



## 廣泛抗藥結核菌(XDR-TB) 的診斷及治療新趨勢

### 第44屆國際抗癆聯盟年會摘要

■ 黃祥芬 台北榮民總醫院內科部感染科醫師

台灣是中度結核病發生率的國家，平均每年會有10000人以上通報發生新的結核病，在2012年有245人被診斷出來為多重抗藥性結核(MDR-TB)。以全世界而言，多重抗藥與廣泛抗藥性結核(XDR-TB)的人數亦逐年增加，其中以中國及非洲南部是全球多重抗藥性結核人數最多的地方，近年台灣也開始出現廣泛抗藥結核菌病例。由於多重抗藥性結核本身診斷不容易，通常會在治療一段時間後因為治療反應不佳才被診斷出來，除此之外，多重抗藥結核在治療上除了用藥不易以外，延長的治療時間更增加結核病的治療難易度。因此，快速診斷抗藥性結核菌以及新一代的抗結核菌抗生素開發向來是受到國際重視的課題。

全球抗藥性結核診斷聯盟(Global Consortium for Drug-resistant TB Diagnosis, GCDD) 是一項國際性的合作聯盟，由美國國家衛生研究院提供經費，加州大學San Diego分校總主持，在全球四個國家(南非、印度、菲律賓、摩爾多瓦)進行收案，目標是發展出高敏感度與精確度的廣泛抗藥結核菌的快速診斷方法，同時具有可以在全球不同社經地位使用的商品化組套。截至2013年為止，GCDD已針對三種不同的快速檢測方法研究，初步的結果有相當好的成效。

廣泛抗藥結核菌快速診斷工具有三種：分別為MODS、基因晶片、pyosequence三種方法，以下各就其三種方法簡介以及比較。

MODS：是microscopic observation drug susceptibility的縮寫，也就是直接在顯微鏡下觀察藥物的敏感度，檢測的原理是利用在24孔盤的培養皿中，以液態培養基加入不同濃度和種類的抗結核菌抗生素，以一定量的結核菌在適當的條件下靜置，在5-20天的期間於顯微鏡下觀察結核菌生長情形，在特定抗生素底下若結核菌仍可生長，即代表對其具有抗

# 防癆雜誌

藥性。這個檢測的優點是可以在P2等級的實驗室進行，而非P3等級的實驗室，因此增加了該檢測在不同層級實驗室臨床使用上的可行性。

分子生物學の利用是近年來發展最快速的應用之一，雖然偵測的方式略有不同，但是偵測的基因大同小異，包括偵測多重抗藥的抗藥基因如isoniazid(INH)的inhA和katG基因，rifampicin(RIF)的抗藥基因rpoB，以及新增的廣泛抗藥基因fluoroquinolone gyrA，和aminoglycoside的基因eis等。另外兩種方法基因晶片和焦磷酸測序都是利用抗藥基因檢測所發展出的快速檢測方式。

基因晶片：利用核酸序列放大的方式，針對幾個廣泛抗藥基因的位置進行核酸序列的放大，再根據可能產生的抗藥基因突變製作特定突變的偵測子，將這些偵測子打印在薄膜上後，再將核酸序列放大的產物在上面作用，若有該基因的特定突變，便會在薄膜上產生鍵結後的圖譜，用以偵測結核菌是否帶有抗藥性。過去這樣的技術已被廣泛用來偵測多重抗藥結核菌(偵測INH及RIF抗藥基因)，最近的新發展是多增加了偵測fluoroquinolone和aminoglycoside (capreomycin, amikacin, kanamycin)的抗藥基因突變位置，更進一步的早期偵測廣泛抗藥結核菌，偵測的對象包含臨床檢體的痰，以及培養的菌株。整體而言可以縮短偵測廣泛抗藥結核菌的時效在幾個小時內便可檢測出來。

焦磷酸測序(pyosequence)：同樣是利用分子生物學的方式做快速檢測。簡而言之是針對幾個特定結核菌的抗藥基因做核酸序列的放大及定序，再對照突變基因的資料庫比對該結核菌是否在檢測的基因有無突變，用以檢測廣泛抗藥結核菌株。檢測的基因同樣針對INH、RIF、fluoroquinolone、以及aminoglycoside等抗藥基因處做序列放大並定序。由於定序方式與以往的定序方式不同，可以在96孔盤內同時作用，因此可同時偵測多種抗藥基因，以及同時進行多個檢體的測試，具有快速偵測的效果，但是其缺點為定序的長度較低，且利用核酸複製的過程中進行序列的鑑定，準確度有可能會較低。

