

非接觸者的潛伏結核感染治療中發生 Isoniazid 引起嚴重危及生命的血小板低下症

◎鐘威昇／衛生福利部台中醫院顧問醫師



2016 年世界衛生組織的執行終止結核策略將潛伏結核感染治療列為重要的預防策略之一。事實上臺灣在 2008 年就對 12 以下兒童接觸者推動潛伏結核感染治療，2012 年更進一步推行至 1975 年以後出生的接觸者可以接受潛伏結核感染治療。由於群聚頻頻，2016 年在結核病高盛行率的山地鄉進行全村主動發現和潛伏結核感染的診斷與治療。本文介紹在結核病高盛行率的山地鄉一位 58 歲女士因接受潛伏結核感染的預防性投藥導致嚴重危及生命的血小板低下症之經過及討論。

病患病史及住院經過：

一位 58 歲女士具有糖尿病及慢性 C 型肝炎病史平時僅服用 metformin 500 mg 一天三次控制血糖。家住南投縣某山地鄉因抽血檢驗結核丙型干擾素測試 (interferon gamma release assay, IQRA) 陽性，兩個月前開始接受 Isoniazid 每天 300 mg 治療直到求診幾天前因牙齦經常流血且鼻孔也無緣無故出血而到院診療。

理學檢查可見大片紫斑於腹部、背部，多處出血小點於雙小腿 (如圖一、圖二)；雖然生命徵象穩定沒有發燒且意識清處，安排住院診療並立即停止服用 Isoniazid。

1. 住院第一天血小板僅有 $2 \times 10^3/\text{ul}$ ，GOT/GPT:390/483 IU/L，緊急安排輸注 2 單位分離術血小板 (platelet pheresis)。
2. 住院第二天血小板卻掉到 $1 \times 10^3/\text{ul}$ ，又緊急連續輸注血小板 (因捐血中心庫存因素，每天 2 單位分離術血小板)，並且加上每天靜脈注射 4 mg/kg methylprednisolone。
3. 住院共輸注 10 單位分離術血小板並在住院第六天血小板恢復至 $100 \times 10^3/\text{ul}$ 。
4. 住院期間也因類固醇的注射使得病患血糖從原來口服降血糖控制而需改為注射胰島素控制。

5. 病患並於住院第七天出院改為每天口服 60 mg prednisolone，住院時檢測的病毒血清皆呈陰性，自體免疫抗體及補體檢測也呈陰性。
6. 出院後第五天血小板 $43 \times 10^3/\text{ul}$ ，
7. 出院後第十二天血小板 $63 \times 10^3/\text{ul}$ ，口服減為每天 20 mg prednisolone 直到出院後第二十天血小板 $163 \times 10^3/\text{ul}$ 。

討論

一、藥物導致血小板低下症

George 等學者藉由系統性的回顧提出藥物導致血小板低下症的診斷標準：

1. 藥物使用在血小板低下症之前並在停藥後完全且持續地恢復。
2. 導致血小板低下症之可疑藥物停藥時其他共病症的藥物繼續使用。
3. 排除其他造成血小板低下症的原因如白血病、敗血症、肝硬化併脾腫大、自體免疫性疾病、溶血性尿毒綜合症等。
4. 再使用可疑藥物時再度發生血小板低下症。

符合上述 4 項標準者為確定診斷，符合 1 至 3 項標準者為可能診斷。

本次報告病例因係病人嚴重危及

生命的血小板低下症基於安全及倫理停止 Isoniazid 後未再嘗試服用 Isoniazid，但持續服用 metformin，因此只是符合可能診斷。

藥物導致血小板低下症的可能機轉分為 hapten-dependent 抗體、quinine-type 藥物、fiban-type 藥物、藥物特異性抗體、自身抗體 (autoantibody)、免疫複合物等造成血小板破壞。

抗結核藥物中曾被報告發生血小板低下症的藥物依序有 Rifampicin、Isoniazid、Pyrazinamide、Ethambutol，造成的原因可能與病患具有低親和性的血小板抗體有關，當暴露這些誘發藥物時進而轉為高親和性的血小板抗體，由網狀內皮系統快速破壞及清除血小板。

二、處置方法

1. 停止服用可能造成血小板低下症的藥物。
2. 嚴重的血小板低下症患者需積極輸注血小板 (每一單位分離術血小板等於 12 單位血小板，含血小板約 3.0×10^{11} ，一個 70 公斤的成年病人，約可提升血小板數 30000-60000/ul)，避免嚴重到腦出血。由於此病人住院第一天血小板 $2 \times 10^3/\text{ul}$ ，即使緊急輸注 2 單位分

離術血小板，第二天血小板卻持續降低到只剩 $1 \times 10^3/\text{ul}$ ，除繼續輸注分離術血小板外，選擇高劑量類固醇治療。

3. 類固醇：

一般只需 prednisolone 1 mg/kg/day ，血小板回穩後再逐漸減量。由於此病人發生危及生命的血小板低下症，故一開始採用高劑量 methylprednisolone 4 mg/kg/day ，再逐漸減量並改為口服 prednisolone。

4. 也可考慮靜脈注射免疫球蛋白 G 0.4 g/kg/day 給於 5 天，此病人對類固醇注射及血小板輸液後有效，故未使用免疫球蛋白 G。

5. 血漿置換術：藥物治療無效時可考慮。

三、潛伏結核感染的預防性投藥是否該不分年齡及風險考量而全面的實施？

潛伏結核感染的預防性投藥對小孩子副作用少見且成效顯著，雖然本病例是屬少見結核藥物導致嚴重的血小板低下症，但是對中老年人非接觸者潛伏結核感染的全面性預防投藥仍需謹慎，除需考量所接觸的結核病患是否具抗藥性，也得考量副作用及遵從性。



圖一、多處出血小點於雙小腿



圖二、大片紫斑於腹部