

潛伏結核感染—台灣於潛伏結核感染最新治療指引

郭弘誼¹ 吳盈勳¹ 簡順添² 黃紹宗³

衛生福利部胸腔病院¹ 內科² 胸腔病科³ 感染科

摘要

結核病 (tuberculosis, TB) 仍是台灣重要需要積極防治的傳染病，目前除需積極治療已發病的結核病患者外，積極主動治療潛伏結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 個案以達到減少未來發病可能性是防治上相當重要的政策。在藥物不斷推陳出新及陸續的研究，治療的處方已經有許多選擇及更佳的便利性。過往只能追蹤及觀察的接觸多重抗藥性結核菌 (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB) 個案的潛伏結核感染個案也已經有最新的建議跟為期9個月 fluoroquinolone 的處方。

關鍵詞：潛伏結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI)
結核病 (tuberculosis, TB)
多重抗藥性結核菌 (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)

前言

結核病 (tuberculosis, TB) 目前仍然是國際間相當重視的傳染病之一，台灣目前仍然屬於結核病流行傳染之區域。台灣在 2006 年至 2015 年間推動「結核病十年減半全民動員計畫」，在政府大力投入資源及醫護同仁努力下，已從 2005 年的每十萬人口 73 人感染，降低至 2015 年的每十萬人口 46 人感染，下降幅度達 37%；台灣於 2021 年的新發病個案仍有 7062 人，雖已下降至每十萬人口 30.1 人感染，下降幅度達 57.1%，但仍舊不能輕忽¹。為達世界衛生組織 (WHO) 之 2035 年消除結核之國際計畫，除了積極治療已發病之結核病人外，針對潛伏結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 個案之處置也是至關重要。

受到結核菌感染後，雖非所有人皆會發展成結核病，但結核菌可長期存在於宿主體內伺機發病，這種無症狀的結核感染又稱潛伏結核感染，與結核病並不相同，單純潛伏結核感染者對於周遭的人是不具傳染力的，但若潛伏結核感染者發病成為結核病後則便具有傳染力，而此類受感染者一生中仍約有 5-10% 的發病機會，且距離受感染的時間愈近，發病機會愈大，一般而言於感染後 5 年內發病之機率最大^{2,3}。但只要配合檢查及適當治療，即可避免發展成新的結核病。所以潛伏結核感染個案的治療便是斷絕結核病的重要基礎。關於 LTBI 的診斷及治療一直與時俱進並且持續有最新的治療指引跟建議，本文就 WHO 於 2020 公布的 LTBI 治療指引和台灣疾病管制署於 2022 年公布之結核病診治指引第七版內關於 LTBI 之內容

及 2023 年 2 月所公布之 LTBI 治療政策重大變革進行整合與討論。

目標個案 (Target audience)

在考量到各國盛行率，公衛條件及經濟水平不同，台灣目前現行之公衛政策乃參考 WHO 在收集及研究 3 個系統性回顧分析 (systematic review) 後所訂定之治療指引之建議³，針對與確診結核病個案的密切接觸者乃至於家人、同事、朋友或者是相關人員在未戴外科口罩且協助開放性肺結核病人執行侵入性治療或措施，如：鼻胃管或氣管內管插管與拔除、呼吸治療、口咽部清潔或治療、抽痰、心肺復甦術等。或者其他人員未戴外科口罩且與開放性肺結核病人接觸時間累計達 40 小時以上或 1 天內接觸 8 小時以上皆會由衛生單位列管並轉介至相關單位進行 LTBI 的相關檢查。

另外除了密切接觸者外，台灣目前也針對高風險族群推動主動篩檢政策以求能於台灣更早消除結核病以及盡早治療症狀不明顯之隱藏個案，並且已於 2018 年配合國家長照機構優化政策，和部分養護機構合作推動長照機構老人族群結核病主動發現暨 LTBI 治療整合計畫。另於 2019 年開始，與全國醫院合作針對矯正機關收容人及工作人員、愛滋感染者及多重抗藥性結核病人的接觸者去擴大推動 LTBI 診斷與治療。其他 WHO 建議須篩檢及治療之族群如醫療從業人員、血液透析患者、靜脈注射藥癮者、接受器官移植患者及慢性肺病患者也皆有政府之先驅政策陸續推動主動篩檢及治療，另外台灣之山地原鄉住民因流行病學統計上具有結核病之較高盛行率，故目前也有相對應的政策進行 LTBI 之主動篩檢及治療。而針對需使用到腫瘤壞死因子阻斷劑 (Tumor Necrosis Factor- α blocker) 之風濕免疫患者，因除了風濕免疫疾病本身會降低患者之免疫力外，此類藥物更會使患者對於結核菌之免疫力降低，食藥署已明令此類患者在使用此類藥物前皆須經過完整的結核病感染評估，若為潛伏結核感染則需使用至少 4 週以上之潛伏結核感染藥物才能核准使

