

Fluoroquinolone於結核病治療的角色

楊淑珍¹ 陳家豪¹ 鄭高珍² 陳麗芳¹

財團法人奇美醫學中心 ¹藥劑部 ²加護醫學部暨胸腔內科

摘要

隨著研究的發展，fluoroquinolone的選擇於結核治療指引有所不同。經過活性結構的修飾，新一代fluoroquinolone展現卓越的抗結核效果；本文藉由探討fluoroquinolone的結構相關特性與藥物動力學表現，並參照臨床使用fluoroquinolone於結核治療的試驗結果，逐一比較不同世代的fluoroquinolone如 ofloxacin、ciprofloxacin、levofloxacin、moxifloxacin、gatifloxacin及sparfloxacin在長期結核病治療的有效性與安全性。最後彙整治療指引，再次檢視fluoroquinolone於結核治療的角色、使用時機與相關應注意的事項，希望提供臨床選擇使用fluoroquinolone之參考依據。

關鍵詞： Fluoroquinolone
結核菌(Tuberculosis)
有效性(Efficacy)
安全性(Safety)

前言

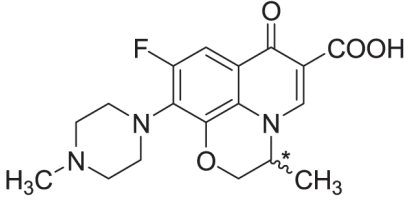
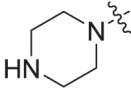
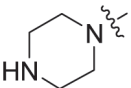

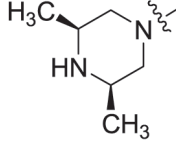

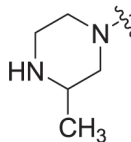

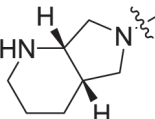

隨著ofloxacin被發現具有抗結核的活性後，不同世代的fluoroquinolone開始被廣泛的探討與比較，進而衍生出新的臨床課題，如對肺炎具有優越表現的新一代fluoroquinolone，在廣泛的使用下可能延遲結核病的診斷與治療，目前結核病盛行的開發中國家已開始注意並限制此類藥物於臨床的使用。現今台灣肺炎治療指引參照2007年IDSA (Infectious Diseases Society of American Thoracic Society)制定的準則，針對疑似患有社區型肺炎及其他合併症者，投予新一代fluoroquinolone需留意其可能造成結核菌的遮蔽效果。本文將針對不同世代的fluoroquinolone

於體外研究與臨床試驗的結果，評估此類藥品於肺結核長期控制的有效性與安全性，以釐清目前fluoroquinolone藥品於結核治療指引的選擇。

Fluoroquinolone藥物結構的相關特性

Fluoroquinolone類藥品因其quinolone骨幹的C-6有F原子的取代基(見表一)，故命名為「fluoroquinolone」，此特殊結構可增強藥品穿透菌體細胞壁的能力，達到殺菌的效果。藥物的發展由nalidixic acid開始，levofloxacin與norfloxacin便是從C-7接上piperazinyl ring而產生。目前臨床上所使用的fluoroquinolone藥品也大多由norfloxacin加以修飾而成，如ciprofloxacin

表一：Fluoroquinolone藥品結構一覽表

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
 <p>mixture of L-,D-form: Ofloxacin L-form only: Levofloxacin</p>				
Norfloxacin		H	CH ₂ CH ₃	H
Ciprofloxacin		H		H
Sparfloxacin		F		NH ₂
Gatifloxacin		OCH ₃		H
Moxifloxacin		OCH ₃		H

於N-1修飾上cyclopropyl group後，便具有廣效的抗菌活性；而gatifloxacin與moxifloxacin則於C-8具有methoxy group的取代基，不僅增加了藥品與目標酵素的親和力進而減少抗藥性的產生外，更因具有對抗*Streptococcus pneumoniae*的療效，而被廣泛應用於肺炎的治療，成為新一代fluoroquinolone的代表¹。

研究顯示，fluoroquinolone上市後所產生的部分不良反應與其結構有關²：ciprofloxacin與norfloxacin在C-7位置皆具有piperazine group，因而造成嗜睡、頭痛、震顫等副作用，據推測可能與降低GABA作用，或影響glutamate有關；而

