

計畫編號：MOHW108-CDC- C-114-000107

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：
多重抗藥性結核病個案接觸者之潛伏結核感染治療

全 程 研 究 報 告

執行機構：台灣結核暨肺部疾病醫學會

計畫主持人：黃伊文

協同主持人：余明治、李枝新、林倬睿、楊文達、
黃偉彰、簡順添

研究人員：林芷芸、陳偉文、簡慎萱、林美宏、張嚴云

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣二百五十二萬元整

目錄

摘要.....	3
一、 中文摘要	3
二、 英文摘要	5
本文.....	7
一、 前言	7
二、 材料與方法	12
三、 結果	15
四、 討論	22
五、 結論與建議	26
六、 重要研究成果及具體建議.....	27
七、 參考文獻	28
八、 經費支用情形	30

圖表目錄

圖表 1、 Specific treatment options dependent on susceptibility of source case isolate.....	10
圖表 2、 個案（接觸者）基本資料.....	17
圖表 3、 指標個案關係及抗藥型態.....	18
圖表 4、 群聚事件接觸者	18
圖表 5、 個案（接觸者）用藥處方及劑量.....	19
圖表 6、 個案治療過程 EKG 檢查結果.....	20
圖表 7、 個案不良反應統計（AE）	20
圖表 8、 造成停藥之不良反應.....	21
圖表 9、 轉介收案流程（初版）	24
圖表 10、 轉介收案流程（目前執行方式）	25

摘要

一、 中文摘要

近年來，台灣每年新發現並且登記有案的確診病人有約一萬人。但是如果新發生個案不規則服藥，任意中斷者，極可能造成抗藥性菌種之出現。「多重抗藥性結核病」(Multidrug-Resistant Tuberculosis, MDR-TB)是指對兩種抗結核一線治療藥物 Rifampicin 及 Isoniazid 產生抗藥性，患者需合併二線抗結核藥物的治療。為有效控制多重抗藥性結核病 (MDR-TB) 疫情，台灣從 2006 年成立「多重抗藥性結核病醫療照護團隊(Taiwan MDR-TB consortium, TMTTC)」。自成立初期每年管理中的 MDR-TB 個案約有 400 多位，經過多年努力目前下降至 100 多位，但近幾年已停滯未再下降，很有可能有潛伏結核感染問題。

台灣是結核病中負擔國家，當發現率和治療成功率隨著都治計畫及接觸者檢查的落實持續改善、進步，此時，選擇性的潛伏結核感染之治療可作為輔助策略。MDR-TB 之接觸者，雖有研究是根據結核菌藥物感受性試驗來給予潛伏結核治療，但目前仍缺乏足夠證據證實其效果及最佳治療方式。因此，依據 WHO 建議，對於 MDR-TB 接觸者追蹤觀察至少兩年，監控是否發展為活動性結核，是較佳的臨床處置。從成本效益的角度來看，研究指出投資結核病的收益成本比率比其他教育或農業發展等計畫的投資效益高，當個案發現率達 70% 以上，則可有效下降結核病的發生率、盛行率與死亡率。反觀我國結核病防治的現況，種種因素導致病人的發現及管理均面臨前所未有的挑戰。

本計畫主要建立多重抗藥性結核病接觸者潛伏結核感染治療模式，包括個案轉介流程、用藥處方、安全性監測及評估等。年度計畫共收案 20 人，參考國際治療建議，使用 Levofloxacin 單方或 Levofloxacin 加 Ethambutol 治

療九個月，產生可能與藥物相關不良反應者高達 10 人，其中 4 人短暫停藥，1 人永久停藥，但不良反應在停藥後恢復。因治療期程為 9 個月故目前仍觀察中。

關鍵字：多重抗藥性結核病、潛伏結核感染治療、Levofloxacin

二、 英文摘要

Tuberculosis is a threatens communities' disease throughout the world, nevertheless, multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB) prevalence is increasing, MDR-TB define to resistant at least isoniazid (INH)and rifampin (RIF), and it is more difficult to treatment than susceptible Tuberculosis. Although MDR-TB strains of *Mycobacterium tuberculosis* were thought to be less transmissible, person-to-person transmission resulting in primary MDR-TB disease in contacts has been well demonstrated.

In 2006, Taiwan MDR-TB consortium (TMTC) was established for MDR-TB treatment. In the beginning, about 400 cases were managed per year. Although the case numbers decrease to 100-150 per year after years of hard work, the case numbers are stanging and it may due to latent tuberculosis infection (LTBI). From a cost-benefit perspective, research indicates that the income-to-cost ratio of investing in tuberculosis is higher than that of other programs such as education or agricultural development programs. Moreover, the incidence, mortality and prevalence of tuberculosis can be effectively reduced when the case-finding rate is above 70%. In contrast, various factors contributed to the unprecedented challenges of LTBI case finding and management in Taiwan. Therefore, we can't treatment MDR-TB only but also put more effort to MDR-TB LTBI for TB elimination.

