

## 抗黴菌藥物合併治療可行嗎？

---

楊玉鳳<sup>1</sup> 鄧新棠<sup>1</sup> 黃玉成<sup>2</sup>

長庚紀念醫院 1 藥劑部 2 兒童感染科

抗黴菌藥物合併治療自數十年前，作用於全身的抗黴菌藥被研發出來後，就一直是個臨床研究的重點。對於常見的侵入性黴菌感染症，體外實驗與動物試驗已有許多研究成果，但是臨床試驗則較為缺乏。最近幾年由於新的作用於全身的抗黴菌藥，包括 echinocandins 與廣效性 azoles 等被研發出來，故又燃起侵入性黴菌病抗黴菌藥物併用治療的研究熱潮，特別是侵入性麴菌病。本文主要將探討抗黴菌藥物併用的原理與臨床上具潛力的抗黴菌藥物併用治療，特別是針對侵入性的黴菌感染，如隱球菌病(cryptococcosis)、念珠菌病與麴菌病，且主要探討抗黴菌藥物間的併用，而其他諸如與抗生素或抗癌藥物併用或與免疫調節劑的併用，則不在本文討論的範疇。隱球菌病的抗黴菌藥物併用治療，在臨床上已有肯定且顯著的證據；念珠菌病仍傾向於先使用單一藥物的治療，合併療法建議只用於一些特殊族群；至於麴菌病的併用抗黴菌藥物治療，則仍有很多問題，需要更多的研究來解答。

### 前 言

抗生素合併治療用於許多感染性疾病的治療早已行之有年，而抗黴菌的合併治療也被描述了至少有二十年之久[1]。但早期的抗黴菌藥物合併治療大都局限於隱球菌(cryptococcus)造成的肺炎與腦膜炎的治療[2,3]。近年來由於侵入性的念珠菌病(candidiasis)與麴菌病(aspergillosis)日益增加，加上最近有一些作用於全身的抗黴菌藥物被研發出來，故使用抗黴菌藥物合併治療以期能達到協同作用與減少抗藥性的產生的希望，又再度被廣泛地討論研究[4]。

本文主要將探討抗黴菌藥物併用的原理與臨床上具潛力的抗黴菌藥物併用治療，特別是針對侵入性的黴菌感染如隱球菌病(cryptococcosis)、念珠菌病與麴菌病。但本文主要探討抗黴菌藥物間的併用，而其他諸如與抗生素或抗癌藥物併用或與免疫調節劑的併用，則不在本文討論的範疇內[5]。

### 抗黴菌藥物作用機轉簡介

探討抗黴菌藥物併用原理之前必須先討論抗黴菌的作用機轉，由於之前黃莉茵等人[6]已曾介紹過抗黴菌治療藥物，故在此僅簡述各類藥品之作用機轉：

#### 1.作用於細胞膜：

包括(1)多烯類(polyenes)，如：amphotericin B(amB)，藉由與黴菌細胞膜上的麥角醇(ergosterol)結合而形成通道，使鉀與鎂離子漏出細胞外，改變細胞膜的通透性，造成細胞內物質流失，黴菌細胞死亡。(2)Azoles 類，諸如 itraconazole、fluconazole、voriconazole 等，藉由阻斷羊毛脂醇(lanosterol)的去甲基化作用而抑制黴菌細胞膜上的麥角醇的合成，因而改變黴菌的通透力，造成細胞內物質流失，細胞死亡。(3)Terbinafine：藉由抑制細胞膜麥角醇合成的酵素 squalene epoxidase 而作用，此藥在美國被用於治

療皮膚的黴菌感染，但體外之實驗證結果顯示其與多烯類和 azoles 類合併使用可對抗念珠菌與麴菌屬，故可進一步評估分析其於動物實驗模式之效果[4]。

## 2.作用於細胞壁：

Echinocandins 類抗黴菌藥，如 caspofungin、micafungin，其為多數致病性黴菌特有之細胞壁必須成份  $\beta$ -(1,3)-glucan 之合成酉每的非競爭性抑制劑，造成細胞壁完整性的破壞與對滲透穩定性的改變，使細胞裂解。

## 3.作用於核苷酸與蛋白質的合成：

flucytosine(5-FC)其於黴菌體內可藉由 cytosine deaminase 被轉化為 fluorouracil，進而干擾黴菌 DNA 之合成，由於哺乳類細胞缺乏 cytosine deaminase，故具有選擇性。

