

全身性抗黴菌藥物治療的最新進展

孔祥琪 陳宜君

臺大醫學院附設醫院 內科部

摘 要

近年來由於免疫功能有缺陷病人的增加（如器官移植，化學治療，愛滋病等），使得各式各樣的侵襲性黴菌感染逐漸增加，且伴隨相當高的死亡率。其中尤其是念珠菌感染（candidiasis）及麴菌感染（aspergillosis），引起臨床醫學及基礎研究上相當的重視。全身性的黴菌感染之藥物治療主要有兩大類藥：polyene 類（包括傳統的 amphotericin B deoxycholate 及與脂肪結合的 amphotericin B）和 azoles 類藥物（包括 fluconazole 和 itraconazole）。點滴注射 amphotericin B deoxycholate 是過去四十年來對於嚴重之黴菌感染的標準治療，其建議劑量及給藥方式近年來有一些新觀念。然而，其使用經常受限於許多副作用，尤其是腎毒性和注射後的反應。最近有新一代和脂肪結合的 amphotericin B 上市了，其注射後反應及腎毒性等副作用較少，提供一個較安全的治療選擇，也讓一些感受性較差的菌種，或是難治的感染有機會以更高的劑量來治療。此外，azole 類藥物的問世，徹底改變了黴菌感染的治療，尤其是 fluconazole 和 itraconazole。由於副作用少，可以口服，抗菌範圍廣，不但為許多侵襲性黴菌感染提供了替代療法，某些較不嚴重的感染甚至已取代了 amphotericin B 成為首選藥物。

關鍵詞：全身性抗黴菌藥物治療（Systemic antifungal therapy）

Amphotericin B

脂肪結合的 amphotericin B（Lipid formulations of amphotericin B）

Azoles

前言

近數十年來由於抗細菌抗生素的進步和大量使用，免疫上有缺陷病人的增加（如器官移植的病人需使用免疫抑制藥物，癌症病人接受化學治療，愛滋病患等），以及重症醫學的進步，因而使得以前不多見的黴菌感染越來越重要，尤其是念珠菌（Candida）引起的院內感染及麴菌

（Aspergillus）在免疫缺乏病人引起的侵襲性肺部感染，在世界各大醫院的病例數皆明顯增多，且伴隨相當高的死亡率 1-3。此外在社區民眾方面，原本健康的人可能因為隱球菌感染（cryptococcosis）發生腦膜炎或肺炎，糖尿病人可能因為黴菌性尿道感染併發敗血症，或因白黴菌（mucormycosis）引起致死性的鼻、鼻竇及眼部侵襲性感染。抗黴菌藥物的使用機會變多了，且不侷限於大型醫院的某些

次專科醫師。但相對於抗細菌藥物的使用經驗而言，這是一般醫師比較陌生的領域；而且幾種藥物的抗菌範圍各不相同，平均而言副作用也較抗細菌藥物為多，因此一般內科醫師都應該對抗黴菌藥物具備一定的了解。過去關於這方面的資料很缺乏也較零散，近年來研究報告大增，新藥發展也有所突破。因此，本文針對深部的、侵襲性或全身性的黴菌感染之藥物治療探討一些新的知識，分為 polyene 類（包括傳統的 amphotericin B 及與脂肪結合的 amphotericin B）和 azoles 類藥物（包括 fluconazole 和 itraconazole）。最後也會提到一些新藥的發展及前景。

Polyene 類藥物

Amphotericin B（以下簡稱 AMB）是一種土壤中的放射線菌（*Actinomycetes*）*Streptomyces nodosus* 的醱酵產物。它可和黴菌細胞膜上的主成分：麥角脂醇（ergosterol）結合，在其上形成孔洞而使細胞死亡。AMB 也可和哺乳類細胞膜上的膽固醇結合，雖然親合力較低，仍會造成其毒性。此外，也可抑制一些細胞膜上的酵素來作用，如黴菌的 proton ATPase，哺乳類的 Na^+/K^+ -ATPase 等 4。AMB 的抗菌範圍很廣，包括了大多數會對人類致病的黴菌。在體外可在遠低於標準劑量在血或組織中達到的濃度下表現出殺菌性（fungicidal）的特性，是一種和濃度有關的（concentration-dependent）抗生素。抗藥性的主要機轉是在細胞膜上的脂肪，尤其是 sterol 質或是量的變化；抗藥性在念珠菌屬中是很少見的，*Candida lusitanae* 及 *C. guilliermondii* 是其中的例外。其他感受性極佳者包括 *Histoplasma capsulatum*，*Blastomyces dermatitidis*，*Paracoccidioides brasiliensis*。感受性尚可者包括 *Coccidioides immitis*，*Sporothrix schenckii*，*Aspergillus* spp.，以及引起 mucormycosis 的白黴菌。感受性不佳者包括 *Trichosporon beigeli*，*Pseudallescheria boydii*，*Fusarium* spp.，*Malassezia furfur*，以及引起 chromoblastomycosis 或 mycetoma 的黴菌。順帶一提，利士曼原蟲（*Leishmania*）由於含麥角脂醇很多，也是有效的 4。

一、傳統的 amphotericin B (amphotericin B deoxycholate)

