

結核病新病人的治療

國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院
李孟叡醫師

1

新版結核病診治指引

結核病診治指引(第六版)



編者/作者：衛生福利部疾病管制署

出版機關：衛生福利部疾病管制署

出刊日期：2017年10月

版本：第六版

定價：200元

ISBN：978-986-05-3931-8

GPN：1010601812

第七版

COMING SOON

2

本次包含的範圍

- 第四章 結核病的治療
- 第五章 治療期間之監測與不良反應之處理與處方調整
- 第六章 結核病的藥物及藥物交互作用

3

結核治療的關鍵步驟

- 診斷
- 起始處方
- 副作用與症狀的監測與處理
- 治療不理想的作法
- 特殊族群的評估
- 何時可以結束治療(完治)

4

前言

臨床實務的牽連很多，不能每種情況都找到實證的處方，部分建議只能算是專家的意見。，因此本章建議的處方及治療時程，應該解讀為**一般情況下的較佳選擇**，而不是絕對不可改變的唯一選擇。

5

起手式-評估抗藥性風險

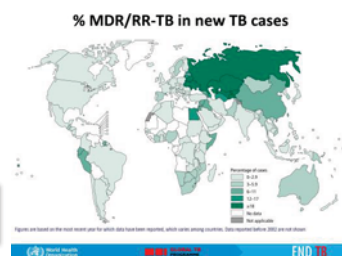
- 新病人 (New patients)：不曾接受抗結核藥治療、或曾接受少於四週抗結核藥治療之病人。
(第二章 2.3)

臺灣結核抗藥性的現狀

藥物	新病人	再次治療
Isoniazid	8%	17%
Rifampin	1%	8%

抗藥性細菌的重要決定因子

- 病人抗藥結核病的接觸史
- 過去是否接受過結核病治療
- 是否來自抗藥高發生地區



將痰檢體送到疾病管制署進行RMP抗藥基因的快速分子檢測

治療處方與療程

啟始期
Initial Phase

持續期
Continuation
Phase

時間	兩個月(60天)	四個月(120天)
藥物	INH + RMP + PZA + EMB	INH + RMP + EMB

三種藥有效

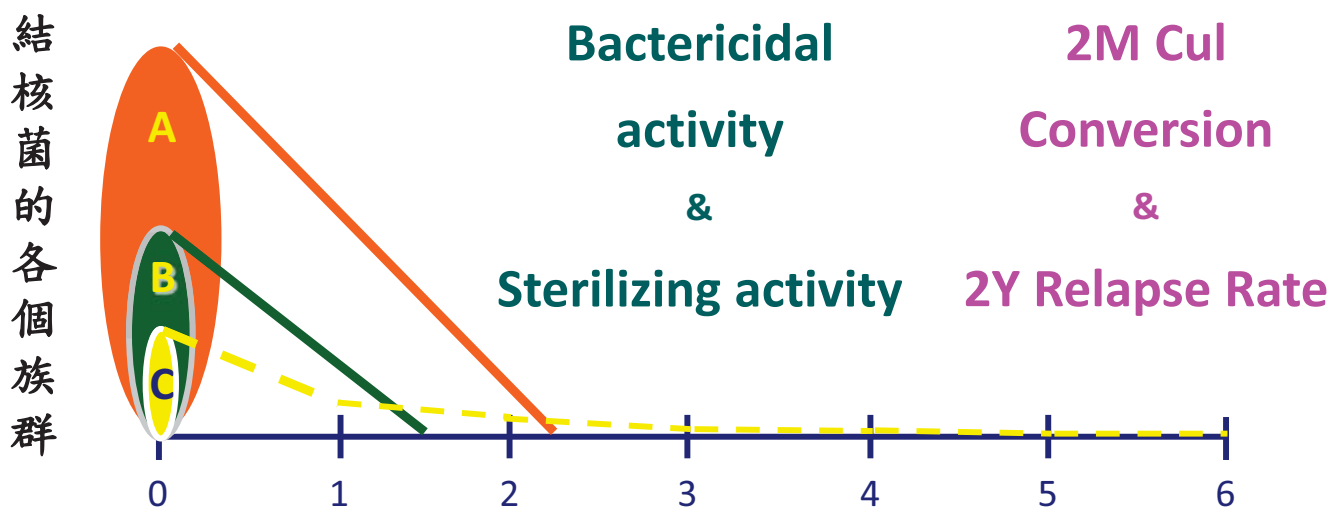
兩種藥有效

	啟始期 Initial Phase	持續期 Continuation Phase	持續期延長三個月
時間	兩個月(60天)	四個月(120天)	<i>Who??</i>
藥物	INH + RMP + PZA + EMB	INH + RMP + EMB	

