

新抗生素治療學

鏈黴素 氯黴素 金黴素 地黴素 新黴素

及其他抗生素之

製造與臨床應用

樓 方 岑

當代醫學出版社印行

1951

目次

第一章 鏈黴素(斯瑞安美星)

第一節 導言	1
第二節 鏈黴素之製造	1
第三節 鏈黴素之單位	2
第四節 體液中鏈黴素之檢驗及鑑定	3
一、微量生物學之定量法	3
(一)史丹賓及羅賓生氏小杯法	3
(二)潑拉司氏、尼爾遜氏及威爾希氏稀釋法	4
(三)佛來銘氏玻片法之海而門氏改良法	5
二、化學定量法	6
第五節 鏈黴素之物理及化學性質	7
鏈黴素之化學構造	8
第六節 鏈黴素在試驗管中及生體中之抗菌作用	9
一、在試驗管中之抗菌作用	9
二、在生體內之抗菌作用	12
三、天然性及獲得性抵抗力	16
四、感受性之測定	17
五、鏈黴素抗菌作用之機轉	18
六、協同作用	19
第七節 鏈黴素之藥理	20

一、吸收與施藥方法之關係	20
二、鏈黴素在體內之分散情形	22
三、排泄及其命運	24
第八節 鏈黴素之毒性	25
一、對於動物之毒性	25
二、對於人類之毒性	26
第九節 鏈黴素之用法及劑量	28
一、口服法	29
二、靜脈內注射法	29
(一)間歇靜脈注射法	29
(二)持續靜脈注射法	29
三、骨髓內注射法	30
四、肌肉內注射法	30
(一)間歇肌肉注射法	30
(二)持續肌肉注射法	30
五、皮下注射法	30
(一)間歇皮下注射法	30
(二)持續皮下注射法	30
六、體腔內注射法	31
(一)硬膜內注射	31
(二)小腦延髓池注射	31
(三)胸腔內注射	31
(四)氣管內注射	31
(五)腹腔內注射	31
七、局部用法	31
八、噴霧劑用法	31
第十節 鏈黴素之臨床應用	31
一、臨床應用之原則	31

二、敗血病及急性細菌性心 內膜炎之治療	33
三、腦膜炎及腦膿腫之治療	34
四、結核之治療	35
五、呼吸系疾病之治療	38
六、傷寒及其他腸病之治療	39
七、腹膜炎之治療	40
八、布氏桿菌病之治療	40
九、泌尿系統傳染之治療	40
十、土拉倫斯菌病之治療	41
十一、外科性傳染之治療	42
十二、其他疾病之治療	42
第十一節 鏈黴素在獸醫上之 應用	43
第十二節 乙種鏈黴素	44
參考文獻	45
近年來鏈黴素治療學之進展	48
一、鏈黴素之毒性與雙鏈黴 素	48
二、細菌對鏈黴素之抵抗性與 聯合療法	49
三、結核病之治療	51
第二章 土芽胞菌素(革氏殺 菌素及太洛先定)	
第一節 土芽胞菌素之發現史	55
第二節 土芽胞菌素之製造	55
第三節 土芽胞菌素之物理化 學性質	56
第四節 土芽胞菌素在試驗管內 及生體內之抗菌作用	56
第五節 土芽胞菌素之毒性	57
第六節 土芽胞菌素之用法及 劑量	58
第七節 土芽胞菌素之臨床應用	59
革氏殺菌素——S	61

參考文獻	69
第三章 鏈絲菌素及其他抗 生素	
第一節 鏈絲菌素	
一、製造	63
二、單位	64
三、物理及化學性質	64
四、在試管內及生體內之抗 菌作用	64
五、藥理及毒性	65
六、臨床應用	65
第二節 克拉凡新(克拉未福 命及百都靈)	66
第三節 奴太定	66
第四節 青黴酸	67
第五節 般尼先定	67
第六節 菊形菌素	67
第七節 檸檬黴素	68
第八節 膠樣毒	68
第九節 烟黴素及烟黴精	69
第十節 黃黴酸	69
第十一節 黃黴素、似黃黴素 及巨黴酸	69
第十二節 亞枯草菌素及枯草 菌素	70
一、亞枯草菌素	70
二、枯草菌素	71
第十三節 藻素、蒜素及豆素	72
第十四節 葉綠素	72
第十五節 苔素	74
第十六節 奶星	74
參考文獻	74
第四章 金黴素	
第一節 物理及化學性質	77
第二節 在試管內及在生體內	77

之抗菌作用	79	(四)葡萄膜炎	94
第三節 藥理		(五)砂眼	94
第四節 毒性	80	(六)用法	94
第五節 用法及劑量	81	第五章 氯黴素	
第六節 臨床應用	81	第一節 導言	95
一、適應症及非適應症	81	第二節 製造	95
(一)療效佳良之疾病	81	第三節 物理及化學性質	95
(二)療效稍次之疾病	82	第四節 在試管內及生體內之抗 菌作用	96
(三)療效未定之疾病	82	第五節 藥理	97
(四)療效不佳之疾病	83	第六節 毒性	99
二、用於原發性非典型肺炎	83	第七節 臨床應用	99
三、用於斑疹傷寒	83	一、傷寒	99
四、用於落機山斑疹熱	84	二、斑疹傷寒	102
五、用於流行性腮腺炎	84	三、百日咳	102
六、用於兔熱	84	四、梅毒	103
七、用於阿米巴病	85	五、鼠蹊肉芽腫	103
八、用於百日咳	85	六、種痘性濕疹	104
九、用於流行性感冒	86	七、流行性感冒桿菌腦膜炎	104
十、用於泌尿道傳染	86	八、砂眼	104
十一、用於布氏桿菌病	87	第六章 地黴素	105
十二、用於疱疹樣皮炎	88	第七章 亞枯草菌素	109
十三、用於花柳性淋巴肉芽腫	88	第一節 抗菌性能	109
十四、用於淋病及軟下疳	88	第二節 用法及劑量	109
十五、用於梅毒	89	第三節 毒性	110
十六、用於傷寒	90	第四節 適應	110
十七、用於結核病	90	第五節 金黴枯草菌素	111
十八、用於放線菌病、(菊形菌 病)	90	第八章 多粘菌素(氣芽胞 菌素)	
十九、用於鼠蹊肉芽腫	91	第一節 吸收及排洩	113
二十、用於外科傳染之治療	91	第二節 毒性	114
廿一、用於抗青黴素之各種細 菌性傳染	92	第三節 抗菌作用	114
廿二、眼科上之應用	92	第四節 臨床適應症	115
(一)結膜炎	92	第五節 用法及劑量	115
(二)角膜炎	93	第六節 副作用	115
(三)上鞏膜炎	93		