This program is designed to establish a treatment model for latent tuberculosis infection in MDR-TB contacts, including case referral procedures, medication prescriptions, and comprehensive monitoring and evaluation. A total of 20 people were recruited in this program and either monotherapy-levofloxacin or levofloxacin with Ethanmbutal was implemented for nine months with reference to international treatment recommendations. Up to 10 people were likely to have drug-related adverse reactions; treatment was suspended in 4 of them for a short-period, 1 were permanently discontinued, but adverse reactions

resumed after discontinuation. Most of participants are still under observation until they have completed 9 month treatment period.

keywords : Multiple Drug Resistant Tuberculosis, latent tuberculosis infection, levofloxacin

本文

一、前言

近年來，台灣每年新發現並且登記有案的確診病人有約一萬人。但是如果新發生個案不規則服藥，任意中斷者，極可能造成抗藥性菌種之出現。「多重抗藥性結核病」(Multidrug-Resistant Tuberculosis, MDR-TB)是指對兩種抗結核一線治療藥物 Rifampicin 及 Isoniazid 產生抗藥性，患者需合併二線抗結核藥物的治療。為有效控制多重抗藥性結核病 (MDR-TB) 疫情，台灣從 2006 年成立「多重抗藥性結核病醫療照護團隊(Taiwan MDR-TB consortium, TMTC)」。自成立初期每年管理中的 MDR-TB 個案約有 400 多位，經過多年努力目前下降至 100 多位，但近幾年已停滯未再下降，很有可能有潛伏結核感染問題。

潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 是指曾與新感染傳染性結核病人密切接觸過，受到結核菌感染後，但還未產生結核病症狀。結核菌可長期潛存在宿主體內，通常一般健康人受到感染後並不會有任何的症狀，但是一生中約有 5-10% 可能會發病[1]，感染後 6-18 個月的發病機率最高[2]，但如果年紀很小就受到感染，累積下來的一生發病風險可大於 10%[3]。結核菌在受到感染後到發病前的這一段潛伏期間，體內存活的結核菌數量並不多，因此若給予潛伏結核感染治療，則可有效減少日後發病的機會[3]。潛伏結核感染治療是根除結核病一項重要策略。

MDR-TB 之接觸者，雖有研究是根據結核菌藥物感受性試驗來給予潛伏結核治療，但目前仍缺乏足夠證據證實其效果及最佳治療方式。因此，依據 WHO 建議，對於 MDR-TB 接觸者追蹤觀察至少兩年，監控是否發展為活動性結核，是較佳的臨床處置。從成本效益的角度來看，世界銀行 (World bank) 於 2007 年研究分析指出：投資結核病的收益成本比率比其他教育或

農業發展等計畫的投資效益高[4]。另一個研究也發現，在 22 個高負擔國家結核病控制計畫經費每增加每人 1 美元的經費，隔年可以增加 1.9% 的個案發現率。當個案發現率達 70% 以上，則可有效下降結核病的發生率、盛行率與死亡率[5]。顯見國際各界對於結核病防治議題之重視及積極參與。反觀我國結核病防治的現況，臺灣地狹人稠，人口密集且流動性大，人口老化及共病問題日趨嚴重，貧富距離拉大，近貧人口增加，種種因素導致病人的發現及管理均面臨前所未有的挑戰。因此我國更須採取更全面性及積極主動的介入措施，以突破目前防治工作的瓶頸，保障民眾健康。

台灣從 2006 年起開始結核病十年減半計畫，逐步推動都治計畫。2007 年開始推動多重抗藥性結核病醫療照護團隊計畫，大幅降低失落率提高治療成功率。2008 年起針對肺結核 13 歲以下接觸者進行 LTBI 的治療，成效良好，在 2012 年進一步擴展到 1986 年以後出生的接觸者。2016 年起，開始提供全國全年齡層接觸者 LTBI 的診斷與治療，五歲以上接觸者提供 IGRA，減少卡介苗相關的偽陽性干擾[6]。

結核病一直是威脅全球生命的傳染性疾病，而近年來多重抗藥性結核病有增加趨勢。多重抗藥性結核病（MDR-TB）是指同時對 isoniazid (INH) 和 rifampin (RIF) 抗藥，更是難以治療[7,8]。雖然 MDR-TB 可能比較少傳染性，但原發人與人之間的傳播仍有報導[9,10]。

臺中市某單位自 1996 年至 2016 年累計通報確定 20 名多重抗藥性結核病（MDR-TB）個案，其菌株經基因型比對確認共 17 名相同，僅 3 人不同，確定為 MDR-TB 聚集事件，並持續追蹤相關接觸者。但去年（2017 年）又再有新通報確診個案 2 名。目前該群聚事件仍管理追蹤中之接觸者共 170 名，依據目前衛生福利部疾病管制署規範，MDR-TB 接觸者每半年追蹤、早期診斷發現個案，並無法積極阻斷已感染者發病成為發病個案，進一步檢

視近年發病這些個案，自其最早 IGRA 檢驗為陽性至通報分別有最長到七年年，也說明了這些感染者發病的高峰主要在感染後前 2 年，但終其一生都有發病的機會，若無更積極的介入措施，實難控制疫情。

世界衛生組織推薦的 LTBI 治療藥物組合包括六個月的 isoniazid (INH)、九個月的 INH (簡稱 9H)、三個月每週一次的 INH 加 rifapentine (RPT) (簡稱 3HP)、三至四個月的 rifampin (RIF) 及三至四個月的 INH 加 RIF。目前台灣建議的 LTBI 治療處方是 9H 與 3HP[4]，但這些治療方案都是針對指標個案無抗藥的接觸者[1]。若指標個案為 INH 或 RIF 抗藥，接觸者可考慮選擇四個月的 RIF (4R) 及 9H[6]。但目前尚無針對 INH 及 RIF 皆抗藥之多重抗藥性結核病 (Multi-Drug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) 個案接觸者制訂治療建議。

