際趨勢建議，國家結核病計畫應提供醫療工作者 LTBI 治療機會，鼓勵 LTBI 檢驗陽性之醫療工作者加入 LTBI 治療。

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%)	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 (10.5%)		9.5	68
RA without TNF α Blocker ²	173		24 (14%)	11 (6.4 %)	0 (-)			
COPD ⁸	206	75.9			2 (1.0 %)**			103
COPD ⁸	381	73.3	108 (28.3%)	1(0.3%)	4 (3.7%)		27	95.3

縮寫: IGRA: interferon-gamma release assay; HIV: human immunodeficiency virus; IVDU: intravenous drug user; MSM: men who have sex with men; DM: diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disease; RA: Rheumatoid arthritis; COPD: chronic obstructive pulmonary disease

*Tuberculin skin test + IGRA 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 1 位活動性結核病人

****Number Needed to Screen, “需檢驗數” 從該族群需要檢驗多少人 · 才能找出 1 位活動性結核病人

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%)
8. 2021年都治計畫-縣市自提(60歲以上COPD)專案執行成果分析 · 個案追蹤至2022/12/6 (unpublished)

表 10-2 結核病接觸者檢查時間及方式

※於指標個案確診後，應儘速聯繫接觸者進行衛教，並說明應辦理檢查的項目及時間，最遲於 1 個月內安排接觸者應檢查的項目。

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)			痰培養陰性之肺結核 (≥5 歲之確診個案)	單純肺外或未滿 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		
				共同居住或慢性病患者 ³	其他	
第 1 個月內/胸部 X 光 ¹		○	○	○	○	○
與指標個案終止有效暴露滿 8 週/LTBI 檢驗 ⁴		○ ⁵	○ ⁵	○ ⁵	×	×
第 12 個月 / 胸部 X 光	LTBI 檢驗陰性/持續或完成 LTBI 治療者	×	×	×	×	×
	應執行 LTBI 檢驗未執行、應加入 LTBI 治療未加入或中斷治療者	○ ⁶	○ ⁶	○ ⁶	×	

* 指標個案為抗藥性結核病(MDR/RR-TB)個案：自系統登記為 MDR/RR-TB 起 1 個月內，應再次確認其抗藥性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，至終止有效暴露滿 8 週之 LTBI 檢驗結果為陰性、LTBI 檢驗結果陽性者完成 LTBI 治療(MDR-TB 接觸者限於 TMTc 團隊)或與指標個案終止有效暴露後滿 2 年；指標個案為慢性傳染性結核病個案：接觸者應每年進行追蹤胸部 X 光檢查，至終止有效暴露滿 8 週之 LTBI 檢驗結果為陰性、LTBI 檢驗結果陽性者完成 LTBI 治療或與指標個案終止有效暴露後滿 2 年。

* 接觸者如為孕婦，若有結核病相關症狀，應查痰、安排胸部 X 光檢查；LTBI 陽性且排除結核病者，建議及早治療；接觸者如為醫院工作者，因發病風險較高，建議進行 LTBI 檢驗及治療。

* 針對無痰陽性證據，僅因鼻部、咽喉、氣管至肺之病理組織切片陽性而確診之個案，如醫師高度懷疑，其檢驗結果視同痰檢體。

備註：

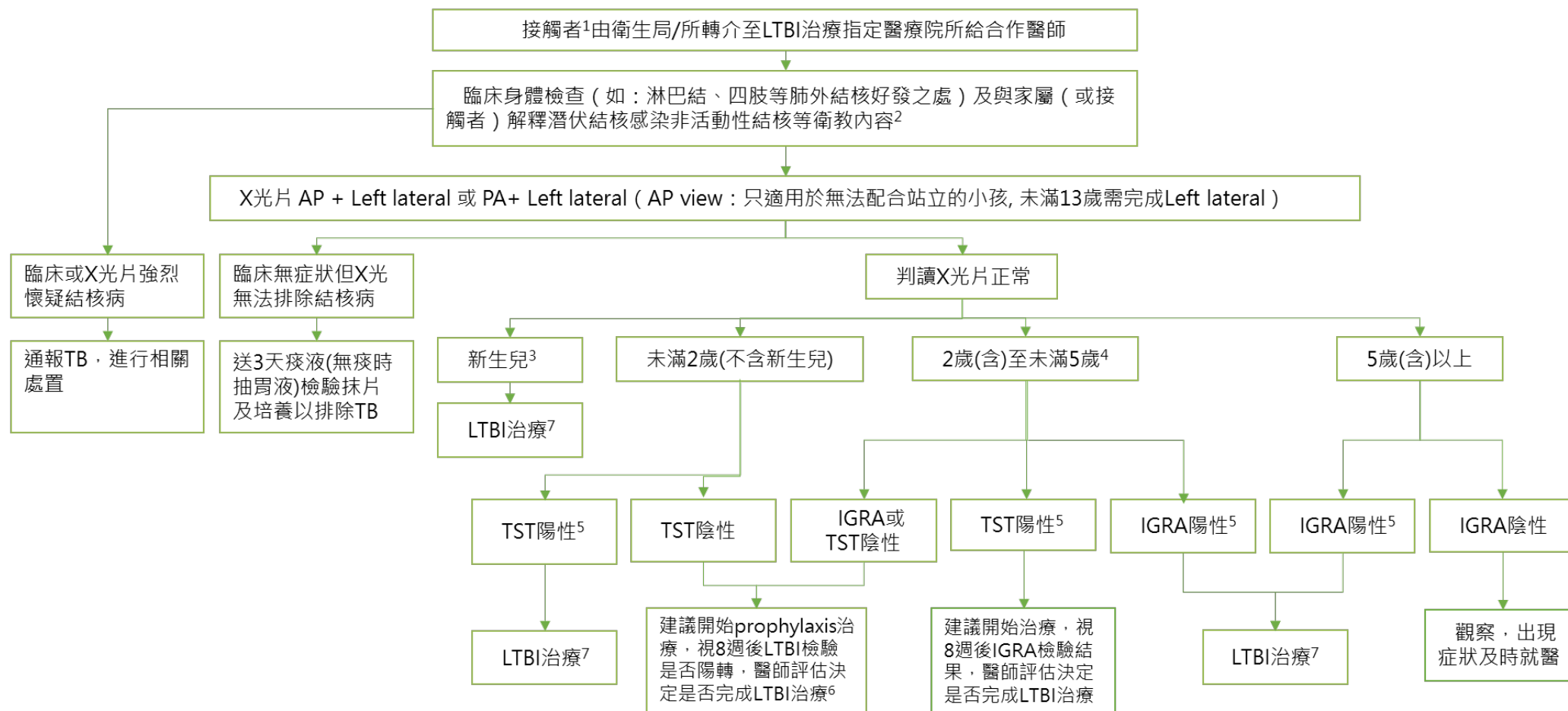
1. 所有接觸者均應進行胸部 X 光檢查，惟 3 個月內曾接受胸部 X 光，並能提出正常證明者，毋須再做；但如出現異常症狀，仍須隨時進行檢查。
2. 指標個案痰塗片陽性且 NAA TEST 陰性者，毋須立即進行接觸者檢查，待痰培養及鑑定結果再決定執行方式。
3. 系統勾稽具慢性病患者，或接觸者自述患有慢性病(如：糖尿病、腎臟病、使用免疫抑制劑、器官移植、愛滋感染者等)，皆符合 LTBI 檢驗對象。
4. 未滿 2 歲接觸者以 TST 檢驗，2 歲(含)以上以 IGRA 檢驗，2 歲(含)以上至未滿 5 歲無法執行 IGRA 者，得使用 TST。
5. 檢驗陽性者應轉介予合作醫師進行治療評估，治療評估時應有最近 1 個月內胸部 X 光檢查，以排除結核病。
6. 進行第 12 個月追蹤檢查時應再次提醒未依規檢驗者完成 LTBI 檢驗，或鼓勵未完成 LTBI 治療者加入治療，直至完成治療為止。
7. 指標個案為 S-且 C(MTB)之 65 歲以上接觸者發病風險與一般 65 歲以上民眾相當，惟仍高於未滿 65 歲族群，建議納入常規高風險族群胸部 X 光篩檢計畫對象。

表 10-3 LTBI處方造成永久停藥之分年齡層肝毒性發生率

各處方肝毒性發生率	3HP 處方			9H 處方				4R 處方			
	肝毒性	Total	%	肝毒性	Total	%	P value ³	肝毒性	Total	%	P value ³
12-19 歲	0	513	0.00%	0	287	0.00%		0	77	0.00%	
20-34 歲	4	1757	0.23%	12	661	1.82%	<0.001	2	329	0.61%	0.237
35-49 歲	14	2573	0.54%	24	983	2.44%	<0.001	1	489	0.20%	0.324
50-64 歲	21	3415	0.61%	51	1553	3.28%	<0.001	2	654	0.31%	0.334
65 歲以上	7	1483	0.47%	27	1579	1.71%	0.001	3	607	0.49%	0.947

1.LTBI 開始治療時間 2016/4~2018/6(3HP、9H)&2016/4~2020/12(4R)
 2.肝毒性定義：達 ATS guidelines 5x GPT
 3.p-value：chi-square test (和 3HP 相比)
 4.參考 2008-2012 世代 12-19 歲使用 9H 治療者肝毒性發生率為 0.1-0.2%

