

兒童結核病治療新劑型

◎何愉懷醫師／花蓮慈濟醫院感染科




一歲四個月的李小弟因發燒、咳嗽、呼吸急促到醫院治療，三個禮拜後因呼吸衰竭往生，最終痰液培養為結核桿菌，這件事情震撼了花蓮縣衛生界。經過接觸者追蹤檢查發現祖母、媽媽及李小弟的雙胞胎哥哥都有開放性肺結核病，李小弟的哥哥胸部 X 光檢驗異常，痰液培養為結核菌，經過一年抗結核藥物治療李小弟的哥哥肺部狀況改善，體重也從 7 公斤上升至 11 公斤，恢復健康可愛模樣。



根據衛生福利部疾病管制署的資料，2015 年一整年全台有 10,711 人通報確診結核病，其中共有 59 位（0.55%）是未滿 15 歲的兒童，在這些兒童中，有近 4 成（22 位）為 5 歲以下兒童。依據世界衛生組織資料估計，全世界在 2015 年新增了一千四百萬結核個案，其中一百萬人為未滿 15 歲之兒童。

臨床上兒童肺結核由於症狀不明顯、胸部 X 光片缺乏典型病兆、取痰困難、結核菌菌落數少等，因此診斷上較成人困難。診斷後給予正確的藥物劑量以及孩童用藥的順從性往往是治療成功與否的關鍵。傳統上兒童藥物劑量經由年齡、體重、體表面積或 allometric scaling 來調整劑量，事實上兒童因生長發育過程會改變體內藥物動力特性，

例如胃腸 pH 值出生時為中性，十天後才慢慢下降，直到兩歲才接近大人的 pH1 - 2 值。兒童胃排空時間較長，直到 6 至 8 個月才到成人數值。藥物吸收穿透能力、代謝酵素、運輸蛋白系統、膽汁功能差異等，皆可影響藥物的吸收。因此小兒族群劑量的選擇應有小兒臨床試驗來提供藥物動力藥效學的資料。世界衛生組織在收集及整理兒童抗結核藥物之藥物動力藥效學資料後，2010 年就抗結核藥物在兒童劑量做了修訂，包括將 Isoniazid 自 5 mg/kg 調整至 10 mg/kg（10 - 15 mg/kg，最高劑量 300 mg/d/day）、Pyrazinamide 自 25 mg/kg 調整至 35 mg/kg（30 - 40 mg/kg，最高劑量 2 gm/day）。治療期間原則先用 3 - 4 種有效藥物加強期治療二個月，接著用 2 種藥物在持續期治療四個月或以上。



抗結核藥物分為單方藥物及複方藥物，複方製劑內含二至四種藥物成分，1980年廠商開始生產製作複方製劑，其目的是減少抗結核藥物顆粒數，方便病人服用，杜絕病人選擇性服藥，加強病人規律服藥的機會，方便藥物儲存與運送，1994年起世界衛生組織也開始建議使用複方藥物作為結核病治療的首選藥物，除非病患對某些成分產生副作用或腎功能低下等其他因素需做調整，才會改用單方藥物治療。

國內現有的固定成分複方藥品

國內現有的固定成分複方藥品 (Fixed dose combination) 包括四合一劑型之 AKuriT - 4 (RMP 150 mg + INH 75 mg + PZA 400 mg + EMB 275 mg)，三合一劑型之 Rifater (RMP 120 mg + INH 80 mg + PZA 250 mg)，AKuriT - 3 (RMP 150 mg + INH 75 mg + EMB 275 mg)，二合一劑型之 Rifinah 150 (RMP 150 mg + INH 100 mg)，Rifinah 300 (RMP 300 mg + INH 150 mg)，其設計皆是依據成人建議劑量製造，INAH : RMP 比例為 1 : 2，而非兒童建議之 INAH : RMP 2 : 3 的比例，兒童使用會因其 INAH 劑量不足造成治療失敗或 PZA 劑量過高增加肝毒性等問題，因此過去兒童患者治療皆建議使用單方藥物治療。可是將成人劑型藥物剝半或磨碎，再將粉劑依照兒童體重做分配，不論是機器包裝或是手工包裝都會面臨分包劑量不精準、或是藥物混合研磨造成變質或交互作用等問題，再者成人劑型結核藥物經過磨粉後會有苦味，增加兒童用藥困難，而結核病治療需要六個月或以上的治療期間，每天餵藥如同家長及孩童夢靨使親子關係惡化，這些都會降低孩童服藥順從性進而影響治療成效。

