

# 結核病新病人

## 該怎麼治療

Jann-Yuan Wang, MD, PhD

[jywang@ntu.edu.tw](mailto:jywang@ntu.edu.tw)

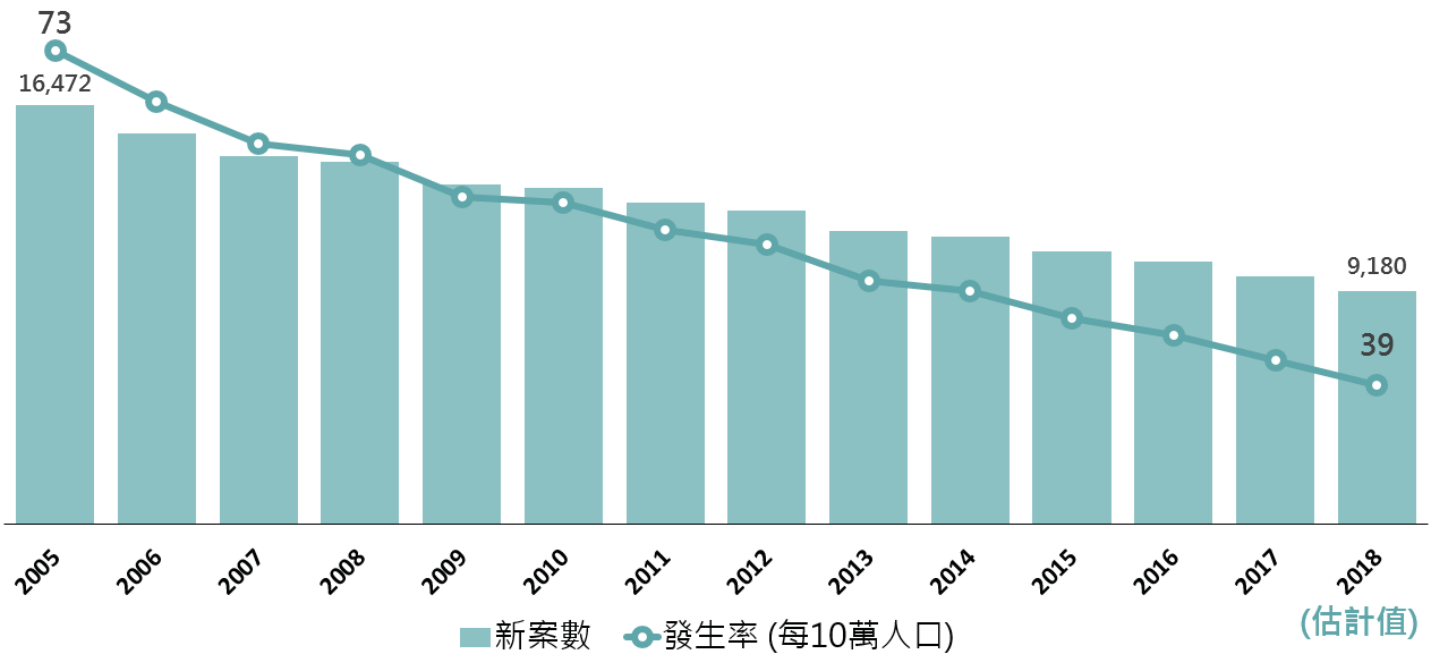
Internal Medicine, NTUH

## 重點

---

- 新病人的定義
- 處方的理論基礎
- 治療的原則
- 處方的調整

# 台灣地區歷年來結核病發生率

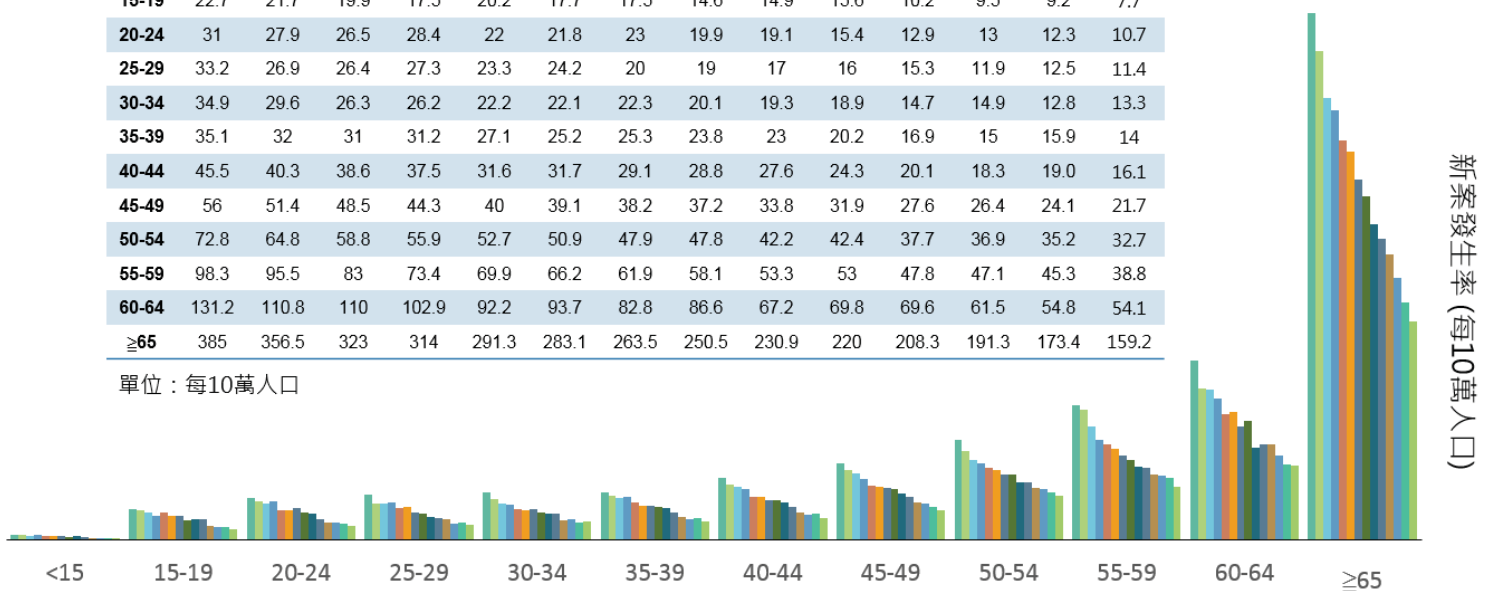


# 年齡別結核病發生率

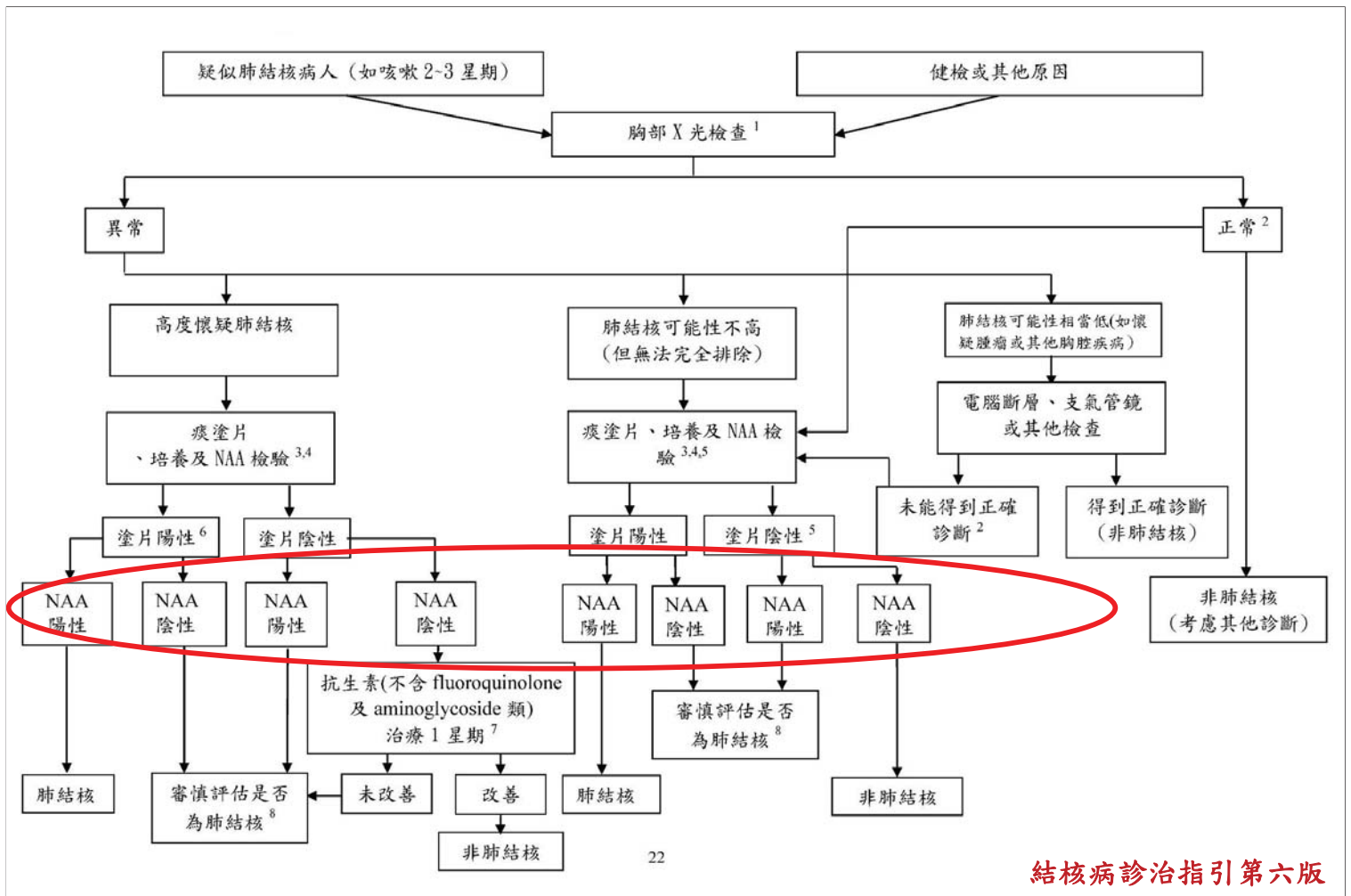


	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 (估計值)
<15	3.5	3.5	3.3	4	3.2	2.6	3.3	2.2	2.7	2.2	1.5	1.7	1.6	1.2
15-19	22.7	21.7	19.9	17.5	20.2	17.7	17.5	14.6	14.9	15.6	10.2	9.5	9.2	7.7
20-24	31	27.9	26.5	28.4	22	21.8	23	19.9	19.1	15.4	12.9	13	12.3	10.7
25-29	33.2	26.9	26.4	27.3	23.3	24.2	20	19	17	16	15.3	11.9	12.5	11.4
30-34	34.9	29.6	26.3	26.2	22.2	22.1	22.3	20.1	19.3	18.9	14.7	14.9	12.8	13.3
35-39	35.1	32	31	31.2	27.1	25.2	25.3	23.8	23	20.2	16.9	15	15.9	14
40-44	45.5	40.3	38.6	37.5	31.6	31.7	29.1	28.8	27.6	24.3	20.1	18.3	19.0	16.1
45-49	56	51.4	48.5	44.3	40	39.1	38.2	37.2	33.8	31.9	27.6	26.4	24.1	21.7
50-54	72.8	64.8	58.8	55.9	52.7	50.9	47.9	47.8	42.2	42.4	37.7	36.9	35.2	32.7
55-59	98.3	95.5	83	73.4	69.9	66.2	61.9	58.1	53.3	53	47.8	47.1	45.3	38.8
60-64	131.2	110.8	110	102.9	92.2	93.7	82.8	86.6	67.2	69.8	69.6	61.5	54.8	54.1
≥65	385	356.5	323	314	291.3	283.1	263.5	250.5	230.9	220	208.3	191.3	173.4	159.2