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：由衛生單位判定，指標個案須為已確診之結核病個案。
 2.衛教單張 (如附件10-3、10-4)
 3.新生兒：請參考嬰幼兒接觸者之處置建議
 4.LTBI檢驗方式：2歲(含)至未滿5歲兒童無法檢驗IGRA者，得使用TST檢測。
 5.接種過卡介苗者TST測驗陽性判讀標準為10mm；未接種過卡介苗者、愛滋病毒感染者、惡性疾、免疫功能不全或接受免疫抑制劑治療者，以5mm為判讀標準，倘IGRA結果為不確定(indeterminate, mitogen-nil<0.5)者，亦請轉介至合作醫師處進行治療評估。
 6.若指標個案病情不明朗，或家屬對接受治療有疑慮，可待與指標個案終止有效暴露滿8週後之LTBI檢驗結果，再決定是否給予治療。
 7.治療評估時應有最近1個月內胸部X光檢查結果，排除活動性結核病後才予以LTBI治療，疑似結核病者請依規定通報驗痰。

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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 疾病管制署. CXR screening at MMT clinics for Harm Reduction Program (not published).
10. 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
11. 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
12. 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.
13. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *NEJM* 2011; 365: 2155-216 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.
14. 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
15. 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--臺灣的多中心隨機分派研究, 2014-2016.
 16. 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
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Ho C. Implementing shorter LTBI treatment regimens in low-incidence settings: lessons learned from 3HP post-marketing surveillance. *IJTL D* 2015; 19 (12) supplement 2. S53. Accessed: http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf, online version accessed on 2017-01-09.
 21. Peloquin CA, Durbin D, Childs J, et al. Stability of antituberculosis drugs mixed in food. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(4): 521.
 22. Ling DL, Liaw YP, Lee CY, et al. Contact investigations of tuberculosis in Taiwan. *Thoracic Med* 2009; 24(Suppl): FB05.
 23. Centers for Disease Control, Department of Health, Taiwan. Manual for Tuberculosis Control. goo.gl/Uq2OnZ, online version accessed on 2017-01-09.
 24. CDC, USPHS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49:RR-6.
 25. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175–1201.
 26. 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.
 27. 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
28. 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.
 29. 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.
 30. World Health Organization. Latent TB infection: Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management. 2018. WHO/CDS/TB/2018.4 <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
 31. Sun HY, Huang YW, Huang WC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb).* 2018 Jul; 111:121-126.
 32. US CDC. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR / June 29, 2018 / 67(25);723–726.*
 33. Moro RN, Scott NA, Vernon A, et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 May; 15(5):570-580.
 34. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018. Epub June 11, 2018.
 35. CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/treatment.htm>
 36. 疾病管制署科技計畫報告。速克伏全都治：副作用，介入成效及抗藥性產生評估，2019 期末報告
 37. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.* 2018;2; 379(5):440-453.
 38. Lee MR, Huang HL, Lin SW, et al. Isoniazid Concentration and NAT2 Genotype Predict Risk of Systemic Drug Reactions during 3HP for LTBI. *J Clin Med.* 2019 ; 8(6): 812.
 39. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
 40. Zenner D, Beer N, Harris RJ, et al. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2017; 167(4): 248-55.
 41. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year

- randomized study. Clin Infect Dis 2007; 45:715-22.
42. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. New Engl J Med 2018; 379(5): 454-63.
 43. Chan PC, Lee PH, Lu MJ, et al. Safety and Tolerability Report on Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid among Child Contacts in Taiwan. (Oral presentation at 2017 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20171118).
 44. Giulia Lombardi et al. QuantiFERON-TB Performs Better in Children, Including Infants, than in Adults with Active Tuberculosis: a Multicenter Study. Journal of Clinical Microbiology 2019 Volume 57 Issue 10 e01048-19
 45. 食品藥品管理署. 含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. 2022/1/28 公告修訂.
 46. Dooley KE, Savic R, Gupte A, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. Lancet HIV 2020;7:E401-409
 47. Hamada Y, Figueroa C, Martín-Sánchez M, Falzon D, Kanchar A. The safety of isoniazid tuberculosis preventive treatment in pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal 2020 55: 1901967; DOI: 10.1183/13993003.01967-2019
 48. Fu, H. (2020). Exploring challenges and opportunities in meeting late-stage end TB goals: Taiwan as a case study (PhD Thesis). Retrieved from <https://doi.org/10.25560/82532>.
 49. Huang HL, Lee MR, Cheng MH et al. Impact of age on outcome of rifapentine-based weekly therapy for latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis 2020; ciaa1741.
 50. Yu YY, Tsao SM, Yang WT et al. Association of Drug Metabolic Enzyme Genetic Polymorphisms and Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Rifapentine and Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health 2019; 17: 210.
 51. 疾病管制署科技計畫報告. 速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估, 2020 期末報告
 52. 疾病管制署科技計畫報告. 速克伏全都治：副作用, 介入成效及抗藥性產生評估, 2021 期中報告
 53. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. N Engl J Med. 2019; 380(11):1001–11.
 54. European Centre for Disease Prevention and Control Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union, 2018

55. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020
56. Liou B-H et al. Short-course daily isoniazid and rifapentine for latent tuberculosis infection in people living with HIV who received coformulated bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *Journal of the International AIDS Society* 2021, 24:e25844
57. Chan PC, Lin YX, Chu PW, Lee CC. Long-term Follow-up for TB Contacts Receiving 6H and 9H. (Oral presentation at the 52nd World Virtual Conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2022, November 9th, 2022)
58. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1333–46.
59. 疾病管制署科技計畫報告 1HP 與 3HP 處方用於潛伏結核感染治療之完成率、安全性、生物標記與保護效力：一個多中心前瞻性臨床研究,2020-2022 期末報告
60. 財團法人藥害救濟基金會. Fluoroquinolone 與 Quinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表. 2019 March 公布. <https://www.tdrf.org.tw/2019/03/21/safety02-18/>
61. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 3rd ed. Oakland, CA: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2016. <https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>
62. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e93–e142. With erratum on <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.v201erratum2>
63. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

附件 10-1: 可能與 rifampin 或 rifapentine 產生交互作用之藥物

(愛滋抗病毒藥物請參考第九章)

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
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

附件 10-2

TB 接觸者就醫轉介單

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)：胸部 X 光檢查未完成潛伏結核感染檢驗/檢驗陽性未完成治療：第 12 個月胸部 X 光檢查 MDR-TB 接觸者每半年胸部 X 光檢查

一、接觸者基本資料：	
基本資料	姓名：_____ 管理單位：_____ 終止有效暴露日：_____年____月____日 性別： <input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女 身分證字號：_____ 出生：_____年____月____日 卡介苗接種史： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 免疫不全狀況： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 肝毒性風險族群 ² ： <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是：_____ 結核病症狀： <input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 咳嗽 <input type="radio"/> 咳血 <input type="radio"/> 咳痰 <input type="radio"/> 發燒 <input type="radio"/> 胸痛 <input type="radio"/> 食慾差 <input type="radio"/> 體重減輕
胸部 X 光	檢查結果：檢查日期_____年____月____日 <input type="checkbox"/> 正常 ³ <input type="checkbox"/> 疑似肺結核（請依照傳染病防治法第 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"/> 異常無關結核（請繼續追蹤至排除結核病）： <input type="checkbox"/> 肋膜積水 <input type="checkbox"/> 肺浸潤/陰影（支氣管發炎/擴張/浸潤） <input type="checkbox"/> 肺炎/發炎/感染 <input type="checkbox"/> 肉芽腫/結節 <input type="checkbox"/> 粟粒狀病灶 <input type="checkbox"/> 肺坍塌 <input type="checkbox"/> 陳舊性肺結核 <input type="checkbox"/> 矽肺病 <input type="checkbox"/> 肺紋增加/粗糙 <input type="checkbox"/> 肺門擴張 <input type="checkbox"/> 間質增加 <input type="checkbox"/> 纖維化/鈣化/胸(肋膜)增厚 <input type="checkbox"/> 陳舊性發炎 <input type="checkbox"/> 上縱膈腔變/較寬 <input type="checkbox"/> 異常無關結核，註：_____
接觸者檢查	<input type="checkbox"/> 5 歲(含)以上接觸者：與指標個案終止有效暴露滿 8 週，以 IGRA 進行檢驗 IGRA _____年____月____日，結果： <input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 <input type="radio"/> 不確定(Mitogen-Nil<0.5 且 Nil≤8) <input type="radio"/> 不確定(Nil>8)
	<input type="checkbox"/> 2 歲(含)至未滿 5 歲接觸者：以 IGRA 檢驗為主，無法執行 IGRA 者，得使用 TST 1. 暴露 8 週內 LTBI 檢驗 IGRA _____年____月____日，結果： <input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 <input type="radio"/> 不確定(Mitogen-Nil<0.5 且 Nil≤8) <input type="radio"/> 不確定(Nil>8) 或 TST _____年____月____日，結果：_____mm，陽性者於暴露滿 8 週後得再以 IGRA 檢驗 2. 暴露滿 8 週 LTBI 檢驗(8 週內以 TST 檢驗或 IGRA 陰性者，於滿 8 週後再次進行 IGRA) IGRA _____年____月____日，結果： <input type="radio"/> 陽性 <input type="radio"/> 陰性 <input type="radio"/> 不確定(Mitogen-Nil<0.5 且 Nil≤8) <input type="radio"/> 不確定(Nil>8) 或 TST _____年____月____日，結果：_____mm(限 8 週內 TST 陰性，無法執行 IGRA 者)
	<input type="checkbox"/> 未滿 2 歲接觸者：以 TST 檢驗 第一次 TST(暴露 8 週內)：_____年____月____日，結果：_____mm，陰性者於 8 週後進行第 2 次 TST 第二次 TST(與第一次 TST 間隔滿 8 週)：_____年____月____日，結果：_____mm
	<input type="checkbox"/> 出生 30 日內新生兒(含胎兒時期)暴露之接觸者：無須 TST 檢驗，於排除活動性結核病後，儘速接受預防性治療(prophylaxis)
臨床建議	1. 接觸者檢查結果建議： <input type="checkbox"/> 繼續追蹤 <input type="checkbox"/> 結核病治療 <input type="checkbox"/> 其他建議：_____ 2. 潛伏結核感染治療評估建議(藥物領取後請先與開立單位聯繫再服用)： <input type="checkbox"/> 需進行潛伏結核感染治療(Treatment of LTBI)： <input type="checkbox"/> 1HP <input type="checkbox"/> 3HP <input type="checkbox"/> 4R <input type="checkbox"/> 3HR <input type="checkbox"/> 6H <input type="checkbox"/> 9H <input type="checkbox"/> 9FQ (限 MDR-TB 個案接觸者開立) <input type="checkbox"/> 進行預防性治療(prophylaxis) <input type="checkbox"/> 家屬(本人)拒絕 <input type="checkbox"/> 醫師決定暫不進行治療： <input type="checkbox"/> 肝功能檢查值過高 <input type="checkbox"/> 擔心藥物交互作用 <input type="checkbox"/> 其他_____ <input type="checkbox"/> 其他：_____ 院所名稱：_____ 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：_____ 性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 來自結核病高盛行區： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	
採檢日期	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"/> 未知 <input type="checkbox"/> INH <input type="checkbox"/> RMP <input type="checkbox"/> FQ	
開立單位：_____ 日期：_____年____月____日	
連絡人：_____ 連絡電話：_____	
1. 接觸者檢查(胸部 X 光檢查、IGRA 抽血檢驗、TST 施針)及後續回診看報告(胸部 X 光報告、IGRA 檢驗報告、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道症狀或咳嗽超過 2 週，仍應儘速就醫檢查，並告知醫師接觸史。	

