結核醫訊

民國
108年09月出刊

36期

Tuberculosis Bulletin

▶ 新知導讀

▶ 學術專欄

淺談潛伏結核感染整理心得分享　楊政皓 醫師

影響潛伏性結核病感染治療完治的原因分析　賴怡君/張時杰 醫師

脊椎結核：病例報告與文獻回顧　陳靜宜/魏裕峰 醫師

日本結核研究所參訪紀行　張立禹 醫師

▶ 研討會摘要

世界衛生組織對治療多重抗藥結核病的新建議　江振源 醫師

結核困難治療個案經驗談　陳惇杰 醫師

▶ 活動回顧

108年6月中區醫師學術研討會

目錄

新知導讀 2

學術專欄 7

淺談潛伏結核感染整理心得分享 楊政皓 醫師 7

影響潛伏性結核病感染治療完治的原因分析 賴怡君/張時杰 醫師 12

脊椎結核：病例報告與文獻回顧 陳靜宜/魏裕峰 醫師 17

日本結核研究所參訪紀行 張立禹 醫師 23

研討會摘要 30

世界衛生組織對治療多重抗藥結核病的新建議 江振源 醫師 30

結核困難治療個案經驗談 陳惇杰 醫師 34

活動回顧 38

108年6月中區醫師學術研討會 38

附件 41

入會申請表 41

答案卡 42

出刊資訊

發　行　人：黃伊文

總　編　輯：馮嘉毅

編輯委員：王振源、王才郁、李孟叡、李枝新、莊閔鈞、陳永哲、陳崇裕、黃虹綾、黃偉彰
楊志勻、潘聖衛、樹金忠

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 LTBI population 1

論文出處：MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 May 17;68(19):439-443.

論文標題：Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019.

研究目的：此文章說明2019年美國醫護人員的LTBI策略。

研究發現：美國對於醫護人員的LTBI診治建議，與2005年版的建議相比較，目前2019年版本的相關建議更新後概要如下：(1).所有醫護人員都應有 baseline TB 的風險和症狀評估；(2).LTBI的篩檢建議：除了已得過TB或LTBI者除外，每人都要檢測LTBI；(3).在沒有風險暴露時不建議重覆檢測追蹤LTBI；(4).對於有LTBI陽性的人員，鼓勵接受治療；(5).若LTBI陽性但沒有治療，每年的症狀篩檢是需要的；(6).每年要有TB衛教。

可能應用：提供國內對於醫護人員LTBI篩檢和治療的參考。台灣情形與美國仍有差異，是否適用需後續討論與佐證。

For LTBI treatment 2

論文出處：Clin Infect Dis. 2019 May 24. [Epub ahead of print]

論文標題：Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis.

研究目的：在追蹤肺結核患者的密切接觸者時，結核發病風險因子和預防性治療效果的報導。

研究發現：在美國和加拿大的9個地方執行的研究，共收案4490名密切接觸者，結核病的危險因素包括了年齡<5歲、美國/加拿大出生、人類免疫缺陷病毒感染、皮膚結核試驗測驗 >10 mm、與指標個案同住一個臥室、接觸一名以上的指標個案、以及指標個案有體重減輕的情形。在1406例皮膚結核試驗陽性接觸者中追蹤4年，在未開始治療的446例中有49例(9.8%)發生結核病，在443例接受部分治療的有8例(1.8%)發病，在517例完成治療的只有1例(0.2%)發病。結核病診斷率在美國/加拿大出生接觸者為4.2%，而外國出生的接觸者則為2.3%(P=.002)。

可能應用：LTBI的治療在傳染性肺結核病人的密切接觸者中，預防結核發病非常有效，並提供相關的風險因子供臨床參考。

For TB risk factor 3

論文出處：Clin Infect Dis. 2019 Mar 11. [Epub ahead of print]

論文標題：Estimated impact of World Health Organization latent tuberculosis screening guidelines in a low TB incidence region: retrospective cohort study.

研究目的：潛伏性結核病(LTBI)篩檢和治療是世界衛生組織(WHO)EndTB策略的關鍵部分，但LTBI篩檢和治療在影響TB的發病目前仍不清楚。此研究的目的是估計LTBI篩檢和治療對象，在加拿大不列顛哥倫比亞省(BC)移民人口的影響。

研究發現：此回顧性研究包括了所有在1985年至2012年期間移民加拿大作為永久居民的個案(N=1,080,908)，並且在2013年之前的任何時間都居住在該省。多個行政數據庫作聯結分析後，確定有符合WHO的強烈建議風險因素的族群，包括了：結核病密切接觸者、HIV、透析、TNF-α抑製劑、器官/血液學移植或矽肺病的人，以及其他結核病風險因素包括：免疫抑制藥物、癌症、糖尿病和高結核病負擔國家的移民。如果在風險因素診斷後6個月確診結核病，我們將活動性結核病定義為“可預防的”。在研究中，確定了16,066人(1.5%)患有WHO建議的強烈風險因素，而在2,814名活動性結核病患者中，只有118名(4.0%)是被認為可以通過WHO強烈風險因素篩檢來預防。不到一半(49.4%)被認為可以通過擴大篩檢來預防。

可能應用：應用WHO-LTBI強有力的篩檢建議對這一人群的結核病發病率影響較小。必須確定更高風險的群體，以便為低發病率地區制訂有效的LTBI篩檢和治療策略。

For TB treatment 4

論文出處：Clin Infect Dis. 2019 May 10. [Epub ahead of print]

論文標題：Sub-therapeutic rifampicin concentration is associated with unfavourable tuberculosis treatment outcomes.

研究目的：一線抗結核藥物的藥物濃度與結核病（TB）病人臨床重要預後之間的關係仍然不甚清楚。

研究發現：我們招募了一組新診斷的肺結核病人，他們每週接受三次治療(每次rifampicin 450mg or 600mg for body weight 60kg；isoniazid 600mg；pyrazinamide 1500mg；and ethambutol 1200mg)。使用給藥後2小時抽取的血液檢體，並在第1和第5個月測定每種藥物的最大血中濃度。未達到治療的濃度閾值則為稱為亞治療濃度(Sub-therapeutic level)，上述的閾值包括了Rifampin<8μg/mL；Isoniazid<3μg/mL；Pyrazinamide<20μg/mL。在404名參與者中，Rifampin、Isoniazid、Pyrazinamide濃度在第1個月時分別為85%，29%和12%未達到治療的濃度閾值(第5個月時Rifampin和Isoniazid的結果相似)。 HIV共同感染時Rifampin濃度較低(1.6μg/ml vs 4.6μg/ml；p=0.015)。觀察到不良預後(死亡、治療失敗、復發)的比例為19%，其中復發是4.7%，Rifampin濃度降低1ug/ml與不良預後(aIRR：1.21；95% CI：1.01-1.47)和治療失敗(aIRR：1.16；95% CI：1.05-1.28)為獨立相關。Pyrazinamide濃度降低1μg/ml與復發為顯著相關(aIRR：1.05；95% CI：1.01-1.11)。

可能應用：在大多數印度患者服用每週三次的TB方案時，Rifampin濃度是未達到治療閾值濃度，較低的Rifampin和Pyrazinamide濃度與不良預後有相關。

For TB diagnosis 5

論文出處：PLoS Med. 2019 Apr 12;16(4):e1002780.

論文標題：Lipoarabinomannan in sputum to detect bacterial load and treatment response in patients with pulmonary tuberculosis: Analytic validation and evaluation in two cohorts.

研究目的：Lipoarabinomannan(LAM)是結核分枝桿菌(MTB)的主要抗原之一。在本報告中評估了新型免疫測定法在測定痰液中LAM的濃度，作為肺結核(TB)患者治療前和治療期間細菌負擔的生物指標的能力。

研究發現：LAM-ELISA具有15pg/mL LAM的定量下限，對應於121個結核菌菌落形成單位(CFU)/mL的定量。它可能會檢測到生長緩慢的NTMs，但沒有與常見的口腔細菌發生交叉反應。對於沒有已知HIV合併感染的病人，在2013年至2016年期間，在菲律賓馬尼拉進行了兩項臨床研究，從308名患者(年齡17-69歲；62%男性)中收集痰檢體，LAM-ELISA檢測出所有耐酸菌塗片和結核菌培養陽性樣品(n=70)和50%(n=29)塗片陰性但培養陽性檢體(n=58) (對比於Xpert MTB/RIF的79.3%)，但沒有陽性是來自於非TB病人的檢體(n=56)。在LAM和 MGIT MTB 培養陽性樣品中，log10轉化的LAM濃度和MGIT檢測時間(time to detection, TTD)顯示出良好的反比關係(r=-0.803，p <0.0001)。在另一項前瞻性世代研究中，40名藥物敏感性肺結核患者(年齡18-69歲；60%男性)在標準4合1藥物治療的前56天內，痰液LAM濃度的下降與個體患者MGIT檢測時間TTD的增加相關。痰液LAM濃度降低了1.29 log10，相當於治療前14天中MGIT TTD增加了221小時，這是一種常用於早期殺菌活性(EBA)試驗的治療時間。

可能應用：這些結果顯示LAM-ELISA可以確定痰液中的LAM濃度，並且通過該測定法測量的痰液LAM可以在TB治療之前和治療中作細菌量檢定的生物指標。

For TB risk factor 6

論文出處：Thorax. 2018 Aug;73(8):785-787

論文標題：High prevalence of TB disease in contacts of adults with extrapulmonary TB.

