

多重抗藥性結核病

周梓光、黃瑞明

衛生署胸腔病院

摘要

結核病是由於感染結核菌所引起的一種傳染病，近三年來，台灣每年新發現並且登記有案的確診病人仍有約一萬五千人，且抗藥性結核病的威脅與日俱增。

全球在未曾接受過抗結核藥物的新病患中，多重抗藥性結核病比率平均為 1.1%(0-14.2%)，接受過抗結核藥物的病患中，則為 7% (0-58.3%)。依據世界衛生組織的研究，多重抗藥性結核病已漫延全球各地，估計每年全球約有三十萬至六十萬名新發現的多重抗藥性結核病人，總病例數達一百萬人。在台灣，依據 2003 年疾管局統計，多重抗藥合併比率則約為 4%。

結核菌在分裂中經過自然的隨機突變而產生對某種藥物的抗藥性。當結核病人肺內有空洞，內含至少 1×10^7 至 1×10^9 不具抗藥性的結核菌，若只用單一抗結核藥物或不當治療，結核菌只須經過數次分裂，便可產生抗藥性結核菌。

雖然抗藥性結核病的產生牽涉到微生物、臨床狀況、治療過程、宿主等眾多因素，然而其絕大多數的原因卻是人為造成的。因此，針對無抗藥性結核病，正確的一線藥物治療、適當的管理是預防抗藥性結核病產生的最佳方法。

抗藥性結核病最終的診斷仍需經由良好實驗室正確的抗藥性試驗結果。

民國 95 年 12 月 15 日受理；民國 96 年 2 月 02 日接受刊載

通訊作者：周梓光；聯絡地址：台南縣仁德鄉中山路 864 號

e-mail: ctk@mail.tainantb.gov.tw

醫師針對高危險群病人，更應注意多重抗藥性肺結核病的可能。

現今結核病防治公認最好的方式，為世界衛生組織建議的「短程直接觀察治療法 Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) Strategy」方式推行，針對多重抗藥性結核病，則應更進一步實施「強化型都治 (DOTS-Plus)」。多重抗藥性結核病的治療，至少需一年半以上，一旦醫師處方不當，或者病患不規則治療，治療順服性不良，將產生更多的抗藥性，亦較易散播。因此，多重抗藥性結核病的防治，需徹底執行 DOTS-Plus 策略，建立堅實的結核防治網，而非只靠使用二線藥物可達成，有時甚至適得其反，產生更多抗藥性結核病(如 XDR-TB)。多重抗藥性結核病治療建議轉診予專家，適當的評估與治療，同時避免抗藥性結核菌在社區內持續散播。

結核病仍是台灣病人數最多的法定傳染病，面對 21 世紀全球性結核病的反撲、愛滋病和多重抗藥性結核菌逐漸增多的嚴酷考驗，仍需各級政府、民意機關、衛生單位、醫界、學界及社會團體正視，建構有效率的結核病防治體系。

前言

結核病是由於感染結核菌所引起的一種傳染病，台灣結核病的流行情形幾十年來雖然已有顯著的改進，然而，近三年來，每年新發現並且登記有案的確診病人仍有約一萬五千人。同時，抗藥性結核病的威脅亦與日俱增。

1944 年 Waksman 發現了鏈黴素(Streptomycin)後，開啓了結核病化學藥物治療的新紀元，然而自從開始使用藥物治療結核病以來，抗藥性的產生亦開始增加，而 1970 年代 rifampicin 廣泛使用後，多重抗藥性結核病(菌株同時對 isoniazid 及 rifampicin 具抗藥性)亦漸趨嚴重。全球在未曾接受過抗結核藥物的新病患中，多重抗藥性結核病比率平均為 1.1%(0-14.2%)，接受過抗結核藥物的病患中，則為 7% (0-58.3%)〔1〕。結核菌多重抗藥性的發生已經成為全球的嚴重問題，依據世界衛生組織的研究，多重抗藥性結核病已漫延全

球各地，尤其在前蘇聯地區，估計每年全球約有三十萬至六十萬名新發現的多重抗藥性結核病人，總病例數應為發現的二至三倍，估計達一百萬人〔2〕。

在此同時，更廣泛多重抗藥性結核菌(extensively-drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)的問題，也引起世界衛生組織的高度重視及憂慮，此類菌種除對 isoniazid 及 rifampicin 具抗藥性外，更對二線藥中 fluoroquinolones 及注射型藥物(Kanamycin、amikacin、capreomycin 任一種) 具抗藥性，不但更不易治療，也讓人擔心進一步散播的可能，因此，世界衛生組織在 2006 年十月在日內瓦特別針對 XDR-TB 開會討論並提出初步建議及研究方向〔3〕。據 2000-2004 初步統計全球四十九個國家，美國 MDR-TB 中，XDR-TB 約佔 4%，拉脫維亞約 19%，南韓約 15%。依胸腔病院統計 2002-2005 資料，則約為 12% (胸腔病院，尚未發表)。