## 抗黴菌藥物併用原理

理想的藥物併用治療是希望可以增加病患臨床療效且避免藥物的毒性，通常基於以下幾個理由會考慮併用療法[4]：(1)能增加抗黴菌的效力與強度，即產生協同作用；(2)增加抗菌範圍，即治療產生抗藥性的菌種；(3)預防抗藥性菌種的產生；(4)減少個別抗黴菌藥物的劑量以降低毒性。但是不可避免的，併用也可能產生拮抗作用、增加藥物交互作用的機會進而增加毒性並增加藥物成本的花費[4]。

抗黴菌藥物併用之後交互作用的結果，在體外(in vitro)試驗與動物實驗模式下可以協同作用(synergy,  $1+1>2$ )、拮抗作用(antagonism,  $1+1<2$ )、相加作用(additivity or indifference,  $1+1=2$ )等方式來加以描述，但在臨床試驗時這些名詞則不常被使用且很難界定。臨床試驗時，重視的是當兩種藥物併用時與單一藥物使用時作比較，何者有較好的結果。

除了上述的考慮外，在併用治療時還有許多利用藥動學(pharmacokinetics)與藥效學(pharmacodynamics)交互作用的策略應注意且可討論，如：amB 與 echinocandins 表現是濃度依賴型殺菌方式(concentration-dependent killing)，而 azoles 與 5-FC 則是時間依賴型殺菌方式(time-dependent killing)，當其併用時給藥的劑量與頻次等藥效學影響因素必須加入考慮。在藥動學之交互作用方面如：與會增加抗黴菌藥代謝的非抗黴菌藥物併用，則會減少抗黴菌藥的血中濃度，而使療效降低，如 fluconazole 與 rifampin 併用屬之。而與會減少抗黴菌藥代謝的非抗黴菌藥物併用時，會增加抗黴菌藥的血中濃度，增強功效；如 fluconazole 與 ritonavir 等蛋白酶抑制劑併用屬之；但這些都不是本文討論之重點。以下列舉一些藥效學有關的交互作用機轉：

抗黴菌藥物併用時，產生協同作用的可能藥理機轉[7]：

- 1.抑制同一個生化反應的不同階段：例如 terbinafine 與 azoles，二者都作用於抑制麥角醇的生合成，但作用在不同的步驟。
- 2.作用在黴菌細胞的不同位置而增加另一藥物的穿透性：例如 azoles 或 amB 與 5-FC 之併用，前二者破壞細胞質增加後者之攝入而產生作用。

3.作用在黴菌細胞的不同位置，如 azoles 或 amB 作用於細胞質，與作用於細胞壁的 echinocandins 併用。

4.一種為潛在的迅速殺黴菌劑以減少黴菌量，另一種藥物則為清除或鞏固治療。

抗黴菌藥物併用時，產生拮抗作用的可能藥理機轉

1.作用於黴菌細胞的相同位置導致二者產生競爭性的拮抗作用，如 azoles 與 amB 併用時，azoles 抑制麥角醇的合成，而使 amB 無法結合到細胞膜上的麥角醇上。

2.其中一種藥物吸附到細胞的表面，造成另一藥物無法達到其作用部位，如 itraconazole 與 amB 併用時。

### 特定菌種抗黴菌藥物併用探討[7](表一)

此部分將針對一些現有的體外、動物試驗模式與臨床試驗數據來探討抗黴菌藥物併用治療的潛力，此三類研究各有其優缺點：體外實驗有再現性高且可稀釋成各種劑量濃度，同時測試多株菌種，並可測試各株已知的抗藥性菌種等等的優點，其缺點則為忽略了宿主的因素、未考慮藥動學因子與不同的體外試驗研究法間的關連性不見得清楚；動物試驗模式的優點是有考慮宿主的因素且宿主的條件可選定且具一致性、抗藥性的菌株也可被測試、可做一系列不同濃度併用的實驗且又可以定量的數據呈現實驗結果，缺點則是其動物感染的模式與人類感染疾病方式不見得相近、測試藥物的藥動學與毒理學與藥理學的反應與人體不一定相同、且可以研究的菌株與再現性不及體外實驗等；臨床試驗的最大好處是其以人體做研究，結果直接解答問題，但其缺點是非常昂貴且費時、無法控制病人潛在性的疾病因素、缺乏可定量的結果評估標準、多種劑量的研究受到限制、且無法控制菌株的致病力因素。由於隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、念珠菌屬(*Candida spp.*)與麴菌屬(*Aspergillus spp.*)此三類的黴菌在臨床上最常見且研究也最多，故在此分別簡述此三菌的一些研究結果與建議：