點滴注射 amphotericin B deoxycholate（以下簡稱 D-AMB）是過去四十年來對於威脅生命之黴菌感染的全身性藥物治療的主流。不過由於受限於其和劑量相關的腎毒性，在免疫缺陷一直無法回復的人其療效仍不理想。D-AMB 在生理的酸鹼值中是不溶於水的，泡成的注射液有懸浮液的性質，不可和鹽類（如生理食鹽水，電解質添加溶液）混合使用，會變混濁；因此要加在 5% 糖水中注射（這點即使後面提到的和脂肪結合的 AMB 也是相同）。藥物動力學方面，AMB 在血中與 deoxycholate 分開，95%和蛋白結合（多半是和脂蛋白上的膽固醇），隨即離開循環進入組織 5。在實驗動物上，肝臟和脾臟達到的濃度最高，腎和肺次之，肌肉脂肪和腦組織中最低。雖然在腦脊髓液中濃度很低（不管有無發炎都很低），但臨床治療還是有效的 4。在發炎的腹膜、胸膜、關節、眼睛體液中濃度可達血液中之三分之二，在痰、唾液、骨骼則很低 5。

AMB 的排泄不是很清楚，沒有代謝產物被發現。只有極少量在尿和膽汁中緩慢的排出，因此在肝腎功能不佳時也不需調劑量（除非是懷疑 AMB 本身引起的腎功能惡化）。在停藥一年後組織中還是可以測得到其殘留，顯示大部分的藥都累積在組織中，緩慢的分解。因為蛋白質結合率很高，血液透析無法移除。可通過胎盤，懷孕用藥分級是 B（沒有足夠的證據顯示在孕婦使用對胎兒沒有危險性）。嬰兒及 16 歲以下的小孩排出 AMB 的速度較快，似乎可解釋他們對其耐受度也較高。新生兒的藥物動力學則有相當大的個體間差異存在，不過在腦脊髓液中濃度較高，可達到血液中濃度的 40 到 90 %⁴。

Amphotericin B 的主要副作用有二：注射後的反應和腎毒性。最近一個多中心研究顯示，在嗜中性球低下之 343 位病人中以 0.3~1.2 mg/kg/day 的劑量，有 73% 的病人產生注射後反應，34% 的病人 creatinine 有上升⁶。點滴注射後引起的反應有發燒、發冷、打顫、呼吸急促、肌肉痛、關節痛、噁心、嘔吐、頭痛等；機轉是藥物引起單核球釋放細胞激素（cytokines）所致⁴。多在注射後 30~45 分鐘開始，開始後 15~30 分最嚴重，而後 2~4 小時消失。通常繼續使用，反應會越來越輕微；降低滴注的速度（大於 4 小時輸完），或是使用一些預防性用藥：acetaminophen，diphenhydramine 25~50mg 會有幫助。Meperidine 可減輕發冷、打顫之難受⁵。

腎毒性的機轉是因直接引起入球小動脈血管收縮，和對遠端小管的傷害，是和劑量有關的。AMB 在血中大量和低密度脂蛋白（low-density-lipoprotein, LDL）結合，在腎細胞上有許多 LDL 受器，也許可以解釋 AMB 特別之腎毒性。血管收縮之機轉尚不明瞭，可以避免同時用腎毒性藥物和適當的水分補充來預防，生理食鹽水 10~15 ml/kg/day 在給藥前或是 24 小時輸注皆可。臨床表現包括腎血流及腎絲球濾過率減少，氮血症（azotemia），遠端腎小管酸中毒，尿濃縮能力喪失，鉀離子和鎂離子流失（常需要經靜脈補充）。近端小管酸中毒會看到的葡萄糖、胺基酸、磷離子流失不會發生。氮血症（azotemia）在併用 cyclosporin A 時更易發生。在 D-AMB 0.8 mg/kg/day 的劑量下，有高達 68% 的病人 creatinine 有上升；未併用者只有 28%。腎毒性常導致降低劑量甚至停藥，可能造成治療不完全；但不停藥卻可能造成永久的腎傷害。不過通常繼續治療輕度的氮血症會穩定下來，停藥後也會恢復，只要總計量不超過四公克⁴。最近發表了一個多中心研究回溯性的收集了由於懷疑或是證實的侵襲性麴菌（invasive aspergillosis）而使用 D-AMB 的 239 位病人，統計其腎毒性的發生率、需要透析的比率和死亡率（治療中或是治療後 30 天內死亡者），並試著分析有何可能的相關因素較易導致透析及死亡。這些人平均接受 20.4 天 D-AMB 的治療。結果顯示，有 53% 的病人 creatinine 有兩倍的上升，29% 的病人 creatinine 有上升至大於 2.5 mg/dL，15% 的病人需要透析，整體死亡率是 60%。其中 creatinine 有兩倍的上升、異體（allogenic）和自體（autologous）骨髓移植是較易導致透析的相關因素，而需要透析、D-AMB 用的越久、同時併用有腎毒性的藥物是較易導致死亡的相關因素⁷。然而這個研究的病人因針對侵襲性麴菌感染使用 AMB 的劑量較高，病人原本的

疾病嚴重度在文中未交代清楚。因此，我們建議腎功能缺損的病人，老年人，嚴重敗血症病人或原已使用的藥物具腎毒性而且無法替換時，病人很可能因為使用 AMB 產生腎毒性時應審慎考慮使用 AMB 之必要性，是否有替代藥物（如新一代的 AMB 或 azole 類藥物）。若必須使用時，應注意足夠的輸液補充，避免併用其他腎毒性藥物，且密集偵測腎功能的變化。

貧血也是個常見的副作用，可能是經由紅血球生成素（erythropoietin）生成的減少，而非直接壓抑骨髓的造血作用。造成的貧血是正色素性、正球性貧血（normochromic, normocytic anemia），很少使血比容（hematocrit）低於 20~25%，除非合併有其他原因；通常停藥就會恢復 5。