此三種方法各有其優缺點，MODS的方式診斷的敏感度與精確度最高，價格由於是以培養為基礎的診斷方式，因此最為便宜。其缺點為較為耗時，尤其是結核菌本身是一個生長很慢的細菌，因此要有藥敏結果需要至少5-10天才會有結果。

基因晶片是未來最有可能發展為快速診斷XDR-TB的工具，其敏感度與精確度平均在95%以上，但是缺點是價格較為昂貴，目前台灣的疾管署的快速藥敏基因檢測即是採用此家公司的產品。

焦磷酸測序的方法開發初期是被認為可以提高敏感度與精確度的快速檢測方法，但是由GCDD的初步結果而言，敏感度稍微差了一些，但是都還是在90%以上。(附表)

		INH	RIF	MOX	OFX	AMK	CAP2.5	KAN
MODS	SEN	97.8%	99.6%	98.6%	98.9%	98.4%	90.3%	67.6%
	SPE	98.7%	97.8%	97.7%	98.2%	99.7%	99.4%	99.8%
HAIN	SEN	94.9%	96.4%	96.7%	97.5%	95.8%	95.7%	56.1%
	SPE	99.6%	98.5%	99.4%	99.6%	100%	99.7%	100%
PSQ	SEN	95.8%	95.8%	94.7%	95.5%	91.8%	90.0%	57.1%
	SPE	96.0%	98%	98.6%	99.1%	99.4%	99.2%	99.4%

※SEN：敏感度；SPE：精確度；HAIN：HAIN公司生產之基因晶片；PSQ：焦磷酸測序 pyosequence；INH：isoniazid；RIF：rifampicin；MOX：moxifloxacin；OFX：ofloxacin；CAP：capreomycin；KAN：kanamycin

以上三種方法對於kanamycin的敏感度都不好，平均只有50-70%，因此若要偵測kanamycin的抗藥性，應採用其他方式，或者在MDR-TB的治療上採用kanamycin以外的其他藥物，另一方面，是否kanamycin的抗藥性是由於其他基因的變異或者有不同的抗藥機制是未來可以發展的方向。



### MDR-TB的治療新趨勢

MDR-TB甚至於XDR-TB的新藥物治療是目前世界各大藥廠極力開發的產業之一。例如2012年美國FDA剛核准一新的抗結核病用藥bedaquiline上市，今年2013年世界衛生組織正式將此藥物的使用納入多重抗藥結核菌治療失敗後的第二線治療指引，由於其抗多重抗藥性結核的效果非常好，因此有望成為未來治療結核病的重要藥物，但由於為了避免抗生素濫用與減少抗藥菌株的產生，因此世界衛生組織目前將其歸類為多重抗藥性結核治療失敗的二線藥物，這次2013年的年會上也對此一藥物有相關的演講，現就此藥物做一簡單的介紹：



### Bedaquiline簡介

此藥物是從10,000種以上藥物篩選出來，一開始是從非結核分支桿菌的抗藥菌中利用基因定序的方式找到特定的基因序列，再反推回這個藥物的發現。Bedaquiline為fluoroquinolone的衍生物，但是卻與fluoroquinolone本身有完全不同的作用機轉，不同於其他抗生素作用在抑制細胞壁合成，而是針對結核菌本身的三磷酸腺苷(以下簡稱ATP)合成酶上的 $\alpha 7$  subunit鍵結，阻止ATP合成酶的氫離子幫浦作用，使ATP的合成被抑制。根據實驗室結果發現，此bedquiline對於結核菌ATP合成酶的親和力相對於人體粒線體



上的ATP合成酶，具有2萬倍以上的鍵結能力，其最低抑菌濃度(minimal inhibitory concentration, MIC)在分枝桿菌中的濃度相當低，可以做為抗結核菌在人體的治療藥物(至少需MIC < 0.5  $\mu\text{g/mL}$ )，同時對其他非結核分枝桿菌也有抑制的效果，例如*M. leprae*, *M. ulcerans*, *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*等，但是在非結核分枝桿菌的MIC相對較高(MIC > 0.5  $\mu\text{g/mL}$ )，因此可說是專屬於分枝桿菌的抗生素。同時，此藥物與其他抗結核菌藥物包含 fluoroquinolone類藥物均無交叉耐藥性(cross resistance)，因此可以放心使用在多重抗藥的結核菌治療，為其主要的優點。