用藥物，惟此類患者目前非疾病管制署公費補助對象，故尚無法享有公費 IGRA 檢驗及就醫部分負擔的補助¹⁰。而因應台灣有越來越多來自於其他國家的新住民，其中部分新住民是來自於結核病高負擔之國家，故衛生福利部也於 2022 年起於各縣市之衛生局或衛生所提供新住民公費篩檢 LTBI 的計畫。其他具風險族群如菸癮者、酒癮者、糖尿病患者及體重過輕者，則因目前尚未有明顯證據支持治療所能得到的效益，故 WHO 建議此類族群若未具有其他風險則尚不需全面主動篩檢及治療⁴。各國之目標個案會因為各國家之風土民情、流行病學及公衛條件而有所不同乃至於會與時俱進於公衛政策上做調整，但大體而言皆是希望能主動及更全面的找出潛伏結核感染患者以盡早治療並達消除結核病之未來展望。

診 斷

在進行 LTBI 的評估跟診斷前，先進行問診、身體檢查及胸部 X 光檢查以排除活動性肺結核是最重要的。在排除個案為活動性肺結核之後，爾後便進行確認 LTBI 與否的檢驗，目前 WHO 仍建議使用結核菌素皮膚試驗 (tuberculin skin test, TST) 或血液丙型干擾素釋放試驗 (interferon-gamma release assay, IGRA) 來進行 LTBI 的診斷⁴。

一、結核菌素皮膚試驗

TST 乃根據延遲性的過敏反應 (delayed type hypersensitivity) 將結核菌素 (tuberculin) 施打於皮內後，於 48 至 72 小時後由醫師或專訓護理師判讀反應硬結，一般人以結節 10mm 以上為陽性，而未曾接種卡介苗者，或是有人類免疫缺乏病毒感染、惡性疾病 (惡性腫瘤)、器官移植、其他免疫功能不全病人、使用免疫抑制劑者、成人或體重大於 40 公斤之兒童於 1 個月內曾使用 20mg/day prednisolone 或相當劑量之 glucocorticoid 者達 2 週以上、體重小於 40 公斤之兒童使用超過 0.5mg/day 且使用達 2 週以上，則以 5mm 做為陽性判讀標準，如表一。但 TST 方式因容易受結核菌素製劑 (菌株)、判讀技

表一：結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin Skin Test, TST) 之診斷標準 (修改自參考文獻 10)

結節大小	個案	判讀結果
<5mm	所有個案	陰性
5-10mm	非屬下列狀況之常人	陰性
	未曾接種卡介苗者	陽性
	人類免疫缺乏病毒感染	
	惡性疾病 (惡性腫瘤)	
	接受器官移植	
	免疫功能不全病人	
	使用免疫抑制劑者	
	成人及兒童於 1 個月內曾使用類固醇達 2 週以上 *	
>10mm	所有個案	陽性

*：成人及大於 40kg 之兒童之類固醇當量以 20mg/day prednisolone 為基準，小於 40kg 之兒童以 0.5mg/day prednisolone 為基準

表二：血液丙型干擾素釋放檢驗 (interferon-gamma release assay, IGRA) 之診斷標準

第四代 QuantiFERON-TB Gold Plus

Nil(IU/ml)	TB1 Ag-Nil	TB2 Ag-Nil(IU/ml)	Mitogen-Nil(IU/ml)	判讀結果
≤ 0.8	≥ 0.35 且 ≥ 25%Nil 值	任何數值	任何數值	陽性
	任何數值	≥ 0.35 且 ≥ 25%Nil 值	任何數值	陽性
	<0.35 或 ≥ 0.35 但 <25%Nil 值		≥ 0.5	陰性
	<0.35 或 ≥ 0.35 但 <25%Nil 值		<0.5	Indeterminate*
>0.8	任何數值		任何數值	Indeterminate†

