

計畫編號：MOHW110-CDC-C-114-000115

衛生福利部疾病管制署 110 年委託科技研究計畫

計畫名稱：評估台灣治療藥物敏感之肺結核使用短程四個月  
療程（isoniazid, pyrazinamide, rifapentine 及 moxifloxacin  
（2HZPM / 2HPM）的療效與安全性

110 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：高雄榮民總醫院

計畫主持人：李欣蓉醫師

研究人員：馮嘉毅、樹金忠、林恕民、李億芃、何玫樺、廖立穎、朱育秀

執行期間：110 年 5 月 1 日至 110 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 210 萬元整

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先  
徵求本署同意\*

## 目錄

壹、摘要 .....	1
一、中文摘要 .....	1
二、英文摘要 .....	4
貳、本文 .....	8
一、前言 .....	8
二、材料與方法 .....	16
三、結果 .....	35
四、討論 .....	36
五、結論與建議 .....	38
六、重要研究成果及具體建議 .....	39
七、參考文獻 .....	40
八、圖次 .....	47
九、表次 .....	48
十、附錄 .....	57
參、經費支用情形 .....	59
經費支用情形 .....	59

## 壹、摘要

### 一、中文摘要

**背景:** 結核病目前仍是全球重要的傳染性疾病，但目前全球結核控制要達到2030年結束結核疫情的目標還未上軌道。研發有效安全且更短程的治療處方可以有效改善結核病的治療完成率並減少結核菌傳播。

**目標:** 評估四個月短程治療處方包含isoniazid(H), pyrazinamide(P), rifapentine (P), and moxifloxacin(M) (2HZPM/2HPM).的安全性與療效。

**意義:** 短程治療處方可以改善病人藥囑遵從率，縮短治癒時間來減少結核菌傳播與改善病人治療預後，進而降低結核病的發生率及死亡率。另外也可同時降低公衛生與醫療照護系統的負荷及醫療支出。

**方法:** 本研究為前瞻性三年單臂臨床研究，預計納入183位  $\geq 20$ 歲活動性肺結核患者，以包含Rifapentine, Isoniazid, Pyrazinamide與Moxifloxacin的短程處方進行治療。預計第一年收案20人，預計第二年81人，第三年82人。主要結果為治療後12個月無結核病的存活率和治療中產生Grade 3或4的藥物不良反應的比率。次要結果為治療兩個月抹片陰轉率與培養陰轉率，治療完成率與完治後的結核病復發率。排除病人包括愛滋病毒感染者、慢性腎臟疾病患者及具有抗結核藥物抗藥性的肺結核患者。短程四個月治療處方包括前8周每日給予isoniazid、pyrazinamide、rifapentine (劑量每公斤20mg)和moxifloxacin，後9周處方每日給予isoniazid, rifapentine at 20mg/kg和moxifloxacin。控制組將採用183位同期間或過去曾經接受

標準六個月抗結核藥物處方(2HERZ/4HR)的活動性結核病人做比較組。將於收案時和治療後第2, 4, 8, 12, 16週和第6和12個月收集痰液進行結核菌培養，並評估治療兩個月的早期殺菌效果，和追蹤完治後的結核病復發率。將在第2、第4和第12個月追蹤胸部X光。將在第0,2,4 8,和12週將進行rifapentine的藥物動力學檢測和在第0,4,8,12和16週進行生物標記檢測。在入研究時抽血以進行基因型檢測。

**結果:第一年:** 因新冠肺炎疫情關係延後開始，於110年7月26日開始收案第一個案，截至110年12月01日收案治療組22人（高榮10位、台大7位、北榮4位、林口長庚1位），預計會繼續收案到12月底。治療組共有12位男性，10位女性，平均年齡 $66.3 \pm 16.4$ 歲（中位數68歲、範圍38-92歲），有過半(54.6%)年齡大於或等於65歲。對照組回溯收案共22位個案，經配對年齡、性別，共有12位男性、10位女性，平均年齡： $66.9 \pm 15.7$ 歲（中位數66歲、範圍57-80歲）。評估四個月的短程處方的安全性和耐受性，治療組藥物不良事件發生率顯著高於對照組(藥物不良事件Grade 1或Grade 2比例為 14 (63.6%) 比1 (4.6%)， $p < 0.001$ ；Grade 3或Grade 4 比例為 4 (18.2%) 比 0%， $p=0.04$ )。治療組治療中止率顯著高於對照組(15, 68.2% 比0%， $p < 0.001$ )。在治療期間共15 位(68.2%)個案退出研究，原因包括：改變診斷(1位)，肝炎(2位)，黃疸(4位)，皮疹(2位)，腸胃不適包括嘔吐(4位)且合併頭暈(2位)，疲倦(2位)，頭痛(1位)、發燒(1位) 和胃口不佳(1位)，以及憂鬱自殺(1位)，血小板低下(1位)和藥物顆粒數目太多。由於個案數目較少，故尚未進行完整危險因子分析。所有個案成功轉換到其他抗結核藥物處方繼續治療。

### **預期結果(第二和三年):**

**第二年:** 1) 短程四個月處方的療效, 包括治療後 12 個月無結核病存活率、全因死亡率, 相關死亡率與復發率。2) 華人 rifapentine 藥物動力學特色評估, 3) 基因型和副作用相關性和 4) 生物標記檢驗 5) 預計收案人數: 短期療程 81 人, 病歷回溯收案 81 人。

**第三年:** 1) 持續分析短程四個月處方的療效與復發率。2) 短程四個月處方的公共衛生支出效益 3) 預計收案人數: 短期療程 82 人, 病歷回溯收案 82 人。

**結論:** 短程四個月含有 isoniazid, pyrazinamide, rifapentine 和 moxifloxacin 的處方和六個月標準抗結核藥物處方在亞洲人的治療效果可能相當, 目前觀察到較高的藥物不良反應率有可能和較高年齡層、人種(藥物動力學或是基因差異)、或是個案太少導致的 bias。在導致停藥的原因中, 最多的情形是嚴重腸胃不適, 其次為黃疸, 和過去國外 TBTC31 研究不同。有待本研究若可以繼續進行第 2-3 年的計畫才能進一步評估和我們的病人族群好發副作用情形是否真的與國外的人種不同。

**中文關鍵詞(至少三個):** 活動性結核病、短程處方、副作用、完成率、治療中斷

## 二、英文摘要

**Background:** Tuberculosis remains an important global health problem, and the world is currently not on track to end the TB epidemic by 2030. The development of efficacious, safe, and shorter treatment regimens could significantly improve TB management and treatment success rates.

**Aim:** To evaluate the efficacy and safety of a short-course, 4-month regimen including isoniazid(H), pyrazinamide(P), rifapentine (P), and moxifloxacin(M) (2HZPM/2HPM).

**Significance:** Shorter regimens have the potential to impact on TB control by reducing TB incidence and mortality, and improve outcomes by increasing patient adherence to treatments and decreasing duration to cure, in addition to reducing costs to the health system and the patient

**Method:** A prospective, 3-year, single arm study to enroll 183 adult patients aged  $\geq$  20 years, with confirmed pulmonary TB by acid-fast stain, and/or culture, and/or histopathologic findings compatible with active TB. Planned number of enrollment is 20 patients in year 1, 81 patients in year 2 and 82 patients in year 3. The primary outcome is TB disease-free survival at 12 months after study treatment assignment and proportion of participants with grade 3 or 4 adverse events during study drug treatment. Secondary outcomes include culture conversion at 2 months, and rates of drug adverse events. Patients with drug resistance, HIV infection and end-stage renal disease will be excluded. A short-course, 4 month regimen will be administered including a 2-month intensive phase with daily isoniazid, pyrazinamide, rifapentine (dose of 20mg/kg), moxifloxacin and, followed by 2 months of daily isoniazid, rifapentine at 20mg/kg and moxifloxacin. A current or historical control group of 183 patients receiving standard 6 months anti-TB agents (2HERZ/4HR) will be used for

comparison. Patients will be followed up for adverse events at 1 week intervals for the first 2 weeks, and at 2 weeks interval thereafter. Sputum cultures are collected at 4, 8, 12, 16 weeks and at 6 and 12 months after treatment, to assess early bactericidal effect at 2 months and to detect relapse. Pharmacokinetic assessment of rifapentine (10cc whole blood at 5 follow up time points) will be done at 0, 2, 4, 8 and 12 weeks. Serum biomarkers (10cc whole blood at 5 follow up time points) will be done at 0, 4, 8, 12 and 16 weeks. HLA genotyping will be done at entry (10cc whole blood at week 0 once).