附件 10-3

結核病接觸者檢查衛教及通知書

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、倘為須接受潛伏結核感染治療評估者，須再加作潛伏結核感染檢驗。

貳、結核病衛教及相關檢查：

一、結核病衛教：

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健康檢查才被發現，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或較為親近的密切接觸者。

一般人受到結核菌感染後，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。倘您咳嗽超過 2 週，建議應儘速向專科醫師求診，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。

二、胸部 X 光檢查：檢查是否罹患結核病。

※第 1 次胸部 X 光檢查時間：____年____月____日。

※第 12 個月胸部 X 光檢查時間：____年____月。(確切日期屆時再行通知)

※抗藥性指標個案接觸者，每半年胸部 X 光時間：____年____月。(如須檢查者，後續檢查日期屆時再行通知)

三、潛伏結核感染檢驗：

檢查是否感染結核菌，未滿 2 歲接觸者須進行結核菌 DNA 檢驗，2 歲(含)至未滿 5 歲無法進行 DNA 檢驗者須進行丙型肝炎病毒釋放檢驗(IGRA)，2 歲(含)至未滿 5 歲無法進行 DNA 檢驗者須進行丙型肝炎病毒釋放檢驗(IGRA)，以提供醫師綜合性潛伏結核感染治療判斷的參考依據。

潛伏結核感染者不具傳染力，無需驚慌，只要配合檢查及治療，可獲得 90% 以上的保護力，預防發病成為結核病。

(一)結核菌素測驗：

於左前手臂內側進行測驗，其後必須於 48 至 72 小時內由專業人員為您(或貴子弟)記錄反應，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；少數人在注射部位會產生輕微紅腫或潰瘍，這是免疫反應的現象，通常毋須治療，只要保持清潔乾燥即可。

※結核菌素測驗時間：____年____月____日並於____年____月____日進行判讀結果。

備註：_____

(二)丙型干擾素釋放試驗(IGRA)：由醫事人員進行抽血作業，血液檢體約 4 cc。

※IGRA 檢驗抽血時間：____年____月____日。

備註：_____

參、後續追蹤：

- 一、在未來 1 年內，請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』。胸部 X 光檢查異常者，若有發病的懷疑，醫師會進一步安排驗痰細菌學檢查並提供追蹤治療服務。
- 二、潛伏結核感染檢驗陽性者，轉介進行潛伏結核感染治療評估：
 - (一)公共衛生人員會將您(或貴子弟)轉介至專業的治療醫師，評估採取哪一種潛伏結核感染治療處方。
 - (二)醫師會為您(或貴子弟)進行相關身體健康檢查後，根據指標個案菌株的抗藥狀況、潛伏結核感染檢驗結果與胸部 X 光檢查，排除結核病後，綜合研判感染者最適合哪一種潛伏結核感染治療。
 - (三)經醫師評估需治療者，衛生單位會配合您(或貴子弟)的作息時間，由「關懷員」協助提供都治服藥關懷，以達到服藥不忘記，安全地完成治療，以發揮潛伏結核感染治療最大效益；未治療或無法依建議完成治療者請加強自我症狀監測，並配合衛生單位安排第 12 個月胸部 X 光檢查(抗藥性指標個案之接觸者，如須每半年 1 次胸部 X 光，追蹤 2 年者，公衛管理人員將另行通知)。

肆、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。違反者處新台幣 6 萬元以上 30 萬元以下之罰鍰。為維護您(或貴子弟)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。

伍、聯絡方式：

本份檢查通知書已由_____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。



衛生福利部疾病管制署關心您的健康

結核病接觸者檢查通知書回條 (如需收取回條者，請單面列印 撕下交回)

本人_____ (簽名) 已詳閱本通知書

法定代理人_____ (簽名) (若接觸者為在學學生，其班級_____年_____班)

_____ 縣市衛生局 潛伏結核感染治療衛教
及直接觀察治療(DOPT)同意書

接受治療者：_____ 身分證字號：_____

性別：_____ 出生年月日：____年____月____日

敬啟者您好：

根據潛伏結核感染檢驗(結核菌素皮膚測驗或丙型干擾素釋放試驗)結果，並經由醫師評估顯示，目前您(或您的小孩)有潛伏結核感染，但並非結核病發病，經過完整的潛伏結核感染治療，保護力可達 9 成以上，除可有效降低將來發病傳染給他人外，也可減少發病後需面對治療服藥時間較長、藥品種類較多及副作用較大的可能。

治療應注意事項如下：

一、目前潛伏感染治療處方有以下 6 種(勾選感染者治療處方)：

1HP：每日服用 isoniazid (INH) + rifapentine，共 28 次，計 1 個月療程

3HP：每週服用 isoniazid (INH) + rifapentine，共 12 次，計 3 個月療程

4R：每日服用 RMP，共 120 次，計 4 個月療程

3HR：每日服用 INH + rifampin (RMP)，共 90 次，計 3 個月療程

6H：每日服用 INH，共 180 次，計 6 個月療程

9H：每日服用 INH，共 270 次，計 9 個月療程

其他：備註：_____

請配合衛生單位安排，接受由關懷員關懷服藥，以達到服藥不忘記，安全地完成治療，發揮潛伏結核感染治療最大效益，減少日後發病風險；除使用 6H/9H 處方外(仍建議加入都治)，其餘處方必須由關懷員關懷服藥。

二、治療過程中，請每月回診進行追蹤，如有任何不舒服(發燒、頭暈、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、急性過敏反應等症狀)，請通知關懷員、衛生所護理人員或醫院結核病個管師，儘速安排返診，由醫師判斷是否繼續服藥或其他處置。

三、如果本單張未能解答您的問題，或您讀後仍有任何疑慮，請隨時向關懷員、醫師或護理人員查詢。

本人授權_____縣(市)衛生局下設立之都治關懷站保管本人潛伏結核感染治療藥品，並由關懷員關懷送藥，接受直接觀察治療服務。

基於上述聲明：

同意

不同意

中華民國____年____月____日

備註：

1. 傳染病防治法第 48 條：曾與傳染病病人接觸或疑似被傳染者，得由該管主管機關予以留驗；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。
2. 未成年者應有法定代理人同意簽名。

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。2019 年全球約有一千萬個新結核個案，且約有 140 萬人(含 120 萬人 HIV-negative 及 20.8 萬人 HIV 感染者)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 (疾病管制署譯為都治策略，Directly Observed Treatment, Short-course, 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，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，治療成功的比例僅約 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，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，在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。

都治的基本精神，係以病人為中心 (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，包括公共衛生護理人員、藥師、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，亦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。

