

計畫編號：D0H93-DC-1114

行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫

結核病防治醫院個案 管理模式試辦研究計畫

執行機構：財團法人佛教慈濟綜合醫院

計畫主持人：李仁智

研究人員：李仁智、繆偉傑、林智斌、林先和、吳怡君

執行期間：93年1月1日至93年12月31日

目 錄

頁 碼

壹、封面

貳、目錄

參、摘要 (3~4)

肆、本文

一、前言 (5)

二、材料與方法 (6~7)

三、結果 (8)

四、討論 (9)

五、結論與建議 (9)

六、重要參考文獻 (12)

七、圖、表 (7)

(10-11)

伍、附錄

共 (12) 頁

參、摘要

關鍵詞：結核病，短期直接監督治療

台灣地區的結核病依然是公共衛生的重要問題，發生率達每十萬人口 60 以上；病人的完成治療率在 80% 以下，為了因應完治率不高與結核病藥物抗藥性等問題，直接監督治療 (DOTS 簡稱都治) 的方法是近年來世界衛生組織極力推薦的方法。

這個策略是希望在觀察員的嚴密監督下，確保病人服下每劑藥物，如期治癒，並避免抗藥性細菌的產生，保護抗結核藥物的效力。世界衛生組織認為，都治可以使結核病的治癒率達到 95%。

時至西元 2000 年，全世界已有 147 個世界衛生組織的會員國採用，全世界採用都治地區涵蓋 55% 的人口。1999 年採用都治的塗片陽性新案完成治療率 80.2%，而未採用都治的塗片陽性新案完成治療率僅有 27.6%。

本研究執行方法選取自民國 93 年 1 月起在慈濟醫院和門諾醫院發現的塗片陽性初次治療肺結核患者，且居住在花蓮縣的居民為對象，進行都治計畫，給予六個月全程監督的短程化學藥物治療。病人前兩個星期住院治療，每日給與一劑量，接下來的 24 週採間歇治療 (每週兩個劑量)，總共 62 個劑量。每個劑量都由研究助理送藥到手，服完再走。

本計畫目前收案 39 位病例，病人合作情況良好。10 位病人如期完成治療。三位病人因為副作用 (肝功能異常) 而退出研究。七位病人因為抗藥問題退出研究。

Abstract

Key Words : Tuberculosis, Directly Observed Treatment short-course

Tuberculosis has continued to be an important health issue for Taiwan, with a incidence rate of over 60 per 100,000. In addition, cure rate is less than 80%. In sight of low cure rates and development of drug resistant TB strains, the World Health Organization (WHO) has suggested Directly Observed Treatment Short Course (DOTS).

This strategy aims at providing stringent observations to ensure intake of every dose of drug, timely accomplishment of therapy, and prevention of drug resistance. WHO believes that the use of DOTS will be able to increase cure rate to 95%.

In the year 2000, 147 countries of WHO around the world had began using DOTS, covering 55% of the world population. In the year 1999, of new smear-positive patients undergoing DOTS, cure rate reached 80.2%. On the other hand, for those who did not use DOTS, cure rate was 27.6%.

This study selected smear-positive tuberculosis patients from Tzu-Chi Hospital and Mennoite Hospital that had not been treated before. In addition, these patients lived in Hualien and underwent DOTS using 6 months of fully observed short course chemotherapy. Patients were given daily dosages during a 2-week hospital admission. Afterwards, patients were given 2 doses every week for the following 24 weeks. All drug doses were given to the patient by the research assistant and made sure the drugs were taken appropriately.

Thirty-nine patients were enrolled in this study. Ten patients had completed the treatment course. Three patients dropped out due to side-effects (liver function abnormalities), and 7 patients dropped out due to drug-resistance.