- 對於胸部X光有廣泛的結核侵犯或是開洞病灶
- 第二個月痰培養仍為陽性
- 啟始期沒有全程使用PZA的病人

9

抗結核藥物治療



A 族群：快速生長（乾酪性壞死區域） INH > SM > RMP > EMB

B 族群：慢速生長（酸性環境） PZA > RMP > INH

C 族群：偶爾生長 RMP > INH

10

Isoniazid 肝炎

- 約10-20%的病人血中轉胺酶(transaminase)值會暫時輕微升高
- 多發生於用藥後十週內，但也可能在治療中任何期間出現，通常不需停藥即會恢復正常。
- 嚴重肝炎發生率約0.1-0.15%，多出現在投藥後三個月內。
- 發生率和年齡有關：35歲以下約為0.3%、35-49歲1.2%、50-64歲2.3%，通常停藥後即可恢復正常。

11

Isoniazid 周邊神經炎

- 最常見的症狀為對稱性肢端麻木或刺痛感，發生率與劑量有關，在每日5 mg/kg的劑量時並不常見。
- 因INH會與pyridoxal phosphate競爭apoptryptophanase，高劑量使用可能引起pyridoxine缺乏，故可以同時投予pyridoxine (vitamin B6)，但一般不建議常規使用pyridoxine。

12

Isoniazid-何時考慮要用 pyridoxine (vitamin B6)

- 糖尿病
- 腎功能不全
- 營養不良
- 慢性肝病
- 酗酒
- 感染HIV
- 末梢神經炎
- 懷孕
- 哺乳
- 使用 cycloserine / 高劑量 isoniazid (16-20 mg/kg/day) 治療。

13

Rifampicin

- 早期殺菌力 (early bactericidal activity) 次於INH，但有極好的滅菌力 (sterilizing activity)。
- 短程治療中最重要藥物。
- RMP及其代謝產物呈橘紅色，服用RMP時排尿、眼淚、咳痰均會變成橘紅色，需先告知病人。
- 食慾不振、噁心、嘔吐、胃痛、下痢、皮疹、**肝炎**。

14

Rifampicin

- 類似感冒的症狀。
- 溶血性貧血，血小板減少。
- 急性腎衰竭。

15

Pyrazinamide

- **肝毒性**：發生率約為2-20%，使用劑量小於25 mg/kg，發生率低於5%。
- 高尿酸血症：PZA會干擾尿酸代謝而導致高尿酸血症，一般人血清尿酸濃度小於13 mg/dL時，無症狀時通常不需要藥物治療，也不需停止PZA使用。
- 與Allopurinol併用會增加血中pyrazinoic acid濃度，故PZA造成尿酸增加**不可使用Allopurinol**來治療。

16

Ethambutol

- **眼球後視神經炎(Retrobulbar neuritis)**：EMB最常見的副作用，腎衰竭的病人較易發生。與劑量有關，每日劑量小於15 mg/kg 時，其發生率小於1%，屬於「常見可預期」的藥物不良反應
- 一旦發現視力減退，若立即停藥，可恢復視力，但若未及時停藥，則可能發生不可逆反應。

17

視神經炎

- 視力降低、紅綠色盲（dyschromatopsia）、中央盲點（central scotoma）
- 通常兩眼一起發生
- 臺灣:年齡層高，共病多(DM, CKD)，**風險高**
- INH、Rifabutin、ethionamide、以及clofazimine、linezolid也都有可能