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，至今每年仍有近 8,000 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臺幣（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，其中逾 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。2020 年統計資料顯示，細菌學陽性個案之都治執行率達 98% 以上，A 級親自關懷比率也可達 80% 以上。目前全國約有 6 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 5-6% 的降幅持續下降，2020 年達每 10 萬人口 33 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人均應完成塗片、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人之診治及疑義處理，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，就病人診治過程中遭遇之問題，提出專業建議，以幫助病人順利完成治療。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、公衛管理人員及關懷員之協助與陪伴，讓我國所有結核病人，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，公費提供有需要的結核個案者使用，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「結核病追蹤管理系統」，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。另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。

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。治療處方包含 9H（isoniazid, INH）、速克伏 3HP（INH+

rifapentine)、4R (rifampin, RMP)、3HR (isoniazid+rifampin) 及 1HP (INH+rifapentine)，除 9H 以鼓勵加入為原則外，其餘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，遵醫囑進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，疾病管制署也於 2014 年起發展雲端視訊都治關懷服藥系統及作業規範。

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 2013 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，2015

年臺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，故疾病管制署即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，倘個案無法配合關懷員親自關懷服藥，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。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，另一方面當衛生單位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衛生福利部健保署及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務時，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

疾病管制署曾與美國疾病管制中心合作分析執行成效，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 涵蓋天數占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，且有劑量效應關係。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及我國加入 WHO 2035 消除結核第一期計畫，醫界與公衛共同的努力，擴大推動 LTBI 治療計畫，除每年提供超過 1 萬名個案直接觀察治療都治服務，至 2020 年都治執行率已高達 98%。我國的結核病發生率由 2005 年每十萬人口 73 人降低至 2020 年每十萬人口 33 人；死亡率也由 2005 年每十萬人口 4.3 人降至 2020 年每十萬人口 2.0 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 2020 年的 74 人；痰陽個案 2 個月內陰轉率由 2005 年追蹤世代的 51%進步至 2020 年追蹤世代 90%，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，臨床醫師在診療結核病病人或 LTBI 治療個案時，請建議個案加入社區都治，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. Bloss, E., et al., Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012. 16(4): 462-7.
10. 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.
11. TB CARE I, USAID. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 3rd ed. The Hague, 2014.
12. 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，要達到成功治療抗藥性結核病的結果還是很困難。抗藥性結核病的存在始終威脅著 WHO 終結結核病的目標。因此世界衛生組織在 2011 到 2020 年間，從實證醫學角度建立抗藥性結核病的治療與照護方針。

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，若沒有適當的個案管理，容易導致治療失敗的結果。抗藥性結核病的專家們可以提供諮詢與協助：

1. 在懷疑是抗藥性結核病時，協助設計治療處方；在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。

治療已知或可能的 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 (Hr-TB)

近幾年 WHO 建議以 rifampicin · ethambutol · pyrazinamide ± INH 構成的處方來治療 INH 單一抗藥。WHO 2020 年出版的抗藥性結核病診治指引，基於來自 33 個資料庫、5418 位對 INH 單一抗藥的個案資料，比較不同的一線抗結核藥的用藥時間長短，以及再加上 fluoroquinolone 或是 Streptomycin 之治療成果。這些研究資料來自世界不同的地區(亞洲 26%；歐洲 33%；美洲 31%；與非洲 6%)。基於分析結果，WHO 建議在治療前已知 rifampicin 敏感而 INH 單一抗藥之個案，可以考慮每天服用 rifampicin · ethambutol ·

pyrazinamide · levofloxacin ± INH 6 個月，且不建議加入 Streptomycin 或是其他針劑。在開始這個治療處方前，必須確認已由 WHO 建議的 genotypic 或是 phenotypic 的檢驗排除 rifampicin 抗藥。理想的狀況下，也同時排除 fluoroquinolones 及 pyrazinamide 抗藥之可能。這個建議在臺灣不一定適用，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。WHO 建議在治療過程中，發現 INH 抗藥，在加上 fluoroquinolone 前，必須排除 rifampicin 抗藥。治療 1-2 個月後，如果治療反應不佳，不能忽視已產生 rifampicin 抗藥(acquired rifampicin resistance)變成 MDR-TB 的可能性，再加上 fluoroquinolone 有進一步導致 fluoroquinolone 抗藥的風險，而 fluoroquinolone 是治療 MDR-TB 的重要藥物，fluoroquinolone 抗藥的 MDR-TB 非常難治療。因此為保護 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，超過 *inhA* 抗藥菌種的最低抑菌濃度。研究顯示一般劑量 5mg/kg INH 對 *inhA* 突變引起的 INH 抗藥有部分效果，10mg/kg INH 對 *inhA* 突變引起的 INH 抗藥結核之 early bactericidal activity 等同於 5mg/kg INH 對 INH 敏感結核之 early bactericidal activity。如果病人治療反應良好，移除 INH，可能會弱化治療方案。*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 2-3 種藥可能是相對安全的處置。

(1) 選項一：每天服用 RMP · EMB · PZA · ±INH 6 個月。

如果一開始開立標準的四種藥物處方，卻得到藥敏結果顯示 INH 抗藥時，如果以微生物、臨床及影像學評估，病人反應良好，痰陰轉，則產生 rifampicin 抗藥的風險及治療失敗的風險低，且對 INH、RMP、EMB、PZA 耐受良好，可以考慮 RMP · EMB · PZA · ±INH 6 個月。當病人對 INH 沒有不良反應，可以繼續使用 INH。專家建議可以考慮將 INH 劑量增加 (體重 > 50 公斤 600mg，體重 ≤ 50kg 400mg)。當病人對 INH 有不良反應，可以停用 INH。

(2) 選項二：每天服用 RMP，EMB，PZA，±INH，加上一種近代的 fluoroquinolone (FQ)(如 moxifloxacin, levofloxacin)，和一種針劑 (amikacin/kanamycin)。Amikacin/kanamycin 使用至痰陰轉即可考慮停用，RMP，EMB，PZA，FQ ±INH 繼續治療至 6-9 個月。發現是 INH 抗藥時，治療反應不佳可考慮選項二。INH 抗藥結核在治療過程中產生 rifampicin 抗藥(acquired rifampicin resistance)的風險，比敏感結核高。加上 fluoroquinolone 的目的之一，是降低產生 rifampicin 抗藥的風險。治療初期細菌量較大，產生 rifampicin 抗藥的風險較高，因此宜在治療初期盡早加上 fluoroquinolone。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 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。即使 GeneXpert 檢驗沒有 rifampicin 抗藥，建議同時加上 fluoroquinolone 和一種針劑(如 amikacin 或 kanamycin)，以保護 fluoroquinolone。針劑使用至痰陰轉即可考慮停用，因為產生抗藥的風險已經降低，RMP、EMB、PZA、FQ ±INH 繼續治療至 6-9 個月。

(3) 選項三：個人化治療方案。病人如果無法耐受 INH、RMP、EMB、PZA 中的某些藥物時，宜慎重調整處方，以病人可以耐受的 4 種藥組成個人化治療方案。請謹慎使用 fluoroquinolone，務必將因使用 fluoroquinolone 而導致 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 RMP 單一抗藥

RMP 抗藥但是 INH 未抗藥的菌株，各國的流行情形差異不小。依世界衛生組織的資料，RMP 抗藥的菌株中 INH 敏感的比例為 8.5% - 43.3%。GeneXpert 只檢測 RMP 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。

RMP 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 RMP 抗藥但是對 RFB 敏感。因此，確定藥物敏感時才宜使用 RFB。

1-3 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果。

(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 RMP，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 RMP 抗藥的結核稱作多種抗藥性結核病。雖然多種抗藥結核不只一種，但是只要不抗 RMP，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 DR-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 RMP 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. 治療時間長度

1-1 短期治療處方-包含 aminoglycoside 針劑藥物

WHO DR-TB 短期處方建議
9-12 個月的短期處方可以取代一般處方： 1. MDR/RR-TB 個案使用短期處方中的藥物未達一個月以上； 2.或是已排除對 fluoroquinolones 抗藥的可能

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(表 12-1、表 12-2)加強期(4 個月)使用 clofazimine(CFZ), High dose gatifloxacin(or **moxifloxacin**), EMB, PZA, **prothionamide** (PTO), KM, High dose INH，持續期(5 個月)使用 clofazimine(CFZ), High dose gatifloxacin(or **moxifloxacin** 或是出現 QT prolongation 可考慮以高劑量的 **levofloxacin** 替換), EMB, PZA。加強期為 4 個月，如果 4 個月末依然塗片陽性，延長加強期 1 個月，如果 5 個月末依然塗片陽性，再延長加強期 1 個月。持續期固定為 5 個月。如果治療滿兩個月的痰，在滿 4 個月時發現培養仍然陽性，可考慮延長加強期至少 1 個月。gatifloxacin 優於 **moxifloxacin**，可惜目前在臺灣無法購買。若是針劑無法耐受，建議可考慮以 linezolid 取代。

(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%。2014 年 Aung et al.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%。

- (2) Piubello 等人在西非尼日爾的研究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%。
- (3) Kuaban 等人 2015 年在非洲西海岸喀麥隆，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。
- (4) WHO 2018 年診治指引收集 2015-2017 年間 15 個國家的短期與一般處方研究數據。研究分析發現短期處方的服藥遵從性比一般處方好。
- (5) STREAM stage 1 報告含針劑的短期處方治療結果與 WHO 推薦的一般處方治療結果相近。