肆、本文

一、 前言：

結核病是很古老的疾病，結核桿菌和人類的接觸已有數千年，它造成成千上萬人的死亡，獲得人類第一號殺手的雅號。目前全世界每年尚有三百萬人死於此病。西元 1882 年 Koch 醫師找到此病的致病菌，1940 年後治療結核病的有效藥物（鏈黴素、INH, Rifampin 等）相繼被發展出來。1970 年代有些醫界人士樂觀地設定西元 2000 年可以像天花般將結核病滅絕。不過在 80 年代後期全球各地出現嚴重的結核病反撲現象；抗藥性問題，結核病與愛滋病的結合，結核病控制的不受重視使得全球的疫情非常嚴重，WHO 在 1993 年宣布全球的結核病危機。在邁入二十一世紀的時代裡，人類依然須要面對結核病重大的挑戰。

台灣地區的結核病問題依然沈重，在民國 36 年時台灣地區結核病死亡率高達每十萬人 294 人，經過數十年的努力，死亡率已於民國 74 年退出十大死因，於民國 90 年降到每十萬人 5.81 人。但是民國 88 年全國依然發現 13496 位新病人（發生率每十萬人 61.32）89 年 13910 位新病人（發生率每十萬人 62.7）90 年 14486 位新病人（發生率每十萬人 64.84）。病人的完治率依然維持在 80%以下。

20 世紀末期的結核病反撲使得結核醫界重新思考如何控制結核病。單靠抗結核藥物並無法獨立控制住疫情。病人的不合作與公衛體系的瓦解使得藥物的功能無法完全發揮。直接監督治療（DOTS）的方法可以對抗病人的不合作並且建立完整的公衛體系，因而成為近十年來歐美各國及世界衛生組織極力推薦的方法。

國內目前只在山地鄉試辦直接監督治療，成效並不顯著。本計劃試圖改變某些作法以測試直接監督治療在台灣的可行情。

二、材料與方法 (materials and methods)

選取民國 93 年 1 月到 95 年 12 月底 (參年間) 在慈濟和門諾醫院發現的塗片陽性初次治療肺結核患者且居住在花蓮縣(非山地鄉)的居民為對象。採用 DOTS 方式, 給予六個月全程監督的短程化學藥物治療。病人前兩個星期住院治療, 每日給與一劑量, 接下來的 24 週採間歇治療 (每週兩個劑量), 總共 62 個劑量。每個劑量都由研究人員送藥到手, 服完再走。〔表一〕列出治療藥物的劑量。

(1) 納入條件

必須具備下列所有條件：

- 4.1.1 年滿18歲或以上的男女病人。
- 4.1.2 治療前的痰塗片 (耐酸性染色) 檢查至少有壹次陽性。
- 4.1.3 治療前的痰結核菌培養至少有壹次長出結核桿菌 *Mycobacterium tuberculosis*。
- 4.1.4 上述培養出菌種的藥物敏感試驗必須對 isoniazid, rifampin, ethambutol 和 pyrazinamide 有效。
- 4.1.5 胸部 X 光片必須有符合肺結核病灶的變化。
- 4.1.6 病人必須簽署同意書。

(2) 排除條件

下列情況的病人不列入此計劃：

- 4.2.1 結核性肋膜炎以外的肺外結核病
- 4.2.2 抗藥性菌種
- 4.2.3 對本研究使用的藥物有禁忌
- 4.2.4 病人事先曾接受超過 14 天的抗結核藥物治療
- 4.2.5 孕婦
- 4.2.6 接受免疫抑制治療的病人
- 4.2.7 肝硬化或尿毒症病人
- 4.2.8 病人免疫狀況不良如淋巴瘤或愛滋病
- 4.2.9 生命垂危或處於不穩定的重病下

表一 治療方案

第一週和第二週（每日一劑）
Isoniazid, 300毫克
Rifampin, 600毫克
Pyrazinamide, 1.5克, 體重 50公斤
2.0克, 體重 > 50公斤
Ethambutol, 800毫克, 體重 50公斤
1200毫克, 體重 > 50公斤
第三週至第八週（每週兩劑）
Isoniazid, 每公斤體重15毫克（最多900毫克）
Rifampin, 600毫克
Pyrazinamide, 3.0克, 體重 50公斤
3.5克, 體重 > 50公斤
Ethambutol, 每公斤體重50毫克
第九週至第二十六週（每週兩劑）
Isoniazid, 每公斤體重15毫克（最多900毫克）
Rifampin, 600毫克
Ethambutol, 每公斤體重50毫克

成果的評估 (Evaluation Procedures)

(1) 治療結果 (treatment outcomes)

