

108 位痰塗片陽性結核病患之抗結核治療處方抽樣 與標準處方之差異

詹珮君¹，許建邦²，林慧真¹，洪敏南¹，雷永兆¹，楊効偉¹，
楊靖慧^{1,2}，劉宇倫¹，蘇韋如¹，魏嵩璽¹，王貴鳳²，黃頌恩¹

1.疾病管制局防疫醫師

2.衛生署疾病管制局第三組

摘要

本研究主要想了解台灣現行對痰塗抹片陽性病人的肺結核治療處方與劑量的情況，並與台灣疾病管制局出版的「結核的診斷與治療指引(第二版)」中所列的標準化治療處方加以比較。以2007年4月1日至5月31日期間，依痰塗抹片陽性而診斷為肺結核的所有新個案為母數，採隨機及10取1比例取得樣本數為研究對象，並由疾管局防疫醫師對所有樣本個案的管理卡及黃色就診手冊內的醫師處方進行審閱分析。原取得進行分析的個案總數為125位，其中14位經後來診斷不屬結核個案，另有3位個案的資料無法取得，故予排除，本研究實際分析108位個案的資料。分析結果發現，有14.8% (16位)個案獲得非標準處方的治療，有4.6% (5位)個案的處方對每日一次劑量予以分割為多次劑量；而有28.7% (31位)個案的處方藥品中，至少有一項不是標準的劑量。從本研究的結果顯示現行臨床上對肺結核新個案的初次治療，有些醫師似乎毫無特定理由，即未給予標準的治療處方。建議所有負責照顧肺結核病人的臨床醫師及公共衛生人員，均應能依據世界衛生組織的結核治療國際標準，具備開立標準治療處方的知識及堅守治療過程需評估的方法。

關鍵字：抗結核治療處方、痰塗片陽性、結核

西元2008年2月27日受理；西元2008年3月10日接受刊載

通訊作者：詹珮君；聯絡地址：台北市忠孝東路一段9號7樓

e-mail：pcanita.tw@cdc.gov.tw

前言

台灣自 2006 年 4 月 1 日開始由政府部門推展都治計畫(DOTS),該計畫主要目標能涵蓋每一位痰抹片陽性的病人,並自 2007 年逐漸擴展至痰培養陽性的病人及服藥遵循性不佳的高危險群。經過一年的推展,痰抹片陽性的病人都治計畫的涵蓋率已超過 85%〔1〕,而觀察在 2006 年 4 月 1 日至 6 月 30 日接受都治計畫的病人,其 12 個月完治的成功率達到 71.5%,相對於未接受都治計畫病人的 12 個月完治成功率 51.6% ($p < 0.001$)〔1〕具統計上的顯著意義;惟都治計畫病人 12 個月完治成功率,仍低於 WHO 設定的目標 85%〔2〕,究其原因,影響成功治療的因素,可包括疾病嚴重度、結核病診斷及適當治療的品質、病人服藥的順從性及結核病控制策略的品質。都治計畫的施行可以改善病人服藥的順服性,增進治療的成功率,並降低復發及產生抗藥性的機率〔3〕。了解台灣現行臨床醫師對痰塗抹片陽性病人的肺結核治療處方與劑量的情況〔4〕,並與台灣疾病管制局出版的「結核的診斷與治療指引(第二版)」中所列的標準化治療處方加以比較是重要的議題〔5〕。

材料與方法

資料收集

以 2007 年 4 月 1 日至 5 月 31 日期間,依痰塗抹片陽性而診斷為肺結核的所有新個案為母數,採隨機及 10 取 1 比例取得樣本數為研究對象。依台灣傳染病防治法的規定,疑似或確定診斷的結核個案需於 7 日內通報,之後 3 個月疾病管制局 9 位委員會複審個案的管理卡及黃色就診手冊以確定診斷,此過程若有資料不足,即會透過與公衛護理人員或診斷醫師的溝通,或者再查閱病歷紀錄以補齊資料。

標準短程治療處方的合併用藥與劑量

根據美國胸腔醫學會、疾病管制局及傳染病學會所寫的結核治療一文中〔6〕的建議,台灣疾病管制局出版的「結核的診斷與治療指引(第二版)」中

的建議治療劑量〔5〕已予修正，而標準的短程治療處方為期 6 個月，包括全程使用 rifampicin 及在加強期間使用 pyrazinamide [4]。針對復發病人，再治療處方則包含四合一並加上 streptomycin〔7〕。第二線藥的定義則是依據 WHO 的定義〔8〕。