**Results of Year 1:** Due to the COVID-19 pandemic, the study was delayed and the first case was enrolled on July 28, 2021. Up to Dec 1, 2021, we have enrolled 22 patients on short-course 4 months treatment. (KVGH 10, NTUH 7, VGH-TPE 4, CGMH 1), and recruitment will continue until Dec 31, 2021. The treatment group included 12 males, 10 females, with a mean age 66.3+/-SD 16.4 (range 38-92 years), and over half (54.6%) were elderly aged  $\geq$  65 years old. The control group were matched for age and sex, and included 12 males and 10 females, with a mean age 66.9+/-SD 15.7 (range 57-80 years).

**Year 1: 1)** Tolerability of the short-course, 4 months regimen, including the rates of adverse events during treatment and rates of discontinuation. Drug adverse events occurred significantly more frequent in the treatment group versus control group (Grade 1 or 2 events were 14 (63.6%) vs 1 (4.6%),  $p < 0.001$ ; Grade 3 or 4 events were 4 (18.2%) vs 0%,  $p=0.04$ ). Treatment group had a higher discontinuation rate compared with the control group (15, 68.2% vs 0%,  $p < 0.001$ ). During treatment, 15 (68.2%) of the patients dropped out, reasons for dropping out include: changing diagnosis from TB to nontuberculous mycobacteria (NTM) pulmonary disease (1), hepatitis (2), jaundice (4), skin rash (2), gastrointestinal upset/vomiting (4) associated with dizziness (2), fatigue (2), headache (1), fever(1) and anorexia (1), other reasons (3)

include: depression with suicide attempt (1), thrombocytopenia (1) and large number of pills(1). Due to the small number of enrolled cases, further risk factor analysis will be done at a later time point. All subjects were successfully switched to another anti-tuberculous treatment regimen.

**Anticipated Results (Year2-3):** The tolerability and efficacy of a short course, 4 months rifapentine and moxifloxacin containing regimen for treatment of drug-susceptible pulmonary TB, and the PK/PD profile of rifapentine in Asian patients, HLA associations with drug adverse events and correlation of biomarkers will be determined.

**Year 2:** 1) The efficacy of the short-course, 4 month regimen including TB-disease free survival at 12 months post-treatment assignment will be determined. All cause and attributable mortality will be assessed. 2) PK/PD profile of rifapentine in Asian patients 3) HLA genotyping associations with drug adverse events 4) serum biomarkers correlations 4) Recruit 81 patients into the treatment group and 81 historical controls by retrospective chart review.

**Year 3:** 1) The efficacy of the short-course, 4 month regimen, especially recurrence rate. 2) Economical benefit evaluation of short-course regimen. 3) Recruit 82 patients into the treatment group and 82 historical controls by retrospective chart review.

**Conclusion:** A short-course, 4 month regimen containing isoniazid, pyrazinamide, rifapentine and moxifloxacin may be as efficacious as current standard, 6-month, anti-TB treatment regimens, however, currently, a higher rate of adverse events is observed in this study in Asian patients. This may be due to the higher age of patients enrolled in this study, different ethnicity (either pharmacodynamics or genetic factors) or due to bias from small number of enrolled patients. The most common reason for discontinuation was gastrointestinal upset and jaundice, this is different from the TBTC31 study. We hope to have the opportunity to answer this question by enrolling



more patients into this study in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> year of the study, to evaluate if adverse events in terms of frequency and types of adverse events are truly different between patients in Taiwan compared to non-Asian patients.

**keywords** : Active TB, short course regimen, adverse reaction, completion rate, treatment interruption

## 貳、本文

### 一、前言

結核病仍然是一個全球主要的公衛問題，在 2019 年導致將近一千萬的新感染個案及 120 萬人死亡。<sup>1</sup> 在 2014 年，世界衛生組織採用《根除結核病政策》作為控制結核病的手段，設立指標在 2015 年到 2035 年期間能減少 90% 結核病發生率及減少 95% 結核病死亡率。<sup>2</sup> 世界衛生組織 2016-2020 年終結結核病全球計畫目的之一是能達到 90% 治癒率。<sup>3</sup> 從 2000 年開始全球結核病發生率已經下降，但速度不足已達到 2020 年的里程碑暨 2015 年到 2019 年減少 20% 發生率。<sup>2,1</sup> 累積減少量從 2015 年到 2019 年是 9%（每十萬人有 142 到 130 個新個案），其中在 2018 年及 2019 年間減少量為 2.3%。<sup>1</sup> 全球要在 2030 年前終止結核病的疫情還尚需努力。

1

除此之外，COVID-19 疫情衝擊結核病控治的進展，包括轉移開了關注及資源分配和造成醫療服務的崩壞，由於個案過多所造成醫療系統過度負荷或因應疫情的措施影響了正常的計畫運作。<sup>4,5</sup> Global Fund 提供全球結核病經費的 69%，而其在 2020 年六月的調查顯示，因為新冠肺炎的影響 78% 結核病計畫及 85% HIV 計畫在提供照護層面都出現問題。一模型研究預測全球結核病控治隨著 COVID-19 的出現而退步，包含顯著增加的結核病死亡率，從 2020 年到 2025 年約估 13-20%。

<sup>4</sup> 最大的影響來自減少新病例的及時診斷和治療，這可能是由於新冠肺炎的控制

措施所導致。目前疫情何時能成功控制仍然不確定，除非採取強有力的糾正措施，否則數十年以來對結核病控制的成果可能會因疫情而逆轉。<sup>5</sup>

在台灣，結核病的發生率穩定下降，在 2005 年每十萬人中 73 例(共通報 16,472 個結核病病例) 下降到 2019 年每 10 萬人中只剩 37 例 (8,732 例)。<sup>6</sup>台灣地區結核病的負擔因地域而異，在山區發生率最高(每 10 萬人有 100 例)，南部(屏東縣：每 10 萬人有 69.4 例)，和東部地區(花蓮：每 10 萬人有 56.9 例，台東：每 10 萬人有 54.2 例)。12 個月治療成功率為 72.1%，其中 21.2% 死亡，0.3% 治療失敗。<sup>6</sup> 年齡較低的族群治療成功率較高，比起年齡較高的人群(年齡大於等於 65 歲的人群為 63.6%)，在 45-64 歲的族群達到 81.3%，在 0-44 歲的族群達到 89.1%。<sup>7</sup> 根據台灣衛生福利部疾病管制署的統計，2015 年，在 15-49 歲的結核病患者中，人類免疫不全病毒和結核菌的共同感染率為 3.1%。目前，在新診斷的結核病例中，對 Rifampin 的抗藥性不高。在南台灣近來一篇研究顯示，在 2015 年分離出 224 株非多重抗藥性的菌株中，rifampin 的抗藥性為 0.4%，isoniazid 為 5.4%，ethambutol 為 0.9%。<sup>7</sup>

世界衛生組織現行的成人藥物敏感性結核病治療指南，美國胸腔學會，美國疾病管制與預防中心，美國感染症醫學會，得到歐洲呼吸學會的認可建議的治療方案包括強化治療兩個月的isoniazid，rifampin，pyrazinamide和ethambutol，隨後為持續四個月的isoniazid及rifampin。<sup>8-10</sup> 儘管高效，但現有的結核病標準治療處方需要六個月的時間。<sup>11-14</sup> 治療處方所需要時間長，是遵從治療的主要障礙，對

於結核病的控制具有重大的負面影響，給病人和衛生系統帶來壓力。發展有效，安全和較短的治療處方可以顯著改善結核病管理和成功治癒率。<sup>10</sup>

## 短程治療處方

發展縮短療程是世界衛生組織《根除結核病政策》支柱之一。<sup>15</sup> 短程治療處方可能藉由降低結核病發生率和死亡率來影響結核病控制，並且增加病人對治療的遵從性和縮短治癒時間來改善結果，此外，還能減少醫療照護系統和病人的費用。<sup>16,17</sup> 據估計，使用短療程處方來替代標準治療，每治療100位結核病病人，將可避免2-4個失敗/復發案例，0.2-0.4個死亡和8-14個失能調整人年(disability-adjusted life years, DALYs)或減少6-11%所有失能調整人年。<sup>18</sup> 最近一人群模型成本效益分析研究顯示，虛擬假設的縮短療程（4個月，2個月和7天治療處方）可通過降低發生率和死亡率，有效影響台灣結核病的控制，特別是在台灣高結核病負荷地區，且可能具有成本效益。<sup>19</sup>

結核病聯盟(TB Alliance) 和其他研究機構正在研究幾種短程治療處方。<sup>20</sup> 大致上可分為三類研究，第一類評估縮短治療處方對輕度無空洞性肺結核病人的療效。<sup>21</sup> 第二類研究含有新藥的處方，例如使用pretomanid加減bedaquiline的處方(STAND: NCT02342886; NC-005: NCT02193776)。<sup>22</sup> 例如，SimpliciTB試驗(NCT03338621)評估了將bedaquiline與pretomanid, moxifloxacin和pyrazinamide聯合使用的較短的4個月處方的療效，安全性和耐受性。目前正在進行TRUNCATE-TB (NCT03474198) 臨床試驗<sup>23</sup>，測試四種新的2個月療程（包含新

