

# 案例分享—RMP(Rifampin，立復黴素)的續發性抗藥

衛福部桃園醫院 林倬睿醫師

台南胸腔病院 簡順添醫師、台北仁濟院 索任醫師\*\*通訊作者

## 案一

病人為 68 歲男性，有高血壓和糖尿病史。且有色盲。2018/04/03 就診某醫學中心。2018/04/03 胸部 X 光顯示右上肺有結節狀陰影及左下肺浸潤。住院後，4/3、4、5 連續三天痰塗片耐酸菌強陽性(2+~4+)。診斷為肺結核新案。4/4 開始抗結核治療。(表 1-1)



圖 1-1。2018/04/03 胸部 X 光



圖 1-2。2018/05/16 胸部 X 光

表 1、2018 4 月至 7 月治療記錄

日期	2018 0404	0417	0424	0516	0613	0716
天數	13 (住院)	8	22	28	28	28
Akurit-4	4#	4#	4#			Mfx+KM
RINA				2#	2#	
PZA				1.0 g	1.0(7/4 起改 1.5)	1.5
RMP						0.6
體重 Kg	59.9	58.8	58	58.4	59.8	
X 光	2018 0403			0516		0730
抹片	4+			3+	3+(6/9)	3+(7/18)
培養	MTBC			MTBC	MTBC	MTBC
DST	R:H;S S:E;R; Oflox			R:H;S S:E;R	R:H;S S:E;R	R:H;R;S S:E

Akurit-4 每粒含 INH 75mg. RMP 150mg. PZA 400mg. EMB 750mg。故 4/4 至 5/16 的治療劑量為每日 INH 300mg, RMP 600mg, PZA 1.6g, EMB 1100mg。治療 1 個月後，痰塗片仍 3+，5/16 胸部 X 光有些改善(圖 1-2)。

因視力模糊，且病人已有色盲，5/16 停用 EMB。改用 RINA(每粒含 INH150mg, RMP300mg)2# + PZA 1g。6/9 痰塗片仍 3+，6/13 回診，繼續 RINA+PZA。

4/4 培養陽性菌株的藥敏結果，在 6/12 報告出來為 INH 和 SM 抗藥！

6/15 申請免費藥 Moxifloxacin(Mfx)，委員建議 1.合併使用 KM(Kanamycin)。2.最近一次塗陽痰檢體作 RMP 和 FQN(Fluoroquinolone)和 KM 的快速分子藥敏檢測。

6/9 的痰檢體已棄，院方送的是 5/18 的培養陽性菌株，結果分子快篩顯示 RMP、FQN 和 KM 為敏感。

7/4 PZA 劑量加到 1.5g，一直到 7/16 才加上 KM 和 Mfx，此時痰塗片仍是 3+；而 6/9 的培養陽性菌株傳統藥敏結果出來仍是 INH 抗藥 RMP 敏感。結果 KM 才用了不到 2 週，就因 Creatinine 上升至 2.2 而暫停藥。7/30 再次住院。痰塗片 4+：GenXpert 已出現 RMP 抗藥。胸部 X 光(圖 1-3)，右上肺病灶沒太大改變，左下肺病灶似緩緩退步中。



圖 1-3。2018/07/30 胸部 X 光

7/18 的痰液於 8/3 報告 MGIT 陽性，該陽性菌株的 GenoType MTBplus 結果為 INH 和 RMP 抗藥，後來的傳統藥敏報告 INH 和 RMP 抗藥。7/18 的 RMP 抗藥菌株和 5/18 的 RMP 敏感菌株經基因比對為同一株。確定為治療期間產生續發性 RMP 抗藥而宣告治療失敗。

此案的續發性 RMP 抗藥是否有機會可以阻止其發生呢？難道說 MDRTB 是這個病人無法逃避的命運？

4/3 痰檢體的培養陽性菌株的藥敏結果，直到 6/12 才報告出來，似乎慢了一點？塗片

3+的檢體，預期 MGIT 應可在 1-2 週內培養出來，加上 1 週鑑定，3 週藥敏檢查，估計 6 週後(約 5 月中旬)應可看到藥敏結果報告。

5/16 因視力問題停用 EMB, 後續治療中，PZA 只用了 1g，相對於前一個月的 1.6g (Akurit-4 4#)，一口氣少了 0.6g。體重接近 60kg，16 mg/kg 的劑量是否不足？

6/12 發現 H 抗，且痰仍塗片 3+時，加上 FQN+KM 是否足以阻止 RMP 的續發抗藥？

加用 FQN+KM 之前要先能確定 RMP 是不是還有效，和 FQN、KM 是否有抗藥。分子藥敏快篩能快速解答這問題。但院方送的分子藥敏快篩檢體選的是 5/18 的培養陽性菌株檢體，即在剛停用 EMB，改用 RINA+不足劑量的 PZA 時的檢體，無法得知 RINA (INH 抗藥，形同只用 RMP)+不足劑量的 PZA 用了一個月的 6/12 是不是仍然 RMP 敏感。

沒有 6/12 前後的適當檢體時，應請病人回來再採一套痰液檢體來作分子藥敏快篩，若病人不便回診，也可請公衛端都治關懷員等在進行都治時到府取痰，這樣，方能及時反映加用 FQN+KM 之前是否已發生 RMP 抗藥。

6/9 培養陽性菌株的傳統藥敏後來報告仍顯示 RMP 敏感，在 6/15 通過申請後及時用上 FQN+KM，或有機會阻止 RMP 的續發抗藥？

傳統藥敏檢驗採用比例法(Proportional method)，培養 3 週後，含藥培養基上的菌落數，少於不含藥培養基菌落數的 1%，即該藥能抑止 99%以上的細菌生長，就會判定為該藥敏感。若檢體中 RMP 抗藥細菌族群還不足 1%，則傳統藥敏可能判為 RMP 敏感。此時 GenXpert 等分子快篩對 RMP 抗藥的偵測可能比較敏感？