*：個案免疫功能低下所致，建議轉介至 LTBI 治療指定醫療機構進行進一步評估染病風險而決定是否投藥

†：常因檢驗操作失當或試劑有問題所致，建議再重新抽血檢驗一次

術、使用劑量、宿主因素、卡介苗接種及環境中的非結核分枝桿菌等因素影響而造成偽陽性致臨床應用上的不便。且由於 TST 是依賴體內的 T 細胞免疫功能之測試，故若個案是年長或者 T 細胞免疫功能低下時，往往又有偽陰性的問題，雖 IGRA 也有類似問題，但 IGRA 尚能透過檢驗之數值去推論其結果是否有可能為免疫低下所致。因上述 TST 的缺點也使得越來越多國家逐漸減少使用 TST 去檢測 LTBI，但因其成本較為便宜故於經濟水平較差的國家仍是以 TST 為主。而台灣目前僅於 2 歲以下之兒童才建議使用 TST 檢驗。

二、血液丙型干擾素釋放檢驗

IGRA 是利用結核分枝桿菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*M.tuberculosis* specific Interferon- γ)，並且以此定量來判定個案是否為 LTBI，此方法可減少卡介苗及環境中非結核分枝桿菌所帶來的偽陽性，且個案只需要抽血檢驗，而不必如 TST 需回診由醫師或專訓護理師判讀。目前各縣市皆有與衛福部合作之醫療機構提供此項檢驗。檢查結果若為陰性則可先排除 LTBI，若檢查結果為陽性則會建議進行 LTBI 的治療。有時會出現無法判定陰性或陽性的 Indeterminate，這會有兩種情況，第一種

情況是 Nil 值 ≤ 8.0 IU/ml 且 mitogen-*Nil* < 0.5 IU/ml，較常見於老年人或者免疫低下個案，是因為個案之免疫功能較低而致此結果，目前仍建議轉介至 LTBI 治療指定醫療機構進行進一步評估染病風險而決定是否投藥。第二種情況是 Nil 值 > 8.0 IU/ml，則較可能為檢驗操作過程錯誤或者試劑有問題而致，此種情況較為少見，若出現此項結果則建議再重新抽血檢驗一次。依據台灣現行使用之 IGRA 檢驗試劑之詳細診斷標準可參考如表二。

雖 TST 及 IGRA 可以用來當作檢驗 LTBI 的工具，但兩者對於活動性結核感染卻不能夠有效的協助診斷，臨床上仍是不建議以 TST 及 IGRA 陽性搭配部分疑似症狀即診斷病人為結核病⁵。國際上曾有 systematic review 及 prospective cohort studies 去比較 TST 及 IGRA 對於 LTBI 之預測效能，研究顯示在不同國家及不同風險之族群上 TST 及 IGRA 確實各有優劣，但並未有明顯統計學上的意義足夠去判定何者為整體之較佳的檢驗工具^{5,6,7,8,9}。但因 TST 的上述眾多限制及臨床上實行的缺點，目前 WHO 之指引也建議若醫療量能允許之下仍以 IGRA 為建議之檢測工具。過往因為 IGRA 之試劑較為昂貴，台灣早期並非如現今這般普遍使用 IGRA 來診斷 LTBI，但在台灣公衛政策進步下，已於近十年漸漸擴大適用 IGRA 檢驗之族群來協助診斷 LTBI。2016 年起已經將 IGRA 適用的族群擴大到滿 5 歲之兒童至成年人皆適用，並於 2021 年起，台灣參考世界衛生組織與美國兒科醫學會指引，且考量國內公衛醫療量能足夠，已經進一步調整 IGRA 使用年齡至 2 歲（含）以上之兒童。故現行台灣之最新結核病診治指引已建議未滿 2 歲之兒童或少數特殊狀況無法接受 IGRA 檢測之接觸者實行 TST 檢測外，其餘接觸者皆以 IGRA 作為 LTBI 之檢測工具¹⁰。

治療處方

目前台灣採用且常用的 LTBI 治療藥物組合包括每日 1 次計 28 日的 isoniazid(INH) 加 rifampentine (RPT) (本處方簡稱 1HP)、每週 1 次

計 3 個月的 INH 加 RPT(本處方簡稱 3HP)、每日 1 次計 3 個月的 INH 加 rifampin(RMP)(本處方簡稱 3HR)、每日 1 次計 4 個月的 RMP(本處方簡稱 4R)、每日 1 次計 6 個月或 9 個月的 INH (本處方分別簡稱 6H 及 9H)。

