



青黴素臨床之應用

(盤尼西林)
附 Tyrothricin 之臨床用法

鄭文思編著
凌敏猷校正

文通書局印行

楊 醫 學 叢 書

青黴素臨床之應用

(盤尼西林)

江苏工业学院图书馆藏
蕭 思 編 著
章 凌 敏 猷 校 正

文 通 書 局 印 行

醫學叢書
青黴素臨床之應用
(林西尼盤)

一九五〇年十月五日
基價七・五〇元

編著者 鄭文思

發行者 上海(5)中州路二號
文通書局
代表人 華間渠

印刷者 文通書局

發行所 上海廣州長沙昆明
文通書局
貴陽 重慶 成都

版權所有 不准翻印

SH 5 (1)

目 錄

序

上 篇 總論

第一章	歷史	一
第二章	製造與貯藏	一〇
第三章	生物檢定	二二
第四章	理化性狀	三七
第五章	抗菌作用	四二
第六章	藥理	五七

中 篇 臨床應用之方法

第七章	適應症之選擇	六九
第八章	劑量	七三
第九章	給藥方法	七六
第十章	調劑方式	八八

下 篇 分論各種適應症之治療

第十一章	葡萄球菌之傳染	一〇〇
第十二章	鏈球菌之傳染	一〇七

第十三章	淋球菌之傳染	一一四
第十四章	肺炎球菌之傳染	一一八
第十五章	腦膜炎球菌之傳染	一二〇
第十六章	膿胸	一二一
第十七章	化腫化膿性腦膜炎	一二二
第十八章	創傷	一二五
第十九章	氣性壞疽及惡性水腫	一三一
第廿章	燒傷	一三五
第廿一章	梅毒	一三七
第廿二章	眼科及耳鼻喉科青黴素之應用	一四二
第廿三章	其他病症略述	一四五
	I、放絲菌病	
	II、炭疽	
	III、白喉	
	IV、潰瘍性牙唇口腔炎	

附 篇 Tyrothricin 之臨床用法及其他

第廿四章	青黴菌素與磺胺類藥物之比較	一五三
第廿五章	美國青黴菌素之供應概況	一五六
第廿六章	其他抗生性物質	一五九

I、Tyrothricin

-
- II、Gramicidins
III、Fumigacin 與 Clavacin
IV、Helvolic acid
V、Clavitrin 與 Patulin
VI、Streptothricin 與 Streptomycin
VII、其他抗結核菌物質
VIII、Penicillium notatum 養培液中
之其他抗生性物質。

青黴素臨床之應用

上 篇 總 論

醫學史上劃時代的一頁是爲細菌的發現及與其傳染病的關係之認識，揭開這項秘密的功臣就是巴士特氏（Pasteur）。基於此種認識，力士忒氏（Lister）於1867年首先採用石碳酸爲局部防腐劑，在很短時期中，甚多其他化合物亦相繼的被採用。而因防腐劑對於組織多少具有損害作用，沒有一種合乎理想，然就實用的立場看來，局部殺菌劑之追求工作，我們已獲得了若干部份的成功。至於對於細菌性全身傳染化學療劑的探討工作，其情形則大有不同，因爲用以治療全身傳染的藥劑，其對組織有無毒性乃其治療價值之先決條件。從巴士特時代起，經過無數次的努力，吾人的希望總未曾滿足，換言之，我們未能找到一種具有很強力量而又無損害於吾人組織的藥物。這種缺陷，綿延了一個很久的時期，一直等到1935年才因 Domagk 氏的發明而得到補償，這就是磺胺類藥物的發現。此項發現及其臨床應用之飛躍猛進賜予人類的恩惠真非簡單文字所能頌揚，其予吾人研究精神上的鼓勵與自信心的提高，比之臨床應用尤爲偉大。近幾年

來，由於醫界的廣汎研究，又發現磺胺類藥物在臨床方面仍有多少缺點，與吾人之理想尙有一段距離。第二次世界大戰爆發，醫療需要激增，研究者之努力及其自信心亦與日俱進，故竟獲得了距離我們理想更爲接近的有效細菌性傳染抗生物療劑——青黴菌素（Penicillin）。（註）