新一代fluoroquinolone如levofloxacin、gatifloxacin與moxifloxacin雖同樣具有piperazine group，但因methoxy group取代基的作用，降低了藥品穿透中樞的能力，相對減少腦神經方面的不良反應。藥物交互作用方面，由於fluoroquinolone的基本結構(位於C3的carboxyl group與C4的keto group)會與二價陽離子進行螯合，因此臨床上建議使用此類藥品時，皆須與含有金屬離子(制酸劑)或礦物質(鋅、鐵及鈣)等之藥物錯開服用，以避免降低藥品療效。

目前無法明確了解新一代fluoroquinolone所導致的嚴重不良反應是否與結構相關而退出市

表二：Fluoroquinolone藥品的抗結核活性、藥物動力學參數及臨床使用建議劑量之比較^{4-6,12-16,32,33}

藥物	MIC ₉₀ (ug/ml)	MPC (ug/ml)	日劑量(mg)							
			EBA	Cmax (ug/ml)			AUC (ug*h/ml)			
Ofloxacin ^{32,35}	0.2-2	—	800 0.39	400 3.7	600 5.7	800 8.0	400 10	800 18.7		
Ciprofloxacin ³²	0.1-4	2-8	750 0.09	250 1.7	500 2.3	750 4.4	1000 5.92	250 5.75	1000 4.8~30.8	
Levofloxacin ^{32,33,35}	0.2-4	1.8-7.5	—	300 2.9	500 5.7	750 9	1000 15.5	300 29	750 44.8	1000 137
Moxifloxacin ^{32,33,35}	0.037-0.5	1.2-2.5	0.53	400 4.5~6.13			40			
Gatifloxacin ³²	0.03	1-1.5	—	400 3.42~4.75			30~40			
Sparfloxacin ³²	0.075-1	2.5	—	200 0.7~1.4	400 1.18		200 33			

藥物	AUC/ MPC	Cmax/ MPC	AUC/ MIC	Cmax/ MIC	建議劑量 (mg)	最大建議劑量 (mg)
Ofloxacin ^{32,35}	—	—	—	—	800	1000
Ciprofloxacin ³²	0.6~15.9	0.74~2.96	1.2~308	1.5~59.2	20~30 mg/kg	1500
Levofloxacin ^{32,33,35}	16~33.3	1.8~5.1	11.2~224	2.3~45	500-750	1000
Moxifloxacin ^{32,33,35}	20~40	2.3~4.8	80~1081	9~165.6	400	400
Gatifloxacin ³²	5.97~24.9	1.2~5	1000~1333	114~158.3	400	400
Sparfloxacin ³²	—	—	—	—	—	—

AUC:曲線下面積 MPC:突變預防濃度 MIC:最小抑菌濃度 Cmax:最大血中濃度 EBA:早期殺菌指標

場的有：(1)gatifloxacin可能干擾代謝功能，導致嚴重高血糖或低血糖的反應 (2)sparfloxacin則可能因抑制鉀離子通道而產生心臟毒性；除此之外，新一代fluoroquinolone在torsade de pointes的發生率以gatifloxacin與levofloxacin最大(分別0.00027%與0.00054%)，ciprofloxacin為最小(0.00003%)；moxifloxacin則在高劑量(800 mg/天)時亦可能發生QTc prolong的危險，因此藥品包裝上對於新一代fluoroquinolone使用可能造成QTc prolong的高危險族群，警示使用時不可超過其建議劑量³。

Fluoroquinolone於結核菌的敏感性、抗藥性與治療策略

結核桿菌對於各種fluoroquinolone的抗藥性

依序為：ciprofloxacin 2 μg/ml、ofloxacin 2 μg/ml、levofloxacin 1 μg/ml與moxifloxacin 0.5 μg/ml⁴。由早期殺菌指標(EBA, early bactericidal activity 指投藥48小時後菌落數減少之對數值)顯示，moxifloxacin具有相當於isoniazid有快速殺菌效果(EBA分別為0.53 vs. 0.77, $p>0.05$)⁵，加上良好的肺泡組織穿透力，使得新一代fluoroquinolone擁有治療結核病的潛力⁶(表二)。

動物研究顯示，單一使用新一代fluoroquinolone作為抗結核病的效果不佳，仍需合併一線抗結核藥物才有較好的療效($p<0.05$)；然而，合併療法中無論使用moxifloxacin或gatifloxacin，皆無法增強傳統一線抗結核藥物的抗菌表現(INH-RIF、INH-RIF-MXF、INH-RIF-GAT, $p>0.05$)⁷，顯示新一代fluoroquinolone對於結核病

