

第五章 治療期間之監測與副作用之處理

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副作用，以提高治療的成功率。結核病治療過程中發生藥物副作用，常造成病人無法持續治療或不願規則服藥，這些都是導致抗藥性產生的主要原因。因此，無論病人抱怨的副作用如何微不足道、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。

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。然而，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、服藥順從性不佳（adherence）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（DOT），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) 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列為服藥不合作的高危險群。
 - (2) 隨時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。
 - (3) 抗結核藥物，不應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至少兩套痰追蹤檢查耐酸性染色塗片及分枝桿菌培養。

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（九個月以上）。而在治療約五個月時，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。

3. **胸部X光檢查：**非多重抗藥性結核病的病人，治療前、治療中第1個月與第2個月及完治時，都應追蹤胸部X光。至於多重抗藥病人則建議至少每三個月追蹤胸部X光，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。
4. **病毒學檢查：**所有結核病人在治療前，如果不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染，應該為病人開立相關檢查。建議初次檢驗項目為HBsAg、Anti-HCV Ab、和Anti-HIV Ab。
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，均應安排CBC、白血球分類計數、AST、ALT、bilirubin、uric acid、BUN、creatinine等檢查。若病人有B、C型肝炎或愛滋病，同時治療前各種血液及生化指數異常，則返診的頻率以及血液及生化檢查應更為密集。除此之外，治療前應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。
6. **視力：**使用ethambutol之病人，應每月檢查視力及辨色力。若確定為藥物全敏感之結核病，應考慮停止使用ethambutol。
7. **聽力：**使用aminoglycoside或streptomycin的結核病人，應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一次得到結核病。建議完治後的第一年應每半年追蹤一次，此後每年追蹤一次。追蹤時，應安排胸部X光檢查，並盡可能驗痰。

5.2 副作用：

5.2.1 處理原則：結核病人於接受抗結核藥物治療中，如發生藥物副作用，診療醫師應根據該副作用的嚴重度妥善處理，但不一定需立即停藥。

1. 密切觀察即可，不必停藥：例如以下這幾種副作用。

- (1) 無症狀而AST/ALT未超過正常上限的五倍，或有輕微症狀但AST/ALT未超過正常上限的三倍。
- (2) 輕微的皮膚搔癢。
- (3) 一開始用藥後發生全身倦怠（Flu-like syndrome），但AST/ALT未超過正常上限的三倍，可給予心理支持或改為睡前服藥。
- (4) 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。

2. 症狀治療即可，不必停藥：例如以下這幾種副作用。

- (1) 病人發生腸胃不適症狀時，可將藥物改為飯後服用，或併用Primperan等藥物來緩解

- (2) 輕度皮膚搔癢，可開立長效抗組織胺劑來緩解不適。
 - (3) 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。
 - (4) 輕微的末梢神經麻木，可以使用pyridoxine改善。
3. **須立即停藥：**發生此類副作用時，若非常確定該副作用是由某一特定結核藥物所致（如高血清尿酸之於pyrazinamide），可以直接停止該藥；否則應該停止所有抗結核藥物，俟副作用消失後，以逐一緩慢嘗試用藥方式（rechallenge）找出導致此副作用之藥物，此後不再使用該藥物，並參考第四章「結核病的治療」所建議之處方繼續治療病人。
- (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) 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。
 - (3) 使用抗結核藥物後，creatinine上升超過0.5 mg/dL。
 - (4) 嚴重無法緩解之痛風症狀、或血清尿酸值高於13 mg/dL無法改善、或高血清尿酸症併急性腎功能惡化。
 - (5) 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發Steven-Johnson syndrome。
 - (6) 視力模糊。
 - (7) 其他任何導致病人無法規則服藥的副作用、或不適反應。

5.2.2 各種副作用的處理：抗結核藥物之副作用大多數對身體影響不大，是安全的。但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，醫生密切注意病人臨床症狀，並追蹤各項必要的血液及生化檢查，對發生的副作用予以及時有效的處理，以確保完成治療，達到治癒的目的。

