結核醫訊

民國106年12月出刊

第29期

Tuberculosis Bulletin

新知導讀

學術專欄

一氧化氮相關發炎反應機轉與結核菌致病機轉的相關性探討 馮嘉毅 醫師

高齡化對結核診斷和治療的衝擊 李枝新 醫師

Rifampicin與新型口服抗凝血藥品之交互作用 李銘嘉 藥師

結核病病人接觸者篩檢 李孟叡 醫師

肺腺癌第一代表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑之比較 張家豪 醫師

研討會摘要

多重抗藥性結核病治療十年成果 李璐佳 醫師

活動回顧

106年9月東區醫師學術研討會

ISSN 2410-4361
Key title:Jiehé yīxùn
Parallel title:Tuberculosis bulletin

ISSN 2410-4361
9 772410 436007

結核編委

通訊教育積分

積分辦法

台灣結核暨肺部疾病醫學會(以下簡稱本會)，為提昇醫療服務品質並鼓勵在職或相關醫師進修，推廣結核暨肺部疾病教育積分，特訂定網路通訊教育積分辦法。積分辦法如下：

※期刊內文中每篇文章文末皆有試題，請會員上網填題，以下是學會通訊教育積分網址：
http://www.tstld.org/online_test_list.php
倘若通過，即可認證繼續教育積分10分。

並歡迎本會會員或對結核領域有高度興趣與研究者踴躍投稿，投稿者凡經審核刊載於醫訊者，本會將提供本會之繼續教育積分10分。來稿如經採用，將優予稿酬，字數以2000-4000字為佳，相關投稿須知請至本會網站瀏覽投稿須知。

目錄

新知導讀 2

學術專欄 6

一氧化氮相關發炎反應機轉與結核菌致病機轉的相關性探討 馮嘉毅 醫師 6

高齡化對結核診斷和治療的衝擊 李枝新 醫師 12

Rifampicin與新型口服抗凝血藥品之交互作用 李銘嘉 藥師 18

結核病病人接觸者篩檢 李孟叡 醫師 23

肺腺癌第一代表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑之比較 張家豪 醫師 28

研討會摘要 32

多重抗藥性結核病治療十年成果 李璐佳 醫師 32

活動回顧 35

106年9月東區醫師學術研討會 35

附件 37

入會申請表 37

出刊資訊

發 行 人：黃伊文

總 編 輯：王振源

編輯委員：馮嘉毅、樹金忠、鄭孟軒、李枝新、黃偉彰、謝國洲、陳冠元、莊閔鈞、彭忠衍、潘聖衛
黃虹綾、楊志勻

編 輯 部：台灣結核暨肺部疾病醫學會秘書處

秘 書 長：黃偉彰

發 行 所：台灣結核暨肺部疾病醫學會 發行

E - m a i l：tb990328@gmail.com

網 址：http://www.tstld.org/

新知導讀

For Rapid TB Diagnosis 1

論文出處：BMC Med. 2017 Nov 1;15(1):188. doi: 10.1186/s12916-017-0952-z.

論文標題：Rapid diagnosis of new and relapse tuberculosis by quantification of a circulating antigen in HIV-infected adults in the Greater Houston metropolitan area.

研究目的：人類免疫不全病毒(HIV)感染可導致免疫功能缺損，因而更容易發展成肺外結核或表現為低菌量的肺結核，也容易在治療後復發。肺部的影像表現也可能較不典型，使得細菌學診斷更困難。本研究評估了一個創新的檢測方法，直接定量血清中結核菌的毒性因子10-kDa培養濾液蛋白(CFP-10)來突破傳統細菌學診斷工具只能應用在痰液或是組織檢體的限制。

研究發現：這個研究分析了HIV陽性病人的的血液，這些病人原先是收錄在另一個大規模的結核病篩檢調查—休士頓結核倡議(Houston Tuberculosis Initiative,1995年10月至2004年9月)。血清檢體以蛋白酶分解和免疫沉積後，使用高效液相層析法連結質譜儀分析，研究其用於快速診斷結核病的可行性。在收錄的1053位個案中，共110人符合收案條件，包含60位結核病人(12名為分枝桿菌培養陰性)，這60位病人中有9位是結核病復發。另收案50位非結核病個案，這50位個案中有15位曾有結核病完治的過去病史。血清中的CFP-10可以診斷89.6%(77.3-96.5)培養陽性的結核病病人，及66.7%(34.9-90.1)培養陰性的結核病病人。診斷的特異性為88%(75.7-95.5)，血清抗原的診斷方式和傳統的分枝桿菌培養分別偵測出85% (73.4-92.9)和80.0% (67.3-88.8)的結核病病人。

可能應用：定量HIV感染個案的CFP-10血清濃度，可以用來診斷結核病，此診斷方式有很高的敏感度和特異性。而且有機會診斷出培養陰性的結核個案。本研究的結果支持CFP-10的血清濃度定量有機會成為HIV感染個案的結核病快速診斷工具。

For Risk Stratification 2

論文出處：Clin Infect Dis. 2017 Sep 26. doi: 10.1093/cid/cix852. [Epub ahead of print]

論文標題：Association of obesity, diabetes, and risk of tuberculosis: two population-based cohorts.

研究目的：大量的資料顯示體質指數(Body mass index, BMI)和結核的風險呈反比。對於糖尿病病人，這反向關聯卻展示了一種悖論，因為肥胖是糖尿病的主要危險因子，而糖尿病又是廣為人知的結核病風險。

研究發現：本研究透過兩個基於人口的世代研究(population-based cohort study)，共收錄167,392個案。主要的曝露因子是納入研究時的BMI和糖尿病狀態。結核病的診斷是依據國家結核登錄資料庫。我們進行了因果傳遞分析(causal mediation analysis)和聯合效應分析 (joint effects analysis)來描述BMI、糖尿病和結核病三者之間的關係。本研究的追蹤期程中位數落在7年，491名個案發生了結核病。相較於正常體重者，在本研究所收錄的兩個世代中，肥胖的個案(BMI>30kg/m2) 發生結

核的風險分別下降了67% (95% 信賴區間: -3%-90%)和64% (95% 信賴區間: 31-81%)。因果傳遞分析顯示，透過糖尿病，肥胖卻會提高結核病的風險(在兩個世代中，分別增加了0.8%和2.7%　)，但在沒有糖尿病時，有很強的保護效應可以減低結核的風險。　(在兩個世代中，分別下降了72%和67%的風險　)。同時具有肥胖和糖尿病的個案，和正常體重且沒有糖尿病的個案相比，發生結核病的風險略低 (調整後風險比為 0.30, 95%信賴區間: 0.08-1.22)，但統計上不顯著。

可能應用：肥胖、糖尿病和結核病風險之間的相關性是複雜且非線性的。在糖尿病和非糖尿病個案身體質量的高低有不同的意義，針對這些交互作用的機制更進一步的研究，有助於開發新的治療和預防策略。

For Drug Resistant Tuberculosis 3

論文出處：N Engl J Med. 2017 Sep 14;377(11):1043-1054. doi: 10.1056/NEJMoa1614915.

論文標題：Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis.

研究目的：在治療多重抗藥性結核病時，fluoroquinolones和二線的注射藥物有相當重要的角色。對這些藥物有抗藥性時，就代表著廣泛耐藥性結核病。我們使用自動化的分子檢測，來評估痰檢體的結核菌中，對fluoroquinolones、aminoglycosides、和isoniazid的抗藥性。

研究發現：此一前瞻性的診斷準確性研究，比較中國和南韓患有結核病症狀的成年人中，快速分子檢驗和傳統藥物敏感性測試、以及DNA定序之間診斷上的差異。此研究會使用Xpert MTB / RIF測定和痰培養。結核菌株會進行傳統藥物敏感性測試以及基因katG、gyrA、gyrB、rrs、eis和inhA啟動子區的DNA定序。在結核菌培養陽性的308名受試者中，當使用傳統藥物敏感性測試作為參考標準時，此研究性快速分子檢驗檢測藥物抗藥性的敏感度(sensitivities)，isoniazid為83.3%(95%信賴區間為77.1-88.5)，ofloxacin為88.4%(95%信賴區間為80.2-94.1)，moxifloxacin以0.5ug/mL的臨界濃度時為87.6%(95%信賴區間為79.0-93.7)，moxifloxacin以2.0ug/mL的臨界濃度時為96.2%(95%信賴區間為87.0-99.5)，kanamycin為71.4%(95%信賴區間為56.7-83.4)，amikacin為70.7%(95%信賴區間為54.5-83.9)。除了moxifloxacin臨界濃度為2.0ug/ml(特異性為84.0%，95%信賴區間為78.9-88.3)之外，其餘藥物檢測的特異性(specificity)皆為94.3%以上。當使用DNA定序作為參考標準時，此研究性試驗檢測藥物的抗藥性敏感度，isoniazid為98.1%(95%信賴區間為94.4-99.6)，fluoroquinolones為95.8%(95%信賴區間為89.6-98.8)，kanamycin為92.7%(95%信賴區間為80.1-98.5)，amikacin為96.8%(95%信賴區間為83.3-99.9)，以及所有藥物的特異性皆為99.6%以上(95%信賴區間為97.9-100)。

可能應用：該研究性試驗準確地檢測結核菌基因突變對於isoniazid，fluoroquinolones以及aminoglycosides的藥物抗藥性。有望成為臨床上快速的檢測，以指引未來結核病病人的醫療決策。

For Rapid Diagnosis of TB Meningitis 4

論文出處：Lancet Infect Dis. 2017 Sep 14. pii: S1473-3099(17)30474-7. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30474-7

論文標題：Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study

研究目的：世界衛生組織建議以Xpert MTB/RIF做為結核性腦膜炎的第一線診斷工具。然而，結核性腦膜炎的診斷十分困難，Xpert的敏感度僅約為50–70%，而培養的敏感度也僅約為60%。我們評估了新一代的Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra)在結核性腦膜炎的診斷效益。