國外有文獻在 2009 年至 2012 年採用前瞻性觀察研究設計，對 MDR-TB 個案的 119 位接觸者，透過都治(DOPT)進行了 12 個月的 fluoroquinolone-base MDR LTBI 預防性治療。在 119 位接觸者中，有 15 位拒絕治療，另 104 位個案接受 MDR LTBI 治療。在 104 位治療的接觸者中，93 位完成治療，完成率 89%，4 位由於不良反應而停藥。在任何時間內進行 MDR LTBI 治療的 104 位接觸者中，在追蹤時間內都沒有人發病為結核病；但是另外 15 個拒絕治療的接觸者中有 3 個發病[11]。

目前美國加州 Curry 結核病防治中心 (Curry International Tuberculosis Center) 針對 MDR LTBI 的治療，依據指標個案不同抗藥情形有不同建議方案 (如圖表 1 所示) [12]。

根據台灣疾病管制署中央追蹤管理系統統計，過去一年內指標為 MDR-TB 個案的接觸者約有 2,248 人[13]，這些接觸者需要接受兩年的接觸者追蹤但卻未能有預防性治療。過去十年台灣執行「結核病十年減半」及「多重

抗藥性結核病醫療照護團隊」計畫，有效降低失落率並提高治療成功率，但對於接觸者預防性治療僅只於一般結核個案，希望能藉此計畫有效降低MDR-TB 個案的發生率，達到「2035 終結結核（The End TB Strategy）」的目標。

圖表 1、Specific treatment options dependent on susceptibility of source case isolate.[12]

<i>Resistance pattern</i>	<i>LTBI treatment options</i>
INH and RIF	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + EMB
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + ETA
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + EMB
INH, RIF,PZA, EMB, +/-injectable	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + ETA
INH, RIF,PZA, EMB, injectable, ETA	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + CS
INH, RIF,PZA, EMB, and fluoroquinolone	No treatment

本計畫主要評估並執行多重抗藥性結核病（Multi-Drug Resistant Tuberculosis, MDR-TB）個案接觸者潛伏結核感染（Latent tuberculosis infection, LTBI）的治療安全性與可行性，追蹤並比較治療後MDR-TB 完成率及建立本土治療模式。

● 預期達成目標：

1. 依據指標個案抗藥情形設定MDR-TB LTBI 治療處方，訂定適合本土民眾之多重抗藥性結核病個案接觸者潛伏結核感染治療策略。
2. 評估MDR-TB LTBI 治療之安全性與可行性和在台灣實施的可能

性。

3. 將研究成果回報給疾病管制署，供未來國家結核病防治政策之應用。

二、 材料與方法

- 研究設計：多醫院之前瞻性觀察研究。
- 收案地點：衛生福利部彰化醫院、衛生福利部臺中醫院、衛生福利部胸腔病院、台北市立萬芳醫院、衛生福利部桃園醫院。
- 研究對象：
 - 收案條件：
 1. 年齡滿 15 歲以上。
 2. 疾病管制署列管群聚事件發生地區之接觸者，或由公衛端轉介的多重抗藥性結核病（MDR-TB）個案之接觸者，由胸腔科醫師評估需接受潛伏結核感染治療（LTBI treatment）者。
 3. 指標個案為 isoniazid 及 rifampicin 抗藥之 MDR-TB 個案，但無 fluoroquinolone 抗藥及任一二線針劑抗藥，亦即指標非超級抗藥性結核（XDR-TB）或 pre-XDR-TB 個案。
 4. 無臨床結核病證據包括無咳嗽、發燒、體重減輕等症狀、胸部 X-Ray 影像學無發病徵候或無細菌學的證據，痰液檢體為陰性。
 5. 符合以下其中之一：
 - (a) IGRA 為陽性；
 - (b) 無論 TST 大小結果，個案是 HIV positive 或是嚴重營養不良者；
 - (c) 第二次判讀 TST 時有陽轉。
 - 排除條件：
 1. 有可能無法配合治療之行為者(例如精神疾病患者或是酒精成癮者)。
 2. 結核病確診個案及接受過結核病治療者。

3. 指標個案出現 fluoroquinolone 抗藥或任一二線針劑抗藥之藥敏報告。
4. 已知對 fluoroquinolone 藥物過敏。
5. 目前正服用其他藥物並會增加 QTc interval 者。
6. 孕婦、準備懷孕及哺乳中之婦女。
7. 晚期肝功能衰竭。
8. 癲癇患者。
9. 罹患重大疾病使預期存活不超過三年。
10. 服用與 fluoroquinolone 有交互作用之藥物 (drug-drug interaction) 且無法停用原先藥物者。

● 收案人數：20 人。

● 實施方法：

1. 針對符合上述收案條件的接觸者，經說明並簽署同意書後收案。
2. 治療前檢驗血液生化 (包括：HBsAg、anti-HCV、anti-HIV、肝腎功能及 CBC 等)、EKG 以及 X-ray。
3. 服用藥物劑量：Levofloxacin (由衛生福利部疾病管制署提供) 單一治療九個月 (口服劑量：25.00-49.99 公斤：每天 500 毫克；50 公斤 (含) 以上：每天 750 毫克)。
4. 治療期間，依排定時間檢測血液生化與 EKG。
5. 受試者需由關懷員直接觀察或視訊下服藥，並且每月回診複檢，監視及紀錄副作用。
6. 完成定義：12 個月內服用滿 270 天藥物。
7. 本計畫使用之藥物為治療結核病個案常見之一、二線藥物，如有不良