單位：每10萬人口

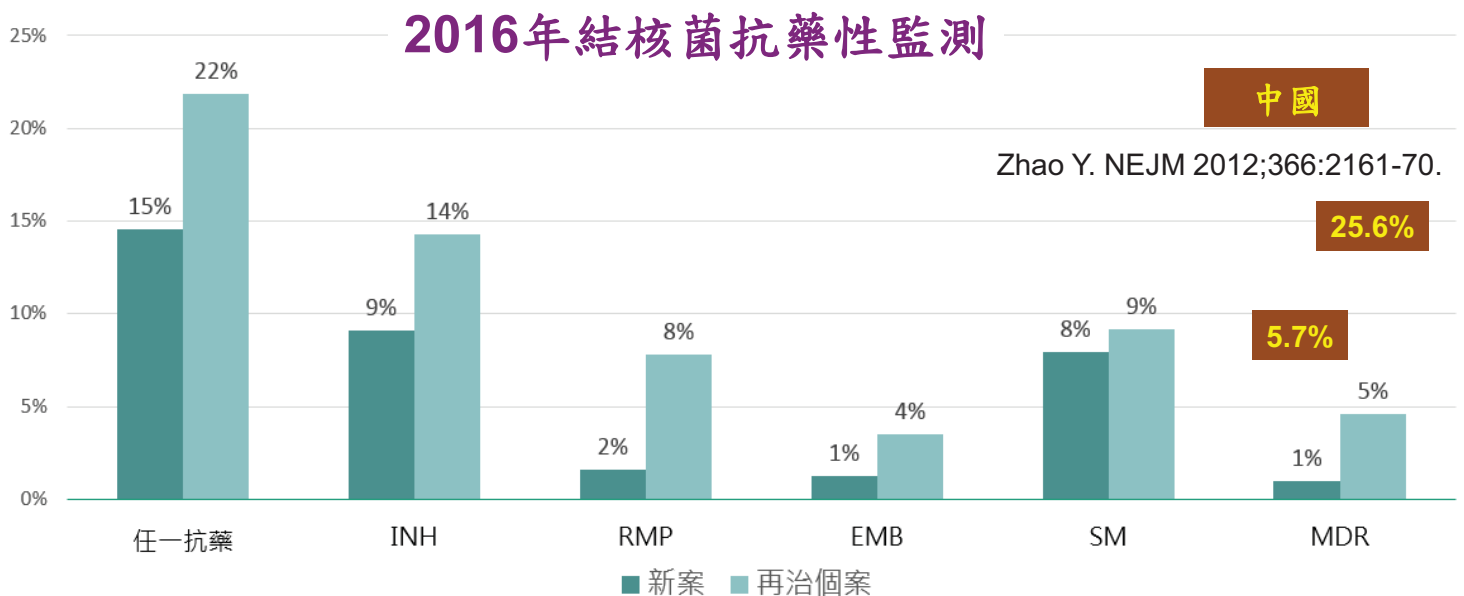


新案發生率 (每10萬人口)



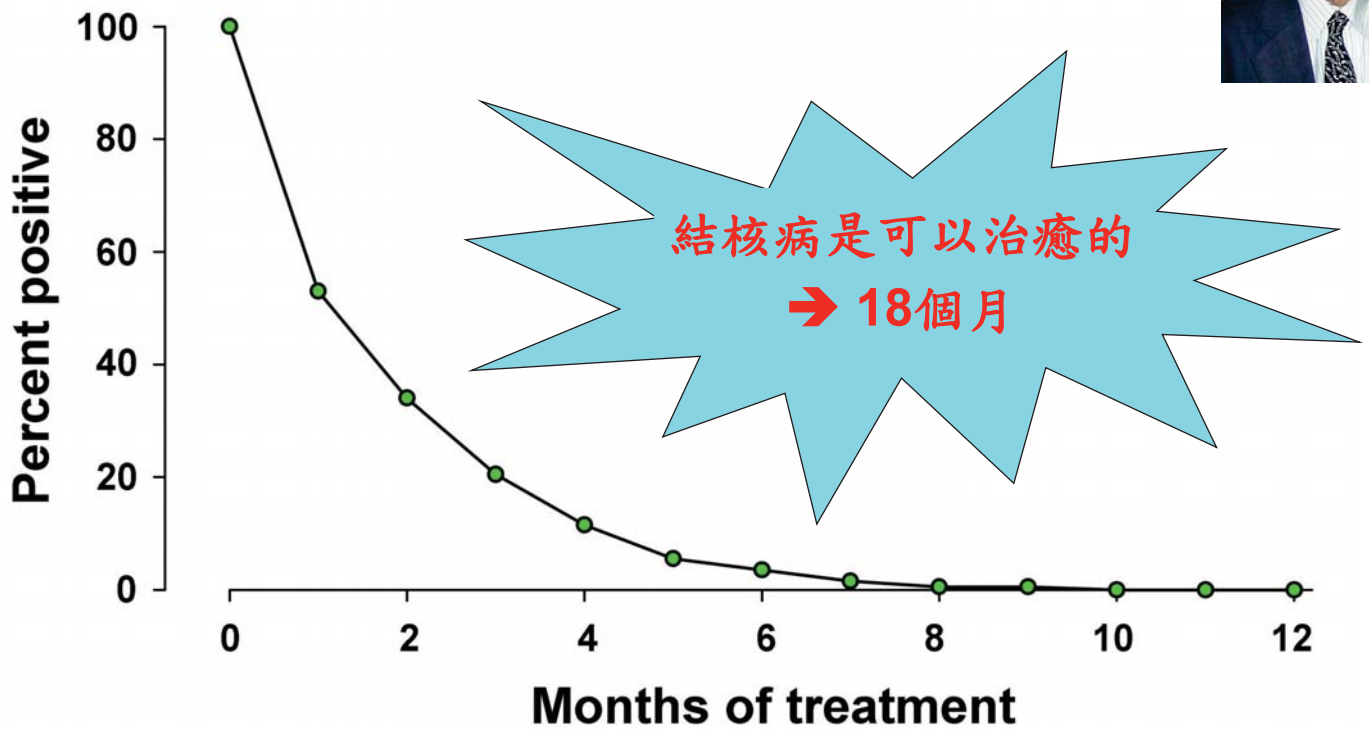
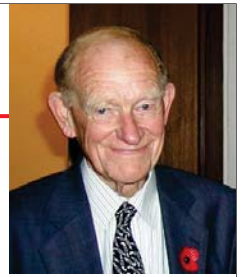
# 新病人的定義 (New case)