研究發現：本研究前瞻性的取得另一個關於隱球菌性腦膜炎在愛滋病病人的臨床研究所收集的腦脊髓液檢體，該研究在烏干達針對有腦膜炎症狀的愛滋病病人收案，抽取腦脊髓液進行測試。我們將2毫升的腦脊髓液檢體離心後再懸浮，取其中0.5毫升進行分枝桿菌培養，1毫升進行Xpert測試，0.5毫升以Xpert Ultra測定。我們依據統一臨床定義作為結核性腦膜炎的診斷標準，評估了每個測試方式的診斷效益。自2015年2月27日至2016年11月7日期間，本研究前瞻性的評估了129位臨床上懷疑罹患結核病腦膜炎的人類免疫不全病毒感染的病人。依統一臨床定義，有23位受試者為可能或確定之結核性腦膜炎。Xpert Ultra的敏感度為70% (95%信賴區間47–87；23人中有16位為陽性)。Xpert的敏感度為43%(23–66；10人中有23位陽性)，而分枝桿菌培養的敏感度為43%(23–66；10人中有23位陽性)。若依綜合診斷定義(分枝桿菌培養、Xpert或Xpert Ultra任一陽性)，有22(17%)位受試者符合結核性腦膜炎的診斷。這22位個案中，Xpert Ultra的敏感度為95% (95% 信賴區間為77–99；22位個案中有21位陽性)，比Xpert(45%[24–68]；10位個案中有22位陽性；p=0.0010)或分枝桿菌培養(45%[24–68]；10位個案中有22位陽性；p=0·0034)都更敏感。而21個Xpert Ultra陽性的個案，有13名為培養或Xpert陽性，有8名為只有Xpert Ultra陽性。而依統一臨床定義，這8名個案有3名被判定為可能(probable)結核性腦膜炎，3名為疑似(possible)結核性腦膜炎，2名為非結核性腦膜炎。檢體量大於或等於6毫升有更高的機會偵測出結核菌 (26% 相較於7%；p=0.014)。

可能應用：Xpert Ultra比Xpert或是培養有更高的機會偵測出結核性腦膜炎，相對於分枝桿菌培養更有時效性的優勢，臨床上懷疑有結核性腦膜炎時，世界衛生組織推薦以Xpert Ultra做為第一線診斷工具。

For TB Prevention 5

論文出處：Front Med (Lausanne). 2017 Oct 18;4:171. doi: 10.3389/fmed.2017.00171. eCollection 2017.

論文標題：Host-Directed Therapeutic Strategies for Tuberculosis.

研究目的：結核病在世界各地仍是造成傷病和死亡的重要疾病，目前標準的抗結核治療需同時投予多種抗生素至少6個月。雖然同時使用多種抗生素是避免產生抗藥結核的必要的手段，但是長時間合併多種藥物會增加藥物毒性的風險，也是導致病人對治療遵從性不佳的主要原因。對治療遵從性不佳可能引發抗藥結核菌株的產生。如果同時有其它的共病，例如人體免疫不全病毒(HIV)的感染，則不

但會使得抗結核治療更困難，也會增加病人的死亡率。這此因素揭露我們急需新的抗結核治療或是改善目前的治療策略。

研究發現：宿主導向治療(Host-directed therapy, HDT)是一種結核控制的新治療概念。針對宿主的免疫反應，以小分子藥劑進行調控，以改善對結核病的控制。HDT和抗生素不同，作用的對象是宿主的細胞免疫功能；因此不會引發抗藥結核菌株的產生。用來對抗多重抗藥結核或是廣泛抗藥結核也是一個很有潛力的治療方式。另外對於有多重慢性共病或是合併HIV感染的病人，也有機會改善抗結核治療的成效。HDT可透過調控宿主的免疫細胞對抗微生物的活性或是限制發炎反應造成的傷害來改善治療的效果。然而，目前對HDT的了解有限，臨床療效的證據也仍不足以支持大規模的使用HDT來取代現有的抗生素治療。本回顧整理目前所知的證據，針對小分子藥劑對自噬功能、維生素D路徑、和抗發炎反應的調控做為抗結核治療的輔助療法加以討論。最新的文獻顯示HDT有可能改善臨床治療結果並幫助縮短治療所需的時間。

可能應用：HDT可能有助於全球結核疫情的控制，是值得關注的議題。

For Severity Determination 6

論文出處：EBioMedicine. 2017 Oct 24. pii: S2352-3964(17)30417-6. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018. [Epub ahead of print]

論文標題：Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial

研究目的：面對結核病的疫情，急需要更有效率的抗結核治療處方。然而藥物的開發卻受限於缺乏可有效反應結核病嚴重度和治療反應的可靠生物指標。本研究挑選了70個生物指標，試著找出可能滿足這個需求的生物指標。

研究發現：本研究收集了319個結核病病人的血清，這些病人來自於一個跨國性的第二期臨床試驗，所有的病人都是培養陽性的確診個案，使用正確的標準處方，全程接受都治投藥。挑選的生物指標包含感染、發炎和代謝相關的指標。這些指標利用一個新開發的電化學螢光分析儀進行測定。我們使用Boneferroni-adjusted線性模型分析了這些指標和個案臨床特徵、微生物學資料間的關聯性。其中有7個蛋白質：SAA1、PCT、IL-1β、IL-6、CRP、PTX-3和MMP-8顯示出和臨床嚴重度、抹片耐酸性染色陽性價數、及肺部開洞病灶間有強烈的相關性。這些指標也隨後續的治療反應、二個月痰液陰轉與否有密切的相關性。隨著抗結核治療，除了osteocalcin、MCP-1 and MCP-4明顯增加，所有的蛋白質都顯著的減少。幾個過去報告過的指標(HOMX1、neopterin、和cathelicidin)並沒有隨著治療有一致的變化趨勢。總結而論，跨越人種和地理分佈，我們找到7個可能反映結核病疾病嚴重度、細菌學結果和治療反應的蛋白質。而過去報告的幾個生物指標在本研究中卻沒有明確的趨勢。這些發現需更進一步的研究來釐清它們在臨床上的可能的價值。

可能應用：血清生物指標可以應用在結核初期疾病嚴重度的評估，治療反應的追蹤。值得進一步評估在各種臨床情境中應用的價值。

學術專欄

台北榮民總醫院胸腔部
馮嘉毅 醫師

一氧化氮相關發炎反應機轉與結核菌致病機轉的相關性探討

前言

結核病到目前為止仍是世界上最嚴重的感染症，也是死亡率僅次於愛滋病的傳染性疾病。根據統計，目前全球有將近三分之一的人口-約為20億人-曾有過肺結核的感染，而每年有九百萬人發病，將近一百五十萬人死於結核病[1]，儘管如此，我們治療結核病的成果也在逐年進步，從1990年到現在，結核病的死亡率已經下降了45%。在台灣，雖然醫療水準與公共衛生持續的進步，台灣仍然是結核病的流行地區，自從2006年台灣地區推行『十年減半計畫』以來，台灣地區結核病的盛行率已經由2008年的每十萬人口62人下降到2015年的每十萬人口45.3人[2]，與十年減半計畫實施前相比也下降了約三分之一。儘管如此，每年通報的新診斷結核病個案在2015年仍有10,711人，而其中有將近40%為痰液抹片陽性的開放性肺結核個案。此外，結核病人的治療中死亡率，從2006年到2014年皆約18~20%，而多重抗藥性結核病的比例在新診斷的結核病人中約為1%，再治個案的比例則為6.7%[2]，顯示結核病在台灣仍然是公共衛生與防疫最大的挑戰。

針對結核菌致病相關的免疫機轉探討一直都是結核病相關研究亟待突破的地方，也有助我們發展傳統抗結核病藥物以外的治療。本文將探討與一氧化氮(NO, nitric oxide)相關的結核菌免疫反應機轉。

NO與Reactive nitrogen species (RNS) 的製造與功能

NO是一個具有多種功能的氣體性游離基分子，NO的原料是L-arginine，經由一氧化氮合成

酶 (NOS,NO synthase) 的催化轉變成為NO，人體內的NOSs有不同的來源，包括來自上皮細胞的eNOS、神經元細胞的nNOS，所產生的NO對人體可以具有血管擴張與神經訊息傳遞的功能。此外，一些特殊的細胞，如巨噬細胞、中性球、上皮細胞等，具有另外一種NOS:iNOS，在感染、發炎或是一些生理性刺激的情形下會釋放出NO，進而產生調節發炎與免疫功能的效果。目前已知許多的TH1發炎介質、包括TNF-α,IL-1β與IFN-γ等，會誘發iNOS的表現，進而增加NO的製造([3,4]，而另外一方面，TH2相關的發炎介質，如IL-4, IL-10與IL-13會經由arginase減少L-arginase而使得NO製造下降 ([5]。NO及其下游的活性氮中間體 (RNI, reactive nitrogen intermidiates)除了可以改變病原菌蛋白質或脂質的結構，也具有直接破壞微生物DNA的功能[6]，也有研究顯示NO具有改變或去活化某些微生物相關蛋白質的功能[7]，而破壞微生物體內的生理功能。NO可以經由以上的數種機轉，產生對抗微生物的效果。

NO在感染與發炎的調節機制

在感染的情形下，宿主免疫細胞的iNOS表現會上升，製造出過量的NO來對抗微生物，細菌感染的動物模式研究顯示iNOS基因剔除小鼠與野生株小鼠相比，會有較高的肺部感染率，肺部的細菌量也會較高[8]，而使用NO抑制劑，如L-NMMA，也會有類似的效果[9]。研究顯示肺泡巨噬細胞所製造的NO，對細菌、黴菌與寄生蟲感染都扮演著正向促進免疫功能的效果，並且在先天免疫扮演著著重要的角色。

在細菌造成的感染中，內毒素中的lipopolysaccharide(LPS)是目前已知引發NO製造增加的重要因子之一。LPS藉由LPS-binding protein(LBP)與CD14結合，之後接合到Toll-like receptor 4(TLR-4)的extracellular protein MD2，進而引發TLR-4下游的訊息傳遞鏈，相關活化的分子包括IPAK(interleukin-1 receptor associated kinase),MyD88,TRAF6(TNF receptor-associated factor-6), TA1 (TAK1-binding protein 1)與p38，之後造成IKK (inhibitor of KappaB kinase)與I-kappaB的磷酸化而釋放出NF-kB (nuclear factor-Kappa B)，NF-kB進入細胞核後，會進而引發iNOS的基因表現，使得NO的製造增加。

