

異 菸 胍 的 應 用

孫 蓮 白 譯

北 京 健 康 書 店 出 版

版權所有 • 不准翻印

異菸胼的應用

孫 運 白 譯
健康書店出版發行

北京市新聞出版總署刊出圖書營業許可證：出 035 號
地 址：北京市（20）東西北大街 71 號
電 報 掛 號：北 京 三 一 一 〇 號

1954.6月初版

書 號 0047

印數 1—3000

定價 4,400 元

內 容 提 要

異菸胂被介紹到我國之後，各地即普遍的被應用來作為抗結核的藥物，但其效果以及有關異菸胂的各種問題，則尚在研究中。我們過去曾編選“異菸胂”一冊，以供參攷之用。現在更擇日本方面最新材料，由孫蓮白同志譯出。本書內包括下列各篇：

1. 異菸胂的結核治療
2. 內科領域中異菸胂的臨床
3. 兒科領域中異菸胂的臨床

文中對於異菸胂和其他抗結核藥物的併用及阻止對異菸胂抗藥性的發生等均有所發見。

32開進口紙 58頁 72千字（75圖表）

目 錄

異菸胂的結核治療

——基礎的及臨床的研究.....	勝沼六郎 (1)
1. 基礎實驗	(2)
異菸胂的 ultraviolet spectrum.....	(2)
試管內抗菌力.....	(2)
含有異菸胂培養基上結核菌的集落及菌形的變化.....	(2)
各種培養基中異菸胂的分解.....	(7)
因加熱而使異菸胂分解及Kelly-Poet 法的檢討	(9)
異菸胂與血液各成份的關係.....	(11)
異菸胂和其他結核治療劑的協同作用.....	(16)
關於異菸胂耐性菌問題.....	(18)
生體中對異菸胂的吸收、循環分佈及排泄	(24)
2. 臨床成績	(33)
結核性髓膜炎.....	(33)
肺結核症例.....	(34)
關於異菸胂和其他藥劑的併用問題.....	(40)
3. 結論	(42)
內科領域中異菸胂的臨床	河盛勇造 伊藤文雄 (43)
1. 內服異菸胂後各種症狀的改善.....	(43)
2. 內服異菸胂後的副作用.....	(58)

3. 內服異菸肼以後的耐性結核菌的出現問題·····	(61)
4. 關於間歇投與異菸肼和併用PAS, 以及利用異菸肼溶液作肌肉內注射·····	(63)
5. 總結·····	(69)
兒科領域中異菸肼的臨床····· 淺野秀二	(70)
1. 異菸肼的使用方法·····	(70)
2. 初期結核症·····	(71)
3. 播種狀肺結核症·····	(72)
4. 肺炎型肺結核症 (浸潤型肺結核症)·····	(73)
5. 結核性髓膜炎·····	(74)
6. 副作用·····	(75)
7. 血液所見·····	(76)
8. 肝機能·····	(76)
9. 結論·····	(76)

異菸肼的結核治療

——基礎的及臨床的研究

勝沼六郎

異菸肼 (INH)，根據其對結核治療上之用法而論，實在可以說是一種能够廉價製得的重要化學劑。特別是由其與其他化學抗結核治療劑如鏈黴素，PAS 及 TBI 等相比，具有不同的特徵等看，在結核的治療上，異菸肼的使用是極便利的。

異菸肼的優點，也可以說是特點，我們先由其化學構造式來看，就可以知道。

1. 合成比較簡易；
2. 低分子；
3. 能作成多數的誘導體；
4. 透過性極強；
5. 即使滲入生體以內，其毒性亦不大。

對於異菸肼的歷史及化學構造方面，因以往已有不少報告述及，所以在此不擬重述。現在祇就個人及日本厚生省結核療法研究協議會方面對之所作基礎的臨床的研究，重點的，簡單的略述如下：

1. 基礎實驗

1) 異菸胍的 ultraviolet spectrum (勝沼信彥)

用 Beckmans 紫外線分光器以分析日本製異菸胍 (1.25 %) 時，可以見到其吸收帶是在 $220\text{ m}\mu \sim 280\text{ m}\mu$ 之間，特別是 $270\text{ m}\mu$ 處可見有其特銳的吸收頂點 (圖 1)。