在台灣，isoniazid 及 rifampicin 分別於 1957 及 1978 年引進使用，而第一次發現 rifampicin 抗藥菌株於 1982 年發現。依據 2003 年疾管局統計，台灣多重抗藥合併比率則約為 4%(primary+acquired)〔4〕。

結核菌發生抗藥性機轉

結核菌在分裂中經過自然的隨機突變而產生對某種藥物的抗藥性。不曾暴露於抗結核藥物的結核菌，在分裂中發生對 isoniazid 抗藥性的機率為 10^{-6} ，對 streptomycin 抗藥性的機率為 10^{-6} ，對 rifampicin 抗藥性的機率為 10^{-8} ，對 ethambutol 抗藥性的機率為 10^{-6} 〔5〕。當結核病人肺內有空洞，內含至少 1×10^7 至 1×10^9 不具抗藥性的結核菌，若只用單一種抗結核藥物或不當治療組合或劑量，結核菌只須經過數次分裂，便可產生抗藥性結核菌，繼續繁殖的結果，病人體內最後全是抗藥性結核菌；通常是先產生 INH 抗藥性，進而產生 isoniazid 及 rifampicin 抗藥菌株(即多重抗藥性結核菌)〔1〕，此即因不當的治療而造成續發抗藥性。

抗藥性結核病發生原因

雖然抗藥性結核病的產生牽涉到微生物、臨床狀況、治療過程、宿主等眾多因素，然而其絕大多數的原因卻是人為造成的，亦即不當的結核病治療。

- 一、**醫療提供者的錯誤-不適當的處方**〔6〕：不適當的診療指引或醫師不遵循診療指引、醫療人員訓練不足、治療評估不良、結核病防治計畫不當等。
- 二、**藥物問題**：藥物品質不良、藥物供應中斷、存量不足、劑量錯誤。
- 三、**病人因素**：服藥順從性不佳、病人知識不足、貧窮、藥物副作用、藥物吸收不良、社經障礙等。

因此，針對無抗藥性結核病，正確的一線藥物治療、適當的管理是預防抗藥性結核病產生的最佳方法。

診斷

正確、即時的診斷就是抗藥性結核病防治的重要基礎。而抗藥性結核病最終的診斷仍需經由良好實驗室正確的抗藥性試驗結果〔7〕。

一、高危險群（2）：

- （一）以往有接受過抗結核藥物治療史，尤其服藥不規則者，或不當治療者。
- （二）多重抗藥性肺結核病接觸者。
- （三）來自抗藥性結核病高盛行區人員。
- （四）接受抗結核藥物治療肺結核病患，痰抗酸性抹片、結核菌培養於適當治療兩個月後仍持續陽性者。

二、實驗室診斷：

傳統的方法，是使用 absolute concentration 法、proportion 法或 resistance ratio 法，經由 Lowenstein-Jensen culture、Agar medium (如 Middlebrook 7H10 或 7H11) 方式，執行抗藥性試驗。雖然仍舊是現在最可信賴的方法，卻需約六到八週才有結果。因此，有一些新的快速方法正在發展中，例如

BACTEC-460、MB/BactT、Particle-counting immunoassay 以及其他應用分子生物學，以 PCR 方式偵測與抗藥性有關的突變基因的方法〔8〕。也許不久的將來，我們會有更快更準確的診斷工具。

治療與處置

多重抗藥性結核病治療需較長的時間，副作用更大，且需較昂貴的成本，但卻有較低的治療成功率及較高的死亡率〔9〕。

一、管理

現今結核病防治公認最好的方式，為使病人完整地接受療效清楚的處方，依世界衛生組織建議的「短程直接觀察治療法 Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) Strategy」方式推行，針對多重抗藥性結核病，則更進一步實施「強化型都治 (DOTS-Plus)」〔2〕

- (一) 政治承諾及持續增加的經費支持下，
- (二) 良好認證的實驗室，正確及時的菌種培養及抗藥性試驗及發現病患
- (三) 建立標準化的治療、指導機制及病患的支持系統
- (四) 充足的抗結核藥物供應、管理，以確保病患不因任何原因無法接受治療
- (五) 建立機制，以可評估的方式，執行適當而完整的追蹤、監督及評估治療結果

有效的治療，不只減少病患的病痛，更是最好的多重抗藥性結核病預防方法。多重抗藥性結核病的治療，使用的二線藥物藥效較弱、且副作用較強，同時治療所需時間較長，一旦醫師處方不當，或者病患不規則治療，將產生更多的抗藥性，亦較易散播。因此，多重抗藥性結核病的防治，需徹底執行DOTS策略，建立堅實的結核防治網，而非只靠使用二線藥物可達成。有時甚至適得其反，產生更多抗藥性結核病(如前述 XDR-TB)。