藥和高劑量rifampin 35 mg / kg) 是否相等於標準療程(non-inferior)。如果在八週時發現臨床反應不佳，可將治療延長至十二週。

第三類研究在利用現有藥物種類 (fluoroquinolones和rifamycins) 的劑量調整來縮短治療療程 (ReMoxTB, RIFAQUIN, OFLOTUB, TBTC研究27、28、29、31) <sup>24-31</sup> RIFASHORT (NCT02581527) 試驗正在評估兩種4個月處方使用大劑量rifampin (1200mg和1800mg) 的療法是否能更快速更有效地殺死肺部結核桿菌。

32

TBTC 31 / A5349 (NCT02410772) 臨床試驗研究目的為確認短程4個月含有rifapentine的結核病治療處方是否與標準處方一樣有效。<sup>31</sup> 評估的兩種處方包括：一) 兩個月的isoniazid (H), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) 和 rifapentine 1200mg (P), 然後兩個月的HP (2HZEP / 2HP); 二) 2個月的HZA, moxifloxacin (M), 然後2個月的HPM (2HZPM / 2HPM)。另一TRUNCATE-TB (NCT03474198) 臨床試驗目前正在進行中,<sup>23</sup> 此試驗評估短程療程使用高劑量rifampin (35mg / kg) 與linezolid或clofazimine合併使用, 或以levofloxacin (1000mg) 與rifapentine (1200mg) 合併治療的療效。

我們的研究目標是評估四個月的短程抗結核病治療療程的療效和安全性, 以了解rifapentine替代rifampin是否可以縮短藥物敏感之肺結核治療療程至四個月。另使用moxifloxacin代替ethambutol, 並在整個治療療程中持續使用是否可以有效縮短治療療程。

## Rifapentine (RPT)

Rifamycins 是治療結核病的關鍵滅菌藥物和基礎，根據 1970 年代進行的臨床試驗證明其作用的效果，當與其他抗微生物藥物製劑併用，可縮短治療時間，同時達到可接受的治癒率。<sup>33</sup> Rifampicin 是一線治療處方的關鍵藥物，與 pyrazinamide 一起使可縮短療程。<sup>34</sup> 來自體外研究，動物和人體研究顯示，高劑量 rifampin 可以縮短結核病的治療時間。在治療持續期(continuation phase)，每日劑量 15–20 mg /kg 時，可以看到殺菌力增強。<sup>35</sup>

Rifapentine 是 cyclopentyl ring 取代的 rifamycin 抗分枝桿菌藥，已獲得美國食品藥品管理局 (FDA) 核准使用於治療活動性和潛在性結核病。與 rifampin 相比，RPT 具有更長的半衰期和針對結核分枝桿菌具有更低的最低抑菌濃度 (MIC)。RPT 已獲核准與其他抗結核藥物合用使用於初始階段 (前 2 個月)，使用劑量為每次 600mg 每週兩次；在持續階段 (後 4 個月)，使用劑量為每次 600mg 每週一次。<sup>36</sup> 有鑒於 rifamycin 抗藥性增加的風險，此處方僅建議使用在非 HIV 感染者且無空洞的疾病，且無法配合接受每週一次以上的直接觀察治療 (DOT)。<sup>37</sup>

有些證據顯示，更高劑量的 RPT 可能會提高療效。首先，在結核病老鼠模型實驗顯示 RPT 使用劑量相當於在人體內 10 到 15 mg /kg 的劑量比起 5 mg /kg 的劑量有更高的療效。<sup>38</sup> 其次，RPT 高度與蛋白質結合 (96%至 99%)，導致感染部位的具有生物活性未結合藥物的濃度較低。<sup>39</sup> 因此，可能需要比預期更高的劑量

才能達到未結合藥物有效濃度。最後，在另一個 rifamycin 藥物 rifampin 的早期劑量臨床試驗中，與 600 毫克劑量相比，450 毫克劑量的療效降低。<sup>40</sup>

每日服用的 RPT 的耐受性良好且安全。高劑量 RPT 暴露和在治療加強化期 (intensive phase) 完成時，痰液殺菌程度有高度相關。在小鼠模型研究顯示，高劑量的 RPT 是安全且有更高的療效。在一項第二期臨床試驗研究中，在肺結核治療強化期，每日 10-20mg/kg 的高劑量 RFP 具有良好的耐受性和安全性。<sup>29</sup>

在兩個月治療強化期(intensive phase)完成時能達到培養陰性的比例提升，可間接代表藥物的效果和滅菌能力增加。在較早的臨床試驗中添加了 pyrazinamide 的效果，可以增加完成兩個月治療時固體培養基上培養的結核分枝桿菌陰性率 12.7%（範圍為 7-17%），相當於在臨床上縮短治療時間 9 至 6 個月。<sup>41,13</sup> 用 RPT 替代 rifampin 可提高結核分枝桿菌的培養陰性比例 8-13%，根據此判斷 RPT 具有縮短療程的效力。<sup>29</sup>

### **Rifapentine 的藥物動力學**

在第一期健康志願者劑量遞增的研究中，對 RPT 每日劑量高達 20 mg / kg 的耐受性良好。<sup>42</sup> RPT 劑量從 5mg/kg 增加到 15 mg / kg 時，穩態階段(steady-state) RPT 濃度會增加，但血漿濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-24</sub>)和最高濃度(C<sub>max</sub>)在接受 15 mg / kg 和 20 mg / kg 的組別是相同的。即使 RPT 的藥代動力學似乎是時間依

賴性的，每日給藥會產生累積。總之，RPT 使用劑量高達 20 mg / kg / day 仍具有耐受性，其 PK 小於劑量等比例，並且其 CYP3A 誘導作用是穩定的。

## Moxifloxacin

在印度的一項觀察性研究中，fluoroquinolones 為最早發現有可能縮短結核病的治療藥物，在該研究中，用 ethambutol 替代 ofloxacin，達到了兩個月的痰液陰轉率高達 92-98%，此指標可代表抗結核病藥物治療處方殺菌能力。<sup>43, 44</sup> 第四代 fluoroquinolones 包括 gatifloxacin 和 moxifloxacin 在體外<sup>45</sup> 和體內<sup>27, 46, 28</sup> 試驗顯示其抗結核菌效果優於 ofloxacin，顯示這些藥物具有縮短療程的潛力。

Moxifloxacin 是一種 8-methoxyquinolone，在體外對結核分枝桿菌的效果已在鼠模型<sup>47</sup> 和臨床單一療法研究中得到證實。<sup>48, 49</sup> 且在鼠模型研究包含 moxifloxacin 合併治療具有比標準治療更大的殺菌活性。<sup>50, 51</sup> 然而，一項由「快速評估 moxifloxacin 在結核病治療聯盟」(The Rapid Evaluation of Moxifloxacin in Tuberculosis (REMoxTB) Consortium) 進行的第三期臨床試驗顯示，在四個月的短程療程中以 moxifloxacin 來替代 isoniazid 或 ethambutol 未能達到相等效果(noninferiority)<sup>24</sup> 在 RIFAQUIN 臨床試驗<sup>25</sup> 測試了兩種方案，其一以 moxifloxacin 在前兩個月的治療強化期替代 isoniazid，在後兩個月以標準劑量 rifapentine (900mg) 加上每週兩次 moxifloxacin; 其二為四個月高劑量 RPT(1200mg)和每週一次的 moxifloxacin。在這些研究中觀察到含有 fluoroquinolone 藥物的治療處方，有較高的兩個月痰液陰轉率，與第二期研究結果一致;但不能可靠地預測滅菌效果和復發



風險。也就是說，短程療成與六個月的標準處方相比，無法達到相等療效 (noninferiority)。<sup>24, 25</sup>

Moxifloxacin 的兩項大規模臨床試驗結果令人失望，因為這意味著對於藥物敏感的結核病不能建議給予短程治療處方。但是，這些臨床試驗顯示 moxifloxacin 至少與標準處方一樣安全且，也證明 moxifloxacin 具有較高的殺菌效果，其殺菌程度至少與當前的標準治療處方相同。<sup>52</sup> 目前，moxifloxacin 在多重抗藥性結核病 (MDR-TB) 的治療及不能耐受標準處方的病人中擔任重要角色。不過 moxifloxacin 也可能在短程治療無抗藥性的結核病的處方具有關鍵角色，有待目前仍在進行中新藥物組合臨床試驗，包括 TBTC31 試驗<sup>30</sup> 和本研究的結果方知。