研究目的：英國的指引已不再建議常規篩檢單純肺外結核病人(EPTB)的家庭接觸者，但其風險需要再釐清。

研究發現：從2012年至2016年，此研究調查了英格蘭西北部1023個EPTB指標個案的家庭接觸者中活動性結核病的得病率，並將估計值與已發表的新入境移民篩查計劃患病率進行了比較。結果發現EPTB接觸者中的活動性結核病得病率為440/100,000個接觸者，與英國新住民篩檢計劃(~147/100,000人年)和倫敦EPTB接觸流行率(700/100,000人年)的發表是相當的。

可能應用：應重新評估對EPTB的家庭接觸進行常規篩檢的策略，並應對EPTB接觸者的篩查策略進行成本效益分析。

For TB treatment 7

論文出處：Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):46-55.

論文標題：Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial.

研究目的：Linezolid可顯著改善抗藥結核病的治療效果。此調查研究使用Linezolid代替Ethambutol是否增加了肺結核患者治療8週時痰培養陰轉的比例。

研究發現：作者在首爾國立大學和國家醫療中心(韓國首爾-城南)的三家附屬醫院為肺結核患者做了一項2期，多中心，隨機，開放標籤試驗。患者年齡20-80歲，肺結核痰陽性，但對Rifampin無耐藥性，目前治療7天或更短時間，以1：1：1的比例隨機分配到三組。對照組接受HERZ(2個月)。第二組使用Linezolid(600mg/天)來取代Ethambutol 2週，第三組使用Linezolid(600mg/天)4週作取代Ethambutol。在2014年至2017年期間，共有429名患者加入，其中401人符合主要療效分析的資格。在intention-to-treat分析中，134例對照組患者中103例(76.9%)觀察到培養陰轉，第二組Linezolid2週組中有82.2%陰轉和第三組Linezolid4週組中的75.8%陰轉。經歷至少一次藥物副作用的病人數量在各組間相似，在各組中並沒有發現任何對Linezolid的抗藥性。

可能應用：短期使用Linezolid取代Ethambutol治療8週時並未觀察到有較高的培養陰轉率。然而，安全性分析和抗藥性分析顯示出Linezolid在藥物敏感結核病治療的潛在用途。

For MDRTB treatment 8

論文出處：N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1201-1213

論文標題：A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis.

研究目的：孟加拉的研究顯示，MDRTB的病人治愈率很高，但他們使用的現有藥物治療處方時間比世界衛生組織(WHO)2011年建議的時間短，因此一個隨機研究的證實是需要的。

研究發現：我們對Rifampin抗藥但對fluoroquinolones和aminoglycosides敏感的病人進行了第3期non-inferior試驗，隨機分派病人納入改良的短療程(9-11月高劑量的moxifloaxacin和clofazimine，ethambutol 和 pyrazinamide，前面約16週的加強期加上kanamycin，isoniazid和prothionamide)或是傳統的長療程(約20個月)。主要療效結果是在132週時的結核分枝桿菌為陰性，認為是成功的預後。在接受隨機分組的424名參與者中有383人被納入，長期治療組79.8%和短期治療組的78.8%的受試者都是治療成功的狀態，在人類免疫缺陷病毒狀態調整下的差異為1.0個百分點(95%CI：- 7.5~9.5)(P=0.02,non-inferiority design)。長期治療組有45.4%的患者發生≧3級的不良事件，而短期治療組有48.2%發生不良事件。在短期治療組有11.0%發生QTc(用Fridericia公式計算)>500毫秒，而長治療組為6.4%(P=0.14)。短期治療組中和長治療組的死亡率各為8.5%和6.4%(HR：1.38 [95% CI：0.64 - 2.96])。

可能應用：對於fluoroquinolones和aminoglycosides敏感但Rifampin抗藥的結核病患者，短期治療方案在主要療效不劣於長期方案，並且在安全性方面也與長期治療方案類似。

For NTM treatment

9

論文出處：Respir Med. 2019 Mar;148:37-42.

論文標題：Treatment with a macrolide-containing regimen for Mycobacterium kansasii pulmonary disease.

研究目的：堪薩斯分枝桿菌(Mycobacterium Kansasii, MK)是與結核分枝桿菌相似的非結核分枝桿菌菌種。對於M.kansasii肺病的治療，傳統上建議使用Isoniazid、Rifampin和Ethambutol進行治療。儘管最近推薦使用含有Macrolide而非Isoniazid的方案，但支持數據有限。

研究發現：在2002年至2016年期間共鑑定出49名MK肺病病人。比較Isoniazid組(n=24)和Macrolide組(n=25)的治療結果。Isoniazid組(79%，n=19)和Macrolide組(88%，n=22)之間的治療成功結果沒有差異(P=0.463)。Isoniazid組和Macrolide組之間的總治療持續時間(中位數17.9個月對15.4個月；P=0.712)和培養陰轉時間(中位數2.0個月對1.2個月；P=0.838)也相似。

可能應用：含Macrolide的方案似乎與含Isoniazid的處方對於MK肺病的治療有效。

For NTM outcome

10

論文出處：Respir Med. 2019 May;151:19-26

論文標題：Outcome of patients with and poor prognostic factors for Mycobacterium kansasii-pulmonary disease.

研究目的：由於Mycobacterium Kansasii (MK)的毒力較高，所以臨床上會推薦對MK引起的肺病(MK-PD)進行積極治療，本研究評估了MK-PD的自然病程並研究了其預後因子。

研究發現：從2010年到2014年，收案台灣6家醫院內得到MK-PD的病人共109人，其中70例(64%)有影像學的惡化發生，1年死亡率約為43%，生存時間中位數是71天，相反的是在沒有影像學的惡化的39例患者中沒有任何病人死亡。所有耐酸菌塗片強陽性(AFS 3+)的患者均有出現影像學的惡化進展；對於其他人(AFS陰性)，影像學的惡化的獨立危險因素是影像顯示有纖維開洞性病灶(Cavitatry)、白血球> 9000 / μL (Leukocyte)、年齡> 65歲(Old age)、痰中的是單純(pUre)的 MK(沒有其他分枝桿菌)、沒有糖尿病(non DM)，將這些因子整合為CLOUD因子模組，並應用於2015年到2016收案的驗證世代(n=112)，發現在33例MK-PD病人是AFS分級<3且只有<3個風險因素的情形下，有3例(9%)具有影像學的惡化進展，但都沒有死亡發生，可用於臨床排除嚴重個案。

可能應用：在MK-PD中，在影像學的惡化和死亡相關的高風險考量下，建議進行抗MK治療。對於痰AFS分級<3且<3 CLOUD風險因素的MK-PD患者，定期追蹤則是另一種選擇。

學術專欄

淺談潛伏結核感染整理心得分享 (Latent Tuberculosis Infection)

楊政皓 醫師
林口長庚紀念醫院 吳丁樹醫師團隊

肺結核是一種由結核菌感染肺臟的慢性傳染病，俗稱為肺癆病。結核病的自然病史始於結核菌生物的吸入或侵入，隨後經歷一段細菌潛伏在人體複製和傳播時期，接著是免疫機制限制細菌的生長。這個過程的結果即為無症狀潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)。潛伏結核感染是一種經由人體免疫系統持續性抑制細菌活力的狀態，臨床表現上，病人沒有活動性結核病的證據。目前尚無法直接診斷人類結核菌感染，因此診斷潛伏結核感染是使用結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin skin test) 或丙型干擾素釋放試驗 (interferon-γ release assay)等免疫檢查，通過人體對結核菌抗原的免疫反應來作診斷。研究顯示，約5%至15%的潛伏結核感染者，在其一生中會進展成真正的活動性結核病。由此可見，潛伏結核感染依照過去學者的看法，其實是活動性結核病形成的溫床。本文藉由整理相關文獻，主要依據2015年新英格蘭的文章[1]，簡單地替潛伏結核感染做一個回顧， 期望能引發讀者對此議題的興趣與重視。

致病機轉

在吸入結核菌後，人體的免疫反應包括肺泡內的巨噬細胞開始與結核菌作戰。某些病人經由自身的免疫系統，侵入的結核菌會被清除；然而，另一些病人則會形成潛伏結核感染。受感染的淋巴結組織或是巨噬細胞內部，結核菌經由反覆增生，最後會經由血行性或淋巴散佈，侵犯他處器官，進而造成肺外結核。局限于巨噬細胞的結核菌，則會形成肉芽腫(granuloma)。此一肉芽組織限制了細菌的侵犯與增生，與人體達到一平衡狀態。傳統的看法，此一平衡狀態就是潛伏結核感染與活動性結核的分界。但近來

的看法則認為不只這麼簡單，肉芽腫組織內容持續地進行著複雜的免疫反應，並且與結核菌的再活化有關聯。這種平衡狀態包含了各種宿主-微生物之間相互作用，其特點是當宿主反應占主導地位時，臨床症狀延遲；而當細菌複製超過引起症狀所需的閾值時，疾病便產生。近來的證據顯示，因感染結核菌而引起的發炎反應，特別是interleukin-1β為主的炎症反應，在宿主體內如同雙面刃一般，同時扮演著活化細菌增生的功能。此外，在細胞外感染的結核菌，可能以生物膜的形態存在於環境，進而避開宿主的免疫系統清除。因此，持續性結核感染可能是比潛伏結核感染更合適的形容詞。不少動物諸如小鼠、豚鼠、兔子、獼猴、斑馬魚等模型被用於研究潛伏結核感染的發病機制和治療方法，但是這些動物模型都只適合反映一部分人類宿主的情況，例如老鼠實驗只反應治療的成效，兔子實驗只適合研究病理生理機轉，沒有一種動物模式能完全代表人體在感染後的病理變化、生理機轉及治療反應。