並無預期的治療表現。

Fluoroquinolone藥物會與微生物DNA gyrase或topoisomerase形成四級結構複合物，再藉由中止DNA複製與轉錄，達到快速殺菌的作用。當微生物的基因座發生突變時，除了會降低菌體對藥物的敏感性外，亦可能減少細胞內藥品的濃度，導致抗藥性的產生；由於結核分枝桿菌缺乏產生DNA topoisomerase IV的基因座，抗藥性的產生多來自於QRDR(quinolone 抗性決定區域)上 *gyrA*或*gyrB*的突變，形成頑強具有抗藥性的DNA gyrase，進而減弱fluoroquinolone藥品的作用⁸。台灣目前抗藥性結核菌種在*gyrA*或*gyrB*的點突變下，對於fluoroquinolone藥品仍具有相當的感受性(ofloxacin 96.3%，ciprofloxacin 98.6%，levofloxacin 98.6%，moxifloxacin 97.6%)⁹。雖然多數抗藥性菌種對moxifloxacin仍具敏感性，但考量早期fluoroquinolone藥品可能發生cross-resistance，對於先前使用過其他fluoroquinolone藥品者仍建議執行藥物敏感性測試，以確認臨床使用的有效性¹⁰。

結核桿菌抗藥性的產生與否和fluoroquinolone藥物濃度有一定的相關性。研究指出，當藥物濃度高於突變預防濃度(MPC, mutation prevention concentration指在此濃度下，菌落數超過 10^{10} 的培養基沒有突變發生)時，可避免*gyrA*突變導致的抗藥性菌種；而當治療濃度落於MIC與MPC之間(此為突變篩選範圍，mutation selection window)時，則會使抗藥性菌種產生的機會增加¹¹。在WHO所建議使用的劑量下，比較各個fluoroquinolone藥品達到最大血中濃度(Cmax)與其MPC的比值，或各藥品的曲線下面積(AUC)與其MPC的比值，皆顯示levofloxacin、moxifloxacin或gatifloxacin相對於ciprofloxacin具有較理想的治療潛力與抗菌活性(其AUC/MIC大於40可達到治療革蘭氏陽性菌的目標，亦可因AUC/MIC大於125倍或Cmax/MIC達8-10倍以上兼具有革蘭氏陰性菌的殺菌效果)(表二)¹²⁻¹⁶。有鑑於此類藥品治療結核菌的效果取決於臨床給藥的劑量，在藥品耐受性不佳或本身吸收能力較差的病患，可藉由監測藥物血中濃度調整劑

量，以確認病患可達到理想的治療目標¹⁷。

Dooley KE等人指出，fluoroquinolone在社區型肺炎的經驗療法具有相當成果，但早期疾病的改善(平均3天)，卻可能遮蔽結核桿菌而延遲了治療時機(21天 vs. 5天)¹⁸。2007年IDSA制定了moxifloxacin或levofloxacin作為第一線社區型肺炎感染用藥的準則¹⁹，但在高結核病盛行率的國家中給予此類藥品前，除了須在高度排除結核病下使用，藥品使用期間仍須對結核病的診斷作進一步的確認。

Fluoroquinolone治療結核感染的臨床試驗結果及其統合分析

口服的第一線抗結核藥品藉由三方面控制以達到理想的治療效果：(1) isoniazid可殺死肺開洞(cavity)內代謝快速且繁殖力強的結核桿菌(2) pyrazinamide可消滅存在於酸性發炎病灶且具有低繁殖力的菌落(3) rifampicin的加入除了可對抗處於靜止期卻可能造成復發的結核分枝桿菌外，亦可增加組織或細胞內的藥物濃度，提升整體療效與縮短給藥時間至六個月(原18-24個月)。僅具有抑菌性的ethambutol可增強藥物穿透菌體的細胞壁，同時也可降低菌種突變的機率。相較於第一線藥品的抗結核活性，fluoroquinolone展現了良好的組織穿透能力，可使吞噬細胞或痰液中具有相當高的藥物濃度，臨床研究期盼fluoroquinolone的使用有助於治療療程的縮短，因此fluoroquinolone於結核病治療的試驗結果也相繼被討論^{5,6}。