18

使用 Rifabutin 的時機

- Rifabutin 的弱勢點: leukopenia (2%) , cross-resistance with RMP (87%)
- 只在下列四種情形下考慮使用:
 1. 使用蛋白酶抑制劑、非核苷反錄酶抑制劑的 HIV 陽性病人
 2. 若病人使用口服抗凝血劑 (warfarin 或 NOAC)
 3. 病人發生 RMP 的副作用，且測試後確認 rifabutin 可以避免這個副作用。
 4. 細菌對 RMP 抗藥，且 DST 證實 rifabutin 對它有效。

19

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

20

一天吃一次

- 指示病人**一天吃1次藥**。為配合病人作息、方便 **DOT**、避免某些副作用，可以選擇在一天的任何時間吃藥，不必強調空腹，但時間最好能固定。
- 絕對不可以建議病人把同一種藥打散在一天的不同時間吃。

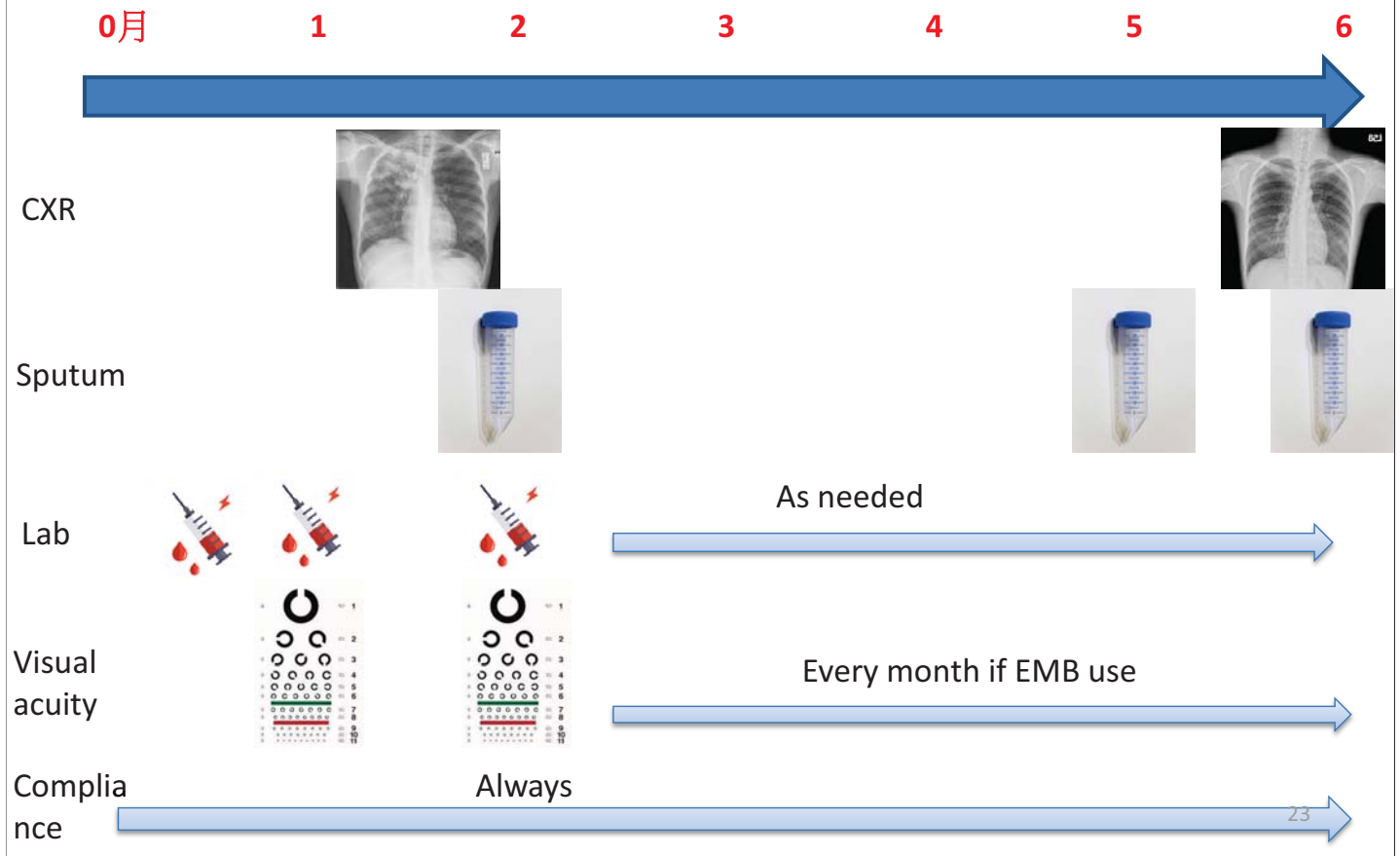
21

複方藥的角色

- **推薦固定成分複方藥** (減少每日服藥的總顆數，也減少服藥錯誤的風險)
- INH + RMP + PZA 可用 Rifater 取代
- INH + RMP 可用 Rifinah、RINA 或 Macox Plus 300 取代
- INH + RMP + PZA + EMB 可用 AkuriT-4 或 Trac 4 取代
- INH + RMP + EMB 可用 AkuriT-3 或 Trac 3 取代。

22

治療中間的追蹤



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



副作用有兩種

密切觀察、或者是症
狀治療即可，不必
停藥

須停藥

25

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
- 其他任何導致病人無法規則服藥的副作用、或不適反應

26

須立即停藥但仍使用其他藥物治療

- 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。
- 病人具有**高傳染力且無法適當隔離**。

27

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**

28

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	+

29

治療發生皮疹反應後重新給藥的流程

Date	Drug	Dose
0	-	-
1	INH	100 mg
2	INH	200 mg
3	INH	Full dose
4	+ RMP	150 mg
5	+ RMP	300 mg