一、1HP

1HP 之處方內容為每日 1 次的 INH+RPT，總共使用 28 次計 28 日，劑量如表三。其實證醫學之證據是來自於 Swindells 等人於 2019 年發表於新英格蘭醫學雜誌的一項收治 3000 人之大型臨床研究，其證實了使用 1HP 的處方於 13 歲以上之 HIV 感染之個案相較於使用 9H 為處方對於在高風險環境中預防感染 TB 或者預防 LTBI 個案進展為結核病具有同等之效果且具較有較高處方完成率²⁵。而根據目前疾管署公布的資料中可知，台灣疾管署所支持的國家科學研究計畫中發現使用 1HP 與 3HP 相比並無較高之副作用，且兩者之處方完成率都很高，故疾管署已於 2023 年 2 月起將 1HP 納入為台灣治療 LTBI 之標準處方之一，且推薦臨床醫師使用。目前使用對象為 13 歲以上兒童及成人，而不適用於未滿 13 歲之兒童、懷孕或準備懷孕之婦女及指標個案為 INH 或 RMP 抗藥之接觸者。而 1HP 常見之副作用為皮疹及類流感症狀或肝指數異常，但只要醫師使用相對應之症狀緩解藥物後，病人大多能完成療程。

二、3HP

3HP 之處方內容為每週 1 次，共服用 12 個劑量(3 個月) INH+RPT，劑量如表三，使用對象為 2 歲以上兒童及成人，而不適用於未滿 2 歲之幼兒、懷孕或準備懷孕之婦女及指標個案為 INH 或 RMP 抗藥之接觸者，另亦須評估是否同時服用易與 RPT 產生藥物交互作用之藥品。3HP 常見副作用為疲倦、噁心、頭痛、無力等類流感症狀，醫師可以使用相對應症狀緩解藥物且大多能處理並完成後續療程。肝炎 (ALT [GPT] $>$ 正常值 5 倍或臨床有肝炎症狀且 ALT [GPT] $>$ 正常值 3 倍) 雖不常見 (0.4%) 但仍可能會出現¹⁰。3HP 為較新治療 LTBI 的療法，

國外已經有數個大型的研究證實 3HP 相較於單用 INH 的標準療法具有相同的效力預防個案發展為結核病，另外因為使用藥物上的方便性因此在療程完成率及服藥順從性上相較於每日服藥的做法更來的優良¹¹⁻¹⁴。3HP 也因為使用上

的方便性，民眾一般大多能接受及完成治療，另目前疾管署也有提供 fixed-dose combination 的複方劑型 (每顆含 INH 300mg/RPT 300mg，超過 50 公斤者每次只需 3 顆) 可以使用，更能減少每日服藥顆數而增加個案舒適度，故目前

表三：常用之 LTBI 治療處方之劑量 (修改自參考文獻 4,10)

處方	藥物劑量	頻率及療程	禁忌	常見之可能副作用
1HP	INH 每日最大劑量為 300mg RPT 每日最大劑量為 600mg <35kg，300mg 35-45kg，450mg ≥ 45kg，600mg	每日 1 次，計 28 次	當指標個案為 INH 或 RMP 抗藥	皮疹、類流感症狀如發燒及疲倦、肝炎
3HP	INH 每日最大劑量為 900mg 2-11 歲 25mg/kg 12 歲以上 15mg/kg RPT 每日最大劑量為 900mg 10.0-14.0kg，300mg 14.1-25.0kg，450mg 25.1-32.0kg，600mg 32.1-49.9kg，750mg ≥ 50.0kg，900mg	每週 1 次，計 12 次	當指標個案為 INH 或 RMP 抗藥	類流感症狀如發燒及疲倦
3HR	INH 每日最大劑量為 300mg 兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg RMP 每日最大劑量為 600mg 兒童 15mg/kg 成人 10mg/kg	每日 1 次，計 90 次	當指標個案為 INH 或 RMP 抗藥	肝炎、皮膚癢、紅橘色尿液
4R	RMP 每日最大劑量為 600mg 兒童 15mg/kg 成人 10mg/kg	每日 1 次，計 120 次	當指標個案為 RMP 抗藥	紅橘色尿液、肝炎
6H,9H	INH 每日最大劑量為 300mg 兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg	每日 1 次，計 180 次和 270 次	當指標個案為 INH 抗藥	肝炎、皮膚癢