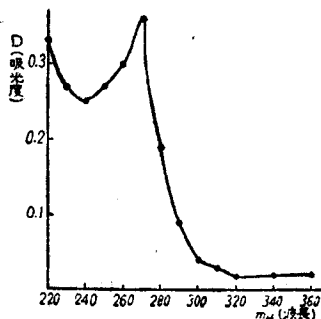


圖 1

異菸胍的 Ultraviolet Spectrum
(12.5%)

2) 試管內抗菌力 (宮地敏樹)

據 Steenken 氏及 Wolinsky 氏的報告稱，異菸胍在生體外阻止人型結核菌 $H_{37}Rv$ 發育的作用，在液體培養基中 2 星期之後是 0.025~0.05%，日本方面的報告也大約相同。我們的研究室中在 Kirchner 培養基加上 10% 牛血清於 2 星期後，對 Frankfurt 株的發育阻止作用，其最低濃度則確認為 0.05%；對於由患者所分離的鏈黴素耐性菌 (100% 菌)，也能有同樣的抗菌力可見。

3) 含有異菸胍培養基上結核菌的集落及菌形的變化

(勝沼六郎 都築敏男)

(1) 在分別含有異菸胍 10%，3.3%，2.5%，1.6%，1.2%，0.8% 及 0.6% 的岡、片倉培養基上塗以曾在 Sauton 液體培養基 (pH 7.0) 上培養 24 小時的鳥型結核菌株，在 37°C 的溫度下 7 天以後，觀察其集落及菌的形態。

[1] 集落方面所見

(A) 集落所見 對照培養基上可見有濕潤、有光澤及不規則皺裂的菌苔；但在 10% 的培養基上則可見有：

(a) 多數直徑約 1.5 毫米圓形，有濕潤光澤，中央形成臍形的孤立集落。

(b)除了上述多數的孤立集落之外，並有少數直徑約0.2毫米水滴狀有濕潤光澤的集落。

在5%培養基上所見到集落的情況，和10%培養基上相同，但孤立狀的較少，而滴狀的則較多。

3.3%培養基上所見則完全不見有孤立狀的集落，而有多數直徑約0.4毫米的滴狀集落；2.5%及1.6%的培養基上則可見有多數0.2毫米程度的滴狀集落；1.2%培養基上不見有集落的形成，但可見有濕潤光澤白色的菌苔，0.8%培養基也相同，但菌苔的色調已稍帶黃；0.6%的黃色更強。

(B)帶狀部 除了上述的集落之外，在5%~3.3%培養基上，可以見到在孤立集落的間隙，即在和白金耳再塗抹跡相一致的方面，有像帶狀的極薄的集落。對於這一部份，我們暫稱為帶狀部。

〔2〕菌的形態變化 用 Ziehl-Neelsen 法來加觀察，則充分發育的集落部份和對照部份相比，並無明確的差異可見，但帶狀部的菌的形態和對照部份及集落部份的菌相比，在形態上是有極顯著變化的。即對照及集落部份的菌其菌體呈細長形，一列並列，有多數小顆粒，更有少數比較寬度的菌和少數非抗酸性菌等；而帶狀部的菌，則是能為品紅所強染，菌體粗短的菌，並有少數比較大的顆粒，其顆粒亦是由菌體突出或遊離的。

(2)在 Kirchner 培養基內加入異菸胍之後，人型結核菌(Frankfurt株)的形態觀察(附其與鏈黴素、PAS 的比較)

我曾將在 R.K 培養基上培養10日的人型結核菌(F株)，各以2毫克移入如表1所示的加入有異菸胍的 Kirchner 培養基5毫升之上，以37°C培養14日，14日以後，其成績如表1。然後再取這些菌用 Ziehl-Neelsen 法作鏡檢，同時並用生理食鹽水洗滌各菌之後，在岡、片倉培養基上作還原培養。

表 1

異 菸 胍	1000 γ	10 γ	1 γ	0.1 γ	0.01 γ	0.005 γ	0 γ
	—	—	—	±	卅	卅	卅
鏈 徽 素	—	—	—	±	卅	卅	卅
P. A. S.	—	—	—	卅	卅	卅	卅

