

潛伏結核的藥物治療選擇

陳品豪 黃美智

一、前言

結核病是因吸入含結核菌的飛沫所引起的傳染病，一般而言，接觸結核病的未感染者有1/3的機率可能會被傳染而成為潛伏感染者^[1]。結核病早期的症狀並不明顯，常見慢性咳嗽（特別是三週以上）、發燒、疲倦、食慾不振、體重減輕、夜間盜汗、胸痛等症狀，有些人是因為體檢才被發現，更多人初期被當作一般感冒治療。在初次感染結核病時，大約90-95%的人會因自身的免疫力而未發病^[2]，由於病人尚未發病，並不會傳染給旁人，但終身都有再活化（reactivation）的風險，在受到感染後到發病前的這一段期間，即稱為潛伏結核感染（latent tuberculosis infection, LTBI），如果能在這段期間給予抗結核藥物治療，則可有效減少日後發病的機會

，因此潛伏結核感染之治療是進一步根除結核病的重要策略。疾病管制署自2016年起全面推動「潛伏結核全都治計畫」，計畫內容包括：擴大結核病接觸者篩檢對象至全年齡層、導入WHO推薦之潛伏感染篩檢新技術－丙型干擾素釋放試驗（IGRA）進行結核病診斷、引進短程治療處方速克伏（3HP，三個月共12個劑量的Isoniazid與Rifapentine）供臨床治療選擇等政策。在藥物治療方面，3HP是在2014年取得FDA核准用於治療潛伏結核的新療程，與傳統的9H療程（每日一次的Isoniazid治療9個月）相比，治療期間大幅縮短，期待能透過較短的療程提高完治率，有效降低結核病個案發生。

二、潛伏結核的藥物治療

目前治療潛伏結核的藥物組合的共四類（詳細劑量療程請見表一），分別為每日一次Isoniazid治療六或九個月、每日一次Rifampin治療三或四個月、每週一次Isoniazid+Rifapentine治療12週、每日一次Isoniazid+Rifampin治療三個月，分述如下：

1. 每日一次Isoniazid治療六或九個月：

Isoniazid為治療潛伏結核的第一線治療，可以有效預防活動性肺結核的發生率達60~90%^[3]，由於療程較長，治療成功

機率會受病人的順從性影響而有浮動，美國疾病管制中心建議以9個月療程為主（CDC, 2003），而世界衛生組織僅推薦小於五歲以下的兒童及HIV陽性之任何年齡之接觸者，接受6個月的療程（WHO, 2015）。Isoniazid最重要的副作用為肝炎，10%~20%的使用者會有肝功能指數輕微上升，在50歲以上約有2.3%的機率發生肝炎^[4]，另外在酗酒的病人身上，肝炎發生率會提高，因此建議病人服用

Isoniazid應避免過量飲酒，以降低肝炎發生的風險。Isoniazid另一個副作用為周邊神經炎，發生率約2% [5]，這和Isoniazid會影響Pyridoxine的新陳代謝有關，現行指引建議使用Isoniazid的病人若併有懷孕、糖尿病、尿毒症、癲癇、酗酒或營養不良的病人，每日口服投與Pyridoxine 25~50mg來預防周邊神經炎，以上族群外的病人並不建議常規使用Pyridoxine[6]。

2. Rifampin治療三或四個月：

雖然使用經驗不如單用Isoniazid多，但在相關的研究中，使用Rifampin治療潛伏結核效果並不劣於Isoniazid，且有較低的肝毒性發生率以及較佳的順從性[7][8]。在2013年發表在Cochrane的一篇系統性綜論[8]，收納十篇隨機分派研究(共10,717人)，比較Rifamycins (包含Rifampin、Rifabutin、Rifapentine)與Isoniazid，預防潛伏結核發展成活動性肺結核的效果。其中使用Rifampin三或四個月與使用Isoniazid六或九個月相比，在預防病人發展成活動性結核上並無差異 (analysis of 3 trials with 805 patients, risk ratio [RR] 0.81, 95% CI 0.47-1.4)，且有較高的順從性 (analysis of 5 trials with 1,768 patients, RR 1.13, 95% CI 1.01-1.28) 與較低的嚴重肝毒性發生率 (analysis of 5 trials with 1,774 patients, RR 0.15, 95% CI 0.07-0.35)，但此研究受限於較寬的信賴區間與收納研究的方法學上之限制，使研究結果的應用受到局限。雖然單用rifampin可以縮短療程，

且有著潛在較少嚴重肝毒性的發生，但考量Rifampin與眾多藥物具有交互作用，加上若不小心誤判病情，而將Rifampin用在活動性結核而非潛伏結核的病人，易造成Rifampin抗藥性，因此單用Rifampin多保留在具Isoniazid抗藥性的潛伏結核患者上[9]，不作為第一線使用。

3. Isoniazid加Rifapentine治療12週：

Rifapentine是Rifamycin家族的一員，和Rifampin相比有著較長的半衰期，對結核菌的殺菌效果也優於Rifampin，因此使用此藥物組合每週僅需服用一次即可。在2011年發表在新英格蘭醫學期刊(New England Journal of Medicine)的開放性、隨機分派、不劣性研究[10]，共收納7731位來自四個結核病低發生率的國家(巴西、加拿大、西班牙與美國)的非愛滋病潛伏結核成人，追蹤長達33個月，比較每週服用Rifapentine 900 mg與Isoniazid 900 mg共使用12週，與每日使用Isoniazid 300 mg持續使用九個月，防止結核病再活化的效果，研究結果發現合併Rifapentine和Isoniazid組與Isoniazid組相比，發生肺結核再復發的累積發生率(cumulative rate)為0.19%和0.43%(difference in cumulative rate: -0.24%, upper limit of 95% CI for difference in cumulative rate: 0.1%)，治療完成率為82.1%和69% (P<0.001)，嚴重肝毒性的發生率為0.4%和2.7% (P<0.001)，由上述結果可發現併用Isoniazid與Rifapentine治

