



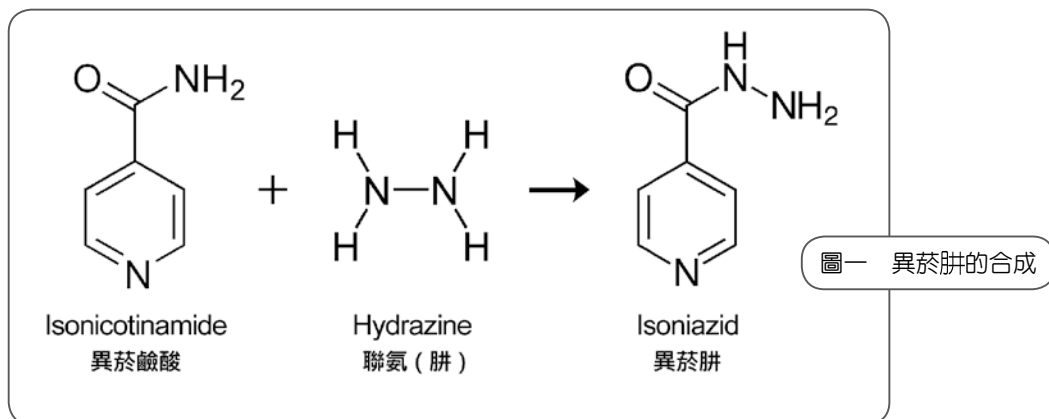
## 異菸肼(INH)

### 的小故事

■ 李仁智 中華民國防癆協會理事長

#### 1. 異菸肼的合成

異菸肼(Isoniazid, 簡稱INH)是一種有機化合物, 屬於治療結核病的第一線藥物。它在1912年由兩位葡萄牙化學家Hans Meyer與Josef Mally發現了, 當時這兩位是布拉格查理大學(Charles University in Prague)的博士生, 並為此寫成了博士論文。異菸肼是由異菸鹼酸(isonicotinamide)和聯氨(肼, hydrazine)作用而形成的(圖一)。合成出來時, 完全不知道異菸肼是治療結核病有巨大潛力的化合物。一直到二次世界大戰之後, 科學家們才發現它有抗菌功能。



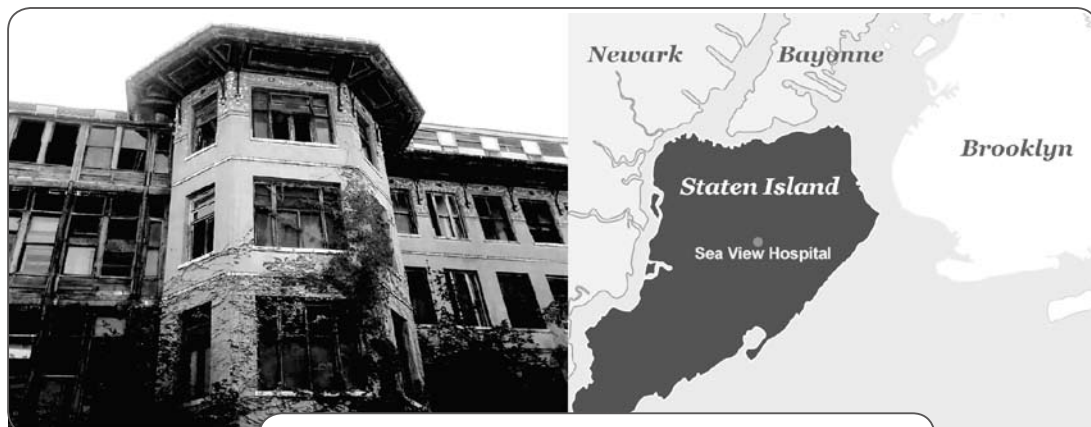
#### 2. 異菸肼的藥廠研究

神奇的巧合出現了! 三個不同的地方, 三家藥廠同時用同一種藥在做相同性質的實驗, 但彼此之間並不知曉。這三家製藥公司分別為: 德國的拜耳(Bayer)、美國的施貴寶(E. R. Squibb & Sons)和瑞士的羅氏(Hoffmann-La Roche)。

紐約海景醫院(Seaview Hospital, 圖二)使用羅氏大藥廠的異菸肼(廠牌名: 雷米豐



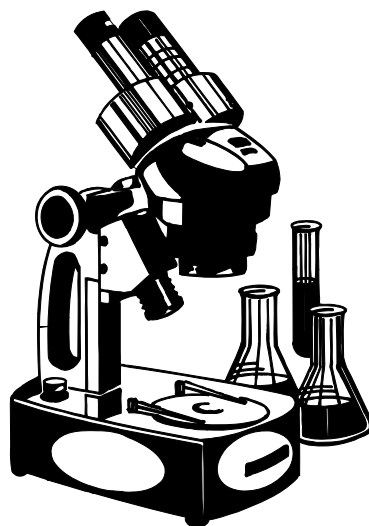
Rimifon)做臨床實驗：康乃爾大學威爾醫學院(Weill Cornell Medical College)與紐約醫院(New York Hospital)則使用施貴寶的異菸肼(廠牌名：奈卓立德Nydravid)試圖治療結核病患者；在德國方面，伍博托爾醫院(Wuppertal Hospital)使用拜耳的異菸肼(廠牌名：紐特班Neoteben)做實驗治療。



