



藥物治療

慢性 B 型肝炎之藥物治療

虞有梅 白淑英

基隆長庚醫院藥劑科

壹、前言

慢性 B 型肝炎病毒感染 (Chronic hepatitis B virus infection) 及其後遺症是世界性的公共衛生課題。全球有超過三億五千萬個 B 型肝炎慢性帶原者，其中 3/4 是中國人，而台灣的 B 型肝炎感染率居世界之冠，約有 300 萬名 B 型肝炎帶原者，這些高危險群，可能發展成為肝硬化 (liver cirrhosis)，及肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma)。研究認為，慢性帶原者中高達 25% 到 35% 的人最後會死於這些併發症，造成全球每年超過一百萬人的喪生。目前藥物治療的目標為：一、抑制病毒的複製，如抗病毒藥物—lamivudine、famciclovir 等，二、加強宿主的免疫反應，將病毒消滅，如免疫調節劑 (immunomodulatory agent) — interferon- α 、thymosin 等。

貳、感染途徑

B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的傳播主要以血液傳染為主，因此早期又稱為「血清型肝炎 (serum hepatitis)」。其它體液，包括淚水、精液、唾液等，亦有傳染機會。此外，經由母親產期垂直傳染也是一個重要途徑。統計上，B 型肝炎帶原母親，又是 e 抗原 (HBeAg) 陽性者，如不施予嬰兒任何 B 型肝炎預防注射，小孩有 88% 會感染到 B 型肝炎；如母親 e 抗原陰性但為帶原者，則近三成的嬰兒也會感染到。因此政府除了實施全面注射 B 型肝炎預防針外，若母親是 e 抗原陽性者，則其孩子在出生後 24 小時之內，需先打一針 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG) 即抗體，屬於被動免疫，加強防治效果。

參、病因

B 型肝炎病毒進入人體後，病毒的表面會與寄主的肝細胞膜融合，而使病毒的中心蛋白質，包括基因及聚合酵素都能進入細胞。在肝細胞核內進行複製和繁殖，而成熟的病毒被釋放出寄主後，會回到血液循環中，再度感染其它的肝細胞。臨床研究顯示，當 B 型肝炎病毒複製力旺盛時，肝細胞並未受到病毒的破壞。因此 B 型肝炎病毒是一種非細胞損傷性 (non-cytopathic) 病毒，是在人體開始產生免疫力時，才經由細胞免疫的作用，藉著自然殺手細胞 (natural killer cell, NK cell) 和毒殺性 T 細胞 (cytotoxic T cell, Tc cell) 殺死被病毒感染的肝細胞，此時病人會有肝炎的現象，而病毒量應該也會減少。當 B 型肝炎病毒侵入人體時，我們身體的免疫系統會起來與它對抗，而雙方交戰的戰場就在肝臟，因此會產生下列幾種結果：

一、表面並無任何症狀，但病毒確實入侵過，而且已被免疫系統秘密擊退，這樣的病人約佔三分之二，這些人體內會產生 B 型肝炎表面抗體 (Anti-HBs)，並且終身免疫。

二、在急性肝炎時，若免疫力夠強，一舉即能消滅清除所有受感染的細胞。包括噁心，倦怠，黃疸 (眼睛，皮膚，和小便都泛黃) 和厭食等，症狀持續一兩個月後會漸漸消失，肝功能指數也會好轉，因此除有少數因受感染細胞太多而演變為猛暴性肝炎外，大多數皆能因為肝炎痊癒而得以終身免疫。

三、有些人的病毒在體內繁殖，但並未造成任何症狀，血中可測到 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)，但沒有抗體 (Anti-HBs)，肝功能也正常，稱為「健康

帶原者」。這些人因自身對 B 型肝炎病毒之抗原有容忍性，無法激發免疫細胞破壞這些受感染之細胞，雖然不能清除這些病毒卻也能相安無事，肝不會發炎，多數都能平安度過一生。

四、經過六個月以上仍未能將病毒消滅，成為慢性肝炎，此時的免疫反應要強不強，要弱不弱；強不足以消滅外敵，弱不足以容忍，只在那兒拉鋸，此起彼落。長期發炎到最後因為肝細胞之破壞與再生，病毒 DNA 之進出宿主染色體，導致染色體持續突變及不斷篩選，最後終於選出不受約束之癌細胞。

肆、治療藥物

一、免疫調節劑 (immunomodulatory agent)

干擾素 (interferon- α)

