



## 四個月 Rifampin 的處方 對於「潛伏結核感染」的療效



◎阮聖元／臺大醫院胸腔內科

潛伏結核感染 (LATENT TUBERCULOSIS INFECTION) 的治療，是結核病防治的一個重要的環節，尤其是在活動性結核病盛行率較低的國家更為重要。

臺灣的結核病在疾管局及醫界的努力之下，盛行率已逐年降低，所以近年來，疾管局已投入相當大的心力，在推行潛伏結核感染的治療。

### 目前針對潛伏結核感染的治療

有實證資料支持的處方，包含以下幾種選擇：

(1) 單方使用 Isoniazid 六個月或九個月、(2) 單方使用 Rifampin 三個月或四個月、(3) 並用 Isoniazid + Rifampin 三個月或四個月、(4) 每週服用一次高劑量 Rifapentine + Isoniazid 使用三個月。

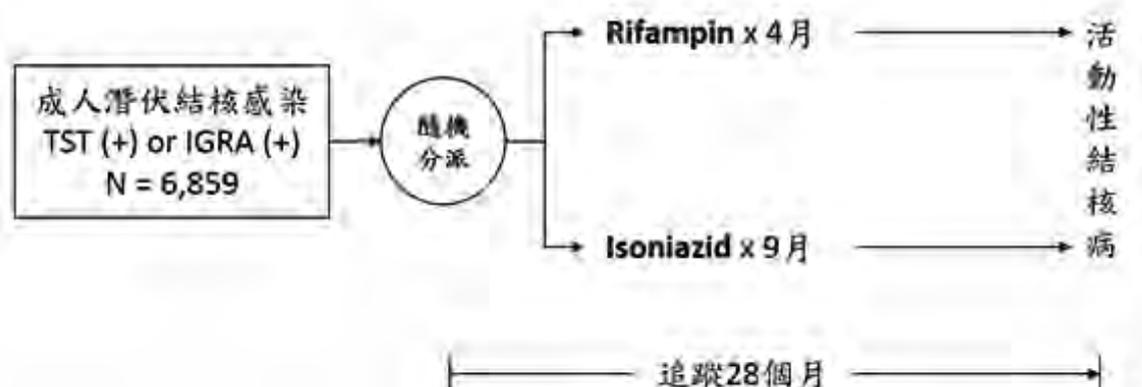
在這些處方中，目前累積最多實證資料的治療，是單方 Isoniazid 的治療，其在潛伏結核感染的治療效益，已有許多研究資料支持。但單方

Isoniazid 的治療，因治療期程較長，一直有服藥順從度不佳、及完治率較低的缺點。

因此，近年來的臨床試驗，多著重在治療期程較短的處方。今年在知名的新英格蘭醫學期刊 (New England Journal of Medicine)，發表了一個大型的多國多中心潛伏結核感染治療的臨床試驗結果 (N Engl J Med 2018;379:440-453)，這個臨床試驗比較了「四個月 Rifampin」與「九個月 Isoniazid」的治療，對於潛伏結核感染的療效。

經由這個大型臨床試驗，我們終於可以對於四個月 Rifampin 治療的臨床效益及可能的副作用，有更多的認識與了解，以下將針對這個臨床試驗的結果做報告與探討。

圖一 Menzies 教授的臨床試驗的研究架構



### 「四個月 Rifampin 治療」的指標性臨床試驗

2018年8月在新英格蘭醫學期刊所發表的潛伏結核感染治療的臨床試驗，是目前所有有關 Rifampin 使用在潛伏結核感染治療的臨床試驗中，規模最大的一個，而且收案人數遠遠超過之前所有相關臨床試驗的收案人數，所以這個研究結果的重要性不言可喻。

這個臨床試驗是由加拿大的 Menzies 教授所領導，他是知名的潛伏結核感染治療專家，先前亦發表了兩個有關單方 Rifampin 治療潛伏結核感染的臨床試驗論文。

這個臨床試驗在橫跨數洲的9個國家進行，收案對象是18歲以上的潛伏結核感染成人，而潛伏結核感染的定義，是依據「皮膚結核菌素測驗」(Tuberculin skin test,

TST)、或是「丙型干擾素血液測驗」(Interferon- $\gamma$  release assay, IGRA)的結果來判斷。

收案以後，受試者會被隨機分派至以下兩個組別之一：分別是九個月 Isoniazid (5 mg/Kg) 的組別、或是四個月 Rifampin (10 mg/Kg) 的組別。