一、Fluoroquinolone 取代一線抗結核藥物的相關研究

(一)、療效評估

1992年Kohno 等學者最早提出以ofloxacin取代ethambutol的抗結核臨床試驗，長達九個月的治療卻發現對於胸部影像學的改善並無明顯的差異($p>0.05$)²⁰。陸續由Kennedy與Mohanty等人分別以ciprofloxacin取代rifampicin、ethambutol與pyrazinamide，ciprofloxacin在六個月療程的介入下，對於療效指標仍無明顯的改善($p>0.05$)²¹⁻²³；然而Kennedy等人的研究指出ciprofloxacin可能

表三：Fluoroquinolone取代一線抗結核藥物的研究

介入藥品 /時間(月)	合併 藥物	痰液培養轉陰率與轉陰時間(月)				胸部影像學改善率	
		1個月	2個月	6個月	時間	2個月	6個月
Mfx:E/2	HRZ	*37(62/169) :26(43/167)	59(99/169) :59(98/167)				
Ofx: E/9	HR					28(22/79) :40(31/77)	52(41/79) :58(45/77)
Cfx: R/6	2HSZ, 4H	87(26/30) :80(24/30)	90(27/30) :83(25/30)	57(17/30) :57(17/30)		90(27/30) :83(25/30)	57(17/30) :57(17/30)
Cfx: Z,E/4	4HR, 2HR		67(6/9) :100(11/11)				
Cfx: Z,E/4	4HR, 2HR				*2.3:1.8 *HIV 2.9:1.7		
Lfx: No Lfx/2	2HRZE, 4.5HR	43(37/87) :64(56/87)	53(46/87) :41(36/87)			84(73/87) :83(72/87)	

介入藥品 /時間(月)	治療失敗率		復發率	不良反應發生率	文獻
	2個月	12個月			
Mfx:E/2				*胃腸噁心 22(36/169):9(15/167)	24
Ofx: E/9			0(0/79):0(0/77)	紅疹或發燒 13(10/79):6.5(5/77)	20
Cfx: R/6			10(3/30):3.3(1/30)	胃腸噁心嘔吐 6.6(2/30):3.3(1/30) 因胃腸事件調整用藥 3.3(1/30):3.3(1/30)	23
Cfx: Z,E/4		1.2(1/81) :3.8(3/79)		嚴重不良反應 3.7(3/81):3.8(3/79) 所有不良反應 40(32/81):46(36/79)	22
Cfx: Z,E/4		*8.5(7/82) :1.2(1/86)	^8.5(7/82):0(0/86) HIV group 15(4/26):0(0/32)		21
Lfx: No Lfx/2	*7(6/87) :0(0/87)			嚴重不良反應 24(21/87):30(26/87)	36

H:isoniazid R:rifampicin Z:pyrazinamide E:ethambutol S:streptomycin Cfx:ciprofloxacin Ofx:ofloxacin Lfx:levofloxacin

Mfx:moxifloxacin ^p=0.05 *p<0.05 *考慮失去追蹤的病患，則Lfx: No Lfx=13.3%(6/45):0%(0/38)，p=0.03。

介入藥品/時間(Mfx:E/2)與合併藥物(HRZ)表示：實驗組HRZ Mfx治療兩個月，控制組則以HRZE治療兩個月。

介入藥品/時間(Ofx:E/9)與合併藥物(HR)表示：實驗組HR Ofx治療九個月，控制組則以HRE治療九個月。

介入藥品/時間(Cfx:R/6)與合併藥物(2HSZ,4H)表示：實驗組以HSZ Cfx治療兩個月，後四個月僅以H Cfx治療；控制組以HRSZ治療兩個月，後四個月僅以HR治療。

介入藥品/時間(Cfx:Z,E/4)與合併藥物(4HR,2HR)表示：實驗組以HR Cfx治療四個月，後兩個月僅以HR治療；控制組以HRZE治療四個月，後兩個月僅以HR治療。

介入藥品/時間(Lfx:No Lfx/2)與合併藥物(2HRZE,4.5HR)表示：實驗組以HRZE Lfx治療兩個月，後4.5個月僅以HR治療；控制組以HRZE治療兩個月，後4.5個月僅以HR治療。