○ Never being treated or being treated < 4 weeks



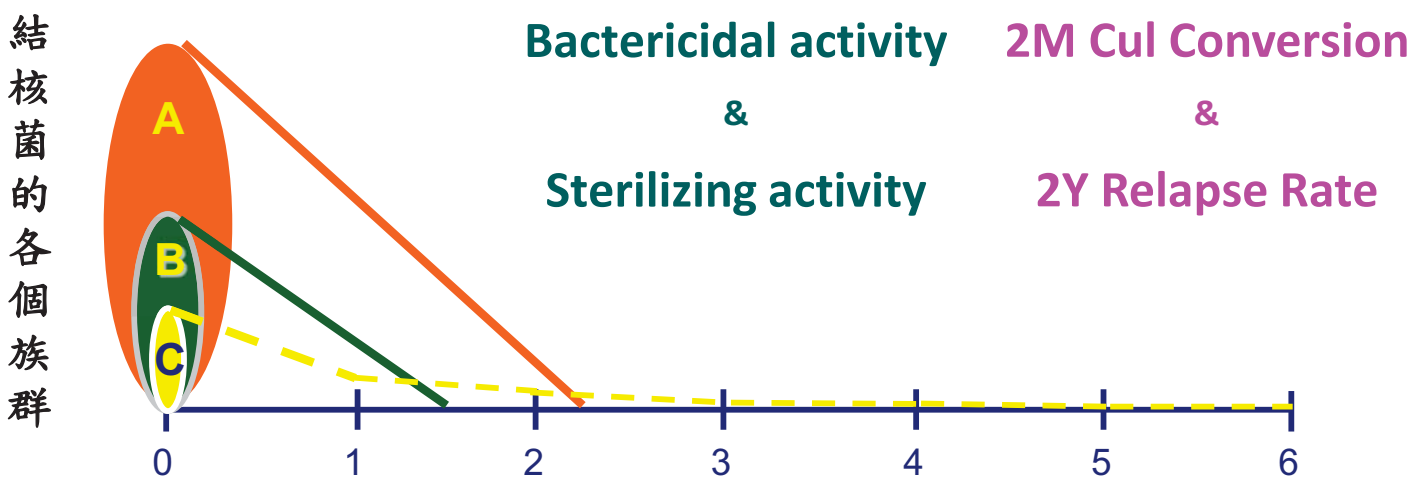
抗藥 (多重抗藥性、MDR) 的風險高嗎? 再治? 疫區?

# 1950年代後期：SM-INH-PAS



Crofton J. Am Rev Tuberc 1958;77:869-71.

## 抗結核藥物治療



A 族群：快速生長（乾酪性壞死區域）

B 族群：慢速生長（酸性環境）

C 族群：偶爾生長

INH > SM > RMP > EMB

PZA > RMP > INH

RMP > INH

# Sterilizing Activity

處方		病人數	兩年內復發率
Intensive	Continuous		
2SHRZ	4HR	166	2%
	4HZ	164	8%
	4H	156	10%

East and Central African/British Medical Research Council. *Tubercle* 1986;67:5-15.

## 正確的抗結核藥物治療

- ATS/IDSA/CDC guidelines
- WHO guidelines
- Taiwan CDC guidelines



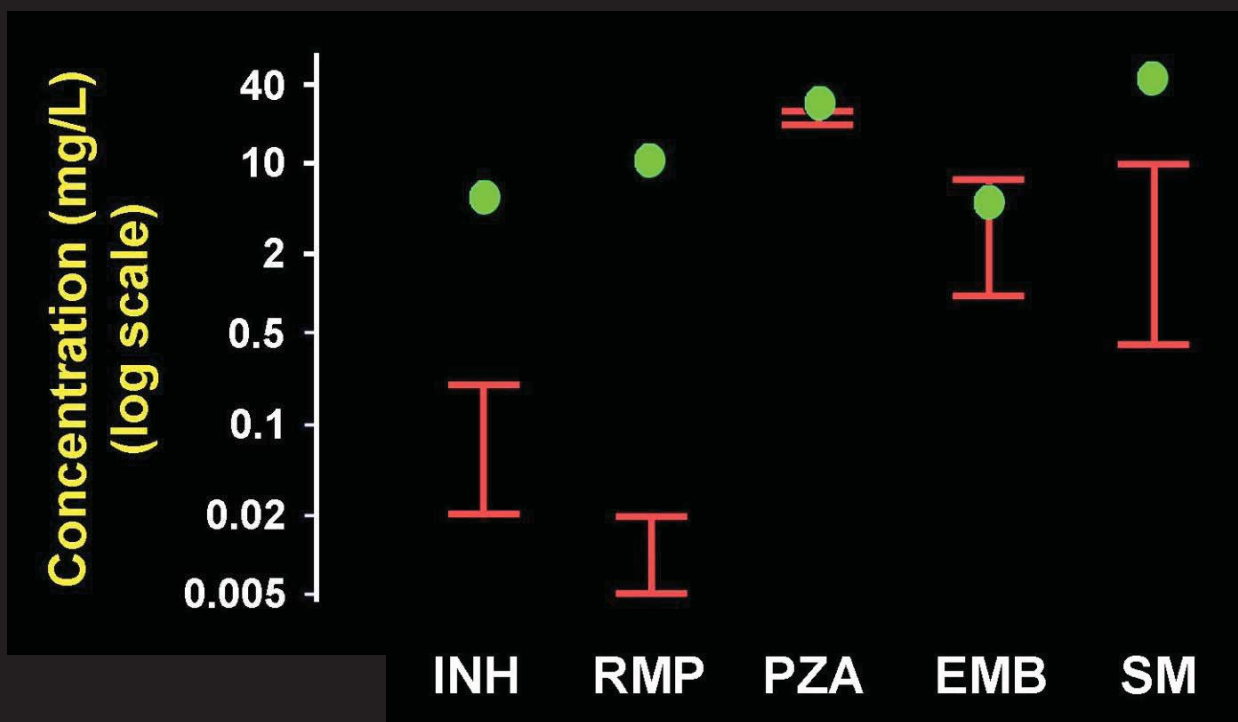
藥物的種類、劑量、頻率、治療時間

↪ 前期三種有效、後期兩種有效

# 一線藥物的劑量

- Isoniazid (INH) : 5 mg/kg/day (4 ~ 6)
- Rifampin (RMP) : 10 mg/kg/day (8 ~ 12)
  - Rifabutin (RBT) : 5 mg/kg/day
- Ethambutol (EMB) : 15 ~ 20 mg/kg/day
- Pyrazinamide (PZA) : 20 ~ 25 mg/kg/day

## 抗結核藥物的血中濃度與結核菌的最小抑菌濃度



Peloquin CA, et al. *IJTLD* 1999;3:703-10.  
Acocella G. *Clin Pharmacokinetics* 1978;3:108-27.  
Pähkla R. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:219-25.