除了LPS的刺激效果之外，如前文所述，因為感染而引發的發炎性介質，如TNF-α,IL-1β與IFN-γ等，也會增加iNOS基因的表現，進而使得NO的製造上升。其中IFN-γ會與發炎細胞表面上的IFN-receptor 1,2結合後，活化JAK (Janus Kinase) family與下游的STAT(signal transducers and activators of transcription)路徑，促進細胞核內transcription factor IRF-1 (inferferon response factor -1) 的

生成，使iNOS的基因表現上升，IFN-γ也會藉由IRF-1與NF-kB之間的交互作用，來正向強化LPS刺激iNOS基因表現與NO製造的效果。

NO在結核菌感染免疫機轉的角色

過去也有一些研究探討NO及其相關下游產物在結核菌免疫機轉的重要性，發現NO在結核菌相關的先天免疫反應中也扮演著重要的角色，小鼠研究顯示，iNOS基因剔除的小鼠感染結核菌時，會比野生株小鼠較易出現散播性的結核病，也會有較高的死亡率[10]，另外一方面，動物細胞實驗也顯示巨噬細胞可以藉由NO的製造來抑制結核菌的生長[11,12]，但是在非典型結核菌，如M. avium[13]，M. intracellulare等[14]，並沒有觀察到類似的結果，顯示NO在結核菌與非結核分支桿菌所引發的免疫發炎反應可能扮演著不同的角色。

而在人體的研究部分，NO對結核菌殺菌與抑制的效果，在不同的研究結果不完全一致，有研究顯示NO與人體肺泡內巨噬細胞的早期抑制結核菌生長的能力有關[15]，比外生性的IFN-γ更為重要，而活動性結核病人肺泡中巨噬細胞的iNOS基因表現比起健康人的肺泡巨噬細胞會有明顯上升，而且iNOS基因表現的上升主要是在結核菌相關肉芽腫組織附近的巨噬細胞為主[16]，可藉此推論肺部的結核菌感染會正向增加受感染肺泡巨噬細胞的iNOS基因表現。此外NO的來源除了巨噬細胞外，也可以來自呼吸道的上皮細胞[17,18]，而肺結核病人的周邊血單核球細胞，也被發現iNOS的基因表現會上升，同時合併NO的製造增加[19]。顯示活動性結核病人不論是在肺部的病灶還是周邊的血液，免疫細胞的iNOS/NO相關發炎途徑都會被活化。

人體的研究還顯示NO的製造會呈現自我調控的狀態，也就是NO會增加TNF-α與 IL-1b的分泌，而所增加的TNF-α與 IL-1本身又會再經由一個回饋的機制進一步讓肺泡巨噬細胞製造的NO增加[3]。結核菌所引發的NO製造增加也和結核菌的特性有關，研究顯示毒性較低的H37Ra菌株所引發的NO，會比毒性較高的H37Rv菌株來得高[19]，新近的研究則顯示結核菌感染人類巨噬細胞時會激發STAT3的表現，而STAT3的表現會抑制iNOS進而使NO的製造下降[20]，這可能是結核菌逃避巨噬細胞免疫反應的機轉之一。而在臨床的研究則發現活動性結核病人在接受抗結核藥物治療之後，血中的NO代謝產物(nitrites,nitrates)的濃度會下降，而周邊血中性球的iNOS基因表現也會下降[21]，表示隨著病人體內結核菌細菌量的減少，所引發的NO相關發炎反應也隨之下降。以上這些結果都顯示NO相關的免疫發炎反應確實在結核菌相關的致病機轉中扮演著特定的角色，值得持續的探討。

結語

關於結核菌免疫反應的致病機轉及免疫調控機制的研究，一直都有新的發現與進展，雖然到目前為止，這些研究所能用於診斷與治療的臨床應用仍然相對有限，但是只要我們持續的投入，相信將來有一天，我們將能夠利用這些免疫反應的相關特性，在結核病的防治上，開創新的診斷工具與治療應用。

參考文獻

1.WHO Global tuberculosis report 2014. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2.Centers for disease control, Taiwan: Taiwan tuberculosis control report 2014 Available at: http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201407/103228a0-fadd-47b0-b056-8dedda9fce1d.pdf.
3.Kuo HP, Wang CH, Huang KS, Lin HC, Yu CT, Liu CY, et al. Nitric oxide modulates interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161 (1):192-9. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9902113. PubMed PMID: 10619820.
4.Lee SC, Dickson DW, Liu W, Brosnan CF. Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin-1 beta and interferon-gamma. J Neuroimmunol. 1993;46(1-2):19-24. PubMed PMID: 7689587.
5.Wang CH, Lin HC, Liu CY, Huang KH, Huang TT, Yu CT, et al. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and cytokine secretion in peripheral blood monocytes from pulmonary tuberculosis patients. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2001;5(3):283-91. PubMed PMID: 11326829.
6.Chan J, Tanaka K, Carroll D, Flynn J, Bloom BR. Effects of nitric oxide synthase inhibitors on murine infection with Mycobacterium tuberculosis. Infection and immunity. 1995;63(2):736-40. PubMed PMID: 7529749; PubMed Central PMCID: PMCPMC173063.
7.Gow AJ, Thom SR, Ischiropoulos H. Nitric oxide and peroxynitrite-mediated pulmonary cell death. Am J Physiol. 1998;274(1 Pt 1):L112-8. PubMed PMID: 9458808.
8.Canthaboo C, Xing D, Wei XQ, Corbel MJ. Investigation of role of nitric oxide in protection from Bordetella pertussis respiratory challenge. Infection and immunity. 2002;70(2):679-84. PubMed PMID: 11796599; PubMed Central PMCID: PMCPMC127720.
9.Umezawa K, Akaike T, Fujii S, Suga M, Setoguchi K, Ozawa A, et al. Induction of nitric oxide synthesis and xanthine oxidase and their roles in the antimicrobial mechanism against Salmonella typhimurium infection in mice. Infection and immunity. 1997;65(7):2932-40. PubMed PMID: 9199469; PubMed Central PMCID: PMCPMC175411.
10.MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997;94(10):5243-8. PubMed PMID: 9144222; PubMed Central PMCID: PMCPMC24663.
11.Arias M, Rojas M, Zabaleta J, Rodriguez JI, Paris SC, Barrera LF, et al. Inhibition of virulent Mycobacterium tuberculosis by Bcg(r) and Bcg(s) macrophages correlates with nitric oxide

production. The Journal of infectious diseases. 1997;176(6):1552-8. PubMed PMID: 9395367.
12.Arias M, Zabaleta J, Rodriguez JI, Rojas M, Paris SC, Garcia LF. Failure to induce nitric oxide production by human monocyte-derived macrophages. Manipulation of biochemical pathways. Allergol Immunopathol (Madr). 1997;25(6):280-8. PubMed PMID: 9469204.
13.Bermudez LE. Differential mechanisms of intracellular killing of Mycobacterium avium and Listeria monocytogenes by activated human and murine macrophages. The role of nitric oxide. Clinical and experimental immunology. 1993;91(2):277-81. PubMed PMID: 8428392; PubMed Central PMCID: PMCPMC1554684.
14.Flesch IE, Hess JH, Kaufmann SH. NADPH diaphorase staining suggests a transient and localized contribution of nitric oxide to host defence against an intracellular pathogen in situ. Int Immunol. 1994;6(11):1751-7. PubMed PMID: 7532430.
15.Aston C, Rom WN, Talbot AT, Reibman J. Early inhibition of mycobacterial growth by human alveolar macrophages is not due to nitric oxide. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(6 Pt 1):1943-50. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9705028. PubMed PMID: 9620931.
16.Choi HS, Rai PR, Chu HW, Cool C, Chan ED. Analysis of nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in human pulmonary tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;166(2):178-86. PubMed PMID: 12119230.
17.Rich EA, Torres M, Sada E, Finegan CK, Hamilton BD, Toossi Z. Mycobacterium tuberculosis (MTB)-stimulated production of nitric oxide by human alveolar macrophages and relationship of nitric oxide production to growth inhibition of MTB. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 1997;78 (5-6):247-55. PubMed PMID: 10209679.
18.Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line. Infection and immunity. 1998;66(11):5314-21. PubMed PMID: 9784538; PubMed Central PMCID: PMCPMC108664.
19.Kwon OJ. The role of nitric oxide in the immune response of tuberculosis. Journal of Korean medical science. 1997;12(6):481-7. doi: 10.3346/jkms.1997.12.6.481. PubMed PMID: 9443084; PubMed Central PMCID: PMCPMC3054327.
20.Queval CJ, Song OR, Deboosere N, Delorme V, Debrie AS, Iantomasi R, et al. STAT3 Represses Nitric Oxide Synthesis in Human Macrophages upon Mycobacterium tuberculosis Infection. Scientific reports. 2016;6:29297. doi: 10.1038/srep29297. PubMed PMID: 27384401; PubMed Central PMCID: PMCPMC4935992.
21.Butov DO, Kuzhko M, Butova T, Stepanenko G. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without multidrug-resistant tuberculosis undergoing the intensive phase of antituberculosis therapy. Int J Mycobacteriol. 2016;5 Suppl 1:S154-S5. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.09.060. PubMed PMID: 28043522.

試題

1.人體內有多種一氧化氮合成酶 (NOS, NO synthase)，下列何種NOS與感染、發炎等生理性刺激的NO製造有關?

(A)eNOS

(B)nNOS

(C)iNOS

(D)以上皆非

2.請問以下何種發炎性物質會刺激巨噬細胞NO的製造增加?

(A)TNF-α

(B)IL-1β

(C)IFN-γ

(D)以上皆是

3.下列對NO在結核菌感染免疫機轉角色的敘述，何者有誤?