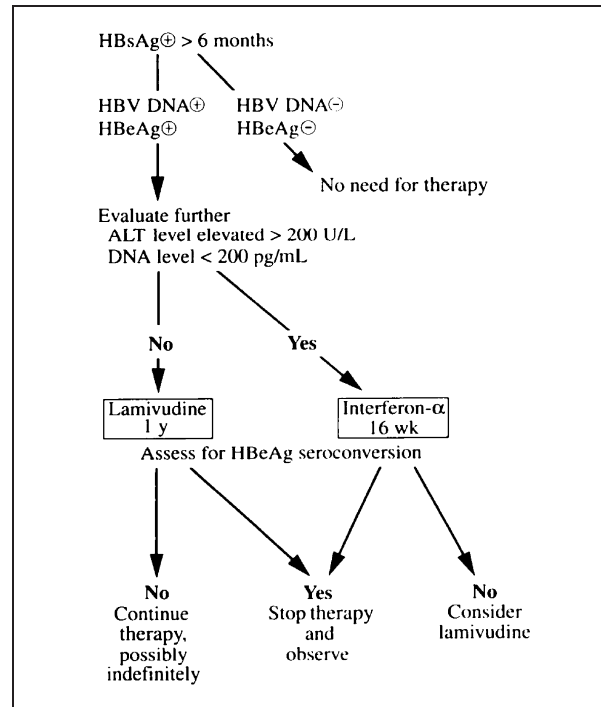
干擾素原是人體細胞遇到病毒或外來抗原時所產生之一種蛋白，具有抗病毒活性及免疫調節之雙重作用，一方面它可經由活化 2'-5'寡腺核苷合成酶 (2'-5' oligoadenylate synthetase) 以合成核糖核酸分解酶 (ribonuclease) 來抑制病毒的複製和繁殖，另一方面干擾素可誘發 HLA-I 抗原 (human leucocyte antigen) 在細胞膜上的表現，強化 T 細胞的毒殺作用，激發宿主之免疫反應，並調節細胞生長及分化，幫助病人清除體內之病毒。目前干擾素是以基因重組技術製造，與人體產生之內源性干擾素相似。

【適應症】：根據研究顯示，干擾素在下列情況下治療慢性 B 型肝炎之效果較理想：^[1] 成年後才感染且慢性肝炎超過六個月以上 (alanine aminotransferase, ALT 值為正常的兩倍以上)、^[2] 血液中 HBV DNA 濃度 < 200 pg/ml、^[3] 病毒複製活躍 (HBeAg 呈陽性反應)、^[4] 肝組織切片為慢性活動性肝炎、^[5] 無人類免疫缺陷病毒感染和肝硬化之慢性 B 型肝炎患者。換言之，自然病程中較接近「免疫廓清期」HBeAg 轉換的病人，療效較佳。(圖一)。

【劑量與療程】：目前國內所採用之劑量為每次 300 萬單位，每星期 3 次，持續至少 6 個月，另有研究報告建議持續使用 12 個月，甚至將每次劑量提高為 600 萬單位，然後依照是否有副作用而調整為每星期 3 次注射 500 萬單位或其它適當的劑量。

【禁忌】：肝功能代償失調之肝硬化〔譬如 Albumin < 3.0g/dL，凝血酶原時間 (PT; prothrombin time) 延長，bilirubin ↑ 等〕，若以干擾素治療會加重肝功能之惡化，造成肝衰竭。此外，包括合併有其它重大疾病、免疫性疾病、或控制不良之精神疾病等。

【副作用】：干擾素注射的副作用較多，剛開始治療時 (第一劑注射後 6 至 8 小時) 會出現發燒、發冷、疲倦、頭痛、全身酸痛等類似重感冒的症狀，此



圖一：目前以 interferon 或 lamivudine 治療慢性 B 型肝炎之基本準則

From *Annals of Internal Med.* 2000; Vol. 132(9):723-31

時症狀治療即可，副作用隨著注射次數的增加而減少，一般在 2 週內會消失；但有些病人會出現嚴重的骨髓抑制造成中性白血球或血小板過少症，而不得不減量或暫時停藥；有些病人在施打干擾素期間會有疲倦及食慾不振現象，因而體重減輕；也有部分病人在後期有毛髮脫落增加的現象，有時持續到停藥後一、二個月，但久之都會恢復，此外，包括沮喪、焦慮、憂鬱、甲狀腺功能失調等。少數較嚴重之副作用包括精神異常、敗血症、自體免疫疾病產生自體抗體，導致溶血性貧血、自體免疫性甲狀腺炎、血小板減少性紫斑症及心衰竭等。

