

異 菸 胨

(雷米封)

健康書店編譯部編



北京健康書店出版

版權所有 ★ 不准翻印

異 菸 胼 (雷米封)

健康書店編譯部編選

北京健康書店出版

北京市書刊出版許可證：出055號

北京東四北大街71號

電報掛號 北京3110號

1953.5月初版

32K 30 P.

1-3000

定價 5000 元

內 容 提 要

異菸鹼醯肼(異菸肼·雷米封)是一種治療結核病用的最新化學藥物;對於這種新藥物,國外的文獻雖然報告說其對結核病有特效,療效極迅速顯著,但實際上並不完全如此。本書綜合國內、外文獻從各方面加以介紹,並發表國內專家對此新藥物的應用的報告,以供一般醫務工作人員及結核病患者認識此新藥物之用。

32 開 8+1+1+20=30 頁 33,600 字

前 言

自從異菸鹼醯胍（雷米封）的報告傳入我國以後，就引起了一般醫務工作人員和患者的注意。我們會不斷的收到各地來問詢的函件，爲了能使大家，特別是醫務工作人員，能對這一種新藥物有所認識起見，我們決定出版這一個小冊子，以初步介紹這種藥物。能使醫務工作人員和患者看了以後，對於這種新藥物的使用有一個認識和限制；同時，也能因而明瞭其並不是一種盡善盡美的特效藥，也還是有缺點存在的，而不致對其存過大的奢望。

本書中，除了將國內和國外的文獻綜合的寫成一篇『異菸胍』以外，並蒙中華醫學會總會的好意，允將發表在中華醫學雜誌及中華兒科雜誌上的幾篇有關這種新藥物的文字同時集在一起，再予發表，以使讀者能够參考。在這裏，對於中華醫學會總會和原作者蘇德隆、黃景行、蘇祖斐、顧綏嶽、朱履中、宋杰同志的好意，表示感謝。

本書，祇可算作對這種新藥物的初步報導，我們希望能拋磚引玉，使大家對這種新藥物予以注意，而出版更多、更完善的有關書物來。

編輯者 1953.5.20.

目 錄

前言.....	(2)
異菸胂(雷米封).....	(1)
結核病化學治療劑異菸醯胂的初步報導.....	蘇德隆(12)
異菸醯胂治療肺結核臨床試驗報告介紹.....	蘇德隆(22)
異菸胂臨床應用的初步報告：	
1.兒童結核性腦膜炎.....	黃景行，蘇祖斐(27)
2.淋巴結結核病.....	顧毅嶽，黃景行，朱麗中，宋杰(36)

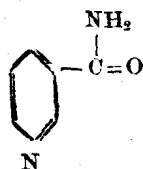
異菸肼

(雷米封)

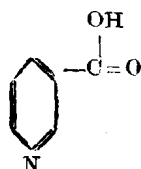
異菸肼，依牠的化學成份，應該稱為異菸鹼醯肼 Isonicotinyl hydrazine, Isonicotinic acid hydrazide, 異菸肼是牠的簡稱，也有簡稱為異菸酸肼的。雷米封 Rimifon 是 Roche 藥廠所出品異菸肼的商品名稱，除了雷米封以外，其商品名稱還有：Hydrazide (Squibb), Pycazide (Herts) 等；我國藥廠，如五洲藥房等雖亦有製造的，但因尚未公開發售，所以也還沒有商品名稱。

異菸肼，據國外文獻的報告，是一種最新發現治療結核病的特效藥。據這些文獻的報告，這種新的結核病化學治療劑，在初步試驗上：是有若干效驗的；但據我國醫師們的臨床報告，則還不能肯定其真正的價值。不過，無論從那一方面來說，這種最新的治療結核病的化合物，是依然值得我們注意和研究的。

這一類的新藥，是肼 (Hydrazine) 的衍化物，肼的衍化物中，和抗結核作用有關的，有好幾種。現在將其化學構造式和名稱錄下：



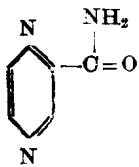
菸鹼醯胺
Nicotinic acid amide
(Nicotinamide)



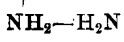
菸草酸菸鹼酸
Nicotinic acid
(Niacin)



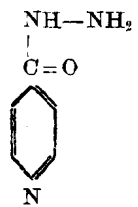
異菸鹼酸
Isonicotinic acid



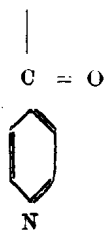
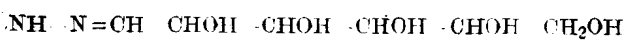
吡嗪鹽胺
Pyrazinamide



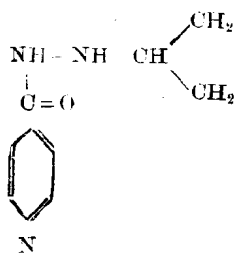
肼
Hydrazine



異菸肼 (異菸鹼肼)
Isonicotinyl hydrazine,
Isonicotinic acid hydrazide.