其他較少見的反應包括高血壓、休克、支氣管痙攣、漲紅、窒息、抽搐等。心率不整甚至停止可以因為太快速的滴注（小於一小時）而引起的鉀離子釋放而產生，特別在本身鉀偏高或是腎功能不佳的病人。注射部位會很疼痛，最好從中心導管給予。低鉀血症可能因 corticosteroid 之使用而加重，從而加重 digoxin 的毒性、造成橫紋肌溶解等等。低鎂血症在有 platinum 引起腎功能不佳的癌症病人會加重，腎絲球濾過率減少會增加由腎排出藥物的血中濃度。同時和顆粒球一起輸注，有引起急性肺部反應的報告（如，呼吸困難、低血氧症及間質性浸潤） 4。儘管有其毒性，D-AMB 還是治療免疫缺陷病人中等嚴重到嚴重的肺部和全身性黴菌感染的首選用藥（參見表一）。其建議劑量和治療療程長短其實一直都沒有定論。歷史上的經驗來說，總累積計量不應超過四公克（超過四公克之安全性不明）；由 0.5~1.5mg/kg/day in 5% dextrose 在 2 到 4 小時輸注完（國內仍習慣滴注六小時）。傳統上有人主張先用 1mg 的測試劑量輸注 15 分，而後觀察 1 小時，以預防可能之過敏性休克；新觀念是第一次給藥時，尤其開始輸注的 10 到 20 分鐘，應小心的在床邊監視，有反應立即處理。對於重症病人，為了減低早期死亡率，已不建議逐天增加劑量的方式，以避免延誤治療。到底如何給藥，應該要針對個別狀況（宿主免疫狀態，菌種，感染部位及嚴重度，治療反應，本身其他疾病等），直至疾病完全緩解。有些黴菌感染可能會需要合併外科療法，用 triazoles 類或是新的和脂肪結合的 AMB（見後文）來做挽救（salvage）治療，或是鞏固（consolidation）或維持（maintenance）治療 4。如果病況穩定，可以改成兩天一次，用原有劑量的兩倍，以期減少注射後的反應，甚至方便於門診治療。此時單次劑量最好不超過 1.5 mg/kg 或 80mg/次，因為這樣高劑量的毒性尚不清楚 5。合併 AMB 和 flucytosine 是目前隱球菌腦膜炎起始治療之首選，用來治療危及生命的肺部隱球菌感染也是合理的選擇（可惜台灣目前已無 flucytosine 了）。嗜中性球低下的病人，如果在適當的抗生素使用下持續發燒超過四到七天，被視為侵襲性黴菌感染的高危險群。有兩個雙盲隨機分組、前瞻的研究顯示，經驗性使用 AMB 0.5~0.6 mg/kg/day，可以顯著的減少侵襲性黴菌感染及死亡率 4。

二、和脂肪結合的 AMB(Lipid formulations of amphotericin B)

AMB 是一種和濃度有關的（concentration-dependent）抗生素，但傳統的 D-AMB

因其毒性而無法使用更高的劑量。新一代和脂肪結合的 AMB 由於其毒性較低，因此其治療指數（therapeutic index）比傳統 D-AMB 好；也讓一些感受性較差的菌種，或是難治的感染有可能以更高的劑量來治療。

傳統的 AMB 結合在 deoxycholate 上，新藥是結合在一種有親水端也有親脂端、生物可分解的脂肪分子上。藉由這種兩極分子的媒介，AMB 變成可溶於水，在血中不會大量和蛋白結合，多半是跟著脂肪分子一起被肝臟和脾臟的單核球巨嗜系統（mononuclear phagocytic system）或是被往發炎處聚集的單核球所攝入；因為不會大量和 LDL 結合，所以藥物分布是不受 LDL 受器影響的。而且似乎可以更具選擇性的執行其殺菌作用，其轉可能依賴脂肪分子和菌細胞膜的交互作用或是菌和宿主的發炎細胞之脂肪酵素(lipase) 來達成。在體外實驗中顯示，對於人類紅血球的分解和腎小管細胞的傷害都較 D-AMB 為小 4。

目前在美國有三種和脂肪結合的 AMB 上市：amphotericin B lipid complex (ABLC)，amphotericin B colloidal dispersion(ABCD)，liposomal formulation (liposomal-AMB, AmBisome)。這三種藥皆因毒性較低，容許使用更高的劑量來治療嚴重的菌感染。不過由於脂肪分子的不同，他們有各自獨特的藥物動力學和物理化學特性。和同樣劑量的 D-AMB 相比，三者肝臟和脾臟中達到更高的濃度，而腎組織中較低 4。下面就台灣已有的 AmBisom (以下簡稱 L-AMB) 來介紹。

L-AMB 是一種單層的脂肪小球，AMB 嵌在其中，大小只有 60~80 nm。分子較其他兩種新藥小，被單核球巨嗜系統攝入較慢，因此會有較長的血液中半衰期、很高的尖峰濃度和 AUC (area under the curve)。在體外試驗，其抗菌範圍和 D-AMB 相當。其副作用發生率如下：1~4% 有注射後的反應，15~31% creatinine 上升，18% 低血鉀症，只有 3% 的病人因為藥物副作用而停用此藥 4。一個大型研究針對嗜中性球低下病人持續發燒而使用 D-AMB 0.6 mg/kg/day 或 L-AMB 3 mg/kg/day 之副作用發生率，包括注射後的反應(分別是 73.0%，51.3%) 及腎毒性(分別是 33.7%，18.7%) 在 L-AMB 使用組皆有統計上意義之減少；不過在存活率、退燒時間、因為副作用或是病情惡化而停藥的比例上沒有統計上意義的差別 5。

