

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

兒童結核病治療新進展

林奴娟

前言

由於兒童免疫尚未成熟，在身體感染部位的巨噬細胞生成不足，Interleukin-12 的分泌減少，進而影響 T-helper cell 1 (Th1) 淋巴細胞的活化以及 Interferon- γ 的轉錄，因此，相較成人，兒童更易感染結核病 [1]。2020 年新冠肺炎 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 大流行期間，造成全球公衛資源分散，導致結核病控制不足，因此 2022 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 提出新的結核病處理準則，內容涵蓋縮短療程與建議新型診斷工具的使用 [2]。

流行病學

結核病可感染任何年齡或性別的族群，其中以成年男性居多。根據 2021 年 WHO 統計報告，成年男性佔所有結核病病例的 56.5%，成年女性佔 32.5%，而兒童約佔 11% [3]。台灣目前最新統計資料是 Tsai 等人於 2013 年發表的研究，該研究指出，20 歲以下兒童與青少年每年每十萬人中約有 9.6 個人感染肺結核，其中又以 10 至 14 歲的女性居多 [4]。

根據 WHO 《全球結核病報告》，結核病已成為兒童十大死因之一。2020 年新冠肺炎大流行期間，5 至 15 歲兒童獲得診斷與治

療服務的機會急劇下降，5 歲以下兒童的結核病感染措施也明顯減少。這些因素將導致未來幾年新病例與死亡人數大幅增加。因此，WHO 推測，結核病可能成為繼 COVID-19 之後，兒童的第二大死因 [2]。

症狀

兒童感染肺結核的常見症狀包括間歇性低燒、咳嗽 (持續 2 至 4 週以上)、食慾不振、全身不適與虛弱、不明原因的體重減輕、以及抗生素治療無效的肺炎。此外，病人可能出現表淺淋巴結腫大、盜汗、呼吸窘迫、胸痛 (若有胸膜下病變，亦稱為 subpleural lesions)。

從感染結核分枝桿菌進展到發病的危險因子主要包括：持續的慢性咳嗽、肺外結核、未充分利用醫療資源、醫療人員對兒童結核病診治經驗不足、以及移民背景和低社經地位等。兒童與成人感染結核病後的臨床差異包括：兒童多為少菌型肺結核、空洞病灶的發生率低，但感染後更容易進展為發病。尤其是 2 歲以下的兒童，病情進展快速且較為嚴重。此外，約 20 至 60% 的兒童病例會出現肺外結核的症狀，但影像學表現通常缺乏特异性，診斷非常困難 [1, 5]。

治療

兒童治療結核病所使用的藥物與成人相同，但劑量和藥物組合略有不同。一般而言，

兒童較少出現副作用，但肝毒性風險較高的群體(如肥胖病人或併用抗癲癇藥物的病人)，建議需於治療前及治療後1至2個月監測肝指數[1]。

目前最常使用的藥物包括 isoniazid (INH)、rifampicin (RIF)、pyrazinamide (PZA)、ethambutol (EMB)、rifabutin 和 rifapentine。根據台灣結核病診治指引，兒童「肺結核」及「頸部淋巴腺結核等輕度肺外結核」有兩種療程可選，分別是6個月療程(前2個月使用INH+RMP+PZA+EMB，接續4個月使用INH+RMP)與9個月療程(全程使用INH+RMP)。對於嚴重肺外結核，建議9至12個月的療程(前2個月使用INH+RMP+PZA+EMB，接續7至10個月使用INH+RMP)。相關劑量詳見附表[6]。

2022年WHO建議對於3個月至16歲、病情不嚴重的兒童，可考慮縮短療程至4個月，先使用INH+RMP+PZA(可選加EMB)治療2個月，後續使用INH+RMP 2個月。不嚴重的定義包括周邊淋巴結結核、無呼吸道阻塞的胸內淋巴結結核、無併發症的結核性胸腔積水、少菌型非空洞性疾病、單一肺葉感染及非粟粒狀結核病[2]。此建議基於2022年發表的SHINE(Shorter treatment for minimal TB in children)研究[7]。該研究為一項phase III隨機對照研究，於南非、烏干達、尚比亞及印度等四國進行，共納入1204名16歲以下、痰抹片陰性、不嚴重的藥物敏感型結核病兒童(平均年齡3.5歲)，其中包括127位HIV感染者(約佔11%)全部使用標準劑量的一線用藥RIF+INH+PZA+EMB先治療2個月以後，試驗組使用RIF+INH繼續治療2個月；對照組則使用RIF+INH繼續治療4個月。結果發現兩組在失敗率、復發率、死亡率以及失去追蹤等項目均無顯著差異，副作用也相似，因此WHO強烈建議16歲以下不嚴重、懷疑結核病且為少菌型的兒童使用4個月的療程。如此不僅較易執行，還能提高服藥順從性與改善完治率。