(A)iNOS基因剔除的小鼠感染結核菌時，會比野生株小鼠較易出現散播性的結核病，也會有較高的死亡率

(B)細胞實驗顯示巨噬細胞可以藉由製造NO進而抑制結核菌的生長

(C)活動性結核病人肺泡組織中的iNOS基因表現會增加，主要是來自呼吸道的上皮細胞

(D)結核菌可藉由調控NO的表現來逃避宿主的免疫反應

學術專欄

台北市立萬芳醫院結核病中心
李枝新醫師

高齡化對結核診斷和治療的衝擊

人口老化和生活型態改變提高結核病發病風險

隨著醫療進步和生活型態的改變，近年來台灣人口平均餘命延長和生育率下降，造成台灣人口快速老化，僅花了25年的時間，就由老化中人口(ageing population)進入老化人口(aged population)國家，而今，更以更快的速度，預估只要再7年，就要達到過老化人口社會(hyper-aged society)[1]。而台灣地區的結核病表現也隨之改變，最明顯的變化是結核病發病的年齡逐年上升，超過一半的結核病病人，年齡超過65歲[2]，高齡結核病病人的比例也逐年增加，並在80歲有一個高峰(附圖一)。這一個特殊的結核病病人高齡化的現象，和鄰近的中國或是東南亞國家有很明顯的差別。

人體的細胞免疫功能隨著老化而逐漸衰退，罹患各種急慢性感染症，包含結核病的風險也逐漸上升。另一方面，老人的慢性共病較多，加上因共病所需的治療，會影響結核病的表現和病程，造成疾病的表現不同於典型的結核表現[3-5]，使得發病時醫師較不易警覺到結核的可能性，即使懷疑結核病，也因為咳痰能力不佳或是其它因素，影響了痰液檢體的品質，使得診斷更困難，需要以更侵入性的方式取得診斷，但往往因為高齡或身體功能不佳，在麻醉和檢查風險的考量下，造成診斷的延遲。

高齡人口結構對結核病診斷和治療的衝擊

我們近期利用台灣健保資料庫，分析2004-2009年期間，台灣共81081位成年的結核病病人的特性，比較不同年齡的病人，在診斷延遲、疾病嚴重度和治療結果[6]。研究發現大於65歲以上的病人，系統共病如糖尿病、慢性阻塞性肺病

和癌症的比例都明顯高於年輕的病人。而診斷最初的14天，需要住院、入住加護病房、使用侵襲性或非侵襲性呼吸器的病例也隨年齡而增高。治療過程中，需要使用到二線抗結核藥物的機會，老年人也明顯高於年輕人，意味著老年人抗結核治療過程中因為副作用或是抗藥菌株而需要調整處方的風險比年輕人更高。而治療的結果，年紀愈大的病人，在治療的過程中死亡的機會更高，相較於20-64歲的年輕人(死亡率6.5%)，65-79歲的病人，死亡率約增加為3倍，而80歲以上的病人，死亡率更增加為6倍。

進一步分析影響治療成功率的危險因子，發現年紀愈大、合併有系統共病、低收入族群、診斷初期疾病嚴重度較高，診斷延遲較長、或是需使用二線抗結核藥物的病人，治療成功率較低。而自2006年台灣全面推行都治之後，治療的成功率提升為1.25倍(95%信賴區間1.21-1.30)。都治關懷可以確保病人配合抗結核處方正確且持續的服用藥物，減少治療失敗或是產生抗藥菌株的機會。雖然近年來，針對都治關懷對於抗結核治療的效益，不同的薈萃分析有相左的結論[7-9]，但都治的品質良莠不齊，可能是造成都治成效不同一個重要的因素，好的政策沒有良善的管理，也很難有相應的成效。本研究的發現，也反映出台灣公衛政策和良好的執行管理對於結核治療品質的成效。

由於老年人接受抗結核藥物治療時，發生不良反應的機會較高[10-12]，再考量到老人常用的藥物如降血糖藥、抗心率不整藥物、抗血小版藥物、或是抗凝血劑等，容易和抗結核藥物產生藥物交互作用。加上老年人的鑑別診斷更複雜、更多樣化。因此，對於臨床上疑似結核病的個案，若痰液細菌學陰性時，臨床醫師對於老年人啟動經驗性抗結核治療會更保守。然而現行的生活型態，許多老人集中於安養院或是老人社區照顧，對於這些疑似，但尚未開始抗結核治療的個案，若沒有醫師開立的診斷書，明確說明無傳染之虞，機構往往不願意接受個案回到機構，變為無處安置的人球，然而在培養結果未知，病情尚不明確的階段，要醫師冒然開立無傳染力的證明，間接也加重臨床醫師的壓力。

臨床上急需可靠的結核病快速診斷工具

診斷延遲不但會延誤病情，而影響病人治療的預後，也增加治療後合併症的罹病率[13]，更重要的，診斷延遲會擴大結核病傳播的風險，是結核控制最重要的阻礙[14]。而影響診斷延遲的重要危險因子，包含年紀大、女性、各種系統共病和低收入族群等。值得注意的是，使用分子生物學快速診斷工具，在各個年齡層，都可以縮短診斷延遲。而在這篇研究中，臨床醫師開立了分枝桿菌的培養檢查後，平均仍需2-3週的時間才開始抗結

核治療。結核診斷的延遲，也反映出目前對結核快速診斷的工具仍不足。

慢性感染症的診斷日趨複雜，使得臨床醫師對於結核的診斷，愈來愈依賴細菌學的確診。然而目前細菌學診斷工具中，抹片耐酸性染色的陽性率偏低，僅約一半的個案為抹片陽性[15]。分枝桿菌的培養，雖然陽性率較高，但是需要較長的時間才能得到結果，傳統固態培養基系統，平均需20天，而自動型液態培養基系統，平均也需要9.7天才能有陽性的報告[16]。對於縮短診斷延遲，臨床上需要比抹片染色敏感度更高，更可靠的快速診斷工具。結核菌核酸放大測試在抹片染色陰性而培養陽性的個案，仍有約一半的陽性機會，是提高診斷時效性，尤其在住院病人，是結核病重要的診斷利器，受到世界衛生組織和台灣結核病診治指引推薦[17]。

參考文獻

1.Taiwan's Aging Population Pace Breaks World Record [https://international.thenewslens.com/article/19256]

2.Chou J-H: Taiwan Tuberculosis Control Report 2015. In. Taipei, Taiwan: Centers for Disease Control; 2017.

3.Chan CH, Woo J, Or KK, Chan RC, Cheung W: The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. Tuber Lung Dis 1995, 76(4):290-294.

4.Liaw YS, Yang PC, Yu CJ, Wu ZG, Chang DB, Lee LN, Kuo SH, Luh KT: Clinical spectrum of tuberculosis in older patients. Journal of the American Geriatrics Society 1995, 43 (3):256-260.

5.Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, Canizales-Quintero S, Ferreira-Guerrero E, Baez-Saldana R, Tellez-Vazquez N, Nava-Mercado A et al: Tuberculosis in ageing: high rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes. Age Ageing 2012, 41(4):488-495.

6.Lee CH, Wang JY, Lin HC, Lin PY, Chang JH, Suk CW, Lee LN, Lan CC, Bai KJ: Treatment delay and fatal outcomes of pulmonary tuberculosis in advanced age: a retrospective nationwide cohort study. BMC Infect Dis 2017, 17(1):449.

7.Karumbi J, Garner P: Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev 2015(5):CD003343.

8.Zhang H, Ehiri J, Yang H, Tang S, Li Y: Impact of Community-Based DOT on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016, 11 (2):e0147744.

9.Pasipanodya JG, Gumbo T: A meta-analysis of self-administered vs directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients. Clin Infect Dis 2013, 57(1):21-31.

10.Teale C, Goldman JM, Pearson SB: The association of age with the presentation and outcome of tuberculosis: a five-year survey. Age Ageing 1993, 22(4):289-293.

11.Shu CC, Lee CH, Lee MC, Wang JY, Yu CJ, Lee LN: Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. Int J Tuberc Lung Dis 2013, 17(7):934-939.

12.Rajagopalan S: Tuberculosis in Older Adults. Clin Geriatr Med 2016, 32(3):479-491.

13.Lee CH, Lee MC, Lin HH, Shu CC, Wang JY, Lee LN, Chao KM: Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One 2012, 7(5):e37978.

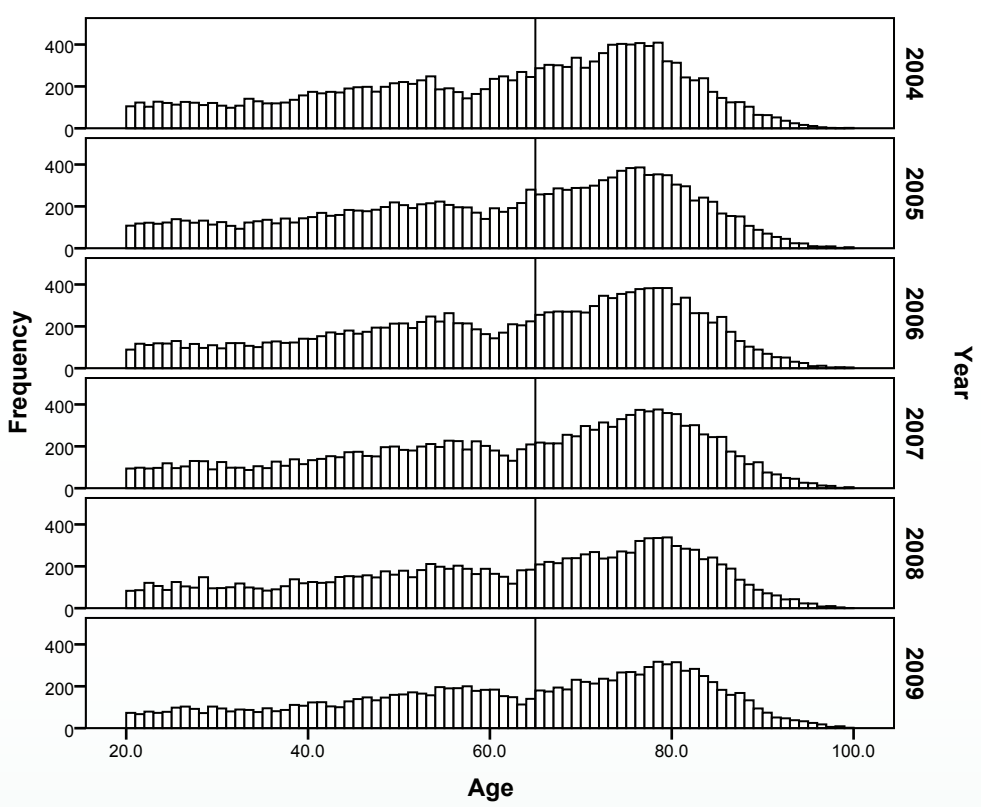
14.Li Y, Ehiri J, Tang S, Li D, Bian Y, Lin H, Marshall C, Cao J: Factors associated with patient, and diagnostic delays in Chinese TB patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2013, 11:156.