在歐洲已發表三個大型研究，在確定或是假定是侵襲性菌感染而不能忍受 D-AMB 或是反應不佳之病人使用 L-AMB。病人多半是有癌症，器官移植或是骨髓移植。以 0.5~5.0 mg/kg/day 的劑量，整體達到了近 60% 之反應率。分開來看的話，在念珠菌屬感染的反應率高達 84%，麴菌是 58~77%，為相關困難治療的菌感染病人帶來了新希望。在治療愛滋病人的隱球菌感染，以 3 mg/kg/day 的劑量顯示是耐受性佳且有效的。4 mg/kg/day 的劑量和 0.7 mg/kg/day 的 D-AMB 在一個小型研究中，顯示是同樣有效，而較少腎毒性 4。

關於 L-AMB 劑量的探討，有兩個雙盲隨機分組、多中心的研究比較在嗜中性球低下在適當的抗生素使用下持續發燒的病人使用 D-AMB 1 mg/kg/day，L-AMB 1 或 3 mg/kg/day 三種治療方式。結果顯示反應率分別是 49%，58%，64%。統計

上有一個趨勢：3 mg/kg/day 是更有效的 4。一個隨機分組、前瞻性的研究針對 87 例侵襲性麴菌感染病人，比較 L-AMB 1 mg/kg/day 或 4 mg/kg/day 兩種劑量的治療效果。病人多是有癌症或是骨髓移植而引起的嗜中性球低下，麴菌感染是由培養或是病理切片加上臨床表現證實。結果顯示治療的反應率分別是 64%，48%；六個月的存活率分別是 43%，37%；直接死因是麴菌感染者分別是 22%，20%，皆沒有統計上意義的差別 8。此研究結果為 L-AMB 這個高價藥物提供了一個投資報酬率較好的劑量選擇。此外，這樣的治療成果和 Patterson 等人回溯性統計 595 個病人中以 D-AMB 單獨治療的結果（反應率 32%，死亡率 65%）相比似乎較佳 9。

在經驗療法或是證實的侵襲性麴菌感染，目前推薦劑量是 3~5mg/kg/day，以 2 小時輸注完。在肝腎功能不佳時也不需調劑量（除非是懷疑 AMB 本身引起的腎功能惡化）。有病例報告指出，血液過濾（hemofiltration）並不會大量移除

L-AMB；其他的透析方法則不清楚 4。

總結而言：對於這三個新藥，目前資料多半顯示和脂肪結合的 AMB 可用較高劑量，副作用較少，其臨床效力保守而言至少和 D-AMB 相當。未來需要更多研究來探討其理想的劑量、用途、藥和藥的比較等等。目前的角色是用於 D-AMB 治療中發生了不可接受的腎毒性，腎功能本來就不佳、或是要用其他腎毒性藥物預期無法忍受 D-AMB 療程者，或者目前 D-AMB 治療失敗者。價錢也是個重要考量，在美國 ABLC，ABCD，L-AMB 的藥價分別是 D-AMB 的 30, 30, 60 倍 5！

Azole 類藥物

1950 中期以降，靜脈注射的 AMB 是嚴重黴菌感染的全身性藥物治療的唯一選擇。Flucytosine 可口服，但須併用 AMB，否則很容易產生抗藥性。第一個能口服的 azole 類藥物 ketoconazole 在 1981 年問世之後，徹底改變了黴菌感染的治療。這種毒性低，又可口服的藥物問世意味著在門診治療的可能，也不需煩惱靜脈注射的管線和副作用了。雖然 ketoconazole 很快被發現有著內分泌系統的副作用，今日反而變成一種性腺和腎上腺類固醇的抑制劑；但接下來 triazole 類包括 fluconazole（1990 年）及 itraconazole（1992 年）相繼問世，抗菌範圍更廣、副作用減少，又給予我們無窮的希望。

Azole 類藥物包括 imidazoles（miconazole, ketoconazole）和 triazoles

（fluconazole, itraconazole），作用機轉是經由抑制 cytochrome P450 系統的酵素 14- α demethylase，而抑制黴菌細胞膜上的主要成分麥角脂醇（ergosterol）的合成。Ketoconazole 對 cytochrome P450 選擇性較差，因此對人體的睪丸、卵巢、腎上腺、肝腎有影響。相對於 AMB 的殺菌性（fungicidal），azoles 被認為是一種抑菌性（fungistatic）的抗黴菌劑。不過任何的抗黴菌劑要能治癒黴菌感染，宿主的免疫系統必須是完好的，否則會一再復發。例如，沒有一個抗黴菌劑可以治癒在末期愛滋病病人的侵襲性隱球菌感染。此外，殺菌性的特性在體內並沒有像在試管中一樣明顯，這類病人可能需要持續一生的抗黴菌治療 10。以下針對

fluconazole 及 itraconazole 介紹最近的一些新觀念。

一、Fluconazole

Fluconazole 是一種極具藥動學特色的抗黴菌劑。它是水溶性的，口服吸收的身體可用率超過 80%，因此其口服及靜注兩種劑型的推薦劑量是一樣的；且口服吸收不會受胃酸鹼度、食物的影響，這一點是脂溶性的 ketoconazole 和 itraconazole 所沒有的優點。特別在可能較缺乏胃酸之人這點很重要，如老人、接受癌症化學療法或 HIV- 陽性病人，或是有用制酸劑及其他會改變胃酸藥物的病人。雖然具有口服及靜注兩種劑型，不過注射劑型較貴，應只保留給腸胃道吸收有問題的病人。由於水溶性高、蛋白質結合率低，其藥物分布非常廣泛，可在許多體液中達到和血液中相當的濃度；包括尿、痰、唾液、腹膜液、腦脊髓液等。約 60~75% 以原型藥物自腎臟排出，因此腎功能不佳時需調劑量。血中蛋白質結合率只有 10%，血液或是腹膜透析均可移除，因此透析後須追加一個完整劑量 10。半衰期長達 27~34 小時，如果沒有給 loading 劑量，穩定的血中濃度會在五天達到 11。由於影響 cytochrome P450 系統，有許多藥會產生交互作用要注意 (表二)。同時服用 cyclosporin 時，應監視 cyclosporin 血中濃度，有可能要減量 50~75% 11。

