

藉由 Cephalosporins 結構瞭解其各代在臨床使用上的抗菌範圍

三軍總醫院臨床藥學部藥師 陳偉智

國軍台中總醫院藥劑科藥師 謝永宏

摘要

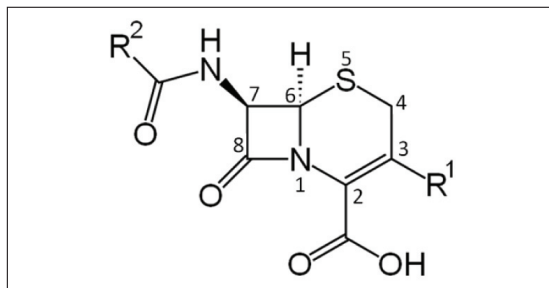
針對 cephalosporins 的發現與藥物研發時在結構上的修飾做回顧與探討，此類藥物可對抗格蘭氏陽性菌及部分陰性菌，一路發展到了二十世紀末，依其抗菌範圍共細分四代。自2010年10月美國 FDA 核可 ceftobiprole 上市，成為 cephalosporins 第五代的新成員。第五代 cephalosporins 主要治療 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 引起的肺炎或皮膚感染，傳統上治療 MRSA 以 vancomycin 為首選藥物，冀望此新一代藥物能在人類與細菌的戰爭中有極佳的表現。

關鍵字：頭孢子黴素、抗菌範圍、抗生素結構、cephalosporins、structure-activity relationship、antimicrobial spectrum

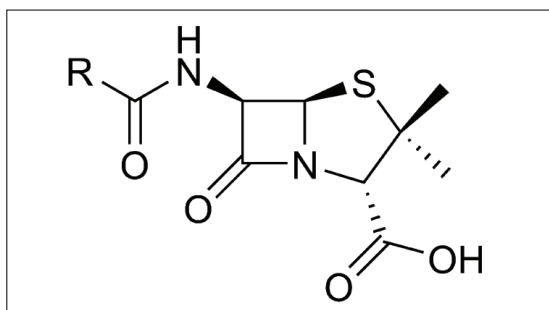
壹、歷史發展

Cephalosporins^{1,2}在西元1948年義大利科學家 Giuseppe Brotzu 注意到下水道 *Cephalosporium acremonium* 的菌株，其培養分離出來的某種成分會抑制傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhi*) 的生長；不久之後劍橋大學 Guy Newton 與 Edward Abraham 分離了第一個 cephalosporins 的成分並定名為 cephalosporin C，其結構 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) (圖

一) 成為日後發展 cephalosporins 各代抗生素的基本結構核心。Cephalosporin C 所含的 7-ACA 結構與 penicillin 核心結構 6-aminopenicillanic acid (6-APA) (圖二) 類似，皆歸屬於具有 β -lactam 結構的抗生素。直至1964年才出現第一個使用於臨床上的 cephalosporins：cephalothin。隨著細菌抗藥性的快速演變，藥物研發合成上不斷的在結構上修飾改進，目前已研發出第五代 cephalosporins。



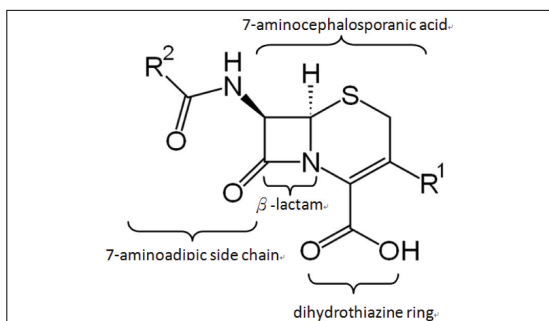
圖一 7-aminocephalosporanic acid



圖二 6-aminopenicillanic acid

貳、基本結構

臨床上使用的 cephalosporins 其基本結構為 7-ACA1 (圖三)，結構中包含：由 N1、C6、C7、C8 組合成的 β -lactam 環、含有 S 原子的 dihydrothiazine 六元環、第2位置上的羧基 (-COOH)、與 C7 位置上 acylamino 支鏈，整體上具有兩大支鏈基團 (C3-R1 與 C7-N-CO-R2) 的立體化學結構。



