



多重抗藥性肺結核的 潛伏性結核感染治療 (MDRTB LTBI) 及接觸者處理

◎簡順添／衛生福利部 胸腔病院醫師

潛伏性結核治療是目前世界衛生組織，為了全球結核病能在 2035 年達成終結結核 (END TB) 所積極推行的政策，不論是結核高盛行率國家及中低盛行率國家，均建議不同程度及實施方式的潛伏性結核治療，唯對於多重抗藥性結核病的潛伏性結核預防性治療建議仍是保守，本文乃根據最近所發表的一些有關 MDRTB LTBI 的治療建議或準則，及相關的研究論文，一窺 MDRTB LTBI 的近況。

2015 年 WHO Guidelines on the Management of Latent TB Infection 建議

以目前有的資料，很難為 MDRTB 之 LTBI 病人做出建議。MDRTB 的接觸者仍建議緊密追蹤兩年為主，以及早找出活動性結核之病例。預防性治療為輔，如果確認 LTBI 的好處大於壞處，尤其是對於 5 歲以下的小孩，可以考慮 LTBI 治療，處方可根據指標個案的藥敏試驗來選擇。

到目前為止，只有兩篇前瞻性研究：針對小孩接觸者，處方為依指標個案之藥敏做設計，結果 41 位接受 LTBI 治療的小孩有 2 名被診斷為 TB（一位確診，兩位為可能），相對沒有接受 LTBI 治療的 64 名小孩中有 13 名發病 (OR=0.2, 95% CI: 0.04 - 0.94)。

依目前資料有限，且處方安全性及有效性均未確認。對於成人，大部分的處方的安全性和可接受性均不高。大部分的處方設計使用一至兩種藥物，有產生更多抗藥的疑慮，且使用的預防藥物其藥敏試驗的可信度並不高（如 ethionamide, pyrazinamide, ethambutol）。於 MDRTB 高發病地區，LTBI 患者是否僅接觸最後的指標個案而已，仍是未知數，且 MDRTB 病人之二線藥抗藥比例若高，也造成 LTBI 治療的風險（註：台灣可能沒此問題）。

看起來 WHO 的治療建議比較保守，仍以追蹤為主。



根據歐盟疾病管制中心 2012 年所提的 MDRTB XDRTB 接觸者處理準則建議

◆專家建議：

預防性治療和 / 或緊密臨床追蹤 (preventive therapy and/or careful clinical observation)。對於 MDR TB 或 XDR TB 接觸者如果想做預防性治療，須做全面性風險評估，個案風險評估須包括：發展成 MDRTB 疾病的風險，感染源個案的藥敏試驗，副作用風險評估。對於 XDR TB 接觸者，由於可用藥物有限，並不建議預防性治療，建議緊密追蹤。

無證據可以支持 MDRTB 的預防性治療，也無證據可以否定 MDRTB 之預防性治療。

◆ MDRTB 預防性治療的重要文獻：

- (1) Attamna 等：1998 ~ 2006 年在以色列的研究，MDR TB 的密切接觸者共 476 人，78 人接受預防性治療，12 人使用 Ciprofloxacin 和 PZA，71 人使用 INH，6 人使用其他處方，387 人未接受治療，共追蹤 3 至 8 年，兩組均無人發生結核病。
- (2) Kritski 等在巴西做的回溯性研究 (1988 至 1992) 共 218 名 MDR TB 密切接觸者，64 名接受 LTBI 治療，使用 INH 預防性治療。治療組有較低的結核發病率 (4.4% 比上 8.7%)，但未達統計學意義，治療組有 45 名完成追蹤，2 名發病，均為 INH 及 Rifampicin 抗藥，抗藥性與指標個案相同。
- (3) Schaaf 等研究於 1994 年至 2000 年在南非執行前瞻性研究，主要是家庭

MDRTB 接觸者，年紀是小於 5 歲的小孩，有 LTBI 者 61 人，無 LTBI 者 44 人。所有受感染的小孩及 2 歲以下小孩未接受結核藥物治療者，均接受預防性治療，處方根據指標個案的藥敏試驗給與 (高劑量 isoniazid 15-20 mg/kg/d, pyrazinamide 25-35 mg/kg/d, ethionamide 10-15 mg/kg/d and/or ethambutol 15-20 mg/kg/d and/or ofloxacin 15 mg/kg/d)，結果為治療組有較低的結核發病率 (確定 TB 者 0% 比 4.7%，可能 TB 者 4.9% 比 20.3%)，可能為 TB 發病組風險差距為 15%，達統計學意義，勝算比 (Odd Ratio 0.2) 達統計學意義。