Fluconazole 的抗菌範圍很廣 (表一及表三)。但是在念珠菌屬中，*C. glabrata* 感受性較差，*C. krusei* 天生有抗藥性。根據文獻，在部分醫學中心具抗藥性的 non-albicans *Candida* 的增加，和 fluconazole 的大量使用 (尤其是預防性使用) 是有因果關係的 5。

耐受性良好，最常見的副作用為腸胃道的症狀、掉髮和頭痛，各只佔 3%。對睪丸、腎上腺在一般建議劑量是不會有影響的 5,11。無症狀的肝功能異常發生在小於 10% 的病人，通常停藥就會恢復正常數值。肝炎極少見，是和劑量無關的 (idiosyncratic)；通常可恢復，不過一路進行到肝衰竭的病例也是有的 11。

臨床用途請參見表一及表四。值得提醒的是，參考劑量與臨床效果之研究結果以及體外藥物感受性的資料，近年來 fluconazole 治療嚴重黴菌感染的推薦劑量增加到 400~800 mg/day，而非早期的 200~400 mg/day。越來越多治療經驗和研究顯示，即使到 2000mg/day 之劑量，fluconazole 的耐受性還是很好；即使到 1600mg/day 之劑量，其藥物動力學還是呈直線且可以預估 12。另外，loading 劑量的建議給法是在第一天給預定每日維持劑量的兩倍 10。不過，若考慮使用高劑量 (大於 400 mg/day) 應審慎選擇病人及病症，由於國內使用高劑量的經驗很少，請先與專科醫師會商討論，並特別注意其副作用，而不應浮濫。

二、Itraconazole

Itraconazole 原來只有口服，最近也有靜注劑型。是脂溶性的，口服吸收的身體可用率會受胃酸鹼度、食物的影響，在酸性和胃中有食物 (特別是脂肪類) 時最佳。蛋白質結合率很高 (大於 99%)，因此其藥物在許多體液中 (如尿、腦脊髓液等) 的濃度很低。不過對於角質化的組織很有親合力，如表皮、指甲、陰道上皮。血

液中的濃度很低，不過在組織中可以維持很久的治療濃度。

Itraconazole 在肝臟經過大量的代謝，可產生三十種以上的代謝物，其中至少一種是有活性的。肝功能不佳時，藥物代謝會變少；不過由於本來代謝物就是有活性的，所以整體藥效可能沒有影響。用於肝功能不佳者要特別小心監視肝功能，並測量血中藥物濃度¹⁰。如果沒有給 loading 劑量，穩定的血中濃度會在 13~15 天達到；因此 loading 是被推薦的，給法是：在前三天給 200mg，一日三次（200mg tid）⁵。

由於本身的代謝牽涉到 cytochrome P450 系統的酵素，itraconazole 比 fluconazole 有更多的藥物交互作用（表二）應特別注意。如 rifampin 只會稍微降低 fluconazole 的濃度，卻可顯著降低 itraconazole 的濃度。除表四之外，cisapride、sulfonylureas、HMG CoA reductase inhibitor、dihydropyridine calcium channel blockers、HIV protease inhibitor、vinca alkaloid 的濃度都會升高⁵。

Itraconazole 的抗菌範圍請參見表三。值得一提的，對於麴菌此藥是目前上市的 azoles 中唯一有效的。耐受性良好，最常見的副作用為腸胃道的症狀。高血壓，低血鉀症和水腫有可能在大於 400 mg/day 劑量時出現，機制不明。對睪丸、腎上腺在一般建議劑量是不會有影響的，高劑量時有被報告過^{5,11}。無症狀的肝功能異常發生在 7% 的病人，通常停藥就會恢復正常數值。肝炎極少見，是和劑量無關的（idiosyncratic）；通常可恢復，不過一路進行到肝衰竭的病例也是有的¹¹。西班牙有一個研究蒐集 69,830 位沒有肝臟或全身性疾病的病人使用 ketoconazole 和 itraconazole 引起急性肝損傷的情形，結果估計發生的比率 ketoconazole 是 134.1 每十萬人-月，itraconazole 是 10.4 每十萬人-月，差不多是萬分之一的機率¹³。

臨床用途請參見表一及表四。itraconazole 在 azole 類中對於 blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis 及麴菌感染是最有效的；在部份麴菌感染病例的治療，可取代 AMB 或延續 AMB 作為維持療法，而有不錯的療效。最近有研究顯示 allergic bronchopulmonary aspergillosis 的病人使用 itraconazole 可以減輕症狀，並減少類固醇用量¹⁴。對於一些由於免疫功能持續異常（如器官移植需使用免疫抑制藥物，愛滋病末期）的病人，一旦得到侵襲性黴菌感染，可能需要持續一生的抗黴菌維持治療；itraconazole 和 fluconazole 都被證明是有效的。如果沒有副作用這麼少的藥，這是不可能達成的。

至於 itraconazole 和 fluconazole 的比較請參見表三。

新藥的發展

Azoles 方面，itraconazole 最近也有靜注劑型了。此外，有兩個 azoles：voriconazole 和 posaconazole 正在進行臨床試驗。兩藥對於一些絲狀黴菌（mold）都比 itraconazole 有效，對於一些 fluconazole 有抗藥性的真菌（yeast）也有效¹⁵。Voriconazole 口服吸收的身體可用率超過 80%，同時有口服及靜注兩種劑型，提