15.WHO: Global Tuberculosis Report 2016. In. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.

16.Pfyffer GE, Welscher HM, Kissling P, Cieslak C, Casal MJ, Gutierrez J, Rusch-Gerdes S: Comparison of the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid-fast bacilli. Journal of clinical microbiology 1997, 35(2):364-368.

17.Taiwan Guidelines for TB Diagnosis & Treatment, 6 edn. Taipei, Taiwan: Taiwan Centers of Disease Control; 2017.

附圖一：台灣2004-2009年新診斷結核病成年病人年齡分布圖



試題

1.以下對於高齡結核病病人的診斷上的挑戰，何者不當?

(A)高齡結核病病人，更常合併有其它共病，使得結核病的表現較不典型

(B)高齡結核病病人，在抗結核治療時，更容易發生不良反應，使得臨床醫師對於細菌學陰性的病人，更遲疑啟動經驗性抗結核治療。

(C)高齡結核病病人，使用分子生物學快速診斷工具，準確度較低，不具有參考價值

(D)高齡結核病病人，相較於年輕族群，診斷延遲更長

2.以下對於高齡結核病病人的治療上的挑戰，何者為是?

(A)高齡結核病病人，更常合併有其它共病，需詳加考慮藥物交互作用的問題。

(B)高齡結核病病人，在抗結核治療過程中，更容易發生不良反應，因此使用二線結核藥物的比率，高於年經族群的結核病病人。

(C) 高齡結核病病人，抗結核治療的預後較差，

(D)以上皆是

3.以下對於台灣地區結核病病人的特色，何者為是?

(A)結核病的發病風險，隨年齡上升呈現指數增加的趨勢。

(B)結核病病人的年齡分佈，有一半以上的病人大於65歲，比例高於鄰近的中國和東南亞國家。

(C)年紀愈大的病人，診斷初期的嚴重度較高，需要住院治療、入住加護病房或是使用呼吸器的比率比年輕族群更高。

(D)以上皆是

學術專欄

新北市立聯合醫院藥劑科臨床藥學組
李銘嘉 藥師

Rifampicin與新型口服抗凝血藥品之交互作用簡介

結核病仍為世界上最容易致死的感染症之一，世界衛生組織的全球結核病年報中指出於2015年有1,040萬的新結核發生案例，180萬因結核病死亡的案例[1]。抗結核病藥品的第一線用藥以isoniazid和rifampicin為主要組合處方，只要規律服藥，幾乎能治癒所有的新發肺結核病人。但因有許多的藥品交互作用，容易影響併用藥品間的效果或副作用[2]。其中rifampicin是肝臟代謝細胞酵素(cytochrome,CYP)3A4和2C9的強效誘導劑，會增加CYP3A4和2C9受質的代謝，降低該藥物的血中濃度及療效，此外也是體內藥品排出轉運體(P-glycoprotein,P-gp)的強效誘導劑，會增加排除P-gp受質藥品至體外的情況，進而降低該藥品血中濃度[3]。

感染和發炎性疾病可能會增加深層靜脈栓塞事件(venous thromboembolic events, VTE)的風險[4]，過去文獻指出結核病人約2.4-3.4%會有VTE[5,6]。常用於治療VTE的warfarin就是種CYP2C9受質，當與rifampicin併用時，可能會加速warfarin的代謝而降低其抗凝血作用。在warfarin仿單上建議：已使用warfarin的病人，若要開始使用或停用rifampicin時，建議監測病人的prothombin time (PT)和international normalized ratio(INR)，並適時調整warfarin的劑量，小心監測病人的抗凝血藥品效果減低或增加所導致的症狀，例如：雙腳或四肢紅腫或突然呼吸短促或出血的情況[7]。

近年來新型口服抗凝血藥品上市，例如：dabigatran(thrombin-inhibitor)和rivaroxaban (direct Factor Xa-inhibitors)等。這類藥品相較於傳統的warfarin，可以提供類似效果且相對安全的另一種選擇[8]。因其可預測的藥物動力學特性，

這類藥品可提供劑量固定性和不須額外的實驗室監測優點，但是仍有其藥品交互作用的可能[9]。

Dabigatran並非由肝臟CYP系統代謝，但其前驅物(dabigatran etexilate)是P-gp的受質，也就是說若併用P-gp的抑制或誘導藥品會和dabigatran產生交互作用，當併用P-gp的誘導劑時會增加dabigatran的排除，進而降低該藥的血中濃度[10]。Rifampicin就是P-gp的誘導劑，當和dabigatran併用時，可能導致dabigatran的治療效果降低和增加血栓事件的風險[11]。另外rivaroxaban是P-gp的受質也同時經由肝臟的CYP系統代謝(約66%)，過去文獻指出和rifampicin併用，可能降低rivaroxaban約50%的血漿濃度[12]。目前rivaroxaban的仿單中並未提及這樣程度的濃度下降是否會造成臨床顯著性，但有些學者認為在某些病人族群仍可能會導致治療效果降低，進而造成栓塞性事件。在文獻建議不須特別監測實驗室數據的情況下，我們可能需要長期且大型的研究來偵測這類交互作用可能的影響[10]。其他的apixaban也有類似的情況，至於edoxaban則影響較小[10]。

目前探討新型口服抗凝血藥品和結核用藥這方面交互作用，最新文獻回顧文章為Fiore et al.於2017年7月發表的系統性回顧，其中收入的文獻包括：兩個開放性試驗、兩個案例報告和13個文獻回顧[13]。這些文獻中只有rivaroxaban曾被報導和rifampicin併用長達六個月，而且無特別和抗凝血治療相關的併發症[14]。兩個開放性試驗的作者們針對新型抗凝血藥品和rifampicin的併用並未有特別的結論，Fiore et al.是建議針對這樣結果也應小心的解讀[15,16]。另外13個文獻回顧皆是探討新型口服抗凝血藥品和rifampicin的潛在交互作用，其中大多為藥物動力學的研究[13]。

此外新型口服抗凝血藥品也會使用在非瓣膜性心房顫動的病人，在2017年10月Chang SH等人以台灣全民健保資料庫發表於JAMA期刊的文章中指出，於91,330位非瓣膜性心房顫動的病人中，使用新型口服抗凝血藥品(包括：dabigatran、rivaroxaban和apixaban)併用rifampicin和單獨使用相比，會顯著增加因顱內或腸胃道等主要出血入院或急診治療的風險，單獨使用新型口服抗凝血藥品校正後的主要出血發生率為每千人年65.66，併用rifampicin時則為103.14，校正後差異為36.90[99%信賴區間(confidence interval, CI) 1.59-72.22]，校正後比率為1.57 [99 % CI 1.02-2.41][17]，此研究中指出rifampicin為CYP3A4 inhibitors，這和過往研究的說法不同，而且若以藥物動力學來看rifampicin應為CYP3A4和P-gp的強效誘導劑，所以應該會降低dabigatran和rivaroxaban的血中濃

度，進而降低效果，反而對出血的風險影響較小。不過該研究中若個別比較dabigatran、rivaroxaban和apixaban等新型口服抗凝血藥品和rifampicin併用與單獨使用，其發生主要出血的校正後比率分別為1.76 [99 % CI 0.91-3.42]、1.59 [99 % CI 0.82-3.09]、0.49 [99 % CI 0.04-6.53]，除apixaban外，其他雖有增加出血的趨勢，皆無統計上顯著差異。若以出血的部位區分，只有顱內出血，在併用rifampicin時和單獨使用相比，會降低主要出血的風險，校正後比率為0.48 [99%CI 0.30-0.76]，其他腸胃道出血部位，則有增加出血的趨勢但無統計上顯著差異。

抗結核病用藥不只療程久，藥品各有不同的副作用，甚至於交互作用，這些都會增加治療上需要考慮的複雜性。臨床專業人員可能對rifampicin和warfarin的交互作用較為熟悉，但因隨著新藥的發展，臨床上越來越多使用新口服抗凝血藥品的機會。這類藥品雖然不須監測凝血時間，而且劑量調整相對單純，但臨床專業人員可能因不熟悉藥品，而容易疏忽藥品間的交互作用。此篇文章希望回顧目前的文獻提供給醫療專業人員參考，雖多數藥物動力學的文章皆指出rifampicin會降低新型口服抗凝血藥品的血中濃度，但以病人臨床治療作為結果的研究佔相對少數，目前以台灣健保資料庫的研究中發現在非瓣膜性心房顫動的病人，同時併用rifampicin和新型口服抗凝血藥品反而可能增加出血風險，雖與過往文獻的預測不同，但這都代表臨床工作者在使用這類藥品也應密切監測病人的治療效果和出血副作用。

參考文獻

1.World Health Organization. Global tuberculosis report 2016.20th edition Geneva, Switzerland: WHO. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global report/en/. (Accessed October 27 2017)

2.結核病診治指引(第六版).Available from: http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=6744c19c09435458&tid=B02B73C3D6F15437. (Accessed October 20 2017)

3.Arbex MA, C Varella Mde, HR Siqueira, et al.: Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. J Bras Pneumol 2010; 36:626-40.

4.Tichelaar YI, HJ Kluin-Nelemans, and K Meijer: Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. Thromb Haemost 2012; 107:827-37.

5.Borjas-Howard JF, WFW Bierman, K Meijer, et al.: Venous thrombotic events in patients admitted to a tuberculosis centre. QJM 2017; 110:215-218.

6.White NW: Venous thrombosis and rifampicin. Lancet 1989; 2:434-5.

7.Product Information: COUMADIN(R). Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. (Accessed October 27 2017)

8.Patel MR, KW Mahaffey, J Garg, et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:883-91.

9.Altena R, E van Roon, R Folkeringa, et al.: Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. Haematologica 2014; 99:e26-7.