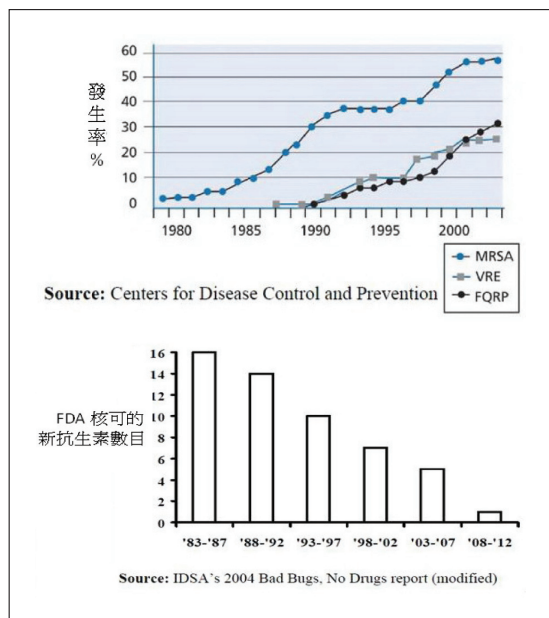
圖三 7-aminocephalosporanic acid 架構

參、抗藥性的演進

細菌抗藥性的產生^{1,4}，可歸納為幾個原因：(1) 細胞壁的增厚，減少抗生素進入菌體內，如格蘭氏陽性菌中肽聚糖鏈的增加；(2) 菌體內抗生素結合位置 (receptors) 結構的改變，造成抗生素無法作用在正確位置上，如 penicillin binding proteins (PBPs)；(3) 菌體內發展出可分解抗生素的酵素，最常見的為 β -lactamase 分解 penicillins 或 cephalosporins 上的 β -lactam 環；(4) 在抗生素進入菌體後尚未作用前，將藥物打出菌體外，如輸出幫浦 (efflux pump)；(5) 帶有抗藥性基因的質體 (plasmid) 快速在菌體間傳遞，也是造成抗藥性的重要原因之一。

細菌生長時，其基因型態呈現一個常態分布曲線，存在部分對抗生素的基因，使少部分細菌難以殺死，以分子層面來說，存活下來的菌體表示含有抵抗部分抗生素的基因存在，經過天擇淘汰掉不適應者，繁殖下來的便是常見的抗藥性菌株。是故也可大膽說，只要人類不斷的使用抗生素，細菌的抗藥性基因便不會消失。

目前世界上抗生素與抗藥性菌株的關係 (圖四)³⁻⁵，我們可發現抗藥性的菌株如 MRSA、*vancomycin-resistant enterococcus* (VRE)、*Fluoroquinolone-Resistant Pseudomonas Aeruginosa* (FQRP) 自 1980 年發現以來，短短三十年間比例不斷的攀升，已由原本 0-5% 上升到 30-50% 以上；相對的在新興藥物的研發上，卻由 1980 年代研發出約 15 個新抗生素，逐年不斷下降，進入了 21 世紀統計至 2008 年，研發出的抗生素僅剩約莫 5 個。這是一個非常重要的警訊，也許再過 30 年以後，人類即將面臨對於感染症而無藥可用的窘境。



圖四 新藥研發數量與抗藥性菌株的比例

肆、各代 Cephalosporins 特性

目前 cephalosporins 依據其抗菌範圍分為五代^{1,2,4}，每一代在臨床使用上逐漸加

強對革蘭氏陰性菌的抗菌效果，但在抗陽性菌方面則略為削減；第三、四代更針對 *Pseudomonas* 做結構上的修飾，增加其廣效性。

(一) 第一代 cephalosporins 自 1960 年代發展至今^{1,2}，對格蘭氏陽性菌（除了 *enterococci* 與 MRSA）及部分格蘭氏陰性菌有效，對含有 β -lactamase 的菌種效果不佳。

Cephalexin 在 C3 位置與 ampicillin 結構類似 (-CH₃)，增加其口服的優點，但抗菌效果卻因此略為減弱。且雖然與 ampicillin 結構類似，但抗菌範圍卻不大相同。

Cefazolin 結構上最大的特徵，在 C3 位置上具有硫原子(S) 連結的 thiadiazole 環 (thio-linked thiadiazole ring)，雖然是一個強力的離去基 (leaving group)，但卻不易被水解。此藥注射時不易對人體產生刺激，且具有較長的半衰期。在手術的預防上，是常選用的抗生素。

