

治療抗藥性革蘭氏陽性細菌的 新一代抗生素--oxazolidinones

林珍芳

新光醫院藥劑科

前言

細菌對現有抗生素產生抗藥性的問題，一直是人類對抗細菌的一場持續性戰爭。在1970年代，主要的問題是產生抗藥性的革蘭氏陰性細菌，但是在最近的這幾十年來，對多重藥物產生抗藥性的革蘭氏陽性細菌如 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、penicillin-resistant pneumococci 以及 vancomycin-resistant enterococci (VRE)，成為人類主要面對的課題[1]。過去對抗產生抗藥性細菌的方法，就是發展更新的抗生素，但是幾乎大部份抗生素的攻擊細菌作用機轉都已經被發展出來了，因此欲開發出新的作用機轉且有效又沒有毒性的抗生素是越來越困難[2]。自從1980年代以來就沒有再開發出新作用機轉的抗生素，一些較新的抗生素如 macrolides 以及 fluoroquinolones 類也只是將1950以及1960年代已經發展出來的成分加以化學結構上的改變[1]。醫學界三十五年來首度研發出一種全新的抗生素 linezolid，不但能像傳

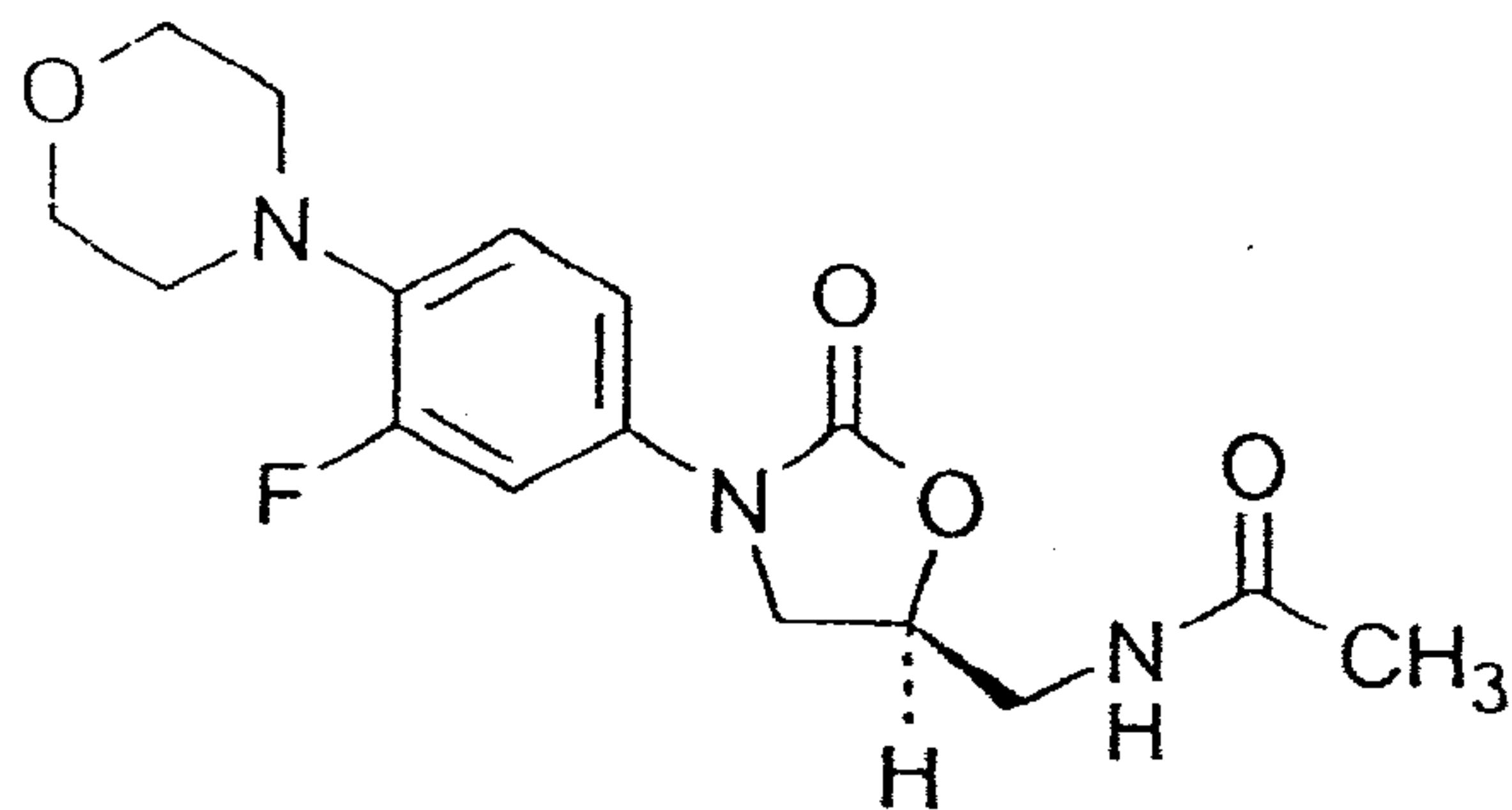
統抗生素一樣，有效對抗許多類型的細菌，還可以治療即使 vancomycin 都無法對抗的抗藥性細菌。針對目前已經產生抗藥性的革蘭氏陽性細菌所發展出來的 linezolid，為一新作用機轉的抗生素，目前已經通過FDA核准[3,4,5]。