6	+ RMP	Full dose
7	+EMB	200 mg/day
8	+EMB	400 mg/day
9	+EMB	full dose
10	+ PZA	250 mg
11	+ PZA	500 mg
12	+ PZA	Full dose

腸胃不適也是類似的順序與概念 INH→RMP → EMB → PZA

30

腎功能的惡化

可能的原因

- 高尿酸造成crystal uropathy
- RMP導致interstitial nephritis
- 其他身體狀況改變導致急性腎損傷

停藥，找原因，必要時照會腎臟科醫師

未必一定是TB藥物造成！

結核病診治指引

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)

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

咳血

- 評估病人咳血的量是很困難的

建議病人若有下列情形，即刻到急診進一步處理：

- 累積咳血的量在24小時內大於100 mL
- 咳血引起呼吸道阻塞或是呼吸困難
- 咳血併發血行動力學不穩定時

評估治療反應

- 治療失敗的定義(詳見第二章): 治療第四個月時痰液培養仍然陽性，或是治療中痰液培養轉陰，前痰培養陰性，但在治療二個月後再度培養變為陽性。
- 第二個月痰液染色依然陽性就要注意了。



第二個月痰液染色依然為陽性

- 確定服藥順從性
- 病人的症狀改善，痰液塗片的價數逐漸減低，或是痰液培養由送檢到回報陽性的時間隨著治療而延長，那可能是 **Nonviable bacteria (NVB)**
- 維持當下的處方，延長PZA的治療時程
- 送驗病人的痰到疾病管制署，進行INH和RMP的基因檢測，了解是否有抗藥菌株的產生

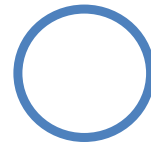
若真的治療反應不佳



只加入一種新藥物企
圖補強目前的處方



應將病人的痰檢體送驗RMP的抗藥基因，
在最短的時間內排除rifampicin抗藥的可
能性，如果要加入新的藥物來補強處方，
通常需同時加入3種預期有感受性且過去
未使用過的藥物，在更動處方前，建議
提出病例審查與專家討論。



37

藥物感受性試驗報告

- 報告≠臨床表現時.....INH/RMP: more reliable; EMB/SM: less reliable
- 報告反應的往往是兩個月前的狀況

38

懷孕，哺乳

- 孕婦可以吃PZA。服用INH時，應同時開給她pyridoxine。
- 孕婦在治療結核病的過程中，如果已經確定診斷，可考慮不照胸部X光，改用查痰的結果和症狀的變化來掌握治療的進展。如照胸部X光，必須防護腹部。
- 吃著一線藥的婦女可以哺乳；母乳中藥的濃度低，不會影響小孩的健康，也不具治療的效果。