第一代 cephalosporins			
R ¹	R ²	學名	特色
CH ₃ —		cephalexin	R ¹ 上-CH ₃ 支鏈可增加藥品在胃腸中吸收，增加其可口服的方便性。 R ² 上具有 phenylglycyl group 支鏈，在酸中較安定。
		cefazolin	半衰期較其他第一代長（約2小時），體外活性強，對腸外的 <i>E. coli</i> 或 <i>Klebsiella</i> 有不錯的抗菌效果。常用為手術時的預防性用藥。

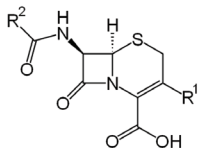
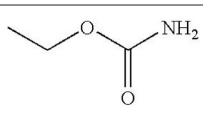
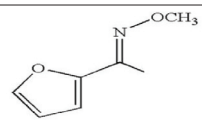
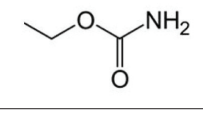
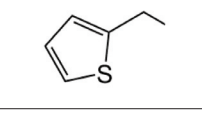
(二) 第二代 cephalosporins 在 C7 位置支鏈上加入 Z-oriented methoxy-imino group (C=N-O-CH₃)，增加部分對 β -lactamase 的抗性。對於格蘭氏陽性菌感受性較前代弱，在陰性菌的抗菌效果上較前代為佳，也增加

對 *Hemophilus influenzae* 的抗菌效果。

Cefuroxime 在 C3 位置上為甲醯基 (carbamoyl group)，結構穩定上介於乙醯基 acetyl group) 與硫代四唑基 (thiotetrazole group)，具中等效力。

Cefoxitin 在C7位置上，以 α -oriented methoxyl group (-OCH₃) 取代了H原子。此 -OCH₃ 基團增加了增大立體體積結構，增加對

β -lactamase 的抗性^{1,6}。與其他第二代抗生素相比，Cefoxitin 是治療淋病 (gonorrhea) 及部分厭氧菌感染有效的抗生素。

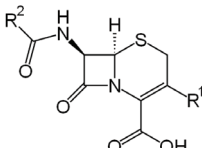
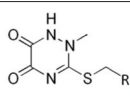
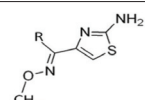
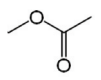
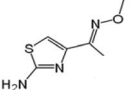
第二代 cephalosporins			
			
R ¹	R ²	學名	特色
		cefuroxime	R ² 上 oximino acyl group 提高對 β -lactamase 的抗性，並增加對格蘭氏陰性菌的抗菌範圍。
		cefoxitin	R ² 上以 thienylacetyl group 取代，增加對 penicillin binding protein 的親和力。 另 cefoxitin 在R ¹ 位置上增加7 α -methoxy group，也提高了對 β -lactamase 的抗性。

(三) 第三代的 cephalosporins 由頂孢黴菌 *Acremonium* 中分離出的抗菌成分，最著名的為 ceftriaxone、cefotaxime 等，結構上保留第二代 Z-oriented methoxyimino group (C=N-O-CH₃)，cefotaxime 更加上 thiazolidine 環，第三代 cephalosporins 對抗革蘭氏陰性菌有更好的效果，但部分對格蘭氏陽性菌(如：金黃色葡萄球菌，*staphylococcus*) 的效果減弱，另此代 cephalosporins 增加對 *Pseudomonas* 的抗菌

活性。是目前治療淋病 (gonorrhea)、腦膜炎 (meningitis) 最重要的治療藥物。

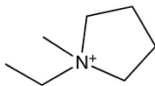
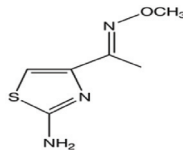
Cefotaxime 在C3位置上的乙醯氧基 (acetoxyl group) 容易被水解代謝，水解後抗菌效果約剩餘10%。故此代藥物建議應避光、避熱儲存。

Ceftriaxone 在C3位置上具有 thiotriazinedione group，穩定結構上具有強力效果。對於 β -lactamase 的抗性也相當穩定。

第三代 cephalosporins			
			
R ¹	R ²	學名	特色
		ceftriaxone	R ¹ 具有 thiotriazinedione group，可增加結構上的穩定度，減少被代謝。 R ² 上 oximino acyl group 提高對 β -lactamase 的抗性，並增加對格蘭氏陰性菌的抗菌範圍。
		cefotaxime	R ² 上 oximino acyl group 提高對 β -lactamase 的抗性，並增加對格蘭氏陰性菌的抗菌範圍。