圖二 紐約海景醫院(2009)曾經是紐約最大的結核病療養院。

異菸肼的療效非常神奇，一些原本奄奄一息的患者服用新藥後恢復了大半體力，在醫院跳舞狂歡、慶祝他們的重生。這種消息不脛而走，媒體知悉後紛紛在頭版報導這個好消息。1952年2月21日，紐約郵報(New York Post)的頭版頭條標題為「Wonderdrug fights TB!(仙丹妙藥剋制結核病!)」，同一天的華盛頓星晚報(Washington Evening Star)則宣佈「Two Wonder-Pills aid Patients with Hopeless Tuberculosis(兩種其妙的藥丸，拯救了無望的結核病患者)」。同年3月1日，德國伍博托爾的地方報紙頭版頭條則寫道「Germany wins the battle against the greatest fear of the world: The End of TB(德國戰勝世界上最大的恐懼：TB的末日)」。

其中，羅氏大藥廠最為熱衷，首先於1952年販賣自主研製的異菸肼。異菸肼的問市，被認為是有史以來首度可以毫無困難地治療結核病之藥物。此外，在1955年，施貴寶藥廠獲得了「拉斯克獎(the Lasker Awards)」，該獎宗旨在獎勵取得了重大醫學科學貢獻的在世醫學研究者。施貴寶的獲獎理由是推出了自主研製的異菸肼，對治療結核病有長遠貢獻。



當時這三家製藥公司企圖取得異菸肼的專利，但是最終宣告失敗，原因是它在1912年早就被合成出來，藥廠皆非原始發明人。異菸肼沒有人有專利，因此它在全世界上市，價格非常低廉，即使開發中國家也能大量使用。臺灣的健保藥價，一顆(100 mg)只給付 \$2新台幣，這對貧苦的結核病患者是一大福音。



### ➔ 3. 三藥聯合治療(triple therapy)

異菸肼對結核病的療效被證實後，它是人類第三種對抗結核病的新藥。由於早些鏈黴素的經驗，知道單獨使用鏈黴素(SM)對付結核病時，會選擇出抗藥性的菌株，合併第二種藥物(對氨基水楊酸，PAS)時，抗藥性問題減少許多。因此異菸肼很快地被合併使用，形成 INH + SM + PAS 三藥聯合治療(triple therapy)，在1955年英國的研究證實18到24個月的三藥聯合治療(SM只用6個月)可以治好九成以上的結核病患者，因此該療法成為最早的結核病標準化療方案(長程療法)。一直到1970年rifampicin(利福平，RFP)問世後，才有現代的短程療法。

### ➔ 4. INH的預防性投藥(isoniazid preventive therapy, IPT)

異菸肼具備的重要特性如：藥效強、副作用小、服用方便(口服)和價格低廉，使得美國學者覺得可以用來預防性投藥(chemoprophylaxis)。結核菌素皮膚試驗(Tuberculin test, 簡稱T. T.)陽性代表身體免疫系統曾經和結核菌交手過，認識結核菌。如果此人的身體狀況良好，沒有咳嗽、體重減輕…等症狀，胸部X光檢查正常，痰檢驗無結核菌，代表此人並未發病。此種狀況稱為潛伏感染(Latent tuberculosis infection, LTBI)。此時體內的細菌量很小，先行服用藥物，可以將發病的機率降到很低。此種未發病先行服藥的方式稱為預防性投藥。結核病潛伏感染後，一輩子發病機率為10%，如果先服用異菸肼是否可以将發病機率降到0%或3%呢？



美國早期的研究顯示服用9個月異菸肼的可以達到70%的效果(意即降到30%)，因此美國胸腔學會(American Thoracic Society)和美國疾管局(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)在1967年開始建議對結核菌素皮膚試驗陽性而未發病的人，施行異菸肼預防性投藥。值得一提的是，日本學者比照美國的實驗方法，在日本做了INH預防性投藥的研究，發現預防效果只有三成。

## 5. INH的肝毒性

不幸的事發生了！異菸肼並不像美國學者想像中的溫馴可愛，它也有猙獰的另一面孔。在1970年2月美國國會山莊裡有7個人得到結核病，常規的接觸者檢查發現了2,321人得到結核病潛伏感染而開始預防性投藥。結果這些接受預防治療的人中有19個人得到肝炎，其中有2個人死亡。

美國疾管局被迫進行大規模的研究，在1971年到1973年間，收集正在做預防性投藥的13,838人，定期檢測肝功能。結果證明INH會引起肝炎，機會約為1%，其中8位死於肝炎(死亡率為每十萬人57.9)。年紀越大，肝炎機率越高，大於64歲的人服用INH得到肝炎的機會是2%。東方人較易引起肝炎，酒鬼也較易引起肝炎。經此研究後美國疾管局修正策略，35歲以下才施行預防性投藥。

曾任美國疾管局結核病組負責人的 Dixie Snider Jr. 收集在美國實施INH預防投藥時不幸死於INH引發的肝炎死亡病例。從1972年到1988年共有1,084,760人開始服用INH預防治療，其中有152例死於肝炎，比率为每十萬人14.0。最高的比率是1972年的每十萬人53.7和1973年的每十萬人55.1。美國疾管局從1974年更改INH預防投藥的推薦，之後死亡的比率即大幅下降。美國早期的INH預防投藥研究中，也有數人出現黃疸，但是研究者認為是其他因素引起，不是INH的副作用，因而錯失早期發現此重大副作用的良機，只好等到狀況出現後，才重新調整策略。