反應發生則依結核病診治指引建議處理，必要時中斷治療，並追蹤二年。

8. 受試者於用藥期間如有活動性結核病的懷疑，或者其他符合排除條件發生，則依臨床情況安排各項檢查，必要時中斷治療，並追蹤二年。
9. 受試者於用藥期間因個人原因退出治療者需紀錄原因，並追蹤二年。

● 資料收集：

收集受試者臨床特徵，包括年齡、性別、身高、體重、系統性疾病等，試驗期間胸部 X 光及各項血液、病毒學檢查報告，以及治療方式、不良反應及結果。

三、 結果

計畫目前共收案 20 名個案，收治醫院分別為台北市立萬芳醫院 4 名、衛生福利部桃園醫院 2 名、衛生福利部臺中醫院 1 名、衛生福利部彰化醫院 9 名及衛生福利部胸腔病院 4 名等。

計畫收案個案平均年齡 48.4 歲，男性 7 人、女性 13 人，個案基本資料及其指標個案抗藥類別如圖表 2、圖表 3 所示。收案編號 C01、C02、C03、S02、S03 及 S04 之指標個案為家庭群聚，收案編號 C05、C06 之指標個案為職場群聚（圖表 4）。收案編號 C04 曾為照顧服務員，多次照顧結核病個案，因 99 年曾經照顧多重抗藥結核病個案故多次被排除 LTBI 治療，今年又再次列為接觸者，故轉介 MDR LTBI 治療，個案收案後查證該指標紀錄，該指標在病審會議中排除多重抗藥結核病但系統未消除 MDR 註記，經確認後 C04 中斷 MDR LTBI 治療。

個案編號 C06 在加入計畫時肺部 X 光顯示有異常結節，並執行內視鏡手術（Video-assisted thoracic surgery）切除，組織經檢驗 Xpert 顯示偵測到少量結核菌，但培養為陰性，經專家委員討論後決議建議開始 LTBI 治療。

個案編號 N02 在加入計畫前一個月的 X 光報告顯示為正常，個案並簽署同意書加入計畫，但收案醫師再次確認後認為 X 光有疑慮並安排斷層掃描，因此該案並未開始治療。

收案個案皆以 Levofloxacin 單方治療，治療劑量及現況如圖表 5，個案服藥期間皆接受親視都治或視訊都治。

Levofloxacin 主要的藥物不良反應有腸胃不適、全身倦怠、頭痛、頭暈、失眠、過敏性反應、皮膚炎、光照敏感（phototoxicity）等，罕見不良反應有肌腱斷裂、關節痛、心律不整及低血糖症。故計畫設計個案於治療前、治療一個月、治療三個月、治療六個月及完成治療時需執行 EKG 檢查（圖表

6)。

19 個已用藥個案中共有 13 人有不良反應，其中 10 人的不良反應被紀錄可能與治療有關，其中噁心嘔吐及關節肌肉酸痛的問題最為常見並且可能與藥物相關，所有個案回饋之不良反應詳列圖表 7。不良反應可能與藥物有關或無關，通常以症狀治療處置。

有 5 個個案在用藥過程中短暫或永久停藥（圖表 8）。個案編號 N01 在用藥一週後因嚴重噁心嘔吐停藥並退出計畫；個案編號 T03 因發生心律不整（QT interval prolonged）、心室早發性收縮（ventricular premature contraction），經醫師評估後於一週後恢復用藥；個案編號 C05、C06 及 T01 因關節痛暫停用藥 2 至 14 天，並在情況改善後恢復用藥。

本計畫由台北醫學大學附設醫院、中山醫學大學附設醫院及衛生福利部桃園醫院人體試驗委員會監督執行，目前尚未完成治療之個案將由收案主治醫師持續照護至完成治療。

圖表 2、個案（接觸者）基本資料

接觸者資料									
收案編號	收案日期	年齡	性別	HIV檢驗	HBsAg	Anti-HCV	高血壓	糖尿病	腎臟疾病
B01	2019/4/24	25	男	Negative	Negative	Negative	No	No	No
C01	2019/4/24	48	男	Negative	Negative	Negative	No	No	No
C02	2019/5/6	36	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No
C03	2019/5/8	22	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No
C04	2019/6/3	55	女	Negative	Negative	Negative	Yes	No	No
C05	2019/6/26	56	男	Negative	Positive	Negative	No	No	No
C06	2019/8/8	37	男	Negative	Negative	Negative	No	No	No
C07	2019/10/2	36	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No
C08	2019/10/10	85	男	未驗	Negative	Negative	No	No	No
C09	2019/11/28	56	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No
N01	2019/10/24	67	女	未驗	未驗	未驗	Yes	Yes	Yes
N02	2019/11/7	23	男	未驗	未驗	未驗	No	No	No
S01	2019/5/22	62	女	Negative	Negative	Negative	Yes	Yes	No
S02	2019/10/21	58	男	Negative	Negative	Positive	Yes	No	No
S03	2019/11/8	17	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No
S04	2019/11/22	17	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No
T01	2019/5/31	79	女	Negative	Negative	Negative	Yes	Yes	No
T02	2019/6/21	55	女	Negative	Negative	Negative	No	Yes	No
T03	2019/7/3	80	女	Negative	Positive	Negative	No	No	No
T04	2019/11/8	54	女	Negative	Negative	Negative	No	No	No