## 藥物基因學(Pharmacogenomics)預測藥物不良反應

藥物基因學可應用在預測藥物不良反應來優化治療結果。已知的範例包括 carbamazepine 引誘之史蒂芬強森症候群(Steven-Johnson Syndrome SJS)和 HLA-B\*58:01 的關係，以及 amoxicillin-clavulanate 所造成的肝毒性和 DRB1\*15:01 的相關性。人類白血球抗原(HLA)和藥物代謝基因多型性的相關性也和抗結核藥物不良反應有關聯，大部分是肝毒性。目前已發表文獻專注於機制和 isoniazid 肝毒性之基因多型性。比較少文獻報告抗結核藥物引起皮疹和特異體質反應(idiosyncratic reactions)和 HLA 的相關性。此研究將採血進行 HLA 基因分型以進行不良反應和 HLA 的相關性研究和分析。

## 二、材料與方法

一、研究型式: 本研究為前瞻性介入性研究。在比較短程處方與標準處方差異時將部分採回溯性觀察性研究。

二、研究地點: 台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、高雄榮民總醫院，以前瞻性方式收案。

三、將收案共 183 位病人進入介入性前瞻性研究進行短程處方治療(治療組)，和回溯性病歷回顧接受標準處方的病人，收案 183 位(對照組)。

四、短程處方治療收案之納入條件與排除條件如下：

## 納入條件

### 治療組:

- 1.疑似新診斷肺結核病人合併以下任一條件：a)至少一套痰液抗酸性桿菌抹片陽性或 b)至少一套痰液檢體結核分枝桿菌培養或 TB PCR 檢測陽性或 c)病理組織學發現典型結核表現
- 2.過去曾經得過結核病治癒至少三年可以納入
- 3.年齡大於 20 歲
- 4.對於具生育能力的女性，需要在七天內檢測懷孕試驗陰性，且必須同意在藥物治療期間避孕，或者已接受絕育手術或已植入避孕器
- 5.納入研究時或 14 天內之實驗室數據：
  - 1)血清或血漿麩胺酸丙酮酸轉氨基酵素(ALT)值 $\leq$ 正常上限的三倍
  - 2)血清或血漿總膽紅素 $\leq$ 正常上限的 2.5 倍
  - 3)血清或血漿肌酸酐 $\leq$ 正常上限的兩倍或肌酸酐清除率大於 30 mL/min
  - 4)血清或血漿中鉀濃度 $\geq$ 3.5 mEq/L
  - 5)血紅素 $\geq$ 7.0 g/Dl
  - 6)血小板 $\geq$ 100,000/mm<sup>3</sup>
- 6.病人簽署同意書

**對照組：**將由各醫院過去五年內照護並接受標準治療(2HREZ/4HRE or 2HERZ/4HR)的個案中收案，將會以年齡(+/-5 歲)、性別和 Charlson's co-morbidity index(CCI)來做配對。有鑒於 105 年疾管署研究計畫 (計畫編號：MOHW105-CDC-C-315-000117) 顯示 結核病人共病情形 CCI=0 (3281, 55%), CCI=1 (1617, 27.1%),CCI=2 (591, 9.9%)，故配對方式將設計以 0 分、1 分、 $\geq 2$  分來進行配對。

### 排除條件

#### 治療組

- 1.懷孕或哺乳婦女
- 2.無法服用口服藥者
- 3.曾經參與此研究者
- 4.過去三個月曾服用試驗中新藥
- 5.已使用抗結核藥物超過 14 天
- 6.已知有延長 QT 波症候群之病史
- 7.結核病史疑似或確診為中樞神經系統結核、骨骼或關節結核，粟粒性結核或結核性心包膜炎。
- 8.體重小於 40 公斤
- 9.已知對本研究藥物具有過敏史或不耐受性

10.如果在參與研究時已知其結核分枝桿菌對以下任何一種或多種藥物具有抗性：rifampin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, 或 fluoroquinolones

11. HIV 感染

12.晚期排除：藉由快速痰液試驗（Gene Expert）或液體培養的間接藥敏試驗檢出對 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 抗藥, moxifloxacin 或 rifapentine 抗藥

**對照組：**

1.結核病史疑似或確診為中樞神經系統結核、骨骼或關節結核，粟粒性結核或結核性心包膜炎。

2.體重小於 40 公斤

3. 培養出之結核分枝桿菌對以下任何一種或多種藥物具有抗性：rifampin, isoniazid, pyrazinamide, 或 ethambutol。

4.HIV 感染者

## 治療處方

### 實驗組：四個月治療處方

兩個月的 isoniazid (H), pyrazinamide (Z), rifapentine (P) and moxifloxacin (M)

之後處方為再兩個月的 HPM

### 對照組(控制組)：六個月的標準處方 (以回溯性研究收集資料)

兩個月的 HZ, rifampin (R), 及 ethambutol (E), 之後處方為再四個月的 HR(若藥敏試驗結果為對所有藥物都具有敏感性)或四個月的 HRE。

### 研究藥物劑量：

1. Isoniazid：劑量 5 mg/kg，最高劑量 300mg，每日服用一次
2. Rifampin: 劑量 10mg/kg，最高劑量 600mg，每日服用一次。體重小於 50 公斤：每日服用 450mg 一次；體重大於等於 50 公斤：每日服用 600mg 一次。
3. Ethambutol: 劑量 15-25mg/kg，體重小於 55 公斤：每日服用 800mg 一次，體重介於 55~75 公斤：每日服用 1200mg 一次，體重大於 75 公斤：每日服用 1600mg 一次。
4. Pyrazinamide: 劑量 15-30mg/kg，體重小於 55 公斤：每日服用 1000mg 一次，體重介於 55~75 公斤：每日服用 1500mg 一次，體重大於 75 公斤：每日服用 2000mg 一次

5. Rifapentine：每日服用 1200mg 一次

6. Moxifloxacin: 每日服用 400mg 一次

### 實驗室評估

#### 篩檢：

1.血清生化試驗：肝功能指數(GOT, GPT)，總膽紅素和血清白蛋白，肌酸酐及尿酸

2.全血球計數及白血球分類計數

3.空腹血糖及糖化血色素

4.肝炎指標：HbsAg(抗原), anti-HBs 抗體 及 Anti-HCV 抗體

5.胸部 X 光

6.痰液抗酸性染色及結核桿菌培養

7.12 導程心電圖

8. 抽血進行基因型分析(10cc 全血)、rifapentine 藥物動力學(10cc 血)和 Biomarkers 分析(10cc 全血)

#### 追蹤

1.在二週、第四週、第八週、及第 12 週追蹤: 肝功能指數包括 GOT, GPT，總膽紅素，血清尿酸，全血球計數及白血球分類計數和藥物動力學(每次 10cc，在共 4

次)和生物標記分析(每次 10cc，共 4 次)，包括 interferon-gamma(IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1), interleukin-12 (IL-12), IL-6

2. 第四週、第八週、第 12 週、第 16 週、第 24 週及 18 個月的痰液抗酸性抹片及痰液結核菌培養。

3. 在第二個月和第四個月追蹤胸部 X 光。

### 臨床評估與追蹤

### 臨床結果

治療後 12 個月評估病人為良好的(favorable)，不良好(unfavorable)的和無法評估(unassessable)的狀態

主要療效結果為具有不良好的結果(unfavorable outcome)的比例，定義為以下任一項：

**不良好的成果(unfavorable outcome)定義為：**

1. 病人因任何原因治療重新開始、延長治療或改變治療處方，除了因忘記用藥需要補足劑量或是因為懷孕需要調整處方
2. 在治療結束後（EOT），沒有達到或維持陰性培養狀態，包括在陰性培養後出現連續兩次培養陽性，或者陽性培養後未能達到後續兩次陰性培養結果。

或維持兩個陽性培養狀態或者陽性培養階段沒有兩個陰性培養狀態



3. 在治療療程期間任何原因死亡，除了因意外事件如暴力，創傷或自殺等原因死亡
4. 追蹤期間或治療完成後因結核病相關原因死亡，且有證據證實或顯示可能因治療失敗或結核病復發所導致
5. 追蹤結束時無法完成治療且未達到陰性培養結果
6. 無法完成完整的治療療程且在治療後第 12 個月無法評估或失去追蹤或是在 EOT 之前退出研究。