【療效評估】：干擾素治療到第 8 至 12 週時，有時會出現 ALT 值升高至正常值 2 至 5 倍的短暫現象，這種 ALT 反彈上升接著 HBeAg 與 HBV DNA 消失的現象，一般認為是因為對受 HBV 感染之肝細胞進行免疫廓清 (immune-mediated clearance) 的結果 (如圖二)。干擾素治療後若有 e 抗原血清轉換 (HBeAg seroconversion) 與 HBV DNA 陰轉的病人，血清 ALT 與肝組織內的炎症變化也會恢復正常，有較佳的存活率及較少的併發症。對於因干擾素缺乏的西方慢性 B 型肝炎成年患者而言，只要治療前的 ALT 值夠高，HBV DNA 低，那麼只要接受干擾素即可。然對於因免疫耐受 (immune tolerance) 成為慢性感染的小孩和東方人

(特別是中國人)，常常需要合併腎上腺皮質類固醇 (corticosteroid) 的快速減量，以激活反應較差的免疫系統。對有免疫壓抑之病人、肝功能正常的健康帶原者、中及晚期肝硬化患者的治療效果則較差。因干擾素治療費時、費事、費錢、副作用多且對特定病人較有效，因此仍應謹慎評估使用。

干擾素合併類固醇

一些研究報告指出，先以腎上腺皮質類固醇短暫治療，一方面因皮質類固醇之抗炎作用使 ALT 下降；二方面會抑制 T 細胞對肝細胞的毒殺作用，也會使 ALT

至造成急性肝衰竭。

胸腺素 (thymosin alpha-1)

thymosin alpha-1 為一細胞激素 (cytokine)，具有免疫調節作用，適用於嚴重肝功能損害，不能用干擾素或干擾素不能耐受之患者。thymosin alpha-1 與干擾素合併使用療效更好。此藥在臨床試驗階段尚未對病患產生明顯之副作用。

二、抗病毒藥物

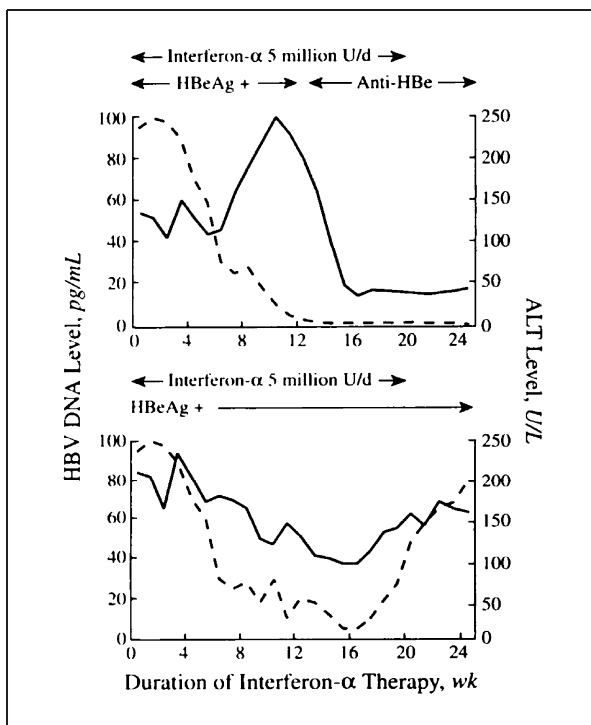
Nucleoside analogues Lamivudine (ZEFFIXR) :

學名為 negative enantiomer of 2 deoxy-3 thiacytidine (3 TC)，是第一個具有肝炎治療效果的口服藥物，Lamivudine 為一核苷酸類似物 (nucleoside analog-ue)，作用機轉是藉由競爭性地抑制 B 型肝炎病毒反轉錄酶 (reverse transcriptase) 的活性，影響 B 型肝炎病毒 DNA 的複製，中斷病毒 DNA 的合成，減少肝細胞的發炎反應。目前此藥已成為治療慢性 B 型肝炎的第一線用藥。

【適應症】：B 型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 呈陽性反應 (此時 B 型肝炎病毒複製活躍)、病毒 DNA 可被偵測到且 SGOT、SGPT 值異常達兩倍以上者，是最適合使用 Lamivudine 治療之對象。另一方面，在肝功能失償的病人，此藥有助於穩定肝功能，使病人能順利等待接受肝臟移植。因目前缺乏對小孩與孕婦之使用經驗，只建議使用於年滿 16 歲或 16 歲以上的成人。