1-2 短期治療處方-包含 bedaquiline 的全口服藥物

WHO 於 2020 年推薦 9-12 個月全口服的短期處方，以 bedaquiline 取代針劑。加強期使用 bedaquiline(6 個月)，加上 4 個月的 levofloxacin(or moxifloxacin), ethionamide, ethambutol, high dose INH, pyrazinamide, clofazimine(若第 4 個月末的痰塗片仍陽性，則加強期可延長到 6 個月)，持續期為 5 個月 levofloxacin (or moxifloxacin), clofazimine, ethambutol, pyrazinamide。Fluoroquinolone 建議優先選用 levofloxacin。使用全口服的短期處方，務必確定 fluoroquinolone 敏感⁹。(備註:因為 bedaquiline 和 clofazimine 在治療初期幾乎無殺菌效果，建議在治療一開始可考慮加上針劑 1-2 週。)

排除使用短期處方情況：

1. 已知或是懷疑對 fluoroquinolone 或二線針劑藥物抗藥
2. 無法承受任何短期處方的藥物或是可能的藥物毒性(如：藥物交互作用)
3. 懷孕婦女
4. 瀰漫性血管、腦膜或是中樞神經結核
5. 有一種或更多其他短期處方中的藥物短缺

1-3 給特定族群 MDR-TB 抗藥型態之短期治療處方建議

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 12-1)。

2. 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 陰性的病人一樣。當接受短期處方治療時，也可能需要給予伺機性感染的預防性投藥、藥物遵從性的支持以及持續觀察並追蹤病情。

3. 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。

4. 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果。因此懷孕婦女的處方須個人特製化，通常建議使用一般處方並會選用 4 種以上有效且較沒有畸胎副作用的藥物。

5. 肺外個案

以短期 MDR-TB 處方治療肺外結核病人的研究仍然有限，因此，目前缺乏證據建議肺外病人使用短期治療處方。

6. 糖尿病個案

目前並無探討糖尿病個案使用短期治療處方之文獻資料。建議跟治療其他個案時的考量因素一樣。

1-4 一般治療處方

WHO 2020 MDR/RR-TB 一般處方建議
<ul style="list-style-type: none"> • Bedaquiline (BDQ) 適用於 6 歲以上；delamanid (DLM) 適用於 3 歲以上
<ul style="list-style-type: none"> • 治療時間 18-20 個月，痰陰轉後繼續治療 15-17 個月(治療時間長短以個案對於治療的反應來調整)
<ul style="list-style-type: none"> • 處方含 amikacin 或是 Streptomycin 者，建議加強期為 6-7 個月
<ul style="list-style-type: none"> • 主動監測藥物不良反應及用藥安全性

WHO 根據研究結果建議，為確保使用有效的 MDR/RR-TB 的一般處方，開始治療時需使用 4 種有效藥物，建議使用 Group A 的 3 種用藥以及 Group B 中至少 1 種藥物，如 fluoroquinolone, bedaquiline, linezolid, clofazimine (表 12-3)。WHO 的建議是基於每一種藥物的使用與治療結果的統合分析，而不是處方與治療結果的統合分析，因此有其侷限。最近一篇南非的研究報告⁴³指出 5.4% 的病人感染的結核菌在治療前已經有 bedaquiline 抗藥(primary bedaquiline resistance)。有 5.7% 的病人感染的結核菌在治療過程中新產生 bedaquiline 抗藥(acquired bedaquiline resistance)。這些在治療過程中產生 bedaquiline 抗藥的病人，大多接受 fluoroquinolone, bedaquiline, linezolid, clofazimine 以及其他藥物治療，但在治療前就有 fluoroquinolone 抗藥。此研究警惕我們 bedaquiline 似乎較容易產生抗藥。其次，bedaquiline, linezolid, clofazimine 加上其他藥物治療，似乎無法完全避免產生 bedaquiline 抗藥

(acquired bedaquiline resistance) · 令人懷疑 linezolid 在避免產生抗藥的能力似乎不及二線針劑。關於二線針劑，WHO 建議使用 amikacin 或 Streptomycin。使用二線針劑，必須每月監測聽力。另外，治療 MDR/RR-TB 時，使用的藥物不一定有藥物感受性試驗，因此，要確保至少 4 種有效藥物，經常須使用超過 4 種藥物。

1-5 給特定族群 MDR-TB 抗藥型態之一般治療處方建議

1. MDR/RR-TB 或有其他抗藥

一般處方若是依照可靠的藥物感受性試驗結果所構成則會更有效益。為 MDR/RR-TB 合併其他抗藥(含 XDR-TB)之處方設計概念與設計 MDR/RR-TB 個案之處方類似。在理想的狀況下，所有的 MDR-TB 個案在開始 MDR-TB 治療前至少須檢驗是否對 fluoroquinolones 抗藥。若有考慮短期處方或是 amikacin 則須對二線藥物的針劑進行快速檢驗。進行對其他藥物的藥敏檢驗如 bedaquiline, delamanid, linezolid, pyrazinamide 以及常見的 INH, ethionamide/prothionamide 抗藥有關的型態可以幫助藥物種類的選擇。

2. RR-TB 但不是 MDR-TB

沒有 INH 抗藥的個案建議以 MDR-TB 處方治療：可以使用加上 INH 之 MDR-TB 一般處方或是短期處方。兒童大部分的 MDR-TB 一般處方用藥已普遍使用多年且適用於兒童，惟 bedaquiline(BDQ)建議適用於 6 歲以上；delamanid (DLM)適用於 3 歲以上，請參考本指引第 13 章。

3. 孩童

兒童大部分的 MDR-TB 一般處方用藥已普遍使用多年且適用於兒童，惟 bedaquiline(BDQ)建議適用於 6 歲以上；delamanid (DLM)適用於 3 歲以上，請參考本指引第 13 章。

4. 肺外 TB 與 TB 腦膜炎：

WHO 建議肺外 TB 也適用 MDR-TB 一般處方，但需視疾病部位調整用藥。MDR/RR-TB 腦膜炎的治療則需搭配菌株的藥敏結果與可通過血腦障壁的 TB 藥物特性。Levofloxacin 與 moxifloxacin 可很好的穿透中央神經系統 (CNS) · ethionamide/prothionamide, cycloserine/terizidone, linezolid 以及 imipenem-cilastatin 也可以。

5. 懷孕婦女

amikacin, streptomycin, prothionamide · 以及 ethionamide 皆為孕期的禁忌用藥。對於在孕期與哺乳期間使用 bedaquiline 以及 delamanid 的安全性仍不清楚。因此建議對於這一族群的一般處方應個別化設計並使用成分較安全的藥物。

6. HIV 個案

對於給予 HIV 個案一般 MDR-TB 治療處方時，考量因素與一般 HIV 陰性的病人一樣。須注意幾種藥物交互作用，如 bedaquiline 與 efavirenz。

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，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

1-1 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。

1-2 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

個案過去服用某藥物超過一個月，即使該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 PTO 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 WHO 2020 建議當成年個案是 RR-TB/MDR-TB，強化期要有至少 4 種有效 TB 藥物，包含：Group A 3 種與 Group B 1 種用藥。WHO 建議 bedaquiline 使用 6 個月，是因為過去 bedaquiline 藥效與安全性不明，通常只使用 6 個月。近來的報告顯示，bedaquiline 使用超過 6 個月，並無顯著的安全性方面的疑慮。如果只有一到兩種 Group A 藥物可以使用，則建議用上所有 Group B 的藥物。如果 Group A 和 B 的藥物都仍無法設計完整治療處方，則加入 Group C 的藥物。

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。

12.5 特定的 Pre-XDR-TB 抗藥型態之治療處方

1. Pre-XDR TB : 對 isoniazid, rifampicin 和 FQ 類藥物抗藥

1-1 對 FQ 類抗藥型態之治療處方(全口服) :

Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid(BPaL)(表 12-4)

- Bedaquiline(請詳見 12.7 藥物說明 Group A)在 BPaL 處方的前 2 週需每天口服一次，單次劑量 400mg；兩週後則改為每週口服 3 次，單次劑量為 200mg，兩次服藥期間需間隔 48 小時，持續 24 週。
- Pretomanid¹⁰(Pa)是最近經美國食品藥物管理局 (FDA) 批准的抗細菌和抗真菌藥物，與 BDQ 和 LZD 列在同一處方中，Pretomanid 也只可在此處方使用並用於治療 XDR、MDR-TB。Pretomanid 單顆劑量為 200mg，在 BPaL 處方中，需每天口服一顆並持續 26 週。Pretomanid 可抑制 mycolic acid 的生物合成，從而阻止分枝桿菌細胞壁的產生，在無氧條件下釋放一氧化氮後，也可作為呼吸道毒物抵抗非複製型細菌。常見副作用為周邊神經病變、粉刺、貧血、噁心、嘔吐、頭痛等。
- Linezolid (請詳見 12.7 藥物說明 Group A) 在 BPaL 的劑量為每天口服 1,200mg 一次並持續 26 週，且需依個案對藥物的反應適時調整，如：密切觀察追蹤個案的狀況與聽力 (aDSM)。如果 BDQ 或是 pretomanid 有停藥則整個 BPaL 處方也要停止。