### 臨床試驗的主要評估指標 (Primary endpoint)

是要比較兩組治療在28個月內的活動性結核病發生率，(圖一)為這個臨床試驗的研究設計示意圖。在受試者的追蹤方面，前兩個月會每個月追蹤一次，之後至少每兩個月追蹤一次。

這個臨床試驗總共納入6,859位受試者，平均年齡是38歲，男性比率為四成，超過80%的受試者是活動性結核病患者的接觸者，愛滋病毒感染患者只佔4%。

表一 重要研究數據摘要

	九個月 Isoniazid	四個月 Rifampin
活動性結核 (培養確診), 密度	0.05 / 每 100 人年	0.05 / 每 100 人年
活動性結核 (培養確診), 比率	0.12%	0.12%
活動性結核 (臨床診斷), 密度	0.11 / 每 100 人年	0.10 / 每 100 人年
活動性結核 (臨床診斷), 比率	0.26%	0.23%
治療完成率 *	63.2%	78.8%
Grade 3-4 肝毒性 *	1.8%	0.3%

\* 統計顯著

(表一) 節錄了這個臨床試驗的重要結果，在療效的評估方面 (Primary endpoint)，四個月 Rifampin 與九個月 Isoniazid 的治療，在活動性結核的發生密度上並沒有差異，在次要評估指標 (Secondary endpoints) 方面，Rifampin 組別在治療完成率 (Treatment completion) 上，顯著高於 Isoniazid 的組別 (78.8% vs. 63.2%,  $p < 0.001$ )，此研究中的「治療完成」是指受試者至少服用超過 80% 的應服用劑量。

## 治療的安全性方面

Rifampin 相對於 Isoniazid 的組別，有較佳的安全性表現，尤其在「藥物性肝炎」的發生率上，Rifampin 組的發生率顯著低於 Isoniazid 組，而藥物性肝炎正是此臨床試驗最常見的副作用。

## 研究結果評論

此研究是「四個月 Rifampin」的潛伏結核感染治療處方，最重要的指標性臨床試驗，其研究規模將很難被超越，將來的潛伏結核感染治療指引必然會引用這個研究的結果。

這個研究的結果證實，四個月 Rifampin 與九個月 Isoniazid 的處方，對於潛伏結核感染的治療，有相同的效果，但四個月 Rifampin 的處方有較高的治療完成率，及較好的治療安全性。

這個研究無法回答四個月 Rifampin 的處方，相對於沒有治療，可以降低多少活動性結核病的發生率 (意即四個月 Rifampin 的治療效益)，但我們可以從臨床試驗的結果來作推估。

在這個研究中，我們知道 Rifampin 治療組的活動性結核病的發生率約為 0.23%，若假設不接受治療的接觸者，在兩年內發生活動性結核病的機率是 5%，則 Rifampin 的治療效益約為 95%，這個數字是許多潛伏結核感染個案，在治療諮詢時會問到的問題。

### 在潛伏結核感染治療的實務上

治療完成率和安全性是很重要的考量。畢竟這群潛伏結核感染的患者，多是沒有症狀的健康人，若在治療過程發生嚴重副作用，恐怕會帶來嚴重糾紛。

在過去的文獻中，Isoniazid 治療常見的副作用包括：藥物性肝炎、噁心、嘔吐、腹痛、皮疹、周邊神經炎、頭暈等。而 Rifampin 治療常見的副作用包括：類流感症狀 (Influenza-like syndrome)、藥物性肝炎、皮疹、腸胃不適、白血球或血小板低下、腎炎等。其中，藥物性肝炎是臨床醫師最擔心的副作用之一。

這個臨床試驗提供了嚴重性藥物性肝炎的發生風險數值，在四個月 Rifampin 組別為 0.3%，在九個月 Isoniazid 組別為 1.8%。在先前另一大型的臨床試驗，九個月 Isoniazid 的肝炎的發生率為 2.7%。

### 結語

這個刊登在新英格蘭醫學期刊的大型指標性臨床試驗，提供了有關「四個月 Rifampin」治療處方，在潛伏結核感染治療上寶貴的資料。研究結果顯示，四個月 Rifampin 相對於九個月 Isoniazid 處方，在潛伏結核感染的治療上有相同的效果，而且四個月 Rifampin 的處方，有較高的治療完成率，及較好的治療安全性。