青黴素係一種黴菌產物，能阻滯多種細菌之繁殖并能防止傳染之蔓延，其抗菌作用比磺胺藥物爲強，有數種對磺胺藥物頗具抗拒性之細菌如葡萄球菌梭菌等其對青黴素則具高度之敏感性，而青黴素之毒性比之磺胺藥物則又極其輕微，注射大劑量青黴素對於人體並無若何之不良影響，其抗菌作用更不受膿液壞死組織之限制，故在局部應用亦已獲得圓滿之效果。以前磺胺藥物所有之種種缺點，均經青黴素予以補償。雖然，在青黴素初出時，製造及供應均有困難，給藥方法亦頗特殊，致使臨床應用受到相當之限制，然而經過科學家有系統有組織的研究，在短短期間內，這些困難，都已獲得圓滿的解決，這種史無前例的成就，幾乎令我們不能置信。目前國外關於青黴素各方面之研究極爲活躍，進展極爲迅速，我們大有望塵莫及之感，而英美諸國，循着戰爭的成例，對於許多的發明尙未公開，我們難於獲知實際進展的全豹，例如青黴素之化學構造，生產方法以及最近的綜合製造

等等，我們無從探悉其詳細內容。本篇係根據極為有限之材料，就青黴素發展之歷史，製造與貯藏，生物檢定，理化性狀，抗菌作用及其藥理各方面，分章加以論討作青黴素知識之初步介紹。

（本書所有照片皆係選自中英科學合作館所贈之 M. S. N. No. 41, Dec, 1944，青黴素號，特此註明。）

註：Penicillin 目前尚無統一之譯名，有稱盤尼西林，青黴菌素或青黴素者，本書援用青黴素一詞。

第一章 歷 史

學術上的成就絕對沒有僥倖，很多重要的發現，表面上似乎由於『偶然的機會』所惠賜，其實這些『機會』多是累見不鮮的大自然現象，牠們惟有遇到心理上已有準備的工作者，才能顯示出牠們的意義與重要，再經過工作者施以科學方法的研究，蘊藏在這些現象裏的真理才會漸次的發展掘出來，青黴素的發現及其臨床的應用就是一個明顯的例子。

I、青黴素之發現1.2.3.

遠在 1928 年九月間，英國倫敦大學細菌學教授 Alexander Fleming 氏正從事於葡萄球菌各種變種之研究，他不時將培養玻皿暫去其蓋，置於擴大鏡下做種種之觀察，此項操作不免使培養玻皿易為空氣中之微生物所染污。其次 Fleming 發現一培養玻皿之培養基上有一黴菌大聚落，其周圍原有之葡萄球菌諸聚落已呈溶解狀態 (Lysis)，而僅遺有不顯著之痕跡。此種染污想為細菌學家所常見，設非 Fleming 氏原有心理上之準備，該玻皿定必因『污染』而遭遺棄也。Fleming 氏因受其師 Sir Almroth Wright 氏之影響對於白血球之抗菌作用特具興趣，1922 年彼已發現人體組織及鷄之蛋白內有一種酵酶 (Lysozyme) 具抗菌作用，如是 Fleming 氏早對自然界存有天然抗生性

物質 (Antibiotics) 之可能性有所認識，此種心理上之準備使彼悟解到黴菌聚落周圍葡萄球菌之溶解現象或係由於黴菌能產生一種抑制細菌生長之物質。經過詳細之研究 Fleming 氏證實了他的理想。此種黴菌培養液對於某幾種細菌例如葡萄球菌及鏈球菌等確具高度之抑制作用，而對組織之毒性甚低。隨後查明此係青黴菌之一種（註），故Fleming 氏將此強有力之抗生性物質命名為青黴素 Penicillin（亦稱盤尼西林）。可惜 Fleming 氏僅僅利用此種抗菌作用以解決細菌學上之技術問題，如流行性感冒桿菌之分離等工作（因青黴素對流行性感冒桿菌并無作用，而對其他妨礙該桿菌生長之細菌多有抑制作用，如是經過青黴素處理後，流行性感冒桿菌即易於分離），雖則於他的第一篇報告中，Fleming 氏已經認為青黴素局部施用於具有敏感性之細菌傳染病灶時，可能為有效之殺菌劑，又於1931年曾經將此黴菌之培養液做局部化膿性病灶之治療獲得滿意之結果；然均未能作進一步之實驗室探討及臨床研究。此固由於青黴素之極不穩定與提鍊困難，不克供應臨床試驗之用，然而當時從事全身傳染化學療劑之探討者，累次失敗，研究情緒不免遭受打擊，而承平時之創傷較少，抗菌劑之需要不甚迫切，亦不免為青黴素暫時埋沒之原因也。註：最初Fleming 氏以為該黴菌係 *Penicillium Rubrum*