臨床上針對指標個案無 INH 或 RMP 的抗藥性的 LTBI 個案幾乎都是以此療程為主。

三、3HR

3HR 的處方為每日 1 次，總共使用 90 日計 3 個月的 INH+ RMP，劑量如表三。使用對象為所有年齡層接觸者及高風險族群，目前此處方大多使用於對於 3HP 具有不耐受性而轉換處方的替代方法。需注意的是當指標個案具有 INH 或者 RMP 抗藥則不適用此處方。3HR 的處方對於 LTBI 的療效也同樣有數個大型的臨床試驗研究證實其與單用 INH 之國際標準處方具有類似之療效¹⁵⁻¹⁷，但因同時使用 RMP 跟 INH，故使用上除衛教個案其分泌物如尿液及淚水皆在療程期間會呈現橘紅色，也應密切注意肝指數是否異常。另因 RMP 與諸多藥物皆有交互作用，也需衛教病人需注意自身使用之藥物是否與其有交互作用，較常見之具有交互作用藥物如口服避孕藥物、Coumadin 類抗凝血劑、口服糖尿病藥物、副腎皮質賀爾蒙、抗瘧疾 / 預防藥物、抗黴菌藥物、毛地黃類藥物、抗癲癇藥物、降血脂藥物、抗反轉錄病毒藥物及抗新冠肺炎病毒藥物 (Paxlovid, Nirmatrelvir+Ritonavir)，因 RMP 會降低及影響上述藥物之療效，倘若病人有使用到此類具有交互作用之藥物，則建議需監測其藥物濃度或者相關檢驗數值，必要時需更換藥物或者是加強原本藥物之劑量¹⁰。

四、4R

4R 的處方為每日 1 次，總共使用 120 日計 4 個月的 RMP，劑量如表三，使用對象為所有年齡層接觸者及高風險族群，目前主要使用於指標個案為 INH 抗藥之 LTBI 個案。Zenner 等人及 Stagg 等人的大型 meta-analysis 確認了 4R 與單用 INH 之國際標準療程具有類似療效外，Menzies 等人的臨床試驗更加證實 4R 較 9H 有較少的肝毒性副作用 (0.3% vs. 1.8%) 及療程完成率 (79% vs. 63%)²⁰。因有使用 RMP，故應衛教個案其分泌物如尿液及淚水皆在療程期間會呈現橘紅色及注意肝指數是否異常，另外也要審視個案原本自身使用之藥物是否與 RMP 有如

上文所述之交互作用。

五、6H 及 9H

6H 之處方內容為每日 1 次，總共療程 180 日計 6 個月的 INH；9H 之處方內容為每日 1 次，總共療程 270 日計 9 個月的 INH，劑量如表三，適用於所有年齡之接觸者。但目前以可配合 6 及 9 個月療程的 2-11 歲及未滿 2 歲的小孩為主，或用於指標個案為 RMP 抗藥之 LTBI 個案，但不適用於指標個案 INH 抗藥之接觸者。服藥過程中不良反應的風險隨著年齡增加，肝炎 (ALT [GPT] > 正常值 5 倍或臨床有肝炎症狀且 ALT [GPT] > 正常值 3 倍) 是 6H 及 9H 最常見的副作用，而造成永久停藥約為 1%，其他常見的不良反應為皮膚癢或紅疹¹⁰。每日使用 INH 作為 LTBI 的治療是國際上最早應用的標準療法，故爾後諸多不同處方療程的臨床研究大多是以每日使用 INH 的療程作為對照組。WHO 及大部分歐美國家不同於台灣，一般以 6 個月的 INH 為主，而 6H 對於預防 LTBI 個案之成效可見於如 Zunza 等人及 Smieja 等人之大型 systematic review^{21,22}。另更有最新之 Akolo 等人的 systematic review 顯示使用 6H 可以使 LTBI 個案下降 64% 之後變成活動性結核的風險²³。除 6H 外，國外也曾經使用 9 個月的 INH 及 12 個月的 INH (本處方簡稱 12H) 來治療 LTBI，但隨著療程延長，可預期療程完成率會下降及副作用增加。Zenner 等人的 meta-analysis 便發現 6H 及 12H 的預防效能並未有明顯統計學上的差異，但 6H 明顯有較高的療程完成率及較少的副作用¹⁸。另外目前並未有研究去實際比較 6H 及 9H 的預防效能及副作用。而有 Comstock 將 1950 至 1960 年代美國衛生機構所實施的每日 1 次的 INH 處方但不同療程時間的數個臨床研究數據再重新分析及統計後發現使用每日 1 次的 INH 效益於使用 9-10 個月為最大²⁴，故 WHO 之指引目前建議可以使用 6H 或 9H 去治療 LTBI，歐美國家目前是以 6H 的療程為主。而台灣在過去則是只以 9H 為標準的療程之一，但隨著更多證據證實 6H 的安全性及有效性，且 6H 具有比 9H 更佳的處方完成率，台灣

