

## 簡介非常規使用之 結核病相關治療藥物

■ 周如文、吳玫華

疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心分枝桿菌實驗室

多重抗藥性(multidrug-resistant, MDR)結核病係指結核病人，感染到至少同時對最有效的第一線抗結核藥物異菸鹼肼(isoniazid)及立汎黴素(rifampin)產生抗藥性之結核菌株(*Mycobacterium tuberculosis*)。由於全球多重抗藥性結核病的案例逐年增加，已威脅到結核病的控制。依據2014年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)年報指出，2013年全球共通報610萬名新結核病個案，其中570萬為新診斷個案及40萬仍在治療中的個案；WHO粗估年約有48萬名多重抗藥性結核病個案，其中3.5%為新個案及20.5%為再治療個案；由於多重抗藥性結核病的治療困難度高與效果不佳，全球平均治療成功率僅達48%。再者，多重抗藥性結核病個案中約有9%是廣泛抗藥性(extensively drug-resistance, XDR)結核病。廣泛抗藥性結核病是多重抗藥性結核病個案所感染的菌株，亦同時對二線藥中任一種氟喹諾酮(fluoroquinolone)及至少一種注射型二線藥物(capreomycin、kanamycin及amikacin)產生抗藥性。因為，廣泛抗藥性菌株對第一線與第二線藥物都產生抗藥性，照護醫師可選擇的治療藥物受到嚴重的限制，所以廣泛抗藥性結核病更難以獲得適當的有效治療。

抗藥性結核病再加上可能的傳播問題，使得疾病防治的挑戰性更高。不但是許多曾被使用來治療多重抗藥性結核病的二線藥物，其藥效有限、副作用較大且常供應短缺，而限制了使用範圍。抗藥性結核病治療所需巨額的資本，造成多重抗藥性結核病照護與管理策略制定及推展上的限制，導致世界上絕大多數的多重抗藥性結核病無法得到充分且適當的治療。已知新藥的研發是個繁瑣、嚴謹且緩慢的過程，從實證研究到上市往往需要非常多年的時間，但抗藥性結核病的治療與管理，對於新藥的需求卻是非常殷切。許多商業上已上市藥物，已被證實對結核菌具有殺菌或抑菌的效果。僅是由於實驗室及臨床運用證據



尚不足、藥物會造成明顯的副作用或價格高昂等因素，而未被納入常規治療使用。通常一個藥物要被使用在多重抗藥性結核病臨床治療上，須具有完整的殺菌或抑菌能力試驗、嚴謹且廣泛的體外試驗及動物安全性試驗，最後還要經過人體試驗，以證實可行性。

本文嘗試介紹幾種曾被報導過對結核病可能有療效的藥物，包括：阿莫西林-克拉維酸鉀(amoxicillin-clavulanate)、氯法齊明(clofazamine)、美化喹寧(mefloquine)、美羅培南/克拉維酸(meropenem/clavulanate)、莫西沙星(moxifloxacin)、硝唑尼特(nitazoxanide)、羥基得泰松(oxyphenbutazone)、硫利達嗪(thioridazine)及甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole)，這些藥物已經被證實其安全性和低毒性，亦被美國食品藥物管理局(Food And Drug Administration, FDA)核可上市，並廣泛的使用在非結核病的其他臨床適應症治療，而且價格便宜。但是這些藥物缺乏對多重抗藥性結核菌的殺菌或抑菌效果的相關及完整研究，且並未確實地指出可能用於多重抗藥性結核病的治療。如果將來實驗證實這些藥物對於多重抗藥性結核菌的殺菌或抑菌效果，將有可能被考慮納入治療多重抗藥性結核病的藥物組合中。

### 一、阿莫西林-克拉維酸鉀(amoxicillin-clavulanate)

阿莫西林是一種 $\beta$ -lactam類抗生素。由於分枝桿菌細胞壁的脂質和 $\beta$ -lactamase的存在，使得最初amoxicillin並不被認為能有效治療結核病。從1960年代的小老鼠的研究結果顯示， $\beta$ -lactamase的抑制作用反而促進benzylpenicillins對結核菌的活性。後續的in vitro研究發現，若使用強效的 $\beta$ -lactamase抑制劑(如clavulanate)，則 $\beta$ -lactam類抗生素即可有顯著的療效。最近的研究證明，clavulanate可不可逆的抑制結核菌的 $\beta$ -lactamase作用。因此，引發使用阿莫西林-克拉維酸鉀藥物於結核病治療上新的興趣。