〔1〕鏡檢所見 對照的上面可見到是由有紅染、無顆粒的桿菌、內藏有幾個紫紅色小顆粒的桿狀菌以及有紅染顆粒縱列的桿狀菌等所組成的，其中並混有一部份少數非抗酸菌在。1000%培養基中則可見有極微細的紅染顆粒狀菌（成2—3個集落）及微細的紅染桿狀菌等，但並無非抗酸性菌可見（在後述的還原培養中不能發育）。10%培養基中則可見有無顆粒的紅染桿狀菌，淡紅染的桿狀菌，青紫色的顆粒等，並能見有比較寬廣的桿狀菌，極細的桿狀菌及呈彎曲狀的菌等。菌長和對照的相比，並無多大差別。（在還原培養中亦不能見其發育）1%者其長度和對照者有顯著的增加，並可見有小顆粒呈節狀縱列的菌，其中亦混有少數非酸性菌；0.1%者大概和1%所見的相同，祇是在長度方面稍短，節狀菌亦見減少；0.01%及0.005%者則與對照之間並無多大差異。

〔2〕還原培養所見 在各濃度中培養的菌，經過14日以後移於Sauton 培養基上還原培養成績就如表2所示，10%中雖無法見到有

表 2

異 菸 胍	1000 γ	10 γ	1 γ	0.1 γ	0.01 γ	0.005 γ	0 γ
	—	—	+	+	卅	卅	卅
鏈 徽 素	—	+	+	卅	卅	卅	卅
P. A. S.	—	+	卅	卅	卅	卅	卅

發育菌的存在，但1%者在14日以後却還能見有保持着發育能力的菌殘存着。

〔3〕和鏈黴素及 PAS 的比較 我們在觀察異菸脒的同時，也曾對鏈黴素和 PAS 作同樣的實驗觀察。鏈黴素在其1000%，10%，1%時可見到菌變化著明，菌體伸長，10%，1%中有粗大的菌體及顆粒增大情形；在 PAS 則當1000%，10%時有顯著的變化，且於10%中可見到棒狀菌。但無論在鏈黴素也好，PAS 也好，當其於1000%時都見不到像異菸脒時所發生那種微細化情形的。

(3) R.K 迅速培養基 (勝沼六郎)

在普通結核菌的培養基中，菌發育所需的時日頗長，在實驗觀察異菸脒時，爲了預防異菸脒的分解等事實起見，所以特選於R.K 迅速培養基來加培養。即在含有各種濃度異菸脒的本培養基中培養鳥型及人型結核菌後的所見，就如圖2似，在含有1.0%異菸脒的培養基中10小時之後即能見有變形頗爲巨大的菌，由10%至20%者，則在經過12小時的培養之後就能見到如圖3那樣菌形極爲巨大的變形菌。這種在短時間內所培養發育的菌，顆粒是一般的減少，和對照例相比較極爲特異。這一種急速發育的巨大變形菌，或許就是一種已經獲得耐性能力的菌。關於這一點，在這裏不準備多述，容日後有機會時再行詳加報告。

結核菌的發育方面，担任主要任務的是存在於結核菌體內的顆粒，我曾根據實驗所見，報告其發育的情形是由球狀的顆粒進而呈桿菌，然後由桿菌體內所產生的顆粒發芽，分枝分裂和放出在桿菌體外的顆粒發芽，伸展而成桿菌這樣的反覆循環。我曾將一曾經口投與異菸脒1010毫克的女結核患者所咯出的痰託松岡功氏，應用其所創製的染色液加以染色，則可以見到像圖4那樣在多數的噬菌細胞之中有結核菌顆粒像的；其意義是極堪注目的，即可以認爲異菸脒能使發芽結核菌顆粒增加噬菌細胞的活動。在同一噬菌細胞之內雖有已發芽或未發芽的結核菌顆粒存在，但多數都對噬菌細胞無害，且亦仍具有噬菌作用的；這一點是極饒興味的，且亦爲今後需深加研究的問題。



圖 2 RK培養基 烏型菌
異菸胍1%10代培養



圖 3 RK培養基 烏型菌
異菸胍20%12代培養

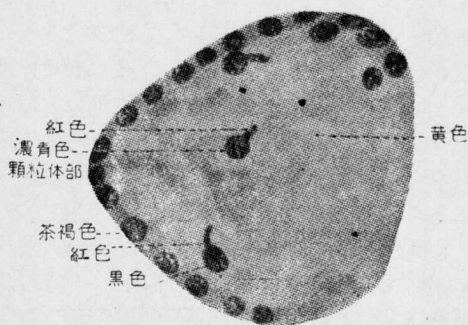


圖 4 由松岡氏染色法所得的G型(從投與異菸胍1010毫克後咯痰中所得)