疾管署已於 2023 年 2 月起將 6H 納入為標準的處方之一，惟 HIV 病毒量控制不佳或免疫不全的病人若需要使用每日 1 次的 INH 處方，醫師仍考慮需選擇療程較長的 9H 處方。

處方選擇上若指標個案感染之結核菌並未具有抗藥性則目前建議優先選擇 1HP 或 3HP，因 1HP 及 3HP 除了能預防個案進展至結核病外，其相較於其他處方具有更高之處方完成率及較少嚴重不良反應^{10,13}。倘若個案因服用 1HP 或 3HP 而有不良反應致需更換處方時，為考量處方完成率及個案順從性通常會先選擇以較短療程之 3HR 替換，之後才會考慮是 4R、6H 或 9H。但若指標個案為抗藥性結核菌感染則不能選擇處方內含有其抗藥性之藥物，如為 INH 抗藥則只能選擇 4R 處方，若為 RMP 抗藥則只能選擇 6H 或 9H 處方，而若是多重抗藥性結核菌 (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB) 之 LTBI 的處方選擇則詳見後文。

治療評估及追蹤

大多數個案在診斷為 LTBI 後都能完成整個治療療程，但依照台灣統計仍約有 2% 的 LTBI 治療個案因為不良反應而永久中斷療程，其中又以 40-69 歲的中高齡族群為最容易中斷療程，大約有 6% 的發生率。最常見停藥的原因為肝炎，其他也有皮膚癢及全身過敏反應的原因^{26,27}。另外因 3HP 的使用率逐漸上升，類流感的不良反應統計也上升，但因病人若對於 3HP 不耐受，醫師通常會建議病人轉為接受 3HR、4R、6H 或 9H，故病人真的因為副作用而停止療程的，大多還是因為上述 3 種療程中最為常見的肝炎為主要原因。

在政府政策的大力推廣下，大部分的 LTBI 個案都願意接受治療且完成療程。而完成療程者大多即不需要再特地回診追蹤。但少部分 LTBI 個案因某些因素不願意接受療程又或者是因為藥物不良反應而導致療程中斷者，便需要配合追蹤一段時間觀察是否有發病為結核病。而若是指標個案是 MDR-TB 或 RMP 抗藥的 LTBI 個案並未使用治療 LTBI 之處方或者未順利完成療程，目前台灣是建議須至指定

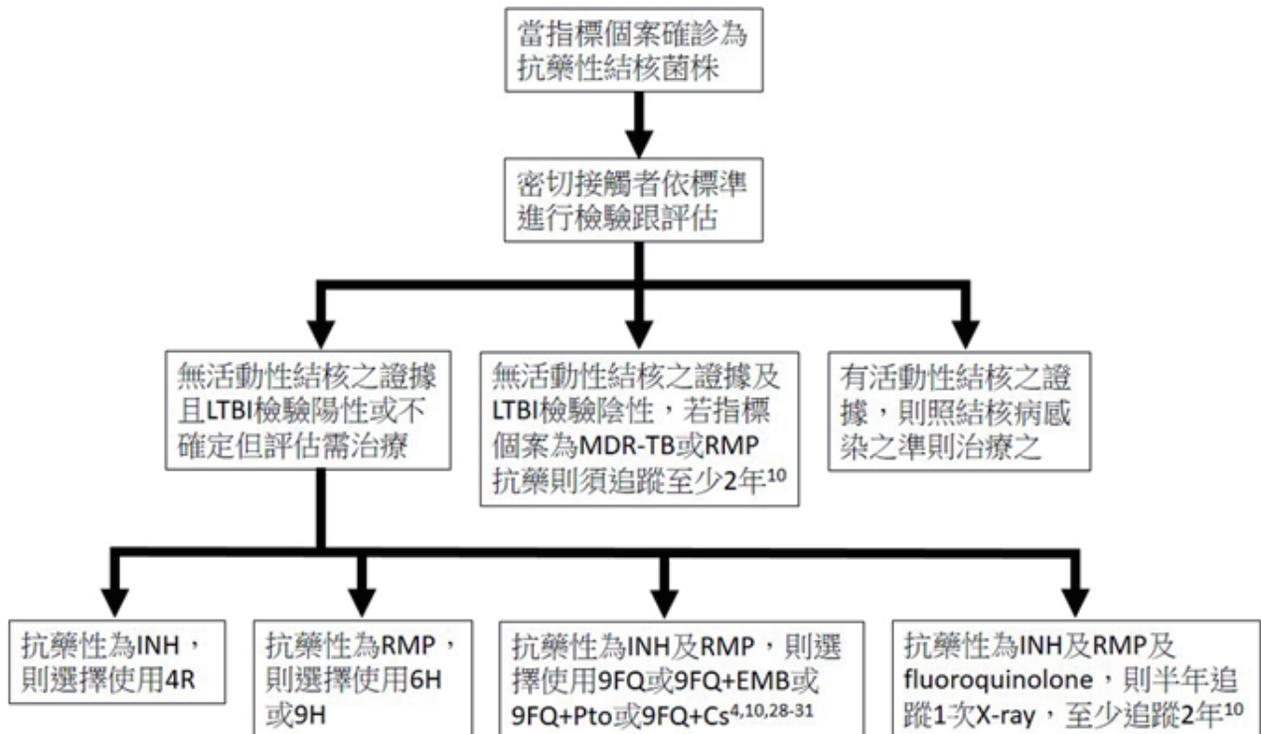
醫療機構追蹤至與指標個案終止有效暴露後滿 2 年¹⁰，而 WHO 則是建議只要指標個案是 MDR-TB，則其 LTBI 之個案無論投藥與否皆建議要追蹤至少 2 年以上⁴。若於回診期間發現個案已發病為結核病則應盡速治療並針對其接觸者再進行 LTBI 之評估。