Davidson PT, et al. *Clin Chest Med* 1986;7:425-38.  
Grosset J, et al. *Adv Tuberc Res* 1970;17:107-53.  
Zierski M. *Pneumologie* 1981;35:1075-1105.

# 65M, Chronic productive cough

- DM, HTN, under control
- Sm 4+, PCR-positive, Mtb
- BH: 169 cm; BW: 58 kg
- Rifinah (150/300) 2# QD
- EMB (400) 2# QD
- PZA (500) 2# QD



*Round Up, not Round Down*

## 腎功能不佳的藥物調整

### 慢性腎衰竭但未接受透析

- INH、RMP不須調整單次劑量、頻率
- Rifabutin須調整單次劑量，但不調整頻率
- EMB、PZA不需調整單次劑量，但頻率改為兩天一次

### 已接受透析

- INH、RMP不須調整單次劑量、頻率
- Rifabutin須調整單次劑量，但不調整頻率
- EMB、PZA不需調整單次劑量，但改為血液透析後使用

# 用藥的頻率：QD

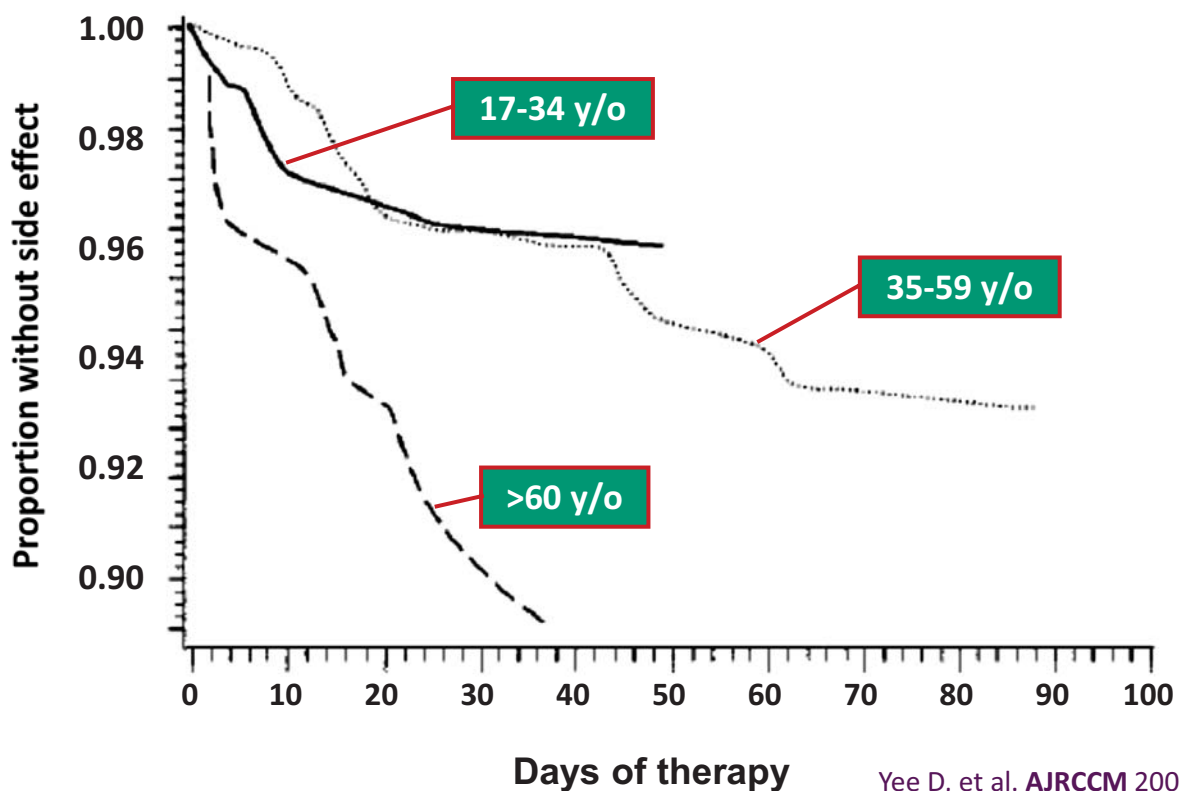
## Direct Observed Therapy – short course (DOTs)

### ○ Fostering compliance

- Shorten culture conversion time
- Reduce treatment failure
- Reduce relapse rate



## 年齡與不良反應





# 藥物不良反應

## ○ Type A Reactions

- 與藥理作用呈現之反應有關
- 可由藥理作用預期其反應
- 劑量具相關性
- 例如：藥物-藥物、藥物-食物、藥物-疾病間之交互作用
- 比例高，但較少出現危急生命安全

## ○ Type B Reactions

- 與藥理作用及劑量無關
- 不可預測及預防的
- 通常為致命性的
- 包含特異體質(Idiosyncrasy)、過敏反應(Hypersensitivity)