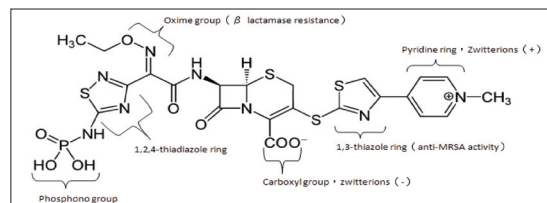
(四) 第四代 cephalosporins 最著名的為 1994年研發出的 cefepime，可抵抗多種格蘭氏陽性菌及陰性菌，*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* 及其他多種具抗藥性的菌株。結構上具

有 methoxyimino 基團及 aminothiazolyl 基團，對 β -lactamase 具有高度的抵抗力，*N*-methylpyrrolidine 基團使其具有兩性離子 (zwitterions) 的特性，大大增加了穿透格蘭氏陰性菌的能力。是重要的後線抗生素。

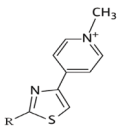
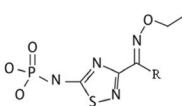
第四代 cephalosporins			
R ¹	R ²	學名	特色
		cefepime	R ¹ 具有 <i>N</i> -methylpyrrolidine 增加了穿透格蘭氏陰性菌的能力。 R ² 上 methoxyimino 基團及 aminothiazolyl 基團提高對 β -lactamase 的抗性，大大增加對格蘭氏陰性菌的抗菌範圍。

(五) 第五代 cephalosporins 以 ceftaroline 與 ceftobiprole^{7,8}為代表，於2010年10月美國 FDA 核准 ceftobiprole 用來治療 MRSA、MSSA、enterococci 感染等抗藥性細菌，但未核准使用於兒童。結構上仍然保留第四代的基本架構 (圖五)，ceftaroline 為原形藥物 (prodrug)，當在體內代謝為 ceftaroline-M1 方有抗菌活性，其 SAR (structure-activity relationship) 講述如下：(1) 1,2,4-thiadiazole：對格蘭氏陽性菌具有穿透力，且包含 transpeptidase 活性。(2) 位於1,2,4-thiadiazole 上的磷酸基，不僅增加了 prodrug 的水溶性，

在固態時也有穩定的效果。(3) Oxime group (C=N-O-CH₃) 提高對 β -lactamase 的抗性。(4) 1,3-thiazole 環，大幅提高對 MRSA 的滅菌效果。(5) 兩性離子 (zwitterions) 的特性，增加對格蘭氏陰性菌的穿透力。



圖五 第五代 cephalosporins 活性與結構關係 (SAR)

第五代 cephalosporins			
R ¹	R ²	學名	特色
		ceftaroline	R ¹ 上具 pyridine ring 產生的兩性離子特性，增加藥物對菌體的穿透力；更重要的1,3-thiazole環，大幅提高對MRSA的滅菌效果。 R ² 上具thiadiazole ring，對格蘭氏陽性菌具有穿透力，且包含 transpeptidase 活性，其上的磷酸基增加水溶性與穩定性；而 Oxime group 更提高對 β -lactamase 的抗性。

伍、討論

Cephalosporins 已由原本對抗格蘭氏陽性菌的抗菌範圍，逐代增加更廣效的抗菌活性，除了格蘭氏陰性菌，抗菌範圍更加入了 *Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus* 以及 multiple drug resistant *Streptococcus pneumoniae*，綜整如表一。第五代 cephalosporins 因應治療 MRSA 而生，FDA 核准用來治療複雜性的皮膚感染 (complicated skin and skin structure infections, cSSSI) 或社區性肺炎 (community-acquired bacterial pneumonia, CABP)。約有70%自腎臟原形排出，半衰期約2~2.5小時；常見的副作用有嘔吐與味覺障礙 (dysgeusia)。MRSA 是人類面臨難纏的抗藥性菌株之一，除了第五代 cephalosporins 的研究發展，目前第二代的 glycopeptides 也在持續的努力研發中，冀望 ceftaroline 與 ceftobiprole 可在未來做為除了 vancomycin、linezolid、daptomycin 之外的另一重要的抗 MRSA 用藥。

表一 各代 Cephalosporins 成員與重要特性⁹

	藥物	抗菌範圍
第一代	Cephalexin Cefazolin	<input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陽性菌：具有高度抗菌效果，但對具抗藥性之陽性菌效果差，如 MRSA。 <input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陰性菌：對部分陰性菌仍有感受性，如 <i>E. coli</i> ，但抗陰性菌效果仍有限。 <input type="checkbox"/> <i>Pseudomonas</i> <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> multiple drug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
第二代	Cefuroxime Cefoxitin	<input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陽性菌：抗陽性菌效果不如第一代，但臨床使用上仍有其應用價值。 <input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陰性菌：針對第一代抗陰性菌效果不彰而改良，故在抗陰性菌效果上較第一代佳。