表四：Fluoroquinolone於抗藥性結核治療的研究

介入藥品/時間(月)	合併藥物	2~3個月痰液培養轉陰率	胸部影像學改善率
[§] Lfx:Ofx/2~3	2HL,4HL、 3HLZ(Th)E,4HLE	79(59/75): 81(56/69)	57(43/75): 51(35/69)
Spfx:Ofx/12	3SHREZ,9HRE	*54(28/52): 15(8/52)	96(50/52): 88(46/52)
Spfx:Ofx/6	6DL(Pto),3L(Pto)	85(34/40): 70(28/40)	85(34/40): 80(32/40)
Spfx:Ofx/2	2HZ	71(22/31): 68(26/38)	71(22/31): 68(26/38)

介入藥品/時間(月)	治療失敗率	不良反應發生率	文獻
[§] Lfx:Ofx/2~3	5(4/75):4(3/69)	肝臟、血液、胃腸不良反應 15(11/75):19(13/69)	26
Spfx:Ofx/12		ALT升高、胃腸、真菌感染等不良反應 31(16/52):19(10/52)	27
Spfx:Ofx/6	15(6/40):20(8/40)	轉氨酶升高、胃腸及皮疹不良反應 13(5/40):28(11/40)	28
Spfx:Ofx/2	3.2(1/31):11(4/38)	Spfx:胃腸道不適、畏光 Ofx:胃腸道不適、中樞症狀 9.7(3/31): 13(5/38)	37

Pto:protonamide Km:kanamycin Am:amikacin Cs:cycloserine PAS:p-aminosalicylic acid Clr:clarithromycin Th:thioacetazone L:rifapentine D: pasiniacide Spfx:sparfloxacin [§]non RCT(Randomized Controlled Trial) * $p<0.05$

介入藥品/時間(Lfx:Ofx/2~3)與合併藥物(2HL,4HL)或3HLZ(Th)E,4HLE表示：對於初治病患實驗組以HL Lfx治療兩個月，後四個月僅以HL治療；控制組以HL Ofx治療兩個月，後四個月僅以HL治療。對於復治病患實驗組以HLZ(Th)E Lfx治療三個月，後四個月僅以HLE治療；控制組以HLZ(Th)E Ofx治療三個月，後四個月僅以HLE治療。

介入藥品/時間(Spfx:Ofx/12)與合併藥物(3SHREZ,9HRE)表示：實驗組以SHREZ Spfx治療三個月，後九個月僅以HRE Spfx治療；控制組以SHREZ Ofx治療三個月，後九個月僅以HRE Ofx治療。

介入藥品/時間(Spfx:Ofx/6)與合併藥物6DL(Pto), 3L(Pto)表示：實驗組以DL(Pto) Spfx治療六個月，後三個月僅以L(Pto)治療；控制組以DL(Pto) Ofx治療六個月，後三個月僅以L(Pto)治療。

介入藥品/時間(Spfx:Ofx/2)與合併藥物(2HZ)表示：實驗組HZ Spfx治療兩個月，對照組則以HZ Ofx治療兩個月。

造成結核菌痰液培養轉陰時間的延長，尤其對於HIV患者有顯著的差異結果(2.9個月vs. 1.7個月， $p<0.05$)；除此之外，研究亦發現使用ciprofloxacin的病患較高治療失敗率($p<0.05$)與復發率($p=0.05$) (表三)，因此fluoroquinolone於一線抗結核藥品取代的角色轉而朝向新一代fluoroquinolone的使用。

新一代fluoroquinolone取代一線抗結核藥物的研究結果，根據Burman等人發現，moxifloxacin取代ethambutol的治療可使痰液培養轉陰的人數在早期獲得提升，雖然後續痰液培養達轉陰的人數在

兩組藥物的使用並無差異，仍顯示moxifloxacin可用於取代ethambutol作為抗結核的治療，但停藥後是否導致感染的復發仍有待觀察與評估²⁴。

(二)、安全性評估

臨床試驗發現，長期使用fluoroquinolone造成的不良反應有別於傳統的一線治療藥品：如使用moxifloxacin作為抗結核合併治療時，會增加胃腸噁心的不良反應($p<0.05$)²⁴；而ofloxacin在長時間的治療下可能導致皮疹的發生²⁰。ciprofloxacin相關的不良反應發生率則與傳統一線抗結核藥物無明顯的差異²¹⁻²³。其它則須注意

