



鏈黴素臨床之應用

(Streptomycin)

經文思編著

文通書局印行

醫學叢書

鏈黴素臨床之應用

鄭文思編著

文通書局印行

醫 學 叢 書

鏈 黴 素 臨 床 之 應 用

中華民國三十八年三月上海初版

公元一九五〇年二月上海二版

(滬版西白報紙本)

每冊定價人民幣九元五角

(印刷地點外的加運費)

編 著 者

鄭 文 思

發 行 人

華 間 渠

印 刷 所

文通書局印刷廠

發 行 所

文 通 書 局

上海 廣州 長沙

貴陽 昆明 重慶 成都

上海(5)中州路二號

版 權 所 有 翻 印 必 究

凌 序

近代醫學研究日有進展，而抗生性物質之發現對於人類健康尤爲莫大之貢獻。自青黴素鏈黴素等藥物問世以後，歐美學者殫精竭慮，從事於有關各面之研究，著作之多，誠可汗牛充棟。故欲明瞭其底細，決非我國醫家人人所能之事，而社會人士因眩於抗生性物質對於某幾種疾病之神奇功效，則凡有疾患者爭請服用此藥，謬見流傳，影響極鉅，識者憂之。湘雅同學鄭文思醫師研究藥理學有年矣，對於抗生性物質之文獻博覽尤廣，曾著『青黴素臨床之應用』一書，備受社會之歡迎。茲又著『鏈黴素臨床之應用』凡關於鏈黴素之歷史，製造，理化及藥理性狀，定量方法，與夫治療應用等等，無不取材豐富，綱舉目張，余雖僅見此書之綱要而未獲讀其詳細內容，然而深信其價值必不亞於『青黴素臨床之應用』也，醫家持此一篇，得窺鏈黴素之全豹。病家讀此，亦知有所取捨，其有功於社會人羣爲何如耶？是爲序。平江凌敏猷撰

序

鏈黴素係 Waksman, Schatz, 與 Bugie 三氏於1943年所發現。因對結核桿菌呈特殊抑制功能，自始即為醫界所重視；同時抗生性物質在治療學上之地位，已由青黴素奠定了堅固的基礎。此項新近發現之物質，其療效研究迅即展開，不致再遭受青黴素所曾遇到的委屈——埋沒無聞的被遺棄了十一年！所以僅歷三四年的時間，鏈黴素就臻達臨床應用之階段。治療學上因此又添增了一強有力之新武器，令人實感無限欣慰。本書乃根據手頭蒐集之材料，將該藥臨床之應用加以簡略介紹，以供同道參考。筆者才疏學淺，謬誤掛漏之處，尚祈先進不吝賜教為幸。

編者謹識

目 錄

凌序 自序

上篇 總論

第一章	鏈黴素簡史	(1)
第二章	培養與提煉	(5)
第三章	鏈黴素之化學與理化性狀	(10)
第四章	鏈黴素生物檢定法與化學定量法	(15)
第五章	鏈黴素之抗菌作用	(23)
第六章	鏈黴素之藥理性狀	(44)

中篇 鏈黴素應用之方法

第一章	鏈黴素治療學原則	(63)
第二章	適應症之選擇	(65)
第三章	鏈黴素之製劑與劑量	(68)

第四章 鏈黴素之給藥方法…………… (70)

下篇 分論各種適應症之鏈黴素治療

第一章 結核病之治療…………… (73)

第二章 菌血症之治療…………… (93)

第三章 腦膜炎及腦膿腫之治療…………… (100)

第四章 肺部傳染及呼吸道傳染之治療 (104)

第五章 腹膜炎之治療…………… (108)

第六章 泌尿道傳染之治療…………… (110)

第七章 外科創傷傳染之治療…………… (114)

第八章 Tularemia 之治療…………… (116)

第九章 Brucellosis 之治療…………… (118)

第十章 傷寒病與其他腸病之治療…… (120)

第十一章 鼠蹊肉芽腹之治療…………… (123)

補遺

(一) 鏈黴素之種類…………… (125)

(二) 結核症鏈黴素之治療…………… (126)

(三) 鼠疫之鏈黴素治療…………… (128)

(四) 百日咳之鏈黴素治療…………… (129)

(五) 鏈黴素之抗菌作用…………… (129)