**良好的結果(favorable outcome)**的定義是：未被歸類為具有不良結果的病人，且治療後第 12 個月的培養狀態為陰性，並且其最後陽性培養結果至少後續有連續兩個陰性培養的結果

培養陰性狀態被定義為在不同追蹤時間，具有連續兩次陰性培養結果。陰性培養狀態的日期定義為第一次培養陰性結果的日期。

### 藥物動力學分析

1. 治療開始後一週開始進行藥代動力學採檢
2. 採用稀疏採樣點藥物動力學(sparse pharmacokinetic sampling)，將在給藥後第 3、6 和 24 小時(C24)的三個時間點採檢，測試 rifapentine 藥物濃度
- 3.我們將邀請五名病人進行密集藥物動力學採檢(intensive pharmacokinetic smapling)，將在 24 小時內採集七個檢體。
- 4.在單一實驗室（NTUH LC-Mass core）執行經過驗證的 LC-Mass 方法測定 rifapentine 在血漿的濃度。
- 5.應用非線性混合模型(nonlinear, mixed effects regression model, NLME)來估算 rifapentine 血漿濃度-時間曲線下面積 (area under concentration curve,AUC)。54

## HLA 基因分型

HLA 等位基因分型使用 HLAssure SE SBT Kit，使用 DNA 直接定序法測定 HLA 等位基因。簡而言之，將組特異性和基因座特異性序列特異性引子對設計為選擇性擴增對單個等位基因或等位基因組具有特異性的靶序列。該擴增方法基於以下原理：只有在與目標序列完全匹配的序列的引子才能在對照的 PCR 條件下產生擴增的 DNA 片段。此擴增的 DNA 片段是基因組 DNA 中等位基因特異性序列存在的陽性指示。另一方面，錯誤配對的引子不會產生擴增子。以 agarose gel 電泳檢查 PCR 反應產物且將 DNA 片段按大小分開。通過溴化乙錠染色，然後暴露於紫外線，將擴增的片段可視化為條帶。純化與擴增子的反應，並進行基因座特異性測序反應，以確定每個已測序等位基因的確切 DNA 序列。HLAssure SE SBT 試劑盒提供一組引物混合物，旨在提供擴增和測序 HLA 等位基因。序列分析軟件可用於通過分析所得的測序反應來幫助確定 HLA 類型。

## 生物標記分析

在進入研究時和服藥後第二週、第四週、第八週、及第 12 週(共五次)，抽取病人的靜脈血 10 mL，經離心後將血漿冷凍-70 度 C 收藏。與發炎相關之細胞激素，包括 Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1), interleukin-12 (IL-12), IL-6 等。測定方法是 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)。

## 復發的處置

復發的定義為治療結束後和追蹤期間痰液抗酸染色或培養呈陽性

復發的病人（預計為藥物敏感，且可能在早期發生）將接受標準的 6 個月療程治療

## 療效評估

以下病人將被排除於調整性分析(modified analysis)之外：

- 1) 培養陰性或分離出非結核分枝桿菌而改診斷的結核病人
- 2) 晚期篩檢失敗/排除(late screening failure/exclusion): 對 isoniazid、pyrazinamide、moxifloxacin 或 rifapentine 具有抗藥性的個案
- 3) 在治療期間因意外原因死亡的病人
- 4) 在治療期間懷孕的女性病人
- 5) 在追蹤期間死亡但研究者認定沒有證據證明是結核病復發或治療失敗者且最後一次培養為陰性的病人

## 微生物學評估

1.痰液培養收集時間點：篩檢時（或篩檢前兩個月內），治療後第 2、4、8、12 和 16 週（治療中）以及治療後 6 和 12 個月（追蹤期），將以第二個月的痰液培養做為替代標記(surrogate marker)

2.自動化 MGIT 檢測到痰中活菌數減少的速度(Speed of decline of sputum viable bacilli by automated MGIT days to detection)

3.培養為非結核分枝桿菌定義為汙染

4.藥物敏感性試驗：

(1)對 isoniazid 和 pyrazinamide 的藥物敏感試驗是以液體培養基的方法。

Pyrazinamide 敏感測試使用 BACTEC™ MGIT™ 960 PZA kit (Becton, Dickinson and Company, Spark, MD, USA) 依據使用手冊建議方法進行 (<https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-960pza.pdf>)。

BACTEC MGIT 960 PZA medium 含有 modified Middlebrook 7H9 broth (pH 5.9)，可以偵測 pyrazinamide 敏感測試(濃度 100ug/mL)。

(2)對 rifapentine 和 moxifloxacin 的藥物敏感試驗以瓊脂微量稀釋比例法 (microdilution agar proportion test)測定。1)抗菌劑：將 Moxifloxacin 及 rifapentine 抗菌藥物按照製造商說明書配製成原液並分裝保存在-20°C 下。以蒸餾水稀釋原液，配製成所需之濃度溶液，混合到 7H11 培養基中。2)瓊脂連續稀釋法測定 MIC：

配製 7H11 瓊脂，因部分多重耐藥性的結核分枝桿菌菌株在 7H10 上可能不會生長或生長不佳，而在 7H11 瓊脂上生長良好。Middlebrook 7H11 瓊脂培養基為以 7H11 粉末為基質加入 Middlebrook OADC (Oleic Acid-Albumin-Dextrose-Catalase) 滋養劑配製而成。將肺結核菌以 Middlebrook 7H9 肉湯調配菌液濃度至 McFarland 2。最終菌液濃度為  $10^2$  和  $10^4$  的標準懸浮液。在 7H11 瓊脂培養基接種 0.1 ml 的菌液，放置 37°C 培養 3 週。最低抑制濃度為抑制超過 99% 的菌落生長時的濃度。每一批次的實驗使用 H37Rv 結核分枝桿菌和臨床分離之多重抗藥性肺結核菌株當對照菌株。

## 安全性評估

### 藥物不良性反應定義

藥物不良性反應的發生及等級根據「常見不良事件評價標準 5.0 版」(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0)中的定義進行評估和確定。常見不良反應等級定義列在表一。我們定義嚴重不良反應(severe adverse reactions, SARs)是第二級以上認定和結核病藥物具有相關性且非肝毒性的不良反應。其他不良反應事件是否與抗結核治療初方相關，以研究主持人或共同/協同主持人來認定。肝毒性被定義為符合 ALT 上升至大於 正常值上線的 3 倍，且同時有噁心、嘔吐、疲勞或黃疸症狀或 ALT 上升至大於正常值上線 5 倍。高膽紅素血症定義為符合血液膽紅素上升至大於正常值上線 1.5 倍。

表一：藥物不良反應之定義及等級

	等級				
	1	2	3	4	5
腸胃不適 (abd pain, fullness)	輕度，不需 藥物治療	中度，影響日 常生活	重度，影響自 我照顧功能	-	-
噁心	仍能進食	進食顯著下 降，無體重減 輕或脫水	須管灌、住 院、靜脈補充 營養	-	-
嘔吐	不需處理	門診 IV 補水 或需藥物治 療	須管灌、住 院、靜脈補充 營養	有生命危險	死亡
食慾下降	食慾不良	進食減少、無 體重減輕	需要管灌或 全身性營養 注射	有生命危險 需緊急處理	死亡
皮疹，過敏反應	不需使用 全身性藥 物	需使用口服 藥物	氣管攣縮，血 管水腫、過敏 性低血壓，需	有生命危險 需緊急處理	死亡



			住院治療，使用 IV 藥物		
皮膚癢	輕微或局部，使用皮膚藥物處理	廣泛病灶，需口服藥物，輕度影響日常生活	廣泛病灶，影響自我照顧功能，需使用全身性類固醇或免疫抑制藥物	-	-
發燒	38~39 <sup>0</sup> C	39.1~40 <sup>0</sup> C	>40 <sup>0</sup> C (<24hr)	>40 <sup>0</sup> C (>24hr)	死亡
疲倦	休息即可改善	休息無法改善，輕度影響日常生活	休息無法改善，影響自我照顧功能	-	-
暈眩 (dizziness/vertigo)	輕度，不影響功能	輕度影響日常生活	影響自我照顧功能	-	-
頭痛	輕度，不影響功能	輕度影響日常生活	影響自我照顧功能		
肌肉疼痛	輕度，不影響功能	輕度影響日常生活	影響自我照顧功能	-	-

	響功能	常生活	顧功能		
手麻 (paresthesia)	輕度，不影 響功能	輕度影響日 常生活	影響自我照 顧功能	-	-
腹瀉	一天<4次	一天4~6次， 輕度影響日 常生活	一天>7次， 影響自我照 顧功能，需要 住院	有生命危險 需緊急處理	死亡
低血壓	無症狀	不需緊急處 理	需住院治療	有生命危險 需緊急處理	死亡
高血壓	SBP 120-139, or DBP 20-89	1.基礎血壓正 常 SBP 140-159 or DBP 90-99 2.基礎血壓異 常 血壓上升需 要改變控制 藥物	SBP $\geq$ 160 or DBP $\geq$ 100 須兩種以上 藥物積極治 療	有生命危險 需緊急處理	死亡

		3. 血壓 >140/90 且需 要藥物控制			
心跳>100 (sinus tachycardia)	無症狀，不 需治療	有症狀，不需 緊急治療	需要緊急治 療	-	-