病患使用fluoroquinolone期間是否出現癱瘓、嗜睡、關節炎或結膜炎等嚴重的不良反應，並作適當的調整。

(三)、統合分析

根據統合研究指出，fluoroquinolone用於取代性治療對於痰液培養轉陰或放射線影像學等之治癒指標的改善，相較於傳統第一線治療藥品並無統計學上的差異，尤其對於肺結核新診斷的病患使用早期fluoroquinolone藥品(主要為ciprofloxacin)時，不但會延長其痰液培養結核菌轉陰的時間，停藥後也有較高的復發率(RR 7.17, 95% CI 1.33~38.58)，更須小心使用於HIV病患；另外，長期使用fluoroquinolone所導致的不良反應事件明顯高於傳統的一線抗結核藥品(RR 1.34, 95% CI 1.05~1.72)，需留意是否影響病患的服藥順從性並作合適的用藥調整²⁵。

二、Fluoroquinolone於抗藥性結核的相關研究

根據FDA定義，當病患同時對isoniazide與rifampicin產生抗藥性時稱為多重抗藥性結核病，但大陸學者則不限此兩種抗結核藥品。由於第二線抗結核藥物的治療效果不如一線藥品，面對多重抗藥性結核的病患，處方的選擇應依循藥物敏感性試驗結果，盡可能合併有效的一線治療藥物才能獲得最佳的治療結果。

(一)、療效評估

大陸學者的研究指出，抗藥性結核的治療不論選擇levofloxacin或其光學異構物ofloxacin，對於結核病初治或復治者的痰液培養轉陰率、胸部影像學改善情形或比較治療的失敗率皆無明顯的差異($p>0.05$)²⁶。新一代fluoroquinolone以sparfloxacin 400 mg兩個月的治療，相較於ofloxacin可提前使病患痰液培養轉陰(52% vs. 15%, $p<0.05$)，但在六個月後則無明顯的差異(42% vs. 30%, $p>0.05$)²⁷；另外，低劑量使用sparfloxacin 100 mg在2~6個月的痰液培養轉陰、臨床症狀以及胸部影像學的改善情形，與ofloxacin皆無明顯的差異($p>0.05$)²⁸。

(二)、安全性評估

臨床試驗指出，在levofloxacin 300 mg或ofloxacin 600 mg的治療下，產生肝功能或血小板異常、胃腸不適或關節炎等不良反應的機率

並無明顯的差異($p>0.05$)²⁶。新一代fluoroquinolone的使用在sparfloxacin 400 mg長達一年追蹤，發現產生肝功能異常或併發真菌感染的機率高於使用ofloxacin者，但並無統計差異($p>0.05$)²⁷；低劑量sparfloxacin 100 mg與ofloxacin的使用，則無明顯差異($p>0.05$)²⁸。

(三)、統合分析

統合分析指出，sparfloxacin與ofloxacin對於抗藥性結核的治療指標無明顯差異，包括痰液結核菌的轉陰、臨床症狀或影像學改善等(RR 2.1, 95% CI 0.77~5.71、RR 1.07, 95% CI 0.92~1.24)²⁵；安全性評估方面，在levofloxacin 300 mg或sparfloxacin 100~400 mg長期的使用下，相較於ofloxacin 200~600 mg所產生的不良反應報告亦無明顯差異(RR 0.78, 95% CI 0.37~1.62；RR 0.98, 95% CI 0.59~1.64)，但需注意病患是否出現肝功能異常、血液值異常或胃腸道不適感等症狀。

檢視上述各試驗fluoroquinolone藥品的劑量，皆低於2006年WHO所建議(ofloxacin 800 mg、ciprofloxacin 1000~1500 mg、levofloxacin 750 mg)，對於提高ofloxacin、ciprofloxacin或levofloxacin的治療劑量是否有助於臨床治療的改善仍有待評估，更須注意病患在此類藥品長期使用下可能出現的不良反應事件。