	藥物	抗菌範圍
		<input type="checkbox"/> <i>Pseudomonas</i> <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> multiple drug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
第二代	Ceftriaxone Cefotaxime	<input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陽性菌：持續針對抗格蘭氏陰性菌研究發展，故在對抗部份陽性菌的表現上不如前代。 <input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陰性菌：較前代有更好的抗陰性菌效果，。 <input checked="" type="checkbox"/> <i>Pseudomonas</i> <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> multiple drug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
第四代	Cefepime Cefpirome	<input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陽性菌：對多數陽性菌、甚至具抗藥性的陽性菌高度有效 (Cefpirome > Cefepime)。 <input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陰性菌：對多數陰性菌及具抗藥性陰性菌有效 (Cefpirome = Cefepime)。 <input checked="" type="checkbox"/> <i>Pseudomonas</i> ：Cefepime > Cefpirome <input checked="" type="checkbox"/> MRSA <input checked="" type="checkbox"/> multiple drug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
第五代	Ceftaroline Ceftobiprole	<input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陽性菌：具有高度抗菌效果，但對具抗藥性之陽性菌效果差，如 MRSA。 <input checked="" type="checkbox"/> 格蘭氏陰性菌：對部分陰性菌仍有感受性，如 <i>E. coli</i> 。 <input checked="" type="checkbox"/> <i>Pseudomonas</i> <input checked="" type="checkbox"/> MRSA：針對具抗藥性金黃色葡萄球菌研究發展而生，可望成為未來治療 MRSA 的主力藥物之一。 <input checked="" type="checkbox"/> multiple drug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
註： <input checked="" type="checkbox"/> 對此代抗生素具有感受性； <input type="checkbox"/> 對此代抗生素效果未知		

參考資料：

1. Thomas L. Lemke, David A. Williams: Foye's principles of medicinal chemistry, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1028-82.
2. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor: Basic & Clinical Pharmacology, 11th ed, New York. McGraw-Hill, 2009.
3. Brad Spellberg: Antibiotic Resistance, Promoting Critically Needed Antibiotic Research and Development and Appropriate Use ("Stewardship") of these Precious Drugs. Testimony of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2010: p6.
4. World Health Organization, Antimicrobial resistance. Fact sheet No. 194, WHO, 2011
5. Suzanne Shelley: The Struggle to Get Anti-Infectives on a Faster Track to Commercialization. Pharmaceutical Commerce, New York, 2010.
6. Nigel A. C. Curtis, Gordon W. Ross and Michael G. Bonlton: Effect of 7- α methoxy substitution of cephalosporins upon their affinity for the penicillin-binding proteins of *E. coli* K12 Comparison with antibacterial activity and inhibition of membrane bound model transpeptidase activity. Journal of Antimicrobial Chemotherapy Volume5, Issue4. 1979: 391-398.
7. Andreas F. Widmer, Noel et al. Ceftobiprole: A New Option for Treatment of Skin and Soft-Tissue Infections due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Clinical Infectious Diseases, volumn 46, 2008: 656-8.
8. Frank J. Murdolo: FDA Approval of Teflaro (TM) (ceftazolin fosamil) for the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia and Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. Forest Announces, NEW YORK. 2010.
9. 張進祿：臨床使用抗生素手冊，第4版，合記圖書出版社，2010年：119-156

To Explore the Antimicrobial Spectrum by the Structures of Cephalosporins

Wei-Chih Chen¹, Yung-Hung Hsieh²

Department of pharmacy, Tri-service General Hospital¹

Department of pharmacy, Taichung Armed-Forced General Hospital²

Abstract

We explore some modifications in the structure of cephalosporins when develop a new antibiotic. Antibiotics of this class fight gram positive bacteria in origin and develop until the end of twenty century. They were divided into four generations in detail according to their antibacterial spectrum. Recently, FDA in the United States approved ceftobiprole for marketing in October, 2010 and became the new kind members of cephalosporins. The fifth cephalosporins are developed for treating the complicated skin and skin structure infections and community-acquired bacterial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In tradition, we regarded vancomycin as the first choice antibiotic. We hope the fifth new generation antibiotics would be more effective in the battle between human and bacteria.