## 17. 統計分析

臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 或 Fisher's test 檢定分析，連續變項將以 independent sample t 或 Mann Whitney U test 檢定分析。在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析，使用 Logistic regression model。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 20.0 統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

**收案數計算(Sample size calculation):** 依據 TBTC study 31<sup>55</sup> 的初步結果顯示嚴重副作用(Grade 3-5)的比例分別在短程治療和標準治療為 18.8% 和 19.3%。假設無副作用比例在治療組和對照組分別為 82.2% 和 81.7%， $\alpha$  設定為 0.05 (單側 95% 信賴區間)， $\delta$  margin 設定為 10%，統計檢定力(power)設定為 80%，則需要總共 332 位病人(治療組 166 人，對照組 166 人)才能夠有效偵測到治療組比對照組具有大於

10%的差異。估計 drop out rate 10%，故總收案人數為 366(治療組 183 人，對照組 183 人)。

### 三、結果

本研究期間為110年5月1日起至110年12月31日，目前報告載至110年11月15日(期末報告結案日)。由於新冠肺炎疫情導致IRB審核延後，和北部於110年5月份起爆發新冠肺炎疫情，加上全台灣醫療大幅降載，影響收案進度。於110年7月26日開始收案第一個案，載因新冠肺炎疫情關係延後開始，於110年7月26日開始收案第一個案，載至110年12月01日收案治療組22人(高榮10位、台大7位、北榮4位、林口長庚1位)，預計會繼續收案到12月底。治療組共有12位男性，10位女性，平均年齡  $66.3 \pm 16.4$  歲(中位數68歲、範圍38-92歲)，有過半(54.6%)年齡大於或等於65歲。對照組回溯收案共22位個案，經配對年齡、性別，共有12位男性、10位女性，平均年齡:  $66.9 \pm 15.7$  歲(中位數66歲、範圍57-80歲)。兩組之間不論是年齡性別體重潛在疾病並無顯著差異(表一)。

評估四個月的短程處方的安全性和耐受性，治療組藥物不良事件發生率顯著高於對照組(藥物不良事件Grade 1或Grade 2比例為 14 (63.6%) 比1 (4.6%),  $p < 0.001$ ; Grade 3或Grade 4 比例為 4 (18.2%) 比 0%,  $p=0.04$ )。治療組治療中止率顯著高於對照組(15, 68.2% 比0%,  $p < 0.001$ )(表二)。發生之不良反應其中腸胃不適/噁心、嘔吐和疲倦有顯著高於對照組(表三)。另外肝功能異常以血清GPT在兩組之間並無差異，但數據上治療組有較高比例產生Grade3 以上GPT上升(> 正常上限5-20倍)(2, 9.1% vs 0%,  $p=0.15$ )。且治療組顯著較高比例產生黃疸比起對照組(9, 40.9% vs 0%,  $p=0.001$ )(表四)。

在治療期間共15位(68.2%)個案退出研究(表五、表六)，原因包括：改變診斷(1位)，肝炎(2位)，黃疸(4位)，皮疹(2位)，腸胃不適包括嘔吐(4位)且合併頭暈(2位)，疲倦(2位)，頭痛(1位)、發燒(1位)和胃口不佳(1位)，以及憂鬱自殺(1位)，血小板低下(1位)和藥物顆粒數目太多。由於個案數目較少，故尚未進行完整危險因子分析。退出時間點如圖一顯示，10位在兩週內退出，3位在4週內退出，另有2位在第4-7週期間退出，一個月以上退出的3位都是因為肝功能異常。(表五)由於個案數目較少，故尚未進行危險因子分析，有待收入更多個案後再行分析。

退出的15個案都成功轉換到其他抗結核藥物處方(表七)，其中14位使用isoniazid，15位rifamycins (rifampin 11位，rifabutin 4位)，2位pyrazinamide, 3位ethambutol, 1位moxifloxacin。

#### 四、討論

本研究顯示目前收案22位個案的初步報告，有68.2% (15/19)人退出試驗，可能原因包括本研究納入個案年齡較大、人種差異、或是因為收案人數很少所造成的bias。本研究納入個案有過半大於或等於65歲和本國結核病流行病學相似。比起四個月短程抗結核藥物治療臨床試驗TBTC31發表的報告，個案年齡中位數為31歲。

另外本研究所使用的短程處方包括Isoniazid, Rifapentine, Pyrazinamide, 與Moxifloxacin, 在導致停藥的原因中，最多的情形是嚴重腸胃不適，其次為黃疸，

這部分與 TBTC31 原始報告中以血液毒性為最常見副作用，肝膽功能異常次之的情況不盡相同，也跟我們過去使用 3HP 處方中，最常見的副作用為倦怠、頭暈、發燒、肌肉痠痛等類流感症狀不一樣，這些副作用的情形，跟臨床醫師使用傳統含 Isoniazid, rifampin, pyrazinamide 與 ethambutol 抗結核藥物的副作用經驗比較類似。這樣的結果除了可能跟人種的差異有關外，也顯示這些副作用與 rifapentine 的相關性可能較低，但由於本研究的實驗設計是一旦病人出現副作用而停藥，就會轉換到傳統的治療處方，因此我們無從藉由重複試藥來釐清四個月的短程處方中，是哪一種藥物造成病人的腸胃不適或其他副作用。但是在肝毒性的個案，轉換到六個月的標準處方時，會依照準則建議 rechallenge 藥物，順序為 isoniazid, rifampin, pyrazinamide，之後可能可以釐清部分藥物副作用的相關性。

過去在多重抗藥性結核病人的治療經驗中，長期使用 Moxifloxacin 易發生 QT 延長的心電圖異常，但在本研究目前收案的病人中，我們在治療期間皆有規律進行心電圖追蹤，並未發現有嚴重 QT 延長的情形，這部分可能需要更長的追蹤時間來確認。

這些發現和國外的治療經驗不相同，是否四個月短程處方適用於國人，特別是年紀大的族群，我們尚需要收案更多的病人來確認我們的病人族群好發副作用情形。

## 五、結論與建議

短程四個月抗結核藥物治療含有 isoniazid, pyrazinamide, rifapentine 和 moxifloxacin 的處方和六個月標準抗結核藥物處方在亞洲人的治療效果可能相當，雖然副作用比例較高，但仍需更多人數的研究證實。且有副作用個案都能及時偵測，並且能成功轉換到其他抗結核處方進行繼續治療。

本計畫發現四個月短程抗結核藥物治療在國人的退出率高達 68.2% (15/19)，比起國外 TBTC31 研究高出許多。可能原因包括本研究所納入個案年齡較老、人種差異(藥物動力學或是基因差異)、或是因為收案人數很少所造成的偏差(bias)。另外較常見的副作用包括腸胃不適例如嘔吐、和國外不盡相同，是否因為種族或者是藥物動力學之不同還有待進一步研究。四個月短程抗結核藥物治療有效縮短療程可以節省人力和資源。然而副作用比例和較高停藥率，建議需進行更多人數之研究確認在本國的人發生副作用的比例和種類等情形是否真有不同，且進行完整危險因子分析，才能釐清是因為年齡，種族還是其那些因素導致。是否能建議此四個月短程抗結核新處方推廣在國人使用，在台灣仍需進一步評估，有待研究完成後才能給予更好的建議。



## **六、重要研究成果及具體建議**

### **1. 計畫之新發現或新發明**

本計畫發現四個月短程抗結核藥物治療在國人的退出率高達 68.2% (15/19)，比起國外 TBTC31 研究高出許多。可能原因包括本研究所納入各案年齡較大、人種差異、或是因為收案人數很少所造成的偏差(bias)。另外較常見的副作用包括腸胃不適例如嘔吐、和國外不盡相同，是否因為種族或者是藥物動力學之不同還有待進一步研究。

### **2. 計畫對民眾具教育宣導之成果**

四個月短程抗結核藥物治療在結核病的治療效果和六個月標準處方相當，雖然副作用比例較高，但仍需更多人數的研究證實。且有副作用個案都能及時偵測，並且能成功轉換到其他抗結核處方進行繼續治療。

### **3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議**

四個月短程抗結核藥物治療在結核病的治療效果和六個月標準處方相當，有效縮短療程可以節省人力和資源。然而副作用比例和較高停藥率，建議需進行更多人數之研究確認在本國的人的情形是否真有不同，且進行完整危險因子分析，才能釐清是因為年齡，種族還是其那些因素導致。是否能應用此新處方在國人，在台灣仍需進一步評估，有待研究完成後才能定論。

## 七、參考文獻

1. W.H.O. Global tuberculosis report 2020 ed. Placed Published.;2020.<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> (last accessed Dec 26, 2020).
2. W.H.O. The End TB strategy ed. Placed Published: W.H.O.;2014.<https://www.who.int/tb/strategy/en/> (last accessed Jan 16, 2021).
3. W.H.O. Global plan to end TB 2016-2020. <https://tbfacts.org/end-tb/> Accessed Jan 16.
4. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;**8**:e1132-e41.
5. Cha J, Thwaites GE, Ashton PM. An Evaluation of Progress Towards the 2035 WHO End TB Targets in 40 High Burden Countries. *medRxiv* 2020.
6. Taiwan C.D.C. Taiwan Tuberculosis Control Report 2019 (台灣結核病防治年報 2019) ed. Placed Published: Taiwan C.D.C.,2020.<http://at.cdc.tw/ev2RW6> (last accessed Jan 15, 2021).
7. Kuo CY, Wang WH, Huang CH, Chen YH, Lu PL. Resistance to first- and second-line antituberculosis drugs in Southern Taiwan: Implications for empirical treatment. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;**51**:88-93.
8. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. 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-e95.
9. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The

ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J* 2016;**48**:963-71.

