多重抗藥結核的治療現況與 linezolid 的治療角色及安全監測

李文珍 藥師
臺北市立萬芳醫院 藥劑部

前言

結核病感染 (tuberculosis, TB) 是世界性關注的議題， 1882 年科學家找出此感染係由結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 所致[1, 2]。結核病發病具高度死亡率，未接受治療的結核病患者死亡率可達 50%[3]。在新冠疫情爆發前，結核病是每年引起的死亡人數最多的傳染病，高於人類免疫缺陷病毒感染。

根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 統計， 2018 到 2022 年間約有四千萬人需接受結核病治療，然僅有 66% 接受藥物治療。在相同區間內，感染抗藥性結核菌株的病人約佔 4%，超過一百五十萬人。雖然標準結核處方 (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide) 對一般結核病有很好的療效，但面對更加頑固的抗藥性結核感染，所需要的治療時程延長（平均 9-18 個月）且藥物處方及副作用複雜，無疑是巨大的挑戰。近年各國持續投入臨床研究，以找出更好的治療方法，朝向「終止結核病時代」的目標邁進。

抗藥結核的流行現況與治療

根據世界衛生組織的定義，抗藥性結核針對不同藥物的抗藥又可分成單一抗藥結核 (monodrug-resistant TB)、多種抗藥結核 (polydrug-resistant TB)、多重抗藥結核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)、前驅廣泛抗藥結核 (pre-extensively drug-resistant tuberculosis, pre-XDR-TB) 與廣泛抗藥結核 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)。相較於 2020 年，2021 年全球的抗藥性結核發生率上升了 3.1%[4]，雖然新冠疫情降低了很多結核病感染者主動就醫治療的意願，但卻因為大家對呼吸道疾病的重視與詳細檢測，反而增加了抗藥性結核被發現的機率。隨著診斷儀器及治療藥物的進步，抗藥性結核病的全球治療成功率從 2012 年的 50% 上升到 2019 年的 60%。根據台灣疾病管制署的統計，2020 年台灣的新案治療成功率高達 70.7%[5]，領先全球。

多重抗藥性結核係指感染的菌種對於第一線藥物

中效果最佳的兩種藥物 isoniazid 跟 rifampin 同時產生抗藥性，導致治療上必須選用二線藥物進行治療。二線藥物不僅副作用較多，且療效不如前者，以致於治療時間必須延長。

目前世界衛生組織將抗藥結核的治療藥物分成三組[6]，Group A, B & C（如表一）。治療建議至少併用四種以上有效藥物進行治療，總療程建議完成 18 到 20 個月。最有效的處方為 Group A 三種藥物加上一種 Group B 或 C，但若發生對於 Group A 中的藥物產生抗藥時，則建議增加其他組藥物的使用，以達到四種以上的藥物併用組合。在藥物選擇的考量上，除了療效之外，藥物副作用及病人服藥順從性也是影響治療成功率的關鍵。因此，療效與毒性之間的衡量，也是治療現況的挑戰之一。

表一

藥物分類	藥物常用劑量 (成人每日劑量)
Group A	
Levofloxacin or moxifloxacin	Levofloxacin 750-1000 毫克
Moxifloxacin 400-800 毫克	
Bedaquiline	400 毫克使用 14 天，再 200 毫克一週三次
Linezolid	600-1200 毫克
Group B	
Clofazimine	100 毫克
Cycloserine or terizidone	250-750 毫克
Group C	
Ethambutol	15-25 毫克 / 公斤
Delamanid	200 毫克
Pyrazinamide	25-40 毫克 / 公斤
Imipenem-cilastatin or meropenem	3000 毫克
Amikacin (or streptomycin)	15 毫克 / 公斤
Ethionamide or prothionamide	15-20 毫克 / 公斤
P-aminosalicylic acid	6-12 克

Linezolid 是一種抑制細菌蛋白質合成的抗生素，因其對結核病具有良好的治療成功率且在人體多處組織的穿透性佳，為最新 WHO 治療指引[6] 建議治療多重抗藥性結核菌感染全口服藥物組合的首選藥品之一。

根據一篇 2016 年發表的系統性回顧及統合分析，使用含 linezolid 治療的病人痰液培養陰轉率超過 88%，完治的治療成功率超過 77%[8]。另一篇 2012 年研究，分析 11 個國家不同的研究結果也證明了 linezolid 具結核病優異的治療效果（93.5% 的痰液培養陰轉率及 81.8% 的治療成功率）[7]。針對使用劑量，依據藥效學及藥物動力學考量，單日劑量 1200 毫克應比 600 毫克具有更好的治療效果，但在副作用的發生率及病人耐受程度上較難被接受。因此，在漫長的治療過程中，如何確保具有最佳療效的劑量下還能避免藥物毒性的產生，是目前 linezolid 在治療結核病的最大課題。

