



## Moxifloxacin 於治療藥物敏感性結核病的角色

◎簡榮彥／台大醫院胸腔內科醫師

即使包含四種藥物的標準抗結核處方效果十分優異，然而，藥物副作用、藥物抗藥及長達六個月以上的治療，使得結核病的治療仍然面對許多挑戰。

包含 moxifloxacin 在內的新一代氟喹諾酮類 (new fluoroquinolones) 抗微生物製劑，具有非常優異的結核菌殺菌能力，除了被世界衛生組織推薦使用於治療多重抗藥性結核病外，在面對發生藥物副作用或治療單一藥物抗藥性結核病時，新一代氟喹諾酮類抗微生物製劑亦可扮演重要的角色。

在新一代氟喹諾酮類抗微生物製劑中，近年來針對治療結核病的研究以 moxifloxacin 居多，在此以 moxifloxacin 為例，回顧其最新進展。Moxifloxacin 藉由抑制細菌去氧核糖核酸解旋酶 (DNA gyrase) 功能，破壞細菌去氧核糖核酸的複製，進而達到快速消滅結核菌的效果。

其早期殺菌 (early bactericidal activity, EBA) 能力相當優異，雖稍劣於 isoniazid，但優於包括 rifampicin、ethambutol 及 pyrazinamide 在內的其他第一線抗結核藥物。

再者，清除處於休眠狀態的結核菌 (dormant bacilli)，是徹底治癒結核病，避免復發的重要步驟；過去的體外研究也發現，moxifloxacin 具有能消滅處於休眠狀態 (蛋白質停止合成) 結核菌的獨特能力。

既然 moxifloxacin 具有如此優異的消滅結核菌能力，不但可用於治療多重抗藥性結核病外，若將 moxifloxacin 加入藥物敏感性結核病的治療處方中，不但可能加速降低菌量的速度，亦可能會有助於徹底清除休眠狀態結核菌，縮短治療時間，並預防復發。



近年來，在包括 REMox 及 RIFAQUIN 在內的幾個臨床試驗中發現，包含 moxifloxacin 的處方確實能顯著縮短痰陰轉所需要的時間；然而，若將治療處方進一步縮短為 4 個月，即使是包含 moxifloxacin 的處方，在塗片陽性的患者，4 個月的治療處方，其治療成功率及復發率仍劣於 6 個月的標準治療處方。

換句話說，在塗片陽性的結核病患者，moxifloxacin 雖能有效地縮短痰陰轉的時間，但即使是加入 moxifloxacin，4 個月的治療處方，尚無法得到令人滿意的結果，也就是說，包含 moxifloxacin 的治療處方，尚無助於縮短完成結核病治療所需的時間。

換句話說，在塗片陽性的結核病患者，moxifloxacin 雖能有效地縮短痰陰轉的時間，但即使是加入 moxifloxacin，4 個月的治療處方，尚無法得到令人滿意的結果，也就是說，包含 moxifloxacin 的治療處方，尚無助於縮短完成結核病治療所需的時間。