收案編號代碼：

B-中區臺中醫院、C-中區彰化醫院、N-北區桃園醫院、S-南區胸腔病院、T-北市萬芳醫院。

圖表 3、指標個案關係及抗藥型態

接觸者		指標個案	
收案編號	關係	MDR確診日期	指標抗藥類別
B01	同住家屬	2018/12/19	H/R/E/S/TBN
C01	職場	2018/11/27	H/R/S/TBN
C02	同住家屬	2018/11/21	H/R/S/TBN
C03	同住家屬	2018/11/27	H/R/S/TBN
C04	職場	2010/7/13	H/R/S
C05	職場	2014/9/2	H/R/S
C06	職場	2014/9/2	H/R/S
C07	職場	2005/11/10	H/R/E/S
C08	同住家屬	2011/6/21	H/R/E/S
C09	職場	2019/3/25	H/R/S
N01	同住家屬	2019/9/19	H/R
N02	同住非家屬	2019/4/15	H/R/E/Z
S01	同住家屬	2018/9/3	H/R
S02	校園	2018/11/21	H/R/S
S03	校園	2018/11/21	H/R/S
S04	校園	2018/11/21	H/R/S
T01	同住家屬	2018/10/5	H/R
T02	其他	2015/12/25	H/R
T03	同住家屬	2019/6/6	H/R/E/S
T04	同住非家屬	2019/8/30	H/R/S

圖表 4、群聚事件接觸者

家庭群聚事件接觸者		職場群聚事件接觸者	
收案編號	關係	收案編號	關係
C01	職場	C05	職場
C02	同住家屬	C06	職場
C03	同住家屬		
S02	校園		
S03	校園		
S04	校園		

收案編號代碼：

B-中區臺中醫院、C-中區彰化醫院、N-北區桃園醫院、S-南區胸腔病院、T-北市萬芳醫院。

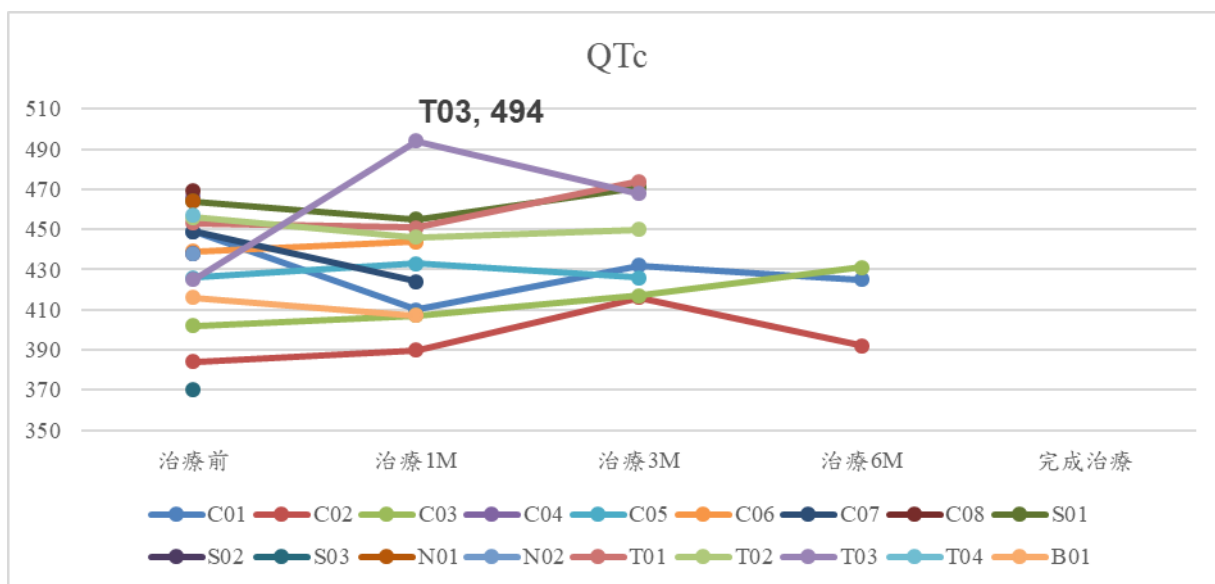
圖表 5、個案（接觸者）用藥處方及劑量

接觸者	接觸者用藥		治療現況
收案編號	體重 (kg)	使用處方及劑量	
B01	63.0	Levofloxacin #750mg	治療中
C01	86.7	Levofloxacin #750mg	治療中
C02	49.7	Levofloxacin #500mg	治療中
C03	64.0	Levofloxacin #750mg	治療中
C04	85.0	Levofloxacin #750mg	中斷退出
C05	78.3	Levofloxacin #750mg	治療中
C06	54.6	Levofloxacin #750mg	治療中
C07	58.9	Levofloxacin #750mg	治療中
C08	76.7	Levofloxacin #750mg	治療中
C09	49.6	Levofloxacin #500mg	治療中
N01	50.0	Levofloxacin #750mg	中斷退出
N02	81.0	Levofloxacin -	未開始用藥
S01	88.0	Levofloxacin #750mg	治療中
S02	85.6	Levofloxacin #750mg	治療中
S03	56.0	Levofloxacin #750mg	治療中
S04	53.9	Levofloxacin #750mg	治療中
T01	52.0	Levofloxacin #750mg	治療中
T02	80.5	Levofloxacin #750mg	治療中
T03	51.0	Levofloxacin #750mg	治療中
T04	71.0	Levofloxacin #750mg	治療中