39

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

40

何時停藥 (完治)

- 藥物的**組合**、**劑量**應符合指引的要求，病人規則服藥，治療的時間滿足建議的**時程**，否則應經疾病管制署推薦的專家認可。

41

何時停藥 (完治)

- 開始治療時**痰塗片陽性**的病人，在治療過程中至少1次**痰塗片陰性**且最後1個月**痰塗片陰性**。**塗片無法陰轉**的病人必須證明是非結核分枝桿菌或死菌。
- 開始治療時**痰培養陽性**的病人，在治療過程中至少1次**痰培養陰性**。**培養無法陰轉**的病人必須鑑定是非結核分枝桿菌。
- 治療全程**痰塗片培養都陰性**的病人，在治療過程中胸部**X光進步或穩定**。

42

Rationale

Rifapentine±
Moxifloxacin

Mixed

High Dose
Rifampin

Bedaquiline

Clofazimine

Table 1. Ongoing clinical trials evaluating shortened regimens for drug-susceptible tuberculosis.

ClinicalTrials.gov Identifier (study name)	Phase	Study population	Study groups	Status	Results expected in (year)
NCT02410772 (TBTC 31/A5349)	3	2,500 adults and children (≥ 12 years), HIV+ and HIV-	2 months of isoniazid, rifapentine, ethambutol, and pyrazinamide, followed by 2 months of isoniazid and rifapentine, or 2 months of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin, and pyrazinamide, followed by 2 months of isoniazid, rifapentine, and moxifloxacin vs. standard 6-month therapy	Active, not recruiting	2020
NCT03474198 (TRUNCATE-TB)	2/3	900 adults, HIV+ and HIV-	Standard 6-month therapy vs. Regimen B: rifampin (35 mg/kg), isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, and linezolid; or Regimen C: rifampin (35 mg/kg), isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, and clofazimine; or Regimen D: rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, linezolid, and levofloxacin; or Regimen E: isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, linezolid, and bedaquiline	Recruiting	2022
NCT02581527 (RIFASHORT)	3	654 adults, HIV-	2 months of ethambutol, isoniazid, rifampin (1,200 mg or 1,800 mg), and pyrazinamide daily, followed by 2 months of isoniazid and rifampin (1,200 mg or 1,800 mg) daily vs. standard 6-month therapy	Recruiting	2021
NCT03338621	2c/3	450 adults, HIV+ and HIV-	BPamZ regimen: bedaquiline 200 mg daily for 8 weeks then 100 mg daily for 9 weeks, together with pretomanid 200 mg + moxifloxacin 400 mg + pyrazinamide 1,500 mg daily for 17 weeks (total treatment duration: 4 months) vs. standard 6-month therapy	Recruiting	2022
NCT03561753	2b	300 adults, HIV-	PRS regimen: 4 months of daily clofazimine, ethambutol, prothionamide, and high dose pyrazinamide vs. standard 6-month therapy	Enrolling by invitation	2021

Shorter Regimen?