後經 Thom 氏之鑑定，該項黴菌係 *Penicillium Notatum* 爲一種土壤黴菌。屬於 “*Chrysogenum Group*” (即 *Radiata*)，此屬中甚多亞種皆能產生青黴素。

II、青黴素療效之認識 4, 5, 6,

1938 年，正值磺胺類藥物療效震動了醫界的時候，牛津大學的工作，在 Florey 教授領導之下，搜出了有關青黴素的文獻，開始研究其培養，提煉，抗菌作用，毒性試驗及治療效能，於 1940 年寫成第一篇工作報告，經過二年之探討，他們已從青黴菌素培養液中提煉出濃縮的有效成份，爲了研究的方便，他們定了一個抽象的單位，在最佳的環境下，每公撮培養液中含有兩個單位，濃縮的青黴素鈉鹽可以製成粉末，在試管中對數種細菌如葡萄球菌，鏈球菌，肺炎球菌，白喉桿菌，梭菌等具極強之抑制作用，動物試驗證明其毒性甚微，并能保護已經注射致死量葡萄球菌，鏈球菌或梭菌的白鼠生命。翌年八月 (1941)，彼等在 *Lancet* 上發表一篇更爲詳細之系統報告，除提煉方法有所改進以及抗菌作用，藥理等有所闡揚外，并敘及臨床試用之結果。第一位受青黴素靜脈注射者係將近瀕留狀態的葡萄球菌蜂窩組織炎及肱骨骨髓炎之患者，治療開始後，該患者情況進步極速，溫度下降，炎症漸次消失，惜因藥物趕製不及，第五日後即停止治療（此類患者據現時採用之治療法，應施以十日或更久

之治療，其劑量或需在百萬單位以上！）致使病症復發，患者不幸死亡，其他九個病例亦因供應困難不能獲得充分之治療。但青黴素偉大的療效及其靜脈注射後無何毒性現象已可於此證實矣！

Ⅲ、青黴素製造問題的解決及療效的發揚7,8,9, 11,

自從Floreys氏第二篇報告發表後，最迫切的問題莫過於如何大量製造青黴素了。當時英國戰事失利，整個國家處於存亡危急之際，無力進行大規模之研究，於是 Florey與Heatley 兩氏在美國羅氏基金社贊助之下，於1941年7月渡海赴美，請求華盛頓美國國立研究院予以協助，共襄盛舉，經過該院主席Dr. Ross G. Harrison 氏之介紹，與美國農業部北方研究所Dr. Robert D. Coghill 氏等合作；共同研究青黴素之製造及精煉各問題。旋因太平洋戰事爆發，美國政府深切認識青黴素之重要，乃由政府機關如科學研究推廣局之醫學研究委員會，國立研究院之醫學組發動各大藥廠從事於此項藥物之製造與研究，同時戰時生產局，除予各製造廠以收集原料之優先權外，並建立分工合作的研究機構，將所有製成之青黴素收集交科學研究推廣局與國立研究院，做有系統之臨床試驗，關於青黴素之研究並設立委員會以重其事，委員會主席為Keefer氏（註），隨後由於戰時生產局之邀請，食物

藥物管理局 (Food And Drug Administration) 於 1943 年 5 月亦參加研究，工作陣容更加充實。在短短期間內，青黴素之製造及臨床應用諸問題之研究得到了驚人的收穫，最近並已獲得純品，其化學構造式的決定及初步的綜合製造聞已在進行中，設能保持以往之進展速率，其成就當指日可待也。