療12週，效果不劣於Isoniazid治療九個月，且有較高的完治率以及較低的嚴重肝毒性發生率。隨後在2015年發表在JAMA pediatrics的一篇開放性、隨機分派、不劣性研究（共收納1058位2歲至17歲的兒童）也得到一致的結果^[11]，基於以上研究，世界衛生組織於2015年建議將合併Rifapentine和Isoniazid治療十二週的療程與使用Isoniazid治療九個月的療程，同列於第一線的潛伏結核藥物治療^[12]。

4. Isoniazid加Rifampin治療三個月：

此藥物治療組合的研究並不多，大型的隨機分派研究僅有一篇發表在新英格蘭醫學期刊^[13]，收納2736位愛滋病伴有潛伏結核的感染者，每日使用Isoniazid 300mg與Rifampin 600 mg持續三個月，預防肺結核再活化的比例為60%，而在非愛滋病潛伏結核族群中並未有大型的研究，因此

藥物療程多被保留在沒有Rifapentine或無法有效進行都治 (directly observed therapy)的地區。

在藥物選擇上，美國疾病管制中心建議第一線潛伏結核藥物治療為Isoniazid治療九個月，但如果該地區能進行有效都治，在12歲以上的潛伏結核感染者，以Rifapentine和Isoniazid治療十二週，是和Isoniazid治療九個月具相等療效的替代選擇。其他療程（Isoniazid治療六個月、Rifampin治療四個月、Isoniazid加Rifampin治療三個月）也是可接受的選擇，但和Isoniazid治療九個月相比，上述療程應考慮使用於病人順從性差的地區以增加完治率，此外，含有Rifampin的治療建議保留在無法忍受Isoniazid或是感染的結核菌對Isoniazid具抗藥性的病人上使用。

三、總結

結核病現今仍是普遍存於全世界的傳染病，結核病在台灣，從日據時期的肺癆療養院，到民國時期開始接種卡介苗、成立結核病防治中心、至衛生福利部疾病管制署於2006年提出結核十年減半計畫，與肺結核的抗戰未曾間斷過。經由政府與全民的努力，臺灣結核病發生率由2005年每十萬人口72.5人降低至2015年每十萬人口45.6人^[14]，隨著結核十年減半計畫於2015年結束，緊接著疾病管制署加入WHO 2035

消除結核計畫，於2016年正式展開第一期計畫，目標是達到2035年結核發生率降到每10萬人口10人之全球目標，當國家治癒活動性肺結核的都治公衛模式已臻成熟，接下來找出潛伏性結核的病人並治療，是邁向根除結核病的下一步，希望藉國家主導引進新技術、新藥物以及大眾對抗結核病的決心，讓我們在未來能消除結核，讓結核病在台灣絕跡。

	成人	兒童(< 12歲)
Isoniazid	標準療程	
	300 mg PO QD 連續服用九個月	10~15 mg/kg PO QD 連續服用九個月
	替代療程	
	300 mg PO QD 連續服用六個月	20~30 mg/kg PO BIW 連續服用九個月
	900 mg PO BIW 連續服用六或九個月	
Isoniazid + rifapentine	Isoniazid	
	15 mg/kg PO QW 連續服用12個劑量	需更多研究建立小兒使用劑量
	Rifapentine	
	10 to 14 kg: 300 mg 14.1 to 25 kg: 450 mg 25.1 to 32 kg: 600 mg 32.1 to 49.9 kg: 750 mg >50 kg: 900 mg maximum 每週口服一次，連續服用 12個劑量	需更多研究建立小兒使用劑量
Rifampin	600 mg PO QD 連續服用四個月	10~20 mg/kg PO QD 連續服用四個月
Isoniazid and rifampin	Isoniazid	
	300 mg PO QD 連續服用3個月	10~15 mg/kg PO QD 連續服用3個月
	Rifampin	
	600 mg PO QD 連續服用3個月	10~20 mg/kg PO QD 連續服用3個月

 表一、治療潛伏結核的藥物療程與劑量^[15]

四、參考資料

1. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-8.
2. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host "sees"?, *Immunol Res.* 2011 Aug;50(2-3):202-12.
3. Smieja MJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons, *Cochrane Database Syst Rev.* 2000.
4. Lexicomp Online®, Lexi-Drugs Multinational®, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; June 26, 2016.
5. Oestreicher R, Dressler SH. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid, *Am Rev Tuberc.* 1954;70(3):504.
6. 陸坤泰等人, 結核病診治指引第5.1版, 衛生署福利部疾病管制署. 2015
7. Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 689-97.
8. Sharma SK, Sharma A, et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 5;(7):CD007545.
9. Haileyesus Getahun, Alberto Matteelli, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2015;372:2127-35.
10. Sterling TR, Villarino ME, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011 Dec;365(23):2155-66.
11. Villarino ME, Scott NA, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar;169(3):247-55
12. WHO, Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, 2015.
13. Whalen CC, Johnson JL, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med.* 1997;337(12):801.
14. 結核病防治工作手冊, 結核病年度流病簡報, 衛生署福利部疾病管制署
15. C Robert Horsburgh. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 19, 2016.)