若因為嚴重副作用而必須停止服用原本的抗結核藥物，原則上應該等待副作用消失或趨於正常時，方才考慮逐一加入抗結核藥物，重新開始治療，除非病人有以下任何一種情況，才考慮在副作用尚未緩解之前選擇其他抗結核藥物治療病人：

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。

目前並無足夠的證據確認INH與RMP兩者引發藥物性肝炎的危險性孰高孰低。因此，當病人副作用消失或趨於正常而考慮逐一加入抗結核藥物時，除非有特殊的考量，否則INH應優先於RMP，理由有二：

1. 在所有抗結核藥物當中，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菌量，改善臨床症狀及降低傳染力。
 2. 逐一加入抗結核藥物時，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：由於台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) 肝炎的定義：
- A. 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、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2 mg/dL。
 - B. 治療前肝功能不正常：肝功能超過治療前的兩倍。
- (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：
- A. 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類藥物，近來也有報告指出可能會產生嚴重肝炎。
 - B. 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。對於B型肝炎，可以藉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。
 - C. 酒精性肝炎：詳細詢問病史，確定是否有酗酒的情形。同時可以藉由生化檢測（r-GT）來進一步確定。
 - D. 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。
- (3) 處理方式：
- A. 肝功能的追蹤檢查：肝功能未恢復正常或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。
 - B. 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SM/KM、EMB、加上fluoroquinolone類藥物治療。唯此時一定必須注意除fluoroquinolone類藥物以外，務必同時用上另外兩種藥物，其中儘量包括針劑（SM或KM），以避免fluoroquinolone的抗藥性發生。最近的報告指出，Fluoroquinolone類藥物，也可能造成肝炎，因此使用含有fluoroquinolone類藥物的處方時，仍須持續追蹤肝功能。SM與KM之

間的選擇，則依照藥物敏感性試驗的結果，如果兩者都有效、或是已知SM有效，則選擇SM（原則上KM儘量保留給MDR-TB病人使用）；若已知SM無效、或沒有兩者的藥物敏感性試驗結果，則選擇KM。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。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。

C. **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，或自行服用其他藥物、補品、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，且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：**副作用的表現，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Steven-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。

(1) **引發藥物：**第一線藥物中，每種藥物都可能產生皮疹。

(2) **處理方式：**

A. 一般而言，皮膚副作用的問題，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。

B. 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，但須考慮其中可能造成的中樞神經副作用，例如頭暈、嗜睡等。

C. 症狀嚴重者，應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）。減敏治療過程應儘量縮短，以避免產生抗藥菌。只有在出現較嚴重的過敏反應時，才可考慮使用類固醇（如每天三次口服prednisolone 10 - 15 mg），使治療得以繼續進行。

3. **視神經炎：**最常見的臨床表現為紅綠色盲(dyschromatopsia)、中央盲點(central scotoma)，通常兩眼一起發生。由於台灣地區結核病人的年齡層偏高，有較多的病人同時罹患腎臟疾病，視神經炎的機曾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。

(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 - 20

mg/kg)，發生機率大約介於1–2%。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。

(2) 處理方式：

- A. 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。輕微的視力模糊時，可以先停止EMB，之後密切觀察。
- B. 照會眼科醫師。

4. 腸胃不適：

(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，但腸胃道的副作用也因此而顯著提高。

(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，可以建議病人於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，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RMP，但偶而INH也會產生hemolytic anemia、agranulocytosis等副作用，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。

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。症狀嚴重、或血清尿酸濃度超過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，此時不建議使用allopurinol。

7. 發燒及倦怠：第一線藥物中的INH和RMP，都可能產生drug fever，其中RMP會產生類似流行性感冒的症狀。一般會自行恢復或給予退燒藥，不需特別處理。

8. 聽力、平衡功能障礙：停用SM。

5.2.3 發生副作用後抗結核處方的選擇：病人因為副作用而無法使用標準抗結核藥物治療時，處方的選擇請參閱本指引第四章「結核病的治療」。

5.3 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副作用，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。

推薦文獻

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 4th ed. World Health Organization Document 2009;WHO/HTM/TB/2009.420.
2. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003;52:RR-11
3. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. Tuber Lung Dis 1996;77:37-42.
4. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991;99:465-71.
5. 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.
6. Donald P, Dermot M, Maritz S, et al. Ethambutol efficacy and toxicity. World Health Organization Document 2006;WHO/HTM/TB/2006.365.