Fluoroquinolone於治療指引的選擇與建議

美國感染/胸腔協會建議在免疫力不全或可能存在抗藥性問題的社區型感染病患以moxifloxacin或levofloxacin作為*Streptococcus pneumoniae*的經驗性選擇，而levofloxacin或ciprofloxacin也被建議於可能懷疑有*Pseudomonas* infection時作為院內感染的用藥考量¹⁹，有鑑於fluoroquinolone廣泛使用可能造成結核桿菌對於此類藥品的抗藥性增加，甚至於extensive drug resistance(除了isoniazid與rifampicin之外，同時對fluoroquinolone藥品以及至少一項二線抗結核注射藥物產生抗藥性時稱之)²⁹，在結核病感染的危險族群(如酗酒、肺膿瘍、愛滋病患或藥物濫用者)執行經驗性處方前應以其他抗生素作為治

療選擇，並且對使用fluoroquinolone的病患進行結核感染評估³⁰。

隨著不同年代的臨床研究結果，fluoroquinolone於結核治療指引的角色也隨之而異：WHO於2005年將ofloxacin、levofloxacin、moxifloxacin與gatifloxacin列為第二線抗結核藥品³¹，隨之於2006年依照phase II~III的臨床試驗結果，提出fluoroquinolone可作為isoniazid單一抗藥性以外的取代治療藥品，並指示新一代fluoroquinolone如moxifloxacin與gatifloxacin因缺乏長期使用的安全性評估，不應用於治療抗藥性結核病，而建議使用ciprofloxacin、ofloxacin或levofloxacin作為治療藥品³²。隨著愈來愈多的證據朝向新一代fluoroquinolone的有效性，WHO於2008年僅將ofloxacin、levofloxacin與moxifloxacin列為選擇藥品，不再建議ciprofloxacin作為結核治療的藥物³³。

WHO建議fluoroquinolone於結核治療的時機為：(1)當藥物敏感性試驗結果顯示，病患對第一線抗結核治療藥物有單一抗藥性(或病患無法耐受)時，fluoroquinolone可在isoniazid以外的一線抗結核藥品產生單一抗藥性時，合併兩種有效之一線抗結核藥物作治療；(2)當多重抗藥性結核被確立時(至少對isoniazid與rifampicin同時具抗藥性)時，視提供其他二線治療藥品(如ethionamide、cycloserine或*p*-aminosalicylic acid)的可行性，建議加入fluoroquinolone作治療；然而，台灣結核病治療指引則基於保護fluoroquinolone及減少其抗藥性的產生，建議在兩種一線抗結核藥物產生抗藥性時(或病患無法耐受)，作為第二線的藥品選擇。另外，基於處方的合理性，須檢視合併療法中是否含有兩項有效之一線抗結核藥物，並確認至少合併四項有效的抗結核用藥。

為了減少高結核病盛行率的國家產生extensive drug resistance的問題，WHO建議執行抗結核治療前需落實藥物敏感性試驗。台灣在2004到2005年的藥物敏感性試驗結果，顯示fluoroquinolone藥品對於97%以上的結核菌株仍具有相當的感受性，但對於曾接受過治療或已對第一線抗結核藥品產生抗藥性者，19%會有抗

藥性⁹；另外，曾經使用過fluoroquinolone的病患亦可能產生抗藥性(11% vs. 0% ,95%CI分別為1-33%與0-10%)³⁴。目前台灣結核病治療指引僅將levofloxacin與moxifloxacin列為fluoroquinolone藥品的抗結核治療選擇，並呼籲對於一線抗結核藥品產生單一抗藥性或結核病再治者不輕易使用fluoroquinolone，而須保留於多重抗藥性的患者使用，以確保藥物治療的有效性。

結語

Fluoroquinolone於結核病治療的選擇，為了確保長期使用的療效，需將藥物敏感性試驗結果作為藥品選擇的依據，同時考量長期使用的經濟效益。fluoroquinolone於結核治療的期待，目前已朝向新一代fluoroquinolone，由於仍缺乏長期使用的經驗，須特別注意病患於治療期間的不良反應；尤其對於免疫不全者，除了對處方的選擇須謹慎評估外，更須嚴加追蹤病患服藥情形以確認藥品治療的有效性與安全性。

參考文獻

1. Renau TE, Gage JW, Dever JA, et al. Structure-activity relationships of quinolone agents against mycobacteria: effect of structural modifications at the 8 position. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2363-8.
2. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1859-66.
3. Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1468-72.
4. Rodriguez JC, Ruiz M, Climent A, Royo G. In vitro activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 229-31.
5. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1342-5.
6. Rodriguez JC, Cebrian L, Lopez M, Ruiz M, Jimenez I, Royo G. Mutant prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 441-4.
7. Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1022-5.
8. Willmott CJR, Maxwell A. A single point mutation in the DNA gyrase A protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 126-7.