藥理作用機轉

Linezolid 的化學結構歸屬於 oxazolidinones 類，大約在1970年代末期，第一個 oxazolidinone 被 E.I. du Pont de Nemours 發展出來，用來作為蕃茄以及其它植物的細菌以及黴菌感染控制[6]。在1980年代中期，DuPont 的科學家發展出一系列的 oxazolidinone 衍生物，其中的兩個 DuP721 以及 DuP105 不論經由口服或由注射投予都有相當的活性。在活體外實驗中對許多的革蘭氏陽性細菌如 *Staphylococci*、*Streptococci*、*Enterococci* 以及一些厭氧菌和 *Mycobacterium tuberculosis* 有不錯的效果[6]。由於 DuP721 在老鼠實驗中有致命的毒性，因此沒有辦法繼續發展在臨床上使用。

後來經由一些化學結構上的修正，Pharmacia & Upjohn 發展出 U-100592 以及 U-100766，它們和 DuP721 有幾乎相同的抗菌活性，所不同的是它們在動物實驗中不會產生急性的毒性。由於其優異的藥物動力學特性，最後選擇了 U-100766，來繼續發展其臨床上使用，也就是後來的 linezolid[6]。

Linezolid 是屬於 oxazolidinone 類結構的抗生素，linezolid (圖一) 及 eperezolid 為 oxazolidinone 類衍生物中具有最佳抗菌活性與最低毒性的化學結構組合 [6,7]。參考 (圖一)。Hydroxyacetyl 和 heterocyclic nitrogen 的相接，以及 fluorine 在 phenyl 3 這個位置的取代，這些化學結構式的改良皆增強了 linezolid 的抗菌能力 [6,7]



圖一 Linezolid 之化學結構圖

Linezolid 的作用主要是抑制細菌蛋白質的合成，它主要是作用在蛋白合成初期的轉譯過程，直接或間接作

用在 mRNA，使轉譯過程無法進行。根據目前的研究發現，linezolid 可能是和 50S ribosomal subunit 結合，而這個結合的位置靠近 30S ribosomal subunit，進而影響到形成 70S 複合體，因此也抑制了轉譯過程的起始步驟 [8,9]。直至目前為止，oxazolidinones 類抗生素的詳細作用機轉仍然還不清楚，還須更多的研究來證明其確切的作用機轉。

抗菌能力

Linezolid 是屬於抑菌性的抗生素，其藥理作用機轉和目前市面上的抗生素都不同，因此和其他類型的抗生素應該不會有交叉抗藥性的情形產生 [3]。它的化學構造具有很大的可塑性，可以進一步再加以修改以期達到最大的藥效，並將毒性減至最低 [7]。Linezolid 具 100% 的口服生體可用率 [3]，從注射投予改為口服給藥時，不需調整劑量。更重要的一點是，linezolid 的抗菌效力可以對付那些重要且目前已對多種抗生素產生抗藥性的菌種。

在一些對細菌的敏感試驗中，同時評估了 oxazolidinones 類的抗生素 linezolid 及 eperezolid。兩者的抗菌範圍包含革蘭氏陽性球菌、革蘭氏陰性厭氧菌以及分枝桿菌屬。由於其對革蘭氏陽性細菌的優異抗菌作用，有許多試驗常把 linezolid 以及 eperezolid 和 vancomycin、penicillins、macrolides、minocycline 這些抗生素作抗菌