結果

原取得進行分析的痰抹片陽性個案總計有 125 位，其中 14 位後來診斷不屬結核個案，另有 3 位個案的資料無法取得，故予排除，本研究實際分析 108 位個案的資料，其中有 5 位為復發，103 位為新個案。分析結果發現，有 14.8% (16 位)個案獲得非標準處方的治療，有 4.6% (5 位)個案的處方對每日一次劑量予以分割為多次劑量；而有 28.7% (31 位)個案的處方藥品中，至少有一項不是標準的劑量。

進一步分析，16 位接受非標準處方治療的個案，出現 20 項錯誤，有 30% 的個案不符合使用第二線藥物的標準，卻接受 fluoroquinolones 的處方；25% 的個案不符合準則，卻接受 streptomycin 的處方。有 20% 的個案沒有特別的原因卻未接受到 pyrazinamide 的處方。有 4 位復發個案未接受到他們該有的再治療處方。

有關給藥頻率的錯誤，有 4.6% (5 位) 個案處方，將每日一次劑量予以分割為多次劑量，且沒理由的持續數週。至於劑量方面，有 28.7% (31 位) 個案至少有一項的藥品所開立的劑量不正確，共出現 38 錯誤，佔多數的主要錯誤包括：有 28.9% Rifater 劑量不足；有 13.2% rifampicin 劑量不足；有 13.2% pyrazinamide 劑量不足；有 13.2% ethambutol 劑量不足；有 10.5% isoniazid 劑量過量；有 10.5% ethambutol 劑量過量等問題。

本研究在評估處方情況的同時，也評估公衛護理人員個案管理卡紀錄的品質，分析 108 位個案的管理卡紀錄，有 11.1% 缺乏個案體重紀錄；有 27.8% 缺乏藥品使用的正確書面記載 例如藥品紀錄表僅有勾選藥品，但未

紀錄劑量。

討論

台灣在治療結核處方多數由診所及醫院的醫師開立，中央健保局支付費用；自 2006 年 4 月 1 日開始的都治計畫(DOTS)，則是由疾病管制局結合公共衛生及公私立醫療單位共同推行；政府主管部門期藉由增加都治計畫涵蓋率的策略，能在 2015 年達成結核十年減半的目標〔1,9〕，若要提昇此策略的效益，優先要做的即是確認對於個案接受治療的處方是國際上所認可的，且處方內各項藥品的劑量是遵循國際的建議標準的〔10〕。

本研究顯示部份個案在沒有特定理由下，接受了非標準的治療處方；也常見出現不正確的處方用藥。建議所有負責照護肺結核病人的臨床醫師及公共衛生人員，均應能依據世界衛生組織的結核治療國際標準，具備開立標準治療處方的知識及堅守治療過程需評估追蹤的方法〔4〕。而疾病管制局也需持續加強治療結核處方相關的繼續教育課程，以提醒及確保醫護人員能提供給結核病人正確的治療照護措施。

深入分析處方的發生的錯誤，一些常犯的錯誤需進一步尋求解決之道。Fluoroquinolones 是安全且容易被接受的，所以在某些國家較易被濫用在結核病人的治療，相對的也增加了 *Mycobacterium tuberculosis* 的抗藥性〔11, 12〕，進而導致對治療多重抗藥性結核病人失敗機率的增加。臨床醫師若能遵循用藥適應症的規則，來向疾病管制局申請二線藥物，才能協助結核病人獲得免費的結核病二線藥品，當然也包括 fluoroquinolones 的使用。中央健保局自 2007 年 9 月公告，進行對沒有 fluoroquinolone 使用適應症的結核病人，開立 fluoroquinolone 處方之管制，此政策可能造成的衝擊有待觀察。截至目前為止，即使 fluoroquinolones 被廣泛地使用在一般細菌的治療，臨床分離出來對 fluoroquinolones 產生抗藥性的結核菌株，還是多發生在多重抗藥性的菌株〔13-15〕。