第七節 參考文獻	116
第八節 鏈黴素、亞枯草菌素、 多粘菌素合劑	117
第九節 用藥成分及劑量	117
第九章 新黴素及其他抗生 性物質	
第一節 新黴素	119
一、製造	119
二、化學性質	119
三、抗菌性能	120
四、藥 性 質	120
五、臨床應用	120
第二節 大蒜素	121
第三節 白朮素	121
第四節 抗生素療法之近展	122
第五節 磺胺藥	123
第六節 青黴素	123
第七節 鏈黴素	125
第八節 金黴素、氯黴素及地 黴素	125
第九節 聯合治療	128
第十節 預防	129
第十一節 總結	130

抗生素治療傳染疾病之選擇	130
各種傳染時化學治療劑之選 擇	132
附錄：(一)	
美國藥典之抗生素製劑	
一、鏈黴素	135
二、雙氫鏈黴素	136
三、鹽酸金黴素	136
四、鹽酸金黴素膠囊	137
五、氯黴素	137
六、氯黴素膠囊	138
七、短桿菌素(土芽胞菌素)	138
八、短桿菌素溶液	142
九、短桿菌素噴霧液	142
十、短桿菌素片	142

附錄：(二)

美國非法定新藥集所收 載之抗生素製劑	
一、鏈黴素製劑	143
二、金黴素製劑	144
三、短桿菌素製劑	144
四、氯黴素製劑	144

第一章

鏈 黴 素

STREPTOMYCIN

第一節 導 言

自一九四四年夏茲(Shatz)、布奇(Bugie)及華司曼(Waksman)三氏¹發現鏈黴素(Streptomycin)之後,抗生素之治療學,遂獲得驚人之進展。鏈黴素係產自灰鏈黴菌(*Streptomyces griseus*; 灰白菊形菌 *Actinomyces griseus*)培養液中的一種抗生素。而所謂灰鏈黴菌,則係一九一九年由華司曼氏²在土壤分離所得之一種微生物。

鏈黴素之性質,就大體言,殆與青黴素之性質相若,惟鏈黴素對於革蘭氏陰性桿菌及抗酸性桿菌(如結核桿菌)之作用極強,遠非青黴素所能及。因此,鏈黴素遂成為治療由腸菌、布氏菌族(如流行性感冒桿菌、肺炎桿菌及士拉倫斯桿菌 *Pasteurella tularensis*)及結核桿菌所致各種疾病之最佳藥物。惟鏈黴素有二大缺點,一為細菌對鏈黴素容易產生抵抗性,二為鏈黴素具有相當毒性,往往使治療上發生困難。惟據近年之臨床研究,知如能在劑量及用法時間方面,加以適當之調整,則細菌抵抗性及毒性現象之產生,均可減少。雙氫鏈黴素(Dihydrostreptomycin)已廣泛應用,其毒性似較鏈黴素為小,而抗菌效能則相若也。

第二節 鏈 黴 素 之 製 造

鏈黴素係培養灰鏈黴菌而得,靜止之表面培養法,遠不如振動之深液培養法為佳³。在所有各種灰鏈黴菌中,現知祇有二種能供製造鏈黴素之用,其他各種則不能產生鏈黴素。現已獲得數亞種,其產生鏈黴素之能力較母培養更強,且所產化合物之性質,完全相同。鏈黴素之產生,深受培養基成分之影響,此種培養基中須含有若干營養性因素,此種因素在肉浸液(meat extract)及玉蜀黍浸液(Corn steep liquor)中含有之,其性質尚未明瞭。鏈黴菌生長中,並不產生色素,惟當培養液之鹼性顯著增加時,則產生色素;此項鹼度顯係產生氨之故,能使鏈黴素破壞。將葡萄糖加入於培養基中,能使菌繁殖,此可能由於補給生長

力，或產生有機酸以減低其鹼性之故。將培養液中 Tryptone 之濃度增加至 0.5—1.0% 以上，或加乙二醇酸鈉 (Sodium glycollate) 或硫代乙二醇酸鈉 (Sodium thioglycollate) 均可增進產量⁶⁰。肉汁濾液中之鏈黴素，可以活性炭吸着分離，再以酸性乙醇洗出；低溫除去乙醇後，加丙醇使鏈黴素沉澱。將其溶於乙醇中，加無水醚使再沉澱。然後作成鹽酸鹽或硫酸鹽之水溶液，冰凍乾燥法乾燥之。