#### 1.抗隱球菌病的藥物併用

amB 與 5-FC 的併用是目前美國感染症醫學會(IDSA)公佈的治療隱球菌腦膜炎初始治療推薦的併用療法，是目前現有最好的併用療法。而 fluconazole 與 5-FC 的併用也是有益的，但其他的 azoles 則仍無一致性的結果，IDSA 建議 fluconazole 與 5-FC 的併用可為隱球菌腦膜炎誘導治療的替代療法。amB 與 azoles 併用於隱球菌病，不似其它菌株發生拮抗性作用的情形，其在體外試驗與動物實驗模式均產生正面的結果，amB 與 azoles 併用可使二者之劑量均降低或者可能可減低藥物造成的相關毒性，這在需使用高劑量的 amB 治療感染時很常見。當靜注改口服的接續性治療(sequential therapy)時，在體外試驗中先使用 azoles 治療之後才使用 amB 會減低 amB 的活性；反之，若先使用 amB 再用 azoles 則不會發生減低 azoles 活性的情形。此種先用高劑量 amB 加或不加 5-FC 治療兩星期後再以 azoles 鞏固治療的方式，已有大型的臨床試驗支持此療法[8]。

三種藥物合併治療的方法，此種合併方式產生優異的臨床治療效果且可減低病患的毒性，但是其復發率卻相當高，故建議當這些藥物以低劑量併用時可能需要較長的誘導治療期(induction therapy)或後續的維持治療須慎選以避免治療失敗。

## 2. 抗念珠菌病的藥物併用

由於非白色念珠菌的念珠菌(non-albicans *Candida* spp.)對 azoles 抗藥性的菌株越來越多，amB 治療劑量下就可能發生的毒性與侵入性念珠菌感染的高死亡率，故一個更有效且毒性更低的療法是有需要的。5-FC 與 amB 或 azoles 的併用在動物實驗模式研究中，不管在存活率或是組織的負荷上都有正面的結果。amB 與 azoles 的併用，特別是接續性的使用，先用過 azoles 再使用 amB 是不當的。但是同時併用 amB 與 fluconazole 則在動物模式中有改善存活率與組織清除率的效果。可能的解釋是 fluconazole 與其他 azoles 親脂性的不同；itraconazole 與 ketoconazole 屬親脂性的 azoles，會堆積在細胞膜上，因而阻斷 amB 與細胞膜上麥角醇的作用，造成拮抗的結果[9,10]。相對地，fluconazole 比較親水性，不會堆積在細胞膜上而阻斷 amB 與細胞膜上麥角醇的作用，故可減少拮抗的情形發生[11]。而先用過 azoles 可能會改變細胞膜上麥角醇的組成，使得 amB 不易與之結合，造成拮抗作用的發生[12]。Echinocandins 與 azoles 或 amB 的合併療法在體外試驗無特別的角色，因為單一 echinocandins 治療，對大部分的念珠菌已具有高度活性，所以合併療法效果要比其更好的空間很有限。Terbinafine 與 azoles 的合併療法用於 AIDS 病患難治療的對 azoles 具抗藥性的口腔食道的念珠菌感染是很有前瞻性的合併方式，值得進一步研究。由於三種現有的單一的藥物治療(caspofungin 與 amB 用於嚴重的病患，而 fluconazole 用於較不嚴重之病患)，皆有一致性且很好的療效，故目前發表的治療侵入性的念珠菌感染治療指引並不強烈鼓勵併用 amB 與 fluconazole 於念珠菌菌血症的治療，以單一藥物治療侵入性念珠菌病與菌血症仍是治療的首選，合併療法則可考慮用於一些治療困難的族群，諸如肝脾念珠菌病、心內膜炎、腦膜炎與復發的感染。

