

# Azole 類抗藥的侵襲性麴菌感染症

## 前言

對黴菌有效的 azoles 類藥物 (如：itraconazole, voriconazole) 已被證實，不僅可治療侵襲性麴菌感染症 (Invasive aspergillosis)，也能有效改善病人生存率及生活品質。主要在於這類藥物有別於其他治療黴菌的藥物，如 polyenes 及 echinocandins，有口服的劑型可供選擇，不管在預防性投藥或治療上，方便門診病人使用。同時對於慢性黴菌感染，也扮演重要角色，如：過敏性支氣管肺的麴菌 (Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)、囊性纖維化 (Cystic fibrosis) 併發的麴菌感染。另外，近期新藥「posaconazole」已被 FDA 許可用於預防成人急性白血病及骨髓移植病人的侵襲性黴菌感染。

## Azole 類抗麴菌藥物的作用機制

Azole 類抗麴菌藥物主要作用於抑制黴菌 cyp51A 基因所控制產生的 lanosterol 14  $\alpha$ -demethylase，而抑制黴菌細胞膜上的主要成分麥角脂醇 (ergosterol) 的合成，進而改變細胞膜通透性導致細胞死亡。

## 抗藥機制

目前麴菌屬對不同 azole 類藥物的最小抑菌濃度 (MIC) 主要是以 Wide-type *Aspergillus fumigatus* 的 clinical breakpoints 為主 (表一)。侵襲性麴菌症常出現在免疫不全病人，其中以 *A. fumigatus* 為最常見的致病菌種。因此，文獻上討論抗藥性也大都以 *A. fumigatus* 為主。近來發現，在長期使用抗黴菌藥物下的篩選壓力，

表一 Wild-type MIC distribution for *A. fumigatus* and clinical breakpoints

	Epidemiological cut-off values	Clinical breakpoints	
		Susceptible	Resistant
Itraconazole	1 mg/L	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Voriconazole	1 mg/L	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Posaconazole	0.5 mg/L	< 0.5 mg/L	> 0.5 mg/L

資料來源：Journal of Infection (2015) 71, S121-S125

除了造成對常使用的 fluconazole 較具抗藥性的 *C. krusei* 及較容易產生抗藥性的 *C. glabrata* 與 *C. tropicalis* 感染比率升高之外，*A. fumigatus* 感染個案對於 voriconazole 的抗藥性也有增加的趨勢。產生抗藥性的機制，主要由兩個面向來分析。

### 醫療面向

主要的機制在於長期使用抗黴菌藥物下的篩選壓力結果。像一些先天慢性免疫疾病，如慢性肉芽腫疾病 (Chronic Granulomatous Disease, CGD) 需長期服用 itraconazole 做為預防黴菌感染之用，最近也發現這類病人有 Multiple-azole resistant 的現象出現。其抗藥機制主要與黴菌 cyp51A 基因突變有關，14 $\alpha$ -demethylase 無法被抑制，進而無法抑制黴菌細胞膜上的主要成分麥角脂醇 (ergosterol) 的合成。依據點突變或是一連串基因啟動子序列改變，決定黴菌抗藥的程度。

### 環境面向

從 2007 年後，陸續有研究發現，許多分離出 azole 抗藥性 *A. fumigatus* 菌株的病人先前從未接受過 azole 治療，顯示病人的感染源來自環境中的抗藥性菌株。主要的抗藥機制是環境中 *A. fumigatus* 的 TR34/L98H 基因產生突變造成，且這類帶有 TR34/L98H 基因的 *A. fumigatus* 亦發現對多種 azole 類藥物抗藥，包含

常用來治療黴菌症 (Aspergillosis) 的 voriconazole (可高達 80%)。除此之外，在荷蘭、比利時、印度也陸續有研究指出，另一個 cyp51A 基因序列上的 TR46/Y121F/T289A 發生突變，也跟 *A. fumigatus* 對多種 azole 類藥物抗藥有關。

### 治療與預防

在治療上，發現 TR34/L98H 基因突變的抗藥 *A. fumigatus* 有較高的死亡率。尤其是單用 voriconazole 治療的病人更是如此。因此，治療這類對 azole 類抗藥的 *A. fumigatus*，選用 polyenes 類或 echinocandins 類，甚至兩者合併使用來治療會比單用 azole 類藥物來的適合。有些研究顯示，用 polyenes 類治療對 azole 類抗藥的 *A. fumigatus* 比起用 echinocandins 合併 azole 類藥物，治療效果來得好。目前針對 azole 抗藥性黴菌症並沒有治療指引。近幾年從環境中與被感染人類分離出親源關係很近且對 azole 類有抗藥性的 *A. fumigatus*，指出環境用藥篩選出具抗藥性的 *A. fumigatus*，然後感染人類的可能性。因此，無論在醫學、農業與環境用藥方面，應該要謹慎以對。

**【譯者評】**對 azole 類抗藥的侵襲性黴菌感染症現象對於全球，是一個愈來愈重要也值得被重視的的議題。雖然確切的影響目前尚不清楚，

也因缺乏足夠的臨床經驗和證據，目前還沒有臨床處理指引可依循，但了解這類對 azole 類抗藥的 *A. fumigatus* 的流行病學分布是必要的。除了在醫學、農業與環境用藥方面應該要謹慎，對於侵襲性麴菌感染症病人，應有其對 azole 類藥物進行敏感性試驗 (Susceptibility test) 結果 (包含 voriconazole 及 posaconazole)，以期盡早發現抗藥的可能，調整治療藥物

以確保臨床治療選用有效的抗黴菌藥物。【高雄長庚紀念醫院 蔡青晏 摘評】

### 參考文獻

1. Warris A: Azole-resistant aspergillosis. *J Infect* 2015;71:S121-S125.
2. Vermeulen E, Lagroua K, Verweij PE: Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:493-500.