供靜脈注射-口服轉換治療 (IV-oral switch therapy)，相當有潛力。一個新種類的、半合成的藥物：echinocandin 被發現了。這是一群 cyclic lipopeptides，可以抑制黴菌細胞壁上 β -1, 3-glucan 的合成，被稱之為抗黴菌藥物中的盤尼西林。其中的代表藥物，Caspofungin (MK-0991) 正在進行臨床試驗，其抗菌範圍包括念珠菌，麴菌，Histoplasma capsulatum 以及 Pneumocystis carinii，但不包含隱球菌。而且副作用很少，也被寄予厚望 16。LY 303366 和 FK 463 是另外的同類研發中藥物。

結論

過去由於黴菌感染不受重視，相關資料闕如。近年來隨著新藥研發的過程，許多設計嚴謹的臨床研究一一完成，為黴菌感染建立較完整的流行病學資料，並提供治療劑量及療效之臨床經驗。不僅讓我們對多年的老藥 AMB 有更清楚的認識，而 AMB 的缺點或不足之處，則有和脂肪結合的 amphotericin B 或 azole 類藥物 (fluconazole 及 itraconazole) 提供了另類的選擇。此外，未來隨著新藥的上市，可預期的是，全身性黴菌感染的治療將進入一個新的紀元，抗黴菌藥物將如抗細菌藥物，有多種選擇，較安全，且療效更好。希望您我共同的關心及努力，將使我們的病人有更美好的未來。

參考文獻

- 1.Chen YC, Chang SC, Yang LS, Hsieh WC, Luh KT. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981 to1993. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18: 369-75.
- 2.Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805.
- 3.Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996; 95: 19-28.
- 4.Groll AH, Walsh TJ. Polyene antifungals. In: Sarosi GA, Davies SF, eds. Fungal Diseases of the Lung. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co; 2000; 271-96.
- 5.Stevens DA, Bennett JE. Antifungal agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Co; 2000; 448-59.
- 6.Thomas JW, Robert WF, Carola A, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999; 340: 764-71.
- 7.Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. Clin Infect Dis 1999; 29: 1402-7.
- 8.Ellis M, Spence D, de Pauw B, et al. An EORTC international multicenter

- randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1406-12.
9. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-60.
 10. Sugar AM. Azole antifungals. In: Sarosi GA, Davies SF, eds. *Fungal Diseases of the Lung*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co; 2000; 297-302.
 11. Hoesley G, Dismukes WE. Overview of oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 301-9.
 12. Voss A, de Pauw B. High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 165-74.
 13. Garcia Rodriguez LA, Duque A, Castellsague J, Perez-Gutthann S, Stricker BH. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 847-52.
 14. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.
 15. Manavathu EK, Cutright JL, Loebenberg D, Chandrasekar PH. A comparative study of the in vitro susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 229-34.
 16. Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM, et al. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2310-8.
 17. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1739-43.
 18. Klein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycoses. *Chest* 1996; 110: 525-32.

New Advances in Systemic Antifungal Therapy

Hsiang-Chi Kung, and Yee-Chun Chen

**Department of Internal Medicine,
National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan**

With the growing proportion of immunocompromised patients due to cytotoxic

chemotherapy, organ transplantation, and AIDS, the number of invasive diseases due to various kinds of fungi has increased gradually during the past years, especially aspergillosis and candidiasis. There are mainly two categories of drugs in systemic antifungal therapy: polyenes, which included amphotericin B deoxycholate and new lipid formulations of amphotericin B; and azoles, which include fluconazole and itraconazole. Intravenous amphotericin B deoxycholate has been the standard therapy for most serious fungal infections since the 1950s. However, many adverse effects, especially nephrotoxicity and infusion-related events, frequently limit its use. Recently, less nephrotoxic lipid formulations have been introduced. They can allow safer delivery of effective doses and exploring escalating doses for less susceptible pathogens or refractory infections. The azole antifungal drugs have revolutionized the therapy of fungal diseases, especially fluconazole and itraconazole. They are well tolerated, orally administered, and have a broad spectrum. These new antifungal agents offer alternative therapy to amphotericin B for many invasive fungal diseases, and in some instances have become the preferred agents for the treatment of less severe, disseminated fungal infection. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 132-141)

表 1：侵襲性肺部或全身性黴菌感染之治療

病名	抗黴菌藥物(劑量)
Candidiasis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day)±5-FC(100 mg/kg/day) fluconazole(400~800 mg/day)* L-AMB(1~5 mg/kg/day)
Trichosporosis	Fluconazole(400~800 mg/day)±D-AMB(1.0~1.5 mg/kg/day)
Cryptococcosis	起始 D-AMB(0.7 mg/kg/day) ±5-FC(100 mg/kg/day) 兩週 而後換成 fluconazole(8 mg/kg/day) L-AMB(3~5 mg/kg/day)
Aspergillosis	D-AMB(0.8~1.25 mg/kg/day) itraconazole(400~600 mg/day)* L-AMB(4~5 mg/kg/day)
Fusariosis	D-AMB(1.0~1.5 mg/kg/day) + 5-FC(100 mg/kg/day)

	L-AMB(5 mg/kg/day)
Mucormycosis	D-AMB(1.0~1.5 mg/kg/day)
	L-AMB(5 mg/kg/day)
Blastomycosis	D-AMB(0.3~1.0 mg/kg/day), total dose 1.5~2.5g itraconazole(200~400 mg/day)*
Histoplasmosis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day) itraconazole(400~600 mg/day)*
Paracoccidioidomycosis	D-AMB(0.4~0.5 mg/kg/day) itraconazole(200mg/day)*
Sporotrichosis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day) itraconazole(200~400 mg/day)*
Penicilliosis	D-AMB(0.6 mg/kg/day) 兩週 而後換成 itraconazole(400 mg/day) 十週 持續一生 itraconazole(200 mg/day)**
Coccidioidomycosis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day) fluconazole(400~800 mg/day)* itraconazole(400 mg/day)*