試題

1.抗結核病藥品的第一線用藥以isoniazid和rifampicin為主要組合處方，但有許多的藥品交互作用，其中rifampicin是屬於肝臟代謝細胞酵素(cytochrome, CYP) 那兩種的強效誘導劑?

(A)3A4和2C9

(B)5A6和3C4

(C)2A9和3C4

(D)3A4和5C6

2.Rifampicin除了影響肝臟代謝細胞酵素(cytochrome, CYP)的作用外，也會影響體內藥品排出轉運體(P-glycoprotein, P-gp)，請問rifampicin對於P-gp的作用為?

(A)中效誘導劑

(B)強效誘導劑

(C)強效抑制劑

(D)中效抑制劑

3.Rifampicin和新型口服抗凝血藥品，dabigatran (the thrombin-inhibitor)或rivaroxaban (the direct Factor Xa-inhibitors)並用時，會有怎樣的藥品交互作用產生?

(A)增加dabigatran或rivaroxaban的血中濃度

(B)降低Rifampicin的血中濃度

(C)增加Rifampicin的血中濃度

(D)降低dabigatran或rivaroxaban的血中濃度

學術專欄

台大醫院新竹分院胸腔內科
李孟叡 醫師

結核病病人接觸者篩檢

潛伏結核感染在接觸者篩檢的角色

從整個結核病自然病史來看，所有發病的患者，理論上都必須接觸到活動性結核患者所傳播出來的結核菌，造成感染而發病，結核接觸者篩檢恰恰是以新診斷的個案，也就是可能的結核菌傳播者為中心，去找出可能的潛伏結核感染者以及已發病但是尚未被診斷之活動性結核病人。在過去的年代，後者，也就是主動找出活動性結核病人(active case finding)，是整個結核病接觸者篩檢的核心目標，但是隨著潛伏結核感染診斷工具的進步，也慢慢開始轉移篩檢重心到找出潛伏結核感染者，進而評估是否給予預防性投藥。當然，一個接觸者產生結核的風險，其實是受到許多因素影響，其中包括了指標個案的傳染力，指標個案與接觸者的接觸密切程度，接觸者本身的因子（如抵抗力高低），甚至是整個族群的疾病盛行率等。也因此，結核病接觸者篩檢是個相當複雜並隨著可投入資源以及實證醫學證據變動的公衛政策，牽涉的層面往往是既深又廣。

那麼，在過去的文獻中，有傳達出什麼重要訊息嗎？在2013年的一篇重要的統合分析[1]中，收集了約200篇研究，發現在中低收入的國家中，結核接觸者中有3.4%是活動性結核病人，有高達51.5%為潛伏結核感染者。而在高收入的國家中，結核接觸者中有1.4%為活動性結核病人，而有28.1%為潛伏結核感染個案。由此可知，在結核接觸者中，活動性結核佔的比例相對是少數，而潛伏結核感染個案佔的比例並不低。

潛伏結核感染個案的發病風險

這樣的發現延伸出另一個問題，那就是潛伏結核感染測驗陽性的接觸者，他們早期被診斷活動性結核病(co-prevalent TB)和之後長期發生活動性

結核(incident TB)的風險各是多少呢?在過去有幾個重要的世代追蹤研究試著回答這個問題,以一個在荷蘭阿姆斯特丹的回溯性世代研究[2]來看,這個研究蹤了2002到2011年期間共9332位肺結核結觸者,在4774位進行了潛伏結核感染篩檢的個案中,有16%(739位)顯示結核感染的跡象,若把co-prevalent TB和incident TB切點放在指標個案診斷後的第180天,這739位有潛伏結核感染跡象的接觸者中,57位被診斷有co-prevalent TB而14位產生了incident TB,在未接受預防性投藥的潛伏結核感染接觸者中,五年結核發生率為2.4%。另一個在美國紐約市進行的研究[3],收集了30561位結核接觸者的資訊,而在27293位接受評估的接觸者中,總共診斷了268位co-prevalent TB患者,其中在7597位有潛伏結核感染的患者中,有46位在四年的追蹤期內產生了incident TB,其中在1596位潛伏結核感染接觸者卻未接受預防性投藥中產生了24位(1.5%) incident TB,而在3642位潛伏結核感染接觸者接受完整預防性投藥的個案中產生了11位(0.3%)incident TB。而這研究使用的incident TB切點是在九個月後。由以上可知,在有潛伏結核感染的接觸者中,大多數活動性結核還是發生在頭幾個月,爾後發生活動性結核(未接受完整預防性投藥)的比率,五年內約為1-2%。

潛伏結核感染和高齡的結核病接觸者的發病風險較高

當然,讀過國外的研究,可能還是希望多瞭解臺灣本身自己結核接觸者篩檢的資料,而筆者分享我們利用臺灣健保資料庫所進行,2017年發表在European Respiratory Journal的研究[4],此研究以診斷碼加上部分負擔減免找出臺灣現行公共衛生政策下所匡列的結核密切接觸者,再利用用藥以及就醫診斷碼,來確認這些密切接觸者是否產生活動性肺結核,進而分析其產生活動性結核之危險因子。最終,我們在2008到2013年間找出了312322位結核密切接觸者,其中有32474位被確認有潛伏結核感染(以診斷碼或是有使用預防性投藥來確認為潛伏結核感染)。在所有的密切接觸者中,共有2322位(0.7%)產生了活動性結核,其中1562位(0.5%)在一年內被診斷有活動性結核。而在被診斷有潛伏性結核的接觸者來說,共有1346位(4.1%)日後產生了活動性結核,其中1324位(98.4%)是在第一年內產生。以所有密切接觸者來看,產生結核的危險因子中,以有潛伏結核感染(風險比[hazard ratio]為65.45倍,95%信賴區間[confidence interval]為60.02–71.37)最為重要,年齡大於65歲(對照組為年紀小於五歲,風險比為26.1倍,95%信賴區間為17.37-39.23)也是重要的危險因子。而在有潛伏結核感染的接觸者中,年齡

大於65歲(對照組為年紀小於五歲，風險比為22.19倍，95%信賴區間為14.4–34.19)以及愛滋病(風險比為7.10倍，95%信賴區間為2.62–19.29)為最重要的危險因子。而在追蹤期間結核發生率部分，我們發現活動性的結核發生率在第一個月為每十萬人年3236人，第一年為每十萬人年202人，而追蹤到第五年時依然高達每十萬人年143人，對比於台灣一般族群的發生率約每十萬人年50人左右，依然明顯偏高。

因此，我們的研究有幾個重要的發現，第一個是在臺灣的結核接觸者中，高齡，特別是大於65歲，為一重要危險因子，國外的研究中並沒有類似發現。當然，在老年人中這麼高的危險比並不能跟給予預防性投藥劃上等號，必須考量到在老年人預防性投藥產生副作用的機會也明顯升高；第二個重要發現是，結核接觸者的發生率在接觸五年後依然偏高，明顯高於臺灣整體的發生率。當然，雖然五年後的發生率依然偏高，要規律追蹤接觸者這麼長的時間實務上可能不太可行，也許，臨床醫師可以考慮將結核接觸史當作一個結核的危險因子，在有症狀的患者進行病史詢問時多加留意。

除了上述所提，有幾個有趣的點仍然值得探討，一個是整體0.7%的結核發生率，明顯低於國際上研究得到的數字，必須要澄清的是，由於在各個國家針對結核接觸者的篩檢標準並不一致，恐怕無法在數字上做直接的比較，可想而知，越擴大篩檢的對象，接觸者結核的發生率也會相對下降。第二個是我們的研究發現預防性投藥跟減少結核發生的相關性極高，藉由投藥，其危險比可下降九成以上，需要留心的是，我們的研究是屬於觀察性研究，因此，有潛伏結核感染診斷碼且未接受預防性投藥的接觸者，可能是在潛伏結核檢驗的當下即被高度懷疑活動性結核，皮膚結核菌素測試陽性後便被轉診來確診活動性結核，自然不會被給予預防性投藥，而這可能造成高估預防性投藥效力的結果。根據一篇包含了五個隨機分派臨床試驗的統合分析[5]指出，預防性投藥的保護力約在七成左右。最後，本研究發現潛伏結核感染為一重要危險因子，恰恰呼應了篩檢潛伏結核感染的重要性。

總結來說，在臺灣，結核接觸者篩檢中，一年內約有0.5%的密切接觸者會被診斷出活動性結核，而產生活動性風險最高的結核接觸者族群為有潛伏結核感染證據和年齡大於65歲，密切接觸者即使在接觸後五年，其產生活動性結核的風險與一般人相比依然是較高的。

參考文獻

1.Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.EurRespir J 2013; 41: 140–156.

2. Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, et al. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. Am J RespirCrit Care Med 2014; 190: 1044–1052.

3. Anger HA, Proops D, Harris TG, et al. Active case finding and prevention of tuberculosis among a cohort of contacts exposed to infectious tuberculosis cases in New York City. Clin Infect Dis 2012; 54: 1287-1295

4. Lee MR, Ho CM, Lee CH, et al. Tuberculosis contact investigation in an intermediate burden setting: implications from a large tuberculosis contact cohort in Taiwan. EurRespir J 2017; 50

5. Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Rockville, US Preventive Services Task Force, 2016.

試題

1.以下對於結核病接觸者篩檢的說明，何者不當?

(A)以新診斷結核病病人為中心，以胸部X光找出已經結核病發病但未尋求醫療服務的個案(active case finding)

(B)近年來擴大篩檢，以免疫診斷工具找出已經感染結核病但尚未發病的個案，稱為潛伏結核感染

(C)潛伏結核感染的個案，不接受預防性治療，隨著時間愈久，發病的風險逐年增加

(D)台灣的接觸者篩檢發現，65歲以上的結核接觸者，有較高的發病率

2.以下對於潛伏結核感染的說明，何者為非?

(A)結核接觸者，追蹤一年內發生結核的風險，潛伏結核感染是最重要的危險因子之一

(B)潛伏結核感染的個案，接受預防性治療，可減少日後結核發病的風險

(C)高齡結核接觸者，未來發病的風險較高，均應接受預防性治療

(D)結核病接觸者，五年後發病的風險，仍然高於一般人

3.以下對於台灣地區結核病接觸者的篩檢的說明，何者為是?