BPaL 處方在 Nix-TB 研究中使用，Nix-TB 是第三期單組研究的開放性試驗，於 2014-2019 年在南非進行三種口服藥物(Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid)治療的追蹤研究，這些藥物對結核病具有殺菌活性，而且幾乎沒有抗藥性。研究對象為 14 歲以上，臨床肺結核狀況為 1.對 isoniazid, rifamycins, 一種 fluoroquinolone 以及一種針劑抗藥 2.MDR-TB 病人規則接受好的處方治療六個月以上但反應不佳、3.MDR-TB 病人因藥物不良反應無法繼續服用二線藥物，如：p-aminosalicylic acid, ethionamide, aminoglycosides or fluoroquinolones。

研究對象接受以下口服治療: BDQ 前 2 週劑量為 400 mg 每天 1 次，然後 200mg 每週 3 次，持續 24 週，以及 Pretomanid 200 mg 與 Linezolid 1200mg 每天 1 次維持 26 週(依藥物血中濃度調整劑量)。極高比例的高度抗藥性肺結核個案在六個月治療結束後獲得良好的結果。

在 Nix-TB 研究中，個案在 8 個月內完成 6 個月的處方；延長處方的個案則需在 12 個月內完成 9 個月的處方。個案若是持續痰陽或是在第 4 跟第 6 個月出現痰陽或持續有肺結核感染的臨床反應則需延長治療為 9 個月。

WHO 在 2020 年的診治指引中已列出此處方。不過使用此處方應在 operational research 下使用，並注意個案之前須從未使用過 BDQ 及 LZD 或是使用期間不超過兩個星期。此處方需排除之對象包含懷孕婦女、哺乳中婦女及孩童。雖然 BPaL 之安

全性與效果實證仍相當薄弱且尚不建議常規使用，但若已無法從 WHO 建議之藥物中開出有效治療處方，也許可以考慮用 BPaL 處方當作是最後一線選擇⁶。

1-2 對 FQ 類抗藥型態之治療處方(含針劑)：

對針劑敏感則建議處方以有效針劑加上 4-5 種有效口服藥物(應盡量用上 Group A)。建議使用針劑 5-7 個月，少數病人或許需要延長針劑的療程。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 種口服藥物。若有機會應盡量用 Group A。

12.6 廣泛抗藥結核 (XDR-TB)

2021 年 WHO 新定義 XDR-TB 為 MDR/RR-TB 且對任一種 fluoroquinolone 抗藥之外，再加上對 Group A(表 12-3)中任一種藥抗藥。而治療新定義的 XDR-TB，主要藥物是 group B，group C，尤其是針劑以及仍敏感的 group A。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 病人宜評估是否需考慮外科治療。

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：Pretomanid/DLM+CFZ 為核心藥物。

1-2 使用有效的針劑，如 amikacin 或 Streptomycin

1-3 考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於 MFX 有高濃度抗藥。

1-4 如果對 INH 低濃度抗藥，則考慮使用高劑量的 INH。

1-5 可考慮加 PZA 及/或 EMB。

1-6 可考慮 Meropenem(MPM)或是 imipenem(IPM)加上 Amoxicillin-clavulanate。

2. 整個治療過程的管理都應於 DR-TB 治療團隊中進行

12.7 藥物說明(依 WHO 2020 抗藥性藥物分類)

12.7.1 Group A. 使用全部三種藥物

Levofloxacin (LFX) 750-1000mg qd(Max: 1.5gm)
OR

Moxifloxacin (MFX) 400-(600-800mg) qd

Bedaquiline (BDQ) 400mg qd 2 週，之後改為 200mg 一週三次

Linezolid (LZD) 300~600mg/day

1. 新一代的 fluoroquinolones(高劑量的 levofloxacin 與 moxifloxacin)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。
 - 1-1 WHO 建議應納入 Group A 所有藥物，除非有相關禁忌症。
 - 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 (500-1000 mg/day) 或是 MFX (400mg/day)治療三個月後，有一樣的痰液陰轉率。
2. 當需要達到治療濃度時，曾經安全使用了高達 1,250 mg 的 levofloxacin 劑量。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 延長疑慮的個案(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。
3. 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病管制及預防中心根據以下臨床研究發佈 BDQ 用於治療 MDR-TB 及 XDR-TB 的治療規範：
 - 3-1 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。
 - 3-2 服用 BDQ 組的 8 週與 24 週的痰液培養陰轉率高於安慰劑組。
 - 3-3 Guglielmetti 等 2015 年發表研究報告，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%)。
 - 3-4 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 也可以在特殊狀況下用於孩童、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。

- 3-5 使用 bedaquiline 六個月以上的經驗有限，因此要監測不良反應。
- 3-6 使用 bedaquiline 在六歲以下族群之安全性與有效性相關研究證據還不足夠。
- 3-7 同時使用 bedaquiline 與 delamanid 之相關研究證據有限，因此要小心使用。
- 3-8 目前正在研究以 BDQ 替代注射藥物治療 MDR-TB。
- 3-9 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：Bedaquiline 是治療結核重要的新藥，要小心使用以避免產生抗藥，建議把 BDQ 加入治療 MDR-TB 的合併療法中(最少 4 種藥物)，並由 DOTS-plus 送藥到手。

- 4. 研究證據顯示使用 linezolid 六個月以上可提升藥物有效性，雖然藥毒性可能導致使用上限制。

4-1 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，早期殺菌力效果比 isoniazid 低。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。

4-2 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。

4-3 兩個隨機研究中，與對照組比較之下，用 LZD 治療 XDR-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。因此務必參考 LZD 血中濃度。

4-4 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。

4-5 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。

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。治療 MDR-TB 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

MF600mg 或是 800mg。

12.7.2 Group B. 使用一至兩種藥物

Clofazimine (CFZ) 100mg /qd

Cycloserine (CS) 10-15mg/kg/qd (Max 1g)

OR

Terizidone (TRD) 15~20mg/kg/qd(Max 1g)

1. clofazimine 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 MF6 之間有協同效應。

1-1 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%。

1-2 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。

1-3 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。

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 PTO 或是 PAS 一起使用。

12.7.3 Group C. 當 Group A 和 B 的藥物無法使用時，則加入 Group C 藥物。

Ethambutol (E)

Low dose (companion drug)15mg/kg/qd

High dose (bacteriostatic drug)25mg/kg/qd

Delamanid (DLM) 100mg bid

Pyrazinamide (Z) 成人劑量 25-40mg/kg/qd

Imipenem-cilastatin (IPM-CLN) 1000mg q12h(依腎功能調整)

OR

Meropenem (MPM) 1000mg q12h(依腎功能調整)

Amikacin (AM) 15mg/kg(Max1g)
 OR
 Streptomycin (S) 15mg/kg/qd
 Ethionamide/prothionamide (Eto/PTO) 15~20mg/kg bid-tid (Max 1g)
p-aminosalicylic acid (PAS) 150mg/kg bid-qid (Max 12gm)

1. 當無法從 Group A 與 B 完成處方時，則加入 Group C 所有可能藥物。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，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 Z，則要加上一種 C 類藥物代替。ethionamide 可以跟 prothionamide 互相取代。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。2011 年系統回顧中發現，ethionamide 或 prothionamide 與較高的治療成功率相關。

2. **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。

2-1 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%。接受 delamanid 100mg bid 的病人 10% 有 QT 延長，但是臨床不良反應事件中沒有與 QT 延長有關。

2-2 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≤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。

3. **Pyrazinamide** 可縮短由 INH 及 RMP 當為基本藥物之治療處方至六個月。但是 Z 在 MDR-TB 治療中的角色仍不明確。

3-1 2012 年 Chang 等作者在香港進行 MDR-TB 回溯分析，194 位個案以服用 Z 及藥物感受性試驗分類。與未服用 Z 藥物個案以及服 Z 但是對 Z 抗藥的個案來比較，服用 Z 且對其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。

3-2 2015 年 Franke 等作者在秘魯以 668 位 MDR-TB 的個案執行回溯性研究結果顯示，個案服用五種有效藥，包含可能有效的 Z，其死亡率與服

用五種有效藥卻沒有吃 Z 的個案一樣。沒有證據顯示當 Z 抗藥時，用上 Z 會有幫助。

總結：根據這些研究結果，如果認為 Z 是有效藥，Z 應該納入治療處方。

4. 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 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。

4-1 研究報告個案以靜脈注射 IPM(imipenem)為治療多重抗藥性結核病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。

4-2 6 位嚴重的 fluoroquinolone 及二線針劑抗藥的 MDR-TB 個案以含有 MPM 和 amoxicillin/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，建議 carbapenems 應合併 amoxicillin-clavulanate 一起用於治療 MDR/XDR-TB。

5. 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。將有使用二線注射藥物的病人，轉入團隊接受使用前及使用後按月測試聽力的服務，盡力保護病人減少傷害。尤其是孩童族群，因喪失聽力會嚴重影響生活品質、語言的接收與學習能力。

5-1 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。

5-2 AM 對抗結核分枝桿菌有優異的表現且方便取得。監測 AM 的血清濃度比 CM 來的容易。使用 Am 時耳毒性及前庭毒性的發生率比使用 CM 來的多。AM 肌肉注射量比 CM 高。

5-3 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 AM 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。