縮寫：D-AMB， amphotericin B deoxycholate； 5-FC， flucytosine；

L-AMB， AMB lipid formulations

*在嚴重性較輕者可考慮作為第一線治療

**此為愛滋病人身上無對照組的研究¹⁷；免疫不能恢復的病人多半需要持續

一生

的預防治療，此點在其他黴菌並未一一列出

附註：抗黴菌藥物治療的劑量和治療多久，多數都沒有定論。到底如何給藥應該要對每個病人針對個別狀況(菌種，感染部位，治療反應，本身疾病等)來判斷。

資料來源：[4, 5, 17]

表 2：Fluconazole 和 itraconazole 的藥物交互作用

	fluconazole	itraconazole
Phenytoin	Phenytoin ↑ *	Phenytoin ↑ ↑
Digoxin	Digoxin ↑	Digoxin ↑ ↑
Coumadin	Coumadin ↑	Coumadin ↑ ↑
Cyclosporine	Cyclosporine ↑	Cyclosporine ↑ ↑
Tacrolimus	Tacrolimus ↑	Tacrolimus ↑ ↑
Rifampin	Fluconazole ↓ **	Itraconazole ↓ ↓ ，Rifampin 停藥 一個月內都會

Rifabutin	Rifabutin ↑ (虹膜炎) ***	Rifabutin ↑ , Itraconazole ↓
Terfenadine	無	禁忌 (torsade de pointes)
Astemizole	無	禁忌 (torsade de pointes)
Cisapride	無	禁忌 (torsade de pointes)
Triazolam	Triazolam ↑ (鎮靜)	Triazolam ↑ (鎮靜)
Midazolam	Midazolam ↑ (鎮靜)	Midazolam ↑ (鎮靜)

資料來源：[10，11]

* ↑ 表示血中濃度上升

** ↓ 表示血中濃度下降

*** 表示可能的副作用

表 3： Fluconazole 和 itraconazole 的比較

特 性	藥 名	fluconazole	itraconazole
劑型		口服膠囊(50, 150 mg) 注射劑瓶裝(100mg)	口服膠囊(100 mg)
口服吸收的身體可用率		> 90%	不一定，空腹只有 55%
胃酸鹼度的影響		無	酸性助吸收
食物的影響		無	助吸收，特別是脂肪類
蛋白質結合率		10%	> 90%
物理特性		水溶性	脂溶性
腦脊髓液達血中濃度		> 70%	< 10%

腎臟排出	是	極少
肝臟代謝	極少	是
半衰期	27~34 小時	24~42 小時
抗菌範圍		
<i>Aspergillus</i> species	—	+
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	±	+
<i>Candida albicans</i>	++	+
non-albicans <i>Candida</i>	±	±
<i>Coccidioides immitis</i>	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	++	++
Sporothrix schenckii	±	+
For mucormycosis	—	—
副作用		
腸胃道	噁心、嘔吐	噁心、嘔吐，腹瀉極少
皮膚	出疹；Steven-Johnson 症候 群有被報告過	出疹，搔癢
肝	極少，多半是無症狀的肝功 能異常；發生肝炎和劑量無 關	同左；有肝衰竭的病例報 告
內分泌受抑制：		

cortisol	無	極少
testosterone	無	無
mineralocorticoid-like	無	有

資料來源：[10，11，18]

表 4：Fluconazole 及 itraconazole 美國食品藥物管理局(FDA)核准的臨床用途

藥物	臨床用途
fluconazole	Candidiasis：陰道、口咽、食道感染，全身性感染 預防用，以減少骨髓移植病人的 candidiasis
	Cryptococcosis：腦膜炎，全身性感染
itraconazole	Aspergillosis：在不能忍受 AMB 或是 AMB 治療失敗的病人
	Blastomycosis：肺部和肺外感染
	Candidiasis：口咽、食道感染
	Histoplasmosis：長期開洞的肺部感染 及不包括腦的全身性感染

Onchomycosis : 由 dermatophyte 引起的指甲感染

資料來源 : [10]

New Advances in Systemic Antifungal Therapy

Hsiang-Chi Kung, and Yee-Chun Chen

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

With the growing proportion of immunocompromised patients due to cytotoxic

chemotherapy, organ transplantation, and AIDS, the number of invasive diseases due to various kinds of fungi has increased gradually during the past years, especially aspergillosis and candidiasis. There are mainly two categories of drugs in systemic antifungal therapy: polyenes, which included amphotericin B deoxycholate and new lipid formulations of amphotericin B; and azoles, which include fluconazole and itraconazole. Intravenous amphotericin B deoxycholate has been the standard therapy for most serious fungal infections since the 1950s. However, many adverse effects, especially nephrotoxicity and infusion-related events, frequently limit its use. Recently, less nephrotoxic lipid formulations have been introduced. They can allow safer delivery of effective doses and exploring escalating doses for less susceptible pathogens or refractory infections. The azole antifungal drugs have revolutionized the therapy of fungal diseases, especially fluconazole and itraconazole. They are well tolerated, orally administered, and have a broad spectrum. These new antifungal agents offer alternative therapy to amphotericin B for many invasive fungal diseases, and in some instances have become the preferred agents for the treatment of less severe, disseminated fungal infection.

