

懷孕婦女與潛伏結核感染治療

衛生福利部胸腔病院藥劑科 柯雅齡 藥師

前言

結核病（除多重抗藥性結核病外）是我國第三類法定傳染病，根據2019年台灣結核病防治年報資料中指出，2019年新案數為8732人（十萬人口37.0人），死亡數為546人（十萬人口2.3人），而降低結核病傳播的關鍵之一就是落實潛伏結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 的治療，由於感染者可能隨時病發而具傳染性，若等到病發後再行治療，將會增加旁人感染風險。為了病人自身健康，以及減少結核病傳播，提升公共衛生利益，積極落實潛伏結核感染的診斷和治療十分重要，而女性感染者可能同時伴隨懷孕、哺乳等情形，使診斷及治療變得較為複雜。懷孕對於潛伏結核感染轉為開放性結核病的影響目前並無太多研究明確證明，一份於1996年至2008年之間的世代研究，其收錄族群包含英國懷孕婦女，顯示產後確診結核病的機率明顯提升 (IRR：1.95, 95% CI：1.24-3.07)，然而懷孕期間罹患結核病的機率並無明顯差異 (IRR：1.29, 95% CI：0.82-2.03)，相關議題有待更多研究探討釐清。

潛伏結核感染篩檢

對於這類族群的病人在進行潛伏結核感染的治療時需審慎評估。針對高發病風險的潛伏結核感染孕婦可立即進行篩檢，其包括：近期曾接觸未治療的開放性結核病病人、未接受抗反轉錄病毒藥物且 CD4 細胞數量 ≤ 350 cells/mm³（部分專家建議 CD4 細胞數量 ≤ 200 cells/mm³）的 HIV 感染者、免疫功能低下者。目前常用的兩種結核感染篩

檢工具為結核菌素皮膚試驗 (Tuberculin skin test, TST) 與丙型干擾素釋放檢驗 (Interferon- γ release assay, IGRA)，若為懷孕婦女不管是 TST 或 IGRA 皆可採用。若 TST 或 IGRA 檢查結果為陽性，且有開放性結核病相關症狀（如：發燒、咳嗽、體重減輕等），應檢查痰液、安排胸部 X 光檢查以釐清感染者是否為開放性結核病。懷孕的潛伏結核感染者在進行 LTBI 治療前需先排除開放性結核病的可能性，若感染者為開放性結核

病，建議應給予標準結核病藥物治療；若排除開放性結核病的可能性，則視個別狀況調整治療時間，進行 LTBI 藥物治療前亦需衡量感染者懷孕期間進行藥物治療所產生的不良狀況與進展為開放性結核病的潛在風險。LTBI 陽性且無症狀者，若不願意在孕期治療，建議產後應儘快開始 LTBI 治療。針對非上述高發病風險的潛伏結核感染孕婦可於產後3個月進行篩檢與治療以降低藥物治療的風險。

治療藥物與注意事項

臨床上，對於一般潛伏結核感染者可選用的藥物療程包括：(1) 併用3個月的 Isoniazid 與 Rifampin，簡稱 3HP。(2) 單用4個月的 Rifampin，簡稱 4R。(3) 併用3個月的 Isoniazid 與 Rifampin，簡稱 3HR。(4) 單用6或9個月的 Isoniazid，簡稱 6H、9H。但需特別注意，若潛伏結核感染者為孕婦或是準備懷孕的婦女，因目前相關安全性研究不多，故此類感染者不宜使用 3HP，應考慮在 4R、3HR、6H、9H 的治療方案擇一選用（表一）。目前 4R 與 3HR 的相關研究主要仍以未懷孕者為主，其結果顯示 4R 療效不劣於 9H，且 4R 有較高的治療完成率。3HR 相比 6H 有相似的療效與肝毒性發生率。若是只考慮單用 Isoniazid 建議可使用 9H 療程，世界衛生組織建議亦可考慮 6H 療程，對

於用藥順從性不佳者可提高治療完成率，但若是胸部 X 光顯示纖維化病變者則仍應以 9H 治療。哺乳婦女可選用 Isoniazid、Rifampin，因母乳中藥物的濃度低，不會影響嬰兒的健康。

藥物不良反應方面，若是使用含有 Isoniazid 的療程會造成肝毒性風險增加，而含 Rifampin 的治療組合則可降低肝毒性風險，故臨床上選擇藥物時亦需事先評估感染者的肝功能狀況，包括孕婦、產後3個月內婦女、肝病（如：B 型肝炎、C 型肝炎、酒精性肝炎、肝硬化等）病史者、酗酒者與併用其他具有肝毒性風險藥物者，再依肝功能狀況選擇適當的藥物療程。罹患活動性肝炎及末期肝病病人，應避免使用具有肝毒性風險的治療藥物，若病人的血清麩胺酸丙酮酸轉氨基酵素 (alanine aminotransferase, ALT) 檢驗值高於正常值上限三倍時，應評估使用藥物治療的效益及風險。治療期間應每隔 2~4 週定期監測血清轉氨酶、膽紅素等肝功能數值，若發生肝炎（治療前肝功能正常者：ALT 高於正常值上限五倍，或臨床有肝炎症狀且 ALT 高於正常值上限三倍，或總膽紅素 >3mg/dL；治療前肝功能異常者：肝功能超過治療前的兩倍）則建議停藥並給予支持療法。除此之外，若是使用含有 Isoniazid 的藥物組合則需留意周邊神經病變的風