流行病學與危險因子

目前的工具尚不足以衡量全球潛伏結核感染的流行率，但是十年前進行的模式估計，全世界人口的大約三分之一(20億人)潛伏感染了結核菌。目前，每年的感染率粗估從南非的4.2%，越南的1.7%到美國的0.03%不等。隨著過去15年來結核病治療的擴大，和全世界生活條件的改善，許多地方每年的感染率都有所下降。然而，目前全球潛伏結核感染的流病情形是不確定的，需要重新評估。基本上所有新的結核病感染病例中，未經治療的呼吸道結核病患者是主要的傳播源，多達三分之一的家庭成員是因接觸者而感染。與家庭接觸者中，感染風險增加的有關因素包括患者患有嚴重疾病、長時間接觸指標個案、通風不良和缺乏日照或紫外線照射。大多數新診斷的結核病，多半是由潛伏結核感染再活化造成的，特別是在結核病發病率較低的國家。由潛伏結核感染發展成活動性結核的可能因子包含了細菌、宿主和環境因素。細菌的菌數，患者本身的疾病情形及接觸的時間長短則直接影響了發病與否。對於有潛伏結核感染的嬰幼兒，發病的機率則明顯比成人還高。年齡較大的兒童，到五歲左右，其發病的風險則開始下降。後天免疫功能不全、長期使用類固醇、慢性腎病或是器官移植術後的患者，其發病風險亦較一般人來的高。對於高盛行率地區，其他應考慮潛伏結核感染的相關風險因子尚包括藥物毒癮者、無家遊民、醫療工作者、 糖尿病患者及結核菌素皮膚檢測呈現陽性者。

診斷

目前還沒有理想的潛在結核病感染診斷方法。臨床上常見的結核菌素皮膚測試和丙型干擾素釋放試驗 (interferon-γ release assay)，是間接檢測宿主記憶T細胞反應，這只能揭示宿主對結核菌抗原

存在接觸，並不能算是直接的感染證據。結核菌素皮膚測試是臨床上廣泛使用的一種檢查。它價格合理，但對於接種過卡介苗的族群特異性(specificity)不足，且對於環境中非結核分枝桿菌亦有交互反應。另外在免疫功能抑制的患者則較不敏感。且在臨床實務上，病患需要在皮膚測試後3-5天返診判讀結果，這也是在使用上較為不便的地方。丙型干擾素釋放試驗 (interferon-γ release assay)，測量的是T細胞或細胞外單核球對結核菌抗原的體外反應。而這些抗原反應不存在於卡介苗和大多數非結核菌，因此丙型干擾素釋放試驗的特異性高於與結核菌素皮膚測試。然而，近期幾份以美國醫療工作者為測試對象的研究顯示，丙型干擾素釋放試驗相比於結核菌素皮膚測試，有較高的偽陽性及偽陰性率。此外，丙型干擾素釋放試驗亦較為昂貴，且需要實驗室單位協助。

結核菌素皮膚測試和丙型干擾素釋放試驗對於診斷和排除結核病的能力很差(亦即陽性預測值與陰性預測值都不佳)，這兩種測試都不能可靠地預測檢測呈陽性的人，未來罹患疾病的風險；檢驗值強烈陽性者，並不表明得病的風險也較高。在一項大型的綜合分析中， 結核菌素皮膚測試的陽性預測值約為2.7%(95% CI, 2.3-3.2%)；丙型干擾素釋放試驗的陽性預測值則為1.5%。且結核菌素皮膚測試和丙型干擾素釋放試驗的診斷表現，同時也受到不同國家的盛行率及卡介苗接種的因素，而有極大的差異。電腦斷層掃描可能是目前認為區分潛伏結核感染和活動性疾病最有效的影像檢查方式。雖然目前還沒有確定標準的免疫生物標誌方法來測量潛伏結核感染，但是有越來越多生物標誌例如chemokines、腫瘤壞死因子、interleukin、生長因子等等工具正在研發當中，將來或許可能發展成提高診斷能力的檢驗。

治療

治療潛伏結核感染的目的，是預防其進展到活動性臨床疾病。以Isoniazid 治療6-12個月是目前多數專家建議的主流治療。其療效可達百分之六十至百分之九十。美國公共衛生研究院於1950至1960年代的分析研究顯示，isoniazid的療效在療程九到十個月之後會逐步顯現，並到達一穩定狀態。因此，九個月的isoniazid療程認為是治療潛伏結核感染的標準治療。然而，近期的大型綜合分析，認為在非愛滋病感染的族群，六個月的isoniazid治療，其成效與風險已與治療至十二個月者相當。Isoniazid亦與降低愛滋病毒感染者的結核病發病率有關。一項研究顯示，就算是結核菌素皮膚測試陰性或是丙型干擾素釋放試驗陰性的愛滋病患，給予isoniazid治療亦能帶來好處。在結核病傳播率較高的區域，isoniazid在愛滋病毒感染者中對結核病的保護作用雖會隨著時間的推移而減弱，但在治療期間保護效果可維持終身。因此世界衛生組織建議，在結核病

傳播率高的國家，愛滋病毒感染者應至少接受36個月的isoniazid，作為終身治療。不過在像巴西這類低盛行率的國家，六個月的isoniazid治療已足以提供終身保護效果。其他有效的處方上包括有rifampicin每日投予4個月；每天isoniazid和rifampicin治療3個月；每週一次900毫克isoniazid和900毫克rifapentine，治療12周。Rifampicin加上PZA的處方雖然也有效益，但因為其潛在肝毒性風險，目前已不推薦做為治療方案。在近期一項多中心隨機臨床試驗中，連續4個月的每日rifampicin方案，相較於9個月isoniazid方案，更具成本效益。且病患的嚴重不良事件較少、藥物依從性也比較好。另外，對於isoniazid抗藥的結核菌感染，rifapmicin亦是建議的治療處方。在另一項研究顯示，每週一次的isoniazid和rifapentine治療12週，其療效與九個月的isoniazid相當，但是藥物順從率較高，肝毒性則較少。相關研究亦顯示，rifapentine並不會與愛滋病患使用抗病毒藥物efavirenz 相互作用，影響抗病毒藥物療效。因此，藥廠已經在研製複方的isoniazid/rifapentine製劑，預期將來3個月的isoniazid/rifapentine或可取代現今九個月的isoniazid處方。目前，isoniazid/rifapentine不建議用於兩歲以下嬰幼兒、接受抗病毒藥物治療的愛滋病患及懷孕婦女。

臨床評估與監測

潛伏結核感染的臨床評估，須綜合結核菌素皮膚檢測、丙型干擾素釋放試驗，以及仔細的進行臨床症狀和影像學評估，以排除活動性結核病疾病。接受治療的人則應該瞭解關於藥物潛在毒性及副作用，並建議在出現黃疸、腹痛、嚴重噁心或發燒等症狀時停止治療並尋求醫師會診。肝毒性和肝炎是目前結核病治療藥物相關的嚴重不良反應。關於病患基礎實驗室肝炎指數測試的次數，和監測不良事件的頻率並沒有一定的標準，檢測的次數和頻率應以病患的臨床情況做調整，目前可依台灣衛生福利部疾病管制署發行的結核病診治指引第六版作參考，建議病患服藥前應有初步肝功能篩檢，並隨後定期追蹤肝指數，以利臨床管理檢測。患有潛在肝病的人、接受反逆轉錄病毒治療的人、懷孕或產後的婦女、酗酒者或正在接受潛在肝毒性藥物長期治療的人應考慮規則性監測肝臟酵素。潛伏結核感染的臨床管理也同時考量成癮性藥物的替代治療和酒精及戒煙諮詢，以解決藥物濫用、酗酒、吸煙等伴隨的危險因素。盡量鼓勵病患接受和堅持完整潛伏結核感染的療程。在美國和加拿大的研究中，有17%潛伏結核感染的人，拒絕了完整治療。病患順從性不佳的理由，醫療團隊應仔細的評估。考量接受治療者的具體需要，利用各種鼓勵措施促進治療的接受度，相關照顧事宜由衛生單位、醫師及個案管理師共同協調。

結語

在控制結核病，特別是消除結核病的過程中，潛伏結核感染的診斷和治療至關重要。統計模型顯示，如果每年有8%的潛伏性結核病患者能夠得到永久保護，則到了2050年，全球的結核感染率將會降低至現今的十四分之一。對潛伏結核感染發病機制認識不完整，缺乏理想的檢測和治療方案，尚需要公衛、臨床團隊及研究單位通力合作。主管機關更應審慎評估和更好地瞭解潛伏結核感染的嚴重程度，以做為臨床和公共衛生政策的依據。

參考文獻

1. The New England Journal of Medicine 372;22, May 28, 2015 Latent Mycobacterium tuberculosis Infection

試題

1.關於潛伏結核感染的敘述下列何者正確?