### 二、氯法齊明(clofazimine)

氯法齊明(原稱為B663)係脂溶性riminophenazines類藥物，於1954年合成的抗結核藥物。但是因為在動物試驗上發現無藥效而被擱置，直到被證實對漢生病有療效才再受重視。漢生病的複方療法包含：氯法齊明、dapsone及立汎黴素。Riminophenazines的特性包括：可在單核吞噬細胞(mononuclear phagocyte)的細胞內積累、抗藥性發生率較低、新陳代謝消除緩慢和具抗消炎活性。然而riminophenazine抗結核活性的真正機轉，一直未被明確的證明。其可能的作用機轉包括：生成細胞內的過氧化氫；或是與DNA的鳥嘌呤(guanine)鹼基結合，抑制細菌的複製。重要的是氯法齊明似乎很少會產生抗藥性，也不會與riminophenazines類或其他抗結核藥物產生交互抗藥(cross-resistance)。此

外，已證明氯法齊明可抑制異菸鹼醯肼產生的抗藥性及體外實驗證明其與異菸鹼醯肼有協同作用活性(synergistic activity)。有趣的是氯法齊明和其他riminophenazines類藥物具有在巨噬細胞內運輸藥物獨特的能力。初步已知氯法齊明可用於治療多重抗藥性結核病。

### 三、甲氟喹(mefloquine)

甲氟喹是在1970年代開發的一種奎寧(quinine)衍生物，係4-喹啉甲醇(4-quinoline methanol)，原是適用於瘧疾的治療。但對非結核分枝桿菌，尤其是鳥型分枝桿菌複合體(Mycobacterium avium complex)具有活性；有限的研究亦證明，它對結核菌亦有殺菌效果。但是，甲氟喹並未曾經過大規模的研究或廣泛用於結核病的治療。然而，因為它具有抗結核病療效，致使研究人員試圖發展的甲氟喹衍生物，以更有效對抗結核菌。目前甲氟喹的作用機制仍不明，被認為是部分作用於腺苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)合成酶。

### 四、美羅培南/克拉維酸(meropenem/clavulanate)

美羅培南是屬於特定 $\beta$ -lactam類抗生素carbapenems類的一種抗生素。Carbapenems作用於不活化transpeptidases，使得肽聚糖(peptidoglycan)的交聯(cross-linking)無法形成。克拉維酸是一種 $\beta$ -lactamases抑制劑，可以抑制BlaC。

在2009年科學期刊上發表，除了美羅培南/克拉維酸的組合，在體外試驗證明對抗藥性結核菌的殺菌效果；imipenem再加上美羅培南/克拉維酸的治療複方，亦可以有效的降低持續性(persistent)結核菌的活性。

### 五、莫西沙星(moxifloxacin)

莫西沙星係在1962年第一代quinolones藥物耐啞酸(nalidixic acid)發現後，經修飾結構位置增加氟原子或其他基團，所研發出具有廣效性殺菌(含：革蘭式陰及陽性菌、抗酸性菌等)效果之氟喹諾酮(fluoroquinolones)類藥物之一。其藥理作用主要是能夠抑制細菌遺傳基因DNA複製及轉錄時，所必須的旋轉酶(DNA gyrase)活性。莫西沙星有越來越多的證據證明其安全性和適用範圍。目前雖已被運用於治療抗藥性結核病，卻尚很少實驗室的研究莫西沙星的最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)。





## 六、硝唑尼特(nitazoxanide)

硝唑尼特是在1980年代開發的一種抗原蟲(anti-protozoa)的水楊酰胺(nitrothiazolyl-salicylamide)衍生物，發現可以有效對抗蠕蟲(helminthic)和原蟲性腹瀉病。硝唑尼特是前驅藥物(pro-drug)，可快速代謝成具活性的產物tizoxanide。Tizoxanide會干擾厭氧能量代謝系統運作的關鍵酵素pyruvate ferredoxin oxidoreductase(PFOR)。在2009年，研究證明硝