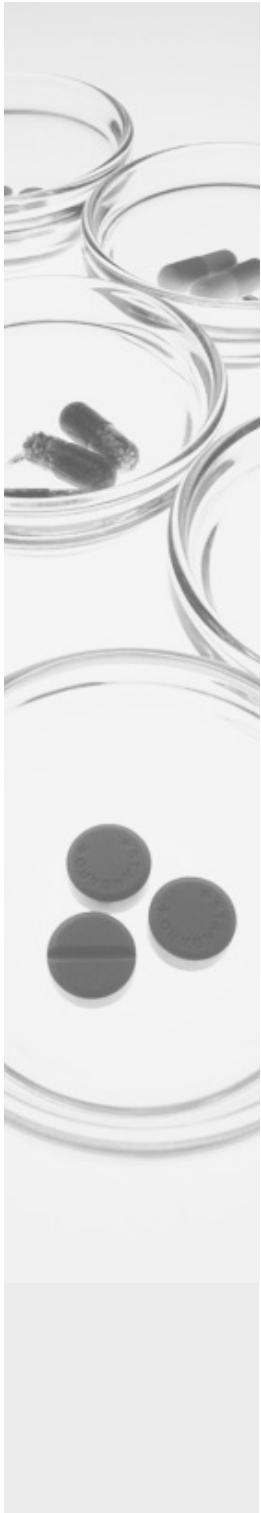
### Moxifloxacin 的藥物動力學

Moxifloxacin 為一種濃度依賴的抗微生物製劑，治療效果和達到的藥物濃度息息相關，因此 moxifloxacin 的藥物濃度不足，可能是導致 moxifloxacin 治療處方無法得到預期效果（縮短治療時間）的原因之一。近來研究發現，目前 moxifloxacin 的標準每日建議服用劑量（400mg），可能導致血漿及組織濃度不足，因而增加治療失敗，復發及發生抗藥的機會。

雖然 moxifloxacin 在肺部組織分佈極佳，不管在肺組織、肺泡上皮分泌液或肉芽腫病灶 (granulomatous lesions) 周邊，都有相當良好的分佈，甚至病灶中的濃度可以達到血清濃度的 3 倍以上。

然而，最近一個藉由基質輔助游離質譜儀的研究發現，moxifloxacin 在容易潛藏休眠狀態結核菌的乾酪組織中濃度分佈不佳，相反的，rifampin 及 pyrazinamide 在乾酪組織中的濃度分佈優於 moxifloxacin，若僅使用標準劑量的 moxifloxacin，於乾酪組織中的濃度可能不足以清除休眠狀態結核菌，導致無助於縮短治療所需的時間。





## Rifamycins 對 moxifloxacin 濃度的影響

Rifamycins 類藥物包括 rifampicin 及 rifapentine，皆會誘發多種藥物代謝及藥物傳送蛋白的活性。雖然 moxifloxacin 並非經由 cytochrome P450 (CYP450) 代謝，但研究仍然發現，同時使用 rifamycins 會使 moxifloxacin 的藥物濃度曲線下面積 (area under the concentration-time curve, AUC) 及尖峰藥物濃度 (Cmax) 降低達 8% to 31%。

研究也發現，rifapentine 較不易誘發藥物代謝及藥物傳送蛋白的活性，同時僅需較少的服用次數，對於 moxifloxacin 藥物濃度的影響較 rifampicin 輕微 (8% to 17%)，但高劑量的 rifapentine，亦可能反而會誘發較高的藥物代謝及藥物傳送蛋白活性，反而降低 moxifloxacin 的藥物濃度。因此，在治療藥物敏感結核病的臨床試驗中，若使用同時包含 rifamycin 和 moxifloxacin 的處方，可能會增加 moxifloxacin 濃度不足的機會，導致治療結果不如預期。

因此，為保證達到足夠藥物濃度，須考慮將 moxifloxacin 劑量提高到每日 600 mg 至 800 mg，才能使血漿及組織濃度達到所需的治療濃度。但目前對高劑量 moxifloxacin 的治療安全性資料仍然相當有限，在過去採用高劑量 moxifloxacin(800 mg) 治療結膜性腦膜炎患者的研究中，並未發現高劑量會顯著增加其副作用。

因為不錯的耐受性，提高 moxifloxacin 的劑量，可能是強化 moxifloxacin 滅菌效果的可行方法。但 moxifloxacin 仍然會有相當比例的副作用，如腸胃不適 (噁心、腹瀉)、頭痛、頭暈、關節酸痛，嚴重副作用如癲癇、過敏性休克、史蒂文生症候群、肝炎和類固醇並用時，會增加肌腱斷裂的風險。

需特別注意的是，moxifloxacin 會抑制鉀離子通道幫浦，導致心電圖 QT 延長，增加發生心律不整的機會。因此，需合併使用其他抗 QT 延長的藥物，如抗心律不整藥物、精神病藥物、憂鬱症藥物或第二線抗結核藥物，如 bedaquiline, delamanid, 及 clofazimine 時，需要特別關注其可能會發生的副作用。