(A) 目前國內只有一種潛伏結核感染治療處方。
(B) 接受潛伏結核感染治療可以自行服藥，不需接受都治計畫。
(C) 潛伏結核感染終其一生將有 5-15%機會發展為活動性結核病。
(D) 潛伏結核感染其症狀是咳嗽、發燒及體重減輕。

2.下列何者為潛伏結核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的建議用藥？

(A) isoniazid。
(B) levofloxacin。
(C) pyrazinamide。
(D) ethambutol。

3.關於潛伏結核感染，下列敘述何者錯誤？

(A) 診斷的主要工具為皮膚結核菌素試驗(tuberculin skin test)或丙型干擾素血液測驗(interferon-γ release assays，IGRA) 。
(B) 潛伏結核感染病人，若胸部X光檢查已發現肺部僅具活動性肺結核病灶，應接受潛伏結核感染的治療 。
(C) 若被診斷為潛伏結核感染，可接受9個月的每日isoniazid治療 。
(D) 若被診斷為潛伏結核感染，可接受3個月、共12個劑量的每星期一次isoniazid及rifapentine合併治療。

學術專欄

影響潛伏性結核病感染治療完治的原因分析

賴怡君/
張時杰 醫師
國立陽明大學附設醫院內科部胸腔內科

肺結核到目前為止依然是全世界最重要的傳染性疾病。根據衛生福利部疾病管制署在2019年台灣結核病政策簡報[1]中顯示，目前結核病本國籍新診斷個案估計在2018年的發生率為每十萬人口39人(估計全國新個案總數為9180人)，與2005年當時發生率每十萬人口73人(16472人)相比有明顯大幅減少。發生率下降的原因除了政府加強胸部X光巡迴篩檢，增進結核病檢驗方法和新技術引進，都治計畫廣泛推行之外，另一項重要的公衛政策就是自2008年推動小於13歲的接觸者接受潛伏性結核感染(latent tuberculosis infection，以下簡稱LTBI)治療，又在2012年擴大LTBI治療服務對象至1986年以後出生的接觸者，2016年開始於全國推動潛伏結核全都治計畫，導入速克伏短程治療處方[每週一次高劑量Isoniazid (INH)和Rifapentine (RPT)，以下簡稱3HP]。但是根據衛生福利部疾病管制署資料[1]，於2016年1月1日至2017年3月31日結核病確診個案之接觸者，LTBI檢驗陽性者加入潛伏結核全都治計畫者，其中只有49%的個案能順利完成治療。

目前我國建議LTBI治療處方有三種，分別是9H(使用9個月每日一次的INH)[2]和3HP(3個月每週一次，一共12週的INH加上RPT處方)[3]。如果接觸指標個案為INH抗藥性者建議使用4R(使用4個月的每日一次rifampin)[2]。根據衛生福利部疾病管制署制訂的第六版結核診治指引中第十章[4]，世界衛生組織所建議的LTBI常規治療高危險群有愛滋病感染者、結核病接觸者、接受抗腫瘤壞死因子生物製劑治療者、洗腎患者、接受器官移植或是血液疾病骨髓移植者、塵肺症病人等[5]。

依文獻回顧，在2006年的研究就發現[6]，217人

接受LTBI治療者，只有28.6%個案完成至少6個月INH治療，其中19.4%完成9個月INH，但只有9.2%完成6到9個月間的治療。有65.9%個案只處方一次藥物後就沒有回診，5.3%個案是因為副作用而停藥。研究顯示個案會擔心接受LTBI治療的副作用，就醫不方便以及需要用藥治療時間長，讓他們不想繼續用藥。在一篇西雅圖的回溯性研究[7]，其中2013/7/1-2014/6/30接受LTBI治療的393個案，3HP、4R和9H的完治率分別為85.1%比上85.4%比上51.8%。有接受都治計畫者完治率也較高(84.9%)。此外，在2010年發表的一個研究[8]，追蹤1994到1996中年紀大於35歲接受LTBI治療的個案。在510個符合治療條件的個案中，有165個人因為害怕藥物副作用，只領了一次藥物就沒有回診。總計有76%(253個案)完成6個月INH治療，其中有11.9%(30人)發生肝功能異常。個案停用INH的理由為發生不舒服症狀(例如噁心嘔吐)、肝功能異常、男性不想戒酒、女性有其他合併使用的藥物 (抗憂鬱藥物、抗組織胺、降血脂藥物等)。另外也發現當肝功能異常時（Alanine aminotransferase, ALT上升）病人會合併出現不舒服的症狀，因此也建議有接受LTBI治療的個案至少每個月追蹤一次ALT。

在2011年發表在The New England journal of Medicine，PREVENT TB研究[9]，其收案個案高達8053人，對象包含飲酒習慣、靜脈毒癮、收容人和慢性肝病，3HP和9H的完治率分別為84.3%比上69%。3HP的完治率明顯比較高。結果顯示因為接受3HP治療的個案有4.9%因為不良反應而永久中斷治療，而9H者有3.7%，因為接受3HP治療的個案有0.4%有藥物相關肝毒性，而接受9H治療的個案有2.7%有藥物相關肝毒性。明顯9H的不良反應較高，因為副作用較高的關係，在2016年發表的PREVENT TB事後分析(post hoc exploratory analysis)[13]，可發現接受3HP治療的個案和接受9H治療的個案相比較，有比較少的沒有完成治療率(12.7% VS. 24.5%；OR, 3.2；P =0.02)，而接受LTBI治療者卻不是因為藥物副作用停藥的最常見理由為錯過第一次回診訪視或延遲回診時間。

隨著年齡增加，使用isoniazid的不良反應風險也增加。根據中央傳染病通報系統分析2008/4/1-2014/9/30[1]，接受LTBI治療的個案其中有2%因為不良反應而永久中斷治療。美國紐約市於2013年1月開始提供3HP做LTBI治療(共503人)[10]，其中有32人無法完成治療(10.6%)，副作用包括噁心，癢疹，肚子痛和疲倦，但沒有統計類流感症狀，其中發燒占5位(1.7%)，肝功能異常也是5位(1.7%)。在台灣的多中心隨機分配研究[11]，發現因為接受3HP治療的個案有9.6%因為不良反應而永久中斷治療，而9H者有20%。一篇2016年系統性文獻分析[12]，統計39篇前瞻性研究，完治率從46-95%(一般大眾)，53-82%(接觸者)，55-95% (HIV患者)，25-71%(遊民)，38-89%(藥物濫用者)，4-48%(罪

犯)，7-83%(移民)。根據這39篇前瞻性研究[12]，使用短時間LTBI治療者完治率均高於長時間LTBI治療者(使用多於四個月的藥物治療)。

雖然LTBI治療目前沒有法規強制符合條件的個案一定要接受治療，但根據過往的研究LTBI治療的確可以有效減少高危險群接觸者進展到活動性結核病[5]。除了找出適合的接觸者進行治療外(不管是使用3HP、9H或是4R處方)，注意適用處方的族群，如孕婦、兩歲以下小孩不適用3HP或是有同時併用會和RPT產生藥物交互作用者，還要衛教病人藥物使用方式以及副作用處理注意事項，加上都治政策，都可以是讓我們在安全又有效率的方式下進行LTBI治療，在達成預防結核病發生的效果，減少LTBI治療的中斷率，使台灣能快速達到低結核病發生率國家之水準。

參考文獻

1. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/baJkIReMTf9Lg9xLj2JyZg. 2019年結核病政策簡報
2. Centers for Disease C. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000;49:2.
3. Centers for Disease C. Recommendations for Use of an Isoniazid–Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1650-3.
4. 第六版結核診治指引
5. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med 2015;372:2127-35.
6. Shieh FK, Snyder G, Horsburgh CR, Bernardo J, Murphy C, Saukkonen JJ. Predicting non-completion of treatment for latent tuberculous infection: a prospective survey. Am J Respir Crit Care Med Vol 174. pp 717–721, 2006
7. McClintock et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. BMC Infectious Diseases (2017) 17:146
8. Gilroy SA, Rogers MA, Blair DC. Treatment of latent tuberculosis infection in patients aged > or =35 years. Clinical Infectious Diseases 2000;31:826–9
9. Sterling TR. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2011; 365:2155-2166
10. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. Clin Infect Dis. 2016; 62 (1): 53-59
11. Sun HY, Huang YW, Huang WC et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. Tuberculosis (Edinb). 2018 Jul;111:121-126.
12. Sandgren et al. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. BMC Infectious Diseases 2016;16:204
13. Moro RN, Borisov AS, Saukkonen J et al. Factors Associated With Noncompletion of Latent Tuberculosis Infection Treatment: Experience From the PREVENT TB Trial in the United States and Canada. Clin Infect Dis. 2016 Jun 1;62(11):1390-1400.

試題

1.目前我國建議潛伏性結核感染(latent tuberculosis infection， LTBI)治療，下列何者為非?

(A) 9H (使用9個月每日一次的Isoniazid)。

(B) 3HP (3個月每週一次，一共12週的Isoniazid 加上 Rifapentine)。

(C) 4R (使用4個月的rifampin)。

(D) HERZ (使用2個月Isoniazid、Ethambutol、Rifampin、Pyrazinamide後，再改成4個月Isoniazid加上Rifampin)。

2.病人接受潛伏性結核感染(latent tuberculosis infection， LTBI)治療，常見的副作用為何?

(A) 噁心嘔吐。

(B) 類流感症狀。

(C) 肝功能異常。

(D) 以上皆是。

3.潛伏性結核感染(latent tuberculosis infection， LTBI)治療中，3HP處方(3個月每週一次，一共12週的Isoniazid 加上 Rifapentine)下列何者禁用?