小結

異菸胂對於結核菌，從上面所述，可以知道在阻止其發育濃度及殺菌濃度時，能使菌體及其顆粒在開始發育之初，形態上就發生顯著變化的；特別是在高濃度時菌就微小化，和其濃度而接近阻止發育濃度時，菌形態變大等的現象，不但在異菸胂時可見到，即在鏈黴素和PAS時亦能同樣的見到，這可能是一種在阻止發育境界的異常發育。像圖2，圖3那樣，結核菌在含有異菸胂的迅速培養基中，能在想像以上的短時間中形成巨大的變形的一點，可能解釋為其已對異菸胂發生耐性所致，從圖4中也可以推察到噬菌細胞及因異菸胂而致弱化的菌狀態。這二點都是極關重要，並且還有待於繼續研究的。

4) 各種培養基中異菸胂的分解 (野村、畔柳、安保、橋本)

將各種培養基滅菌之後製成無菌的培養基以後加入異菸胂，使其終末濃度約為5%；所使用的培養基為 Sauton 培養基（其 pH 值為 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0），加有10%血清的 Kirchner 培養基，Dubos-Albumin 培養基 (Difco)，占部——山田H培養基，岡——片倉培養基，小川培養基；對照用的則是蒸餾水。固形培養基中所用的 Malachite Green，因其足以妨害異菸胂的定量所以未加使用。將這些培養基分注5—10毫升，用橡皮塞密封以後，分成3羣，分別置於37°C 孵箱，15~25°C 室溫明亮處及約4°C 冰室中，每星期用 Kelly-Poet 氏法測定異菸胂的濃度，連續測定4—6星期。

(1) 蒸餾水中
異菸胂的分解 蒸餾水中異菸胂的分解，由第2星期起即見減少，在3~5星期中約可低下至 $\frac{1}{2}$ 左右；3羣之間並無多大差異。其情況如圖5。

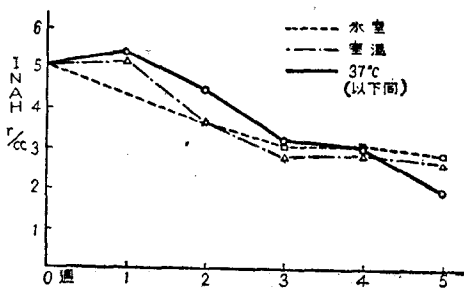


圖 5 異菸胂在水中的分解

(2) Sauton 培养基中異菸胍的分解 在pH 7.0的培养基中，放置於冰室，室溫者和蒸餾水者相同，37°C者則有顯著的減少，到第3星期已成0。pH 9.0者則其分解更為顯明，連置於冰室中的，在2星期之後亦在48%左右，37°C者則為0；相反的，pH 5.0時4星期之後，在冰室者有90%殘存，室溫時有73%殘存，較pH 7.0時還要安定。

再加上pH 6.0, 8.0時的情形而總結，就可以知道在Sauton培养基中異菸胍的分解度是隨溫度的增高和pH值的增大而顯明的。這情形和下列各種培养基中所見殆相同。(圖6)

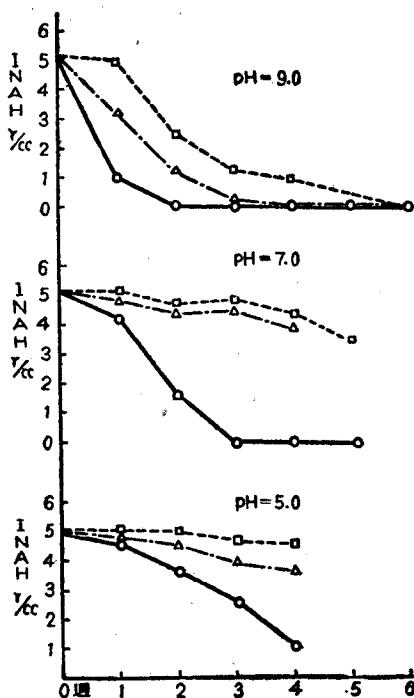


圖 6 Sauton 培养基中異菸胍的分解

(3) 其他液體培养基中異菸胍的分解 Dubos-Albumin 培养基中的情形，略與Sauton培养基pH7.0時者相似，但較其稍強菸胍。在加有10%血清的Kirchner培养基中，其分解亦頗為顯明。