【劑量與療程】：建議劑量為每天口服 100 mg，連續服用六個月以上 (通常是一年或更久)，此藥吸收迅速，服藥後半小時至兩小時內即可達到最高血中濃度，主要為原型經由腎臟排出，因此腎功能異常者需要調整劑量。治療期間每三個月測一次肝功能、HBeAg 及 HBV DNA。等肝功能恢復正常，e 抗原轉陰後，繼續服藥至少一個月以上，再抽血檢查，確定肝功能正常，e 抗原轉陰，e 抗原轉陽後停藥。停藥後，每月抽血驗肝功能，連續四個月，且在第四個月加驗 e 抗原，確定沒有病毒再度活動的跡象後，就可每半年追蹤一次即可。值得注意的是，此藥原是用於治療愛滋病，後來發現愛滋病患服用 Lamivudine 後，血清中之 B 型肝炎病毒下降，原本合併之 B 型肝炎獲得緩解。因此，服用 Lamivudine 的 B 型肝炎患者，同時又屬於 HIV (human immunodeficiency virus) 感染之高危險群或是有接觸史者，最好在治療前和治療中進行 HIV 病毒檢測，避免其感染愛滋病毒不知，因長期服用低劑量 Lamivudine (用於愛滋病之劑量為慢性 B 型肝炎的 3 倍) 後，造成愛滋病毒的抗藥性。

【副作用】：包括肌肉酸痛、冷顫、頭痛、掉髮、週邊神經炎、疲倦、胃腸不適 (噁心、嘔吐)、腹瀉、貧血、嚴重的脂肪肝造成肝腫大、解脂酶和澱



圖二：以 interferon 治療慢性 B 型肝炎期間，血清 ALT 值 (實線)、HBV DNA (虛線) 及 HBeAg 之變化。上圖為 Ssustained response；下圖為 transient response
From Annals of Internal Med. 2000; Vol. 132(9):723-31

下降。然後突然停止使用 (CSWT, corticosteroid withdrawal therapy)，會產生免疫反彈 (immunological rebound)，此時再使用干擾素治療來壓抑病毒繁殖，產生之療效較佳。臨床經驗顯示，ALT 較低者 (< 100 U/L) 先使用 corticosteroid 治療，效果比光用干擾素治療者要好的多。但類固醇停用後必須密切注意肝功能變化，因為皮質類固醇除了抑制 T 細胞因而減少對 HBV 的壓抑外，還會直接促進 HBV 的複製，一旦停藥，被抑制的 T 細胞毒殺功能獲得解放，面對大量的 HBV，仍會引發肝炎，有時這種免疫功能的再活化會惡化肝功能為失償性 (hepatic decompensation)，甚

粉酶上升、胰臟炎及血液乳酸中毒等。值得注意的是，停藥後血中 B 型肝炎病毒 DNA 濃度會再度回升，肝炎會再復發，有些人病情會因此比原先更為嚴重，這是 Lamivudine 在長期治療後的一個棘手問題。

【療效評估】：臨床研究顯示，以 Lamivudine 治療前 ALT 值若為正常值之 2-5 倍，會有 26% 的 e 抗原陰轉率，若 ALT 值超過正常值 5 倍，則有高達 64% 的 e 抗原陰轉率，若治療前 ALT 值正常，Lamivudine 之治療幾乎是無效。而治療期間不可任意停藥又再服用，避免增加病毒之抗藥性。

Lamivudine 之抗藥性

長期服用 Lamivudine 後容易出現抗藥性突變種，使用愈久突變率愈高，服藥一年後有 24% 的病人會產生 YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) 變異株，二年後有 42%，持續三年則有 53%。突變後的病毒對 Lamivudine 的感受性較差，以目前觀察，Lamivudine 產生抗藥性後再使用新藥治療仍然有效。

Famciclovir

Famciclovir 可嵌鑲入 HBV DNA，抑制 B 型肝炎病毒聚合酶活性，中斷 B 型肝炎病毒複製。研究顯示，以 Famciclovir 治療，可使 HBV DNA 降低 50%，使三成患者之轉胺酵素恢復正常。和 Lamivudine 一樣，具良好之耐受性，副作用包括頭痛、噁心和腹瀉等。

三、B 型肝炎基因疫苗

主要是利用病毒外層基因製成之一種 DNA 疫苗，即表現 B 型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 的質體 DNA，刺激 T 及 B 淋巴球，抑制病毒繁殖。目前國科會已積極研發 B 型肝炎治療性疫苗，未來將可提供治療 B 型肝炎之另一種選擇。

伍、治療準則

根據亞太肝臟研究學會之建議，B 型肝炎之治療標準包括以下幾點：(1) 若 B 型肝炎帶原者之 e 抗原或 HBV DNA 為陽性，病人之 ALT 值大於正常值上限兩倍且持續增加（兩次檢查之間至少相差一個月以上），即可考慮治療。(2) HBV DNA 陽性且 ALT 值介於正常值上限的 2-5 倍，可與病患討論使用 Lamivudine 或 interferon- α 來治療。(3) HBV DNA 陽性且 ALT 值大於正常值上限的 5 倍以上者應以 Lamivudine 來治療。若 B 型肝炎帶原者之肝功能指數皆正常，e 抗原為陰性，甲型胎兒蛋白正常，腹部超音波檢查亦正常，為健康帶原者，因為這個時候的治療效果不理想，只需要定期追蹤檢查即可。