收案編號代碼：

B-中區臺中醫院、C-中區彰化醫院、N-北區桃園醫院、S-南區胸腔病院、T-北市萬芳醫院。

圖表 6、個案治療過程 EKG 檢查結果



收案編號代碼：

B-中區臺中醫院、C-中區彰化醫院、N-北區桃園醫院、S-南區胸腔病院、T-北市萬芳醫院。

圖表 7、個案不良反應統計 (AE)

不良反應 (AE)	人數
噁心嘔吐	5
關節肌肉酸痛	6
腹瀉	1
頭暈	1
失眠	1
心律不整	1
皮膚疹	1
上呼吸道感染	1
氣喘	1
疲倦	1
腸胃不適	1
心室早發性收縮	1
咳嗽	1

圖表 8、造成停藥之不良反應

個案編號	不良反應 (AE)	處置
N01	噁心嘔吐	永久停藥
T03	心律不整、心室早發性收縮	暫時停藥
C05	關節肌肉酸痛	暫時停藥
C06	關節肌肉酸痛	暫時停藥
T01	關節痛	暫時停藥

收案編號代碼：

B-中區臺中醫院、C-中區彰化醫院、N-北區桃園醫院、S-南區胸腔病院、T-北市萬芳醫院。

四、 討論

本計畫主要建立多重抗藥性結核病接觸者潛伏結核感染治療模式，包括個案轉介流程、用藥處方建立及藥物安全監測與評估等。

本計畫收案對象為多重抗藥性結核病個案之接觸者，計畫初期擬定收案流程（圖表 9）由各區抗藥性結核病醫療照護團隊（TMTC），透過在案指標個案尋找符合條件之接觸者。但因 TMTC 團隊人員可接觸之接觸者較少，團隊人員無法直接與接觸者說明計畫內容，加上平時團隊人員家訪時的家屬多以老年人居多，對於提供身份證號查證接觸者資料有較大疑慮，造成收案不易。後來經由疾病管制署協助，透過公衛端衛生局/所列管的接觸者轉介，加上醫事人員潛伏結核感染宣導及篩檢治療活動，開始有個案至門診詢問，並透過醫師評估後加入計畫治療。

個案在進入計畫之前已有進行接觸者檢查並且確認 X 光為正常，但仍有少數個案可能病兆不明顯或者判讀醫師經驗不足而誤判。為避免發病初期之個案因接受潛伏結核感染治療而產生抗藥性，必要時應加做電腦斷層掃描（HRCT）排除活動性結核病的可能。

經協調，目前計畫個案主要由衛生所轉介，個案至醫院收案後由收案醫院及 TMTC 團隊執行都治，追蹤管理系統接觸者治療由衛生所鍵檔，並由執行關懷員登打都治日誌（圖表 10）。

因本計畫為研究計畫，與現行一般接觸者潛伏結核感染治療在工作執行上有部分不同，包括治療轉介單及 LTBI 就診手冊之發放，及追蹤管理系統之建立等。衛生所在登錄追蹤管理系統就診紀錄時，也因為沒有 LTBI 就診手冊造成執行上的不便利。

計畫收案條件原配合人體試驗委員會成人收案定義設定為 20 歲以上，經疾病管制署建議將計畫開放至全年齡執行。加上中南部地區某高中校園

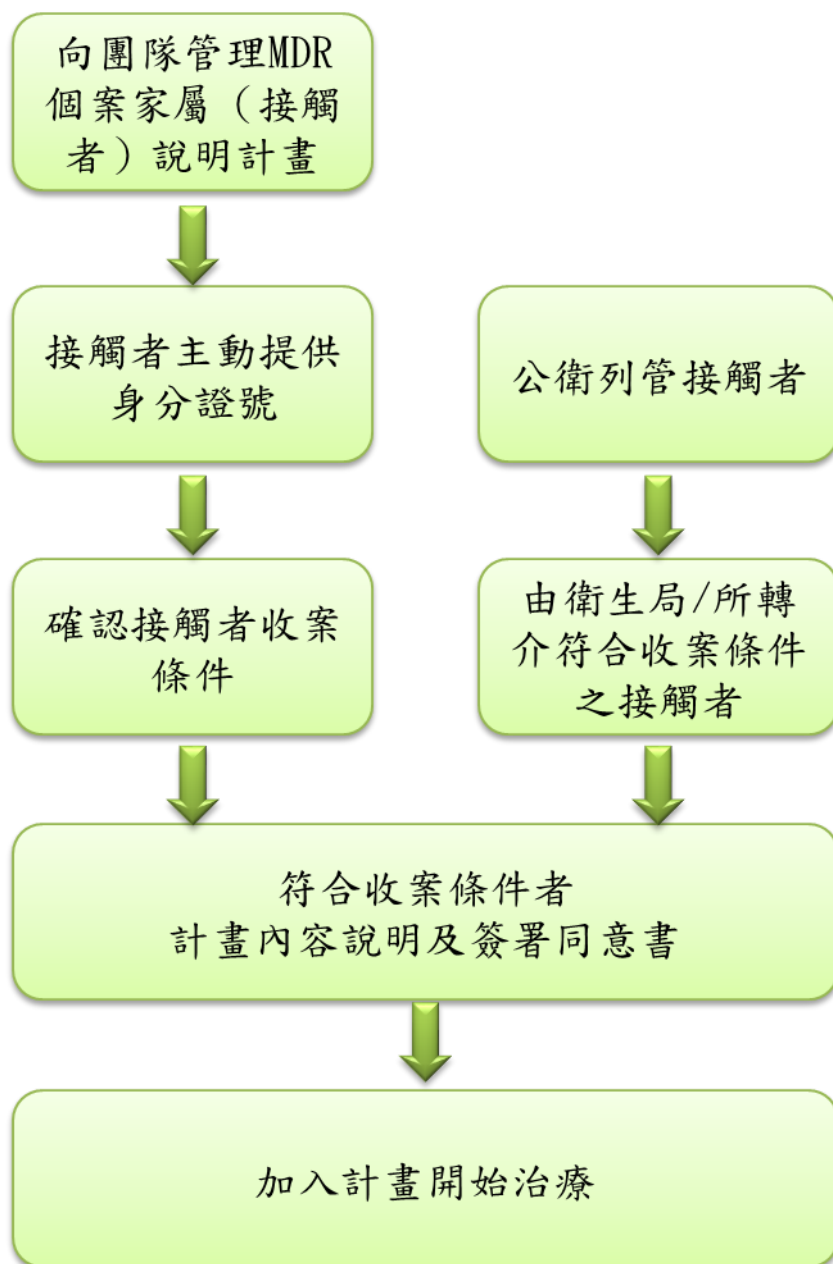
多重抗藥性結核病群聚事件建議接觸者加入 LTBI 治療計畫，故計畫於第四季提出變更案，將年齡下修至 15 歲，同時向人體試驗委員會提出申請，目前已通過並開始收案。

