



核心課程編號：B39

結核病

吳瑞欣/江宗達醫師

108年01月19日



學習目標

PGY

知識

1. 肺結核併發症及肺外結核的診斷和治療
2. 抗結核藥物之投藥方式與相關副作用
3. 肺結核之防治策略
4. 抗藥性肺結核之策略



考題

- ❖ 肺結核診斷要件？[10分]
- ❖ 肺結核治療藥物種類、使用劑量及副作用？[10分]
- ❖ 台灣肺結核防治策略？[10分]
- ❖ 肺結核併發症及肺外結核診斷和治療？[10分]
- ❖ 抗藥性肺結核治療原則？[10分]



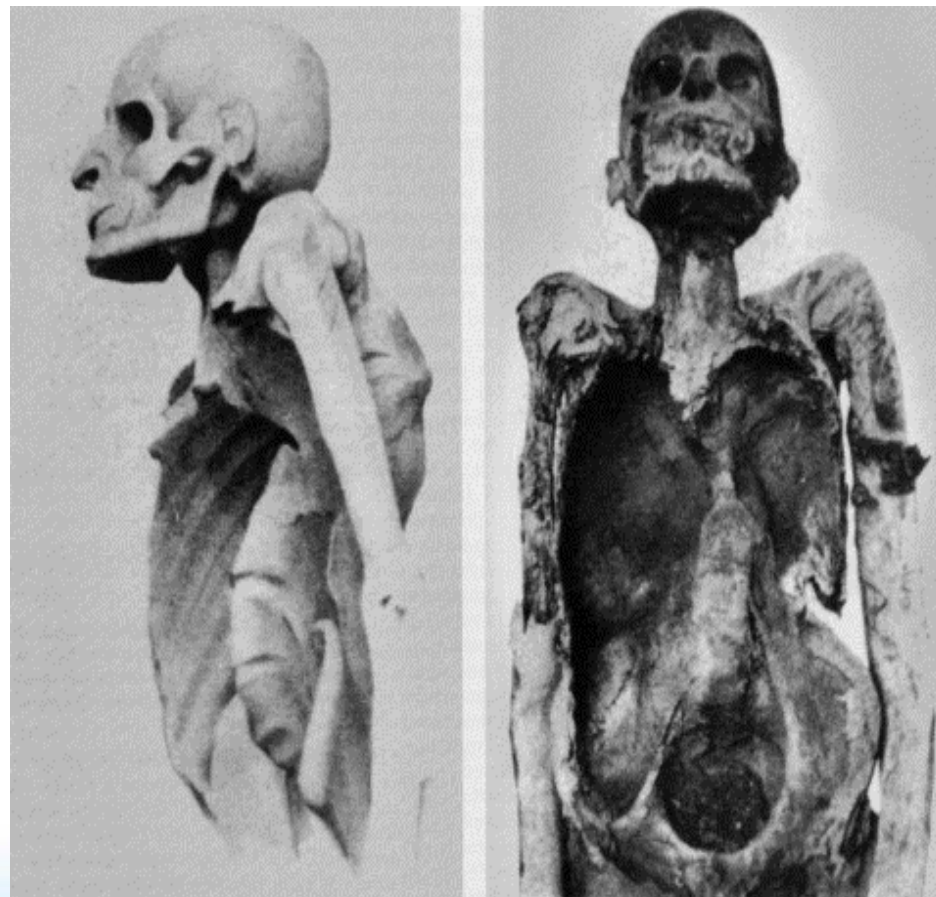
結核病~三千年歷史的古老疾病

埃及時代

西元前 3700-1000年



土偶



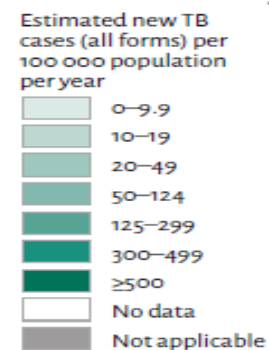
木乃伊 (Nesperhan, priest of Amun)



流行病學

Estimated TB incid

← **TAIWAN**



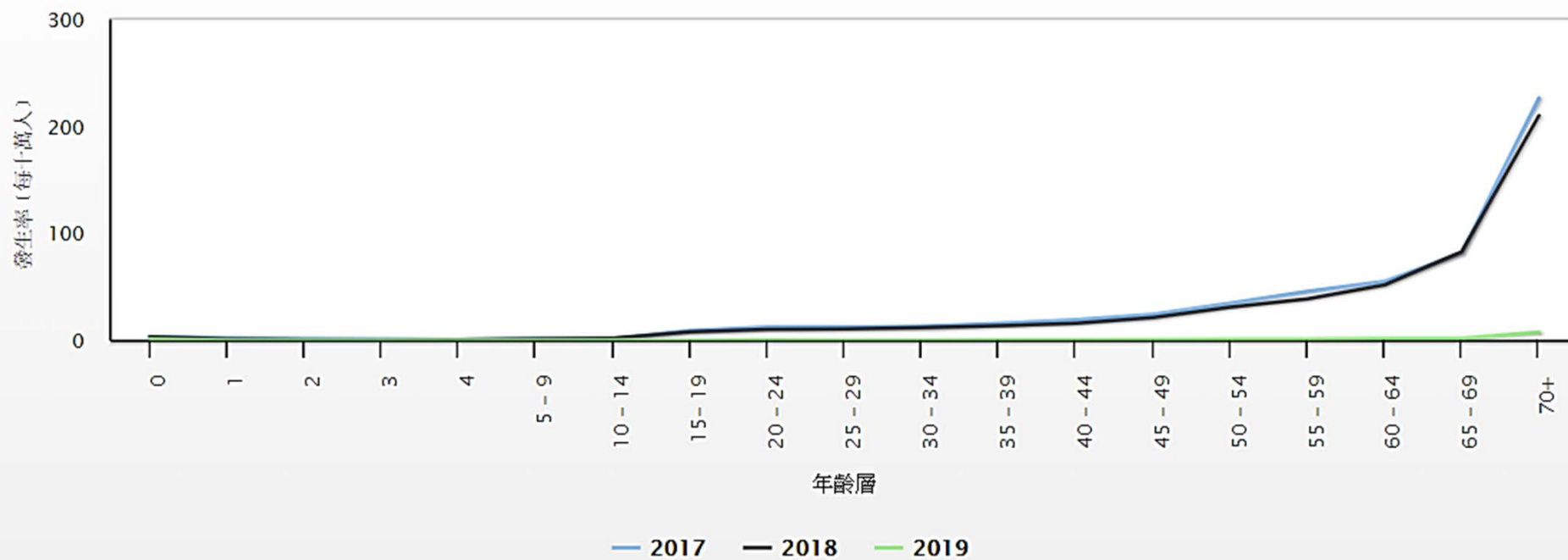
(單位：每10萬人口)
report -2014

資料來源: WHO, Global TB



流行病學

全國結核病本國籍年齡別發生率趨勢圖(2017年01週-2019年03週)