指標個案為抗藥性結核菌之潛伏結核感染

當指標個案為抗藥性菌株之 LTBI 個案在選擇療程須依據抗藥性來選擇，如指標個案為 INH 抗藥則必須使用 4R 療程，而指標個案為 RMP 抗藥則必須選擇 6H 或 9H 為處方，但當指標個案為 MDR-TB 便是較為棘手的 LTBI 個案。在過去，當指標個案為 MDR-TB 之 LTBI 個案因尚未有明確指引及建議處方，故只能以追蹤兩年及密切觀察是否發病為結核病。而如今隨著國際的指引建議能以 6 至 12 個月的 fluoroquinolone 為主處方以求能下降 MDR-TB 之 LTBI 個案發病為結核病之風險^{4,28,29}，已經有數個針對抗藥性結核菌株的 LTBI 的大型臨床研究正在進行，如有 Seddon 等人於南非進行一項收錄 1556 位指標個案為 MDR-TB 的 LTBI 個案之臨床試驗去研究使用 6 個月的 levofloxacin 族群與未使用藥物只單純追蹤的族群之發病風險差異³⁰；另外有 Fox 等人在越南同樣進行指標個案為 MDR-TB 的 LTBI 個案臨床試驗，在總數 3344 名 LTBI 個案中研究使用 6 個月的 levofloxacin 後追蹤 30 個月與都不使用任何藥物的族群之發病風險差異³¹。台灣疾病管制署在參考上述大型臨床研究及國際之結核病治療指引後也決定針對指標個案為 MDR-TB 之 LTBI 個案建議以 9 個月的 fluoroquinolone (moxifloxacin 或 levofloxacin) 為主的療程 (本處方簡稱 9FQ)，依臨床醫師判斷可單用 9FQ 或者考慮同時增加 ethambutol (EMB) 或 cycloserine (Cs) 或 prothionamide (Pto) 增加處方效力^{4,10,28,29}，使用劑量如表四。但當指標個案是 INH、RMP 及 fluoroquinolone 皆為抗藥則無建議處方能治療之，只能半年一次回診追蹤至少 2 年以觀察是否發病為結核病¹⁰。針對抗

表四：多重抗藥性結核菌之 LTBI 治療處方 (修改自參考文獻 4,10,28,29)