鏈黴素乾燥後，即加以鑑定。其供經口外給藥之用者，每公絲 (mg) 乾燥粉末中所含鏈黴素基，不得少於三百微公分 (μg)。結晶性鏈黴素基之含量，經定為每公絲含 1000 微公分。此種粉末必須無菌，應將其放入硫代乙二醇酸鈉之培養基中培養，並加入類似胱氨酸 (Cysteine 或譯為巯基丙氨酸) 樣之物質，使鏈黴素之作用被氨基脲 (Semicarbazide) 或羥胺鹽 (Hydroxylamine hydrochloride) 所抑制，以觀有無細菌生長。產品不得含有熱原物質 (Pyrogenic substances)，依每公斤體重 10mg. 之劑量，靜脈注射於三健康成年家兔，其肛溫之增加，不得超過 0.6°C。產品之水分含量，不得超過 3%。其毒性亦須極低，如以 0.5 cc. 之溶液 (pH 6.0—7.0，每體重 18—25gm. 給予 2mg. 之劑量)，緩緩行靜脈注射，則所用五頭小白鼠至少須能繼續生存四十八小時。再者，其所含組織胺樣 (histamine-like) 或降低血壓物質之含量，當劑量為每公斤體重 300μg. 時，注入於全身麻醉之貓，其所生血壓降低之程度，不得超過相等於每公斤體重用組織胺基 0.1μg. 之作用。所用溶液之濃度，以配成注射總量每公斤體重 0.5cc. 為宜。注射速度，每分鐘 2cc. 產品須不含有鏈絲菌素 (Streptothricin)，當其溶於滅菌無熱原蒸餾水中每 cc. 含 50mg. 時，須為充分澄清之溶液，pH 5.0—7.0。有效期為十八個月。其貯存須用冰箱。

雙氫鏈黴素 (Dihydrostreptomycin) 係以鏈黴素經觸媒之氫化作用而成。現有其鹽酸鹽及硫酸鹽兩種。此種雙氫鏈黴素之性質，比鏈黴素安定，其作用不受胱氨酸、羥胺、氨基脲或弱鹼所影響。

第三節 鏈 黴 素 之 單 位

鏈黴素之抗菌作用，自始即係用單位表示。此種單位，係依據以具有感受性之細菌，以行生物學的鑑定得來。至於其化學鑑定方法，則目前尚少應用。

起始之單位，係由夏茲、布奇及華司曼¹所制定。即在 1cc. 之營養肉湯或其他適宜之培養基中，能抑制特種大腸菌生長所需鏈黴素之最小劑量，稱為一單位。其後，華司曼氏又稱此單位為 S 單位。後因治療上所需 S 單位之數目異常龐大，使用頗感不便，華司曼另創 L 單位，即能抑制一公升培養液中，大腸菌生長所需鏈黴素之最小量也。故一 L 單位與一千 S 單位相等。又有一種 G 單位，

每一G單位，即等於一百萬S單位或一千L單位。由此之後，原始單位(即S單位)多用於表示血液、尿或其他體液中所含鏈黴素之量，而於臨床治療上，則多應用L或G單位也。

以往所調製之鏈黴素，係裝盛於瓶中，每瓶含一百萬S單位。美國國立研究所醫學組(The Division of Medical Sciences of the National Research Council)所採用之法定單位(official unit)，其量等於純粹鏈黴素基0.001mg.，亦即等於一原始單位或S單位。故此，鏈黴素之用量，即可用重量表示，因一單位等於0.001mg.，則一萬單位等於0.010gm.，十萬單位等於0.1gm.，一百萬單位等於1.0gm.。因此，現今所製之鹽酸或硫酸鏈黴素，每一容器，其含量與1.0gm. (1,000,000單位)之鏈黴素基相等。

第四節 體液中鏈黴素之檢驗及鑑定

(一) 微量生物學之定量法

因吾人欲明瞭應用各種途徑輸入體內之鏈黴素，其吸收及排洩之情形，故對於血清、脊髓液、滲出液及其他體液中鏈黴素之檢驗及鑑定，有其必要。於今年五月以前，因尚無化學方法可資應用，故祇能根據微量生物學之方法，就鏈黴素在試驗管中對於具有感受性之細菌之制菌或殺菌作用之大小以測定之。因此，取牛津小杯法(Oxford cup method)、血清稀釋法(Serum dilution method)或佛來銘氏之玻片法(Fleming slide method)，略加修改，即可施用。

福士德及胡獨夫⁷二氏所用鑑定鏈黴素之法，係應用枯草桿菌(*B. Subtilis*)，惟此法對於鑑定血清中鏈黴素不甚適用。因人血漿中可能含有一種物質，具有強大之抑制枯草桿菌生長之能力，因此其所產生之抑制圈，必遠較應有者為大。再者，枯草桿菌之敏感性，尚不足以準確測定血清或其他體液中鏈黴素之含量也。

上述之困難，可因改用金色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* S M Strain)而大為減少。因此菌不受正常血清之抑制，且對於培養基中pH之增加及鹽濃度之減少亦不受影響。據福士德及胡獨夫二氏言，pH之增加及鹽濃度之減少，可影響Streptothricin之作用，同時亦發現在牛津小杯法及其他鑑定方法中，此二項因素能增進鏈黴素之敏感性。

史丹賓氏及羅賓生氏小杯法(Stebbins and Robinson Cup Method)
——本法適用於人類及低等動物之血清、脊髓液、尿及其他體液中鏈黴素之偵檢及鑑定⁸。其手續與鑑定青黴素時所用之牛津小杯法相似(見樓之岑：青黴素之製造及應用)，茲述之如次：

1. 應用金色葡萄球菌純培養(S M strain)，此菌種係逐次移種於37°C之F.D.A. 營養肉湯中者。

2. 應用一種培養六小時之肉湯培養液，順序稀釋十倍，至 10^{-4} 。最後加入於熔化之營養性瓊脂（須先冷卻至 45°C ）中，使稀釋至 10^{-5} 。此瓊脂基之製法如次：

乾 燥 朊 Peptone (Siccum, Armour)	10.0 Gms.
牛肉浸膏 Bacto beef extract (Difco)	5.0 „
氯化鈉 Sodium chloride	2.5 „
凍 瓊 脂 Agar-agar	10.0 „
蒸 溜 水 Distilled water	1000.0 cc.