此三個研究均非隨機分配，有選擇個案的誤差，均未校正 confounder，故其可信度不高。故尚無足夠證據來支持或反對 MDR-TB 的預防性治療

S. Bamrah 等由美國 CDC 於密克羅西尼亞聯邦 2009 年 1 月至 2012 年 2 月做的前瞻性觀察研究，5 個 MDR-TB 指標個案，依其抗藥型態分成 A 菌株：為 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol 和 streptomycin 抗藥，B 菌株為 isoniazid, rifampicin 和 ethionamide 抗藥，完成完整的接觸者檢查後，發現有 15 名為 MDR-TB，5 名為藥物敏感性 TB，119 名為 LTBI (以 TST 大於等於 5 mm 定義)，A 菌株以 fluoroquinolone 加上 ethionamide 12 個月，B 菌株以 fluoroquinolone 加上 ethambutol 12 個月治療。15 名拒絕



LTBI 治療者，有 3 人發病均為 MDRTB。接受 LTBI 者，均實行都治療 (DOT)，共 93 人 (89%) 完成治療，小於 12 歲者共 26 人，有 25 人完成治療 (96%)，接受治療者均無人發病，其中有 52 人僅使用 fluoroquinolone (56% 52/93)。11 個未完成治療者，僅 4 個人是因為副作用，2 個因噁心，嘔吐，1 個肌肉痛及關節痛 (此 3 人均使用單一 moxifloxacin)，第 4 位為 8 歲的小孩產生肝炎，但同時併有 A 型肝炎。副作用最多為噁心 (33%)，頭暈頭痛 (25%)，疲倦 (15%)，肌肉痛關節痛 (9%)，腹痛 (8%)，但僅 4 人 (3.8%) 因副作用而停藥，結論為 fluoroquinilone 為基礎的 MDRTB 預防性治療結果為有效，且安全，易達成，甚至 Fluoroquinilone 單一治療，仍有不錯預防效果。此研究未能對 MDRTB LTBI 治療的有效性做出結論，但 15 名未治療者有 3 名發病 (20%)，一開始即有 15 名 MDR-TB 的病人因接觸者檢查被發現，研究期間又有 13 名發病之 MDRTB 病人與此 5 個指標個案有接觸史，可加強其 MDRTB LTBI 治療有效性的推論。

含 pyrazinamide 的 MDRTB LTBI 治療處方，其副作用均太大，目前有四篇含 PZA 和 Floxacin 或 EMB 或 levofloxacin 6-12 個月的 LTBI 治療處方，均有高的副作用。終止治療的個案中，有 58% 至 100% 為副作用。levofloxacin 似乎較無腸胃不舒服問題，ofloxacin 和 moxifloxacin 有較多的腸胃不舒服。

依據 2011 年 12 月前所發表的文章，歐盟疾病管制中心所做的專家建議

? 是否要執行 MDRTB 接觸者的 LTBI 預防性治療須考慮那些因素？

決定是要預防性治療或追蹤。須考慮 MDRTB 接觸者發展成結核病的危險性，指標個案的藥敏試驗，預防性治療的副作用

? 那些特別高危險性的族群須特別注意？

小於五歲的小孩和免疫功能不全的 MDRTB 接觸者。可直接進行 LTBI 治療，若 LTBI 機會不高，可終止。大於 5 歲以上接觸者，以高風險者為主 (即 TST 或 IGRA 陽性)

預防性治療的藥物選擇須考慮以下

- 指標個案的藥物敏感性試驗。抗藥性的流行型態；
- 可能產生的副作用，考慮年紀和其他危險因子
- 選擇有效的單一或多種藥物和治療時間，或符合國家治療準則

? 預防性治療須有那些措施？

如果專家決定預防性治療，國家須立法免費治療。須緊密追蹤副作用及是否 LTBI 失敗，發展成疾病。

? 對於 XDR TB 接觸者特殊考量

可用藥物極其有限，建議緊密追蹤

? 沒有做 LTBI 治療的 MDR TB 和 XDR TB 接觸者，衛生單位如何追蹤？

對於追蹤時程無特別建議，依國家治療準則進行追蹤。唯病人須知道發病的症狀及徵候。再一次接觸 MDRTB 或 XDRTB 時，須再接受一次完整的追蹤。

目前對於 MDRTB 的 LTBI 治療仍存很多爭議，須有更好的 RCT 研究來決定治療與否，與最佳的治療藥物組合及時間。

根據美國 CURRY CENTER 2016 年版的 DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS : A SURVIVAL GUIDE FOR CLINICIANS : 3RD EDITION :