異菸鹼肼六醣 (異菸鹼肼葡萄糖醇)
1-Isonicotinyl-2-glucosyl hydrazine



異菸異丙肼 (1-異菸鹼 2-異丙基肼)
1-Isonicotinyl-2-Isopropyl-hydrazine

在這些衍化物中，以異菸肼及異菸異丙肼的效驗較著，異菸鹼肼六醣雖然也有抗結核菌的功効，但其効驗不如異菸肼，而且不穩定，必須儲存在冰箱中，而且給藥時也須用注射法而不能口服，所以就不能像上述二者普遍的被應用。

純粹的異菸肼及異菸異丙肼是無色的結晶，易溶於水，頗穩定，在室溫內，雖放置時間很久，也不致變質，而且可以耐受15磅壓力一

小時的消毒而不失効。給藥方法，無論口服或注射功效均相等。

試管試驗

異菸胂和其衍化物，在試管試驗中抗結核菌 ($H_{37}Rv$ 及其他各型) 所需的濃度和其他治療結核化學製劑的比較如下表 (微克/毫升)

作用	異菸胂	異菸異丙胂	鏈黴素	P. A. S.	硫氮脒
停止生長	0.015-0.25	0.6- 6.2	0.01-1.0	0.06-1.0	3.0
殺菌		1.0-100.0			

在試管試驗中，對於異菸胂的抗結核菌作用，還能見到下列各種情形：

1. 異菸胂等的抗結核菌作用，和培養基的關係極大，例如異菸異丙胂在不含血清的培養基中，濃度達到每毫升 1.6-31 微克時，即能抑制結核菌的生長 (試驗期為 14 日)，而在培養基中含有 10% 血清時，藥的濃度，就必須增加四倍，才能收到同樣的効果。異菸胂也是這樣，如在 Tween-albumin 液體培養基中，只需 0.05 微克 / 毫升的濃度，就可抑制結核菌的生長，可是在油酸蛋白瓊脂培養基 Oleic acid albumin agar medium 中，却至少要增高五倍的濃度，才能收到同樣的効力。

2. 在試管試驗中，異菸胂對抑制結核菌生長所需的濃度，雖和鏈黴素相近，但其効力則較鏈黴素為大，特別在高濃度時。

3. 異菸胂等的抗結核菌作用，對各型結核菌並不相同。例如對牛型結核菌，抑制生長時所需的濃度，就較人型 ($H_{37}Rv$) 要高，最近且於在臨床上用異菸胂治療牛型菌而起的結核病無効之報告。

4. 異菸胂不但具有抑止結核菌生長的作用，而且還有殺菌作用。

5. 如和鏈黴素併用，其療驗能見增加，即使對於抗鏈黴素的結核菌也能發生作用。

抗 藥 性

在結核病的化學治療上，抗藥性的問題是最重要的一個問題。

異菸肼或異菸異丙肼也不例外，並沒有能消除這一點，即結核菌對之依然保持有相當的抗藥性。

根據目下國內外文獻的報告，關於結核菌對於異菸肼等的抗藥性問題，大致如下：

1. 某一些結核菌，可能先天就有抗異菸肼能力存在。

2. 結核菌在含有異菸異丙肼的培養基內，每隔 2 星期移殖一次，移殖 7 次，即 14 星期以後，結核菌對於藥物（異菸異丙肼）的抵抗力，可增加 5 倍。有些在含藥培養基內的結核菌，經過 5 星期的培養以後，則異菸肼的濃度雖然增加到 25 微克/毫升時（較原來的有效濃度大 1000 倍），也不能抑制其生長。

3. 除了結核菌以外，異菸肼對於其他細菌的作用不詳。因為到目前止，用來作為異菸肼等生物學分析試驗菌的，祇是結核菌而已。

4. 在臨床方面應用異菸肼等之後，結核菌對之所產生抗藥性的情況，據 Wiesmann 氏的報告，第一次二例中，在未用藥以前，異菸肼對該二患者結核菌的抑制生長濃度是 0.005 微克/毫升，但經過 28 天以後，抗藥力即增加 1000 倍而成 5.0 微克/毫升，48-67 天以後，又增加成 50.0 微克/毫升。另一報告的例中，其情況如次：