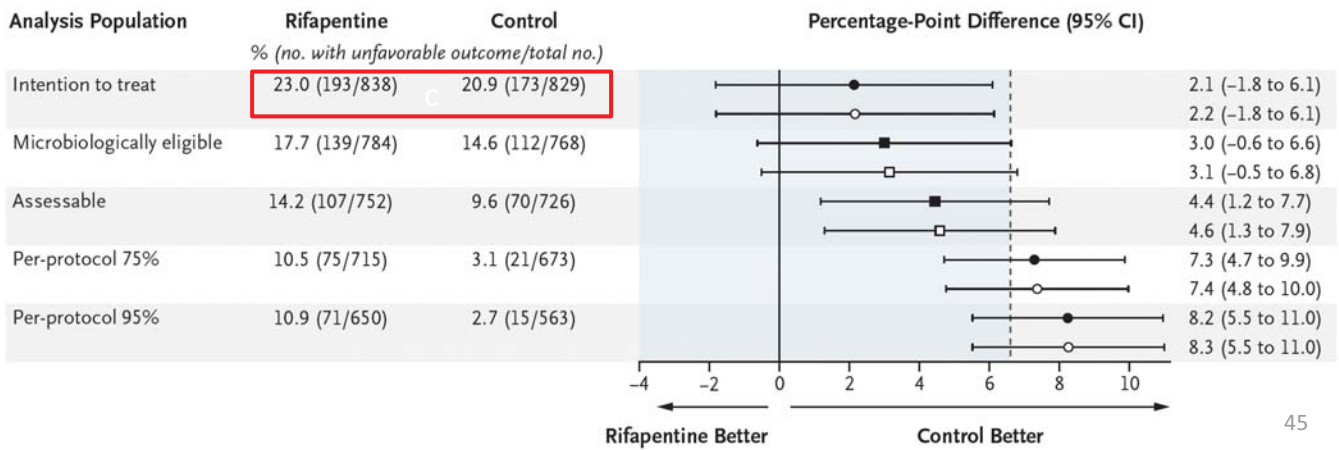
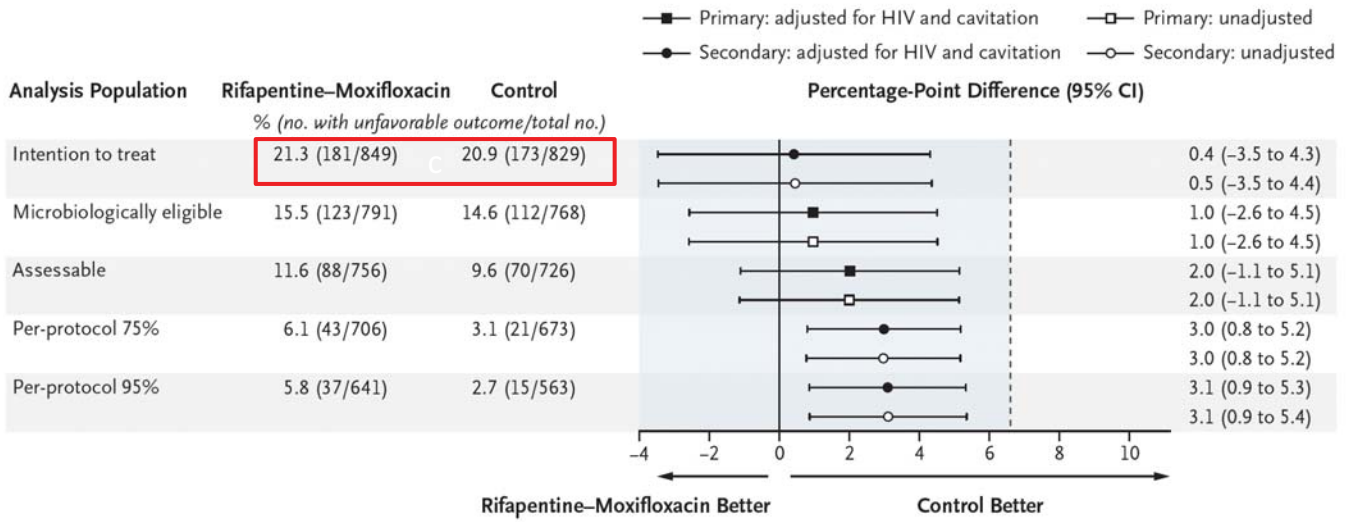
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

Multination, open-label, phase 3, randomized controlled trial
 Control: HERZ (6 months)
 4-month regimen: Rifampicin-> Rifapentine±Moxifloxacin
 829 control, 838 rifapentine, 849 rifapentine+moxifloxacin