(A) 孕婦。

(B) 兩歲以下小孩。

(C) 有同時併用會和RPT產生藥物交互。

(D) 以上皆是。

學術專欄

脊椎結核：一病例報告與文獻回顧

陳靜宜/
魏裕峰 醫師
義大醫院呼吸胸腔內科

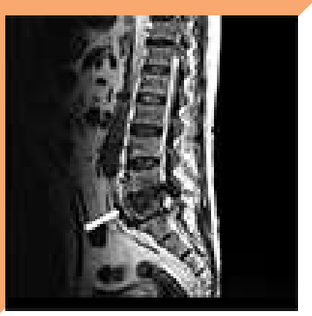
病史

病人劉先生為74歲男性，退休前為磨石頭工人，無抽菸、喝酒、嚼檳榔習慣。過去病史有憂鬱症及接受過膽囊切除手術，此次就醫前2週診斷有肺部結核，服用抗結核藥物治療中。主訴下背痛約3年，之前在外院追蹤症狀治療。由於持續下背疼痛，來到骨科門診，檢查腰薦椎X光發現在第4-5節腰椎有壓迫性骨折(圖1)，懷疑為病理性骨折，進一步安排住院檢查。

圖1 第4-5節腰椎有壓迫性骨折

住院時生命徵象：血壓131/85mmHg，脈搏111次/分鐘，呼吸19次/分鐘，體溫36.5℃。理學檢查發現雙下肢較無力(肌力約3-4分)，其餘無特別異常發現。實驗室檢查如下，白血球：4290/μL、N/L/E：51.3/23.5/5.2、血色素：10.0g/dL、平均紅血球體積：88.1fL、血小板：244000/mm3、天門冬胺酸轉胺酶(GOT)：31U/L、血中尿素氮(BUN)：14.8mg/dl、肌酸酐(Creatinine)：0.8mg/dl。生化檢查異常如下，紅血球沉降率(ESR)：79mm/hr、C-反應蛋白(CRP)：59.2mg/L。胸腰椎核磁共振檢查，發現在第4-5節腰椎脊椎破壞及椎間盤狹窄(圖2)，懷疑為感染性脊椎炎。安排病人進一步接受手術治療，術中發現第4節腰椎硬腦膜外膿瘍併腰椎孔狹窄。術中取得膿瘍所做抗酸性染色(acid fast stain)為1+，偵測到結核菌之DNA但最後結核菌培養為陰性結果。病理切片報告

為肉芽腫性發炎(granulomatous inflammation)。配合臨床、影像及病理報告結果，確診為脊椎結核。病人於住院期間持續服用抗結核藥物，術後下背疼痛及雙腳無力症狀改善，出院後持續復健、服用抗結核藥物治療及門診追蹤。



▲ 圖2A

▲ 圖2B

▲ 圖2C

圖2A-C 胸腰椎核磁共振檢查，發現在第4-5節腰椎脊椎破壞及椎間盤狹窄

討 論

1.簡介

結核病為全世界共同面對的重要感染性疾病，每年全世界新案人數約為960萬人，因相關併發症或疾病本身死亡每年約150萬人[1]。結核菌感染肺實質稱為肺結核，單純肺部結核約占整體結核病70%；肺實質以外的病灶統稱為肺外結核，例如結核性淋巴腺炎、結核性肋膜炎、生殖泌尿道結核、骨結核、中樞神經系統結核、腹部結核和結核性心包炎。肺外結核較難診斷，一方面是相對較少見(在台灣，所有包括肺部的結核與單純肺外結核的比例是9：1)；另一方面是疾病部位困難評估，常須侵入性檢查或開刀手術才能獲取病灶檢體；另外，病變處的細菌量較少，較難獲得細菌學證據。而肺外結核中，骨結核約占肺外結核的10%，其中脊椎結核最為常見，胸椎和腰椎是最常被侵犯的部位[3-5]。免疫不全、低社經地位和有結核病病史的人，容易感染脊椎結核。脊椎結核的表現可以和其他脊椎發炎類似，例如細菌、黴菌、病毒、非結核桿菌感染及發炎性脊椎炎[5, 6]。

2.診斷

肺外結核主要的診斷依據是細菌學證據。病理檢查和影像學檢查也可以當作肺外結核的臨床診斷根據[2, 3]。切片的組織除了做病理檢查外也應當做耐酸性染色及結核分枝桿菌培養。如果分枝桿菌培養為陽性時須進一步做鑑定及藥敏[3]。臨床上，背痛是脊椎結核最常見的症狀。半數以上脊椎X光會呈現異常，而電腦斷層攝影及核磁共振檢查可進一步評估骨頭破壞程度及軟組織侵害範圍。骨及關節結核可呈現骨頭侵蝕病變，造成關節皮質廣泛破壞，

晚期會導致關節解體及鈣化性殘渣，亦可能軟組織腫脹、關節旁骨質疏鬆、關節腔狹窄、軟骨下蝕耗及骨週邊冷膿瘍(cold abscess)，但脊椎結核常會有椎間盤保留(preservation)的特性，X光不易與腫瘤作辨別[6]。若發生多發性骨破壞，鑑別診斷除骨及關節結核外，也包括癌轉移、多發性骨髓瘤、淋巴癌、嗜伊紅性肉芽腫(eosinophilic granuloma)、副甲狀腺機能亢進，及較少見感染如布魯士菌病(brucellosis)、球黴菌病(coccidioidomycosis)或其它黴菌病[6]。

3.治療

因此根據台灣結核病診治指引(第六版)，肺外結核的藥物治療基本上與肺結核的相同，唯一的差別是治療時間是否延長(表1[3])。對於脊椎結核，藥物治療最重要，建議採用INH、RMP、 PZA和EMB用2個月，然後改成INH、RMP 7個月，整個治療療程為9個月。由於台灣的INH初發性抗藥性偏高(約為10%)，若無藥物敏感試驗結果，建議整個療程都使用EMB。若無神經損傷、不穩定脊椎或脊髓壓迫，藥物治療即可，脊髓病變能夠逐漸改善；若藥物治療失敗，或有特殊臨床情形也需配合手術處理。[3,9]

針對一些特殊情形，手術是治療脊椎結核病的重要方式。常見的手術適應症包括膿瘍、脊椎體破壞影響穩定度、神經學症狀、痲痺、脊椎變形以及藥物治療失敗等(表2[6])。脊椎結核病的手術治療方式含膿瘡引流(incisional drainage)、病灶外脊椎後融合及骨移植手術(extralesional posterior spinal fusion with bone grafting)、前側脊椎局部清瘡術(anterior spinal focal debridement)、前側根治術合併骨移植(anterior radical surgery with strut graft)、後融合植入物固定術(posterior fusion and instrumentation)、後融合植入物固定術合併前側根治術(posterior instrumentation and anterior radical surgery)、前側根治術合併前側融合植入物固定術(anterior radical surgery with anterior instrumentation)、變形矯正手術(correction of deformity) [6-10]。

目前在合併使用抗結核藥物下，已使手術後結核病治療結果相當改善，但縱使有各種手術方式的選擇，脊椎手術仍為高風險治療方式，應考慮以藥物治療為優先，並審慎身體狀況是否適合進行手術治療與安排術後相關照護與復健。[10]

4.結語

脊椎結核的臨床表現，常常是慢慢漸進式的脊椎炎。這類病人常常沒有特別症狀，容易延遲診斷和治療。脊椎結核常要和細菌性、發炎性、非結核分枝桿菌、及良性和惡性腫瘤作鑑別診斷。病人可能會合併肺結核，因此一定要照胸部X光，胸部X光檢查顯示異常或有呼吸道症狀的肺外結核病人，應積極驗痰。脊椎結核治療原則為標準療法，整個療程為9個月。脊椎結核病已是一個以藥物治療為主的疾病，手術治療主要於幫助控制難以利用藥物

控制的疾病進展或特殊情形。

表 1 肺外結核的治療時間[3]

部位	治療期間（月）	類固醇
栗粒性結核	6-9*	
結核性淋巴腺炎	6-9*	
結核性肋膜炎	6-9*	
生殖泌尿道結核	6-9*	
骨結核	9	
中樞神經系統結核	12	強烈建議
腹部結核	6-9*	
結核性心包膜炎	6-9*	強烈建議

*早期有加用兩個月的PZA 則可採用六個月的療程，如果無法使用PZA則療程為九個月；主治醫師亦可視病人的臨床狀況延長治療

表2 脊椎結核開刀適應症

無神經學症狀	有神經學症狀
● 抗結核藥物治療下骨破壞仍持續 ● 無法接受藥物或藥物治療失敗 ● 藥物治療下脊椎旁膿瘍仍持續變大 ● 不確定診斷，需要進一步病理切片 ● 因為骨頭破壞變形使脊椎失去穩定性 ● 年幼孩童避免後續嚴重脊椎變形 ● 脊椎旁膿瘍過大	● 藥物治療下無進步、新發生或惡化神經學症狀 ● 快速進展或嚴重下肢麻痺癱瘓 ● 神經弓受影響而致麻痺癱瘓 ● 老年人因脊椎破壞而致下半身麻痺疼痛 ● 脊椎腫瘤症候群(硬腦膜外結核瘤壓迫脊隨)

參考文獻

1. Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination. Infect Dis Rep. 2016;8(2):33–7.
2. WHO. Global tuberculosis report. 2015;20:1–4.
3. 結核病診治指引 (第六版): 行政院衛生署疾病管制局(2017年10月)
4. Pertuiset E, Beaudreuil J, Liote F, et al. Spinal tuberculosis in adults: a study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. Medicine (Baltimore). 1999;78:309-320.
5. Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? Ther Adv Infect Dis. 2014;2:61-70.
6. Ravindra Kumar Garg, Dilip Singh Somvanshi Spinal tuberculosis: A review The Journal of Spinal Cord Medicine 2011 VOL. 34 NO. 5
7. Golden MP, Vikram HR: Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. American Academy of Family Phys 2005; 72: 1761-1768.
8. Duygu Özol, Asli Köktener,. Uyar ME: Active Pulmonary Tuberculosis with Vertebra and Rib Involvement: Case Report. South Med J 2006; 99: 171-173.
9. S. Rajasekaran, PhD, FRCS, MCh, et al. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. Global Spine Journal 2018, Vol. 8(4S) 96S-108S
10. 簡裕明，陳彥宇，楊榮森，老年人脊椎結核病的外科治療．台灣老年醫學暨老年學雜誌 2010；5 (1)：13-21

試題

1.以下關於脊椎結核的描述，何者為非?