有些醫師對治療的不確定性，會使其不願遵循結核治療指引的建議。例如有些醫師對肺部開洞的結核病人，會開立標準四合一的處方藥再合併使用 streptomycin，他們認為使用 streptomycin 可加速痰反轉。其實僅需使用四合一短期療程，對有開洞的痰陽結核病人就已經是有效的了〔16〕。另有些醫師在治療加強期，對單純有痛風病史的病人，未使用 pyrazinamide；其實現有 pyrazinamide 的建議劑量，很少會引發嚴重副作用，關節疼痛雖常發生，一般的鎮痛劑即可有效止痛，並不需停用 pyrazinamide；典型的痛風則很少發生，即使發生也可使用 colchicine 治療，血清尿酸值通常會較高，若病人無任何症候則無需治療〔17〕。在密集階段使用 pyrazinamide 的最重要效益，是可讓治療期程由 9 個月縮短至 6 個月，並增進都治計畫的資源更有效率的使用〔7〕。至於兩項關鍵藥品 isoniazid 與 rifampicin 劑量需一次給足，不可分割數次給藥；應使血清的藥物濃度能達到高峰，是較只維持抑菌濃度，對有效治療具更重要的意義〔18,19〕，因此標準短程療程，每日一次給藥的建議，是絕對需要加以強調的。有些醫師誤以為不給 pyrazinamide 或給予較低劑量的 rifampicin, isoniazid 及 pyrazinamide，會減少其對肝的毒性；其實在現有的處方劑量建議，已經對治療結核第一線藥物的最大療效劑量與肝毒性的平衡加以考量，並以此基礎作出劑量的建議，臨床醫師仍應遵循建議給予足夠的劑量，以有效達到滅菌的血清藥濃度〔20〕。

總結而言，從本研究的結果顯示，現行臨床上對肺結核新個案的初次治療，有些醫師似乎毫無特定理由，即未給予標準的治療處方。建議所有負責照護肺結核病人的臨床醫師及公共衛生人員，均應能依據世界衛生組織的結核治療國際標準，具備開立標準治療處方的知識及堅守治療過程需評估的方法。若期望在 2015 年達成結核十年減半的目標，政府主管部門期藉由增加都治計畫涵蓋率的策略，而要提昇此策略的效益，優先要做的即是確認對於個案接受治療的處方是國際上所認可的，且處方內各項藥品的劑量是遵循國際的建議標準的〔10〕。

參考文獻

1. Hsu CB, Lo HY, Lee CY, et al. Preliminary Overview of Taiwan's DOTS Operation Experience and Results .Taiwan Epidemiology Bulletin. in press.
2. Resolution WHA44.8. Tuberculosis control programme. In: Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board. Volume III, 3rd ed. (1985–1992). Geneva, World Health Organization, 1993 (WHA44/1991/REC/1).
3. Stop Tuberculosis Initiative. Report by the Director-General. Fifty-third World Health Assembly. Geneva, 15–20 May 2000 (A53/5, 5 May 2000); available at www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA53/ea5.pdf.
4. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
5. Treatment of Tuberculosis. In: Taiwan Guideline on TB Diagnosis and Treatment. 2nd ed. Taipei, Centers for Disease Control, Taiwan.
6. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, 167: 603–662.
7. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
8. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
9. Centers for Disease Control. Mobilization plan to Reduce Tuberculosis by Half in Ten Years, 2006, Taipei. Centers for Disease Control, Taiwan.

10. Chan PC. The Regimen of Anti-tuberculosis Prescribed to Tuberculosis Patients on Directly Observed Therapy (DOT) Program. Oral Presentation in 2006 Annual Conference of the Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine, Dec. 9th, 2006.
11. Huang TS, Kunin CM, Shin-Jung Lee S, et al. Trends in fluoroquinolone resistance of Mycobacterium tuberculosis complex in a Taiwanese medical centre: 1995-2003. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:1058-62.
12. Ginsburg AS, Hooper N, Parrish N, et al. Fluoroquinolone resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2003;1448-52.
13. Bozeman L, Burman W, Metchock B, et al; Tuberculosis Trials Consortium. Fluoroquinolone susceptibility among Mycobacterium tuberculosis isolates from the United States and Canada. *Clin Infect Dis.* 2005;40:386-91.
14. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax.* 2006;61:903-8.
15. Gaba PD, Haley C, Griffin MR, et al. Increasing outpatient fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis and impact on culture-negative disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:2317-22.
16. East African/British Medical Research Council. Controlled clinical treatment of shortcourse (6 months) regime of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*, 1974, 2:237-248.
17. T. Frieden, M. Espinal. What is the therapeutic effect and what is the toxicity of antituberculosis drugs? In T. Frieden. *Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring*, 2nd ed. World Health Organization, Geneva. 2004.
18. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary

treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.

19. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Controlled trial of intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. The results up to 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:807–820.
20. H. Rieder. What is the evidence for tuberculosis drug dosage recommendations? In T. Frieden. *Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring*, 2nd ed. World Health Organization, Geneva. 2004.