(A)接觸者發生結核病的發病風險，在指標個案發病後一年內最高

(B)結核病的接觸者，約0.7%在追蹤五年期間發生結核病

(C)接觸者發病的危險因子，包括大於65歲和潛伏結核感染

(D)以上皆是

學術專欄

台大醫院新竹分院胸腔內科
張家豪 醫師

肺腺癌第一代表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑之比較

表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑是重要的肺腺癌治病藥物

肺癌目前是癌症死因之第一位，而對於晚期肺癌的治療中，效果最為顯著的為表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑(EGFR-TKIs)。目前臨床上常用的表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑包括艾瑞莎(Iressa)、得舒緩(Tarceva)和妥復克(Giotrif)。起先這些藥物主要先用在第二線之後的肺癌治療上，最著名的為Br.21，其結果顯示使用得舒緩比沒有使用藥物治療的病患多了兩個月的存活期[1]。為此艾瑞莎也發表了ISEL trial，其中使用艾瑞莎的病患沒有得到存活的幫助[2]。然而當這些藥物與化療相比的時候，卻呈現了旗鼓相當的情況[3,4]。因此似乎得舒緩效果高於艾瑞莎，原因可能是艾瑞莎並沒有使用最大耐受劑量 (maximum tolerated dose)。而隨著分子生物學的發展，發現其實具有表皮生長因子突變的肺癌對酪胺酸酶抑制劑才有療效[5]。隨之而來的第一線使用艾瑞莎或得舒緩，在具有表皮生長因子突變的肺癌病人，明顯優於傳統化學治療[6,7]。然而在兩種藥物療效的比較，目前尚無明確的結論。在近期內才有比較大規模的研究出現。其中日本WJOG 5108L的隨機臨床研究中，無法達到兩者比較預期的結論，主要還是由於實驗人數過少[8]。而中國的研究CTONG 0901顯示兩者藥物的效果沒有統計學上的差異[9]。由於這些研究都有個案數太少的問題，我們利用健保資料庫的大數據比較得舒緩以及艾瑞莎療效的差異，這個研究的結果，稍早發表於Cancer Medicine[10]。

以健保資料庫分析艾瑞莎和得舒緩的療效差異

在上述的研究中，我們使用健保資料庫，串聯重大傷病檔找出病理學確診的肺癌病患。於西元1996到2010期間，一共納入7222位一線化療後曾接受艾瑞莎或是得舒緩的病人。其中有4592 (63.6%)個病人接受艾瑞莎，2630 (36.4%) 個病人接受得舒緩。這個大型的回朔性研究有三個重要的發現。第一，我們發現使用得舒緩的病人相較於使用艾瑞莎有比較短的一年無惡化存活期(中位存活:5.1vs.6.8月)和總存活期(中位存活:11.5 vs.13.8月)，而針對表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑有反應的族群也有類似的結果。以得舒緩相較於艾瑞莎，其存活中位數為14.9個月，以及16.5個月(風險比值:1.08[0.98–1.18])。第二，男性，惡病質，年齡大於65歲，較長的住院天數，以及較多輸注濃縮紅血球的病患，有著較差的預後。第三，醫生較常在疾病嚴重程度高的病患使用得舒緩，例如惡病質，腦壓上升。

利用健保資料庫的比較分析，我們提供了台灣本土的數據，顯示艾瑞莎在曾經治療過的肺癌病患有著相較於得舒緩更好的療效，這些結果，可能需要進一步的大規模研究，尤其是針對敏感性表皮生長因子突變的族群，來進一步確認我們的發現。

健保資料庫進行癌病相關研究的優勢和限制

台灣的健保資料庫，收錄長時間全國性的資料，再加上重大傷病檔需要專科醫師逐案審查，提供癌病相當可靠的診斷正確性。以健保資料庫來進行腫瘤的治療預後的分析，可以有效的增加樣本數，如此可以補足臨床分析中樣本數過少的問題。然而，資料庫分析會遇到許多瓶頸。其中最重要的就是，健保資料庫中沒有登錄腫瘤的細胞型態，也沒有病人的日常體能狀態，沒有確定的腫瘤分期。簡而言之就是病人疾病嚴重度需要進行很仔細的校正才有辦法避免誤差。而研究特別的點在於這些無法得知的數據還是需要利用其他的替代數據來取代，進而達到校正分析的結果。因此在研究設計得時候需要更加的嚴謹。

以上述研究為例，在利用健保資料庫進行肺癌預後的研究時，必須選擇需要事前申請且限定使用在某種細胞型態腫瘤的病人的藥物，因為艾瑞莎和得舒緩的健保給第都只限於晚期的肺腺癌病人，如此便可以利用藥物來鎖定細胞型態，來避免誤差。其次，由於沒有病人日常體能狀況，因此除了共病症之外，可以標定使用(megestrol或medroxyprogesterone)的病患當作惡病質的族群，也可以標定使用(Mannitol or Glycerol) 的病患當作腦壓上升也就是腦部轉移的族群，進一步利用濃縮紅血球的使用以及總住院天數來做進一

步的校正，希望能夠減少病人體能狀態引入的誤差。最後在腫瘤分期的部分，診斷碼也沒有辦法可靠的定出癌病的分期，我們利用第一線接受化療的病患，同時找出有接受過肺部手術的病患進行校正，如此可以確保找到的族群近乎晚期肺癌的病患。目前健保資料庫已提供癌登的檔案，未來若想作相關的研究，可以串聯癌登資料，使分析更精確。

參考文獻

1.Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2005, 353(2):123-132.

2.Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet (London, England) 2005, 366(9496):1527-1537.

3.Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, Mazieres J, Whittom R, Ward C, Mayne K et al: Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011, 29(31):4113-4120.

4.Pallis AG, Serfass L, Dziadziusko R, van Meerbeeck JP, Fennell D, Lacombe D, Welch J, Gridelli C:Targeted therapies in the treatment of advanced/metastatic NSCLC. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2009, 45(14):2473-2487.

5.Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. The New England journal of medicine 2004, 350(21):2129-2139.

6.Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. The New England journal of medicine 2009, 361(10):947-957.

7.Rosell R,Carcereny E,Gervais R,Vergnenegre A,Massuti B,Felip E,Palmero R,Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 2012, 13 (3):239-246.

8.Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, Satouchi M, Iwamoto Y, Kanehara M, Fujimoto D et al: Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. Journal of clinical oncology:official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016, 34(27):3248-3257.

9.Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC et al: A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. British journal of cancer 2017, 116(5):568-574.

10.Chang CH, Lee CH, Ko JC, Chang LY, Lee MC, Wang JY, Yu CJ: Gefitinib or erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer patients: a cohort study in Taiwan. Cancer Med 2017, 6(7):1563-1572.

試題

1.下列何者非表皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑 (EGFR-TKIs)?

(A)艾瑞莎 (Iressa)

(B)得舒緩 (Tarceva)

(C)妥復克 (Giotrif)

(D)蕾莎瓦(Nexavar)

2.根據WJOG 5108日本的研究比較艾瑞莎以及得舒緩的療效，我們可以得知?

(A)得舒緩較好

(B)艾瑞莎較好

(C)尚未有定論

(D)兩者旗鼓相當

3.利用健保資料庫來做臨床研究之優點，下列何者為非?

(A)樣本數大

(B)有完整之檢驗報告

(C)些微差距極有可能有統計學上的顯著

(D)較不容易有單一研究地區之Bias

ANORO™ ELLIPTA™
umeclidinium/vilanterol
breathe...

MORE AIR MORE ACTIVITY

安肺樂易利達 55/22 mcg **乾粉吸入劑**
ANORO™ ELLIPTA™ 55/22 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字第026315號
北市衛藥廣字第106050254號

適應症與用途

ANORO™ ELLIPTA™是一種抗膽鹼激性藥物/長效型β_2腎上腺素作用劑(anticholinergic/LABA)複方製劑，適用於以長期每日使用一次的方式做為慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療用藥。重要使用限制：ANORO™ ELLIPTA™並不適用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘。

用法用量

ANORO™ ELLIPTA™ (umeclidinium/vilanterol 55 mcg/22 mcg)(遞送劑量)應以每天吸入一次的方式投藥，且僅可經口吸入。每天應於相同時間投藥，每24小時不可使用ANORO™ ELLIPTA™超過1次。

禁忌

ANORO™ ELLIPTA™禁用於有嚴重乳蛋白過敏問題的患者，或已證實對umeclidinium、vilanterol 或任何賦形劑過敏的患者。

警語和注意事項

- 發生氣喘相關死亡之風險升高的現象一般認為是一種LABA(包括vilanterol，即ANORO™ ELLIPTA™ 的活性成分之一) 的類別作用。目前尚未進行過任何足以判定在使用ANORO™ ELLIPTA™ 治療之患者中，氣喘相關死亡率是否會升高的研究。ANORO™ ELLIPTA™ 用於氣喘患者的安全性與療效尚未確立因此並不適用於治療氣喘，可能導致病情惡化與急性發作。
- 不可過度使用ANORO™ ELLIPTA™及與其他長效型β_2作用劑併用
- 低血鉀與高血糖

不良反應

- 反常性支氣管痙攣
- 心血管影響
- 狹角性青光眼惡化
- 尿滯留惡化

使用前詳閱說明書、警語及注意事項

若有不良事件可通報至葛蘭素史克藥廠，電話(02)23126836/Email: oax40892@gsk.com 詳細處方資訊備索

gsk

TW/UCV/0023/17-May-2017

研討會摘要

花蓮慈濟醫院
李璐佳 醫師

多重抗藥性結核病治療＋年成果 -東台灣經驗

2015年全球估計約有結核病新發生1040萬人，180萬人死於此病，有120萬人為HIV感染者，HIV患者合併結核病有40萬人死亡，在48萬名多重抗藥性結核(MDRTB)病人中，每年有19萬人死亡。台灣從2005到2015年十年內，結核病發生率從每十萬人年72.5降至44.9，其中東區結核病十年降低49.3%，花蓮和台東的發生率與全國相較有顯著下降，達到十年減半的目標。