2012年一篇在抗生素與化學治療(Antimicrobial Agent and Chemotherapy, AAC)期刊上發表的第二期人體試驗報告，顯示多重抗藥結核菌的患者若使用Bedaquiline藥物的合併治療後，其痰結核菌培養結果有50%的人在治療後第78天時可達到陰轉，相較於使用標準多重抗結核菌藥物治療後在第126天時有50%的人達到陰轉，平均提早了46天(附圖一)，而對於痰抹片陰轉也相較於標準的多重抗結核菌藥物治療，也可以提早40-60天痰陰轉，因此在治療多重抗藥結核菌患者有相當好的成效並有望縮短總治療天數。

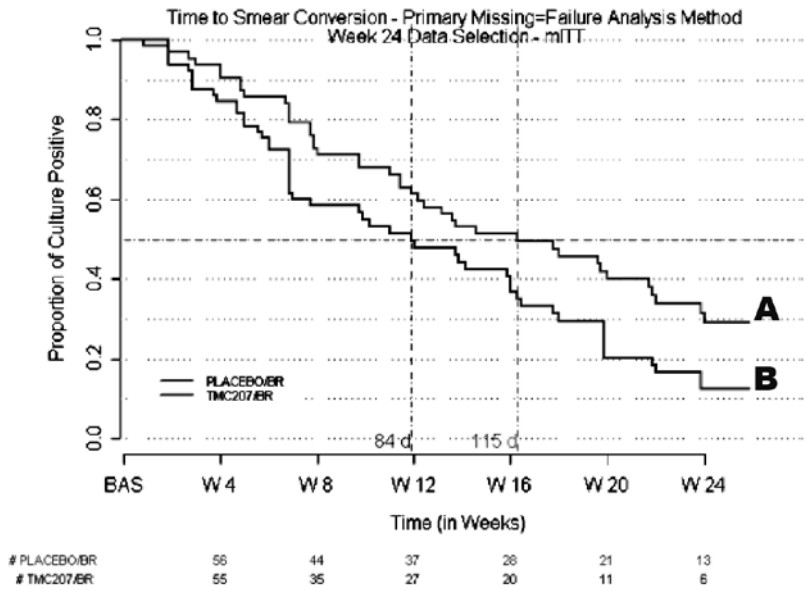
## 副作用

Bedaquiline屬於fluoroquinolone的衍生物，所以同樣會有QTc延長的可能性，尤其是與clofazimine, moxifloxacin合併使用時會增加QTx延長的機會，因此建議患者使用bedaquiline時需監測心電圖，並避免合併使用會加速或引起QTc延長的藥物，例如amiodarone, clofazimine, gatifloxacin或moxifloxacin等。此外，此藥物經由肝臟的酵素cytochrome P450 CYP3A4代謝，因此會誘發CYP3A4酵素活性的藥物會使bedaquiline在人體中被快速分解成其代謝物M2，而減少bedaquiline的血中濃度，例如HIV的患者須避免使用Efavirenz造成bedaquiline血中濃度的降低，此外抗結核菌的第一線藥物INH和RIF均會增加





CYP3A4的活性，因此若合併INH或RIF的使用也會影響bedaquiline的血中濃度。另外，在2012年發表的第二期人體試驗研究報告中使用bedaquiline的組別最後的總死亡率(11名，與結核病無關)高於對照組(2名，均為結核病相關的死亡)，是較令人擔心的結果。儘管上述的副作用，由於顯著的改善痰培養陰轉與塗染陰轉的天數，使得bedaquiline在2013年正式被世界衛生組織納入多重抗藥結核菌的第二線治療。2013年初此藥物也開始進行第三期的多中心人體試驗，預計收案更多的受試者(600人)，治療期間為9個月，用以確定此藥物的安全性與MDR-TB和pre-XDR-TB的治療效果。由於其良好的抗結核菌藥物特性，因此未來是否有可能在有條件的情形下成為多重抗藥結核菌的第一線用藥以及泛多重抗藥的治療，或者非抗藥性結核菌的二線用藥，甚至是否可能成為非結核分枝桿菌(NTM)治療的用藥之一，均待更多實驗室及臨床研究證實，預計在未來數年內會有這一類藥物的相關文獻發表，也將是未來在結核病醫學界最受矚目的新藥物。



附圖一：多重抗藥結核患者合併使用bedaquiline藥物與傳統抗多重抗藥結核治療比較  
 A：bedaquiline組，B：對照組  
 縱軸：培養陽性百分比，橫軸：治療天數

註解：多重抗藥結核菌：同時對INH及RIF具有抗藥性的結核菌；廣泛抗藥結核菌(XDR-TB)：同時對INH, RIF, fluoroquinolone及aminoglycoside等四種抗生素有抗藥性的結核菌；Pre-XDR-TB：同時對INH, RIF抗藥性，加上對fluoroquinolone或aminoglycoside其中之一具有抗藥性的結核菌