

# 最佳化的抗結核藥物治療

台大醫院 內科部 王振源

## 一、結核病的現況

雖然有療效相當好的標準抗結核藥物治療已經五十多年了，而且新的抗結核藥物陸續問世，不過，結核病非但沒有根絕，反而仍是世界上致死率最高的傳染病。這個事實提醒大家，光是依賴藥物，並無法解決結核病的疫情。

歷史的教訓告訴我們，1958年左右，isoniazid正式被用來治療結核病<sup>1</sup>，16年後結核菌對於isoniazid的抗藥被報告出來；1970年，rifampin開始用於結核病的標準治療中<sup>2</sup>，短短18年後多重抗藥性結核病（同時對isoniazid及rifampin抗藥）大量出現；同樣的情況，約莫1985年，人們發現fluoroquinolone類抗生素對於結核菌具有很強的殺菌力<sup>3</sup>，開始使用在結核病的治療，18年後，廣泛抗藥性結核病（多重抗藥性結核病再加上對於二線藥物中的針劑和fluoroquinolone抗藥）出現。如果無法妥善使用抗結核藥物，就算有再多的新藥，就只會增加更多的抗藥性，並無法撲滅結核。

## 二、抗藥性的產生及衝擊

原本不具有抗藥性的結核菌，透過細胞分裂時的自發性突變（spontaneous mutation），有極小的機率會產生單一藥物的抗藥性。此時，如果治療處方不正確、殺菌力不足，結核菌便有機會經過篩選而得到新的抗藥性，稱為「獲得性抗藥」（acquired resistance）。如果病人已經產生獲得性抗藥，而臨床醫護及公衛人員仍未發現，導致未做好防範措施，病人就有可能將體內具有抗藥性的菌株傳給下一個人，此時，這個被感染的人所得到的抗藥性結核病，就稱為「原發性抗藥」（primary

resistance）。所以說，結核菌抗藥性的產生，是人為的災難。

曾經有這樣的說法，結核菌株若產生抗藥性，它的傳染力、生存競爭力（fitness）會降低<sup>4</sup>。但是，後續的研究發現，有些結核菌株產生抗藥性時，在生存競爭力上並不會輸給沒有抗藥性的菌株（no-cost mutation）；或者，有些具有抗藥性的結核菌株，會再透過另一次的突變，而使得生存競爭力恢復或甚至超過沒有抗藥性的菌株（compensatory mutation）<sup>5</sup>。也就是說，在整個結核菌的族群當中，具有抗藥性的結核菌，可能反而會是族群中的優勢者，可能漸漸取代不具抗藥性的結核菌株，而造成全世界的大流行。

根據衛生署疾病管制局的統計，台灣地區的結核菌多重抗藥的比率，在新案中及再治個案（之前曾經接受過大於一個月的抗結核藥物治療）中分別為1%與6%。如此低的抗藥性比率，顯示台灣地區結核病的公共衛生相當的成功。不過，目前仍然在許多情況下，臨床醫師可能會不自覺地”製造”出多重抗藥性結核菌，例如以下幾個例子：第一、因為副作用調整抗結核藥物時，造成不當處方；第二、一開始選用isoniazid、rifampin、以及ethambutol三種藥物治療結核病，但病人的結核菌株恰巧具有單一藥物抗藥；第三、結核病治療未改善或惡化的情況下加入一種新藥；第四、未發現病人曾經治療過；第五、根據兩三個月前的藥物敏感性試驗結果調整藥物。臨床醫師在診治這些病人的時候，皆應該要特別小心這樣的問題。

## 三、如何讓結核病的治療做得更完美

整個治療過程順利、成功，自然不會有抗

藥性產生，也會讓結核病的病人更迅速重拾自己的健康。第一步，就是要開立正確的處方。處方正確後，一定還需要病人能夠配合醫囑服藥，這樣，治療才會真正完美成功。

處方的開立，有很多的指引可以參考，目前最廣為接受的是由美國胸腔科醫學會、感染症醫學會、以及美國疾病管制局所共同制定的診治指引<sup>6</sup>。其次是世界衛生組織所定下的指引<sup>7</sup>，以及由台灣疾病管制局招集國內結核病專家委員所訂定的診治指引<sup>8</sup>。這三本指引，其實大同小異，其目的都是希望醫師所開立的抗結核治療，可以有足夠的藥物種類、正確的劑量、適當的服藥頻率、以及足夠的治療時間。處方之中，劑量上最常出問題的是ethambutol和pyrazinamide，因為這兩個藥在標準的服藥劑量下，血液中可以達到的藥物濃度，幾乎就跟結核菌所需之最小抑菌濃度相當。如果劑量稍微不足的話，血中濃度就會低於最小抑菌濃度而沒有抑制細菌的作用<sup>9</sup>。

如果使用第一線標準處方治療多重抗藥性結核病，不但治不好病，可能還會產生更多的獲得性抗藥，讓治療更加困難重重。因此，評估病人是否可能得到抗藥性結核病、或甚至是多重抗藥性結核病，也是十分重要的工作。多重抗藥性結核病的危險因子包括：再治病人、多重抗藥性結核病之接觸者、來自於多重抗藥性結核病的盛行地區、或是使用標準抗結核藥物治療，但臨床症狀和檢驗檢查結果並沒有改善的人。針對這些人，應該考慮進行rifampin或isoniazid之抗藥基因快速鑑定，像是GenoType® MTBDRplus快速檢測試劑，結果可以在幾天至一週內取得，以提早了解是否