唑尼特對抗結核菌的效果，並且在高接種量及低藥物濃度下，不會產生抗藥性。硝唑尼特似乎對複製(replicating)和非複製的結核菌皆有抑菌效果。然而，尚未有結核病臨床試驗使用結果的相關報導。

## 七、羥基得泰松(oxyphenbutazone)

羥基得泰松被普遍認為是一種非類固醇止痛消炎藥(non-steroidal anti-inflammatory)藥物，是由保泰松(phenylbutazone)代謝產生的吡唑啉(pyrazolone)。最早是在1960年代初，用於治療風濕。1963年，首次發表羥基得泰松用於結核病的治療，可使臨床症狀改善，但是沒有統計學上的意義。最近已經證明羥基得泰松對結核菌有殺菌效果，但是仍然缺乏臨床試驗的驗證。

## 八、硫利達嗪(thioridazine)

硫代二苯胺(phenothiazines)是1950年代首次合成的精神病用藥。硫代二苯胺在臨床開始使用不久後，其抗菌的效能即被發現。但是，因為當時係為各類抗生素發展的新時代，而未受到重視。然而，由於微生物抗藥性的問題日異嚴重，硫代二苯胺類藥物才重新受到關注。根據研究報導指出，硫代二苯胺作用於多項分枝桿菌細胞運轉過程中，包括抑制外排泵(efflux pump)活性、參與細菌呼吸的NADH2-甲基萘醌氧化還原酶(menaquinone oxidoreductase)和脫氫酶(dehydrogenase)、阻止鈣與蛋白結合質的調鈣蛋白(calmodulin)產生拮抗，及作用於分枝桿菌細胞壁。因此，硫代二苯胺類可以使用於多標的藥物複方中，也因此有可能較不易產生抗藥性。硫代二苯胺也可用為結核病治療的有效佐劑，因為在體外(in vitro)實驗中發現對立氫黴素、鏈黴素(streptomycin)及amikacin有協同作用效果，此可能是因為提高藥物在細胞內的累積量所致。此外，硫代二苯胺有可

能改善因為治療藥物【如：環絲氨酸(cycloserine)】所導致的精神病(psychosis)。

## 九、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)

TMP-SMX結合從兩類抗生素：二氫葉酸還原酶(dihydrofolate reductase)抑制劑(trimethoprim)和磺酰胺(sulfonamide)(sulfamethoxazole)，兩者會抑制細菌DNA的合成所需之四氫葉酸(tetrahydrofolate)的合成。在1960年代首次引入TMP-SMX為固定劑量的組合(combination fixed dose)，被廣泛用於治療上、下呼吸道感染和泌尿系統感染，並且可能是最廣泛地用於治療和預防由肺囊蟲(*Pneumocystis jiroveci*)所導致的肺炎藥物。研究已經反覆證明，TMP-SMX可顯著降低愛滋病毒和結核病共同感染患者的死亡率，這可能是因為它對結核病具有相當療效。其實早在1940年代，就已記載sulfanomides及sulfones治療結核病上的療效，然而報告數據仍有些不一致。因此，是否使用這些藥物用於治療結核病，則因為後續更有效且安全的藥物(如：isoniazid及rifampin)的開發後，大致上就被放棄進一步驗證其臨床適用性。後續在1970年代初期，有限的研究報導指出，結核菌對TMP和SMX的抗藥性，但並未經過驗證。後續的報導認為結核病的盛行，可能與對此類藥物產生的抗藥性有關；然而自1980年代，即有數據記載SMX對各種分枝桿菌，包含慢速和快速生長菌是具有抑菌或殺菌能力。最近的研究指出，實驗室的結核菌對於TMP-SMX具有易感性(susceptible)。總而言之，這些研究

提供了重要的證據。最近亦有研究表示：TMP-SMX

對多重抗藥性結核病患者可能有療效，但是效

能仍未明。由於TMP-SMX有良好的長期使

用安全性，而且已無專利(off-patent)及

價格便宜；如果發現對多重抗藥性是結

核病有效的，它可以成為有用的複合藥物

處方之一。以上所列藥物皆對結核菌具有

活性的理論基礎，但實驗室細菌學及臨床

運用的證據尚十分有限，建議在現行使用的

抗結核藥物外，進一步探討這些藥物對

多重抗藥性及廣泛抗藥性結核菌的抗菌效

果，以增加診療醫師選擇用藥時參考，改善

治療成效。