能力比較 [6,10]。其中又以 vancomycin 為最常見的比較者，參考表一分別將 linezolid、eperezolid、和 vancomycin 對 *S. aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus faecalis* 以及 *Enterococcus faecium* 的 90% 最低抑菌濃度 (MIC₉₀) 做一比較 [6]。Vancomycin 對於表一所述的菌種有最低的 MIC₉₀；對於 *S. aureus*，linezolid 以及 eperezolid 有幾乎相同的抑菌活性；對於 *S.*

epidermidis、*S. pneumoniae*、*E. faecalis* 以及 *E. faecium*，eperezolid 比 linezolid 有較佳的抑菌活性。表二分別將 linezolid、eperezolid 和 clindamycin 對 *Bacteroides fragilis*、*Clostridium* spp.、*Prevotella* spp. 以及 *Peptostreptococcus* spp. 的 MIC₉₀ 做比較。對於 *Bacteroides fragilis* 以及 *Prevotella* spp.，clindamycin 有最低的最低抑菌濃度；對於 *B. fragilis* 及 *Prevotella* spp.，linezolid 比 eperezolid 有

表一 Linezolid，eperezolid 以及 vancomycin 對抗特定 gram(+) 細菌之抑菌活性 (MIC₉₀) 的比較 [6]

菌種	Eperezolid ($\mu\text{g/ml}$)	Linezolid ($\mu\text{g/ml}$)	Vancomycin ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin-susceptible	2-4	2-4	0.5-1
Methicillin-resistant	0.5-8	0.5-4	0.5-2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
Methicillin-susceptible	1	2	1-2
Methicillin-resistant	0.5-1	1-2	1-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5-1	0.5-2	0.03-0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>			
Vancomycin-susceptible	1-2	1-4	1-4
Vancomycin-resistant	2	2-4	R
<i>Enterococcus faecium</i>			
Vancomycin-susceptible	1-2	2-4	0.5-2
Vancomycin-resistant	2	2-4	R

MIC₉₀: 90% 的最低抑菌濃度

R: 抗藥性

表二 Linezolid, eperezolid 以及 clindamycin 對抗特定厭氧細菌之抑菌活性 (MIC₉₀) 的比較 [6]

菌 種	Eperezolid ($\mu\text{g/ml}$)	Linezolid ($\mu\text{g/ml}$)	Clindamycin ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Bacteroides fragilis</i>	16	4	0.25-1
<i>Clostridium</i> spp.	1-2	1-2	0.06-8
<i>Prevotella</i> spp.	1-8	1-2	0.015-0.5
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1-2	2	1-2

MIC₉₀: 90% 的最低抑菌濃度

較佳的抑菌活性；對於 *Clostridium* spp. 以及 *Peptostreptococcus* spp.，linezolid 與 eperezolid 有幾乎相同的抑菌活性。Oxazolidinones 類抗生素如 linezolid 併用 gentamicin 不會如同 ampicillin 或 vancomycin 併用 gentamicin 一樣，對革蘭氏陽性、革蘭氏陰性以及厭氧菌有加強的抗菌效果 [6]。

藥物動力學

在第一階段的臨床試驗中，評估 linezolid 經口服以及注射給予後的藥物動力學資料，健康的受試者每日口服 375、500、或 625 mg linezolid 2 次，可以快速的吸收，並達到 100% 的生體可用率，且在 1 至 2 個小時之內達最高血中濃度。劑量增加時會表現出線性的藥物動力學關係。半衰期約 5.5 個小時，以上任何一種劑量給

予血中藥物最低濃度皆可以達到大於 4 $\mu\text{g/ml}$ ，而這個濃度超過大部份抗藥性菌的 90% 最小抑菌濃度 [5,6]。在動物實驗中，linezolid 在軟組織中有最多的分佈，相對於血中濃度大約有 20% 分佈在中樞神經系統以及骨骼中，40% 分佈在眼睛及睪丸中，70% 分佈在心臟、肺、甲狀腺、皮膚以及肌肉，大於 150% 分佈在肝、腎、腎上腺以及腸胃道。Linezolid 的蛋白結合率大約為 31%。Linezolid 超過 80% 經非腎途徑由身體排除。Linezolid 的代謝不會受 P450 酵素的影響，也不會影響經 P450 代謝的藥物 [5,6]。由於 linezolid 對於革蘭氏陽性細菌有廣泛的抗菌範圍而 aztreonam 對於革蘭氏陰性細菌也有廣泛的抗菌範圍，因此兩者的併用在臨床上為一理想的組合，可以對抗大部份的革蘭氏陽性以