幸好這問題在去年底有了解決的辦法，經過國際抗癆聯盟 (Union) 及世界衛生組織努力下，首次專為兒童設計之可溶性固定成分複方終於在 2015 年上市，成分為 INAH、RMP、PZA，其劑量是依照世界衛生組織 2010 年建議之兒童抗結核藥物劑量製造，疾管署也在 2015 年 6 月底透過終止結核夥伴關係 (Stop TB Partnership) 來台參加我國舉辦「APEC 多重抗藥性結核病防治研討會」的機會，與該組織主任交流促成此兩款新藥的取得，藥品中文取名為「愛兒肺平 - 3」及「兒立服 - 2」。「愛兒肺平 - 3」內含 Isoniazid 50 mg、Rifampicin 75 mg、Pyrazinamide 150 mg，藥錠較大且顏色較淺，建議在治療前兩個月強效治療使用。另一款為「兒立服 - 2」，內含 Isoniazid 50 mg、Rifampicin 75 mg，建議在持續期四個月或以上使用。兩款適用於體重小於 25 公斤的兒童，可依據兒童體重給予適當顆粒數治療 (如表一)，25 公斤以上則可參考成人劑量開立成人藥物。

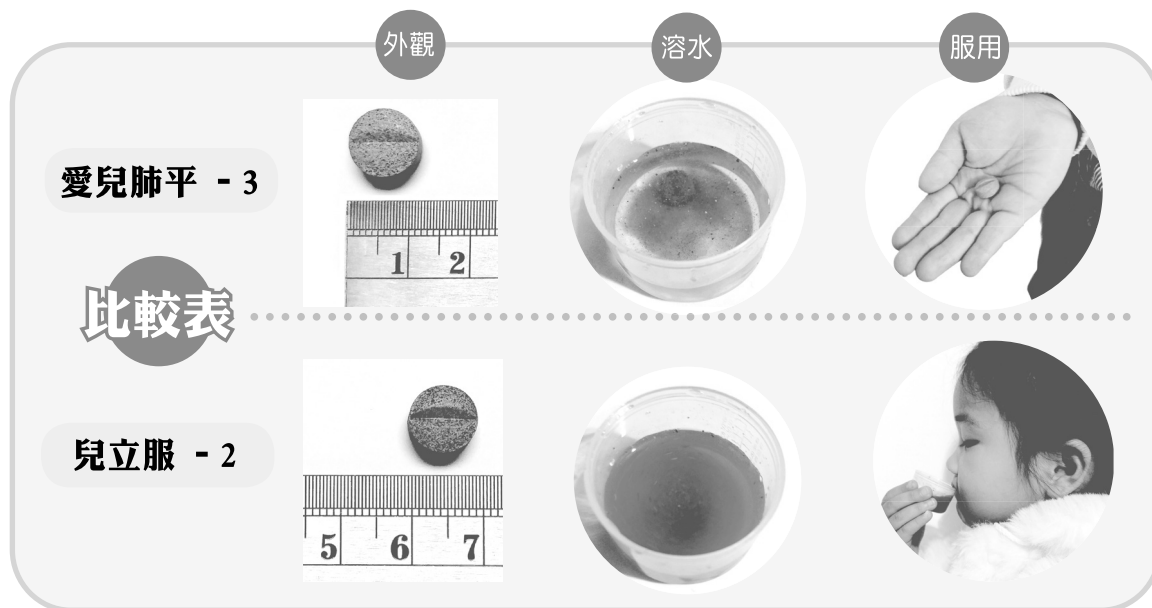
	愛兒肺平 - 3	兒立服 - 2
4-7 公斤	1	1
8-11 公斤	2	2
12-15 公斤	3	3
16-24 公斤	4	4
25 公斤以上	請參考成人劑量開立處方	

表一、適用於體重小於 25 公斤的兒童，藥劑對照表

新劑型：專為兒童設計的藥劑

新劑型是專為兒童設計的藥劑，可提供精準的藥物劑量，以十公斤的兒童為例，傳統上治療需 Isoniazide (100 mg) 一顆，Rifampicin (150 mg) 一顆，Pyrazinamide (500 mg) 0.7 顆，使用新劑型「愛兒肺平 - 3」只需要兩顆就有相同成分，其溶解性快，只需要將藥錠放入 50 mL 飲水中待溶解後於十分鐘內服用；溶解後之藥液帶有水果味，可改善兒童吞服藥品的困難與恐懼，也較傳統藥劑更利於運輸及保存。

全世界每天有兩百名兒童因結核病往生，世界衛生組織在 2015 年提出持續發展目標，設定目標在 2035 年終止結核病，將結核發生率與 2015 年相比下降 90%，死亡率下降 95%，我國疾管署過去積極推動多項結核病防治策略，使我國結核病發生率從 2005 年的每 10 萬人 72.5 例下降至 2015 年的每 10 萬人 45.7 例，成效顯著。在有效及安全的結核疫苗問市之前，期望能有更多為兒童設計的診斷工具或治療藥物，讓兒童結核零死亡的目標更為邁進。



圖二、愛兒肺平 -3 及 兒立服 -2 比較表