採用世界衛生組織 (WHO) 制定的治療結果定義，將結果分類如下：

1. 完治 (cured): 病人服完六個月藥物，第五和第六個月的痰檢驗為陰性，且之前另有一次痰檢驗為陰性。
2. 服藥期滿 (treatment completed): 病人服完六個月藥物，第二個月痰檢驗為陰性，但並未施行第五、六月的痰檢驗。
3. 死亡 (deaths): 病人在治療期間內死亡。
4. 失敗 (failures): 病人在治療末期 (第五、六月) 的痰檢驗依然陽性。
5. 失落 (defaulters): 病人在治療期間中斷兩個月以上之治療。
6. 轉出 (transfer): 治療期間因出國、移民、就業等原因離開原居住地。

(2) 痰陰轉 (sputum conversion)

細菌學的痰陰轉意指最早出現的陰性培養結果，而且從此以後一直保持陰性直到治癒。

(3) 復發 (relapse)

治療完成後追蹤期間，病人如果被懷疑復發或痰檢驗培養變成陽性，則須連續三天都送痰做檢驗。如果病人有一次痰培養陽性且菌落多於十個，或者任何兩次的痰培養陽性皆被視為細菌學的復發。

三、結果

本計畫採取嚴格的收案標準，且必須病患簽署同意書，因此收案較困難，第一年度只施行十個月（第一個月為準備期，第十二個月剛開始），目前收案 39 例（慈濟 31 例，門諾 8 例），進度尚稱滿意，表二列出收案的病例。

病人如果符合收案條件的 1、2、5、6 項且無排除條件則會進入研究。而痰培養結果須等二個星期到二個月。目前只有一個病人培養出非結核性分枝桿菌（NTM），餘皆培養出結核桿菌。菌株培養出後須做第一線藥物敏感試驗，至少須時三週。可惜地，東部地區的原發性抗藥問題較嚴重，因此有些收案病例（目前有 7 位）會因此退出研究。

病人的合作情況良好，因為有專人送藥輔導，病人都可以按時服藥。只有二次出現狀況（病人不見了），但都能夠及時尋找到病人在次日補服藥。

藥物的副作用也在可接受範圍，有三位病人在服藥後出現肝功能異常現象，因而改變處方退出研究，其餘皆無重大副作用。

已經有十位病人收案時間超過 6 個月，皆能完成治療。其中有二位病人因為痰培養在治療二個月後依然陽性，因此將治療時期延長為九個月。目前並無收案病人死亡的現象。

四、討論

DOTS 的治療方式是目目前世界衛生組織 (WHO) 最推薦的結核病防治策略，它能藉由完整的公衛體系來監督完成結核病人的治療，讓完治率達到 85%到 95%之間。但是 DOTS 的最大困難是須有相當的財力才能維持整個策略的執行。

台灣目前結核病防治的最大缺點是病人完治率低於80%，因而產生許多再次治療的病人。再次治療的病人普遍有抗藥性問題，要治癒更加困難。因此，投資於初次治療上，讓初次發病的病人都能治癒，則不會延伸出抗藥難治的個案。採用嚴謹的DOTS方案應是解決目前難題的不二法門。

本研究計畫即採用嚴謹的 DOTS 治療方式，施行於塗片陽性的肺結核病患。初步成果不錯，病人都能合作，也無死亡個案。目前只是計畫的第一年，病例數尚少，無法驟下結論，但是情勢看好。