及革蘭氏陰性細菌。有一研究 linezolid 合併使用 aztreonam 的藥物動力學試驗，雖然兩者的併用會使 linezolid 的最大血中濃度上昇，同時也會降低 aztreonam 的清除速率，但是這些結果都不具臨床上的意義，結論為在健康的人體身上 linezolid 合併使用 aztreonam 是安全的，不需要做任何劑量上的調整 [11]。除此之外，使用在輕微至中等腎功能不全的病人身上，不用調整劑量，洗腎病人建議在洗腎後給藥。若用在輕微至中等肝功能不全的病人身上，不用調整劑量。

臨床上的應用

在 273 個有複雜性或非複雜性皮膚或軟組織感染 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* 和 enterococci) 的病人，低劑量使用每日 3 次，每次 250 mg 的 linezolid 或每日 2 次，每次 375 mg 的 linezolid，可達 93.2% 的治療成功率 [12]。在 126 個有社區感染肺炎 (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus species* and group B streptococci) 的病人，使用低劑量的 linezolid 250 mg 每日 3 次或 375 mg 每日 2 次，可達 94.8% 的治療成功率，使用高劑量的 linezolid 375 mg 每日 3 次或 625 mg 每日 2 次，可達 96.4% 的治療成功率 [12]。因此第二階段臨床試驗的結果顯示，linezolid 對於皮膚或軟組織感染以及社區感染肺炎有高達 90% 以上的治療成功率。

在 397 個有院內感染肺炎的病人

中，linezolid 併用 aztreonam 治療有 66.4% 的治療成功率，而 vancomycin 併用 aztreonam 治療則為 68.1% 的治療成功率。對於有 methicillin-resistant staphylococcal strains 感染的病人中，以注射的 linezolid 治療有 77% 的治療成功率，而注射 vancomycin 則有 74.4% 的治療成功率。在 526 個有社區感染肺炎的病人中，以注射然後改成口服的 linezolid 治療有 90.8% 的治療成功率，而以注射 ceftriaxone 然後改成口服的 cefpodoxime 則為 88.6% 的治療成功率。在這 526 個病人中，有 53 個病人合併有菌血症，以注射然後改成口服的 linezolid 治療有 93.3% 的治療成功率，而注射 ceftriaxone 然後改成口服的 cefpodoxime 則為 69.9% 的治療成功率。linezolid 和 oxacillin 的比較：在 591 個有複雜性皮膚或軟組織感染的病人中，以注射然後改成口服的 linezolid 治療有 90.7% 的治療成功率。而注射 oxacillin 再改成口服的 dicloxacillin 則治療成功率為 86.3%。在 611 個有非複雜性皮膚或軟組織感染的病人中，以口服的 linezolid 治療有 91.3% 的治療成功率，而口服的 clarithromycin 則為 87% 的治療成功率。對於 145 個有 VRE 感染的病人中，使用低劑量注射的 linezolid (200 mg 每日 2 次)，可達 73.7% 的治療成功率。使用高劑量的 linezolid (600mg 每日 2 次)，可達 88.6% 的治療成功率。

第三階段臨床試驗的結果顯示，

linezolid和其它抗生素如 vancomycin、ceftriaxone、oxacillin 以及 clarithromycin 比較有相當的治療成功率，即兩者的治療成功率幾乎沒有統計學上的差異。

根據 linezolid 的抗菌範圍以及在組織的分佈情形，目前 linezolid 主要針對社區或者院內感染的革蘭氏陽性細菌性肺炎，複雜性或非複雜性的皮膚及軟組織的感染以及感染革蘭氏陽性菌血症的病人為治療的對象 [3]。於第三階段的臨床試驗完成後，將可更進一步支持 linezolid 在治療 MRSA、MRSE 和 VRE 以及對 penicillin 或 cephalosporin 產生抗藥性的 *S. pneumoniae* 的全身系統性感染的效果 [3,4]。未來 linezolid 的抗菌範圍可能會延伸至對抗 corynebacteria 及 mycobacteria 和一些厭氧菌種，以及對 vancomycin 只有中等敏感性的 *S. aureus* [3]。為了應用 linezolid 在治療多種菌種的全身性感染，需要更多有關 linezolid 和合併使用其它種類抗生素的臨床試驗，才能更有助於找出合適且有效的抗生素合併療法。