在一般非抗藥性結核病接觸者的潛伏結核感染治療，有 9 個月的 isoniazid 治療(9H)及 3 個月每週一次的 isoniazid 加 rifapentine 治療(3HP) 兩種處方。根據研究統計，3HP 因為治療期程較 9H 短，且一週只要服藥一次，對個案較為方便接受度高，也使治療完成率顯著上升。相對多重抗藥性結核病的接觸者治療規劃處方為 9 個月 levofloxacin (單方或加其他二線藥物)，並且使用二線藥個案都必須參加都治，若接觸者對多重抗藥性結核病疾病認識不足，無法理解潛伏感染治療的重要性，將影響個案加入治療的意願。接觸者從被定義為接觸者，接受接觸者檢查及追蹤，都由衛生所管理，接觸者對地段人員有相當程度之熟悉及信任，建議衛生局/所能協助對接觸者做相關衛教，增加接觸者接受治療之意願。

目前規劃的治療處方為 levofloxacin 單方或 Levofloxacin 加 Ethambutol 治療九個月或，但接受治療者發生不良反應且推測可能與藥物有關者高達有 10 人，治療期程為 9 個月故目前仍觀察中，但因個案數較少無法進行統計分析。

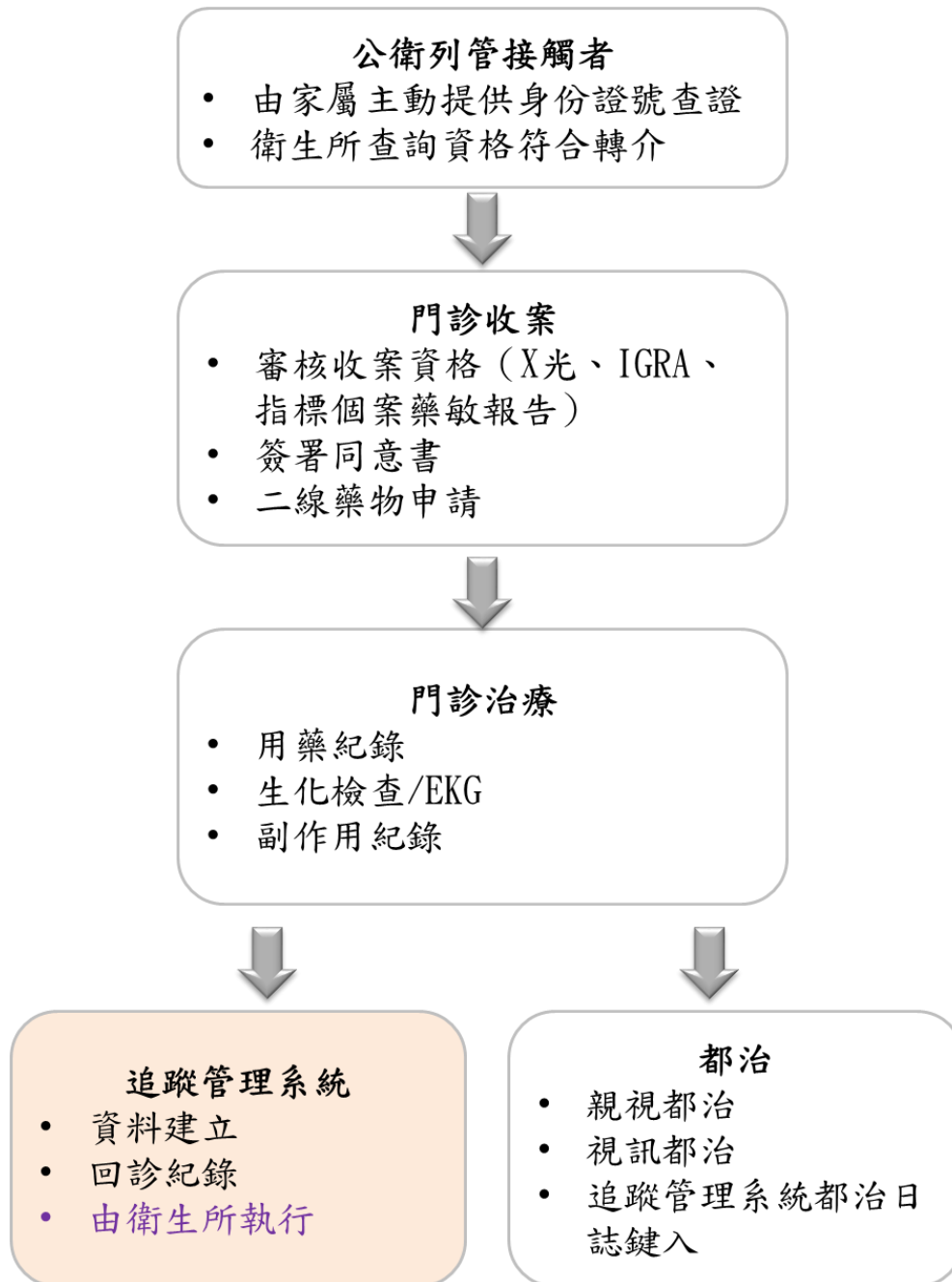
圖表 9、轉介收案流程（初版）

多重抗藥性結核病個案接觸者 之潛伏結核感染治療 收案/轉介流程



圖表 10、轉介收案流程（目前執行方式）

多重抗藥性結核病個案接觸者 之潛伏結核感染治療 收案/轉介流程



五、 結論與建議

本計畫主要建立多重抗藥性結核病接觸者潛伏結核感染治療模式及安全評估，計畫執行經驗建議：

● 個案轉介流程

接觸者從被定義為接觸者，接受接觸者檢查及追蹤，都由衛生所管理，接觸者對地段人員有相當程度之熟悉及信任，建議衛生局/所能協助對接觸者做相關衛教，增加接觸者接受治療之意願。由於個人資料保護法，計畫執行單位及 TMTTC 團隊並無法查閱個案之接觸者資料，因此建議由衛生所主動轉介接觸者，但合作執行細節（轉介單及 LTBI 就診手冊替代方案等）需要再行討論。

● 門診治療

個案轉介至門診同意加入潛伏結核感染治療時，醫師除再次檢視 X 光之外，應增加電腦斷層掃描之檢查，確定排除活動性結核病之發生。

● 用藥處方及治療

目前規劃的治療處方為 levofloxacin 單方或 Levofloxacin 加 Ethambutol 治療九個，必需由有經驗之醫師進行治療，且針對藥物不良反應做出相對處置，症狀治療、調整劑量或停藥。但現行計畫收案醫師並無小兒專科醫師，如要擴大至全年齡應邀請有相關治療經驗之小兒科專科醫師加入。

六、 重要研究成果及具體建議

本計畫為需要長期觀察之計畫，目前個案仍在治療中尚無具體成果，建議此類需要長期治療及觀察的研究至少應為三年期計畫。

七、 參考文獻

1. World Health Organization, *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. 2015.
2. Centers for Disease Control and Prevention, *Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2011. **60**(48): p. 1650.
3. 江振源主編, *結核病診治指引第六版*. 2017: 衛生福利部疾病管制署.
4. Ramanan L., Elil K., Christopher D., et al., *Economic Benefit of Tuberculosis control*. 2007.