險，因 Isoniazid 可能影響 Pyridoxine 的代謝，而導致用藥後產生肢端麻木或刺痛感，對於具有懷孕、哺乳、糖尿病、腎功能不全、營養不良、慢性肝病、酗酒、感染 HIV、末梢神經炎以及同時使用 Cycloserine 者可併用 Pyridoxine 預防此不良反應。

藥物交互作用方面，需注意因 Rifampin 會提高口服避孕藥在肝臟代謝的速率，降低避孕效果，因此建議使用含有 Rifampin 藥物組合的感染者應改採其他方法避孕（表二）。

結語

潛伏結核感染的懷孕婦女，除了影響自身健康，亦關乎嬰兒的感染風險，若是能治療監測得宜，可減少結核感染的風險。台灣近年積極推動「我國加入 WHO 2035 消除結核計畫」，希望能於 2035 年達成結核病發生率降低至每 10 萬人口 10 例以下的目標，在近年遭逢新冠肺炎肆虐之際，國人更不可輕忽結核病預防治療的重要性。

▼ 表一、懷孕婦女治療潛伏結核感染建議藥物

含有 Rifampin 的藥物組合
4R : Rifampin 10 mg/kg (極量 : 600 mg) , 口服 , 每天使用一次 , 持續 4 個月。
3HR : Isoniazid 5 mg/kg (極量 : 300 mg) 與 Rifampin 10 mg/kg (極量 : 600 mg) , 口服 , 每天使用一次 , 持續 3 個月。
單用 Isoniazid 的藥物組合
6HR、9HR : Isoniazid 5 mg/kg (極量 : 300 mg) , 口服 , 每天使用一次 , 持續 6 或 9 個月。

▼ 表二、LTBI 治療藥物交互作用

Isoniazid		
併用藥物	交互作用結果	處理方法
Ethambutol	增加併用藥之毒性。	注意視神經病變之發生。
Warfarin	抗凝血作用可能增強。	注意有無不良反應產生，必要時調整劑量。
Diazepam、Triazolam	抑制併用藥物之代謝而使藥效增強。	
Phenytoin、Carbamazepine	抑制併用藥品之代謝，而增加併用藥品之血中濃度。	服用 INH 一小時後才用制酸劑，避免與食物併服。
Antacid、Food	降低 Isoniazid 藥效，但仍高於有效血中濃度。	

▼ 表二、LTBI 治療藥物交互作用

Rifampin		
併用藥物	交互作用結果	處理方法
Food	降低 Rifampin 之吸收，但仍高於有效血中濃度。	餐前三十分鐘或餐後二小時給藥。
Methadone、Azole agents、Clarithrimycin、Erythromycin、Doxycyclin、Digoxin、Cyclosporin Diazepam、Glucocorticoid、Haloperidol、Midazole、NNRTI	增加 Rifampin 之血中濃度，提高併用藥物在肝臟代謝的速率，降低併用藥物療效。	監測藥物血中濃度，必要時調整併用藥物之劑量，或改用其它藥物。
Oral contraceptives	提高併用藥品在肝臟代謝的速率，降低避孕效果。	改用其他避孕方法，或提高 Estrogen 劑量
Phenytoin	提高併用藥物之肝臟清除率，降低併用藥品之血中濃度。	監測藥物血中濃度，必要時調整其劑量。
Quinidine、Theophylline、Warfarin		監測藥物血中濃度，必要時調整其劑量。
Statin 類之降血脂藥物		監測血脂，必要時調整其劑量。

參考文獻

1. Lloyd N Friedman, Lynn T Tanoue. Tuberculosis in pregnancy [Uptodate]. C Fordham von Reyn, Charles J Lockwood : https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-in-pregnancy?search=pregnancy%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. updated JUN 09, 2021; cited SEP 24, 2021.
2. 衛生福利部疾病管制署：2019年台灣結核病防治年報。臺北：衛生福利部疾病管制署，2020。
3. 江振源、王振源、余明治等：結核病診治指引(第六版)。臺北：衛生福利部疾病管制署，2017。
4. 衛生福利部疾病管制署：結核病診治指引第十章潛伏結核感染。臺北：衛生福利部疾病管制署，2021。