這十年來，自從2007年5月開始全台五個照顧團隊，以論件計酬方式提供多重抗藥性結核病病人專一集中的醫療照顧體系，北區有萬芳醫院，部立桃園醫院，中區為部立彰化醫院，南區有部立台南胸腔病院，以及東區防癆協會等，截至2015年底治療成功率高達81.4%。

治療多重抗藥性結核病的病人，應諮詢結核病的專家，以病人為中心的醫療照護方式，確保服藥順從性，及根據標準處方和藥物感受性試驗結果，治療應接受至少四種有效藥物，其中包括一種注射藥物，含第二線抗結核藥物的特殊處方，並持續治療到痰培養陰轉後18-24個月。

多重抗藥性結核病治療藥物種類有

1.Aminoglycosides類，包括Streptomycin, Kanamycin,Amikacin,Capreomycin，劑量皆15mg/kg。

2.Thioamide類，包括Ethionamide, prothionamide，劑量10-20mg/kg

3. Pyrazinamide，20-30mg/kg

4.Fluoroquinolones類，levofloxacin

500-1000mg, moxifloxacin 400mg

5. Ethambutol 15-20mg/kg

6. Cycloserine 15-20mg/kg

7. Terizodone 15-20mg/kg

8. Para-aminosalicylic acid 150mg/kg

治療期間需注意各類藥物之副作用。

本國任一抗藥之新個案有14%，再治之個案任一抗藥則為23%，抗藥率高到低有INH，SM，RMP，EMB，而結核病新案多重抗藥有1%，再治之個案有6%的多重抗藥。對比於中國，其結核病新案即為多重抗藥有5.7%，再治個案為多重抗藥高達25.6%。

2006年European Respiratory Journal有一篇MDRTB追蹤六年治療的回溯性研究，顯示51.2%治癒，10.4%失敗，9.4%死亡，29.1%失落，在使用二線藥物ofloxacin的病患有59.2%是治癒的。而在東台灣，低失落率是增進MDRTB治療效果最主要的原因。世界衛生組織建議使用六種分類評估治療結果，分別是治癒，完治，轉出，失落，死亡，失敗等。而治癒和完治為成功的結果；死亡、失落、失敗和轉出則為不好的成果。MDRTB分三族群，一為新個案未接受結核藥物治療，或未滿一個月；分類二，接受一線抗結核藥物治療含一個月以上；分類三，之前接受二線藥物至少有一個月。在研究中，有50%為新個案，34.7%接受過一線藥物，14.37%接受過二線藥物。其中71.86%治癒，6.59%完治，共78.45%成功治療完成；有14.97%死亡，5.39%失敗，1.2%失落；有受驗HIV的個案皆為陰性，4.79%有接受手術。此外，MDRTB的共病包括：糖尿病佔25.75%，癌症5.39%，中風7.19%，有精神疾患者佔4.19%。約有92%病患有至少一種藥物副作用，大多輕微，少數嚴重副作用導致永久停藥的有37%。最常見的藥物副作用是噁心嘔吐，其次為關節頭痛，頭暈，肝炎，甲狀腺亢進等等。

多重抗藥結核病醫療團隊聘請關懷員，執行社區的進階都治（DOTS-plus）工作，從病患收案開始，有專責之個案管理師與關懷員，提供安排回診、陪同回診、檢查領藥、每週五天的送藥服務，直到完成18個月以上到2年的治療時間，以解決多重抗藥性結核出院後社區醫療照護的困難。多重抗藥結核病治療的失落率是影響治療成果的主要障礙，許多地區的失落率超過15%，例如韓國32.2%，台灣29.1%，南非21%，蘇聯20%，阿根廷19.9%，秘魯19%，印度18%和意大利16.6%。在江振源醫師的報告顯示，台灣90年代多重抗藥的治療成功率只有51.2%，高達29.1%失落。目前進階都治失落率降到1.2%，因此成功率可大幅成長為76.5%。此次進階都治採用多種方法來降低失落率，包含：團隊熱心執行直接監督治療（DOT），給予經濟上

援助，給予精神上支持與建立良好醫病關係，積極處理治療的副作用，並深入社區提供居家服務等等。從2007年5月1日起建構照護團隊，至2016年底，有95.4%MDRTB收案，6個月痰陰轉率98.3%，失落率2.12%。收案個案的世代追蹤，24個月治療成功率亦達73.9%。全國歷年通報管理MDRTB個案數也逐年下降，感謝各方十年來的努力，讓結核病治療成功率提高，與諸君共勉，繼續努力。

試題

1.以下何者錯誤？

(A)於2007年5月1日開始MDRTB照護團隊

(B)照護團隊全台有五家主責醫院：台北萬芳，部立桃園，部立彰化，台南胸腔病院，東區防癆協會

(C)MDRTB困難治療所以無法實行社區都治

(D)多重抗藥結核病的失落率是影響治療成果的主要障礙

2.MDRTB的處理為何?

(A)使用至少四種已知有效的藥物，其中包含一種注射藥物

(B)治療持續到痰培養陰轉後18-24個月

(C)也需要藥敏測試，並應諮詢結核病的專家進行治療

(D)以上皆是

活動回顧

106年9月東區醫師學術研討會

106年9月東區醫師學術研討會-花蓮慈濟醫院 李仁智主任、台灣結核暨肺部疾病醫學會 黃伊文理事長（左起）

106年9月東區醫師學術研討會-花蓮慈濟醫院 林智斌主任、台北榮民總醫院 馮嘉毅醫師（左起）

106年9月東區醫師學術研討會-花蓮慈濟醫院 李璐佳醫師、花蓮慈濟醫院 李仁智主任（左起）

106年9月東區醫師學術研討會-花蓮慈濟醫院 林智斌主任、台灣結核暨肺部疾病醫學會 黃伊文理事長（左起）

106年9月東區醫師學術研討會-花蓮慈濟醫院
林智斌主任、花蓮慈濟醫院 鄭博斌醫師（左起）

台灣結核暨肺部疾病醫學會 黃伊文理事長與
高雄醫學大學附設中和紀念醫院 鍾飲文院長合影（左起）

臺大醫院樹金忠醫師與
台北榮民總醫院 蘇維鈞主任合影（左起）

台灣結核暨肺部疾病醫學會第八屆理監事合影

NOTE

撕線

台灣結核暨肺部疾病醫學會入會申請表

申請日期：　　年　　月　　日　　會員編號：

打＊處請務必填寫

姓名	＊中文： 英文：			＊身分證號：	
性別	□男 □女	籍貫	省　縣 市	＊出生	民國　年　月　日
通訊錄	＊中文	□□□-□□　省　縣　市/區 路/街　段　巷　弄　號　樓之			請貼二吋半身正面照片一張 並請另浮貼一張
	＊E-mail				
現職	＊服務單位		＊職　位		
	＊地　址	□□□-□□			
	＊電　話	公：（ ）	宅：（ ）	＊手機：	

＊鑑於本會嗣後所有活動通知及醫訊刊物能順利寄送，請勾選您所希望收到本會通知的地址
□通訊地址　□服務單位地址

學歷	＊（主要）　醫學院 專科學校　民國　年　月　日畢業
	（其他）

＊醫師證書字號（請附證書影本）　醫字　號

＊參加學會或取得專科醫師書

1. 醫學會 專科醫師證號：
2. 醫學會 專科醫師證號：
3. 醫學會 專科醫師證號：

＊從事結核病相關工作之經歷：

自＿＿年＿＿月＿＿日在＿＿＿＿單位＿＿＿＿職務＿＿＿＿
自＿＿年＿＿月＿＿日在＿＿＿＿單位＿＿＿＿職務＿＿＿＿
自＿＿年＿＿月＿＿日在＿＿＿＿單位＿＿＿＿職務＿＿＿＿

介紹人	(1)姓名簽章		(2)姓名簽章

以下免填

		備註	收件日期：　年　月　日
審查結果	年　月　日第　屆　次理事會（　通過）（　復議） 年　月　日第　屆　次理事會（　通過）（　復議）		

撕線

撕線

結核醫訊 第29期

「通訊教育」答案卡

	題號	答 案	題號	答 案	題號	答 案
一	1.		2.		3.	
二	1.		2.		3.	
三	1.		2.		3.	
四	1.		2.		3.	
五	1.		2.		3.	
六	1.		2.		3.	

姓　　名：　　電　　話：

會員編號：　　結核專字號：

答案卡請於民國107年03月31日前寄回本會

並請利用本網頁之答案卡作答：**http://www.tstld.org/online_test_list.php**

或郵寄或傳真寄至本學會，寄回之答案卡應註明

姓名、電話、會員編號、專科字號

彰化縣埔心鄉中正路二段80號7樓 台灣結核暨肺部疾病醫學會

Fax:04-8283275

撕線

北市衛藥廣字第105100036號

Relvar helps patients hold on the moments they wouldn't want to miss

An ICS/LABA combination for patients with a history of exacerbations who need maintenance therapy

TW/RESP/0116/16-Sep-2016 衛部藥輸字第026318號

RELVAR ELLIPTA

(fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder)

Practical efficacy

英文產品名稱：Relvar® Ellipta® 92/22 mcg Inhalation Powder 衛部藥輸字第026318號 中文產品名稱：潤妥® 易利達® 92/22 mcg乾粉吸入劑 適應症與用途：慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療，也適用於降低有惡化病史患者之COPD惡化。 成份含量：fluticasone furoate/vilanterol 92 mcg/22 mcg 用法用量：每天於相同的時間吸入一次。每24小時不可使用Relvar® Ellipta® 超過一次。劑型：乾粉吸入劑 禁忌症：禁用於有嚴重乳蛋白過敏問題的患者，或已證實對fluticasone furoate、vilanterol或本品之任何賦形劑過敏的患者。 警語和注意事項：發生氣喘相關死亡之風險升高的現象一般認為是一種LABA(包括vilanterol，即Relvar® Ellipta® 的活性成分之一)的類別作用。其他內容請詳閱仿單。 常見副作用：頭痛、鼻咽炎、上呼吸道感染 不良事件通報程序：通報電話：(02) 23126836/ 郵箱：oax40892@gsk.com 詳細處方資訊摘要 葛蘭素史克藥廠 地址：100台北市忠孝西路一段66號24樓