病 例 數	自用藥到檢 查時的日數	藥濃度(微克/毫升)	
		結核菌生長不受抑制	生長受抑制
5	63日以後	5	50
13	61日以後	0.5	5
25	30-90日	無	變 化

Steenken 氏報告 6 例中，除 1 例在用藥以後痰內結核菌即呈陰性

外，其餘5例都在9星期以後發生抗藥性；其中有1例在用藥以後26日即發生抗藥性，而這些已發生抗藥性的病例，以後再用異菸肼就完全無效，痰中結核菌數量又見有增多的。

蘇德隆氏最近的報告稱，在試驗滿一個月以後，將患者痰液分離的結核菌作敏感試驗，異菸肼組中，有77.9%對之發生敏感，11.5%呈可疑抗藥現象，10.6%呈抗藥現象；2個月以後敏感減為29%，呈可疑抗藥現象者增為19%，肯定呈抗藥現象者急增至25%，其中有三分之一呈高度抗藥現象。3個月以後，敏感者又降為5%，可疑抗藥者為24%，肯定呈抗藥現象者為71%。即抗藥者的百分數逐月有增加，抗藥性也逐月增加。

從上述各文獻報告中知道，異菸肼等對於結核的治療中，結核菌對之是會發生抗藥作用的，最早能在一個月左右見到，最遲也能在三個月以後見到。一般的說，比結核菌對鏈黴素所生的抗藥作用要遲。

5. 凡對異菸肼發生抗藥性的結核菌，對於異菸異丙肼也能發生抗藥性。

藥 理 學

吸收：口服以後能很快的被吸收，如成人依每公斤體重3毫克的劑量口服以後，在1—4小時內，血漿中的藥濃度能達最高峯(0.6—3.4微克/毫升)，自第5小時起，血漿內的藥濃度即逐漸低減，24小時以後，血漿中藥濃度已減低到無法測得的程度。

異菸肼並沒有蓄積作用，所以無論服藥多少日子，血漿中的藥濃度也不致因而比例增高的。

分佈：異菸肼等一被吸入體內以後，就能隨血行而迅速的彌散至各器官中，甚而也能彌散到體液中。口服幾小時以後，腦脊髓液內的藥濃度為0.5—4.1微克/毫升。普通在試管試驗中，培養基中祇要含有0.06微克/毫升的濃度，就可以抑制結核菌(*H₃₇Rv*)的生長；現在，服藥以後腦脊髓液中的藥濃度可超過這有效濃度達14—65倍。

排泄：吸收入體內的異菸胂等，主要是由尿中迅速排出，在24小時內的排泄量，約可佔總量的47.8—70.7%，其餘則由糞便及唾液等排泄。如以每公斤體重每天口服一次三毫克，則在服藥後2—8小時內，尿中的藥濃度為1.8—9.4微克/毫升，唾液中為1.34微克/毫升；24—36小時中所排出之大便中，藥濃度為40.4/79.4微克/克。

根據這種排泄情況以及血漿濃度，可以知道按每公斤體重一次口服三毫克時，其療效可持續24小時。

久服異菸胂，尙未見有發生蓄積作用的現象。

毒 力 學

致死量：

1. 小白鼠的50%致死量是170±5毫克/公斤體重，死亡發生在注射以後2小時內，死亡前呈興奮，萎頓，及陣攣性痙攣。

2. 犬的50%致死量是50毫克/公斤體重；用此劑量作靜脈注射，則實驗的犬能在半小時後發生流涎，嘔吐等症狀，並於3小時內死亡；如將劑量增至100毫克/公斤體重，則並可見有呼吸中樞神經麻痺現象，在80分鐘內死亡。

動物實驗時的毒性：（長期口服5—40毫克/公斤體重）

1. 食慾減退，體重減輕，共濟失調，肝有脂肪變及黃疸。

2. 有緊張性或陣攣性痙攣。

3. 血色素大量減少，尿中胆色素及尿胆素可見增加。

4. 骨髓有出血現象。

5. 肝、脾、腎等臟器有實質性變質。

副作用：

1. 異菸胂並沒有退熱，放大瞳孔等的副作用，對血壓之昇降，也無影響；對實驗動物的發育增長，腸運動等，也未見有任何影響。

2. 使支氣管弛張之力極強，異菸異丙胂之強度，約等於阿刀平的50倍；但異菸胂則僅相當阿刀平的1/20。

3. 有輕微的阻斷神經節的副作用。

動物試驗

用各種不同劑量的各型結核菌，以各種傳染途徑注入小白鼠、家鼠、兔等實驗動物體內，然後再在不同時間之內（傳染同時，傳染後1日和傳染後21—42日）；用口服或皮下注射等的方法給藥，以觀察此等實驗動物之治療情形。現在將報告中關於其接受治療和未接受治療間的比較差別列下：