5. Akachi Y1, Zumla A, and Atun R. Investing in improved performance of national tuberculosis programs reduces the tuberculosis burden: analysis of 22 high-burden countries, 2002-2009. *J Infect Dis*. 2012 May 15;205 Suppl 2:S284-92
6. .D. van Soolingen, et al., *Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997*. *J Infect Dis*, 1999. **180**(3): p. 726-36.
7. L. Grandjean, et al., *Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011. **15**(9): p. 1164-9, i.
8. M. D. Iseman, *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(11): p. 784-91.
9. Vella, et al., *Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011. **15**(9): p. 1170-5, i.
10. Bamrah, et al., *Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012*. *The International Journal of*

- Tuberculosis and Lung Disease, 2014. **18**(8): p. 912-918.
11. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, 3rd edition*. 2016.
 12. 中央追蹤管理系統. Available from:
<https://monitor.cdc.gov.tw/stoptb/CareMagChart.aspx>.
 13. Y. W. Huang, et al., *Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(34): p. e4126.

八、 經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	1,223,214	核銷金額\$1,223,214，100%
業務費		
電腦處理費	396,000	核銷金額\$396,000，100%
文具紙張	4,000	核銷金額\$4,000，100%
租金	18,000	核銷金額 18,000，100%
調查訪問費	490,000	核銷金額\$490,000，100%
IRB 審查費	30,000	核銷金額\$30,000，100%
出席費	60,000	核銷金額\$60,000，100%
餐費	3,360	核銷金額\$3,360，100%
郵電	3,000	核銷金額\$3,000，100%
台澎金馬地區旅 費	84,000	核銷金額\$84,000，100%
其他	200,000	核銷金額\$200,000，100%
雜支	8,426	核銷金額\$8,426，100%
總額	2,520,000	核銷金額\$2,520,000，100%

(篇幅不足，請自行複製)

第 頁