10. W.H.O. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care ed. Placed Published:  
W.H.O.;2017.[https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/) (last accessed Jan 15, 2021).
11. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Tubercle* 1982;**63**:89-98.
12. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:779-83.
13. Combs DL, O'brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990;**112**:397-406.
14. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1991;**143**:700-6.
15. W.H.O. Implementing the End TB strategy: the essentials ed. Placed Published:  
W.H.O.;2015.[https://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1) (last accessed Jan 15, 2021).
16. Gospodarevskaya E, Tulloch O, Bunga C, Ferdous S, Jonas A, Islam S, et al.

- Patient costs during tuberculosis treatment in Bangladesh and Tanzania: the potential of shorter regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;**18**:810-7.
17. Kendall EA, Shrestha S, Cohen T, Nuermberger E, Dooley KE, Gonzalez-Angulo L, et al. Priority-Setting for Novel Drug Regimens to Treat Tuberculosis: An Epidemiologic Model. *PLoS Med* 2017;**14**:e1002202.
  18. Owens JP, Fofana MO, Dowdy DW. Cost-effectiveness of novel first-line treatment regimens for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;**17**:590-6.
  19. Lin YJ, Lin HC, Yang YF, Chen CY, Lu TH, Liao CM. Shorter antibiotic regimens impact the control efforts in high tuberculosis burden regions of Taiwan. *Int J Infect Dis* 2020;**97**:135-42.
  20. Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? *J Bras Pneumol* 2020;**46**:e20200009.
  21. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P, et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:558-63.
  22. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, Van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet* 2015;**385**:1738-47.
  23. Cousins C, Paton N. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis (TRUNCATE-TB). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474198>  
Accessed Jan 16.
  24. Gillespie SH, Crook AM, Mchugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N*

*Engl J Med* 2014;**371**:1577-87.

25. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;**371**:1599-608.
26. 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;**371**:1588-98.
27. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:331-8.
28. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:273-80.
29. Dorman SE, Goldberg S, Stout JE, Muzanyi G, Johnson JL, Weiner M, et al. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium. *J Infect Dis* 2012;**206**:1030-40.
30. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Goldberg SV, Bozeman L, Burman WJ, et al. High-dose rifapentine with or without moxifloxacin for shortening treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for TBTC study 31/ACTG A5349 phase 3 clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2020;**90**:105938.
31. Dorman SE, Nahid P, Swindells S, Chaisson RE, Kurbatova EV. Rifapentine-containing Treatment Shortening Regimens for Pulmonary Tuberculosis: A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Clinical Trial. TBTC Study 31, ACTG Study A5349.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772> Accessed Jan 16.

32. Jindani A, Harrison T. A Randomised Trial to Evaluate Toxicity and Efficacy of 1200mg and 1800mg Rifampicin for Pulmonary Tuberculosis (RIFASHORT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581527> Accessed Jan 16.
33. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;**3**:S231-79.
34. Svensson EM, Svensson RJ, Te Brake LHM, Boeree MJ, Heinrich N, Konsten S, et al. The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2018;**67**:34-41.
35. Velasquez GE, Brooks MB, Coit JM, Pertinez H, Vargas Vasquez D, Sanchez Garavito E, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**198**:657-66.
36. F.D.A. (1998) Priftin(rifapentine) tablets FDA approval label. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf) (last accessed Jan 15, 2021).
37. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet* 1999;**353**:1843-7.
38. Daniel N, Lounis N, Ji B, O'brien RJ, Vernon A, Geiter LJ, et al. Antituberculosis activity of once-weekly rifapentine-containing regimens in mice. Long-term effectiveness with 6- and 8-month treatment regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1572-7.

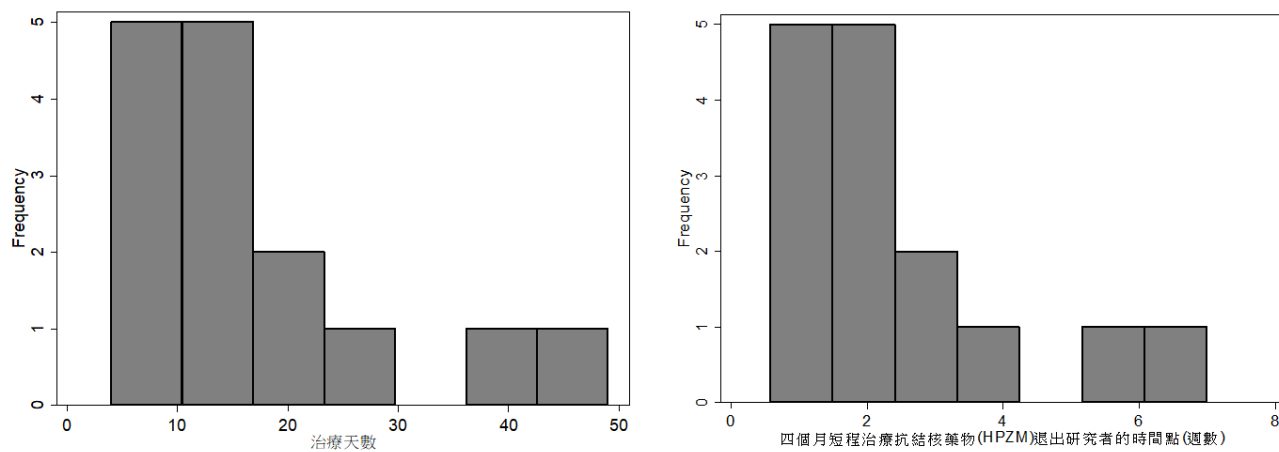
39. Mitchison DA. Development of rifapentine: the way ahead. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;**2**:612-5.
40. Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, Pachucki C, Wang YC, Conwell DS, et al. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:1526-30.
41. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. British Thoracic Association. *Am Rev Respir Dis* 1982;**126**:460-2.
42. Dooley KE, Bliven-Sizemore EE, Weiner M, Lu Y, Nuermberger EL, Hubbard WC, et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;**91**:881-8.
43. Tuberculosis Research Centre (Indian Council of Medical Research). Shortening short course chemotherapy: a randomise clinical trial for treatment of smear positive pulmonary tuberculosis with regimens using ofloxacin in the intensive phase. *Ind J Tub* 2002;**49**:27-38.
44. O'brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis--at long last! *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:1266-8.
45. Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Chemother* 2005;**17**:169-73.
46. Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graca NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009;**373**:1183-9.
47. Miyazaki E, Miyazaki M, Chen JM, Chaisson RE, Bishai WR. Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of

- tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:85-9.
48. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:1342-5.
49. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:780-2.
50. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:421-6.
51. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, Williams K, Rosenthal I, O'brien RJ, et al. Moxifloxacin-containing regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:1131-4.
52. Gillespie SH. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy. *Eur Respir Rev* 2016;**25**:19-28.
53. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Wing D, Peloquin CA, Engle M, et al. 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**:132-45.
54. Weiner M, Bock N, Peloquin CA, Burman WJ, Khan A, Vernon A, et al. Pharmacokinetics of rifapentine at 600, 900, and 1,200 mg during once-weekly tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:1191-7.
55. Us C.D.C. TBTC Study 31: Rifapentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/A5349).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772> Accessed Mar 19.