藥物的耐受性

不論是經口或注射給予每日 1250mg 以下的 linezolid，都有相當好的耐受性。在受試者中，最常見到的副作用在第一階段的臨床試驗中，大約有 33.3% 經口投予的受試者發生與消化道有關的不良反應如噁心、腹瀉，特別是舌頭變色的問題，這種無

症狀的舌頭呈咖啡色的情形在停藥後就會恢復。其次常發生的不良反應為皮膚起疹，大約佔 20.5%，可能是輕微到嚴重程度的，通常在停藥後就會消失 [5,6]。注射投予的受試者也得到相似的藥物不良反應情形。目前沒有任何有關心臟、呼吸系統或血液及生化上的藥物不良反應報告，目前也沒有臨床上有意義的藥物交互作用 [5,6]。

結 論

對於日益嚴重的抗生素產生抗藥性的問題，如對 vancomycin 產生抗藥性的 *Staphylococcus* spp. 以及 *Enterococcus* spp.，或對 penicillin 產生抗藥性的 *Pneumococcus*，linezolid 的出現提供了一個新的選擇 [2,14]。Quinupristin/dalfopristin 對 vancomycin 產生抗藥性的 *E. faecium* 以及 MRSA 有效，但是對 *E. faecalis* 沒有效果。linezolid 是目前唯一可以同時以靜脈注射或口服投予來對抗 MRSA 以及 VRE 的抗生素。Linezolid 對這些多重藥物抗藥性菌種和現有的抗生素相比而言有相當的抗菌效果，沒有較好也不會較差，該如何適當的去使用這個新的抗生素，是一個值得探討的話題。

有些研究者的想法是，儘早使用 linezolid 來治療具有感受性的菌種，可以儘快達到治療效果，而非等到其它抗生素治療無效之後再使用。或者將 linezolid 作為最後一線的抗生素治療才是一個最佳的使用方式。另外一

個問題是，linezolid 是否只適用於治療特別的病人，如對 vancomycin 產生抗藥性的 *Staphylococcus* spp. 以及 *Enterococcus* spp.，或者 linezolid 的出現只是延後細菌對所有抗生素產生抗藥性的時間？

Linezolid 是 oxazolidinone 類的抗生素中第一個發展出來具有臨床用途的新一代抗生素，它的藥理作用機轉也是新的 [1,2,3]，作用在細菌合成蛋白質的轉譯過程中的其中一個步驟，詳細的作用機轉仍須進一步的研究。革蘭氏陽性的感染對於目前的公共衛生是一個大挑戰，當然抗藥性菌的產生更加重此問題的嚴重性。在一些研究結果陸續發表更多 linezolid 的資訊之後，也許會有助於我們更正確有效的控制感染症。

參考資料

1. Moellering RC JR: A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. *Ann Intern Med* 1999; 130: 155-7.
2. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, et al: In vitro activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2059-62.
3. Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, et al: Linezolid, critical characteristics. *Infection* 2000; 28: 60-4.
4. Johnson AP, Warner M, Livermore DM: Activity of linezolid against multi-resistant gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 225-30.
5. Abdel-Rahman SM, Kearns GL: An update on the oxazolidinone antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1101-2.
6. Dresser LD, Rybak MJ: The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 456-62.
7. Hutchinson DK, Ford CW, Zurenko GE, et al: Piperazinyl oxazolidinone antibacterial agents containing a pyridine, diazene, or triazene heteroaromatic ring. *J Med Chem* 1998; 41: 3727-35.
8. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, et al: The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3251-5.
9. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al: Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2132-6.
10. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, et al: Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 721-4.
11. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. A pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1277-82.
12. Clemett D, Markham A: Linezolid. *Drugs*. 2000; 59: 815-27.
13. Birmingham MC, Zimmer GS, Hafkin B, et al: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999: 18-24; Buffalo (NY), 724.
14. Schulin T, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC Jr, et al: Activities of the oxazolidinones linezolid and eperezolid in experimental intraabdominal abscess due to *Enterococcus faecalis* or vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2873-6.