陸、結論

B 型肝炎病毒感染之恢復，端賴本身免疫系統之

是否健全。而慢性感染之進行便肇因於免疫作用之有所缺損，如干擾素缺乏和免疫耐受。為有效清除 B 型肝炎病毒，使慢性肝炎不致因多次發作而惡化為肝硬化與肝癌並減少對他人的傳染性，免疫增強和抗病毒療法成為當前治療慢性 B 型肝炎的一線曙光。干擾素的療效不滿意，但可以接受，需慎選病人。利用延長干擾素的治療時間，或以干擾素合併類固醇或其它抗病毒藥物，可能是治療慢性 B 型肝炎及對單獨干擾素治療未反應者的另一種方式。胸腺素比干擾素短程療效更好，且較無副作用，未來可能在治療上佔有一席之地。核酶酸類似物抑制 HBV DNA 之效果立竿見影，但不持續，長期使用又有抗藥性的問題，顯然需要在免疫問題上加意考量，例如合併免疫調節劑之組合療法 (combination therapy)，或以合併兩種或兩種以上的藥物，藉由藥物不同作用機轉，達到最佳的治療效果，並減少抗藥性之產生。此外，若從另一個方向思考，目前不論是干擾素亦或是 Lamivudine 等抗病毒藥物，皆只能抑制病毒的複製與繁殖，而不能真正殺死病毒，既然病毒無法根除，長期發炎又有導致肝癌發生之隱憂，那麼想辦法抑制肝發炎是否可以作為治療慢性 B 型肝炎的另一種考慮？

References

1. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HbeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996;334:1422-7.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
3. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med.* 1997;336:347-56.
4. Josefson D. Oral treatment for hepatitis B gets approval in the United States. *BMJ.* 1998;317:1034.
5. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:61-8.
6. Malik, Arshad H; Lee, William M. Chronic hepatitis B virus infection: Treatment strategies for the next millennium. *Annals of Internal Med.* 2000;Vol. 132(9): 723-31.
7. Akuta N et al: Long-term clinical remission induced by corticosteroid withdrawal therapy (CSWT) in patients with chronic hepatitis B infection: a prospective randomized controlled trial-CSWT with and without follow-up interferon-alpha therapy. *Dig Dis Sci* 47: 405, 2002.

 案例討論

病例報告：多重抗藥性結核併發肋膜積水之臨床處置

江吉文 蕭淑珍 戴慶玲 李炳鈺
高雄長庚紀念醫院 藥劑科

前言

結核性肋膜積水(肋膜炎)是一種常見的肺外結核病。根據行政院衛生署慢性防治局的調查,在 1990 至 1995 五年間,慢性防治局登記的結核病人有 4621 人,其中發生結核性肋膜炎者有 475 人,約佔 10.3%,而一般認為愛滋病人於免疫抑制早期,也容易出現結核性肋膜炎。此外,由於結核病患不規則服用或服藥期間不足或選擇性服用抗結核藥物等等,都可能造成結核菌產生藥物耐受性,使肺結核的治療充滿許多困難,特別是對目前最有效的兩種抗結核藥物 isoniazid (INH)及 rifampin (RMP)同時具抗藥性的多重抗藥菌的產生,更是令全世界憂心忡忡。¹ 本文擬藉由一病例來探討多重抗藥性結核併發肋膜積水之臨床處置。