Taiwan CDC 2019

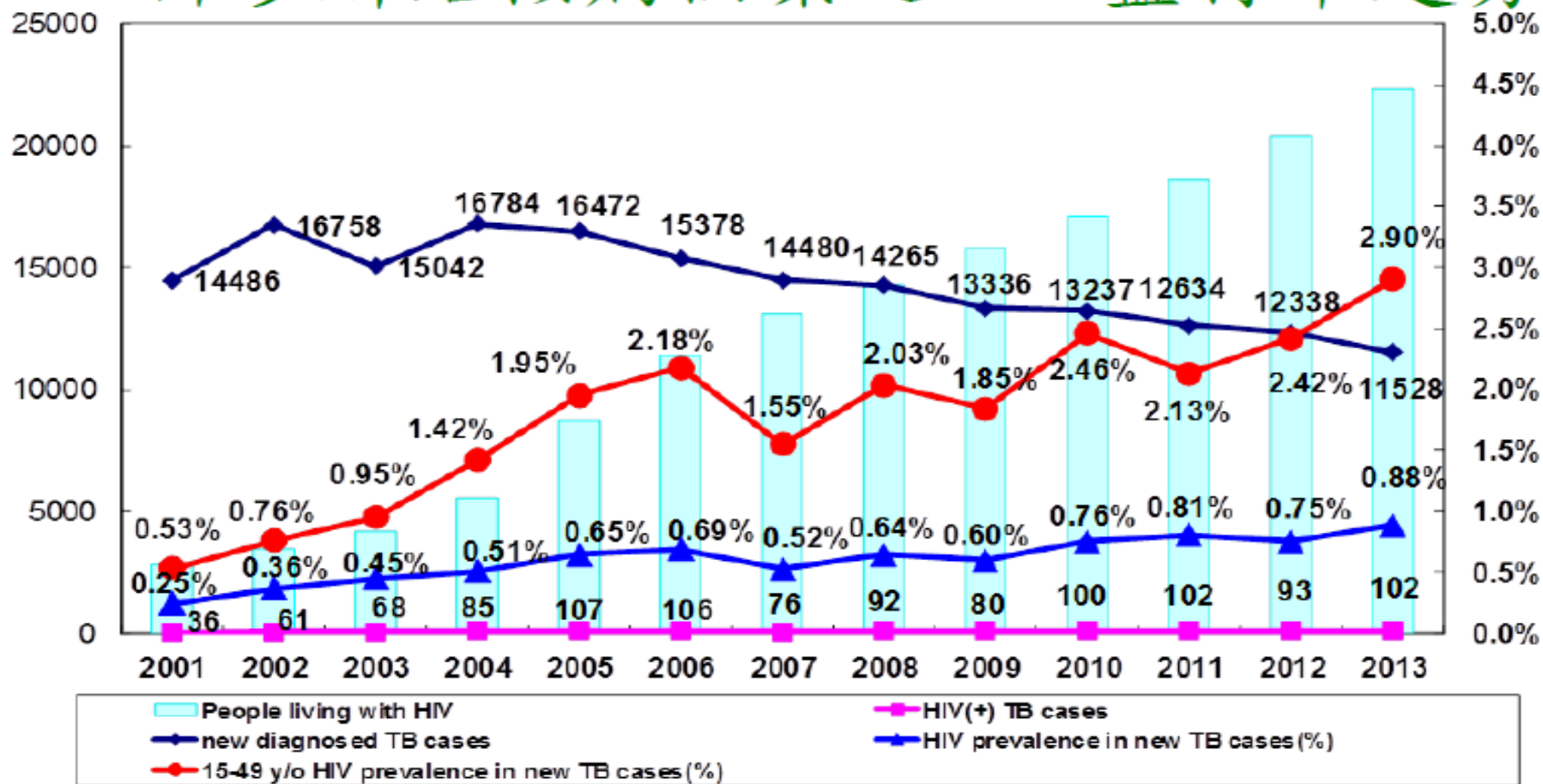


流行病學



衛生福利部疾病管制署

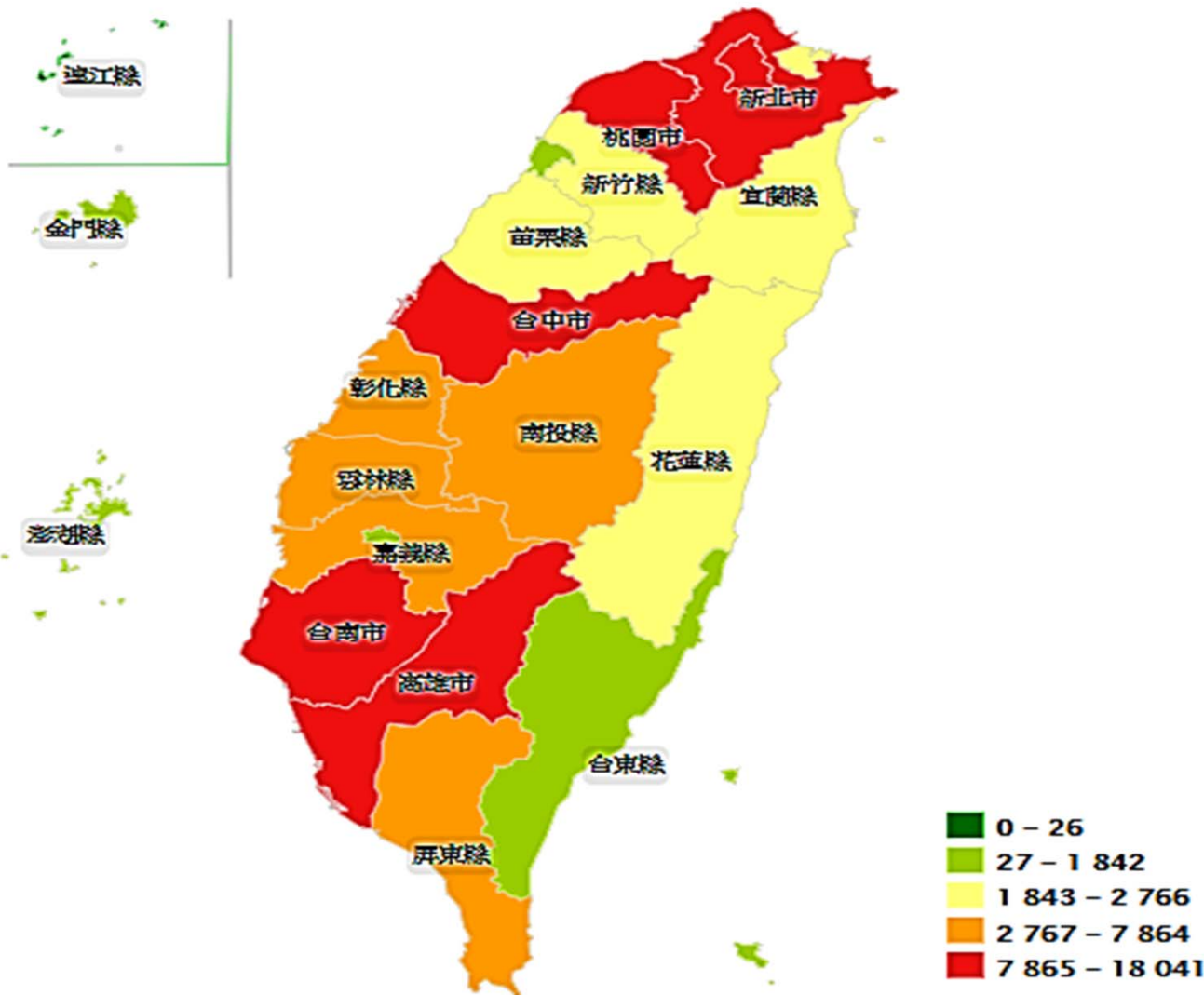
新診斷結核病個案之HIV盛行率趨勢





流行病學

全國結核病本國籍地理分佈(2009年01週-2019年01週)