總之，青黴素之研究所以能在極短時期中獲得如此之成就，不能不謂為政府工廠及科學家們共同努力的結晶，他們在有計劃有組織的分工合作系統下完成了一種驚人奇蹟。

註：Kaefer 氏於 1942 年 7 月始任該職，前任主席為 Dr. Perrin Long

參考文獻：

1. Fleming; Brit, Jour, Exper, Path. 10:226, 1929
2. Fleming; Brit, Med, Bul, Vol. 2, No. 1, 1944, Brit T, 2:386, 1941
3. Fleming; Bull, U. S. Army. M. Dept., No. 77, 54, 1944
4. Chain and Florey; Bull. U. S. Army. M. Dept., No 77, 58, 1944
5. Chain Et Al; Lancet, 2:226, 1940
6. Abraham Et Al; Lancet. 2:177, 1941

7. Winckle And Herwick: Jour. Amer. Pharmaceut. Asso. 34:125, 1945
8. Kolmer: Penicillin Therapy. D. Appleton-Century Company. N. Y. 1945
9. Penicillin: Brochure With Annotated Bibliography. 1945. Merck & Co. Rahway. N. T., U. S. A.
10. Thom: Jour. Bact., 48:120, 1944
11. 張昌紹 青黴素治療學 (1944)

第二章 製造與貯藏

今日青黴素之製造可分三個步驟

I、青黴素之產生

II、青黴素之提煉

III、青黴素之乾化 (Drying) 及包裝

I、青黴素之產生：青黴素即由青黴菌在生長時分泌於培養液內，其本體含量極微。青黴素之產量易受許多因素之影響，培養條件略有差別，即能使產量大為減低。茲將最重要之數點列舉如次：

A. 黴菌種之選擇與保存。

前已提及 Fleming 氏最初發現能夠產生青黴素之黴菌種係 *Penicillium Notatum*. *Penicillium Chrysogenum* group 之其他亞種亦能產生同樣抗生性物質，惟其產量之差別至鉅，^{2,3,4,5} 是故黴菌種之選擇甚為重要。Raper, Alexander 與 Coghill 等⁵對此項工作貢獻最大，諸氏仔細分析 *Penicillium Notatum* 及與之極為相近之 *Penicillium Chrysogenum* Group 之二百個亞種之產量後，認為 NRRL No. 129 B 21 (註一) 最適宜於表面培養法而 NRRL No. 832 最適宜於深槽培養法。

Penicillium Notatum 產生青黴素之能力可能漸次減低或竟完全喪失，其原因尚未明瞭，然而此種現

象之來臨常伴有芽胞 (Spores) 之減少，故青黴素之生產或與芽胞有關^{4,6} (註二)。移植的次數過多往往促使青黴素量之減少，故在接種於最後一次培養液以製造青黴素之先，應儘量減少不須有之反覆移植。Foster 氏等用 Lyophilic Process 以保存青黴菌種，需用時將芽胞移植於裝在黑色玻璃瓶內之 Sabouraud 萍朶培養基上，俟芽胞數量頗多時，再分植於合同樣培養基之 Roux 瓶內，如是即可獲得足量之黴菌以便接種於含有培養液之大型玻瓶中。

B. 培養液

培養液頗能影響青黴素之產量⁸，且與成本之高低，提煉之難易亦甚有關，故此方面之研究甚為活躍。目前詳細之進展如何，不易獲知，茲就已經發表之材料簡述如下：Fleming 氏原用肉湯培養¹，後 Abraham 氏等¹⁰主張用 Clutterbuck 之改良 Czapek Dox 培養液，並加入 2-10% 酵母浸膏，且改用普通『自來水』以代替蒸溜水，惟酵母浸膏雖能促進青黴菌之繁殖，然不能增加青黴素之產生。

Clutterbuck 等之改良培養液成份¹¹

硝酸鈉	30公分
酸性磷酸鉀	1.0公分
氯化鉀	1.0公分
硫酸鎂 (含水7分子)	0.5公分