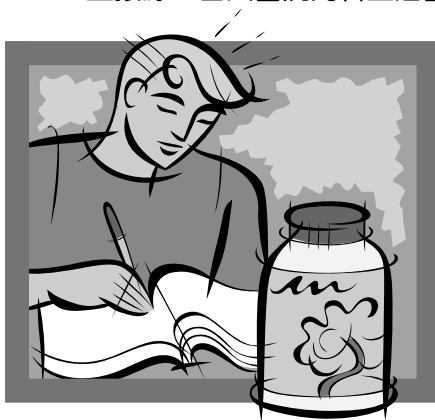


糖尿病人抗結核藥物 治療的療程須不須要延長？

■ 王振源 台大醫院內科主治醫師

結核病是全世界公共衛生上的一大威脅，也是最常見導致死亡的傳染病之一。目前在同時使用四種抗結核藥物、為期六個月的標準抗結核治療下，大部分的結核病人都能夠痊癒，而且完成治療後兩年內復發率在3%之下。藉由公共衛生政策的落實，例如短程直接觀察治療法(directly observed therapy, short course：簡稱[都治策略])，復發率可以降得更低。雖然有機會復發，但療程延長(超過六個月)的建議，大多僅限於治療肺外結核(extra-pulmonary tuberculosis)、抗藥性結核(drug-resistant tuberculosis)、或是因為藥物副作用、失落(default)、或治療失敗(failure)等原因。

全世界的糖尿病發生率正逐漸增加中，尤其是在結核病盛行的亞洲。已經有許多研究證實糖尿病會導致宿主免疫力降低而增加活動性結核病的風險。而在臺灣，糖尿病已經是結核病人最常見的系統



性疾病。在糖尿病人身上，因為感染導致的血糖不耐受性(infection-related glucose intolerance)或者是因為抗結核藥物(特別是rifamycin類藥物)與降血糖藥物之間直接或間接的交互作用(interaction)，都會造成血糖控制的惡化，而導致宿主的免疫力和對結核菌的抵抗力更加低下。同時，糖尿病藥物可能會影響抗結核藥物的藥物動力學(pharmacokinetics)狀況，因而降低口服吸收(oral absorption)、藥物與血清蛋白結合(protein binding)、以及因為腎功能不良或脂肪肝而影響藥物的清除(clearance)。



在印尼(Indonesia)的一個研究中發現，同時罹患糖尿病的結核病個案血中rifampin的濃度，比沒有糖尿病的對照組要低了53%；而且下降的程度，與空腹血糖值(fasting glucose)有顯著的負相關。也就是說，同時罹患糖尿病的結核病人，不但對於結核菌的抵抗力降低，同時抗結核藥物的血中濃度也會低於預期值。這種種的因素，都將導致抗藥性增加、治療失敗、死亡、或復發(relapse)等等的不良預後。

在一篇綜論中發現，相對於沒有糖尿病的人，罹患糖尿病的病人發生結核病復發的相對危險性是3.89(95%信賴區間介於2.43和6.23之間)。也因為這樣的關係，許多臨床醫師在治療結核病人時，若該病人同時罹患糖尿病，常常會將抗結核治療的療程由六個月延長至九個月。我們不禁想問一個問題，既然糖尿病病人結核病復發的風險較高，那麼都治策略、或者是延長抗結核藥物治療的療程，是否能夠降低復發的機率？然而，這樣的研究資料並不多，主要的原因是這必須要有很大的病人數目以及三年以上的追蹤。因此臨床處置上究竟是否需要延長治療療程，並沒有很確定的研究證據可以引用、支持。

自從1996年開始，接近(甚至超過)99%的臺灣地區民衆都納入全民健康保險制度，因此在臺灣全民健保研究資料庫中(National Health Insurance Research

Database、簡稱NHIRD)，有著超過兩千兩百萬人、超過15年的追蹤時間。這樣的資料庫提供了很好的材料，讓我們可以研究某個慢性病族群中，特殊的治療對於預後的影響。而臺灣地區又恰巧是在2006年開始逐漸落實都治策略，因此這個資料庫提供的資訊，更能夠讓我們清楚地了解落實都治策略之前與之後結核病流行病學上的差別。

在臺大醫院、萬芳醫院一個合作研究當中，作者們由臺灣全民健保研究資料庫中，利用診斷碼和用藥過程，找出了2002年到2010年當中發生肺結核但沒有肺外結核的病人，一共有94,777人。由這些人當中，進一步挑出抗結核藥物治療療程介於180天到270天的55,883位病人(前後容許一週的誤差，也就是173天到277天)，其中同時有糖尿病的人，總共有12,688人，佔22.7%。糖尿病的病人完成抗結核藥物治療後的兩年內，結核病復發的比率是2.20%；而非糖尿病的病人，只有1.38%的復發率，兩者有顯著的差異(p 值小於0.001)。而在糖尿病人當中，結核病兩年復發率由都治策略落實之前的3.54%，降為都治策