6. 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。PTO 與 CS 都是抑菌類藥物(高劑量的 PTO 有弱的殺菌力)。在功效方面，甚少證據支持哪一種比較有效。結核分枝桿菌的 *inhA* 基因突變，除對 INH 抗藥也會對 PTO 產生交叉抗藥。

7. *p*-aminosalicylic acid (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/prothionamide 併用時)。甲狀腺功能低下在停藥後可改善。

總結：當 PTO 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。

12.8 治療方案的管理

與藥物敏感結核病相比，MDR-TB 病人療效通常較差，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 DOTS-plus 管理。

1. 對所有抗藥結核病人者徹底實施個案管理、DOT-plus，並加入 TMTc 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。

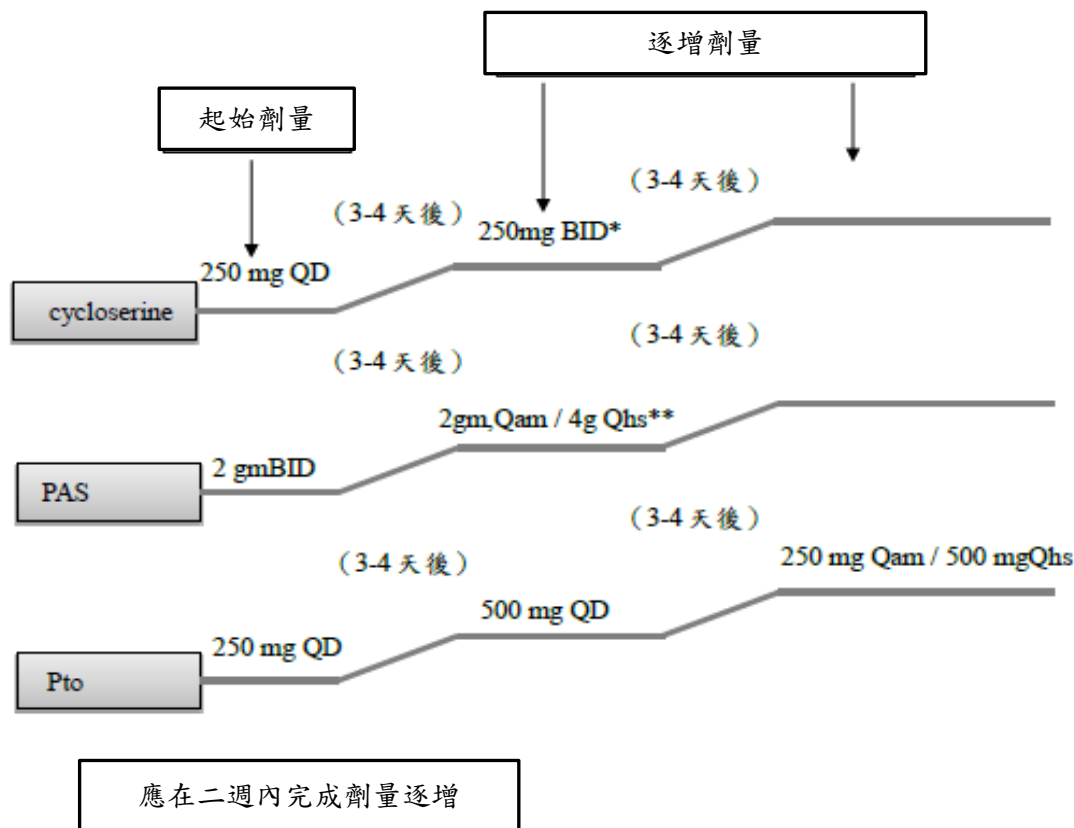
1-2 MDR/XDR-TB 口服藥物是每天服藥而非採取間歇性治療。

1-3 雖然一個禮拜七天的 DOT-plus 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病人，可以採取 DOT-plus 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、PTO 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。一些病人對這種服藥方式更易接受，醫師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。

劑量逐增 (藥物加量)



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 CS 500mg 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 DOTS-plus 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) 個案有潛在的藥物交互作用，比如 rifamycins 與 antiretrovirals。

(7) 個案有顯著的腎功能不全，宜檢驗 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監測。

6. 二線結核藥物安全主動監測管理 Active TB drug safety monitoring and management (aDSM)

所有在服用 MDR-TB 藥物處方的個案皆需二線結核藥物安全主動監測管理，以確保用藥安全性與即時監測治療結果。

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-TB 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。
2. 統合分析發現，有接受手術治療之個案比沒有接受手術治療之個案，有統計上顯著的較高的成功治療率。分析手術方式發現，部分肺切除病人有較明顯的治療成功比例。但是接受全肺切除的病人，跟不接受手術的個案相比，並沒有比較好的治療結果。執行部分肺切除時痰已陰轉的病人，預後比痰尚未陰轉者好。該注意的是這些研究報告只有納入適合手術的個案，且個案中並沒有 HIV 共病，因此無法得知手術對於有 HIV 共病的 MDR-TB 個案是否有幫助。有手術的個案跟沒有手術只有服藥的個案之死亡率並無明顯差別。**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可能無法治癒，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 個案都應加入 **TMTC** 團隊治療。
- 應根據 DST 結果、結核病的治療過程、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)。
- 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 DOTS-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. 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.
2. Andries K, Vilellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS ONE.*2014;9(7) : e102135.
3. Aung KJ, 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuber-culosis : a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57 : 4097-4104.
8. Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6) : 672-82.
9. Chiang C-Y, Trébucq A, Piubello A, et al. The looming threat of bedaquiline resistance in tuberculosis. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000718
10. 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.
11. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893–902.
12. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public

Health, 2016 : *Drug-Resistant Tuberculosis : a survival guide for Clinicians, Third Edition.*

13. 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.
14. Denti P, Garcia-Prats AJ, Draper HR, Wiesner L, Winckler J, Thee S, Dooley KE, Savic RM, McIlleron HM, Schaaf HS, Hesselning AC. Levofloxacin Population Pharmacokinetics in South African Children Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jan 25;62(2):e01521-17. doi: 10.1128/AAC.01521-17. PMID: 29133560; PMCID: PMC5786780.
15. 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.
16. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med. 2014;371 : 723-732.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2010; 366(23) : 2151-2160.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371 : 1599-1608.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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]
36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Yu M-C, Chiang C-Y, Lee J-J Lee, Chien S-T, Lin C-J, Lee S-W, Lin C-B, Yang W-T, Wu Y-H, Huang Y-W. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan: tackling loss to follow-up. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):202-210
 42. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J of Respi Crit Care Med* 2019;200(November (10)): e93-e142, doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST.
 43. Nimmo C, Millard J, Brien K, et al. Bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis HIV co-infected patients. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902383
 44. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1201-1213.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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>

59. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684-92. doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC. Epub 2010 May 4. PMID: 20442432. 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.
60. Wang TY, Lin SM, Shie SS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low-and high-concentration isoniazid-mono-resistant tuberculosis. *PLoS ONE*. 2014 : 9(1) : e86316.
61. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
62. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
63. WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>

表 12-1 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>
Amikacin (AM) 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 12-2 9-12 個月 MDR-TB 短期治療處方之劑量建議表

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)		
Amikacin [†]	15 mg per kilogram body weight (maximum 1 g)		

Reference:WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update

*出現 QT prolongation 時可考慮以高劑量的 Levo 替換

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

表 12-3 WHO 建議用於抗藥性結核病的治療用藥^a

類別	藥物選擇種類	藥物名稱	藥物縮寫
A	須使用其中三種藥物	Levofloxacin OR Moxifloxacin	LFX MFX
		Bedaquiline ^b	BDQ
		Linezolid	LZD
B	Add one or both medicines 使用一至兩種藥物	Clofazimine	CFZ
		Cycloserine OR Terizidone	CS TRD
C	Add-on agents 加強藥物以 及當 A 與 B 類藥物無法使用 時	Ethambutol	E
		Delamanid	DLM
		Pyrazinamide	Z
		Imipenem-cilastatin ³ OR meropenem ³	IPM-CLN MPM
		Amikacin (OR Streptomycin)	AM (S)
		Ethinamide OR Prothionamide	ETO PTO
		p-aminosalicylic acid	PAS

^a 這個新的藥物分類是為了引導設計個人處方

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
Pre-XDR (INH, RMP, fluoroquinolone)	全口服處方 Bedaquiline- Pretomanid- Linezolid(BPaL) ⁶²	6-9 個月	對於這類病人使用此處方需注意之前從未使用過 BDQ 及 LZD 或是使用期間不超過兩個星期(此處方之效果實證仍相當薄弱)
	含一種針劑處方加上至少 4 種有效口服藥物(應盡量用上 Group A)。可考慮使用高劑量 INH(如表 12-3)	培養陰轉後 15-17 個月	建議施打 5-7 個月的針劑，少數病人或許需要延長針劑的療程。考慮外科手術。TDM 也許會有幫助。
INH, RMP, injectables	MFV(或是高劑量的 LFX) 加上至少 4 種藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-2)	培養陰轉後 15-17 個月	考慮外科手術，TDM 也許會有幫助。
INH, RMP, fluoroquinolone, and at least one additional Group A drug (XDR)	4-5 種藥物。再加上高劑量的 LFX(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性試驗結果。	培養陰轉後 15-17 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。