處方	藥物劑量	頻率及療程	禁忌	常見之可能副作用
9FQ	Levofloxacin 每日最大劑量為 1000mg，建議劑量為 15-20mg/kg Moxifloxacin 每日為 400mg，兒童則建議 10-15mg/kg	每日 1 次，計 270 次	當指標個案為 fluoroquinolone 抗藥	肌腱炎、關節炎、心律不整
9FQ+EMB	fluoroquinolone 之用法及劑量同上，另再合併使用 ethambutol 15-20mg/kg	每日 1 次，計 270 次	當指標個案為 fluoroquinolone 或 ethambutol 抗藥	肌腱炎、關節炎、心律不整
9FQ+Cs	fluoroquinolone 之用法及劑量同上，另再合併使用 cycloserine 每日最大劑量 1000mg 兒童 10-20mg/kg 成人 10-15mg/kg	每日 1 次，計 270 次	當指標個案為 fluoroquinolone 或 cycloserine 抗藥	肌腱炎、關節炎、心律不整、精神異常癲癇
9FQ+Pto	fluoroquinolone 之用法及劑量同上，另再合併使用 prothionamide 每日最大劑量 1000mg 兒童 20mg/kg 成人 15-20mg/kg	每日 1 次，計 270 次	當指標個案為 fluoroquinolone 或 prothionamide 抗藥	肌腱炎、關節炎、心律不整、腸胃不適肝炎



圖一：抗藥結核菌株之 LTBI 處理流程

藥性 TB 之 LTBI 個案之照護流程依最新之疾管署結核病診治指引整理如圖一。

結 論

結核病的防治除了積極治療已發病之個案外，從根源上減少未來發病個案數絕對是消除結核病的重大基礎之一，在藥物不斷的推陳出新及數個大型研究的佐證，目前已有有效且服藥相對簡單方便而能增加病人舒適性的 1HP 及 3HP 處方，而在過往只能追蹤觀察的 MDR-TB 的 LTBI 個案現在也有了最新建議的 9FQ 處方。目前國際上仍有許多結核病防治的相關研究正在進行中，可預期未來一定會有更好更完善的處方及建議於結核病的治療及防治。

利益衝突

本稿並未同時投稿至其他期刊，本文作者皆無接受任何來源之贊助 (financial disclosure) 或有任何利益衝突 (conflict of interest)，僅此聲明。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署。台灣結核病防治年報2021。2022。
2. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99(2):131-8.
3. Vynnycky E, Fine PE. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 2000;152(3):247-63.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. 2020.
5. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):45-55.
6. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One* 2011;6(3):e17984.
7. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, et al. Quantitative IFN- γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(12):1421-8.
8. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, et al. High incidence of latent tuberculosis infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19(6):647-53.
9. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One* 2017;12(1):e0169539.
10. 衛生福利部疾病管制署。結核病診治指引第七版。2022。
11. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV Infection. *N Engl J Med* 2011;365(1):11-20.
12. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016;30(10):1607-15.
13. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365(23):2155-66.
14. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015;169(3):247-55.
15. Galli L, Lancellata L, Tersigni C, et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: epidemiological and clinical data from the Italian register of pediatric tuberculosis. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):960.
16. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45(6):715-22.
17. van Zyl S, Marais BJ, Hesselink AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS.. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(1):13-8.
18. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167(4):248-55.
19. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161(6):419-28.
20. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379(5):440-53.
21. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ.. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8):CD006418.
22. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999(2):CD001363.
23. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(1):CD000171.
24. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847-50.

25. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380(11):1001-11.
26. 衛生福利部疾病管制署。結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫。101年度科技研究發展計畫報告(計畫編號：DOH101-DC2104)。2013。
27. 衛生福利部疾病管制署。研究何種潛伏結核感染的治療較為安全且可達成-臺灣的多中心隨機分派研究。衛生福利部疾病管制署104年委託科技研究計畫(計畫編號：MOHW 104-CDC-C-114-123201)。2016。
28. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93-c142.
29. The Curry International Tuberculosis Center. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 3rd edition/2022 updates. 2022.
30. Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Purchase SE, et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). *Trials* 2018;19(1):693.
31. Fox GJ, Nguyen CB, Nguyen TA, et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10(1):e033945.

Latent Tuberculosis Infection-The Newest Treatments and Recommendations in Taiwan

Hung-I Kuo¹, Ying-Hsun Wu¹, Shun-Tien Chien², Shao-Tsung Huang³

¹*Division of Internal Medicine,* ²*Division of Chest Diseases,* ³*Division of Infectious Diseases, Chest Hospital, Ministry of Health and Welfare*

Tuberculosis (TB) is still an epidemic infectious disease in Taiwan that we need to prevent and control actively. In addition to treat active TB patients aggressively, it is very important to actively treat Latent tuberculosis infection (LTBI) cases to reduce the risk of developing active tuberculosis. With the continuous innovation of drugs and latest researches, there are many options of LTBI treatment. In the past, managements of latent multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) individuals are only follow-up and observation, at present we have the newest recommendations of latent MDR-TB individuals with the fluoroquinolone for 9 months in Taiwan.