以高壓蒸汽滅菌，然後加入 1N. 氫氧化鈉 10cc.，使其 pH 為 7.5—8.0。

3. 取廣口之校準吸管吸取上述熔化之瓊脂（已種有細菌）10cc.，順序放入一組已消毒之培養皿中，靜置，俟其凝固。

4. 取玻璃筒四個，在火鉢上微熱之，然後以等距離放於瓊脂平板 (agar plate) 上，則其基底自然被瓊脂所熔封。

5. 取鑑定用之血清或其他液體注滿於玻璃筒中。血清可用未稀釋者，但如預計其中含有大量之鏈黴素，則可以正常人血清或生理食鹽水稀釋至每 cc. 中約含鏈黴素 5—15 μg . (單位) 即可。因如此方能保證其讀得數落於標準曲綫坡度之上也。對於尿及脊髓液之定量，常必須以蒸餾水稀釋一百倍。而於漏出液 (Transudates) 膽汁及氣管枝分泌物中鏈黴素之定量，則可用未經稀釋之檢材。

6. 將平板在 30°C 溫箱中培育 16—18 小時，乃測定抑制圈之直徑公釐 (耗 mm.) 數。

7. 標準曲綫之製作，需要二副平板，每副中置四個玻璃筒。此八玻璃筒各注滿來自不同病人之稀釋血清，此種病人，事先曾施用鏈黴素，每 cc. 之含量為 1, 2, 4, 8, 12, 16 及 20 μg . (單位)。

8. 量取平板上抑制圈之直徑數，與標準曲綫比對，再以稀釋倍數校正之即得。此法對於檢材每 cc. 含鏈黴素 1—20 μg . (1—20 單位) 者，最為適用。

柯納加氏等²²，最近創一新法，應用枯草桿菌及一種特殊瓊脂基，據謂適用於陸軍醫院。

潑拉司氏、尼爾遜氏及威爾希氏稀釋法 (Price, Nielsen and Welch Dilution Method)——本法所用為一種環桿菌 (*B. circulans*)，此菌為嗜溫性，有動力，需氣芽胞桿菌，在 $30-37^{\circ}\text{C}$ 之時生長佳良，對每 cc. 含 0.15 μg . (0.15 單位) 之鏈黴素敏感²³。此菌之肉湯培養液甚安定，如裝於具螺旋蓋之瓶中，入冰箱內，即貯存一月之久，亦不喪失其敏感性。其肉湯培養基，內含 1% 朊 (peptone)，0.5% 牛肉浸膏及 0.25% 氯化鈉，溶解於蒸餾水中，再以氫氧化鈉校準其 pH 至 7.8—8.0。

其手續先將肉湯培養基各 0. cc. 置於已消毒之試管中，然後加入試液 0.5cc. 於第一管，再由該管取出 0.5cc. 入於第二管，如此各管均順序稀釋一半。該組試管

中之第一管，在試驗時祇含液體0.5cc.。另取已知含量之鏈黴素基稀釋至每cc.含10 μ g. (10單位)，作為比較用之標準。乃在各管中分別加入稀釋一百倍之細菌培養液1.5cc.，在溫箱中放置過夜。其無生長之最後一管，可視為其終點。

檢材中所含鏈黴素之濃度，即可由與標準終點之比較而知之。例如下述之例，即係標準在第五管完全抑制 *B. circulans* 之生長。

液 體	第1管	第2管	第3管	第4管	第5管	第6管	第7管
標 準	—	—	—	—	—	+	+
血 清	—	—	—	+	+	+	+
尿1:50	—	—	—	—	+	+	+

因標準係代表10 μ g. (10單位)，故欲檢血清含量為其四分之一，即2.5 μ g. (2.5單位)；尿在第四管呈完全抑制，故其含量為5 μ g. (5單位)，又因原已稀釋五十倍，故每cc.實際含量為5 $\times$ 50等於250 μ g. (250單位)。欲測定更低之濃度，則將標準及檢材之順序稀釋度加以變化即可。

佛來銘氏玻片法之海而門氏改良法(Heilman's Modification of the Fleming Slide Method)——海而門氏¹⁰發現用佛來銘氏玻片法以鑑定鏈黴素含量，除尿以外，結果均不一致，故予以改良。其法與鑑定青黴素時所用佛來銘氏玻片法相同(見樓之岑：青黴素之製造及應用)，惟其所用之細菌為巨桿菌(*B. megatherium*)每cc.除纖維血液中種入培育二十四小時之菌液0.005cc.。欲檢之血清、脊髓液、尿或其他檢液，須事先以離心器除去其白血球、紅血球或其他各種特殊物質。如檢材已有污染(Contamination)或有污染之可疑者，須在水浴中加熱至70°C.經三十分鐘，對於鏈黴素不至有多大之損失。然後加檢材於消毒小試管中，加入0.84%之氯化鉍溶液，行順序稀釋，使各管內盛之量為0.2cc.。此等未經稀釋及已經稀釋之材料，各加入已除細胞及纖維之血液各0.2cc.，然後在37°C培育十八小時。

所用鹽酸鏈黴素標準貯存液，係以0.84%之生理鹽水製成，每cc.含25 μ g. (單位)。用時取此貯存液以0.84%之生理鹽水順序稀釋成每cc.含量25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56及0.78 μ g. (單位)，每管中放入此液0.2cc.，再各加已接種細菌之血液0.2cc.，然後以毛細管吸管吸出一部，吹入凹窩玻片之凹窩中，乃入溫箱培育之。

惟此法不如用金色葡萄球菌(*S. M. Strain*)小杯法之準確，對於血清含量之鑑定，平均約少1-2 μ g. (單位)。

徒諾末克氏等⁸⁴曾記述應用肺炎桿菌(*Kleb. pneumoniae*)之肉湯稀釋法，檢材每cc.含鏈黴素少至0.05 μ g. (單位)，亦可測出。羅氏等⁸⁵曾記述應用枯草桿菌之紙片平板法(Paper-disc plate method)，對於鑑定由表面培養法及深液培養法所製得之鏈黴素，以及在分離與精製步驟中之產品，均有佳良之成績。

(二) 化學定量法

鏈脲素之測定，可用鹼性分解之爲 maltol，再用紫外光分光光度法(ultra-violet Spectrophotometry)測定之；或用加入鐵鹽(ferric salts)，使顯色加濃之法以測定之。惟當每100公撮溶液中，鏈脲素含量低於4—5mg. 時，此等方法即屬無用。故對於體液中鏈脲素濃度之測定，實需要另一更爲銳敏之方法也。