三

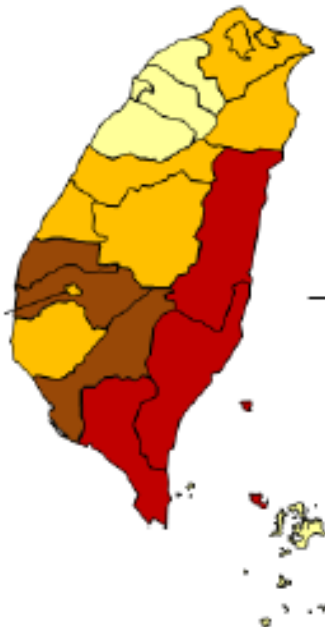
縣市別	病例數
台北市	9053
台中市	11337
台南市	9127
高雄市	17592
基隆市	1974
新竹市	1297
嘉義市	1191
新北市	18041
桃園市	8113
新竹縣	1918
宜蘭縣	2462
苗栗縣	1903
彰化縣	7118
南投縣	3470
雲林縣	4731
嘉義縣	2868
屏東縣	7057
澎湖縣	215
花蓮縣	2663
台東縣	1822
金門縣	212
連江縣	26



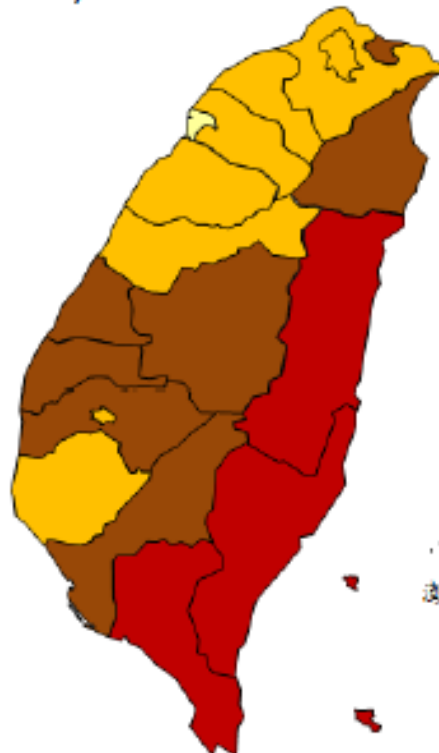
流行病學

1990's

While TB has not included in Taiwan's notifiable communicable diseases yet.



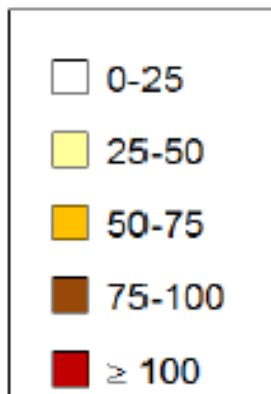
2005



2013



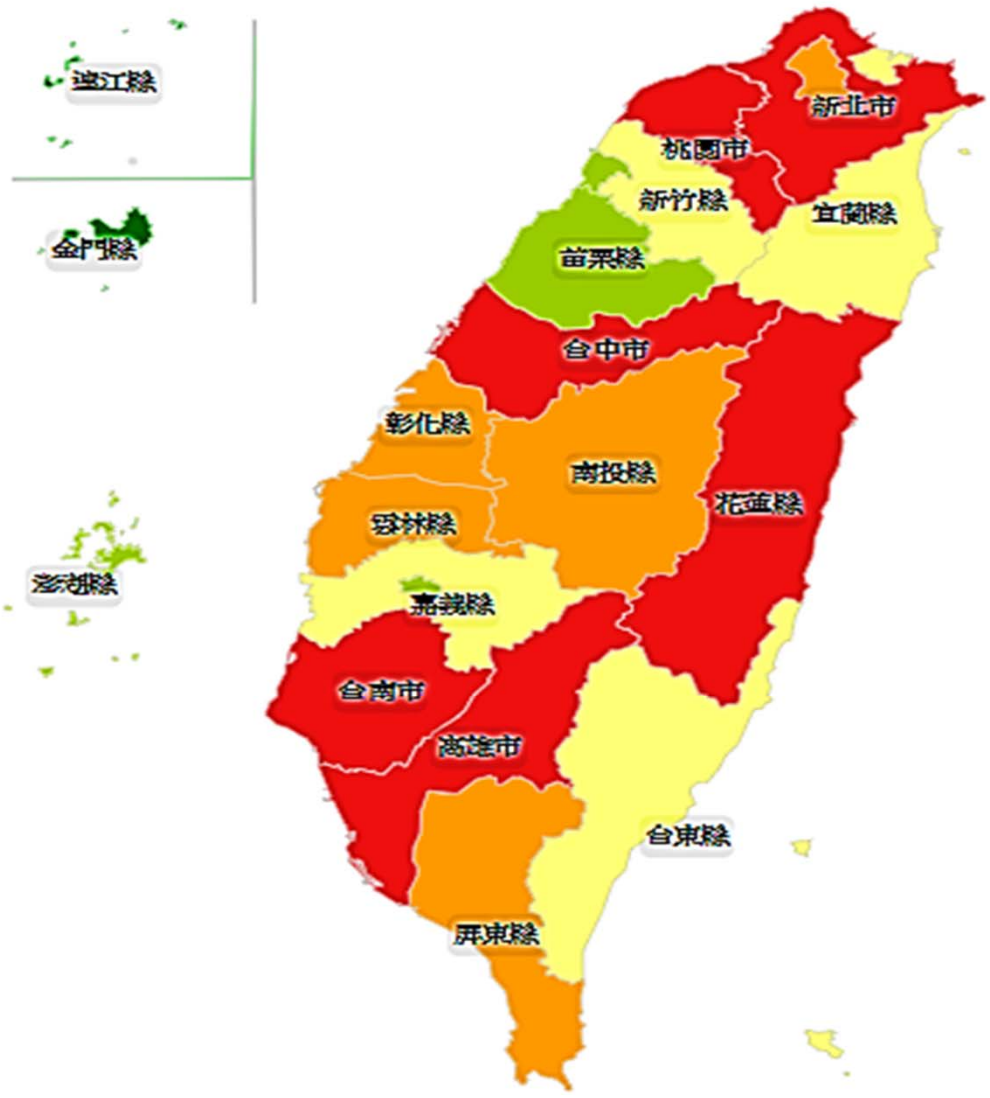
(per 100,000 population)





流行病學

全國多重抗藥性結核病本國籍地理分佈(2009年01週-2019年01週)



三

縣市別	病例數
台北市	83
台中市	124
台南市	93
高雄市	164
基隆市	41
新竹市	16
嘉義市	18
新北市	207
桃園市	88
新竹縣	21
宜蘭縣	31
苗栗縣	15
彰化縣	82
南投縣	54
雲林縣	45
嘉義縣	33
屏東縣	66
澎湖縣	1
花蓮縣	95
台東縣	28
金門縣	0
連江縣	0