(A) 是骨結核中最常見的位置。

(B) 相對於肺結核較不容易診斷，是因為是疾病部位較困難評估，檢體取得不易。

(C) 脊椎結核中，以頸椎是最常被侵犯的部位。

(D) 下肢無力是脊椎結核最常見的症狀。

2.以下關於脊椎結核的診斷，何者為是?

(A) 全部脊椎結核的脊椎X光會呈現異常。

(B) 核磁共振檢查不常會有椎間盤保留的現象。

(C) 晚期會造成軟骨下蝕耗及骨週邊冷膿瘍。

(D) 能輕易的與癌轉移區分，故不需將多發性骨髓瘤列為鑑別診斷。

3.以下關於脊椎結核的治療，何者為非?

(A) 藥物處方與肺結核相同，唯一的差別是治療時間是否延長。

(B) 若無藥物敏感試驗結果，建議整個療程都考慮使用ethambutol。

(C) 即便沒有神經損傷、不穩定脊椎或脊髓壓迫，也應該考慮開刀，以增加完治率。

(D) 以上皆是。

4.以下關於脊椎結核的手術適應症，何者為非?

(A) 脊椎體遭到破壞影響穩定度。

(B) 脊椎結核引發脊椎變形。

(C) 脊椎結核造成下肢痲痺。

(D) 藥物治療失敗。

(E) 以上皆是。

學術專欄

日本結核研究所參訪紀行

臺大醫院新竹分院胸腔科 張立禹醫師
萬芳醫院結核病中心 李枝新主任
臺大醫院內科部 王振源醫師

張立禹 醫師
臺大醫院新竹分院胸腔科

經由臨床醫療人員和公共衛生系統多年的努力之下，臺灣結核病的發生率呈現穩定下降的趨勢，2017年時已降至每十萬人口41.4個個案，個案數也終於降至一萬人以內[1]。然而，不論是相對於目前西方已開發國家的結核病負擔，或是要達到世界衛生組織的TB elimination或eradication，我們都還有一段路要走。為了能夠達成目標，學習其他國家如何將結核病盛行率有效的降低是重要的工作之一。在亞洲地區，日本是結核病發生率最低的國家(2016年為每十萬人口16個個案[2])，但其成果也非一蹴可及，在2000年時，日本的結核病發生率仍在每十萬人口36個個案，和目前臺灣的狀況相去不遠，在這近20年的時間，日本施行的各種制度，是我們值得效法的對象。本次，筆者有幸於學會的安排之下，在2019年1月，與臺大醫院王振源醫師和萬芳醫院李枝新主任，一同前往參訪日本結核研究所。

日本結核研究所(The Research Institute of Tuberculosis，RIT)位於東京都青瀨市，是日本公益財團法人結核預防會(Japan Anti-Tuberculosis Association，JATA，相當於臺灣的防癆協會)下的核心機構，負責結核病的相關研究、教育、公共衛生政策推動及國際支援合作計畫，與負責臨床業務的複十字病院，聯手撐起結核預防會的主要工作。而本次參訪的重點，就是了解結核研究所和複十字病院的業務狀況，並在結核研究所所長加藤誠也的安排下，參加了琦玉縣琦玉市保健所的傳染病諮詢委員會。

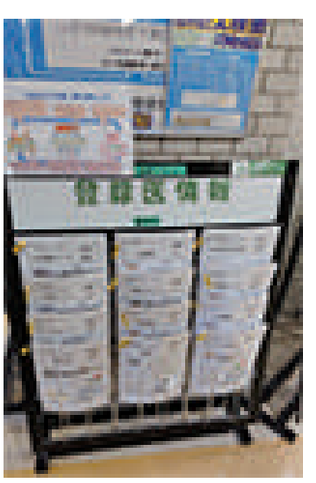
本次行程的第一站，是在吉山崇醫師的解說下，參觀位於結核研究所旁的複十字病院(圖一)。複十字醫院於昭和22年(1947年)成立，是由早年的結核病療養院改制而成，目前是日本指定針對結核病治療

僅有的兩間「高度專門設施醫院」之一(另一間為位於大阪府的近畿中央胸部疾患中心)。複十字病院共有334張病床，其中60床為結核病床，雖然從臺灣的角度看起來規模不大，卻是間功能相當齊全的醫院。

▲ 圖一：複十字病院

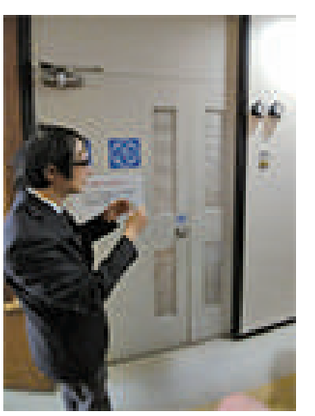
踏入複十字醫院的大門，最先映入眼簾的，並不是列出這間醫院的豐功偉業，而是詳細列出和這家醫院有較密切合作的醫院和診所（圖二、三）。

▲ 圖二：合作醫院



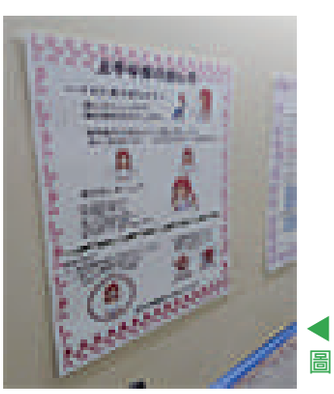
▲ 圖三：合作醫院、醫師的資料

作為東日本重要的結核病轉診中心，複十字醫院和周邊的眾多醫療院所保持著良好的互動關係，不只是其他醫院將困難診斷、治療的結核病人上轉至此，複十字病院也會將慢性病人下轉至其他院所，預先提供轉診相關的資訊能讓病患轉診更加順暢。在一樓診間區，還有特別為了疑似高傳染性結核病人而設計的負壓門診(圖四)，除了兩間負壓診間之外，還有完善的門診取痰室(圖五、六)，加上可以立刻進行痰抹片和結核菌基因檢測簡易檢查區。一個開放性肺結核病人，可以在大約一小時左右完成確診，並依照日本的法令，於24小時內完成住院的流程。



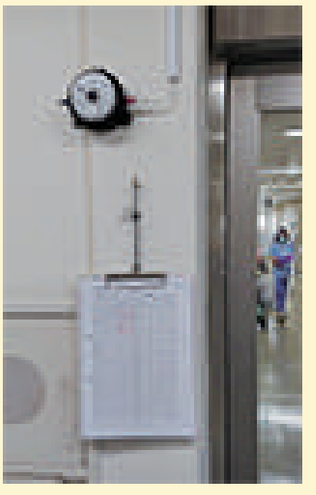
▲ 圖四：負壓診間

▲ 圖五：門診取痰室



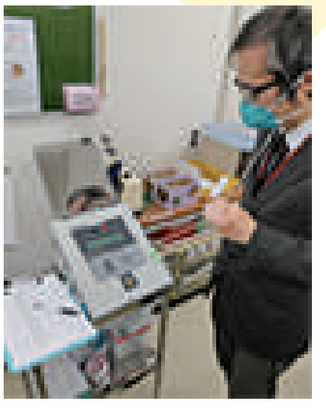
◀ 圖六：取痰室內的咳痰方式衛教

如要住院接受治療，複十字病院的結核病病房位於四樓。其結核病房分為負壓及非負壓兩區，分別收治高傳染風險及低傳染風險／非結核分枝桿菌(NTM)的病人。負壓病房的部分，它被區分為護理站、前室以及病房三區。護理站和前室之間，維持著約+5Pa的壓力差；而前室和病房區之間，則維持著+20Pa的壓力差(圖七)，以降低結核菌傳播的風險。



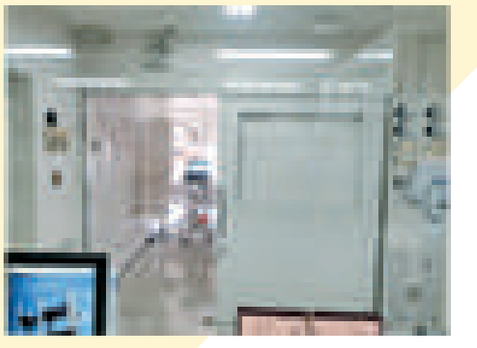
▶圖七：整個隔離病房區和前室為-20Pa 的壓差

前室內，除了各種防護工具及醫材備料外，還有一台有趣的儀器(圖八)，用來測定配戴N95口罩時的密合度。



▲ 圖八：確認N95口罩密合度的儀器

病房的部分，和韓國的馬山結核病院相似，有四人、雙人(給傳染風險較低的病人)及單人房；而病人可以在清晨及黃昏，配戴N95口罩在醫院的庭院中稍微散散心透口氣。另外，對於需要開刀或重症照護的病人，複十字病院也有負壓開刀房和負壓ICU，甚至是負壓的術後恢復室(圖九)！