A



案例分享

個案

- 個案年齡：22y，男性
- 國籍：外籍移工
- 通報日期：2021/01/05
- 通報依據：影像異常

- 接觸史：無
- 病史：無
- 抽菸：無
- 喝酒：無

47

病程經過

2019/05 入境台灣

2020/12 因體檢胸部X光異常故轉入本院胸腔內科門診追蹤，因影像學高度懷疑肺結核，故進一步檢查，予以驗痰、胸部電腦斷層檢查及支氣管鏡檢查

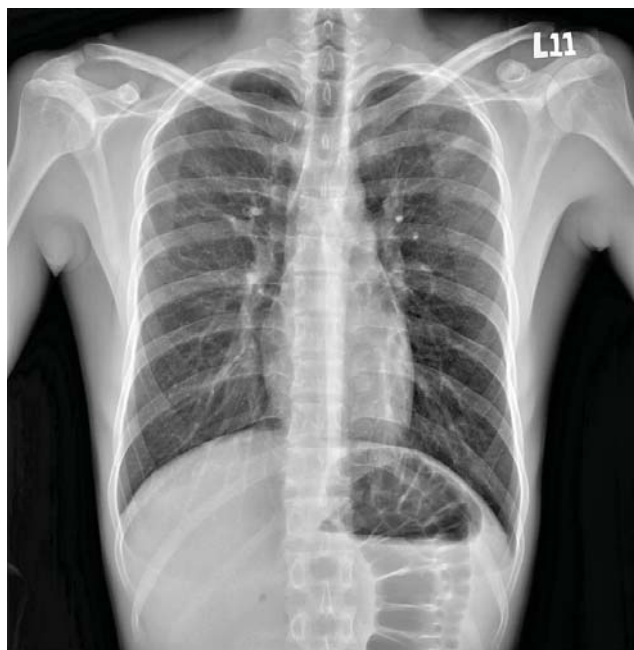
2021/01 因CT guided biopsy TB-PCR(+)，
CT-guided biopsy: necrotizing granulomatous inflammation
於2021/01/05 TB通報並開始治療

2021/01 治療後肝功能異常，但仍持續治療並密切追蹤肝指數及腹部超音波

48

2020/12/02

2020/12/28



用藥情形

用藥情形																	
日期	年	2020					2021										
	月/日						1/6	1/13	1/20	1/27	2/2	2/9	2/24	3/10	4/7	5/5	6/2
天數							7	7	7	7	7	14	14	28	28	28	28
體重							52		51.6			52.6					
RFN(300)												2	2	2	2	2	2
EMB(400)							2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PZA(500)							3	3	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
INH(100)							3	3	2.5	2.5	2.5						
RMP(300)							2	2	2	2	2						
AkuriT-3																	
檢驗日期							1/16	1/13	1/20	1/27	2/2	2/9	2/24	3/10	4/7	5/5	6/2
WBC							7.89	6.31	7.44	6.34	5.86	6.43	6.51	5.63	9.01	7.32	4.69
Hb							15.5	16.6	17.1	15.9	16.2	17.3	16.8	17	17	17.5	17.4
Plt							261	263	271	212	195	209	233	228	225	241	233
GOT							14	44	77	78	52	42	41	38	58	30	19
GPT							6	33	125	177	100	107	124	48	108	41	19
T-bil							0.37								0.36	0.32	0.52
Bun							17										
Cr							0.8								0.93	1.03	1.02
UA							5.6								5.7		
HBsAg/Anti-HCV							(-)										
HBA1C																	
驗痰日期		12/9	12/10	12/24	12/28	1/9				2/4			3/9				
檢體		支氣管鏡	痰	支氣管鏡	biopsy	痰				痰			痰				
驗痰	塗片	-	-	-	-	-				-			-				
	培養	-	-	-	-	-				-			-				
	鑑定																
TB-PCR																	

藥物性肝炎，病毒性肝炎，酒精性肝炎，其他(肝硬化，肝癌，心衰竭，其他肝毒性的藥物)

Take Home Message

- 新病人的治療，評估抗藥性的風險是第一步和關鍵
- 建議處方尚未有大幅的變動，熟悉副作用和妥善處理能增加順從性和順利完治。
- 評估治療反應很重要，但是解讀和調整處方要格外小心。
- 縮短六個月的療程是未來研究的方向。

51

Thanks for Your Attention!

52