表 1：侵襲性肺部或全身性黴菌感染之治療

病名	抗黴菌藥物(劑量)
Candidiasis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day)±5-FC(100 mg/kg/day) fluconazole(400~800 mg/day)* L-AMB(1~5 mg/kg/day)
Trichosporosis	Fluconazole(400~800 mg/day)±D-AMB(1.0~1.5 mg/kg/day)
Cryptococcosis	起始 D-AMB(0.7 mg/kg/day) ±5-FC(100 mg/kg/day) 兩週

	而後換成 fluconazole(8 mg/kg/day)
	L-AMB(3~5 mg/kg/day)
Aspergillosis	D-AMB(0.8~1.25 mg/kg/day)
	itraconazole(400~600 mg/day)*
	L-AMB(4~5 mg/kg/day)
Fusariosis	D-AMB(1.0~1.5 mg/kg/day) + 5-FC(100 mg/kg/day)
	L-AMB(5 mg/kg/day)
Mucormycosis	D-AMB(1.0~1.5 mg/kg/day)
	L-AMB(5 mg/kg/day)
Blastomycosis	D-AMB(0.3~1.0 mg/kg/day), total dose 1.5~2.5g
	itraconazole(200~400 mg/day)*
Histoplasmosis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day)
	itraconazole(400~600 mg/day)*
Paracoccidioidomycosis	D-AMB(0.4~0.5 mg/kg/day)
	itraconazole(200mg/day)*
Sporotrichosis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day)
	itraconazole(200~400 mg/day)*
Penicilliosis	D-AMB(0.6 mg/kg/day) 兩週
	而後換成 itraconazole(400 mg/day) 十週
	持續一生 itraconazole(200 mg/day)**
Coccidioidomycosis	D-AMB(0.5~1.0 mg/kg/day)
	fluconazole(400~800 mg/day)*
	itraconazole(400 mg/day)*

縮寫：D-AMB， amphotericin B deoxycholate； 5-FC， flucytosine；

L-AMB， AMB lipid formulations

*在嚴重性較輕者可考慮作為第一線治療

**此為愛滋病人身上無對照組的研究¹⁷；免疫不能恢復的病人多半需要持續一生的預防治療，此點在其他黴菌並未一一列出

附註：抗黴菌藥物治療的劑量和治療多久，多數都沒有定論。到底如何給藥應該要對每個病人針對個別狀況(菌種，感染部位，治療反應，本身疾病等)來判斷。資料來源：[4, 5, 17]

表 2：Fluconazole 和 itraconazole 的藥物交互作用

	fluconazole	itraconazole
Phenytoin	Phenytoin ↑ *	Phenytoin ↑ ↑

Digoxin	Digoxin ↑	Digoxin ↑ ↑
Coumadin	Coumadin ↑	Coumadin ↑ ↑
Cyclosporine	Cyclosporine ↑	Cyclosporine ↑ ↑
Tacrolimus	Tacrolimus ↑	Tacrolimus ↑ ↑
Rifampin	Fluconazole ↓ **	Itraconazole ↓ ↓ , Rifampin 停藥 一個月內都會
Rifabutin	Rifabutin ↑ (虹膜炎) ***	Rifabutin ↑ , Itraconazole ↓
Terfenadine	無	禁忌 (torsade de pointes)
Astemizole	無	禁忌 (torsade de pointes)
Cisapride	無	禁忌 (torsade de pointes)
Triazolam	Triazolam ↑ (鎮靜)	Triazolam ↑ (鎮靜)
Midazolam	Midazolam ↑ (鎮靜)	Midazolam ↑ (鎮靜)

資料來源：[10, 11]

* ↑ 表示血中濃度上升 ** ↓ 表示血中濃度下降 *** 表示可能的副作用

表 3： Fluconazole 和 itraconazole 的比較

特 性	藥 名	fluconazole	itraconazole
劑型		口服膠囊(50, 150 mg) 注射劑瓶裝(100mg)	口服膠囊(100 mg)
口服吸收的身體可用率		> 90%	不一定，空腹只有 55%
胃酸鹼度的影響		無	酸性助吸收
食物的影響		無	助吸收，特別是脂肪類
蛋白質結合率		10%	> 90%
物理特性		水溶性	脂溶性
腦脊髓液達血中濃度		> 70%	< 10%

腎臟排出	是	極少
肝臟代謝	極少	是
半衰期	27~34 小時	24~42 小時
抗菌範圍		
<i>Aspergillus</i> species	—	+
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	±	+
<i>Candida albicans</i>	++	+
non-albicans <i>Candida</i>	±	±
<i>Coccidioides immitis</i>	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	++	++
Sporothrix schenckii	±	+
For mucormycosis	—	—
副作用		
腸胃道	噁心、嘔吐	噁心、嘔吐，腹瀉極少
皮膚	出疹；Steven-Johnson 症候群有被報告過	出疹，搔癢
肝	極少，多半是無症狀的肝功能異常；發生肝炎和劑量無關	同左；有肝衰竭的病例報告
內分泌受抑制：		
cortisol	無	極少
testosterone	無	無
mineralocorticoid-like	無	有

資料來源：[10，11，18]

表 4：Fluconazole 及 itraconazole 美國食品藥物管理局(FDA)核准的臨床用途

藥物	臨床用途
fluconazole	Candidiasis：陰道、口咽、食道感染，全身性感染 預防用，以減少骨髓移植病人的 candidiasis Cryptococcosis：腦膜炎，全身性感染
itraconazole	Aspergillosis：在不能忍受 AMB 或是 AMB 治療失敗的病人 Blastomycosis：肺部和肺外感染 Candidiasis：口咽、食道感染 Histoplasmosis：長期開洞的肺部感染 及不包括腦的全身性感染 Onchomycosis：由 dermatophyte 引起的指甲感染

資料來源：[10]