今年八月，馬歇爾(Marshall, E.K.) 氏等¹⁰¹發表一適合上述目的之化學定量法，其原理在利用鏈脲素分子中之碳醯基團(Carbonyl group)與一種着色之氮脲(Semi-arbazine) 互相發生作用，乃以比色計測定其衍生物之色度。

【血漿中鏈脲素濃度之定量】

試劑：(1)以 0.133Gm. 之[4-(p-Chlorophenylazo)-1-naphthyl]Semicarbazide 加入於 50 公撮之重餾甲基賽璐素 (redistilled methyl cellosolve) 中，加熱至 50° 使溶。另以 2.66Gm. 之三水合乙酸鈉(Sod. acetate trihydrate) 加入之，溶解後復加入 8.3 公撮冰醋酸。此混合液置室溫中，並以甲基賽璐素稀釋至一百公撮。(2) 化學分析用之氯仿。(3) 濃鹽酸。(4) 三氯醋酸(trichloroacetic acid), 15Gm., 加水至 100 公撮。

實施：自加草酸鹽之血中分得血漿一公撮，以三公撮之水稀釋之，更以 15 % 之三氯醋酸一公撮沉澱之，靜置 20 分鐘，乃行離心沉澱。取血漿三公撮，或同量含 3 % 三氯醋酸之鏈脲素溶液，加入於三公撮之氮脲試劑中，該試劑係盛於有玻塞之離心管內，(有刻度至 3.5 公撮)。此管在沸水浴中加熱 15 分鐘，乃浸入冰水中冷卻之。隨後加入十公撮氯仿，加玻塞振搖至少一百次。乃將氯仿以吸管除去。反復以氯仿浸提數次，乃以本液三公撮加濃鹽酸三公撮，靜置，使涼至室溫之溫度。此時立即顯示最濃之顏色，此色至少須能維持一小時而不生變化，此色之色度，可以 Klett-Summerson 比色計之裝有 580 millimicrons 濾器者，測定之。

【尿中鏈脲素濃度之定量】有二種不同之方法，可供採用：

試劑：2.5N 氫氧化鈉，4N 鹽酸，化學分析用之氯仿，硝酸鐵貯存液(Ferric nitrate, stock solution)。以 0.5Gm. 九水合硝酸鐵(ferric nitrate nonahydrate) 溶於 100 公撮之 0.035 N 硝酸中。取此項貯存液 25 公撮，以水稀釋至 100 公撮，作爲第一法所用之濃鐵試劑；取貯存液 5 公撮，以水稀釋至 100 公撮，作爲第二法所用之稀鐵試劑。

第一法：取已稀釋之尿三公撮(鏈脲素含量不得超過 2mgm) 入容量 125 公撮之玻塞 Pyrex 瓶中，加入 0.7 公撮 2.5N 之氫氧化鈉，入沸水浴中五分鐘，乃於冰水中冷卻。再加入 0.5 公撮 4N 之鹽酸及 60 公撮氯仿於瓶中，振搖五分鐘。吸除氯仿層 50 公撮，加 10 公撮濃鐵試劑，振搖五分鐘。乃取出一部分水溶

液，以裝有標準綠色濾器(545 millimicrons)之比色計測定其比較光度(relative optical density)。此種鐵 maltol 複體之吸收峯甚寬，其最高點可達 530 millimicrons。比色計之讀數，須以對照管校正。

第二法：取一公撮已稀釋之尿（鏈黴素含量為 1—3mgm.）入容量 60 公撮之玻璃瓶中，加 2.5N 之氫氧化鈉 0.2 公撮，於沸水浴上加熱五分鐘，乃入冰水中冷卻，隨即加入 4N 之鹽酸 0.15 公撮及氯仿 20 公撮，再振搖五分鐘。將氯仿層吸出十公撮，加稀鐵試劑十公撮，振搖五分鐘。乃取出水層一部分，以比色計定其色度。比色計之讀數，亦須以對照管校正。

第五節 鏈黴素之物理及化學性質

鏈黴素易溶於水、食鹽水、及葡萄糖溶液，亦可溶於酸性溶液，但不溶於醚及氯仿。

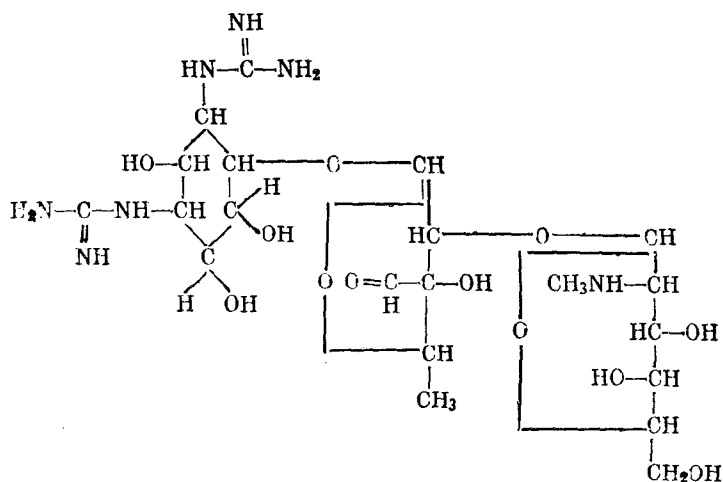
鏈黴素可被多數酸類所破壞，惟其對於熱之抵抗，遠較青黴素為強。如其粉末中水分含量不超過 3%，則在室溫中至少可貯存六至九月之久，而無效價之損失。惟其貯存溫度不宜超過 25°C。鏈黴素之溶液較不安定，故宜貯於冰箱中；而在室溫中，則至少亦可放置數日而不減失其效價。惟用於經口外投藥者，仍以新配之溶液為宜。鏈黴素溶液當受熱至 120°C 二十分鐘後，可損失其效價約 60%，故不宜以高壓蒸汽消毒也。