Pathogenesis

- ❖ 人的結核病是由結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 引起. 屬於分枝桿菌屬的一種, 分枝桿菌屬共有三十多種細菌, 其它的統稱非結核分枝桿菌 (*Non-tuberculosis mycobacterium*)
- ❖ MAC (*Mycobacterium aevium* complex) 就是非結核分枝桿菌, 在免疫不全的病人會造成疾病, 兩者用藥上有不同之處
- ❖ 結核菌長 $1\sim 10\mu\text{m}$, 寬 $0.2\sim 0.7\mu\text{m}$, 無鞭毛, 染色時要用添加媒染劑的色素溶液, 加溫染色. 一旦染色, 不易被強酸脫色, 故又稱耐酸菌 (acid-fast bacilli)



結核菌

- ❖ 結核菌屬於偏性好氣菌 (Strict aerobes)
- ❖ 發育最宜溫度為 37°C ，最宜酸鹼度pH為6.4~7.0。
- ❖ Löwenstein-Jensen (LJ) 培養基
- ❖ 結核菌的分裂速度很慢，大約每20小時分裂一次。
- ❖ 痰中結核菌在此培養基中孵養發育，經3~8週形成R型菌落。



Transmission

- ❖ 飛沫傳染(droplet): 帶菌者常在吐痰或是講話、咳嗽、唱歌或大笑時產生的飛沫排出結核菌。這些飛沫在塵埃中乾燥形成飛沫核飄浮在空中,直徑小於 $5\mu\text{m}$ 的飛沫核便可經由呼吸道到達正常的肺泡造成感染. 故為空氣傳染(air-born infection)
- ❖ 但感染很難發生,因結核菌不易到達肺部末梢,通常發生在親密接觸者



感染的發生

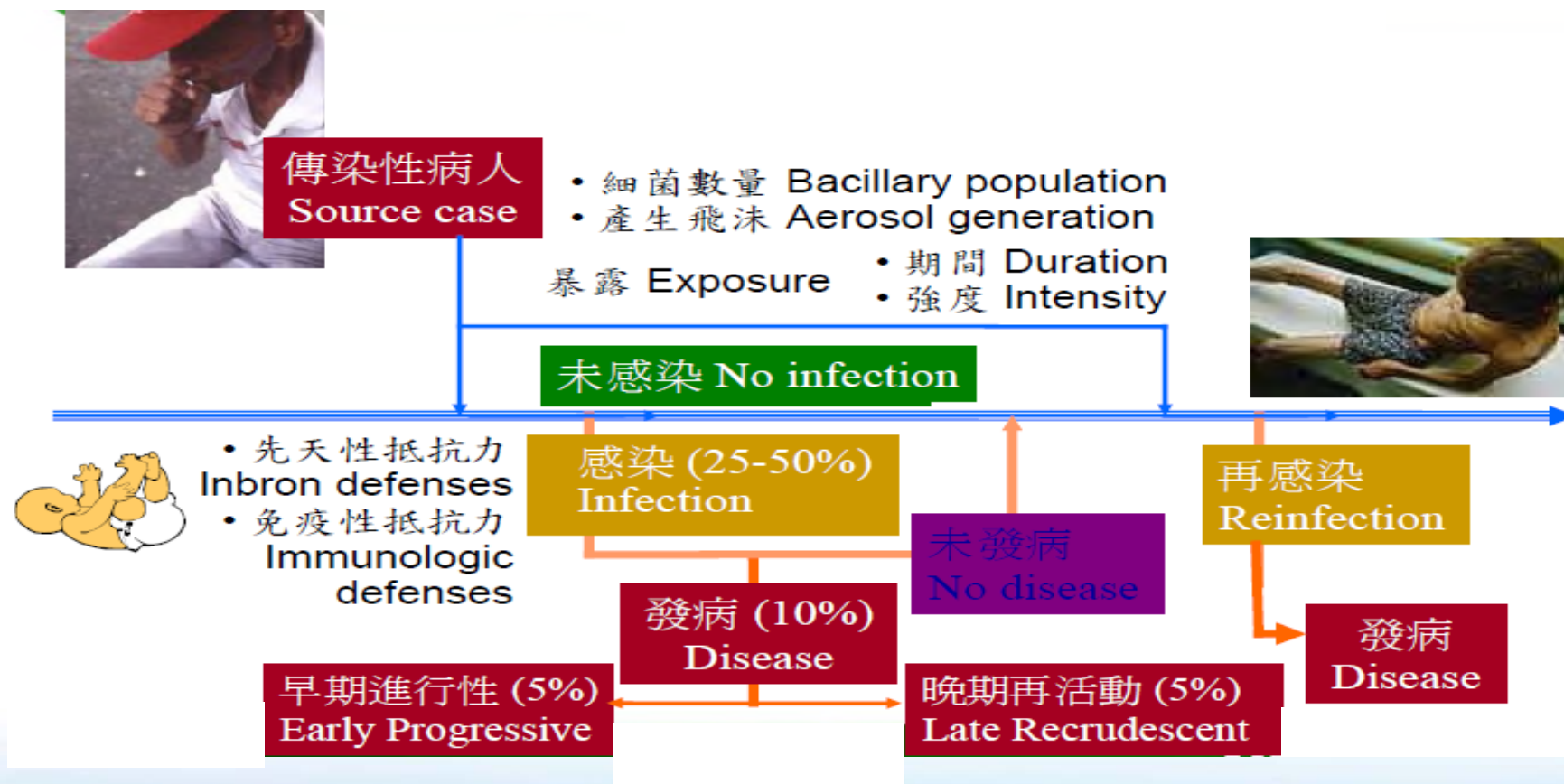
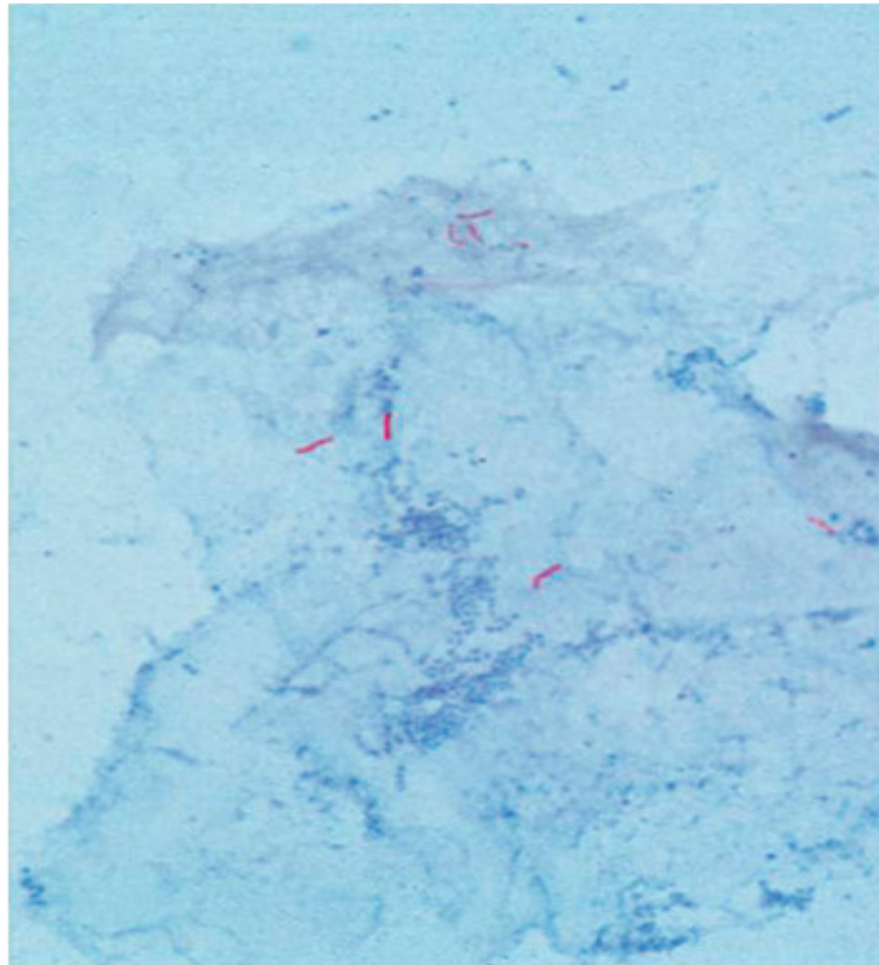


