

## 抗藥性

## 結核病防治概述



■ 周如文 衛生署疾病管制局研究檢驗中心分枝桿菌參考實驗室

世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 於 2007 年 8 月 23 日出版「2007 年世界健康報告 – 更安全的未來 – 二十一世紀全球公共衛生安全(The World health Report 2007- A Safer Future- Global Public Health Security in the 21st Century)」第二章「大眾健康安全威脅 (Threats to public health security)」中, 指出微生物對抗感染藥物產生抗藥性之演化結果, 是造成新興及再浮現感染疾病最重要因素。更在第四章「學習課題預先思考 (Learning Lessons, thinking ahead)」中, 探討超級抗藥結核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) 在結核病防治上需要有強力健康系統以改善大眾健康安全。其中, 應變準備強調實驗室須具備抗藥性測試能力、結核病病患早期診斷及充足的高品質二線結核病治療藥物供給等。

事實上, 基於結核菌抗藥性問題日趨嚴重, 世界衛生組織及國際抗癆聯盟 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD), 已於 1994 年推出治療結核病藥物抗藥性全球監測計畫 (Global Project of Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance), 使用統一之規範進行全世界 35 個地區 (geographical setting) 正確、標準及具代表性抗藥性數據之收集, 並已於 1997

年發表第一期結果報告。依據結論, 繼續推出「直接觀察短程治療-Plus(DOTS-Plus)」, 以進一步研究使用第二線抗生素治療抗藥性結核病之可行性。於第二期計畫 1996-1999 年期間, 包括全世界 58 個地區總共有 100 多家實驗室加入此抗藥性監測計畫。世界衛生組織第三期全球抗藥監測計畫 2004 年報告指出: 新個案 (new cases) 與再治療個案 (previously treated cases) 的抗藥性盛行率中位值分別為: 5.9% 及 14.4% 對異菸鹼 (isoniazid, 簡稱 INH), 6.3% 及 11.4% 對鏈黴素 (streptomycin, 簡稱 SM), 1.4% 及 8.7% 對立復黴素 (rifampicin, 簡稱 RMP), 0.8% 及 3.5% 對孟表多 (ethambutol, 簡稱 EMB)。新個案有 0-13.7% 而再治療個案有 7.0% 中位值, 為至少對 INH 與 RMP 同時具有抗藥性, 即所謂之多重抗藥病患。以 2003-5 年, 台灣 9-10 家疾病管制局結核菌合約實驗室, 由 3, 699、3,885 及 4,219 個案病例所分離結核菌株之聯合抗藥性檢驗結果則為: 9.5-11.3% 對 INH, 6.4-7.5% 對 RMP, 2.1-5.8% 對 EMB, 9.6-10.6% 對 SM, 18.1-20.0% 對單一抗結核藥物有抗藥性, 而多重抗藥為 4.0-5.3%。抗藥性結核病是結核病治療失敗的重要因素之一, 如何預防並克服抗藥性已成為全球公共衛生急切的課題。

發生抗藥性的原因很多, 除了少部分病

患是因為直接被具有抗藥性的結核菌株感染致病以外，大部分是人為因素所造成，主要為病患的服藥順從性、處方錯誤、藥物供應不規律、藥物品質不良及個案管理不佳等。發生因素尤其是和病患的服藥順從性與規律性關聯性最大。例如：不規則服藥、服藥期間未滿即自行停藥或選擇性服藥等，都可能是造成結核菌產生抗藥性的導因。除了病患本身的問題之外，醫療人員的治療與處理觀念與方式的正確性，也會影響到抗藥性的發生。而至少對INH與RMP同時具抗藥性之多重抗藥的產生，最常發生的錯誤就是一次只加單種藥物至一個已治療失敗的處方中，進而造成新的抗藥性發生。其次是醫生一開始治療病患時使用的處方藥物劑量不足，或是對活動性結核病的誤判而僅施予不當的INH預防性治療等，都足以對後來進入真正療程時，可能因為已經導致的INH抗藥性而造成用藥困擾。所以，在處置已證實或懷疑為多重抗藥的病人時，臨床醫師必須盡可能地蒐集病人之結核病史與治療史，以判斷及調整處方的藥物組合再加入多種二線藥物。但是，由於二線藥物的療效差且副作用也多，加上服藥的期間長，病人常無法依醫囑完成療程。所以，多重抗藥的治療目前仍未得到理想的成果。

2006年，美國疾病管制局病況與死亡周刊(Morbidity and Mortality Weekly Report) 3月初刊文獻報導全球超級抗藥結核病的問題，引起全球之關切。最初提出超級抗藥結核病的定義為：多重抗藥結核病對6類二線結核病治療藥物 (aminoglycosides、polypeptides、fluoroquinolone、

thioamides、cycloserine及para-aminosalicylic acid) 中之其中3項以上產生抗藥性。稍後，10月重新定義超級抗藥結核病為：多重抗藥結核病除對任一 fluoroquinolone 抗藥外，至少對任一3種針劑 capreomycin、kanamycin及amikacin產生抗藥性。超級抗藥結核病共同感染愛滋病毒時，死亡率高，造成愛滋病控制上嚴重的威脅。

世界衛生組織遂於2007年2月出版「最新全球超級抗藥結核病任務編組(The Global Task Force on XDR-TB, Update)」，提出8項防治建議。目前，預估全球每年約有424,000多重抗藥結核病個案，其中25,000為超級抗藥結核病個案。全球防止結核病計畫(Global Plan to Stop TB)建議於2015年應可診治1,600,000多重抗藥結核病個案。自世界衛生組織在2007年3月24日世界結核病日提出警告，「抗藥性肺結核蔓延」是未來結核病防治的嚴重挑戰後，台灣疾病管制局今年3月已邀集5個專業結核病醫療照護團隊，正式啟動「多重抗藥性結核病醫療照護體系」，希望能有效控制多重抗藥性結核病疫情。另外，世界衛生組織更於2007年7月23日，發布「二線結核病治療藥物敏感性試驗政策指引(Policy guidance on TB drug susceptibility testing of second-line drugs)」，重申實驗室於多重抗藥/超級抗藥結核病防治之重要性。為達成2015年個案治療數目標，實驗室必須具備第一、二線結核病治療藥物敏感性試驗及使用分子方法之量能，才能提供個案治療用藥與管理參考。也唯有完整的實驗、治療及管理整合性行動方案，才可遏止超級抗藥結核病之產生與可能之傳播。