▲ 圖九：負壓恢復

此外，為了將開放性結核的病人能在最低傳播風險下運送至病房或轉至其他樓層接受檢查，複十字醫院結核病房的專用電梯，同樣配備了負壓及HEPA(圖十)，真的非常細心。

◀圖十：負壓電梯裡的HEPA

在加藤誠也所長和抗酸菌部部長御手洗聡的陪伴說明下，我們接著參觀結核研究所(圖十一)。

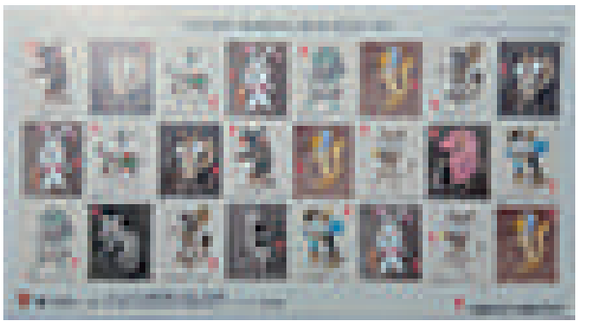
▲ 圖十一：結核研究所大門

結核研究所是在昭和14年(1939年)跟著結核預防會一起成立，進行各種結核／非結核分枝桿菌的研究，並與參與許多國家的結核防治工作。結核研究所的實驗室，擁有豐富的資源：包括動物實驗在內，共有3間P3實驗室，可進行菌株的各種操作；動物實驗的部分，是以小鼠為主，也有進行以兔子為對象的研究；1台電子顯微鏡，可以觀察菌體的構造；各種傳統蛋白質、RNA、DNA的檢測；結核研究所甚至擁有3台NGS(Next Generation Sequencing)來進行基因定序！御手洗部長等人，利用這些資源，修改了原本Wayne's PZase test的方法[3]，讓PZA藥物敏感性試驗變的更簡單、更便宜、更可靠。然而，結核研究所最重要的資產，應該是在國內和國際合作時，收集而來的兩萬多隻結核菌株，其中包括許多珍貴特別的MDRTB及XDRTB。為了確保這些菌株不致於不慎流出造成災害，要進入保管區需要經過3道密碼鎖外，這些菌株僅能在其保管區內進行操作。另外，雖然圖書館的規模不大，卻有豐富的和結核／非結核分枝桿菌相關的館藏，其中甚至有天保3年(1832年)的瘍科方荃(華岡青洲著)和明治14年(1881年)的肺癆治論(仁田桂次郎著)！此外，為了固定的人員訓練課程，結核研究所也有完備的會議室和活動中心。

接著，由加藤所長、御手洗部長及生體防御部部長土方美奈子，向我們介紹結核研究所的業務工作。自1939年結核預防會奉當時的香淳皇后令旨成立後，一直都是以皇室成員為總裁，推動以結核病的預防事業、調查工作及國際協力工作。作為結核預防會的核心，結核研究所下轄臨床疫學部、抗酸菌部、生體防御部、對策支援部、國際協力／結核國際情報中心和圖書室，約有70名職員。臨床疫學部的結核監控中心，負責分析結核的年度資料，由結核研究所向政府提出防疫政策及治療準則的建議(例如，Delamanid的使用)。對策支援部則是結核研究所的訓練部門，包括臨床醫師(為期3天)、防疫醫師(為期4天)、結核病專家培養(3個時段，每次1週)、護理師、放射技術員、公衛人員的訓練，也有針對群聚感染處理的課程；此外，他們也負責網路照會的工作(可以用E-mail、Fax或電話照會，等待回覆的時間約一週，每年大約有700-1000封照會)。國際協力／結核國際情報中心則是負責各項國際合作事務：自1963年起，國際

訓練課程協助了98個國家訓練了近2400名結核相關的醫師／醫療人員；結核研究所也支援國際結核流行病學研究和疫情控制(例如，蒙古、菲律賓、柬埔寨)；和韓國、中國合作的三國結核菌基因庫；而結核研究所的實驗室更是世界衛生組織(WHO)西太平洋區的Supranational reference laboratory。

而在抗酸菌部及生體防禦部目前進行的各項研究，非常豐富而且有趣，包括：結核菌在生物體內獨特的寄生機制、尋找適合的Biomarker作為潛伏性結核感染個案中高風險族群的指標、利用Beads concentration technique，試圖減少結核菌培養過程中，檢體損失最多的前處理階段、利用NGS協助快速找出有興趣的基因序列，尤其是和isoniazid／rifampin／fluoroquinolone抗藥相關的基因序列。要進行這麼多活動及研究，充足的資金是不可少的：除了每年來自日本政府及世界衛生組織的預算外，出乎意料的，防癆郵票(圖十二)仍然是日本結核預防會重要的經費來源，大約可以帶來每年2百萬美金的收入！



▲圖十二：2017年的日本防癆郵票

整個行程的最後一站，是在加藤所長的陪同下，前往琦玉縣琦玉市保健所(圖十三)，觀摩日本的傳染病諮詢委員會。

▲圖十三：琦玉縣琦玉市保健所

傳染病諮詢委員會和臺灣的縣市結核病例審查會很相似，主要是討論診斷疑義及治療困難的個案，但是仍有一些不一樣的部分：1.除了結核病諮詢委員和公衛人員外，傳染病諮詢委員會還會有律師或地方人權委員會的代表參加，主要的目的是在於需要安排結核病人強制住院時，確認是否有違反人權的問題發生；2.諮詢委員會的決議具有強制力。在台灣，病審的決議不一定會能在臨床端落實；然而，日本的諮詢委員會的決議必須要被執行，如果臨床醫師拒絕，日本的國家保險將不會給付個案的醫療支出，醫師／醫院必須自行吸收所有的成本；3.因為是傳染病諮詢委員會，還有討論其他傳染疾病，這次的會議就有討論一位個案是否為中東呼吸症候群(Middle East respiratory syndrome，MERS)的個案。在這次會議中討論的個案，可以看到日本面對的問題和臺灣相似，困難診斷／治療的個案大多是高齡、共病症

多的族群，而審查專家的意見應該也和臺灣的委員會給的建議相似。

整個參訪行程結束之後，加藤所長安排了一場和結核研究所及日本結核病學會的餐敘。和日本結核學界的翹楚們，一邊享受佳餚，一邊分享大家的經驗，以及討論台日兩國間醫療制度上的差異，為這次參訪的行程，畫下完美的句點（圖十四）。

▲ 圖十四：餐後合照。由左至右依序為森本耕三醫師(複十字病院醫長)、藤田次郎醫師(琉球大學附設病院院長)、筆者、李枝新醫師、王振源醫師、長谷川直樹醫師(慶應義塾大學病院感染制御部部長)、加藤誠也醫師(結核研究所所長)、吉山崇醫師(複十字病院醫員)

◀ PS: 日本防癆郵票的吉祥物；郵票男孩（シールぼうや）和小郵票（シールちゃん），其中的郵票男孩更嚴然成為結核預防會／結核研究所的代表 <http://www.ftpc.or.jp/seal/>

參考文獻

1. CDC. 結核病統計資料.
2. Bank W. Incidence of Tuberculosis.
3. Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, et al. A simplified pyrazinamidase test for pyrazinamide drug susceptibility in Mycobacterium tuberculosis. J Microbiol Methods. 2018;154:52-54.

研討會摘要

世界衛生組織對治療多重抗藥結核病的新建議

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

江振源 醫師
台北醫學大學萬芳醫院

2008年，世界衛生組織對多重抗藥結核病(multidrug-resistant tuberculosis)的治療的建議是[1]：

1.至少使用四種有效藥。

2.注射藥物需使用至少6個月，且痰培養陰轉後至少4 個月。

3.全療程需治療到痰培養陰轉後至少18個月。

其後，世界衛生組織為強化治療指引的證據，委託學者專家進行系統性文獻回顧與統合分析[2]。2011年，世界衛生組織對多重抗藥結核病的治療的建議修改為[3]：

1.強烈建議使用fluoroquinolone和ethionamide (or prothionamide)。

2.在治療加強期(intensive phase)須用四種有效藥(fluoroquinolone，針劑，ethionamide (or prothionamide),cycloserine(or p-aminosalicylic acid)和pyrazinamide，共5種藥。

3.治療加強期約8個月。

4.全療程約20個月。

2016年，世界衛生組織將多重抗藥結核病的治療的藥物分類修改如表一[4]。這個藥物分類是為了引導20個月的長程處方的設計。世界衛生組織對多重抗藥結核病的20個月的長程治療處方的建議是[4]：

1.治療加強期要使用至少五種有效抗結核藥，包含pyrazinamide與四種二線藥：Group A一種藥，Group B一種藥，Group C至少兩種藥。如果無法達到五種有效藥物，可加上Group D2一種藥，和其它Group D3的藥物。

2.可考慮再加上high-dose isoniazid 和ethambutol。

另外，世界衛生組織也將療程較短的9個月處方列入推薦。9個月處方是全療程使用高劑量gatifloxacin(or moxifloxacin)，clofazimine，pyrazinamide，ethambutol，並且在加強期另外加上kanamycin，prothionamide，和高劑量isoniazid。加強期為四個月，如果四月末依然塗片陽性，延長加強期一個月；如果五月末依然塗片陽性，再延長加強期一個月。持續期固定為五個月。

2018年，根據新的系統性文獻回顧與統合分

表一 WHO 多重抗藥結核病的治療藥物分類, 2016

類別	藥物種類	藥物名稱	
A	Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	
B	Second-line injectable agents 二線針劑	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)	
C	Other core second-line agents 其他二線藥物	Ethionamide/Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine	
D	Add-on agents 加強藥物	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
		D2	Bedaquiline Delamanid
		D3	p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin/ Amoxicillin-clavulanate Meropenem/Amoxicillin-clavulanate Thioacetazone*

*使用 thioacetazone 前要先確認個案未感染 Human Immunodeficiency Virus (HIV)。

析[5]，世界衛生組織對治療多重抗藥結核病，如何設計長程處方的藥物分類再次修改如表二[6]。世界衛生組織建議減少使用針劑，優先使用levofloxacin(或moxifloxacin)、bedaquiline、和linezolid，其次則是clofazimine和cycloserine(或terizidone)[6]。因為文獻回顧與統合分析有其方法學上的侷限，bedaquiline的第三期臨床試驗也尚未完成，加上linezolid有較多的不良反應，2018年世界衛生組織對治療多重抗藥結核病，如何設計長程處方的新建議，引起不少爭議。

表二 WHO 多重抗藥結核病的治療藥物分類, 2018

類別	藥物名稱
Group A: Medicines to be prioritised	levofloxacin/moxifloxacin bedaquiline linezolid
Group B: Medicines to be added next	clofazimine cycloserine/terizidone
Group C: Medicines to be included to complete the regimens and when agents from Groups A and B cannot be used	ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem-cilastatin, meropenem, amikacin (streptomycin), thionamide/prothionamide, *p*-aminosalicylic acid

參考文獻

1. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document 2008;WHO/HTM/TB/2008.402:1-247.
2. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med 2012;9(8):e1001300.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. World Health Organization Document 2011;WHO/HTM/TB/2011.6:1-33.
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. World Health Organization Document 2016;WHO/HTM/TB/2016.04:1-59.
5. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet 2018;392:821-34.
6. World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. 2018 update. Pre-final text. World Health Organization Document 2018;WHO/CDS/TB/2018.15.