1. 生存日期延長，死亡率減少。如傳染劑量不高，且在早期即投與適當的劑量以後，所有接受治療的實驗動物，均能不發生病狀，而避免死亡的。但作為對照用的未接受治療的實驗動物，則殆均先後發生結核病而死亡。但給藥時須特別注意劑量，如劑量過高時，則可能因異菸肼的中毒而死亡的，劑量太小時，則又無法防止結核的傳染。

2. 接受治療的動物體內，各種臟器方面的結核灶，比未接受治療的要少得多，而且各病灶的周圍都有纖維化等的變化。

用藥期長和每次所用的劑量重，那麼治癒的程度也更高。

3. 有極確實的防治血行傳染的功效，但對淋巴道的傳染，則並不一定完全有效。

4. 如在傳染以後的相當時間（21—42日）內給藥治療，而劑量適當時，則可在用藥以後14日內見各種病灶有顯著的好轉，但停止治療後，病仍能復發。各種實驗動物的結核菌素反應，在給藥治療時，經30日左右，可由陽性而變為陰性，或減弱；但一經停止治療，經過相當時間以後（約30—70日）則又能轉為陽性。

5. 從各種結核的化學治療劑對結核的治療來比較，則可證明異菸肼與異菸異丙肼的療效最佳；根據 Grunberg 氏及 Schnitzer 氏的實驗，用各種結核的化學治療劑的50%有效量（療效），去除50%致死量（毒性）以後所得的商數——治療指數，如下：

	治 療 指 數	
	靜脈注射法傳染	鼻腔注射法傳染
口服異菸肼	44.1	33.2
口服菸鹼鹽酸	4.3	<1.0
口服 P.A.S	5.0	<1.0
注射鏈黴素	38.8	9.7

臨 床 應 用

異菸肼及異菸異丙的應用到臨床上，是從1951年6月開始的；現在綜合國內外的報告，將其情況介紹於下：

1. 肺結核：

海景醫院所報告的一些病例，多數是在施用異菸肼療法以前，曾接受過一個至幾個疗程的鏈黴素或 P.A.S 的治療，都未見收效，而認為是無希望的了。這些都是雙側進行性乾酪性的結核，在採用異菸肼治療以前，各患者均有高熱，咳嗽劇烈，咯出的痰中都有結核菌可尋，食慾減退，體重減輕，虛弱無力。使用異菸肼治療之後，結果良好，現在各方面分述如次：

食慾 使用異菸肼治療以後，第一個顯著的變化就是食慾增加，大概有 50—80% 呈食慾亢進或增加的，其餘則無變化或減退的。

食慾的增進，是由於異菸肼直接刺激消化道而使發生興奮作用所致的，還是由於抑制結核菌以後間接的結果，則還不明；但據 Rolltzek 氏稱，異菸肼本身並無興奮食慾的作用。至於食慾的減退，是由於使用劑量太低（10—15 毫克/公斤體重），發生胃刺激症狀所致。

體溫 據報告說，無論年齡的差別或體溫的增高到什麼程度，以及發熱持續時間的久暫，在應用異菸肼之後，都能在 7—10 日後恢復正常，並有驟降的。退熱的型式，多數是呈階梯式的，但也有是弛張式或陡線式的。

但也有報告稱，應用異菸肼以後，退熱情形並不像理想那樣好的；如對長期高熱病例，用藥 1—2 星期後雖略有減退，但再持續給藥，雖經過 2—3 月，體溫仍在 38°C 左右，而並不恢復正常。

體重使用異菸肼治療後，體重可見有增加；綜合國內外文獻的報告，在三個月內可增加 11—12 磅左右，多數在治療之第二，三週中最顯著。

體力及精神均見好轉，在用藥後 3—4 月，可作普通活動。

咳嗽及吐痰用藥後即逐漸減輕，在第 2 週起即可見減退或消失的。

痰內結核菌據海景醫院的報告，有 8 人在痰內已找不到結核菌，另外 36 人的結核菌也大見減少；認為痰內結核菌的數量及陽性率是和痰量的減退相並行的。但據其他報告，則此點並非一般情形，有的雖服藥達 4 個月之久，而痰內仍有結核菌可見的。至於異菸肼等對於結核菌是否有殺滅作用，則至今尚未能加以肯定。