9. Wang JY, Lee LN, Lai HC, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 860-5.
10. Kam KM, Yip CW, Cheung TL, Tang HS, Leung OC, Chan MY. Stepwise Decrease in Moxifloxacin Susceptibility amongst Clinical Isolates of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Correlation with Ofloxacin Susceptibility. *Microb Drug Resist* 2006; 12: 7-11.
11. Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *J Chemother* 1997; 9(Suppl 3): 29-37.
12. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 432-42.
13. Tomioka H, Sato K, Kajitani H, Akaki T, Shishido S. Comparative antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone WQ-3034, levofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 283-6.
14. Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr Top Med Chem* 2003; 3: 249-82.
15. Peloquin CA, Hadad DJ, Molino LP, et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 852-7.
16. Dong Y, Zhao X, Kreiswirth BN, Drlica K. Mutant prevention concentration as a measure of antibiotic potency: studies with clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2581-4.
17. Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001; 61: 9-18.
18. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1607-12.
19. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
20. Kohno S, Koga H, Kaku M, Maesaki S, Hara K. Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1992; 102: 1815-18.
21. Kennedy N, Berger L, Curram J, et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 827-33.
22. Kennedy N, Fox R, Kisyombe GM, et al. Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1547-51.
23. Mohanty KC, Dhamgaye TM. Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Chest* 1993; 104: 1194-8.
24. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 331-8.
25. Ziganshina LE, SB S. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008: 1-46.
26. Lu Y, Zhu L, Duan L. Antituberculosis effect of levofloxacin. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Xi Ji Bing Za Zhi* 2000; 23: 50-4.
27. Huang CS, Wu CC. Observation of the clinical efficacy of sparfloxacin in the treatment of multiple drug resistance pneumonial tuberculosis. *Zhongguo Kang Sheng Su Za Zhi* 2000; 25: 302-3.
28. Sun W, Wenyi C, Cunzhi L, Yanhong Y, Yuzhen X, Zhaosheng S. A randomized controlled study of sparfloxacin and ofloxacin in the treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Zhongguo Kang Sheng Su Za Zhi* 2000; 25: 52-4.
29. Singh A. Fluoroquinolones should not be the first-line antibiotics to treat community-acquired pneumonia in areas of tuberculosis endemicity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 133; author reply 134-5.
30. 蘇維鈞、吳杰亮、陳昌文等。台灣肺炎治療指引。台灣暨胸腔重症加護醫學會、台灣感染症醫學會。2007；1-34。
31. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, et al. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *World Health Organization*; 2005.
32. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *World Health Organization*; 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
33. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update. *World Health Organization*; 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
34. Ginsburg AS, Hooper N, Parrish N, et al. Fluoroquinolone resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1448-52.
35. 陸坤泰、江振源、李仁智等。結核病診治指引。行政院衛生署疾病管制局編。防疫學苑系列。三版。台北：承印，2008；1-101。
36. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent induction regimen and duration of short course treatment for human immunodeficiency virus related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1148-58.
37. Ji YM, Dong LH, Wang Q, Yu WQ. Short-term observing of curative effects in treatment of multiple-drug resistance pulmonary tuberculosis with sparfloxacin and ofloxacin. *J Postgrad Med* 2001; 24: 32-3.

The Role of Fluoroquinolone in Tuberculosis

Shu-Chen Yang¹, Chia-Hao Chen¹, Kuo-Chen Cheng², and Agnes L.F. Chan¹

*¹Department of Pharmacy, ²Intensive Care Medicine and Chest Medicine,
Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan*

Fluoroquinolones are used to treat tuberculosis based on in vitro and clinical studies. Recently, WHO recommended later-generation of fluoroquinolones, levofloxacin and moxifloxacin rather than ciprofloxacin as antituberculosis in the management of patients with ofloxacin resistance. Studies showing the different potency between older and newer-generation of fluoroquinolones in vitro and in vivo are discussed in this article. Besides, optimal policy was referred according to the pharmacodynamic properties of fluoroquinolones and the guidelines of antituberculosis. We evaluated the efficacy, susceptibility, pharmacodynamics and safety concern as clinical factors to choose the most appropriate fluoroquinolone for antituberculosis. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 32-41)