Figure 158-1



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Acid-fast bacillus smear showing *M. tuberculosis* bacilli. (Courtesy of the CDC, Atlanta.)



Risk factors

❖ 病人本身因素

- 痰液耐酸性抹片及結核菌培養情形
- 治療與否
- 病人的症狀及行為，如咳嗽，唱歌，說話
- 肺內結核或肺外結核
- HIV感染狀態
- 卡介苗注射，免疫能力降低，糖尿病等等

❖ 環境因素

- 暴露時間長短和密集性

❖ 結核菌本身之毒性

Natural history of the disease

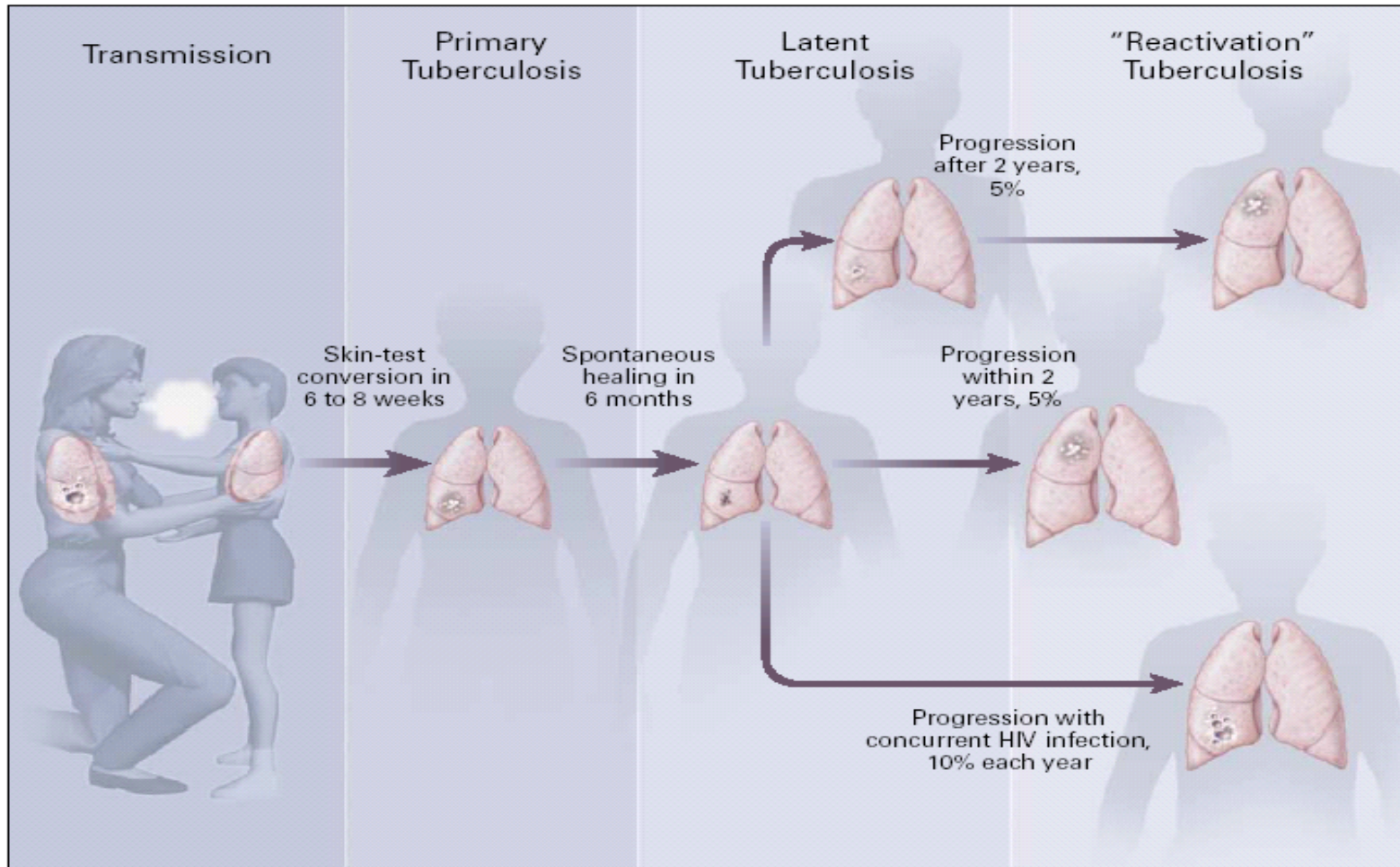


Figure 3. Transmission of Tuberculosis and Progression from Latent Infection to Reactivated Disease.

Among persons who are seronegative for the human immunodeficiency virus (HIV), approximately 30 percent of heavily exposed persons will become infected. In 5 percent of persons with latent infection, active disease will develop within two years, and in an additional 5 percent, progression to active disease will occur later. The rate of progression to active disease is dramatically increased among persons who are coinfecting with HIV.

Management of tuberculosis in the United States, NEJM 2001/07/19



Natural history of the disease

- ❖ 結核感染者只有10~20%會發病，因此” 感染與發病不同”
- ❖ WHO 的結核個案定義：
 - 疑似結核個案－呈現暗示結核病症狀與病徵之任何人，尤其是長期咳嗽 (> 2weeks)
 - 結核病個案－細菌學證實或由醫師診斷之病人 (任何給藥治療的病人都要記錄為個案)
 - 確診結核個案－結核菌培養陽性之病人



Clinical manifestation

- ❖ Pulmonary/ extrapulmonary
- ❖ Productive, prolonged cough (duration of > 3 weeks)
- ❖ Chest pain
- ❖ Hemoptysis
- ❖ Systemic : fever, appetite loss, weight loss, easy fatigability



Common Sites of TB Disease

- Lungs
- Pleura
- Central nervous system
- Lymphatic system
- Genitourinary systems
- Bones and joints
- Disseminated (miliary TB)



Chest Radiograph

- ❖ Abnormalities often seen in apical or posterior segments of upper lobe or superior segments of lower lobe.
- ❖ May have unusual appearance in HIV-positive persons .