鏈黴素對於分解作用具有甚強之抵抗力，不被任何細菌所抑制；與青黴素之可被大腸菌等所產生之青黴素酵素(Penicillinase)所破壞者，大異其趣。惟鏈黴素可被胱氨酸(Cysteine)及 2-氨基硫醇(—aminoethanethiol)所抑制，亦顯然可被氮脒(Semicarbazide)及羥胺(hydroxylamine)所抑制，¹⁰⁸此點前已述及。邦地、底滋及司保享氏¹²曾於著者之實驗室中發現鏈黴素對於大腸桿菌之抗菌作用，不僅可被絕氧培養(anaerobic cultivation)所減弱，亦且可被胱氨酸、硫代乙醇酸鈉(Sodium thioglycollate)、氯化亞錫(Stannous chloride)，二硫化鈉，低亞硫酸鈉(Sodium hydrosulfite)、甲酸鈉(Sodium formate)及硫代硫酸鈉(Sodium thiosulfate)等所減弱，其中以胱氨酸之抑制作用為最強。此等抑制作用，究係由於氧壓之減低，抑由於若干特殊性化學作用，或二者之影響均有，則不明。惟 SH 化合物及無機性物質可能與此有關。蓋格氏等⁸⁶亦曾報告鏈黴素可被葡萄糖及他種糖類，若干種巯基(Sulfhydryl)化合物及含硫物質所抑制。由前所述，鏈黴素消毒力之測定，須在培養基中加入足量之胱氨酸，以抑制鏈黴素之作用，然後加以培養。同樣，對於施行鏈黴素治療之病人作血液培養，必須先加足量之胱氨酸或羥胺於去纖維之血中或培養基中，以抑制存在於血清或血漿中之鏈黴素。

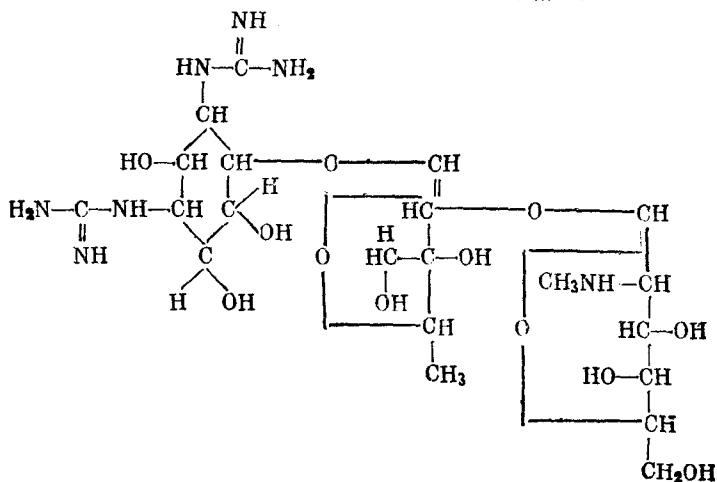
鏈黴素係一種有機性含氮之鹽基 (organic nitrogenous base)。現已製得其硫酸鹽、鹽酸鹽等各種鹽類。

鏈黴素之化學構造

1947年九月福克氏 (Folkers)¹³¹ 報告鏈黴素之化學式為 $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$ ，鏈黴素鹽基 (Streptomycin base) 之化學構造式如次：



雙鹽鏈黴素鹽基 (Dihydrostreptomycin base) 之化學構造式如次：



將鏈黴素氫化，則生成雙氫鏈黴素(Dihydrostreptomycin)。

雙氫鏈黴素爲白色顆粒或粉末，無臭，味微苦。性質頗安定，遇空氣及光綫，均不起變化。本品之水溶液，呈左旋性。本品極易溶於水，殆不溶於酒精、氯仿及醚。本品之化學分子式爲 $C_{21}H_{41}N_7O_{12}$ ，分子量583.59。

雙氫鏈黴素具有與鏈黴素相似之抗菌效能，而毒性則較小。

第六節 鏈黴素在試驗管中及生體中之抗菌作用

(一)在試驗管中之抗菌作用

鏈黴素在試驗管中，對於革蘭氏陽性及陰性細菌均有抗菌作用。惟其對於革蘭氏陽性細菌之作用，常較青黴素爲弱（對於結核桿菌則例外）。鏈黴素對於各種革蘭氏陰性細菌之作用，則較青黴素爲強。不僅大腸菌屬之大腸桿菌(*Esch. coli*)、產氧桿菌(*Aerobacter. aerogenes*)、傷寒桿菌(*Eber. typhosa*)、痢疾桿菌(*Shig. dysenteriae*)、變形桿菌(*Pr. vulgaris*)、及沙氏桿菌屬，而且其他革蘭氏陰性桿菌，如流行性感冒桿菌(*H. influenzae*)、肺炎桿菌(*Kleb. pneumoniae*)及綠膿桿菌(*Ps. aeruginosa*)亦然¹⁷。吾人並未將一切致病菌，逐一試驗其在試驗管中對鏈黴素之感受性，茲就已知者，列表於後。表列之結果，係以微公分(μg)數表示，此數乃指在每 cc. 適宜之培養基中抑制細菌生長所需鏈黴素之微公分數。惟此等數字亦僅表示比較價值而已，因若干細菌，如大腸桿菌、綠膿桿菌、葡萄球菌等細菌，在試管中，其生長之抑制，均需要極大量之鏈黴素也。

浦拉司基氏(Pulaski)¹²⁰曾就敏感於鏈黴素之革蘭氏陰性細菌559種，革蘭氏陽性菌452種，逐一測定其在試驗管內對鏈黴素之感受性，獲得如下之結論：

(1) 鏈黴素能抑制多種需氧革蘭氏陰性及陽性細菌。惟其感受性之大小，差異甚大，即使同一菌種亦然，故其治療中，必須先測定其感受性(Susceptibility)。

(2) 多種之馬耳他熱桿菌、傷寒桿菌、大腸桿菌、流行感冒桿菌、肺炎桿菌(A型)、巴氏桿菌屬(*Pasteurella*)、志賀菌屬(*Shigella*)、痢疾桿菌及副痢疾桿菌屬等，均可以16 μg /cc之鏈黴素以抑制其生長。

