



不確定接觸史的潛伏性結核感染，該用甚麼處方治療？

◎王振源／臺大醫院胸腔內科醫師

結核病防治策略的改變

2015 年開始，隨著世界衛生組織的「End TB strategy」，全球結核病防治策略由原本針對結核病個案的主動發現、積極治療，逐漸致力於藉由降低結核病的發生來主動控制疫情。其實，這也就是防範於未然的概念。

預防結核病發生的方法，最主要的不外乎是潛伏結核感染 (latent tuberculosis infection) 的治療，以及結核疫苗的接種。雖然最近幾年來在疫苗的發展上，不時傳來令人振奮的消息，但這些新的疫苗距離臨床使用，都還有很長的距離。眼下最可能的做法，就只有針對潛伏結核感染進行預防性治療 (preventive therapy)。

根據各個高危險群發生活動性結核病的風險，美國疾病管制局 (Centers for Disease Control and Prevention) 提出了潛伏結核感染治

療公共衛生政策當中，建議涵蓋之預防性治療標的族群之優先順序。其中名列第一順位的，就是結核病個案的密切接觸者，發病的風險較一般人超過 20 倍以上。也因此，結核病密切接觸者，成了各國潛伏結核感染政策施行的第一優先族群。

不過，根據 Christopher Dye 等學者的估算，治療潛伏結核感染所得到的結核病防治成效，決定於有多少比例的潛伏結核感染者加入預防性治療。因此，許多罹患系統性共病的特殊族群，陸陸續續被匡列在潛伏結核感染治療的公共衛生政策當中。

以臺灣為例，就像是接受生物製劑的自體免疫疾病患者、愛滋病人、透析患者、安養中心的老人家等等。

隨著台灣公衛、醫療體系的逐漸成熟，潛伏結核感染體外免疫檢測試劑的推廣，越來越多的高危險族群被診斷潛伏結核感染，而需要評估是否應

該進行、或如何進行預防性治療。

現行潛伏結核感染治療處方

隨著 2011 年 3HP 處方的問世，由於它無可取代的方便性，3HP 迅速成為五歲以上潛伏結核感染治療優先選擇的處方。

相較於傳統持續 9 個月每天服用 isoniazid 的處方（簡稱 9H），3HP 處方僅僅需要每週一次、總共 12 次的服藥。而且雖然同時並用 isoniazid 和 rifapentine，由於是間歇使用（intermittent use），3HP 的肝毒性也比 9H 更低。加上需要都治（directly observed preventive therapy）的次數大大減少，使得 3HP 在整體成本效益的考量中，大幅領先其他處方。

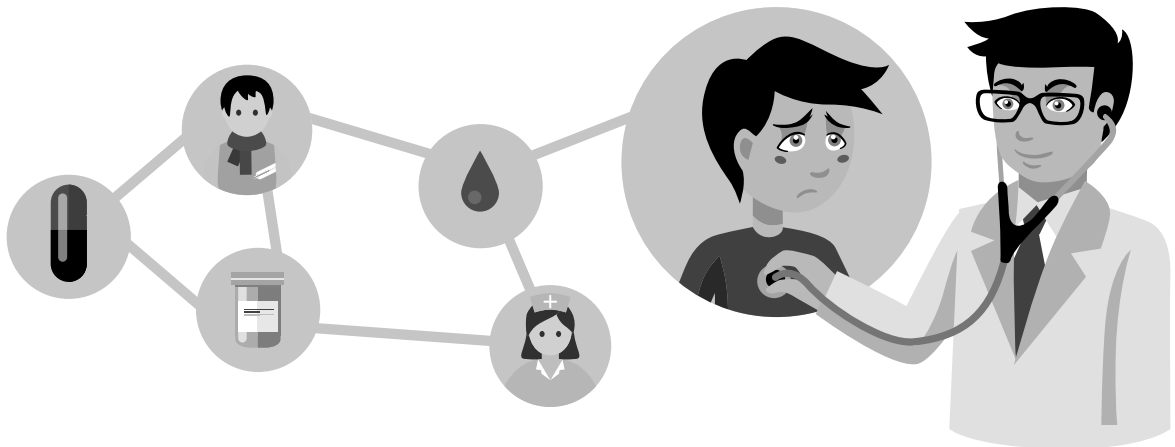
不過，有好就有壞。3HP 處方，有明顯較高比率的全身性藥物反應

（systemic drug reaction）和類流感症狀（flu-like symptoms），而且與其他結核病藥物相同，年紀越大的個案，產生不良反應的危險性就越高。