# 須立即停藥的副作用

若確定是由某一抗結核藥物所致（如PZA引發高尿酸血症），可以直接停止該藥；否則建議停止所有抗結核藥物，俟副作用消失後再逐一嘗試上藥，並避開該藥物

- 有肝炎症狀且AST/ALT >3X；或無肝炎症狀但AST/ALT >5X
- 嚴重之貧血、血小板下降、白血球低下、或甚至泛血球寡少症
- Creatinine上升超過0.5 mg/dL
- 嚴重無法緩解之痛風症狀、或UA >13 mg/dL無法改善、或高尿酸血症併急性腎功能惡化
- 嚴重無法緩解之皮疹、搔癢、或併發toxic epidermal necrolysis、Stevens-Johnson syndrome
- 視力模糊
- 其他任何導致病人無法規則服藥的副作用、或不適反應

# 常見的副作用

## 病人最重視的

- 腸胃不適
- 搔癢、皮疹
- 高尿酸、關節痛
- 周邊神經炎

## 醫師最重視的

- 肝炎
- 視神經炎
- 血球下降
- 腎功能惡化

# 肝炎的定義

治療前肝功能正常的人：

- 無症狀、AST/ALT 上升超過5倍
- 有症狀、AST/ALT 上升超過3倍
- Bilirubin 上升超過 3 mg/dL

治療前肝功能不正常的人：

- AST/ALT 上升超過治療前的2倍

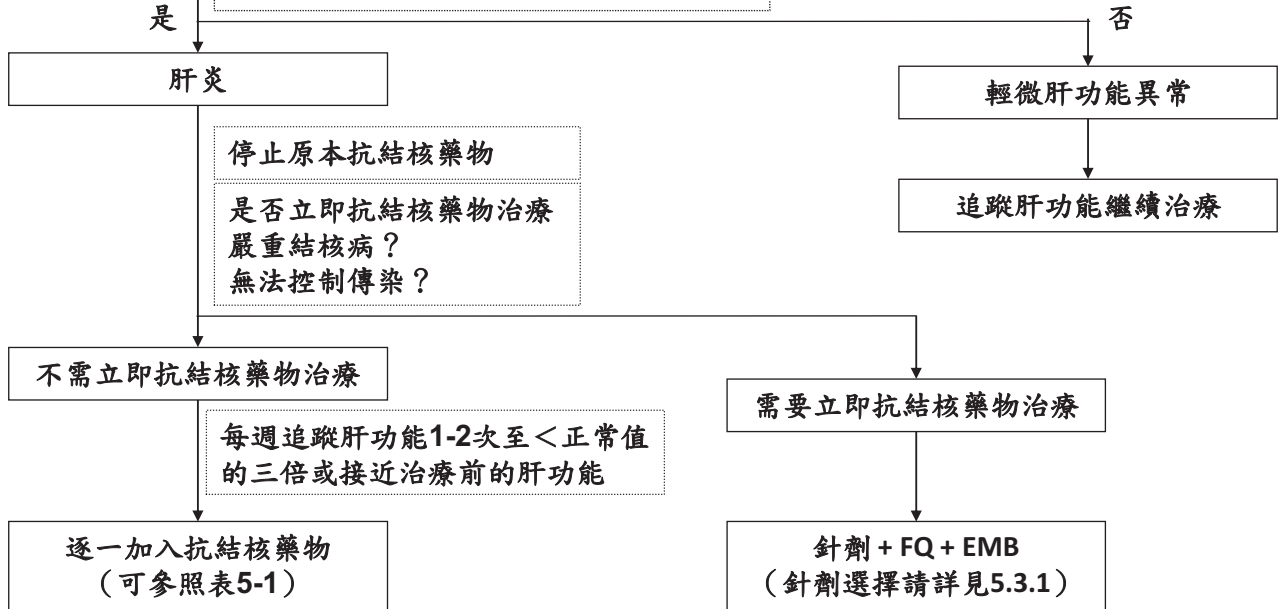
可能造成肝炎的藥物：**INH, RMP, PZA, FQ**

## 肝功能異常

## 肝炎的定義：

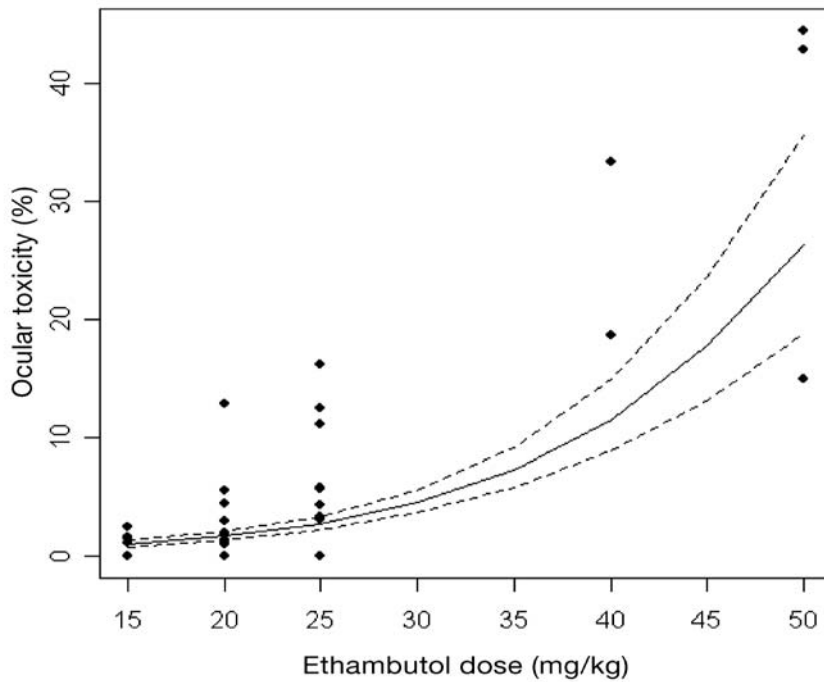
1. 若治療前肝功能在正常值的兩倍以下者：
  - 1) 無症狀，肝功能 > 正常值的五倍
  - 2) 有症狀，肝功能 > 正常值的三倍
  - 3) 總膽紅素 > 3 mg/dL
2. 若治療前肝功能高於正常值的兩倍：肝功能超過治療前兩倍

是否有肝炎（檢測病毒量、抗病毒治療）



## 治療發生肝炎後重新給藥的流程

Date	Drug	Dose	LFT
0	-	-	+
1	INH	100 mg	
2	INH	200 mg	
3 ~ 5	INH	Full dose	+
6	+ RMP	150 mg	
7	+ RMP	300 mg	
8 ~ 10	+ RMP	Full dose	+
11	+ PZA	250 mg	
12	+ PZA	500 mg	
13	+ PZA	Full dose	+



15 mg/kg → 1.1%

20 mg/kg → 1.9%

**Figure 1** Ocular toxicity (%) and EMB dose (mg/kg).  $Y = \exp(-6.0599 + 0.1006 \cdot \text{dose}) / (1 + \exp[-6.0599 + 0.1006 \cdot \text{dose}])$ . Broken lines = 95%CI limits. Data used in Figure 1 are derived from papers listed in Table 1. EMB = ethambutol; CI = confidence interval.

Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1318.

## 64歲女性，病理診斷肺結核，無系統疾病

- 2015/03/30 start HREZ
- 2015/04/13 燈光刺眼、白天偶感視力模糊 → VA 0.7，診斷cataract
- 2015/06/01 DC PZA
- 2015/06/15 一週視力模糊、看東西彎曲、較用力才看得清楚
  - 外院眼科診所就醫，無明顯異狀；臺大個管師告知停EMB
- 2015/06/17 愈來愈模糊、白天畏光、夜間無法過馬路，VA 0.2
- 2015/06/18 stop all anti-TB drugs
- 2015/06/26 optic nerve atrophy, VA 0.05
- 2015/07/22 VA 0.01~0.02

**OPA1**

mitochondrial dynamin like GTPase

# 各種病人族群視力損傷的發生率

	所有損傷			永久損傷		
	總人數	個案	發生率 (/1000)	總人數	個案	發生率 (/1000)
所有使用者	5042	102	22.5 (10.2~34.9)	5042	37	<b>4.3 (0~9.0)</b>
劑量 (mg/kg/day)						
7~17.5	1506	34	18.4 (4.8~32.0)	1558	13	<b>3.8 (0~9.7)</b>
17.6~22.5	3236	45	15.4 (4.7~26.1)	3236	22	4.2 (0~10.1)
22.6~27.5	189	12	50.6 (0-110)	159	0	0
45	59	11	181.2 (0-464)	59	2	27.7 (0~124)
平均年齡						
18~35	1841	19	15.2 (0.9~30)	1841	5	2.0 (0~5.7)
36~50	880	9	8.9 (0~20)	880	1	0.1 (0~0.3)
51~65	921	15	18.6 (0~45)	921	9	<b>5.1 (0~18)</b>

Ezer N, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:447.

## 視神經炎的處理

- 停藥後通常可以恢復

- 用藥前謹慎告知

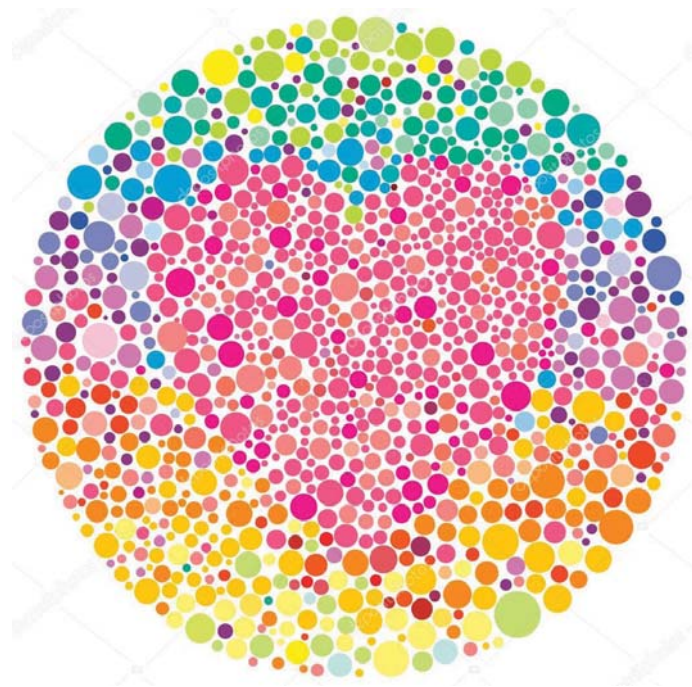
✓可能藥物：EMB、TBN、Linezolid、RFB、INH、Clofazimine

- 規則追蹤視力

- EMB的角色

都治關懷員

能做到的



## 實驗室檢驗

- HBV、HCV、HIV感染者，發生肝炎的機會較高
  - HBsAg、anti-HCV Ab、HIV Ag/Ab
- 治療一開始、治療後2週、4週、8週
  - CBC/DC、AST、ALT、bilirubin、uric acid、BUN、creatinine
- 若血液及生化指數異常，返診的頻率及血液檢查應更頻繁
- 結核病與糖尿病的雙向篩查：HbA1c、AC sugar
- 痰 & CXR：一開始3套、兩個月和完治前各2套、處方改變時

# 結核病診治指引第六版

無法使用的藥物	同類替代藥物	無藥敏結果	藥敏結果已知
H	---	9REZS	9REZ
R	Rfb	2HBEZ / 4HB	2HBEZ / 4HB
	無法使用 Rfb	2HEZS / 16HEZ*	18HEZ*
E	---	2HRZ / 4HR	2HRZ / 4HR
Z	---	9HRE	9HR(E)
HR	Rfb	9BEZS	9BEZ
	無法使用 Rfb	6EZQKT / 12EZQT*	18EZQT(S)*
HE	---	2RZKQT / 7RZQ	9RZQ
RE	Rfb	2HBZ / 4HB	2HBZ / 4HB
	無法使用 Rfb	4HZQKT / 8HZQ*	12HZQ(S)**
EZ	---	2HRQKT / 7HRQ	9HR(S)
HZ	---	2REQKT / 7REQ	9REQ(S)
RZ	Rfb	9HBE	9HBE
	無法使用 Rfb	6HEQKT / 12HEQ*†	18HEQ(S)*†
HEZ	---	2RQKT / 7RQT	9RQT(S)