Dorman 等人於2021年發表在NEJM的研究[8]，探討12歲以上族群的結核病縮短療程。研究於13個國家進行，納入2516名受試者(族群包含亞洲人)，隨機分為三組。對照組(n=768)接受標準6個月療程，前8週服用RIF+INH+PZA+EMB，之後18週服用RIF+INH。兩試驗組皆為4個月療程，試驗組一(n=784)採用4個月的rifapentine療程，前8週服用rifapentine+INH+PZA+EMB，接續9週的rifapentine+INH；試驗組二(n=791)採用4個月的rifapentine療程，前8週服用rifapentine+INH+PZA+moxifloxacin，接續9週的rifapentine+INH+moxifloxacin。研究結果顯示，4個月的試驗組二在療效上不劣於6個月的標準療程[8]。因此，WHO發布通訊建議，對於12歲以上的藥物敏感型結核病病人，可使用4個月的rifapentine+INH+PZA+moxifloxacin療程。美國CDC亦支持此建議[9]。

結核病腦膜炎

根據台灣第七版《結核病診治指引》，針對兒童結核性腦膜炎治療建議為：初期2個月使用INH+RMP+PZA+levofloxacin(or moxifloxacin, aminoglycoside, prothionamide)，之後再以INH+RMP治療10個月，共計12個月療程[6]。此外，WHO也提出另一替代方案：針對感染非抗藥性結核分枝桿菌的兒童，若不與HIV感染者同住，且能取得相關藥物，可考慮使用高劑量RIF(20 mg/kg/day)+INH(20 mg/kg/day)+PZA(40 mg/kg/day)+ethionamide(20 mg/kg/day)治療六個月。此方案將ethambutol替換為ethionamide，縮短治療時間，但實證等級偏低[2]。

結論

COVID-19的爆發對全球醫療體系帶來深遠影響，也改變許多疾病的治療模式。儘

管台灣結核病診治指引尚未提及相關議題，WHO 的建議未必完全適用於本土情況，因此醫療人員在治療結核病個案時，需參考多方文獻，並結合當地病人特徵進行個案化診療。

對於不符合非重症結核病標準的兒童和青少年，仍應接受標準的 6 個月治療方案(即 2HRZE/4HR)，或給予適用治療嚴重肺外結核的療程方案。期望未來能有更多基於高實證等級的指引可供臨床應用，以提升治療效果並達到疾病的良好控制。

參考文獻

1. Pelosi, U., Pintus, R., Savasta, S., et al. (2023). Pulmonary tuberculosis in children: A forgotten disease? *Microorganisms*, 11(7), 1722. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071722>
2. Finlayson, H., Lishman, J., & Palmer, M. (2023). What's new in childhood tuberculosis. *Current Opinion in Pediatrics*, 35(2), 166–175. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001226>
3. World Health Organization. (2022, October 27). The WHO global tuberculosis report 2022. Retrieved from <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
4. Tsai, K. S., Chang, H. L., Chien, S. T., et al. (2013). Childhood tuberculosis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatrics and Neonatology*, 54(5), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.019>
5. Graham, S. M., & Amanullah, F. (2022). Updated guidelines for child and adolescent TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 26(2), 81–84. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0747>
6. 衛生福利部疾病管制署. (2022). 結核病診治指引 (第七版).
7. Chabala, C., Turkova, A., Thomason, M. J., et al. (2018). Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): A study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19, 237. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5>
8. Dorman, S. E., Nahid, P., Kurbatova, E. V., et al. (2021). Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 384(18), 1705–1718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>
9. Garcia-Prats, A. J., Starke, J. R., Waning, B., et al. (2022). New drugs and regimens for tuberculosis disease treatment in children and adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 11(Suppl. 3), S101–S109. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac047>

表、兒童抗結核病藥物劑量建議與主要不良反應[10]

藥物	建議劑量(mg/kg/dose) (最高劑量)	主要不良反應
Isoniazid	< 30 kg: 10 (7-15) mg/kg (300 mg) qd 30 kg: 4-6 mg/kg (300 mg) qd	肝炎、周邊神經病變、皮疹
Rifampicin	15 (10-20) mg/kg (600 mg) qd	肝炎、尿等身體分泌物變橘色、皮疹
Pyrazinamide	35 (30-40) mg/kg (2 gm) qd	肝炎、腸胃不適、高尿酸血症
Ethambutol	20 (15-25) mg/kg (1.6 gm) qd 如果使用時間超過 2 個月建議使用 15mg/kg	劑量相關之視神經炎、腸胃不適