此外，rifapentine 同樣屬於 rifamycin 類藥物，與許多藥物會有明顯的藥物交互作用（drug interaction）。

以糖尿病這個結核病常見的全 身性共病而言，rifapentine 與幾乎所有藥理機轉的口服降血糖藥物（sulfonylureas、thiazolidinediones、meglitinides、dipeptidyl peptidase IV inhibitor 等等），都有代謝機轉上的相關，因而可能產生彼此間藥物動力學上的交互影響。

有些 rifapentine 的藥物交互作用，甚至可能會有致命的危險，例如抗凝血藥物、抗排斥藥物，





rifapentine 都可以使這些藥物的代謝率提高而降低作用，導致血栓、排斥等嚴重不良後果。這樣的藥物交互作用，使得在這些高危險族群中，3HP 的適用性反而大大不如單純的 isoniazid。

治療潛伏結核感染之前，如何排除活動性結核病

結核病的治療，除了治好疾病本身以外，過程中最重要的考量，就是不能產生獲得性抗藥 (acquired drug resistance)。

也就是說，治療中對於產生抗藥性應該是零容忍。這個問題，在潛伏結核感染的治療中，更顯得重要。

這也是為什麼在進行潛伏結核感染治療之前，一定要先詢問個案是否有活動性結核病相關症狀，並且安排胸部 X 光檢查，以排除活動性結核病。否則，不但無法預防結核病，更容易引發抗藥性。但問題是，這些高危險族群的病人，光是症狀詢問與一張胸部 X 光，就可以排除活動性結核病嗎？

一般人如果發生活動性結核病，九成以上應該會發生在肺部，因此 X 光正常時，會有活動性結核病的機會相對很低。

在一篇 2011 年發表的文獻回顧中，Baronnet L 等學者由 709 篇類風濕性關節炎患者併發結核病的研究中，挑出 16 篇共 249 個活動性結核病人進行分析，結果發現 60% 是肺外結核 (extra-pulmonary tuberculosis)，其中 26% 是散播性結核病 (disseminated tuberculosis)。

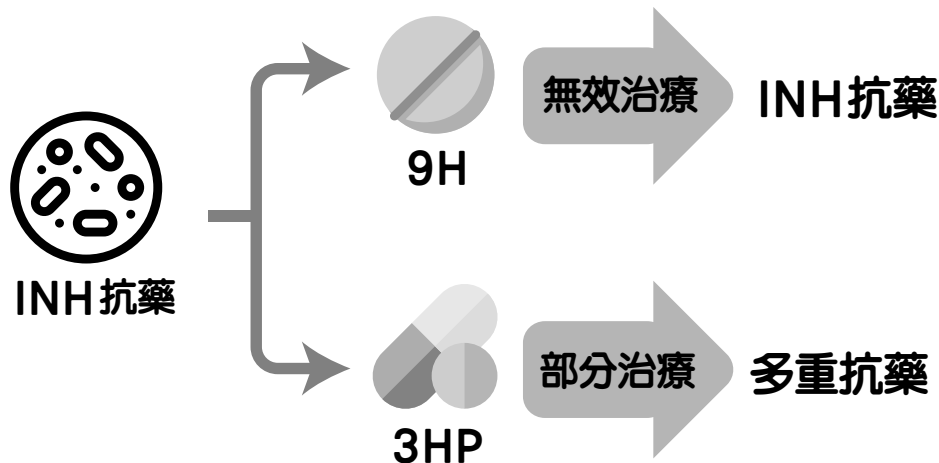
愛滋病、透析這兩個族群，應該也都會面臨到同樣的問題！在台灣，有沒有研究資料告訴我們，這兩個族群的病人，單純以肺外病灶來表現活動性結核病的比例，究竟有多高？