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

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 前驅廣泛抗藥結核病 (Pre-XDR-TB) 之定義為符合 Rifampin 單一抗藥(Rifampin-resistant TB, RR-TB)或多重抗藥(MDR-TB)且對任一 fluoroquinolone (levofloxacin 或 moxifloxacin)抗藥。
5. 廣泛抗藥結核病(XDR-TB)之定義為同時對 INH、RMP、fluoroquinolone 類藥物抗藥，加上對 bedaquiline 或 linezolid 其中一種抗藥之結核病。
6. 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。
7. 本章所謂兒童係指未滿 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之診療，抗藥性結核病的診斷主要是依據痰液培養及藥物感受性試驗 (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：

1. 密切接觸者為抗藥肺結核病人。
2. 曾接受抗結核藥物治療，尤其是過去 12 個月內。
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。病人有嚴重疾病、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：

1. 由於兒童體內菌量較少，如果沒有藥物感受性試驗結果，可依據指標個案或發病的密切接觸者的細菌 DST 來治療。
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。
3. 選擇 4 種有效藥物，如果細菌數量較多、病情嚴重或免疫功能缺損，則治療初期 4 至 6 個月宜加上第 5 種藥物治療。
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 9 至 12 個月，嚴重者建議治療 12 至 18 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病人也可視情況延長治療時間。
5. 由於目前對於 DLM 及 BDQ 合併使用超過 6 個月的安全性證據較少，因此使用上需密切追蹤藥物副作用。
6. 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 (EMB)
delamanid (DLM)

pyrazinamide (Z)

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

amikacin (AM) 或 Streptomycin (SM)

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護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 13-1)。

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。
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。
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。
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。
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。
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 13-2)。

13.3.6 藥物使用中需要注意的事項如下：

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，相關藥物應立即停用。

2. 骨髓抑制：LZD 可能抑制骨髓影響血球生成，因此需注意病人是否有貧血、血小板低下或白血球低下等副作用，使用 LZD 一開始應於前兩星期檢驗全血球計數 (complete blood count)，之後每個月檢測。
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。
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。
5. 皮膚毛髮及體液變色：CFZ 可能造成皮膚毛髮及體液變色，使用前應先向病人及家屬說明皮膚顏色變化，停藥數月至數年可恢復。
6. 其他相關藥品副作用，請見 (表 13-3)。

表 13-1 兒童建議藥物選擇

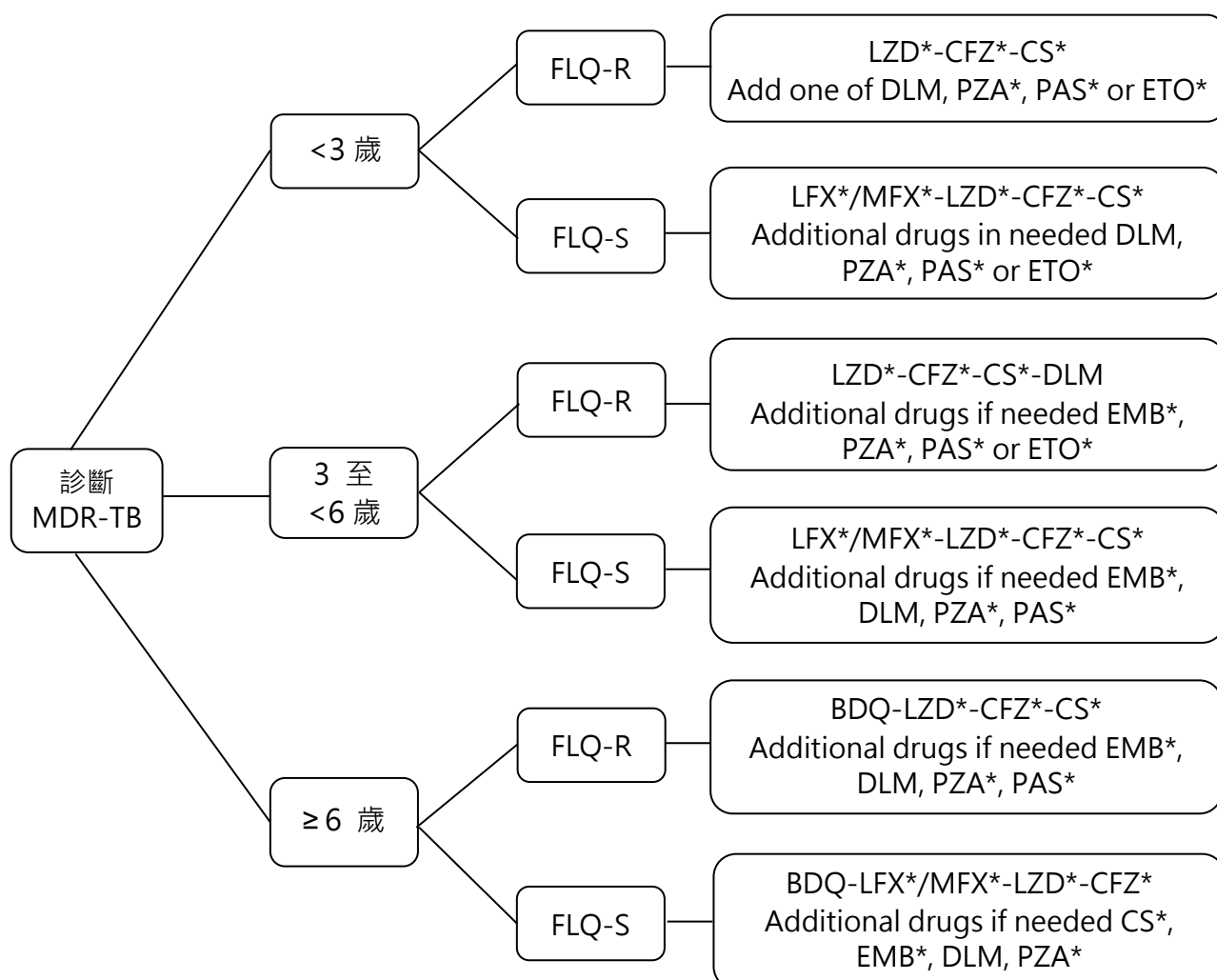


表 13-2 兒童抗結核藥物建議劑量

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	750mg
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	600mg
clofazimine (CFZ)	2-5 mg/kg/day QD	100mg
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 ¹ (DLM)	適用於三歲以上兒童 3-4 mg/kg/day BID	200mg
pyrazinamide (PZA)	30-40 mg/kg/day QD	2 gm
imipenem-cilastatin ² (IMP-CLN)	Dosage based on imipenem component 15-25 mg/kg/dose q6h IV	4 g
meropenem ² (MPM)	20-40 mg/kg/dose q8h IV	6gm
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
p-aminosalicylic acid (PAS)	200-300 mg/kg/day div BID	12 gm
isoniazid ³ (INH)	15-20mg/kg QD	600 mg

¹ DLM 50mg 顆粒劑型剝半後應於 12 小時內服用。

² 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。

³ 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 13-3 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 ³ ，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)。
白血球低下	LZD	使用LZD應每月檢測CBC	如果 lymphocyte < 800/mm ³ ，neutrophil < 1500/mm ³ ，停用 LZD 直到白血球恢復正常，可考慮用改較低劑量(10 mg/kg/day)
聽力障礙	AMK SM	執行聽力檢測 (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。
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，	皮疹，黏膜破損，包括 Steven-Johnson	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。

副作用	可能藥物	偵測副作用	處理原則
	尤其 PZA	syndrome	
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。
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 msec 或 QTc 較原先增加>60msec 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。QTc>500 msec 宜停用所有可能藥物，待 QTc<470 msec，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。

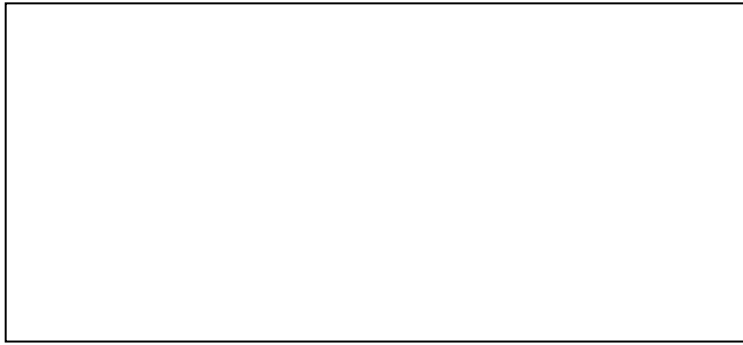
致謝：

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
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, Lancellata L, Garazzino S, et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis. *Pharmacol Res*. 2016; 105:176-182.

國家圖書館出版品預行編目



防疫學苑系列○○○

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、李枝新、李仁智、李秉穎、李品慧、何愉懷、周如文、
洪健清、索任、陸坤泰、黃伊文、馮琦芳、詹珮君、賴珮芳、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

印製廠：社團法人高雄市寶慶身心障礙福利協會

地址：高雄市三民區義華路 270 號

電話：07-3877006

出版年月：2022 年 3 月

版次：第七版

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 2 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
	五南文化北大店	地址：(237)新北市三峽區大學路 151 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
	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：

ISBN：

(平/精裝)

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