上篇 總論

第一章 鏈黴素簡史

磺胺類藥物與青黴素係抗菌劑中之二種要藥，尤以後者療效強大，毒性低微，更可珍貴。但二者攻擊對象主係球菌，而對於桿菌，如革蘭氏染色陽性之結核桿菌及多數常見之革蘭氏染色陰性致病桿菌，作用甚微，或竟無作用。彼等於葡萄球菌等已經就範之時仍然逍遙法外，猖獗如昔，實為人類莫大之遺憾。幸有 Streptomycin 接踵出現，其主要攻擊對象恰巧多係青黴素或磺胺類藥物無效之革蘭氏染色陰性以及一些染色陽性之桿菌，而其毒性頗低，適合臨床應用，此誠吾人之福音。

美國 Rutgers 大學微生物學教授兼 New Jersey 農業試驗站微生物研究主任 Waksman，早在1939年，即與同僚致力於土壤（Soil）及水坑（Water basin）中抗生

性物質之探索，先後發現多種微生物均具抗生作用，惜多乏臨床應用之價值。最初曾經就放線菌(*Actinomycetes*)中特富抗生性作用之鏈黴菌屬(*Streptomyces*)¹之 *S. lavendulae* 培養液中，提出一種物質，稱為 Streptothricin²，在試管中及動物體內對於許多革蘭氏染色陰性桿菌及抗酸性結核桿菌等皆呈抑制作用，惟因毒性頗高，不適臨床應用。繼續研究之結果，終於1944年從另一種鏈黴菌屬之灰鏈黴菌(*S. griseus*)培養液中獲得一種抗生性物質，名之曰鏈黴素(*Streptomycin*)³，對多種革蘭氏染色陰性之桿菌及結核桿菌等具強度之抑制作用，而毒性較低，經過提煉手續後可供試驗性治療之用。1945年起，美國數家藥廠開始製造，藥理研究與試驗性動物治療迅即展開。為求迅速完成實驗階段，美國政府援用初期青黴素管制方式，由政府做計劃性之臨床試用，搜購各廠製品，除供軍隊應用外，分發各大醫院試用，Mayo Clinic 即其主要研究中心之一，各方報告隨即湧現。1946年9月 Keefer 氏曾作一千病例治療結果之綜合報告⁴，同年11月 Hinshaw 氏曾報告100結核病例治療之觀察⁵，臨床概念始見雛形。是時，從事於製造之藥廠更多，產量遽增，管制乃告停止。自後臨床研究更見活躍，尤以對結核病治療之探討最為努力。American Trudeau Society 治療委員會特地成立鏈黴素小組，主席即 Hinshaw 氏，主持此項工作。The

Army, Navy, 與 Veterans Administration 亦有同樣委員會，負責聯系七大軍醫院之結核病鏈黴素療效之觀察。1947年六月17日，American Trudeau Society 在舊金山舉行第42屆年會，六月18日美國 National Tuberculosis Association 亦在同一地點舉行第43屆年會，鏈黴素乃討論要題之一，N.T.A. 並出“Antibiotics and Chemotherapy in Tuberculosis”論集一本。關於鏈黴素方面之主要論文，包括 American Trudeau Society 治療委員會，The Veterans Administration 鏈黴素委員會之報告，曾分別刊載于 Amer. Rev. Tuberc. 1747, 11 及 12 月份二期⁶。1948年正月 Pulaski 氏⁷更就美國軍醫院一般病例1200人之鏈黴素治療結果，做一綜合報告，英法諸國對於結核病治療亦有系統報告。均係極富參考價值之有關文獻。吾人可說1946年至1948年，鏈黴素文獻之盛況堪與1943——1945年間之青黴素相媲美。然而目前尚有許多重要問題，亟待吾人解答。例如：應如何增加生產，改良純度，甚至進而人工綜合，以期抑平藥物價格，增進療效，減少毒性？究竟此藥之抗菌機構如何？低於有效之濃度是否將刺激細菌之生長？藥物移去多少時間後：曾被抑制之細菌又將復行繁殖生長？是否有許多因素能影響此藥之吸收，分佈與排泄？最有效之血中濃度或適當之劑量如何？毒性問題如何避免？細菌之抗拒性如何防止其發生？