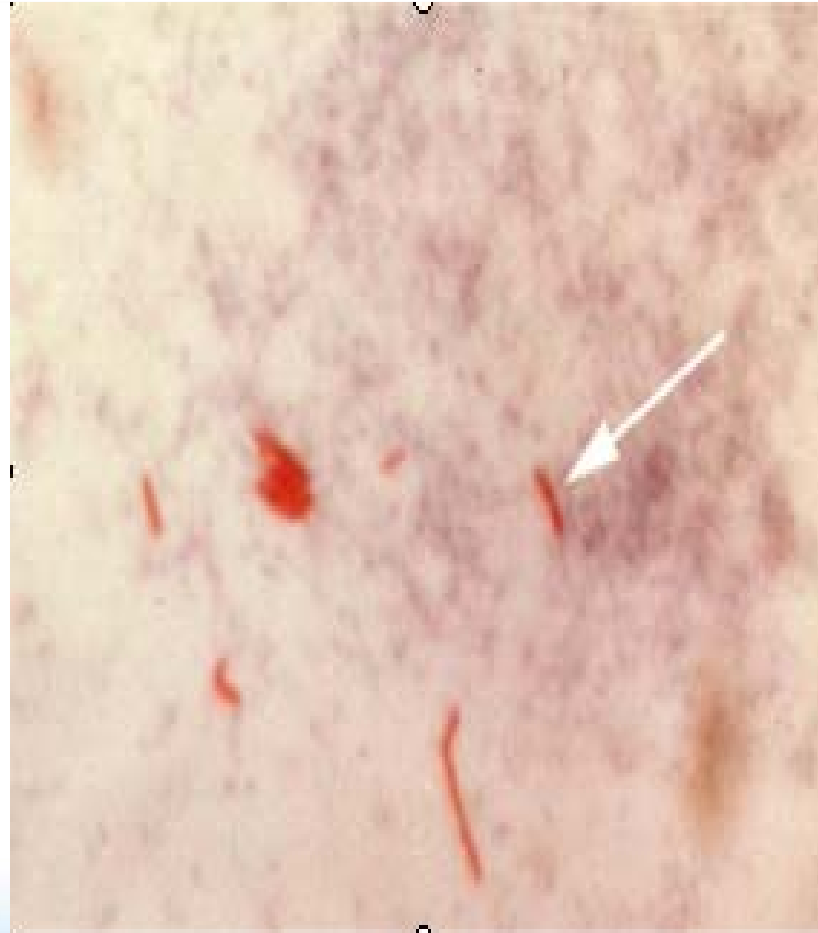


Laboratory diagnosis

- ❖ AFB Microscopy
- ❖ Mycobacterial Culture
- ❖ Nucleic Acid Amplification
- ❖ Drug Susceptibility Testing



AFB smear





AFB Smear

- ❖ 塗片染色鏡檢耐酸性細菌是臨床醫師診斷結核病之第一步
- ❖ 所有懷疑肺結核病人必須送痰檢體檢驗至少二次，最佳為三次，至少有一次為清晨之痰檢體
- ❖ 塗片染色可檢測到每mL 標本有5000 至10000 隻細菌，相反地只需10 至 100 隻細菌即可培養出來，因此塗片染色陰性並不能排除結核病。
- ❖ 50%至80%之肺結核病人的痰塗片耐酸性染色為陽性



Mycobacterial Culture

- ❖ 所有懷疑結核病人之檢體除塗片耐酸性染色檢驗外必須作分枝桿菌培養，其理由
 - 培養比鏡檢更敏感，每mL 標本10 至100 隻細菌即可偵測到
 - 分離之分枝桿菌需作菌株之鑑定
 - 培養之結核菌可提供藥物感受性試驗
 - 培養之結核菌可提供基因之分析，以作為流行病學及院內感染、實驗室交叉污染之比對。
- ❖ 一般而言，培養之敏感度為80%至85%，而特異度為98%
- ❖ 傳統採用 Lowenstein-Jensen 培養基或Middlebrook 7H10 或7H11 等固體培養基約需4 至8 週才有結果
- ❖ 自動化液體培養基系統BACTEC MGIT 960 利用 Middlebrook 7H9 液體培養基可在檢體2 週左右即可知道培養是否為陽性。

檢驗流程

Day 1



- NaOH 去污染流程
- 檢體離心濃縮



抗酸性染色

結核菌培養

Day 2-60

90-95%

5-10%



培養陰性

培養陽性



- NaOH 去污染流程
- 檢體離心濃縮



AFB+

結核菌培養



培養陽性



鑑定報告
TB or NTM



結核菌
藥物敏感度試驗

如果 有一套已知TB感染病人的檢體 同時進行AFB與 TB culture, 感染管制委員會將會收到幾份細菌室報告單:

第一份報告: AFB+

第二份報告: 培養陽性 (Mg+ AFB+)

第三份報告: 鑑定結果 (TB or NTM)