二、治療原則〔10-13〕

- (一) 必需由有治療多重抗藥性結核病等複雜病例經驗的專家來治療。

- (二) 此類病人建議早期應住院隔離治療。
- (三) 必需與有執行抗藥性試驗能力的實驗室協同合作。
- (四) 多種有效的抗結核藥物合併使用，不可保留可使用的藥物。
- (五) 治療期間須夠長，藥物須按規服用，並需持續追蹤、監督。

三、藥物治療

藥物治療的處方，在抗藥性試驗結果尚未揭曉前，依病史及接觸來源的抗藥性試驗結果，或當地、該團體以往的經驗，針對強烈懷疑多重抗藥性結核病的病患，可給予經驗處方或當地專家的標準處方，然而所有病患都應有抗藥性試驗結果，再依抗藥性試驗結果選擇藥效好、副作用少的三至五種以上經抗藥性試驗證實有效的藥或未曾服用過的藥(其中最好有注射型藥物及 Fluoroquinolone)，建議最好全程實施強化型都治(DOTS-Plus)，治療至痰陰轉後一年半以上〔2〕。

- (一) 第一線抗結核藥：選用抗藥性試驗證實仍有效的藥。
- (二) 注射型藥物：Kanamycin(KM)/Amikacin(AM)/Streptomycin(S)。
- (三) Fluoroquinolones: Moxifloxacin/Gatifloxacin/Levofloxacin 屬於新 fluoroquinolone 類，抑制細菌的 DNA gyrase，為殺菌性，治療多重抗藥性結核病時，和 Aminoglycoside 為首選的藥物，必須搭配多種其他抗結核藥才能奏效，若單獨使用於治療結核病，很快就會引發抗藥性！
- (四) 口服第二線抗結核藥(Bacteriostatic)：Prothionamide(T1321)/Ethionamide (T1314)/Para-aminosalicylic acid(PAS)/Cycloserine(CS)。

四、外科手術

基於可用的治療並不是如此有效，藥物治療加上外科手術在某些病患是可提升治療率至 90%〔14，15〕，其適應症，包括病患病灶為局部病灶、肺功能評估可承受外科手術及抗藥性試驗證實仍有兩種以上有效且病患可忍受之藥物可供使用。

五、其他輔助治療

- (一) 營養支持、補充，改善營養狀態。
- (二) 類固醇：對嚴重呼吸衰竭病患、中樞神經結核病有助益。
- (三) 免疫治療(Immunotherapy)：例如細胞素(cytokine, IFN- γ)等，但仍未證實療效。

結論

結核病仍是台灣病人數最多的法定傳染病，台灣在科技發展方面已快速的邁向已開發國家之林，惟結核病的流行仍是公共衛生重要議題。面對 21 世紀全球性結核病的反撲、愛滋病和多重抗藥性結核菌逐漸增多的嚴酷考驗，仍需各級政府、民意機關、衛生單位、醫界、學界及社會團體正視，建構有效率的結核病防治體系。多重抗藥性結核病的藥物並不是如此有效，治療是一項困難的過程，多重抗藥性結核病治療成功與否，仍繫於處方藥物組合是否適當、治療期間是否足夠及病人是否按規服藥。因此，如何防止多重抗藥性結核病的產生才是首要重點。所以在每個病人接受初次治療時，就應竭盡所能，監控並協助病人完成 6-9 個月的療程，治癒結核病。萬一治療失敗或發生了抗藥性，應盡快發覺，轉診予結核病專家治療(例如胸腔病院、防癆協會等專門醫療機構)，以得到適當的評估與治療，並避免抗藥性結核菌在社區內持續散播。抗藥性結核菌逐漸增多的今日，結核病的治療絕不是依標準治療方式處方給藥就了事，而必須隨時注意病人的治療順服性，因為病人失落率的高低常是多重抗藥性結核病發生與否的重要影響因子，亦是治癒率高低的重要影響因子。

參考文獻

1. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1999-2002: anti-tuberculosis drug resistance in the world; third global report. Geneva, World Health Organization, 2004

2. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006; WHO/HTM/TB/2006.361
3. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Weekly epidemiological record 2006; 81: 429-432
4. Jou R, Chuang PC, Wu YS, et al. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis, Taiwan. Emerging Infectious Diseases 2006;12: 871-872
5. Shima T. Drug resistance in tuberculosis control. Tubercle 1987;68(suppl): 5-15
6. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis, a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. Chest 2006; 130:261-272
7. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662
8. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. Eur Respir J 2005; 25:564-569
9. Goble M, Iseman MD, Madsen L, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. N Engl J Med 1993;328:527-532
10. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003; WHO/CDS/TB/2003.313
11. Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. British Medical Bulletin 2005;73-74:17-24
12. Rich ML, Mukherjee J, Socci A, et al. The PIH Guide to the Medical

Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Partners in Health, 2003

13. Mukherjee JS, Rich ML, Joseph JK, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-481
14. Chiang CY, Yu MC, Bai KJ, et al. Pulmonary resection in the treatment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5:272-277
15. Kir A, Inci I, Torun T, et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 693-696