## 3. 抗麴菌病的藥物併用

雖然已有許多體外實驗與動物實驗的研究，但目前仍無關於評估抗黴菌藥物併用於治療人體麴菌感染的前瞻性研究被發表，而目前的治療指引並未包括併用治療(除了一療程的 amB 結束後以 itraconazole 做為鞏固治療外)，但是這些指引在目前已使用 voriconazole 於初始治療之後應被更新。5-FC 與 amB 於體外試驗無一致性的結果，而 amB 與 rifampin 併用則產生協同作用，此兩種合併方式在動物實驗都可延長存活時間，因其個別的毒性與交互作用且缺乏臨床實驗數據，以 rifampin 與 5-FC 加上 amB 或 azoles 的療法，應被保留於腦膿瘍或眼睛感染等特殊狀況需要優異的組織穿透力時才使用。併用 Echinocandins 與 azoles 或 amB 在體外或動物試驗均有正面的結果，且毒性較低。對侵入性的麴菌病的悲慘結果，想以三種藥物併用療法來改善雖是很吸引人的想法，但目前無論在任何一種實驗模式均未被廣泛研究，故使用時須非常謹慎，以避免傷害。以抗黴菌藥併用療法成功治療侵入性的麴菌病目前仍是希望多於實際，故臨床醫師在使用併用療法時須多加小心直至有更多的臨床研究結果被發表。

## 結 論

抗黴菌藥物併用治療在臨床的效果，大部分仍來自案例報告，系列的臨床研究報告則較少，故很難下一個很肯定的結論[13]，但依現有之數據大概可有以下之結論：隱球菌病的抗黴菌藥併用治療，在臨床上已有肯定且顯著的證據；念珠菌病仍傾向於先使用單一藥物的治療，合併療法建議只用於一些特殊族群；至於麴菌病的併用抗黴菌藥物治療，則仍有很多問題，需要更多的研究來解答。

表一 研究抗黴菌藥物併用的不同的研究模式間，其研究特性優缺點之比較

	體外試驗	動物試驗	臨床試驗
優點	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 再現性高</li> <li>2. 易控制變因</li> <li>3. 可稀釋成各種劑量濃度</li> <li>4. 可同時測試多株菌種</li> <li>5. 可測試每株已知的抗藥性菌種</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 考慮到宿主的因素</li> <li>2. 宿主的條件可選定且具一致性</li> <li>3. 抗藥性的菌株有時可被測試</li> <li>4. 可做一系列不同濃度併用的實驗</li> <li>5. 可以定量的數據呈現實驗結果</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 試驗結果直接解答問題</li> </ol>
缺點	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 各種體外試驗研究法間的關連性不見得清楚</li> <li>2. 宿主因素被忽略</li> <li>3. 藥物動力學因子被忽略</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 動物感染的模式與人類感染疾病方式不見得相近</li> <li>2. 動物對測試藥物的藥動學、毒理學與藥理學的反應與人體未必相同</li> <li>3. 可以研究的菌株受限制</li> <li>4. 再現性不及體外實驗</li> <li>5. 抗藥性菌株有時已減低致病力</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病患與致病菌株具異質性</li> <li>2. 無法控制菌株的致病力因素</li> <li>3. 無法控制病人潛在的疾病因素</li> <li>4. 許多疾病缺乏可定量的結果評估標準</li> <li>5. 研究多種劑量的能力受限制</li> <li>6. 昂貴且費時</li> </ol>

### 參考文獻

1. Codish SD, Tobias JS, Hannigan M: Combined amphotericin B-flucytosine therapy in aspergillus pneumonia. JAMA 1979;241:2418-9.
2. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al: A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979;301:126-31.
3. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al: Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four weeks compared with six weeks: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses

Study

Group. *N Engl J Med* 1987;317:334-41.

4. Baddley JW, Pappas PG: Antifungal combination therapy: Clinical potential. *Drugs* 2005;65:1461-80.

5. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al: Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:163-94.

6. 黃莉茵，王春玉，張藏能：黴菌感染治療的新趨勢。感控雜誌 2005;15:153-61。

7. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, et al: Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:693-715.

8. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al: Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.

9. Scheven M, Scheven ML: Interaction between azole and amphotericin B in the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 1995;20:1079.

10. Scheven M, Schwegler F: Antagonistic interactions between azoles and amphotericin B with yeasts depend on azole lipophilia for special test conditions in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1779-83.

11.Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al: A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis 2003;36:1221-8.

12.Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA: In vitro interaction of fluconazole and amphotericin B administered sequentially against *Candida albicans*: effect of concentration and exposure time. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;32:205-10.

13.Manuel CE: Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? J Antimicrob Chemother 2004;54:854-69