病例報告

病患黃先生,44 歲,體形消瘦,體重 62 公斤,有結核病史 10 餘年及第二型糖尿病,但是患者沒有規則服用抗結核藥物和降血糖藥物。在 90 年 5 月間,病患因咳嗽及呼吸困難曾至本院胸腔內科就醫並接受痰液耐酸性染色抹片檢查與結核桿菌培養,抹片檢查呈陽性反應(3+),結核桿菌培養 2 個月後長出抗藥性結核桿菌,對 INH 和 RMP 具有抗藥性,但是病患自此失去聯絡。此次患者又因咳嗽及呼吸短促持續數天而來本院急診就醫,在急診時,病患意識清楚,理學檢查顯示體溫 37.6°C,血壓 162/95 毫米汞柱,脈搏每分鐘 110 次,呼吸每分鐘 19 次,肺部有嘶囉音。實驗室檢查結果(表一)如下:白血球 10800/CMM,血色素 13.5g/dL,血小板 307000/CMM;血糖 181mg/dL,肌酸酐 0.8mg/dL,血鈉 142meq/L,血鉀 4.2meq/L。胸腔超音波檢查發現右肺有大量渾濁膿樣的肋膜積液,肋膜積液為 hypoechoic nonseptated complex,以 pig tail 經胸壁插入胸腔,將肋膜積液引流出來並送細菌培養。胸部 X 光檢查顯示右肺肋膜積水,右下葉有肺實質結核病灶。痰液耐酸性染色呈陽性反應(2+),結核桿菌培養 1 個月後長出抗藥性結核桿菌,對 INH 和 RMP 產生抗藥性。肋膜積液兩次耐酸性染色皆呈陰性反應,培養 2 個月後皆未長出結核桿菌(表二)。根據患者病史及上述臨床檢查結果,醫師

診斷為多重抗藥性結核病併發右肺肋膜積水。²

治療經過

病患被安排住進隔離病房接受下列的治療:(1)依據藥物敏感性試驗結果,給予三種有效抗結核藥物治療(表三);(2)病患剛入院時因無法排除急性細菌性肺炎之診斷,故仍先給予經驗性抗生素治療(表三);(3)因為病患出現膿胸,故需插胸管執行肋膜積液抽吸引流,紀錄引流量(10 天放液總量約 1500 毫升)與膿液顏色變化(呈現土黃色~黃色),並觀察病情是否有逐漸改善;(4)病患入院後因血糖曾高達 309mg/dL,故先以短效性人型胰島素控制血糖,待血糖穩定下來後再轉換成口服降血糖藥物(表四)。患者接受治療 7 天後,呼吸急促和咳嗽的症狀獲得改善,但是血糖的控制仍不穩定。為了降低患者的傳染力,故將病患隔離治療兩週。病患出院時,醫師將其轉介至慢性防治中心繼續接受追蹤治療。

討論

結核性肋膜炎的臨床表現約有三分之二的病人是以急性病徵來表現,尤其是年紀輕的病人,其中以乾咳及胸痛最為常見,發燒及寒顫也不少。另外有三分之一的病人是以慢性病徵來表現,大部分是年長的病人,常見徵狀包括低熱、乾咳、胸痛或體重減輕等,甚至有容易疲倦的感覺,上述症狀常被認為是老衰的生理現象,或歸咎於病人原有的慢性病(如:心衰竭、腎臟病、慢性阻塞性肺疾或癌症)所引起,因而增加本病診斷的困難度。在台灣一旦發現肋膜積水,不論病人年紀大小,都應考慮到結核性肋膜炎的可能。由於這些症狀與典型的急性細菌性肺炎並無兩樣,當臨床上起初無法排除為肺炎時,仍應先使用經驗性抗生素治療,因為肺炎會危及患者性命。

結核性肋膜炎主要致病途徑多經由肋膜下的乾酪性病灶(caseous focus)攜帶大量結核性蛋白質物質破入肋膜腔內而造成。結核性蛋白所引發的遲發型過敏反應在致病機轉中扮演重要的角色。過敏反應一方面增加了胸膜微血管對血清蛋白的通透性,另一方面,壁層胸膜上的淋巴細孔在強烈的發炎過程中被阻塞,導

表一：一般檢查

檢驗組別	檢驗項目縮寫	檢驗值	單位	註記	參考值
生化組	CR(B)	0.8	mg/dL		0.4-1.4
	Na(B)	142	meq/L		134-148
	K (B)	4.2	meq/L		3.0-4.8
	GLU	181	mg/dL	偏高	70-105
	GLU(PL)	8	mg/dL		
	TP(PL)	5.7	g/dL		
	LD(PL)	2630	U/L		
血液組	WBC	10.8	1000/CMM	偏高	M 3.9-10.6 F 3.5-11
	RBC	4.67	MILLION/ CMM		M 4.5-5.9 F 4.0-5.2
	HGB	13.5	g/dL		M 13.5-17.5 F 12-16
	HCT	39.3	%	偏低	M 41-53 F 36-46
	MCV	84.2	FL		80-100
	MCH	28.9	pg/cell		26-34
	MCHC	34.4	g/dL		31-37
	RDW-SD	37.9	%	偏低	38-45
	PLATELET	30.7	10000/CMM		15-40
	RDW-CV	12.4	%		11.0-14.0
	SEGMENT	77.1	%	偏高	42-74
	LYMPHO- CYTE	15.7	%	偏低	20-56
	MONOCYTE	5.4	%		0-12
	EOSINOPHIL	1.8	%		0-5
BASOPHIL	0.0	%		0-1	
分生組	HIV 1+2 AB	Negative 0.24	S/CO		Negative <1.00