五、結論與建議

建議繼續執行此計畫。其研究結果將能幫決策當局下定決心，執行 DOTS 方案。然後台灣的結核病完治率才有可能達到 WHO 訂定的標準---突破 85%。

表二

編號	姓名	鄉鎮	住院日期	ST 結果	AFS.Culture	治療結果	備註
1	林X琴	吉安鄉太昌村	93/1/23	All sensitive	M+ C+	完治	延三個月
2	楊X生	壽豐鄉水璉村	93/2/12	All sensitive	M+ C+	完治	
3	陳X婷	秀林鄉景美村	93/2/16	All sensitive	M+ C+	完治	
4	許X香	花蓮市	93/2/27	All sensitive	M+ C+	完治	延三個月
5	林X敏	花蓮市	93/3/22	All sensitive	M+ C+	完治	
6	賴X陽	秀林鄉銅門村	93/4/1	All sensitive	M+ C+	完治	
7	邱X妹	玉里鎮	93/4/18	All sensitive	M+ C+	完治	
8	陳X勝	玉里鎮	93/4/24	All sensitive	M+ C+	完治	
9	吳X春	玉里鎮			M+ C+	無	肝功能不好
10	黃X琴	玉里鎮	93/5/3	All sensitive	M+ C+	完治	
11	孫X山	秀林鄉和平村	93/5/10	R to SM.INH.RIF	M+ C+	無	抗藥性 R to SM.INH.RIF
12	賴X義	新城鄉大漢村	93/5/25	R to INH	M+ C+	無	抗藥性 R to INH
13	王X返	壽豐鄉池南村	93/5/23	All sensitive	M+ C+	完治	
14	范X玉	秀林鄉水源村	93/6/4	R to INH	M+ C+	無	抗藥性R to INH
15	虞X雯	新城鄉康樂村	93/5/31	All sensitive	M+ C+		
16	林X英	鳳林鎮	93/6/18	All sensitive	M+ C+		
17	鄭X堂	吉安鄉南華村	93/6/17	All sensitive	M+ C+		
18	宗X白	光復鄉大安村	93/6/18	All sensitive	M+ C+		
19	邱X德	新城鄉	93/6/28		M+ C-		MOTT
20	徐X吉	壽豐鄉米棧村	93/6/24	R to INH.RIF	M+ C+	無	抗藥性R to INH.RIF
21	金X梅	秀林鄉富世村	93/7/16	All sensitive	M+ C+		
22	許X煌	壽豐鄉	93/7/6	All sensitive	M+ C+		
23	陳X里	玉里鎮	93/7/9	R to INH.RIF	M+ C+	無	抗藥性R to INH.RIF
24	張X美	花蓮市	93/7/12	All sensitive	M+ C+		
25	呂X雄	花蓮市	93/7/13	R to SM	M+ C+		
26	冉X德	秀林鄉文蘭村	93/7/7	All sensitive	M+ C+		
27	李X美	秀林鄉景美村	93/7/21	All sensitive	M+ C+		
28	彭X君	秀林鄉文蘭村	93/7/28	All sensitive	M+ C+		
29	曾X鈴	吉安鄉南華村	93/8/12	All sensitive	M+ C+		
30	李X山	花蓮市中華路	93/9/3	All sensitive	M+ C+		

編號	姓名	鄉鎮	住院日期	ST 結果	AFS.Culture	治療結果	備註
31	石X錄	光復鄉西富村	93/8/31	R to INH.RIF	M+ C+		抗藥性R to INH.RIF
32	徐X文	玉里鎮	93/10/9	R to INH.RIF.SM	M+ C+		抗藥性R to INH.RIF.SM
33	宋X生	玉里鎮	93/9/13	All sensitive	M+ C+		
34	徐X蓮	吉安鄉稻香村	93/9/21	All sensitive	M+ C+		
35	謝X祿	花蓮市	93/10/19		M+ C?		
36	賴X豪	花蓮市	93/10/30		M+ C?	無	肝功能不好
37	朱X榮	鳳林鎮	93/11/9		M+ C?		
38	吳X亮	玉里鎮	93/11/18		M+ C?		
39	蘇X雄	秀林鄉水源村	93/11/15		M+ C?	無	肝功能不好

六、重要參考文獻：

- (1) Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: Effectiveness, Toxicity and acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
- (2) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al. A 62-dose, 6-mo therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 407-415.
- (3) China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112842 chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet* 1996; 347: 358-362.
- (4) American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
- (5) Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, et al. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352: 1340-1343.
- (6) Wilkinson D, Davies GR, Connolly C. Directly observed therapy for tuberculosis in rural South Africa, 1991 through 1994. *Am J Public Health*. 1996; 86: 1094-1097.
- (7) El-Sadr W, Medard F, Barthaud V. Directly Observed therapy for tuberculosis: the Harlem hospital experience, 1993. *Am J Public Health* 1996;86:1146-1149.
- (8) 余明治、黃菊、何秀英等。直接觀察短程治療法對山地鄉肺結核病人治療的影響。 *胸腔醫學* 2000 ; 15:22-28
- (9) 行政院衛生署慢性病防治局：結核病防治年報 - 民國 90 年，中華民國九十一年一月
- (10) Jen-Jyh Lee, Chun-Nin Lee, Jen Suo, et al. Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Eastern Taiwan. *Tzu Chi Med J* 2003; 15: 229-234.