研討會摘要

結核困難治療個案經驗談

陳惇杰 醫師
高雄市立大同醫院 (委託高醫經營)

台灣是全世界老化速度最快的國家之一，我國65歲以上老年人口占總人口比率在107年3月底達到14.05%，臺灣正式宣告邁入「高齡社會」。而台灣的結核病患超過一半(106年57%)都發生在超過65歲以上的老年人，而這些老年人常罹患多種共病(co-morbidity)，也需使用多重藥物(polypharmacy)，這都會造成結核病治療上的困難，也造成治療的不良反應增加，更使得65歲以上罹患結核病的老年人死亡率高達八成(106年83%)[1]。因此，我們提供一些罹患共病的結核病患者困難治療的經驗供大家參考與省思。

一、藥物交互作用的考量

(個案一)

67歲男性患有idiopathic pulmonary fibrosis使用Nintedanib (Ofev®)治療，因咳嗽驗痰證實為活動性肺結核病患，臨床藥師注意到結核用藥Rifampin是強烈的CYP3A4與P-glycoproetein的inducer，與之併用會下降Nintedanib的最高血中濃度40%與area under curve(AUC)50%，是併用的禁忌症。然而Rifabutin與Nintefanib則可併用或改用Perfenidone可與 Rifampin併用。

(個案二)

70歲男性末期直腸癌患者併有肺轉移，同時有糖尿病與慢性腎病。住院時肺炎驗痰確診活動性肺結核。使用標準抗結核藥物處方治療4個月後，因其直腸癌對化學治療效果不彰，故胃腸外科醫師申請Regorafenib(Stivarga®)做為Salvage therapy，但與Rifampin甚至Rifabutin併用，會下降Regorafenib血中濃度AUC達50%，是併用

的禁忌症。故我們將病患的結核治療改為Rifampin-spare的處方，但接續還要治療多久則得不到專家們的共識與建議？

(個案三)

65歲男性以自費Tenofovir alafenamide (TAF)做為B型肝炎治療的病患罹患肺結核，與Rifampin併用時會下降最高血中濃度45%與AUC47%[2]，故不建議TAF與Rifampin或Rifabutin併用。故建議於TB治療期間，將TAF改成TDF(Tenofovir disoproxil fumarate)，避開使用TAF，但仍需小心TDF所造成的腎臟傷害與骨質疏鬆症；或是根據最新的研究，使用一天2次的TAF，合併 Rifampin則只會下降AUC14%[3]。

二、抗結核藥物的副作用

(個案四)

60歲有B型肝炎、C型肝炎經干擾素治療，合併乾燥症的尿毒症患者，在血液透析室的結核病接觸者追蹤中，因IGRA陽性進而在門診診斷為活動性肺結核。因痰液培養報告對INH抗藥。故按診治指引使用ERZ三合一治療，預計使用6-9個月。期間不適以噁心及失眠為主，因而時常至診所開立腸胃與精神科藥物服用。治療4個月後，開始抱怨雙腳麻木，因個案有多重潛在疾病建議至神經科追蹤治療，神經傳導速度檢查為輕微感覺運動神經多發神經病變，因而加上Vit B12治療，症狀稍有緩解。ERZ治療6個半月後，病人告知結核病個案管理師，感覺視力模糊，因此立即建議病人停止使用EMB，並立即安排眼科門診檢查。回診時仍告知停藥後視力持續惡化，且時好時壞(會全部變黑一段時間後又恢復)，辨色力不受影響。經評估其症狀無法以EMB造成之視神經炎解釋，但因視力惡化故建議停用所有抗結核藥物，且因病人服藥種類複雜，同時建議病人停止所有沒有必要之藥物(含精神科及胃腸科藥物)，減少藥物交互作用所導致之併發症。並建議持續眼科門診追蹤以釐清視力惡化之原因，尤其是腦血管性問題或與尿毒症相關之視力影響(才會時好時壞)。腦部MRI、Auto-P、VAEP等檢查，顯示雙顳側偏盲有可能是左前大腦動脈壓迫視交叉所致，建議持續眼科追蹤治療。

因為EMB會造成粒線體功能障礙，老年人與腎功能不佳的患者是好發EMB相關視神經炎的危險因子，這也與EMB的劑量有關，劑量愈大影響愈大，若及早停藥或許視力的影響會回復。除了EMB外，INH、TBN、Rifabutin、Clofazimine與Linezolid都有可能會造成視神經炎[4]。

(個案五)

85歲女性患有C型肝炎、糖尿病與慢性腎病，確診為活動性肺結核，而開始HERZ四合一治療。治療1個月後發現病人有噁心、食慾不振與黃疸，抽血GOT/GPT為1409/769IU/L，

Bilirubin為21.3 mg/dL，因此立即停藥並因急性肝衰竭而入院調養，再追蹤痰液發現持續結核菌培養陽性。待GOT/GPT回復正常但bilirubin仍有19mg/dL時嘗試按診治指引逐步加回INH與Rifampin，仍造成病人食慾不振、虛弱等副作用而無法成功，家屬拒絕再使用任何抗結核用藥，最終病人仍是因多重器官衰竭而過世。因為該病人身體中的細菌量仍非常多，是否也為結核菌所導致的肝傷害則沒有結論，同時使用其他較少肝腎傷害的藥物來減少菌量，應該是一個較佳的選擇。

三、慢性病與免疫不全病人的結核診斷

(個案六)

80歲女性患有類風濕性關節炎使用類固醇與免疫抑制劑治療，併有糖尿病、高血壓與失智症，且有子宮頸癌術後的病史。之前常因尿路阻塞與泌尿道感染而住院。此次因右肘關節膿瘍而入院開刀，病理報告顯示為乾酪狀壞死並有大量的抗酸菌，膿瘍、尿液與痰液培養均養出結核分枝桿菌，並同時發現病人造成高血鈣症。

在此類有多重慢性病併有免疫功能不全或使用免疫調節劑的患者，需當心其患有全身散發性的結核感染，可能會由肺部以外的部位發現結核菌，提醒各科醫師應採取適當檢體做培養，並需小心此等患者易有嚴重的併發症或導致死亡。

治療有多重共病的老年結核患者，對醫護人員來講是一大挑戰，需要有充分的耐心，面面俱到地注意各種的細節與併發症或不良反應的產生，即時地加以處理，對於病人能治癒他的結核感染，避免結核菌所造成的身體傷害；對於公共衛生而言，也能避免其將結核菌傳播給他人的風險，達成雙贏的目的。

參考文獻

1. Taiwan Centers for Disease Control. Taiwan Tuberculosis Control Report.
2. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, et al. Rifampin effect on tenofovir alafenamide (TAF) plasma/intracellular pharmacokinetics. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 2018, Boston, Abstract 28LB.
3. Custodio JM, West SK, Lutz J, et al. Twice daily administration of tenofovir alafenamide in combination with rifampin: potential for tenofovir alafenamide use in HIV-TB coinfection. 16th European AIDS Conference (EACS). October 2017, Milan, abstract PS13/4.
4. Heng JE, Vorwerk CK, Lessell E, et al. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40(1):190-6.

活動回顧

108年6月中區醫師學術研討會

6月中區醫師學術研討會
曹昌堯副校長擔任主持人

新竹臺大醫院 李孟叡醫師
【 Risk and prognostic factors of latent tuberculosis infection 】

6月中區醫師學術研討會
楊文達主任擔任主持人

部立桃園醫院 林倬睿醫師
【多重抗藥結核短程治療】

6月中區醫師學術研討會
林慶雄院長擔任主持人

台北榮總 馮嘉毅醫師
【Treatment of latent TB infection in Taiwan- Experiences from a multicenter study】

中區醫師學術研討會

中區醫師學術研討會

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	＊出生年月日	民國　　年　　月　　日	請貼二吋半身正面照片一張 並請另浮貼一張
通訊錄	＊中文	□□□-□□　縣/市　區　路/街 段　巷　弄　號　樓之		
	＊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 36期 Tuberculosis Bulletin

「通訊教育」答案卡

	題號	答案	題號	答案	題號	答案	題號	答案
一	1.		2.		3.			
二	1.		2.		3.			
三	1.		2.		3.		4.	

姓　　名：　　電　　話：

會員編號：　　結核專字號：

答案卡請於民國108年12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