需要調整抗結核藥物。

結核病治療的過程中，一定要隨時確認病人有無遵照醫師的醫囑服用抗結核藥物。病人若不願意遵照醫師的指示服藥可能的原因相當多，可能是醫療上的問題，也可能是非醫療的問題。前者可能包括藥丸顆數過多、副作用、治療時間過久等等，診治醫師一定要想辦法一一解決，以提高病人的服藥順從性，確保治療的成果。以下的方法提供大家參考：

1. **減少藥品顆數**：儘量使用複方製劑（fixed-dose combination）。
2. **避免或及時正確地處理藥物副作用**：由於臺灣地區結核病人有超過一半是65歲以上的老人，服用抗結核藥物過程中，產生副作用的機率也相對提高。能夠減少副作用的產生，或是及時正確地處理副作用，可能是許多病人治療成功的關鍵。腸胃不適是常見的一個副作用，但可以藉由飯後給藥而在不影響療效的前提下減輕病人的症狀<sup>10</sup>。至於藥物性肝炎、視神經炎等副作用，在某些藥物已經不需要使用的情況下，應該儘量停止這些藥物，像是無特殊原因且pyrazinamide已使用超過60天；或是已知血液透析病人之結核菌株不具抗藥性時，應該停止ethambutol的使用<sup>11, 12</sup>。
3. **縮短治療時間**：雖然相較於50年前需要18個月的標準治療而言，現在的6個月標準治療，已經是大大的縮短療程。不過嚴格說來，6個月仍然不算是短時間，因此，期待新藥的加入，可以再進一步縮短療程。過去在動物研究中發現，使用moxifloxacin取代標準處方中的isoniazid，清除動物體內

結核菌所需要的治療時間，可以縮短2個月<sup>13</sup>。此後，一系列的臨床研究陸續展開，但目前只有兩個前瞻性研究的結果顯示，使用moxifloxacin取代ethambutol或者是加入標準治療當中，可以讓兩個月的痰培養陰轉率顯著提高<sup>14</sup>，或是痰培養陰轉所需時間顯著縮短<sup>15</sup>。目前有一個世界性的第三期研究，稱為REMOx study，研究的目的就是希望能夠證實使用moxifloxacin取代標準處方中的isoniazid或ethambutol，可以讓病人在四個月內完治。如果能夠藉此讓標準治療再縮短兩個月，對於服藥順從性，想必會有極大的幫助。也有不少人正在嘗試使用高劑量的rifampin、或其他的新藥（例如TMC207、OPC67683、PA-824、SQ-109、或是PNU 100480等等），希望讓未來結核病的治療能夠在三個月甚至更短的時間內結束。不過這些做法，仍然都在試驗研究中<sup>16</sup>。

4. **短程直接觀察治療 (directly observed therapy, short course, 簡稱「都治」)**：已有許多的臨床研究、和世界各國的觀察證實，實施DOTs，能夠有效降低結核病復發率及抗藥性<sup>17</sup>。有鑑於此，台灣地區於2006年4月1日開辦都治計畫，藉由訓練有素的都治關懷員，「送藥到手、服藥入口、吞下再走」，能夠大大提升台灣地區結核病治療的服藥順從性，同時對於藥物副作用的早期發現，也相當有幫助。臨床醫師於診療結核病人時，應該鼓勵病人加入疾病管制局的都治計畫，以提高治療的成效，降低風險。

#### 四、總結

結核病的標準處方，雖然早在1980年代確立，但是，醫療上仍舊需要多方面的配合與考慮，才能夠讓結核病人得到最完善的治療。期待有更多新藥的加入，能夠帶來更短、更安全的治療。除此之外，臨床醫師應隨時留意病人的服藥順從性，否則處方再怎麼正確，病人的結核病仍舊無法成功治療。

#### 參考文獻

1. Crofton J: Sputum conversion and the metabolism of isoniazid. *Am Rev Tuberc* 1958; 77: 869-71.
2. British Medical Research Council. Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. A report from the British Medical Research Council. *Tubercle* 1973; 54: 99-129.
3. Collins CH, Uttley AH: In-vitro susceptibility of mycobacteria to ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 575-80.
4. Gagneux S, Long CD, Small PM, et al: The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 206; 312: 1944-6.
5. Borrell S, Gagneux S: Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistance *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1456-66.

6. American Thoracic Society, Center for Disease Control, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
7. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. World Health Organization.
8. Taiwan Center for Disease Control. Taiwan guidelines for TB diagnosis & treatment. 4th ed. Taiwan Center for Disease Control.
9. Davidson PT, Hanh LQ: Respiratory pharmacology. Anti-tuberculosis drugs. *Clin Chest Med* 1986; 7: 425-38.
10. Purohit SD, Sarkar SK, Gupta ML, et al: Dietary constituents and rifampicin absorption. *Tubercle* 1987; 68: 151-2.
11. Ormerod LP, Horsfield N: Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
12. Donald PR, Maher D, Maritz JS, et al: Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1318-30.
13. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, et al: Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 421-6.
14. Conde MB, Efron A, Loredó C, et al: Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomized, controlled phase II trial. *Lancet* 2009; 373: 1183-9.
15. Wang JY, Wang JT, Tsai TH, et al: Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 65-71.
16. Burman WJ. Rip Van Winkle wakes up: development of tuberculosis treatment in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S165-72.
17. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al: The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-84. 🇹🇼