表二：微生物試驗

檢驗項目	Mycobacterial Smear and Culture		
	送檢日期	2002/03/25	2002/03/23
報告日期	2002/05/10	2002/05/21	2002/05/25
檢體別	痰液	肋膜積液	
抹片檢查	Acid fast bacilli (++)	Acid fast bacilli not found	
細菌名稱	M. tuberculosis	No growth for Mycobacterium	
藥敏試驗	Ethambutol	S	
	Isoniazide(0.2)	R	
	Isoniazide (1.0)	R	
	Kanamycin	S	
	Rifampin	R	
	Streptomycin(10.0)	S	
Streptomycin(2.0)	S		

表三：病患用藥記錄

藥物	劑量	給藥 頻率	給藥 途徑	3/24	3/25	3/26	3/27	3/28	3/29	3/30	3/31	4/1	4/2	4/3	4/4	4/5	4/6	4/7	4/8	4/9 出院
Cefuroxime	750 mg	q8h	IV					DC [¶]												
Gentamicin	60 mg	q8h	IVF		DC															
Clindamycin	600 mg	q8h	IV					DC [¶]												
Antidiabetics*																				
Ambroxol	30 mg	tid	PO																	
Peichia tab	500 mg	tid	PO																	
Acetaminophen	500 mg	qid	PO						1# tid				DC							
Ethambutol	1200 mg	qd	PO																	
Rifabutin	450 mg	qd	PO																	
Streptomycin	1 gm	qd	IM																	

¶ 依據疾病進展與檢查結果醫師診斷為結核性肋膜積水，故停止經驗性抗生素療程。

* 降血糖藥物之使用請參閱表四。

表四：降血糖藥物之使用

日期	3/24	3/25	3/26	3/27	3/28	3/29	3/30	3/31	4/1	4/2	4/3	4/4	4/5	4/6	4/7	4/8	4/9 出院
胰島素 早餐前 午餐前 晚餐前 睡前	RI 8U	RI 8U RI 8U RI 12U	RI 8U RI 8U RI 12U	RI 8U RI 8U RI 12U	RI 12U RI 12U												
口服降 血糖藥					Glipizide 5mg/tab 1#bid	Glipizide 5mg/tab 2#bid											
早餐前血糖		99	185	200	197	229	191	203	213	219							
早餐後血糖		124	316	176	267	374	216	265	236	358							
下午三點血糖		283	218	232													
晚上九點血糖	309	220	289	194													

致肋膜腔內蛋白質含量增加，並吸引大量液體儲積在肋膜腔內。通常本病引起的肋膜積水量多屬於少量至中等量（少於 1000 毫升），但也有少數病患可以看到整個半胸被填滿的情形。不論肋膜積水量的多寡，如未經治療而導致將來復發的危險性是一樣的。³以肋膜積水出現部位來看，大部分結核性肋膜炎多屬於單側性，左右兩邊出現的機率差不多，只有極少數病患可見到兩側性肋膜積水，若同時有肺實質結核病灶存在，可以確定疾病正處於活動期，且肋膜炎一定發生在有肺實質病灶的那一側。

診斷的確定是建立在病人的痰液、肋膜液或肋膜切片組織中發現結核桿菌。醫師依據患者病史、胸腔超音波檢查、胸部 X 光檢查以及在病患痰液中發現結核桿菌，再根據藥物敏感性試驗結果，進一步證實有抗藥性（INH 和 RMP）結核菌株存在，此外，根據肋

膜液分析可見到高蛋白含量（>5gm/dL）。然而，患者肋膜積液兩次的抹片鏡檢和細菌培養皆未發現結核桿菌，這可能是因為實際存在肋膜積液中的結核桿菌不多，通常只有約 25% 的病人可直接由肋膜積液中培養出結核桿菌。雖然抹片檢查具有檢驗快速、方法簡易及設備簡單之優點，但是以抹片檢查偵測結核菌之敏感度與特异性只有 50% 至 60%，約每毫升的痰液中至少需要有一萬隻的結核菌才可以在顯微鏡下被發現。至於結核菌培養方法其特异性雖高，但是需要 6-8 週才能確定診斷，這對臨床治療時效上有點緩不濟急。近年來，利用分子生物學方法針對結核菌的特性發展出具有敏感、快速、特異等優點的技術，對結核病的診斷有很大的助益，例如聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction; PCR)、核酸切割片段多樣性鑑識法(restriction fragment length polymorphisms; RFLP)及快速