第四份報告: MDR-TB

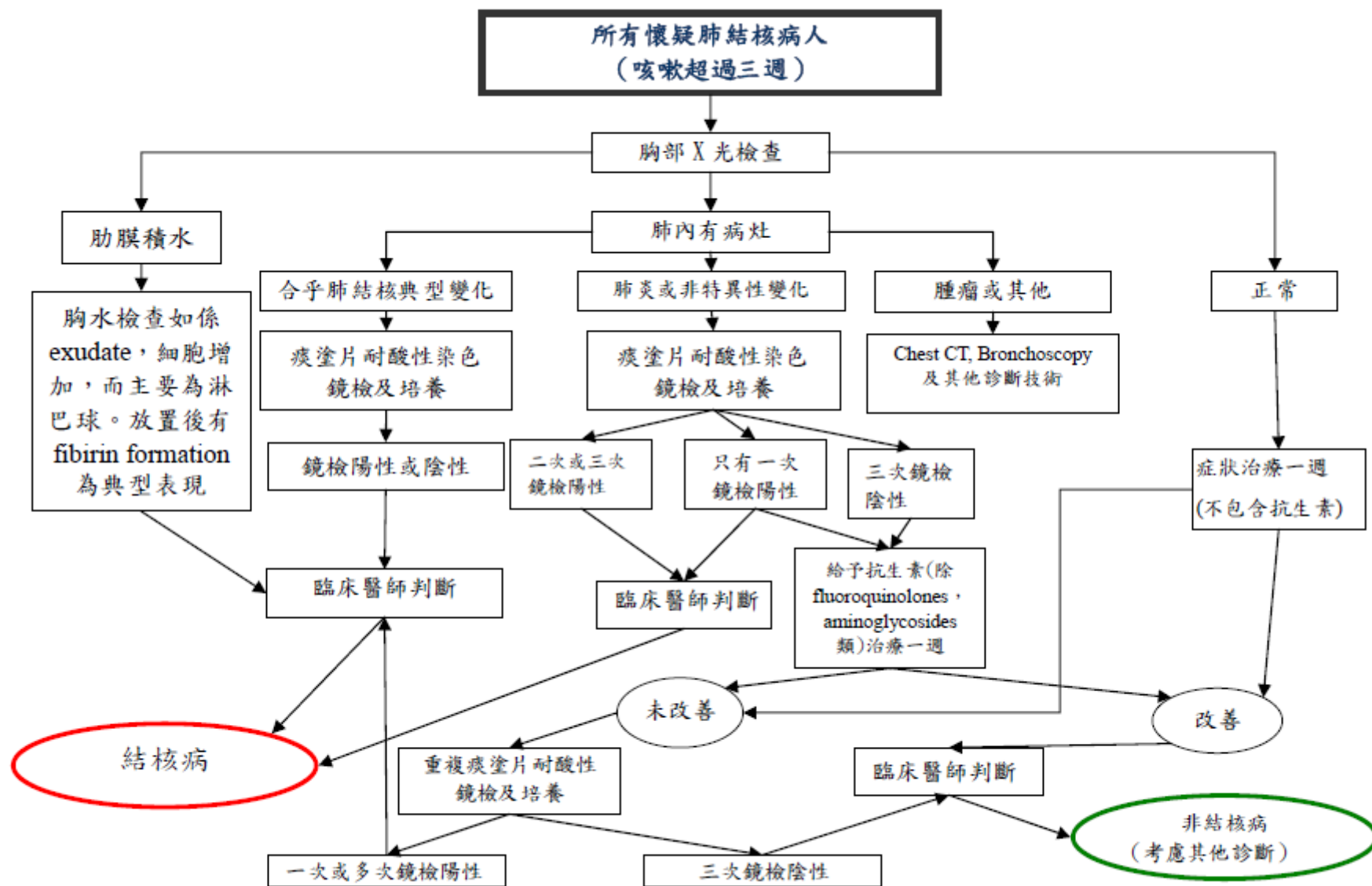


圖 1 疑似肺結核病患之診斷步驟



Treatment

❖ 何時開始治療新病人？

- 兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核的病人。
- 痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核的病人。
- 組織病理學或組織培養證實之肺外結核病人。
- 極度重症的疑似結核病人，診療醫師可於驗痰結果未明時，先行給予結核藥物治療。

Treatment

表 1各類結核病人的定義及開始用藥的條件

病人分類	定義	開始用藥的條件
新病人	<ol style="list-style-type: none">1. 不曾接受過結核藥物治療的病人。2. 曾接受少於4週結核藥物治療的病人。	<ol style="list-style-type: none">1. 兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核；或2. 痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核；或3. 組織病理學或組織培養證實之肺外結核；或4. 依本指引第三章診斷指引安排檢查、給予廣效性抗生素治療，經蒐集完整臨床資料後，認為仍須接受結核藥物治療；或5. 極度重症的疑似結核病人，診療醫師可先行給予結核藥物治療。
復發病人	<ol style="list-style-type: none">1. 曾接受一個完整療程之結核藥物治療並經診療醫師宣告治癒而再次痰細菌學陽性的病人。	<ol style="list-style-type: none">1. 兩套痰耐酸菌塗片檢查陽性，且臨床懷疑肺結核復發；或2. 痰結核菌培養陽性，且臨床懷疑肺結核復發；或3. 組織病理學或組織培養證實之肺外結核。
失落再治病人	<ol style="list-style-type: none">1. 中斷治療2個月以上的新病人及再治病人。	<ol style="list-style-type: none">1. 中斷治療的時間合計超過2個月；且2. 病人的痰細菌學陽性。



表 1 各類結核病人的定義及開始用藥的條件（續）

病人分類	定義	開始用藥的條件
失敗再治病人	1. 治療4個月後痰結核菌培養陽性的新病人 2. 治療5個月後痰耐酸菌塗片陽性的新病人 3. 治療前痰細菌學陰性、治療2個月後變成痰細菌學陽性的新病人。	1. 治療4個月後的痰結核菌培養陽性；或 2. 治療5個月後的痰耐酸菌塗片陽性；或 3. 治療前痰細菌學陰性、治療2個月後變成痰細菌學陽性。
多重抗藥病人	1. 藥敏試驗顯示至少對INH及RMP抗藥的病人	1. 藥敏試驗顯示INH/RMP/EMB 3藥物中任2種以上抗藥；或 2. 已知藥敏試驗的結核病人因藥物副作用，致INH/RMP/EMB 3藥物無法使用任2種以上藥物： <ul style="list-style-type: none">• 病人藥敏試驗結果為全敏感，或抗藥藥物恰好都是副作用藥物。此時副作用藥物視同抗藥藥物處理。• 病人藥敏試驗之抗藥藥物不全然是副作用藥物。此時副作用藥物加抗藥藥物一同處理。
慢性病人	1. 在監督下接受完整之二線藥物治療後依然痰陽性的病人。 2. 對大多數一線二線藥物抗藥，致無法選用足夠有效藥物治療的病人。 3. 因身體其他狀況不能用藥的病人。	1. 對大多數一線二線藥物抗藥，致無法選用足夠的有效藥物；或 2. 並非對大多數一線二線藥物抗藥，但仍無法用藥治療： <ul style="list-style-type: none">• 因藥物副作用無法服藥；或• 因服藥依附醫囑性（adherence）不佳，無法規則服藥；或• 雖規則服藥但無法廓清其結核菌。



Antituberculosis Drugs

First-Line Drugs

Isoniazid
Rifampin
Pyrazinamide
Ethambutol
Rifabutin
Rifapentine

Second-Line Drugs

Streptomycin
Cycloserine
p-Aminosalicylic acid
Ethionamide
Amikacin or kanamycin*
Capreomycin
Levofloxacin*
Moxifloxacin*
Gatifloxacin*

* Not approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in the treatment of TB



表 2各類結核病人的治療建議簡表

病人分類	建議治療方式
新病人	1. 優先：INH + RMP + EMB + PZA 2個月 / INH + RMP + EMB 4個月 2. 其次：INH + RMP + EMB 9個月
再治病人 複發、失落、失敗	1. INH+RMP+EMB+PZA+SM 2個月 / INH + RMP + EMB +PZA 1個月 / INH + RMP +EMB 5個月
藥物抗藥	• 單一藥物抗藥 或已知藥敏試驗結果 之藥物副作用 1. INH不能用：EMB + RMP + PZA 6-9個月（治療2個月時痰培養陽性，治療9個月） 2. RMP不能用：INH + EMB + PZA 18個月 3. EMB不能用：優先 INH + RMP + PZA 2個月 / INH + RMP 4個月 其次 INH + RMP 9個月 4. PZA不能用：INH + RMP 9個月 • 二種以上藥物抗藥 1. INH + RMP不能用：EMB+PZA+FQN+TBN+SM 至少6個月 / EMB + PZA + FQN + TBN12-18個月 2. INH + RMP + EMB/PZA/SM不能用：FQN+TBN+ PAS/CS + KM/AM，加EMB/PZA中可用者至少6個月，再FQN + TBN + PAS/CS，加EMB/PZA中可用者12-18個月 3. INH + EMB不能用：RMP + PZA + FQN 9個月 4. RMP + EMB不能用：INH + PZA + FQN + SM 6個月 / INH + PZA + FQN 12個月 5. EMB + PZA不能用：INH + RMP 9個月 6. INH + PZA不能用：RMP + EMB + FQN 9個月 7. RMP + PZA不能用：INH + EMB + FQN + SM 6個月 / INH + EMB + FQN 12個月