(4) 固體培养基中異菸胍的分解 占部——山田H培养基在冰室時，異菸胍的分解曲線，大約和 Dubos-Albumin 培养基時相同，但在37°C時分解就少，4星期後還可能殘存有26%。岡一片培养基以及小川培养基中異菸胍的分解，雖較之多少容易一些，但均較液體培养基時分解為少，這可

能是由於固體培養基中所溶解的氧氣量較少，以及培養基深部與之接觸較難的關係所致。

(5) 異菸胍耐性株的關係及各種菌接種培養基內異菸胍的分解 在上述各種培養基中接種以 Frankfurt 異菸胍耐性株，置於 37°C 孵箱中作用同樣的觀察；則在 2—4 星期時，異菸胍的濃度成 0，因本菌而使濃度特別低下之事則不著。這可能是由於本菌的發育需要 1—3 星期，在這時間內培養基內濃度低下的緣故。總之，這是一件極堪注意的事。

其次，我們試將大腸菌，枯草菌作 3 日的培養，在液體培養基中，異菸胍與無菌蒸餾水的對照相比較，則減少有 40—60% 左右；固體培養基中，其分解稍少。即這些菌雖與培養基的 pH 值上昇相關，但却能促進異菸胍的分解。

小結

根據以上所述，可以知道異菸胍在各種培養基及蒸餾水中，都能發生相當明顯分解現象的，其程度與溫度之遞增成正比；此外在我們實驗範圍中是與培養基的 pH 值亦成正比。另外有一點不能不注意的，就是發育迅速的菌種有促進異菸胍分解的作用。原來異菸胍的抗菌力，祇存在於分枝桿菌屬的一部份，對這些菌的發育需要幾星期，且須考慮到其他方面事實而測定異菸胍的抗菌力價，或應用這種菌以作異菸胍的定量時，培養基中異菸胍濃度減低等的實驗就提供了相當複雜的問題。即在 37°C 培養 2—3 週時，培養基內濃度可見有多數成 0 的，且在一定濃度以上，亦不見菌的發育；由此可知初期濃度對之有極大的影響。這一點對於異菸胍的臨床應用上可能發生多少示曉的。

5) 因加熱而使異菸胍分解及 Kelly-Poet 法的檢討

(橋本、野村、畔柳、安保)

在各種 pH 值的 M/15 磷酸緩衝液及 N-鹽酸，N-氫氧化鈉中加入 5% 異菸胍，然後用各種溫度分別作各種時間的加熱。其結果大約如圖 7 所示，即加熱及 100°C 時，時間而愈延長則分解程度亦益明顯，pH 值 5.0 時最為安定，其他就不安定，且其不安全程度亦隨 pH 值增大而

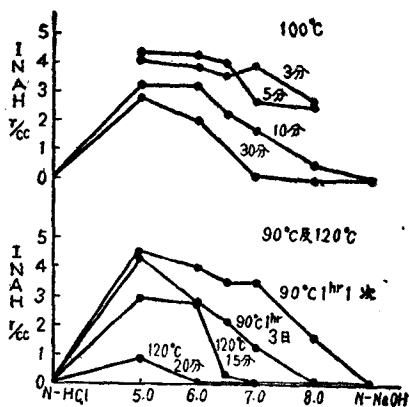


圖 7 加熱以後異菸肼的分解

增加。90°C 時分解極少，從圖上可以見到90°C 加熱1小時以後的分解度，大體上和100°C 加熱3—5分時的分解度相同。熱壓消毒器(120°C) 中因溫度的上升和下降所需的時間並不一定，所以很難得到一定的結果；但至少可以知道其分解頗為明顯，且其分解程度也和加熱時間及pH值有關。

其次再由我們平常所用滅菌的濃厚溶液來觀察，50

mg/cc 時用90°C 加熱1—3次以後亦不見分解，100°C 15分鐘時有98%殘存，30分鐘時有81%殘存；5 mg/cc 溶液在120°C 15分鐘時有43.8%殘存。

普通我們所有的都是 Kelly, Poet氏等的定量法，即利用稀鹽酸加熱加水分解以使由異菸肼生成肼 (Hydrazine)，然後由肼以 p-Dimethylaminobenzaldehyde 而呈色的方法；在這裏就能發生一個疑問，就是對於這種當然游離的肼，是不是也須加測定呢？但本物質是一種極不安定，立即能分解蒸發的。所以除了在有醛 (Aldehyde) 試藥存在時可證明有其發生以外，其餘均無法證明，因此對定量方面亦無妨害。事實上游離的肼和醛試藥能在室溫中發生反應，因此可與異菸肼加以鑑別，我們每次試驗時，常能得到陰性的成績。除此以外，其他足以妨礙定量的物質，亦祇有在 IV, V 的實驗範圍以外才見。

