



Fluoroquinolones 抗藥性結核病

■ 簡榮彥 台大醫院胸腔內科主治醫師

自從1984年，Gay等人發現fluoroquinolones類藥物能十分有效的抑制結核菌活性後，fluoroquinolones類藥物，就在抗結核病治療，尤其是抗藥性結核病治療中，扮演舉足輕重的角色。而fluoroquinolones抗藥性結核菌的出現，對結核病的治療及控制，產生不可忽視的影響。

Fluoroquinolones的主要作用機轉是透過抑制DNA解旋酶(gyrase)，抑制細菌DNA的複製。結核菌的DNA解旋酶由2個A及2個B次單位(subunit)組成四單位體(tetramer)，而A及B次單元則分別轉譯自gyrA及gyrB基因。目前發現，大部分的fluoroquinolones抗藥機轉，和gyrA及gyrB基因上的突變有強烈的相關。一般來說，gyrA基因的突變可能會導致高濃度fluoroquinolones抗藥，而gyrB基因的突變和低濃度fluoroquinolones抗藥較為相關。除此之外，最近發現，藉由藥物輸出



幫浦(efflux pumps)將fluoroquinolones類藥物排除，也是結核菌發生抗藥的可能機轉之一。



Fluoroquinolones抗藥對結核病治療的影響

世界衛生組織於2014全球結核病調查報告(2014 Global Tuberculosis Report)中指出，全世界多重抗藥性結核病(multidrug resistant tuberculosis)的致病菌株中，有17%同時也是fluoroquinolones抗藥性結核病。許多研究發現，罹患fluoroquinolones抗藥的多重抗藥性結核病患者，容易發生培養陰轉延遲及治療失敗，ofloxacin抗藥不但和培養陰轉延遲高度相關，統合分析也發現fluoroquinolones抗藥多重抗藥性結核病患較易發生死亡、失落、轉出及治療失敗等不良治療預後。進一步運用個案資料的統合分析也發現，罹患fluoroquinolones抗藥的多重抗藥性結



核病患者，會有較差的預後。更令人擔心的是，高達17%的fluoroquinolones抗藥多重抗藥性結核病患者，於治療過程中，會進展成更難治療、預後更差的廣泛抗藥性結核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)。

為了縮短結核病治療的時間，許多研究試圖在第一線抗結核治療療程中，加入fluoroquinolones，嘗試將治療結核病的時間縮短至4個月。然而，在最近3個phase 3 臨床試驗中發現，這3個包含fluoroquinolones的4個月抗結核療程(2個療程使用moxifloxacin，1個療程使用gatifloxacin)，治療成效皆劣於傳統的6個月標準療程。這些研究顯示，即使加入fluoroquinolones做為第一線抗結核治療藥物之一，採用4個月的抗結核療程，成效仍不夠理想。

然而，近年的研究發現，在治療多重抗藥性結核病時，使用以gatifloxacin

為基礎的9個月治療處方，可以得到非常理想的治療效果。但在fluoroquinolones抗藥盛行率高的地區，採用這樣的治療療程，成效如何，仍需進一步研究。需要特別加以注意的是，過去的研究發現，fluoroquinolones和其他第一線或第二線抗結核藥物，會有相當高的交叉抗藥性。

Fluoroquinolones抗藥的危險因子

過去許多針對導致社區或是機構內感染的致病微生物研究中都發現，患者過去fluoroquinolones的暴露，是發生fluoroquinolones抗藥性結核病的危險因子。Zhao等人於中國大陸的研究發現，曾經罹患呼吸道感染的結核病患者，得到fluoroquinolones抗藥性結核病的比例較高，這個現象可能導因於大量的使用fluoroquinolones治療呼吸道感染，尤其是經驗性使用fluoroquinolones治療社區性肺炎。最近的統合性分析也發現，過去曾經使用過fluoroquinolones的患者，發生fluoroquinolones抗藥結核病的機率提高三倍。長時間(大於10天)或多次重複的fluoroquinolones暴露，都是發生fluoroquinolones抗藥結核病的顯著危險因子。因此，有些學者呼籲，不應將fluoroquinolones列為社區性肺炎經驗性療法的第一線選擇之一，然而，因為呼吸道致病菌普遍存在對其他藥物，如巨環類抗生素的



高抗藥性，大部分國家的社區性肺炎治療指引仍將fluoroquinolones列為經驗性治療社區性肺炎的第一線選擇藥物之一。

不當的fluoroquinolones管理、不當的fluoroquinolones暴露、不當的使用fluoroquinolones治療結核病及社區性肺炎時、不良的藥物品質、社區不當使用抗生素、使用效果不良的fluoroquinolones治療結核病，皆可能導致發生fluoroquinolones抗藥性。因為太過於狹窄的突變預防範圍(mutant prevention windows)，世界衛生組織並不建議使用ciprofloxacin治療結核病，然而，在許多結核病盛行的國家，卻有高達30%的患者仍然使用ciprofloxacin治療結核病。過去研究也發現，不當藥物取得，如經由藥局取得藥物(over-the-counter)的難易程度和fluoroquinolones抗藥結核病的發生有著顯著的相關。缺乏可靠的藥物敏感性試驗及缺乏經常性的抗藥調查也可能會導致過度及不當使用fluoroquinolones。

另外，不當在家禽家畜、水耕培養液使用fluoroquinolones，暴露於受農場排出物污染的水源、接觸接受fluoroquinolones治療的罹病家禽家畜等，都可能造成fluoroquinolones抗藥結核病的發生。多種農用quinolones，如經常使用的oxolinic acid及flumequine，都可能和人類使用的fluoroquinolones發生交互抗藥的現象。

預防Fluoroquinolones抗藥的發生

最近一個全球fluoroquinolones抗藥結核病的回顧研究發現，多重抗藥結核病中，fluoroquinolones抗藥的勝算比顯著高於非多重抗藥結核病。許多研究指出，不適當的使用包含fluoroquinolones在內的二線藥治療策略治療多重抗藥結核病是導致fluoroquinolones抗藥增加的主因之一。因此，使用包含fluoroquinolones在內的二線藥治療多重抗藥結核病時，必需加以嚴密監督。近年來，在台灣的治療經驗也發現，運用多重抗藥結核病治療團隊，藉由嚴謹執行的進階直接觀察治療法(directly observed therapy DOT-Plus program)，已成功地同時降低南台灣地區原發性及次發性多重抗藥結核病的fluoroquinolones抗藥比例。

廣泛而不當的使用fluoroquinolones治療結核病或非結核病的感染，可能是導致fluoroquinolones抗藥性結核病增加的原因，抗藥性的出現，降低了抗藥性結核病的治療成效，使得結核病的治療更加棘手，對於fluoroquinolones的使用，應該更加謹慎。