美國 CDC/ATS 自 1992 年的治療準則，一直都有建議 MDR-TB LTBI 的治療，可謂獨排眾議。目前最新建議如下

(一) MDR-TB 接觸者處理及評估的一般原則

- 儘速完成接觸者評估，以期儘早找出結核病人，杜絕進一步傳染（約有 0%-8% 的接觸者檢查為結核病人）
- IGRA 優於 TST，尤其是打過 BCG 者
- LTBI 治療前須排除活動性肺結核
- 美國僅針對 TST 或 IGRA 陽性者或有 TB 症狀者進行胸部 X 光檢查，可能遺漏 10 ~ 15% 的 TB 病人
- 對於小於五歲的小孩，有 HIV 感染者及免疫功能不全者，不管 IGRA 和 TST 結果，一律須做胸部 X 光檢查
- 有 TB 症狀者，即使胸部 X 光檢查正常，仍須驗痰
- MDRTB LTBI 治療的基本原則
- 任何處方的有效性決定於順從性和完成治療
- 須衛教病人有關抗藥性的知識，藥物副作用，規則服藥的重要性和活動性肺結核的症狀

- 依指標個案的抗藥性，選擇最有效，最可接受的處方。1992 年 CDC 建議兩種藥物處方，但以最近報告，較傾向單一 fluoroquinolone 治療，其副作用較少，病人較可忍受，對於免疫功能不良者而且 TST 或 IGRA 陽性者，建議兩種藥物治療
- 小於 5 歲及 HIV 感染者之親密接觸者，建議空窗期預防性治療 (window prophylaxis), 8-10 週後，若 IGRA 陽性，則繼續治療
- 小孩小於 6 個月且 HIV 感染者密切接觸者，建議一律 MDRTB-LTBI 治療
- 尊重病人選擇是否接受治療，因證據仍不足

(二) MDRTB LTBI 的處理意見總結

- 不管是否治療
 - (1) 可能 MDRTB LTBI 感染者，至少追蹤兩年
 - (2) 須教育病人有關結核病的症狀及徵候
- MDRTB LTBI 的藥物選擇
 - (1) 單一 fluoroquinolone
 - (2) 2 種有效藥物，且其毒性可接受，通常是 fluoroquinolone 加上 EMB



- 治療時間 6-12 個月，對於小孩，HIV 感染者，有危險因子者為 12 個月，其他可 6 個月
- MDRTB LTBI 治療，其好處須大過風險才考慮，含 PZA 的處方並不安全
- 有些 MDRTB 接觸者，確認 LTBI，可能是在指標個案非抗藥時受傳染，單一 INH 或 RIF，或 INH 加上 RPT 可能有效
- 對於無法避開傳染源者，考慮不治療

Resistance pattern	LTBI treatment options
INH (RIF-susceptible)	RIF 4 months (Adults and children)
INH and RIF	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + EMB
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + ETA
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + EMB
INH, RIF, PZA, EMB, +/-injectable	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + ETA
INH, RIF, PZA, EMB, injectable, ETA	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + cycloserine (CS)
INH, RIF, PZA, EMB, and fluoroquinolone	No treatment, clinical monitoring*(In select cases, CS + para-aminosalicylic acid [PAS] or PAS + ETA* or ETA* + CS may be considered) ，可考慮不治療，改採追蹤

上表、治療處方列表

(三) 不治療，採臨床追蹤

- 特別是抗藥性多，無適當藥物，無法忍受副作用時，可採臨床追蹤
- 每 3-6 個月臨床檢查及症狀，必要時胸部 X 光及驗痰，共兩年
- 下列病人不建議臨床追蹤，建議治療
 - (1) HIV 感染者或明顯有免疫功能不全者
 - (2) 小於 5 歲
 - (3) 確定新近感染者，或預期有高發病風險者

對於 MDRTB LTBI 的處理，目前似乎有傾向給與治療的趨勢。尤其是在看到單用 fluoroquinolone 有不錯的安全性及完成率，雖然其有效性未獲完全確立，但至少以目前研究看起來似乎還不錯。台灣目前 MDRTB 病人發生率極低且以原發性佔多數（大於 50%），ofloxacin 抗藥性約 10-15%，且台灣有很好的檢驗能力及良好的公衛體系及都治系統，可能是可以嘗試來做 MDRTB LTBI 的 fluoroquinolone 之單一或多種藥物治療。