小結

根據以上所述可以得到一個結論，就是異菸肼的分解和溫度的增高，加熱時間的增長成正比，而和異菸肼的濃度則呈反比；此外溶液的 pH 值與5.0的距離愈大則其分解度亦愈高。異菸肼的濃厚溶液因

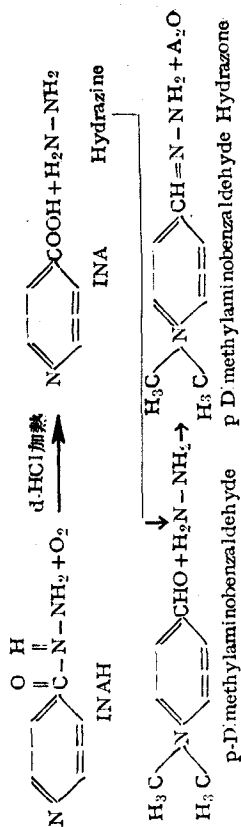


表 3 由 p-Dimethylaminobenzaldehyde 而起異菸肼的呈色反應

其中的空氣氧溶解量較少，所以頗難發生分解；而異菸肼在水溶液中，因易於生成不安定的物質，這種物質能形成幫助 pH 4~6 時解離的安定游子，所以在這 pH 值附近時，加熱分解現象的發生較少。

我們所用的定量法雖係一種對異菸肼應用的特異定量，但亦未見有肼等其他妨礙物質的存在。

6) 異菸肼與血液各成份的關係 (野村、昨柳、安保、橋本)

對於各種化學製劑及抗生物質與血液各成份的結合以及吸着等的研究，已有多數報告發表。異菸肼是否和血液中的蛋白質或血球相結合、吸着，在臨床病理上是極必要的。現在將我們的實驗結果，擇要列下：

(1) 卵蛋白及人血清與異菸肼的結合

〔1〕透析實驗 在容器之內加入不含異菸肼的 10% 卵蛋白 (Merck) 或人血清 10 毫升，其中再加入總量 150 及 3000 μ 的異菸肼，使其平衡時的理論值各為 5, 100%。此外亦可用其經 80°C

30 分鐘加熱變性者。然後將其置入冰室中，經過 24 小時之後，測定容器內液的濃度和理論值間的異同 (表 4)。內液是水時不必說，內外液的值與理論值相同時，內液的濃度與理論值之比率約為 1；如果內液而是蛋白時，則其比率為 1.06~1.23；如為血清時，則其比率更大，可達 1.36~1.63。

表 4 異菸胍和卵蛋白，人血清的結合（透析法）

被檢液種類 容器內異菸胍的濃度		5%		100%	
		內 液	外 液	內 液	外 液
平衡的理論值	總 量 (γ)	50	100	1000	2000
	濃 度 (%)	5	5	100	100
	內 液 濃 度 理 論 濃 度	1.0		1.0	
蒸溜水	總 量 (γ)	50.40	94.60	982.00	2032.00
	濃 度 (%)	5.04	4.98	98.20	101.60
	內 液 濃 度 理 論 濃 度	1.01		0.98	
10% 蛋白質	總 量 (γ)	54.81	95.11	1128.00	1868.70
	濃 度 (%)	5.48	4.76	112.80	93.50
	內 液 濃 度 理 論 濃 度	1.10		1.13	
10% 白質 變性蛋	總 量 (γ)	52.20	96.80	1232.80	1781.9
	濃 度 (%)	5.28	4.84	123.30	89.1
	內 液 濃 度 理 論 濃 度	1.06		1.23	
人 血 清	總 量 (γ)	70.56	73.57	1499.6	1426.0
	濃 度 (%)	7.66	3.68	150.0	71.3
	內 液 濃 度 理 論 濃 度	1.52		1.50	
變性人血清	總 量 (γ)	68.08	82.41	1624.0	1361.6
	濃 度 (%)	6.81	4.12	162.5	68.1
	內 液 濃 度 理 論 濃 度	1.36		1.63	

〔2〕鹽析實驗 將 10% 卵蛋白溶於 pH7.4 的等張磷酸緩衝液中，取其 10 毫升與同量的 10 或 200% 異菸胍溶液相混合，在 37 °C 中放