表 5-1 藥物性肝炎小量漸進式給藥試驗流程

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：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

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

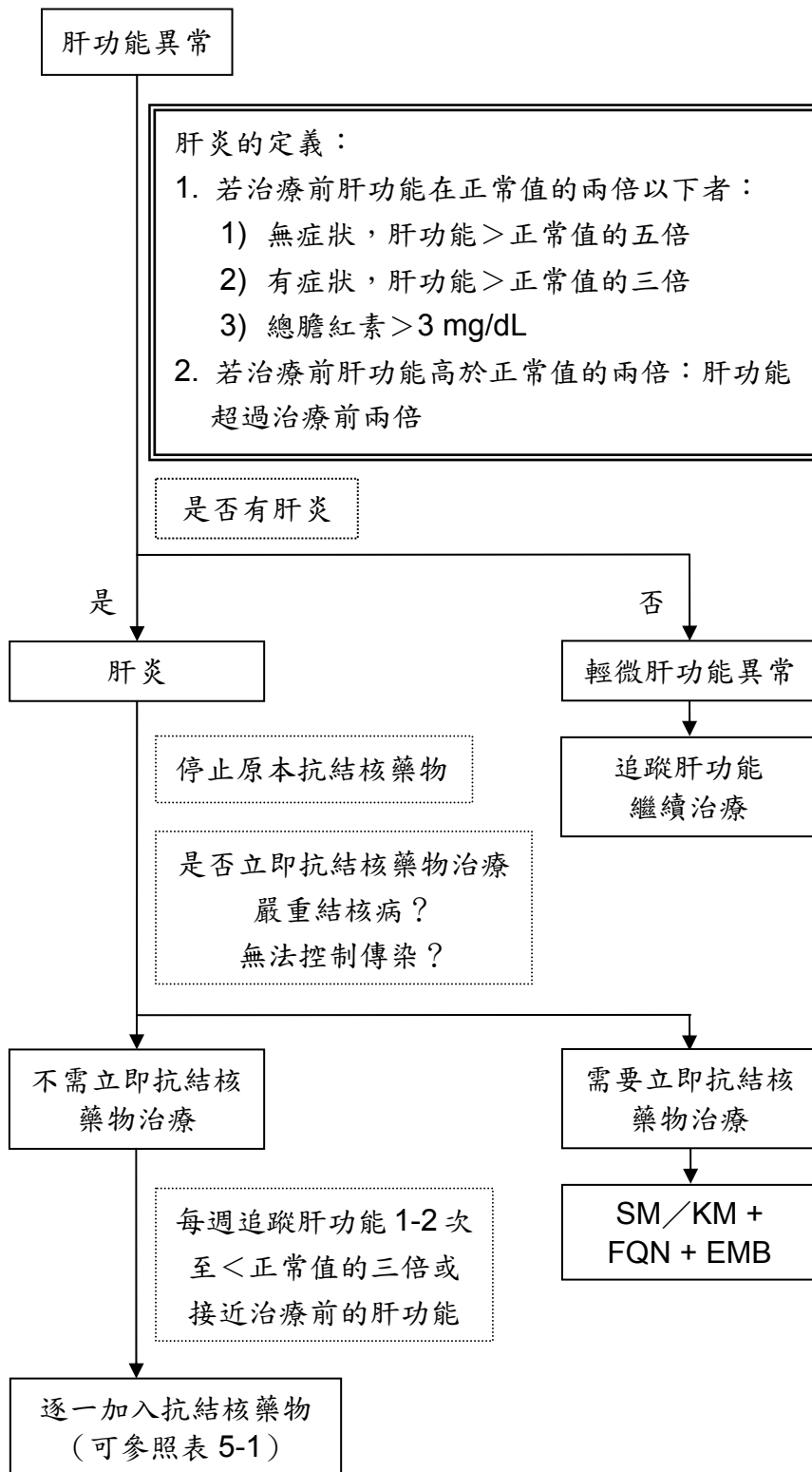


圖 5-1 抗結核藥物肝毒性處置流程