略落實之後的1.19%，兩者同樣有顯著的差異(p值小於0.001)。在糖尿病人當中，總共有4,506人(佔35.5%)接受超過7.5個月的抗結核藥物治療，而被歸類為九個月療程組(9-month group)；其餘的64.5%糖尿病人，則歸類於六個月療程組(6-month group)。進一步分析發現，雖然九個月的療程能夠有效降低結核病兩年復發率(風險比值[hazard ratio]為0.76，95%信賴區間介於0.59和0.97之間)，但在落實都治策略之後，九個月療程對於降低復發率的幫助就變得不顯著了。其他顯著影響結核病兩年內復發率的因素包括年紀(愈年輕愈容易復發)、性別(男性容易復發)、同時罹患惡性腫瘤(容易復發)、診斷結核病的年代(愈早愈容易復發)、治療兩個月後分枝桿菌培養仍為陽性(容易復發)、以及不標準的抗結核藥物治療(容易復發)。



導致結核病復發或者是續發性抗藥(acquired drug resistance)的主要原因是沒有按規服用抗結核藥物(non-adherence)，這可能是因為病人本身的因素(patient-related factor)造成的，也可能是醫療上的因素(health care-related factor)造成的。因此，藉由都治策略的落實，絕大部分病人因素所導致的不按規服藥應該都可以避免，復發率得以降低。在結核病國家計畫(National Tuberculosis Program)的藍圖下，2006年開始將所有抗酸性塗片陽性的結核病人納入都治策略的實施對象，由遍及全國結核病關懷員(supporter)和公共衛生護士送藥到手、服藥入口。隔年，都治策略的納入對象更擴及所有培養陽性或者是特殊族群之結核病個案，例如原住民、不合作、或是無家可歸的個案。由臺大醫院、萬芳醫院合作的研究計畫中可以發現，落實都治策略之後，糖尿病人規則服用抗結核藥物的比率增加，而且完治後兩年內的結核病復發率明顯下降；就連非糖尿病人的結核病復發率也都有持續下降的趨勢。這個本土的研究告訴我們，政府的持續投入(governmental commitment)與都治策略的永續堅持，對於控制臺灣的結核病疫情是必須的。

臨床上，抗結核治療療程延長的原因，通常是因為治療效果不佳，但針對同



時患有糖尿病的結核病個案，在世界各國以及臺灣的結核病診治指引中，都沒有提到需要常規地延長治療時間。目前的共識是如果病人一開始的胸部X光顯示有開洞病灶(cavitary lesion)、或治療兩個月後仍持續培養陽性，抗結核藥物治療的療程建議延長三個月(總共九個月)。雖然臺大醫院、萬芳醫院合作的研究中發現九個月的療程能夠有效降低糖尿病人結核病完治之後的復發率，但這樣的保護力，在落實都治策略之後就大大減弱了：估計可能必須要多治療370個病人各三個月，共是1110個月，才能夠避免一個結核病復發。而且由於在臺灣全民健保研究資料庫中並沒有辦法確切估計副作用發生的頻率和嚴重度，在現今落實都治策略的環境下，實在無法確認延長三個月的結核病治療療程，對於糖尿病人是否利多於弊？以及是否合乎成本效益(cost-effectiveness)？除非未來有更多更確切的證據支持延長三個月的療程，否則當下對於同時罹患糖尿病的結核病人，鼓勵他們加入都治計畫應該還是預防結核病復發最有效的方法。

至於年紀的因素，為何是愈年輕愈容易復發，這其實是另一個耐人尋味的問題，因為愈年輕的人，結核病的發生率應該是愈低才對。同樣在一個臺灣的研究中，利用分子生物學的方法針對臨床菌株(clinical isolate)同時偵測北京株(Beijing



strain)與非北京株(non-Beijing strain)，結果發現，愈年輕的人愈容易有多重感染(multiple infection)。可能是由於生活習慣和社交活動的關係，愈年輕的人在一生中會有愈高的機會再次暴露結核菌；當然也有可能是年輕人之所以會得到結核病，是因為基因上或免疫上就是對結核菌的抵抗力較差，所以就更容易再一次被結核菌感染、再一次發病。

總而言之，臺灣地區在落實都治策略之後，結核病完治後兩年內的復發率有持續下降的趨勢。同時罹患糖尿病的人，復發率比沒有糖尿病的人高。將抗結核藥物治療的療程由六個月延長為九個月，確實可以有效降低復發率；但降低復發率最有效的方法，還是落實都治策略。若糖尿病人已經接受都治、且沒有其他特殊的原因、治療後改善良好，抗結核治療仍舊可以六個月完成，並不需要額外延長三個月。