所以，高危險族群以症狀及胸部 X 光檢查來篩檢活動性結核病，安全嗎？

不確定的結核病接觸史，對 3HP 處方是一個致命傷

過去的動物模式 (animal model) 研究告訴我們，3HP 處方的治療效果，相當程度是必須靠有效的 isoniazid。在 Miyazaki E 等人的研究中發現，每週使用 isoniazid 和 rifapentine，可以清除 62.5% 的實驗老鼠之肺臟及脾臟當中的結核菌；但若是只用 rifapentine，則對老鼠肺部的殺菌力僅有 14.3%、對脾臟則完全沒有殺菌力 (0%)。

圖一、以不同處方治療 isoniazid 抗藥之潛伏結核感染的結果



在 Chapuis L 等人的研究中，同樣也看到單單使用 rifampentine 的情況下，沒有辦法有效清除老鼠體內的結核菌。

由我國疾病管制署公布出來的結核病流病資料可以知道，臺灣地區結核病的新病人當中，對 isoniazid 抗藥 (INH-R) 的比率是 9%，對 rifampin 抗藥 (RMP-R) 的比率是 2%；而再治個案 (retreatment case) 當中，抗藥的比率則升高至 17% 與 9%。

因此，如果潛伏結核感染的個案，不確定是接觸到哪個具有傳染性的活動性結核病人時，我們可以合理推測

至少有 9% 的機會是感染到 INH-R、2% 則是感染到 RMP-R。

由圖一當中我們可以了解，感染到 INH-R 的潛伏結核感染者，如果用傳統的 9H 處方治療，將不會有任何保護效果，此時個案唯一的損失就是 9H 帶來的副作用與資源的浪費；相反的，如果是用 3HP 治療的話，就會變成是部分治療 (partial treatment)，其結果可能不單單只是沒有療效，更有產生多重抗藥性結核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDRTB) 的憂慮，特別是如果這些不確定接觸史的高危族群病人，又不是只有潛伏結核感染，而是已經進展為臨床症狀不

明顯的活動性結核病 (subclinical tuberculosis) 時。

我們可以估計，治療這樣高危族群的病人，至少大約會有 11% 以上的機會，其感染的結核菌株，是對 3HP 其中的一個藥是不敏感的。

在這樣的情況下，可能會有多少機率產生多重抗藥性結核病，目前沒有證據回答這樣的問題。不過，這是我們應該戰戰兢兢、如履薄冰去面對、思考的一個問題。再不確定的前提下，要這樣做嗎？

具有全身性共病的潛伏結核感染者，使用 3HP 真的有更方便多少嗎？

如果是原本不需要服用任何藥物的健康人，因為治療潛伏結核感染而需要服藥時，每天服藥和每週服藥確實是差別很大。

但不管是愛滋病人、透析患者、自體免疫疾病患者、或糖尿病人，因為原本的全身性疾病就會需要每天服藥，這時候，每週服用 3HP，比起每天服用單方預防性治療藥物，真的有方便到哪裡去嗎？

如果能夠再以視訊或雲端都治的方式，取代傳統的親視服藥，對個案本身而言，3HP 和其他的治療處方，差別就更小了。



結語

我們可以了解，消滅結核病的目標，勢必需要針對數量極為可觀的潛伏結核感染個案，在合乎成本效益的前提下，主動積極地給予適當的治療。

然而，當前診斷工具並不理想，沒有辦法準確預測進展為活動性結核病的風險，也沒有辦法知道潛伏感染的結核菌究竟有沒有抗藥。

因此，雖然針對結核病高危族群的潛伏結核感染進行介入勢在必行，但在還沒有充分證據顯示在不明接觸史的前提下，使用 3HP 治療潛伏結核感染的整體安全性，處方的選擇，是否仍以單一藥物治療為優先考量？