## 因不良反應無法使用標準處方

- 除INH-R或INH/RMP-R，其餘情況下的建議多為**專家意見**
- 取得**DST**；未知時，除避開不良反應藥物外，須注意**是否有抗藥**
- DST的結果代表的是**之前**結核菌株的藥敏
- 處方調整當下、之後，應追蹤**評估**
- 逐步**上藥**的過程應儘量**縮短**
- 若盡力取得檢體且所有**培養均陰**，通常意味**菌量較小**
- 菌量大時（**開洞、痰塗強陽**），可考慮於過程中輔以**SM/KM**
- 有**不良反應**且**治療反應不佳**，最好加上**2-3種**藥物（FQ+KM+TBN）
- 無法使用RMP時，應先嘗試以**rifabutin**取代RMP
- 因不良反應無法使用rifamycin類藥物時，傾向**比照MDR-TB**處理

# 無法使用標準處方中的替代方案

- 延長治療時間
  - No RMP : 18M or short-course MDRTB regimen
  - No PZA : 9M
  - No INH or EMB : 6-9M
- 取代藥物
  - FLQ : LFX or MFX
  - Injection : SM (無二線藥物或確認有效) , 否則KM
  - Others : prothionamide 、 cycloserine

## 抗藥性結核病：解鈴還須繫鈴人

- 48歲，男，痰塗片陽性，培養確診
- 開始使用HREZ
- 服藥一週後腸胃不適、AST/ALT 98/87，停PZA
- 服藥三週後視力模糊，停EMB
- 一個月後得知治療前菌株藥敏：INH抗藥
- 因副作用，持續使用INH + RMP

服藥後約10週持續痰塗片陽，胸部X光惡化

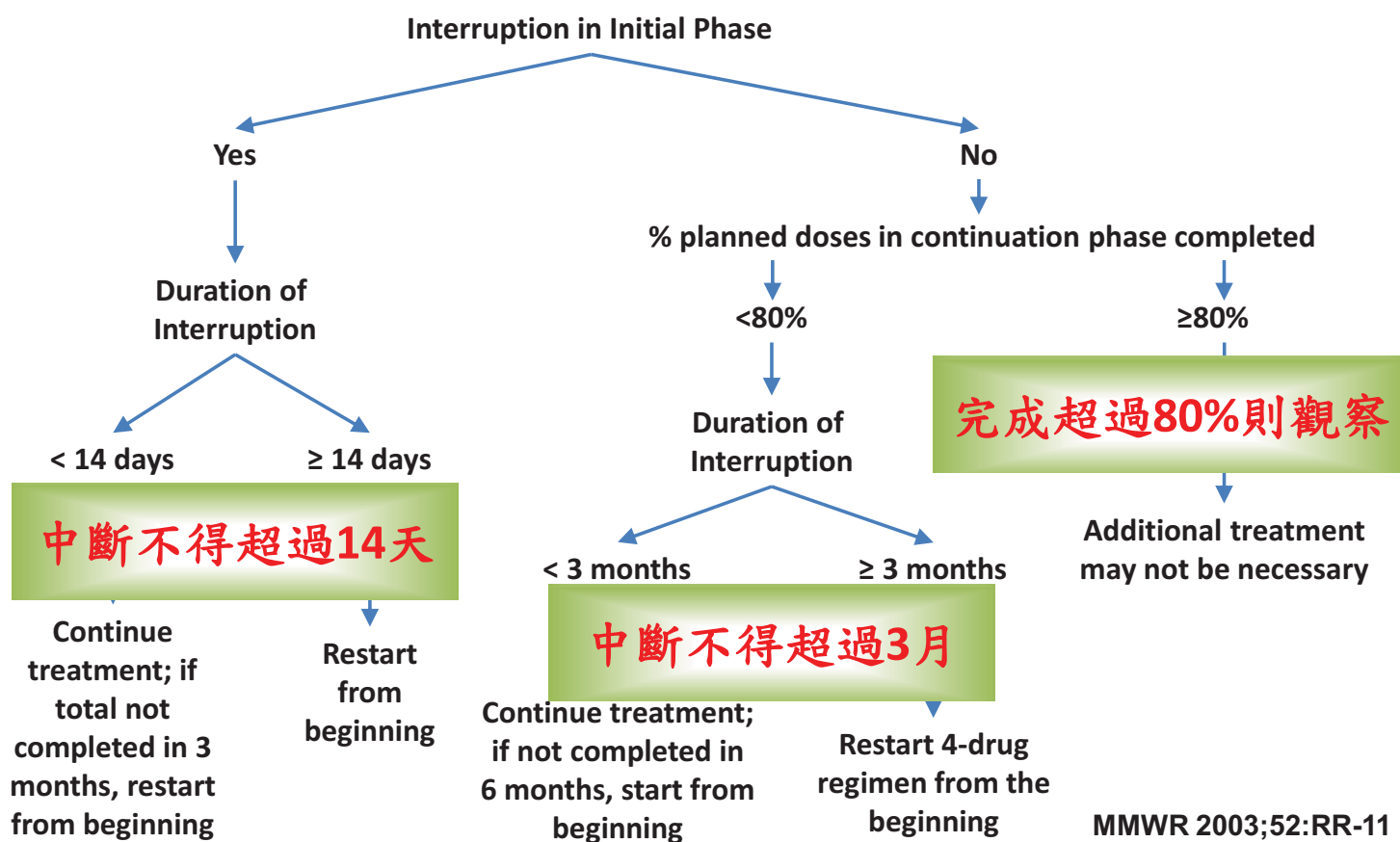
→ GenoType MTBDRplus : INH、RMP抗藥



# 現實情況下如何製造MDRTB

- 沒有發現過去治療過
- 使用HRE，恰巧遇到單一藥物抗藥菌株
- 副作用調藥
- 持續痰陽或X光未改善下加入一種新藥
- 根據兩三個月前的藥敏調整藥物

## 治療中斷後的療程



# 結核病新病人的治療

- 過去史、接觸史：possibility of resistance
- 藥理作用：early bactericidal, sterilizing activity
- 藥物種類：3 effective drugs in intensive phase
- 藥物劑量： $C_{max}/MIC$ , penetration
- 非標準處方：DST, alternative drug, duration
- 都治：reduce relapse, acquired resistance
- 中斷後治療：resume? restart? necessary?
- 共病的處理：bi-directional screen, management