刻下吾國市場已有鏈黴素製劑出售，惟價格特昂，許多病例所需之劑量又大，目前舉國民窮財盡，大多數必需使用此藥治療之病家，僅能望藥興嘆。而本藥因係後起之秀，甫入臨床應用之階段，一切尚乏標準，不如青黴素標識明顯，有路可循。吾人實應審慎使用，并將結果報告，以供同道參考。

〔參考文獻〕

1. Waksman: Microbial Antagonisms and Antibiotic Substances 2nd Ed. P117, The Common Wealth Fund. N.Y. 1947.
2. Waksman, et al.: Pro. Soc. Exper. Biol. & Med., 49:207, 1942.
3. Schatz, et al.: Ibid, 55:66, 1944.
4. Keffer, et al.: J.A.M.A. 132:70, 1946.
5. Hinshaw, et al.: J.A.M.A., 132:778, 1946.
6. The American Review of Tuberculosis, Vol. 56, No. 5, No. 6, 1947. (American Trudeau Society)
7. Pulaski, et al.: J. Lab. & Clin. Med., 38:1, 1948.
8. Lancet, 1:582, 1948. Presse medicale, 56:117 1948.

第二章 培養與提煉

一. 鏈黴菌種

目前用作培養之灰鏈黴菌種有二，一係自土壤中分出之 No. 18—18，另一係自雞喉部分出之 No. D—1。但此等活動亞種可能變為無芽胞變種而喪失產生鏈黴素之能力，故應不斷從母種中選出活動之亞種。

二. 培養液²

鏈黴素之產生，甚受培養液之影響。此種培養液中必需含有某種物質，灰鏈黴菌方能產出鏈黴素。此種物質在肉浸膏 (Meat extract) 玉蜀黍浸液 (Corn steep liquor)，灰鏈黴菌之菌絲 (mycelium) 或酵母細胞中含有之，其性質尚未明瞭。不過，設若僅以簡單之硝酸鈉或氨基酸為供氮原料，黴菌雖可生長，但不克產生抗生性物質。但如將此培養液中已經形成之菌絲，加入新培養液中，即有抗生性物質出現。此現象似乎指出黴菌本體可能綜合鏈黴素前驅物 (Precursor)，但其量尚不足以影響培養液中抗生性物質之產生。如需迅速大量之生產，培養液中必須供給現成之 Precursor。葡萄糖亦有利於鏈黴素之產生。此或由於補給生長力 (Energy) 或產生有機酸以減低其鹼性之故。典型之培養液成分如下：

葡萄糖 10.0 公分

朊 5.0 公分

肉浸膏 5.0 公分

氯化鈉 5.0 公分

加自來水至 1000公撮

最後PH6.5—7.0

至於欲行增產芽胞數量以便分植時，則可用較為簡單之綜合培養液，如：

葡萄糖 10.0 公分

天門冬素 Asparagine 0.5公分

磷酸鈉 K_2HPO_4 0.5公分

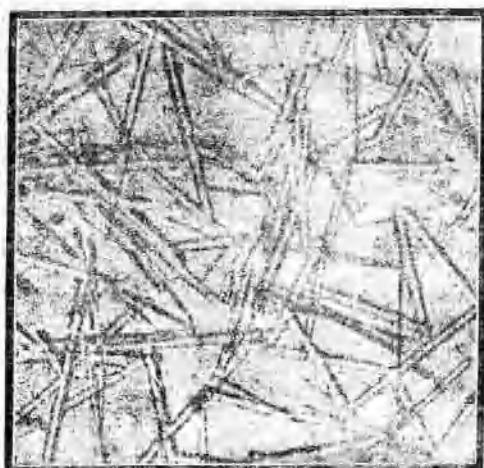
瓊脂 15.0公分

蒸餾水加至 1000公撮

多種物質如乙醇酸鈉 (Sodium glycollate) 或硫代乙醇酸鈉，(Sodium thioglycollate)，均可增進其產量³。

三. 培養法

有如青黴素，通用之鏈黴素培養法有二種：即靜止之表面培養法及振動之深液培養法。培養開始後，培養液最先變為酸性反應，繼又轉為鹼性，最高時可達PH8.2—8.6，是時鏈黴素產量亦最高。靜止之表面培養法，於28°C時需時約8—10日，深液培養法需時約2—3日，此時即應停止培養，開始鏈黴素之提煉。



鏈黴素複鹽 (Streptomycin helianthae)