(3) 有抵抗性之細菌，往往於產氧桿菌、B型肺炎桿菌、變形桿菌及假單胞菌屬(*Pseudomonas*)等菌種內發現，故當各菌種內大部分細菌消滅時，仍可有若干富抵抗性之菌殘存也。

(4) 極多數之需氧產芽胞革蘭氏陽性桿菌，對鏈黴素極爲敏感。殊堪注意者，即炭疽桿菌中，有四種不同之亞種，均可被0.5 μg /cc之鏈黴素所抑制也。

(5) 白喉桿菌對鏈黴素敏感，而類白喉桿菌(Diphtheroids)則對鏈黴素或極敏感或極富抵抗力。

(6) 肺炎雙球菌對鏈黴素之感受性頗為一致，不論血清學之型別，均可被抑制。但在“S”型(Smooth type)及“M”型(mucoid type)之間，則略有分別。

(7) 葡萄球菌及鏈球菌之感受性極不一致。葡萄球菌對鏈黴素之感受性，與其凝集酵素(Coagulase)及溶血性能並無多大關係。鏈球菌對鏈黴素之感受性，與其紅血球反應及血清學之溶血性分型，亦無關係。

(8) 在還元劑(硫代乙醇酸鹽 thioglycollate, 腦心浸劑 brain-heart infusion)之培養基中生長之梭菌(Clostridia),如肉毒桿菌(*Cl. botulinum*, Type A & Type B),酪酸桿菌(*Cl. butyricum*),溶組織梭菌(*Cl. histolyticum*),諾非氏梭菌(*Cl. novyi*),腐敗梭菌(*Cl. putrificum*),敗血梭菌(*Cl. septicum*),產芽胞桿菌(*Cl. Sporogenes*),產氣英膜桿菌(*Cl. welchii*)及破傷風桿菌(*Cl. tetani*)等,均不敏感。

(9) 二種黴菌,白黴(*Candida albicans*)及釀糖黴(*Saccharomyces cerevisiae*),其生長不被 128 μ g./cc. 之鏈黴素所抑制。

布格氏等^{17A}謂一般病人如每4小時肌肉注射鏈黴素 0.5Gm.,則其血清水準,約為每cc. 5—8 μ g. (單位),此種濃度經試管中之實驗,知大腸桿菌、產氣桿菌、葡萄球菌及鏈球菌之多數亞種,對此均屬易感。而多種之綠膿桿菌則具有甚為頑強之抵抗力;類白喉桿菌或則極易感,或則具甚強之抵抗力,不定。

各種厭氣菌對鏈黴素均不易感受,鏈黴素對於各種黴菌之抑制力亦甚微弱,故對於致病性酵素及黴菌所致之疾病,臨床療效甚微也¹⁷。在試驗管中,鏈黴素對於致病性濾過性毒及立克次體有無抑制能力,現尚無所知;對於原蟲方面,除已知對馬花柳病錐蟲(*Tryp. equiperdum*)⁸及鳥瘧蟲已知為無效外,其他各原蟲則似均屬有效,而對 *P. gallinaceum* 之作用則甚弱¹⁸。鏈黴素對破傷風毒素無效¹⁹。

鏈黴素對結核桿菌形態及抗酸性能之作用 韋華克司曼氏(Waksman)之研究,知鏈黴素在制菌濃度以下之濃度時,仍能使結核桿菌失却其抗酸性(acid-fastness),增加其顆粒形成(granulation);於較高之制菌濃度,則可使菌之全形縮短。¹⁰⁴

磺胺類藥物之抗菌作用,可受細菌數量之影響,而鏈黴素則不受細菌數量之影響,此點正與青黴素相同。惟在試驗管中,鏈黴素之抗菌作用,其受培養成分及氧壓之影響,遠較青黴素或磺胺類藥物為明顯。又如有血液、血清、膿液或組織自家分解產物存在,則細菌對鏈黴素之忍受力可增加四倍至八倍之多。又據亞伯拉罕及杜替氏⁴⁴謂,培養基 pH 或酸性之增加,可減少鏈黴素在試驗管內之抗菌