## 八、圖次

圖一、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)退出研究者的時間點 (左圖:治療天數, 右圖: 治療週數)



## 九、表次

表一、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)試驗者基本資料

變項	治療組 (N=22)	對照組(N=22)	P-value
年齡, 平均± 標準 差 (範圍)	66.3 ± 16.4 (38-92)	66.9 ± 15.7 (39-95)	0.91
≥ 60 歲	14 (63.6)	14 (63.6)	
≥ 65 歲	12 (54.6)	12 (54.6)	
性別, 男性(n,%)	12 (54.5)	12 (54.5)	1.00
BMI (cm/kg <sup>2</sup> ), 中位 數(IQR)	21.3 (19.8-23.1)	20.3 (18.8-24.2)	0.68
體重(公斤), 平均, 標準差	56.2, 8.8	53.1, 13.3	0.43
潛在疾病 (n, %)			
糖尿病	5 (22.7)	4 (18.2)	0.71
癌症	2 (9.1)	4 (18.2)	0.38
自體免疫疾病	3 (13.6)	0 (0.0)	0.07
C 型肝炎	0 (0.0)	2 (9.1)	0.15

肺氣腫	1 (4.6)	2 (9.1)	0.55
-----	---------	---------	------

表二、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)藥物安全性、耐受性、副作用

藥物不良事件	治療組(N=22)	對照組(N=22)	P-value
任何	14 (63.6)	1 (4.6)	<0.001
Grade 1 or 2			
任何	4 (18.2)	0 (0.0)	0.04
Grade 3 or 4			
治療中止率	15 (68.2)	0 (0.0)	< 0.001

表三、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)藥物不良事件分析

不良反應	治療組(N=22)	對照組(N=22)	P-value
腸胃不適/噁心*	7 (31.8)	1 (4.6)	0.02
嘔吐*	4 (18.2)	0 (0)	0.04
食慾下降	2 (9.1)	1 (9.1)	0.55
皮疹	3 (13.6)	2 (9.1)	0.64
癢	3 (13.6)	3 (13.6)	1.00
疲倦*	5 (22.7)	0 (0)	0.02
暈眩	5 (22.7)	2 (9.1)	0.22
頭痛	3 (13.6)	1 (9.1)	0.29
發燒	3 (13.6)	1 (9.1)	0.29
肌肉痠痛	2 (9.1)	0 (0)	0.15
手麻	0 (0)	0 (0)	--
腹瀉	0 (0)	0 (0)	--

表四、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)藥物的肝功能異常副作用分析

實驗數據	治療組(N=22)	對照組(N=22)	P-value
血清黃疸 Total bilirubin (mg/dL)			
Grade 1: 0-1.9	2 (9.1)	0	
Grade 2: 2-5	6 (27.3)	0	
Grade 3: > 5	1 (4.6)	0	
Grade 4: 危及生命	0 (0.0)	0	
任何黃疸	9(40.9)	0 (0.0)	0.001
血清 GPT (IU/L)			
Grade 1: > ULN ~ 3 x ULN	3 (13.6)	6 (27.3)	0.47
Grade 2: > 3 ~5 x ULN	1 (4.6)	0 (0.0)	
Grade 3: > 5 ~20 x ULN	2 (9.1)	0 (0.0)	0.15
Grade 4: > 20 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	
任何程度 SGPT 上升	6 (27.3)	6 (27.3)	1.00

GPT: alanine aminotransferase, U/L: unit per liter, mg/dL: milligram per deciliter

表五、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)退出試驗者的基本資料、退出原因和肝功能指數(N=15)

年齡	性別	退出時治療時間 (日)	退出原因	退出時 GPT(U/L)	退出時 Total bilirubin (mg/dL)
52	女	3	嘔吐、頭暈	--	--
90	男	4	黃疸	--	4.02
80	女	5	嘔吐	--	--
64	女	10	腸胃不適、全身疲憊	13	0.7
69	男	10	改診斷(NTM-PD)	16	1.7
92	男	11	黃疸	11	4.3
72	男	12	皮疹 嗜伊紅血球高	21	0.26
48	女	14	皮疹	10	0.68
57	男	14	嘔吐	8	0.65
84	男	15	自殺	103	3.2
42	女	28	肝炎	137	1.4
68	男	35	黃疸	12	2.2
87	男	49	肝炎	306	2
56	女	34	藥物顆粒數太多	--	--

78 女 13 血小板低下

--

--

---

HPZM: isoniazid+rifapentine+pyrazinamide+moxifloxacin, NTM-PD: nontuberculous mycobacteria pulmonary disease (非結核分枝桿菌肺部疾病)

GPT: alanine aminotransferase, U/L: unit per liter, mg/dL: milligram per deciliter

表六、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)藥物的治療中止分析

	治療組(N=22)	對照組(N=22)	P-value
治療中止率 (n, %)	15 (68.2)	0 (0)	< 0.001
中止時間, 天數,			
平均 ± 標準差	17.1 ± 12.4		
中位數 (四分位)	14 (10-21)		
範圍	4-49		
退出原因			
黃疸 (其中診斷改 NTM-1 位)	4 (26.7)		
肝炎	2 (13.3)		
皮疹	2 (13.3)		
噁心/嘔吐合併:	4 (26.7)		
- 頭暈	2		
- 疲倦	2		
- 頭痛	1		
- 發燒	1		
- 胃口不佳			
其他	3 (20.0)		



---

(憂鬱自殺 1, 血小板低下 1,

藥物顆粒數目太多 1)

---

表七、四個月短程治療抗結核藥物(HPZM)藥物治療中止後抗結核處方

<b>Regimen</b>	<b>N (%)</b>	<b>INH</b>	<b>RIF/RFB</b>	<b>PZA</b>	<b>EMB</b>	<b>Moxi</b>
<b>H/RFB</b>	2(13)	2	0/2	0	0	
<b>HE/RFB</b>	1 (6)	1	0/1	0	1	
<b>HERZ</b>	3 (20)	3	3	3	3	
<b>HR</b>	2 (13)	2	2	0	0	
<b>HRE</b>	2 (13)	2	2	0	1	
<b>HRZ</b>	3 (20)	3	3	3	0	
<b>ERZ</b>	1(6)	0	1	1	1	
<b>Moxi/RFB</b>	1 (6)	0	0/1	0	0	1
	15(100)	13(86)	11/4(100)	7(46)	6(40)	1

H, INH: isoniazid, RFB: rifabutin, E, EMB: ethambutol, R, RIF: rifampin, Moxi: moxifloxacin, PZA: pyrazinamide

編號：\_\_-\_\_\_\_\_

## 十、附錄

檢驗日期：\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

### 活動性結核病短期療程問卷

您好，在您接受潛伏結核或結核病感染治療前，請您先用幾分鐘的時間填寫以下問卷，您所填寫的資料愈完整，對這個研究的正確性也會愈有幫助，謝謝您的協助。

#### 1. 基本資料

生日：\_\_\_\_\_年/\_\_\_\_\_月

國籍：外國\_\_\_\_\_ 本國

性別：男 女 身高：\_\_\_\_\_ 體重：\_\_\_\_\_

您在醫療相關單位工作嗎 否 是：(醫師 護士 技術員 助理 看護  
工級人員 其他：\_\_\_\_\_)

#### 2. 疾病史

1. 您有抽煙嗎 否 是：一天\_\_\_\_\_包，抽\_\_\_\_\_年，已戒\_\_\_\_\_年

2. 您平常有固定飲酒的習慣（一週大於三天）嗎 否 是：一天約\_\_\_\_\_CC

3. 您過去曾經注射過卡介苗嗎 否 是

4. 您過去曾經接受過結核病治療嗎 否 是（接受治療時間：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_

月)

5. 您曾經接受過胃切除手術嗎 否 是

6. 您目前有下列疾病嗎 高血壓 糖尿病 慢性腎衰竭 肺氣腫 (慢性阻塞性肺病) 支氣管擴張 HIV 感染 肝硬化 B 型肝炎 C 型肝炎 塵肺症 器官移植:部位 \_\_\_\_\_

自體免疫疾病：類風濕關節炎 紅斑性狼瘡 其他 \_\_\_\_\_

惡性腫瘤：部位 \_\_\_\_\_

7. 您目前有接受下列藥物治療嗎 類固醇 化學治療 抗腫瘤壞死因子 (如 Enbrel 恩博、Humira 復邁) \_\_\_\_\_

免疫抑制藥物： \_\_\_\_\_

8. 您平常有食用下列食物的習慣嗎 優酪乳、優格、乳酸菌 醃漬食物 中草藥

每天 每週 3~4 次 每週 1~2 次 每個月 1~2 次

### 3. 臨床症狀

您目前有下列症狀嗎 咳嗽 (超過 3 周 小於 3 周) 痰 咳血

發燒 疲倦 食慾不振 體重減輕 ( \_\_\_\_\_ 月內減輕: \_\_\_\_\_ 公斤)

### 4. 胸部 X 光結果

正常, 異常(空洞, 肋膜積水, 淋巴腺腫大, 纖維化結節, 兩側)

### 參、經費支用情形

#### 經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
材料業務費	1,334,401	已支用 1,321,233
研究人力費	495,399	已支用 353,876
人體試驗審查費	60,200	已支用 20,000
管理費	210,000	0