肺部 X 光檢查 據國外文獻報告，在用藥 1—2 個月後，在 X 光像上即可見有好轉情形的；但據國內文獻報告，則並不如國外文獻那樣的迅速和奏效。而且 X 光像上的好轉要較臨床為遲。

血沉率 據國內文獻的報告，用藥以後血沉率均趨下降，且有恢復正常的。

其他 國外文獻稱有少數女患者，在用異菸肼治療以前，月經已停止幾個月之久，但用藥以後，又逐漸的恢復正常。

2. 結核性腦膜炎

據國外文獻的報告，用異菸肼來治療結核性腦膜炎，是可收效的。同樣的，國內文獻的報告也是如此，但認為不如和鏈黴素併用的合乎理想。

3. 結核性膿胸

療效並不太好，體溫需在用藥以後三星期才能退清，食慾及體重之增加，亦極緩慢。

4. 其 他

據國外文獻的報告，異菸胂和異菸異丙胂對於結核性喉炎，腸結核，骨結核及有多數結核性膿管，皮膚結核等均結果良好。

臨床應用時所見的副作用：

臨床上服用異菸胂及異菸異丙胂後，都能見有副作用發生；而異菸異丙胂的副作用又多於異菸胂；各種副作用最常發現於用藥後至用藥後的第2週內，可持續2週左右，到第4星期以後，其發生率即可見減少。

現在依各種副作用的發生頻度，分列在下：

1. 頭昏，頭痛，昏睡，失眠，視力減退，記憶力消失，耳鳴，心悸，兩腿無力，麻鈍等

2. 便秘，口乾。

3. 臄反射亢進，四肢抽搐。

4. 小便滯滯，在男性患者還能見有尿道麻鈍感。

5. 試驗室中檢查結果，則應用異菸胂類以後，對於肝，腎機能，血沉率，黃疸指數，范登堡氏反應，白血球數，心動電流圖等均無影響，血色素則略見降低（0.5—1.0克，4—7%），尿中偶有紅血球，蛋白及圓柱體，但無顯著變化。

劑量及用藥法

對於各種結核病的治療時，應用異菸胂類的劑量，到目前為止，還沒有適當的確定。但根據實驗的結果，知道異菸胂類的最大可耐量與動物的身體面積和體重的比例有關。普通，每日每公斤體重的用藥量為3—8毫克；但據海景醫院的經驗，則每日每公斤體重給以1毫克的異菸異丙胂，即能見療效；也有人主張將劑量增高，（每日每公斤體重15毫克）則所收的療效將更顯著。事實上，劑量增高以後，療效雖亦顯著，而各種副作用也隨而增多。所以到現在為止，劑量方面，究竟以多少為適宜，還是一件待解決的問題；不過據國內外的文

獻來說，大概每日每公斤體重在 10 毫克以內是不致有顯著毒性可見的。

用藥方法，普通都用口服，即將全日劑量，分作 2—5 次，在食後服下，但必要時也可作注射，用 2% 溶液作肌肉注射。

據國內文獻的報告證明，如將異菸肼和鏈黴素，或 P.A.S 相併用，則其療效要比單獨使用異菸肼為佳。但這一點到目前，也未能肯定，而有待於更多的經驗來加證明的。

至於治程的長短，則也和劑量一樣，有待於更多的臨床經驗來加以解決。

結 論

綜上所述，可以知道異菸肼並不是一種治療結核的特効藥，而也和鏈黴素，P.A.S 等化學治療劑一樣，有牠缺點存在的，但我們却可以肯定的說，在結核的化學治療劑中，異菸肼類是有其一定地位的；在結核的化學療法中，異菸肼類的治療是能起一定作用的。至於其他，則有待於以此為基礎而作更進一步的研究和探索了。

在治療結核的化學藥品之中，異菸肼類和其他的相比，是有許多其他藥品所不備的優點的，如價格低廉，能口服，毒性較小等，但也不是沒有缺點的：最重要的缺點是結核菌能對之發生抗藥性，所以一般的患者，對於這種尚待研究的新藥物之應用，應該採取慎重的態度，切忌濫用；就是在醫務工作人員們，在應用這種新藥物時，也應該加以慎重。

異菸肼類在我國，更有一個有利的因素，即因牠是一種類為簡單的化合物，製造方面比較容易，所以在我國是不妨用之以代替鏈黴素或 P.A.S 的，特別是因其價格低廉，可以普遍的應用這一點上，更應用以代替二者。