四. 提煉^{1, 4, 5.}

鏈黴素係存在培養液中，(灰鏈黴菌之菌絲中亦含一種抗生性物質，但非鏈黴素)用離心器或濾過法將其與繁育菌塊分離。濾液中之鏈黴素可以活性炭吸着而出，繼用鹽酸化95%乙醇溶液洗出。洗液以氫氧化鈉中和之，加以容量十倍之乙醚，酒精即入上層之醚而遺留鏈黴素於下層之水中。隨後於真空中乾燥之，即成淡黃色之粉末，每公絲約含150—300單位。此種初製之鹽酸鏈黴素，再用 Methyl orange 或 Knebeck Salt 處理之，可得純結晶鹽。再經鹽酸甲醇之處理，可變為鹽酸鹽。鹽酸鏈黴素鹽等可溶

於水而供臨床之用，但普通所用者，並非純結晶鹽，故應加以鑑定。

五. 鑑定

美國食物藥品管理局規定供注射用之鏈黴素，應符合下列之條件：

A. 每公絲 (mg.) 乾燥粉末中所含之鏈黴素基不得少於三百微公分 (ug.)，結晶性鏈黴素基之含量，其每公絲含1000微公分 (單位)。

B 此種粉末必須無菌，應將其放入含硫代乙醇酸鈉之培養基中培養，並加入 Cysteine 類之物質，使鏈黴素之作用被 Semicarbazide 或 Hydroxylamine Hydrochloride 所抑制，以觀有無細菌生長。

C. 產品中不得含有致熱物質 (Pyrogenic Substances)，按每公斤體重 10mg. 之劑量，靜脈注射於三健康家兔，其肛門溫度之增加不得超過 0.6°C 。

D. 產品之水份含量，不得超過 3%。

E. 毒性應極低，以 0.5c.c. 之溶液 (PH 6.0—7.0)，依每體重 18—25 gm，給予 2mg 之劑量，行徐緩之靜脈注射，則所有五頭小白鼠至少須能繼續生存四十八小時之久。

F. 當劑量為每公斤體重 300 ug. 時，注射入全身麻醉之貓，其所生血壓降低之程度，不得超過於相等於每公斤體重用組織胺基 0.1ug. 之作用。

G. 產品須不含 Streptothricin。

H. 當其溶於滅菌無致熱物蒸餾水中，每公撮含 50mg 時，應為充分澄清之溶液 (PH 5.0—7.0)。

I. 貯存於冰箱中，有效期為十八個月。

[參考文獻]

1. Schatz, et al.: Proc. Soc. Exper. Biol & Med.,
55:66, 1944.
2. Waksman: J. Bact., 51:753, 1946.
J. Am. Pharm. A., 34:273, 1945.
3. Donovick, et al.: Proc. Soc. Exper. Biol &
med., 61:224, 1946.
4. Carter, et al.: J. Biol. Chem. 160: 337,
1945.
5. Kuehl, et al.: J. Am. Chem. Soc., 68: 1460,
1946.

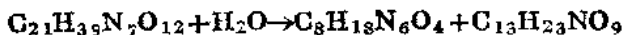
第三章 鏈黴素之化學與理化性狀

一. 化學

鏈黴素係一有機性含氮鹽基之配醣體 (glucoside with organic nitrogenous base)，具有機性鹽基之一般特性，與酸鹽，如鹽酸，硫酸等結合成鹽 (Salts) 或複鹽。

^{3,6}其成份為 $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$ 。

將鹽酸鏈黴素用甲醇性氯化氫 (1.0 N methanolic hydrogen chloride) 處理之，可分解為含二胍基之鏈黴氨基酸 (Streptidine $C_8H_{18}N_6O_4$) 之雙鹽酸鹽及甲基鏈黴乙醯胺二甲基乙烷鹽酸鹽 (methyl streptobiosamine dimethyl acetal hydrochloride)。



Streptomycin

Streptidine - Streptobiosamine

換言之：此反應顯示鏈黴素有一氫化基 (hydroxylated base 即指 streptidine) 之一般結構 (Constitution) 而以糖苷式聯接 (glycosidic linkage) 附着於一個含氮類雙糖分子 (disaccharide like molecule) 之上，後者含一自由或潛在之羰基 (carbonyl group) 與一甲基氨基 (methylamino group)。¹

試就 Streptidine 分析之：此含二胍基之鏈黴素胺基