藥物敏感試驗等，提供臨床醫師快速偵測出結核菌的感染，及早給予病患適當有效之藥物治療。此外，根據研究報告指出，HIV 陽性病人有較高的機會出現肋膜積水，因此診斷上也要為病患檢驗 HIV 抗體，幸運的是此患者檢驗結果呈陰性反應。⁴

一般結核性肋膜積水在抗結核藥物治療下，2週內病人會退燒，6週內積水會消失，若附加類固醇之治療可加速其改善，但對於以後殘存之肋膜增厚，則似乎無大影響。對於因大量積水而導致呼吸症狀者，可以胸管引流，但應避免長期放置，以避免瘻管形成。至於MDR-TB患者需治療多久，目前尚無定論，接受治療18-24個月或治療至痰液陰轉後再服藥一年是一般較能被接受的標準。然而，結核病治療失敗後或發生抗藥性結核病後，再次治療時所使用的第二線抗結核藥物藥效差、易發生續發抗藥性、副作用更大、價格十分昂貴、而且治療期間更久，治療成功的機會卻不甚樂觀。其治療成功與否，仍繫於處方藥物組合是否適當、治療期間是否足夠、病人是否按規定服藥及病患的免疫力是否正常。⁵面對MDR-TB治療的窘況，近年來已有多種新的藥物上市，包括quinolone類藥物(如ofloxacin, ciprofloxin)及rifampicin的衍生物(如rifabutin, rifapentine)等，已有不錯臨床治療成果。⁶就本病例而言，病患主訴他有時在地區醫院拿抗結核藥物治療，查房時檢視患者自備的抗結核藥物有RMP和EMB，但是患者早就對RMP產生抗藥性，竟然還一直接受無效的藥物治療，難怪病情無法獲得控制。患者在接受三種(Rifabutin、EMB、SM)有效抗結核藥物

隔離治療兩週後，病情獲得控制，故醫師准許其出院並將其轉介至結核病防治專責機構繼續接受追蹤治療，以免抗藥性結核菌在社區內持續散播。

結語

結核性肋膜炎在臨床表現上需與急性細菌性肺炎、及其他慢性疾病所引起的肋膜積水作鑑別診斷。它雖然是容易治癒的自限性疾病，但是復發率很高，因此應給予病患三種以上有效抗結核藥物，且病患應按規定接受完整的藥物治療療程，以避免日後再發之困擾。

參考文獻：

1. Bloom BR. Tuberculosis--the global view. NEJM. 2002; 346(19): 1434-5.
2. Jimenez D. Diaz G. Perez-Rodriguez E. Diagnosis of pleural tuberculosis. Chest. 2002; 121(3): 1005.
3. Valdes L. Alvarez D. San Jose E. Penela P. Valle JM. Garcia-Pazos JM. Suarez J. Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med. 1998; 158(18): 2017-21.
4. Ferrer J. Roldan J. Clinical management of the patient with pleural effusion. Eur J Radio. 2000; 34(2): 76-86.
5. Peloquin CA. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. Ann N.Y. Acad Sci. 2001; 953: 157-64.
6. Agrawal S. Thomas NS. Dhanikula AB. Kaul CL. Panchagnula R. Antituberculosis drugs and new drug development. Curr Opin Pulm Med. 2001; 7(3): 142-7.

長庚藥學學報投稿須知

發行人：廖繼洲·鄧新棠

主編：李炳鈺

編輯委員：蔡春玉、謝右文、鄭奕帝、陳仲妮、雷青榮、郭晉廷、項怡平、胡秀蓉

發行所：林口、高雄、台北、基隆、嘉義·長庚紀念醫院藥劑部

投稿須知：

1. 字數 2,000~6,000 字為佳。
2. 標點符號請用全型。
3. 文內夾雜英文時，第一個字母若非必要，一律小寫。
4. 圖表需清晰，並請置於文後。
5. 參考資料請詳列。

6. 如為原著文章請附上中文內容摘要。
7. 請務必附上關鍵辭以利查詢。
8. 採用 A4 紙張電腦打字並附磁片。
9. 來稿可寄至高雄長庚藥劑科 李炳鈺主任收即可或 E-mail: wen7890@adm.cgmh.org.tw 即可，信封或主旨請註明「稿件」字樣。
10. 投稿時請註明作者真實姓名、聯絡電話及服務單位。
11. 如為譯稿，請註明原文出處，並附上原文副本。
12. 為使稿件合乎編輯標準，本學報編輯人員有權修改。來稿一經刊載，版權即為本院所有，除商得本藥劑部之同意外，不得轉載於其他書刊雜誌。另刊載與否，再予以通知。