鏈 黴 素 之 抗 菌 作 用

革蘭氏陽性細菌	每 cc. 中之 μg . 數*	革蘭氏陰性細菌	每 cc. 中之 μg . 數*
A. bovis (牛菊形菌)	3.75	Aerobact. aerogenes (產氣桿菌)	0.5—2.5
B. anthracis (炭疽桿菌)	0.375	B. mallei (馬鼻疽桿)	10.0—> 10.0
B. megatherium (巨桿菌)	0.25—3.0	Br. abortus (流產桿菌)	0.5—3.75
B. mesentericus (馬鈴薯桿菌)	1.67	Br. melitensis (馬耳他熱桿菌)	0.5
B. mycoides (蕈狀桿菌)	0.1—3.8	Br. suis (豕布氏桿菌)	0.5
B. subtilis (枯草桿菌)	0.12—1.0	Eber. typhi (傷寒桿菌)	1.0—37.5
Cl. butyricum (酪酸梭菌)	8.34	Esch. coli communis (大腸桿菌)	0.3—3.75
Cl. perfringens (welchii) (產氣夾膜桿菌)	> 104.0	Esch. coli communior (類大腸桿菌)	1.0—4.0
Cl. Septicum (敗血梭菌)	> 105.0	H. influenzae (流行感冒桿菌)	1.56—5.0
Cl. sordelli (鎖多氏梭菌)	> 105.0	H. pertussis (百日咳桿菌)	1.25—3.0
Cl. tetani (破傷風桿菌)	> 104.0	Kleb. pneumoniae (肺炎桿菌)	0.625—8.0
Cl. diphtheriae (白喉桿菌)	0.375—3.75	Kleb. ozenae (臭鼻克勒氏桿菌)	0.375—1.5
Diplo. pneumoniae (肺炎雙球菌)	2—8.0	N. gonorrhoeae (淋球菌)	5.0
Myc. tuberculosis (hominis) (結核桿菌)	0.15	N. intracellularis (腦膜炎雙球菌)	5.0
Staph. aureus (金色葡萄球菌)	0.5—> 16.0	Past. leptiseptica (兔敗血桿菌)	0.5—2.5
Str. fecalis (糞鏈球菌)	50.0	Past. pestis (鼠疫桿菌)	0.75—1.5
Str. hemolyticus (溶血性鏈球菌)	2.0—> 16.0	Past. tularensis (土拉倫斯桿菌)	0.15—0.3
Str. lactis (乳鏈球菌)	4.0	Proteus vulgaris (變形桿菌)	0.4—3.0
Str. salivarius (涎鏈球菌)	5.0—25.0	Ps. aeruginosa (綠膿桿菌)	2.5—25.0
Str. viridans (綠色鏈球菌)	> 16.0	S. aertrycke (肉毒桿菌)	4.0—10.0
		S. enteritidis (腸炎桿菌)	0.5
		S. schottmuelleri (乙種副傷寒桿菌)	2.0
		Serratia marcescens (靈桿菌)	1.0
		Shig. paradysenteriae (副痢疾桿菌)	0.25—3.75
		V. cholerae (霍亂弧菌)	6.0—37.5

*每c.c.適宜培養基中制菌作用所需鏈黴素之最小量。

作用。因組織破壞時常同時有局部酸性之增加，故鏈黴素在血液中有有效之濃度，可能不足以殺滅局部能感受之細菌也。

徒李泰氏(Tulita)等於最近報告其研究之結果，¹⁰⁵得下列數點結論：(1)細菌對鏈黴素之感受性，視培養之久暫，菌量之多寡，培養物之生長相，及所用培養基之成分而有異，如此等情況完全不變，則該細菌之感受性亦不變。(2)鏈黴素之制菌作用可被某種生長刺激物質如胰(peptone)所拮制，亦可被若干種還元物質所拮制。(3)感受性各菌種(Species)不同，甚至各亞種(Strains)，乃至同一菌種

中之各個細菌亦可不同。(4)經試驗九亞種之細菌，其對各種鏈黴素製劑(包括粗製硫酸鏈黴素每 mg. 含 $45\mu\text{g.}$ 者，鏈黴素之結晶性氯化鈣複鹽每 mg. 含 $685-708\mu\text{g.}$ 者，及一種由結晶性鹽製得之硫酸鏈黴素每 mg. 含 $802\mu\text{g.}$ 者)之感受性無何差異。(5)四種傷寒桿菌對一種不純硫酸鏈黴素之感受性，大於對高度精製之硫酸鏈黴素之感受性。又據格來台氏 (Gladys) 等之研究，亦證明由部分精製之物質 ($400-500\mu\text{g./mg.}$) 製造鏈黴素之結晶鹽時所遺留之殘份 (residual fraction)，含有抗菌能力。傷寒桿菌對此項鏈黴素殘份 (residual form of streptomycin) 之感受性，比對高度精製之鏈黴素大 $2-5$ 倍。但此項殘份在體內之活動力，似較在試管內為弱。

格來台氏等又發現 $1-5\%$ 或更多之馬或人血清可增進多種細菌(包括溶血性鏈球菌、綠色鏈球菌、肺炎雙球菌、及若干種金色葡萄球菌)對鏈黴素之抵抗性。但同樣濃度之血清，對其他若干細菌(包括大腸桿菌、傷寒桿菌、肺炎桿菌、產氣桿菌)則不能增進其抵抗性，惟較 5% 更高之濃度，可能增進其中數種對鏈黴素之抵抗性。不論細菌係在靜止相或生長相，或迅速繁殖相，在一定情況中，如應用足夠濃度之鏈黴素，則對之均有作用云。

(二)在生體內之抗菌作用

鏈黴素之效力，於低等動物實驗性傳染之治療方面，迄今仍未廣泛試用有如青黴素者。當小白鼠口服鏈黴素後，發現能使乳糖醇酸性桿菌大為減少，同時，糞便中細菌總數亦有顯著之減少。由此一點，即認為鏈黴素之口服法對細菌性痢疾及其他由易感性細菌所引起之腸性傳染，有其療效。史來茲氏⁶³最近曾報告，將鏈黴素混於飲水中，對於防制小白鼠沙門氏菌傳染之蔓延，有佳良之效力。

據羅賓遜氏等之研究¹⁷，以培養六小時之乙種副傷寒桿菌 (*S. schottmulleri*) 肉湯培養液混於 4% 粘液蛋白 (Mucin) 中，接種於小白鼠，然後立即加以治療，其每鼠之保護劑量，靜脈注射一次量為 $50-200$ 單位，腹內注射為 $12.5-50$ 單位，皮下注射為 $25-50$ 單位。如係口服，則每鼠所需之保護劑量為 $1500-3000$ 單位。如以肺炎雙球菌接種於小白鼠，則每鼠皮下注射之保護劑量為 $800-1600$ 單位。如將同一劑量分成多次注射，每六小時注射一次，經二十四小時，則其保護作用之程度，大致與單一劑量相等。

海而門氏²⁰曾報告以每日一千單位之量分成四等分，注射十日，則所有三十頭曾接種土拉倫斯桿菌之小白鼠均得生存，若以每日五百單位之量分成四等分，注射十日，則在十二頭小白鼠中僅七頭生存，而其餘未經治療之小白鼠，則全部因傳染而死亡。上述治療之劑量係在接種八小時後給予者。

范德門及亨蕭氏²¹曾報告以鏈黴素治療荷蘭家實驗性結核，而獲得優秀效