藥物 Linezolid 的安全性監測

Linezolid 抑制結核菌的蛋白質合成的同時，也會影響人體細胞內的粒線體蛋白質合成，可能導致骨髓抑制、周邊神經炎、視神經炎等藥物副作用發生。治療期間如出現噁心嘔吐、貧血、血小板或白血球低下、四肢發麻、視覺受損等，應立即通知醫療人員以評估是否調整藥物劑量或者暫停用藥。目前證據針對 linezolid 藥物的副作用已證實與劑量高低有關，但發生副作用的時機及劑量耐受程度都不盡相同，故尚未有明確的毒性劑量共識。

由於病人對於藥品吸收、分佈、代謝、排除各有差異，與日常飲食或其他藥物也可能有交互作用。在臨床評估安全性及有效性時，血中濃度的檢測能最直接反應藥物在體內的狀況。因此，長期使用 linezolid 治療結核病的病人，建議定期抽血檢測藥物在體內的濃度，來降低藥物副作用的發生。一般感染症使用 linezolid 治療，當藥物血中最低濃度（波谷濃度）超過 8mcg/ml 時，副作用發生率較高；另有研究指出，若能將波谷濃度維持在 <2mcg/ml，能降低更多長期使用 linezolid 患者因藥物副作用而導致停藥的比率[9,10]。

針對 linezolid 造成的藥物副作用是否可逆、停藥後多久恢復、是否能復原到用藥前的狀態等問題，學界尚無定論。因此，主動藥物安全監測，預防嚴重不良反應的發生，是大家共同努力的目標。

總結

現今對於結核病的治療發展比過去完善許多，治療成功率與降低復發率都有顯著的進步。但漫長的治療時程、藥物副作用的干擾、需病患長期配合回診以及不良反應監測回報，無疑是一場艱困的持久戰。醫學界致力於開發新的治療方針，以降低治療負擔，朝向治療效果更佳且更為安全的治療目標前進，期待「終止結核病時代」的到來。

References

1. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. Tuberculosis (Edinb). 2015;95 Suppl 1:S122-S126. doi:10.1016/j.tube.2015.02.021
2. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. Thorax. 1982;37(4):246-251. doi:10.1136/thx.37.4.246
3. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. PLoS One. 2011;6(4):e17601. Published 2011 Apr 4. doi:10.1371/journal.pone.0017601
4. Global tuberculosis report 2022. World Health Organization. https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022. Accessed January 10, 2023.
5. 2021 年台灣結核病防治年報 .PDF. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/a8AcZDHxcdoTI9jKkyfZCg. Accessed December 23, 2022.
6. Who consolidated guidelines on tuberculosis. module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. World Health Organization. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240063129. Accessed December 22, 2022.
7. Sotgiu G, Centis R, D' Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2012;40:1430–1442.
8. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016;15(1):41. Published 2016 Jun 22. doi:10.1186/s12941-016-0156-y
9. Song T, Lee M, Jeon HS et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. EBioMedicine 2015; 2: 1627–33.
10. Millard, J.; Pertinez, H.; Bonnett, L.; Hodel, E.M.; Dartois, V.; Johnson, J.L.; Caws, M.; Tiberi, S.; Bolhuis, M.; Alffenaar, J.-W.C.; et al. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: A systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation. J. Antimicrob. Chemother. 2018, 73, 1755–1762.

[試題]

1. 針對多重抗藥結核病治療的敘述，下列何者正確？

   A. 多重抗藥結核病的治療時程長，用藥需組合多項藥品同時治療。
   B. 現行世界衛生組織的治療指引將多重抗藥結核的治療藥物分為四組 (Group A, B, C, D)。
   C. 根據現行世界衛生組織的治療指引，多重抗藥結核治療的藥物選擇建議在所有藥物中任選藥物達四種以上品項併用。
   D. 根據世界衛生組之 2022 年報公告，隨著診斷儀器及治療藥物的進步，抗藥性結核病的全球治療成功率目前已超過 90%。

2. 下列何者非長期使用 linezolid 可能發生的副作用？

   A. 血小板低下。
   B. 四肢麻刺感。
   C. 貧血。
   D. 口腔念珠菌感染。

3. 以下針對 linezolid 在結核病的治療角色與安全性監測敘述，何者有誤？

   A. 根據最新世界衛生組織治療指引，linezolid 為治療多重抗藥結核的首選藥品之一。
   B. 臨床評估 linezolid 使用療效性與安全性時，藥物的血中濃度監測能直接呈現藥物在體內的狀況。
   C. 針對治療結核病的 linezolid 建議劑量為單日總劑量 250-750 毫克。
   D. Linezolid 劑量越高，治療效果越好，但副作用發生率也隨之增加。