結核病標準初次治療

如證實無 INH 或 RMP 抗藥, 則考慮停用 EMB

❖ 標準治療

- 2HRZE/4HRE
- 每日一次口服
- 前 2 個月 INH+RMP+PZA+EMB
- 後 4 個月 INH+RMP+EMB



成人劑量

- ◆ Isoniazid (INH) 5-10mg/kg/d
- ◆ Rifampin (RMP) 10mg/kg/d
- ◆ Pyrazinamide (PZA) 25mg/kg/d
- ◆ Ethambutol (EMB) 15mg/kg/d

適用初治新案 (new case)：不曾接受過抗結核藥治療或曾接受少於 4 週抗結核藥治療之病人。



Treatment

- ❖ 不管痰液耐酸性抹片及結核菌培養情形，只要接受抗結核藥物治療，可以減少其傳染性，因為可減少痰中結核菌數及感染性飛核的數目。
- ❖ 一般而言，病人治療二週以上即可視為無感染性
- ❖ 大多數的傳染(exposure and transmission)是在結核病診斷出來前就發生了。所以病人若情況穩定且已規則服用抗結核藥物，應可回家門診繼續治療即可。



Treatment

- ❖ 將病灶內快速繁殖的大量細菌儘速殺死及避免不正確的治療，減少抗藥菌的產生
- ❖ 消滅體內少數殘餘細菌，防止結核病復發
- ❖ 針對大量繁殖的結核菌，殺菌作用為
INH>SM>RMP>EMB



Treatment

- ❖ 併用多種抗結核藥物治療兩個月將大部分細菌殺死後，若治療時間不足，剩餘少數未殺滅細菌為(1)平常處於半休止狀態，(2)巨噬細胞內酸性環境緩慢生長的細菌
- ❖ RMP及PZA滅菌能力最強，在有效的RMP併用下，PZA只服用前兩個月即可，若RMP有抗藥性(MDR-TB)或副作用無法使用時，則PZA應延長時間或全程使用
- ❖ 未按規定服藥及中斷治療是結核病治療失敗，再發及抗藥性產生的最主要原因
- ❖ DOT直接觀察治療



Treatment

- ❖ 肝功能異常者：急性肝炎可延遲結核病之治療至肝炎問題解決，若必須治療時可使用 SM + EMB + fluoroquinolone，及另一種二線口服藥 18~24 months；或等肝炎緩解，加上 INH 或 RMP 12~18 months
- ❖ 不論何種方案，要持續追蹤肝功能



Treatment

- ❖ 腎功能異常患者: INH 及 RMP 幾乎全由膽汁排出, 故不須減量. 但 EMB 80% 是由腎臟排出, PZA 雖由肝臟代謝但由腎臟排出, 故二者均應小心使用, 大多以每週三次血液透析後間歇服用
- ❖ 孕婦: 應該給予抗結核治療, SM 對胎兒有毒性, 故懷孕時不能使用
- ❖ 口服避孕藥婦女的治療: RMP 與口服避孕藥可交互作用, 有降低避孕效能的危險, 故接受 RMP 治療又希望避孕時, 應使用其他形式的避孕方式



Treatment

一般而言，肺內結核須治療6個月，肺外結核需12個月
前兩個月使用4種藥物，後面的療程用3種藥物。

藥物一天吃一次，分開服用不易達到足夠的殺菌血清濃度

Isoniazid (INH) 300mg
Rifampin (RMP) 600mg
Pyrazinamide (PZA) 1.5g
Ethambutol (EMB) 0.8~1.2g

x 2months

Isoniazid (INH) 300mg
Rifampin (RMP) 600mg
Ethambutol (EMB) 0.8~1.2g

x 4~8 months

Rifater = INH (80mg) + RMP(120mg) + PZA(250mg)

Rifinah = INH(100mg) + RMP(150mg)



Treatment

- ❖ 在治療3~4個月後，若痰抹片仍呈陽性，則需檢視病人是否規則服藥，或發生抗藥性的可能。若為前者，治療方式不需改變。若是發生抗藥性，則至少需用兩種以上有效之藥物給予治療，切忌只加入新的單一藥物。若治療方式中不含INH及RMP，則治療時間至少需18個月以上。
- ❖ 對於結核性腦膜炎，或其他肺外結核，則(2HERZ/10HER)治療一年。
- ❖ 小孩子的肺結核，必須等病人可以做視力檢查之年齡，才可用EMB治療。
- ❖ 對於具高危險因子如糖尿病、HIV感染等之肺結核病患，治療期間可延長至9~12個月。



Anti- TB drugs

- ❖ **Isoniazid (INH, H):** 會干擾結核菌脂質及核酸的合成，對快速增殖的結核菌特別有效。約10-20%的病人血中 transaminase 會暫時輕微升高，多發生在用藥後4-6的月，通常不須停藥，但若上升超過正常的五倍時，則須立即停藥。末梢神經炎最常見為對稱性肢端麻木或刺痛感，發生率與劑量有關。最好同時給予 pyridoxine (Vit. B6)
- ❖ **Rifampin (RMP):** 抑制結核菌 RNA-polymerase 的活性，能穿透許多組織且達到相當高濃度，在膽汁及尿中的濃度極高，曾患有黃膽的患者，服用時應定期做肝功能檢查。排尿，眼淚及咳痰均會變紅
- ❖ **Pyrazinamide (PZA):** 對吞噬細胞內酸性環境中的結核菌最有殺傷力，主要的副作用為肝毒性，發生率2-20%，在高劑量較常發生。與INH及RMP並用會增加發生肝毒性的機會，另會引起高尿酸血症



Anti- TB drugs

- ❖ **Ethambutol (EMB)**: 對積極生長的結核菌有特殊療效. 其殺菌機轉為抑制結核菌蛋白質的合成與破壞細菌的代謝, 主要經腎臟排泄, 球後視神經炎 (retrobulbar neuritis) 是較常見的副作用. 包括視力模糊, 中央盲點 (central scotoma) 及紅綠色盲.
- ❖ **Streptomycin (SM)**: 對鹼性病灶中的結核菌具有殺菌性, 必須以肌肉注射給藥, 適合用於間歇治療及對INH及RMP具抗藥性的結核菌感染, 常見的副作用為耳毒性及腎毒性, 用藥前要檢查一下聽力與平衡功能.



Direct
Observed
Therapy
Short-course





送藥到手

stop
TB



服藥入口



嚥下再走

dots



Directly Observed Therapy (DOT)

❖ 推展主因.

- 多重抗藥性的產生.
- 治療失敗.
- 服藥順從性.

❖ 多重抗藥性肺結核.

- 致命性的危機.
- 公共衛生的威脅.
 - Leads to prolonged infectiousness and increased transmission of TB in the community.

❖ **DOT:** 確保病患服藥之順從性.



Directly-Observed Treatment, Short-course

疾病管制局自95年4月開始推行『結核病人直接觀察治療（DOTS）執行計畫』。

❖ 目的

- 有效降低治療失敗、個案復發的機率
- 達成高完治率（85%-90%）
- 預防多重抗藥結核

• 方式

- 住院都治：S(+) 住院隔離治療
- 社區都治：門診醫療社區都治

❖ 策略：以「病人為中心」的照護關懷理念，由關懷員每日『送藥到

府、服藥入口、吃完再走』親眼目睹個案將藥服下，只要配合醫師調劑、公衛護理人員訪視關懷，按規服藥6-9個月，是可以治癒的！





Thanks for your attention