此案在 7/16 才加上 Mfx+KM，此時 RMP+PZA 已用了 2 個月，如前所述，在加藥前理應再次作新近痰檢體的分子藥敏快篩以確定 RMP 在加 Mfx+KM 前是不是還有效。加藥前也應再照個胸部 X 光，若已顯示惡化且痰塗片仍強陽，就須高度擔心已發生續發性抗藥。

所幸 7/18 塗片 4+痰檢體如預期在 8/3(約 2 週)即培養出陽性菌株，而 7/30 塗片陽性的痰檢體已先一步經由 GenXpert 得知 RMP 抗藥。治療期間發生續發性 RMP 抗藥而治療失敗，已是不可挽回的命運。

萬幸 FQN+KM 用不到 2 週就診斷出 MDRTB，在 8/6 開始 MDRTB 治療時，FQN、KM 都還沒有抗藥。這病人現仍在 MDRTB 團隊治療中，痰已陰轉。

台灣診治指引中建議初治病人採用 INH+RMP+PZA+EMB 治療。希望 INH 抗藥而 RMP 敏感的病人，在治療之初還有 RMP+PZA+EMB 有效治療，可以減緩或減少 RMP 抗藥性的發生。且看下一案。

## 案二

64 歲男性，有糖尿病史。



圖 2-1。2019/08/06 胸部 X 光：

2019/8/6 胸部 X 光(圖 2-1)兩側重度空洞肺結核。8/9 痰塗片耐酸菌強陽性(2+)。診斷為肺結核新案。8/13 開始抗結核治療。(表 2-1)

表 2-1。案二治療記錄

日期	2019 0813	0827	0910	1008	1105
天數	14	14	28	28	28
Akurit-3	3#	3#	3#	3#	3#
PZA	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
體重	50.7	50.7	52.4	51.8	52.8
X 光	8/16			10/8	
抹片	2+(8/9)		2+(9/16)	2+(10/15)	-(11/7)
培養	MTBC		MTBC	MTBC	MTBC
DST	H:低濃度抗 S:E;R;S		H:低濃度抗 S:E;R;S	R:H;S S:E;R	R:H;S S:E;R

Akurit-3 每粒含 INH 75 mg. RMP 150 mg. EMB 275mg。治療劑量為每日 INH 225mg, RMP 450mg, EMB 825mg, PZA 1g。治療 2 個月後，痰塗片仍 2+，10/8 胸部 X 光(圖 2-2) 沒有明顯改善，還有些許惡化？



圖 2-2。2019/10/08 胸部 X 光

8/9 初痰培養陽性菌株藥敏結果為 INH 低濃度抗藥，RMP、EMB、SM 敏感。治療 2 個月後，10/15 的痰培養陽性菌株的藥敏結果在 11/21 報告出來為 RMP 抗藥和 INH 低濃度抗藥、PZA 敏感。這 2 隻菌株基因比對為同一菌株。確定在治療期間發生 RMP 續發性抗藥而宣告治療失敗。

INH 低濃度抗藥，在初次治療 INH+EMB+RMP+PZA，都治下 2 個月後仍發生 RMP 續發抗藥。這確乎十分罕見。

檢視初治用藥中，50+kg 體重用 Akuit-3 3#，每日劑量 INH 4.5mg/kg；RMP 9mg/kg，EMB 15mg/kg，PZA 20mg/kg。INH、RMP 劑量偏低。

病人胸部 X 光空洞很大，病灶範圍很大，菌量很多，糖尿病控制狀況不明，(病人 11/25 轉入 MDRTB 團隊時的 HbA1c=7)。若初治時糖尿病控制得宜，RMP 用到 600mg qd (若用 Akurit-3 須要用 4#)，也許有機會阻止 MDRTB 的發生？否則這類病人似乎註定要變成 MDRTB？

2019 WHO 的抗藥結核治療指引，針對 INH 抗藥 RMP 敏感的病人，建議採 RMP+EMB+PZA+Lfx(Levofloxacin)治療 6 個

月。困難的是何時加 Lfx？知道藥敏結果時，往往已是 HERZ 治療快 2 個月之後，在加用 Lfx 當下是否已有 RMP 續發性抗藥則不得而知，除非能及時取得當下檢體作分子藥敏快篩。

當今台灣新診斷結核病人中，仍有約 8% 的 INH 抗藥，扣掉 1% 的 MDRTB，約有 7% 的新病人是 INH 抗藥而 RMP 敏感。108 年台灣本國籍結核病新案有 8,648 人，則會出現約 600 個 INH 抗藥而 RMP 敏感的新病人。

如果 INH+RMP+PZA+EMB 不足以預防這些病人的 RMP 續發抗藥和治療失敗。在結核新案標準治療的加強期，或可考慮採用 FQN(Lfx 或 Mfx) 取代 EMB 來保護 RMP。即 INH+RMP+PZA+FQN，待確定 INH、RMP 敏感，痰陰轉後再停用 FQN。尤其是空洞很大，病灶範圍很大，菌量很多的初治病人。如此，對 INH 抗藥的新病人，治療起來自可遊刃有餘，萬無一失。

台灣的結核病已進入根除期，在全力 TB 都治和大力推動 LTBI 的治療之際，是否考慮將 2(HRZ+FQN) / 4HR(FQN) 納為新案初治的標準治療方案，似乎值得提出來作為大家討論的議題。

誌謝：感謝 MDRTB 團隊提供病例資料分享。