

坂口康藏 砂原茂一 小山善之 共著

胼 菸 異 的 臨 床 應 用

朱 桓

松井一夫 今富山

合 記

上海廣協書局出版

一九五三年

坂口康藏 砂原茂一 小山善之 共著

異於胼的臨床應用



上海廣協書局出版

一九五三年十月

異菸肼的臨床應用

★ 版權所有 翻印必究 ★

公元一九五三年十月初版

32開 134頁 160,000字

定價人民幣 18,000 元

原 著 者	坂 砂 小	口 原 山	康 茂 善	藏 一 之
繙 譯 者	朱 桓	松 井 一 夫	今 富 正 己	
出 版 者				局
發 行 者				局

原書出版者

出版日期

承印者：集成印製廠

(5.17—19號)

譯 者 序

本書原著係由日本結核科權威坂口康藏、砂原茂一、小山善之氏等綜合各國文獻及日本國立療養所及東京第一病院的臨床實驗編纂而成。於1952年11月出版。全書共分九章，對異菸肼發現的歷史經過、製造方法、療效、副作用以至各種使用方法，均有扼要的敘述。當然，本書的內容並非最後的結論，只是綜合到現在為止的研究結果，其未知之點，仍有待於今後的研究。但就目前國內情況來講，關於異菸肼臨床應用的有系統專著，譯者所見尚不多，爰譯出以供臨床界的參考。希望讀者採取客觀態度，加以批判吸收。

本書着手譯述是在本年1月間，當時原擬以二個月的時間脫稿，可是由於工作繁忙，直延至7月初才交廣協書局付印，中間又因排版及校對的關係，致未能迅速出版。醫學進步是日新月異的，譯者爲了使本書不陷於明日黃花之感，在出版前也儘可能搜集了一些新的材料作爲附錄加入。惟譯者學識有限，難免掛一漏萬，尚希讀者指正，以便再版時修改。

1953年9月18日

坂口康藏序

對於慢性病的肺結核，由於多數學者不斷地努力研究，隨着本病的感染與發病的關係、本病的進展與治癒及再燃等機轉被了解以後，本病的預防及治療方針在理論的基礎上已被確立。今天作為本病的預防措施，是以防止發病為重點，如在結核菌素反應陽轉即初感染時注意護理，對未感染即結核菌素反應陰性者施行 BCG 接種，使其對結核菌獲得多少免疫力，以努力防止發病或使發病輕微。在治療方面，實施團體健康檢查，藉以早期發現肺結核而進行早期治療；這一工作也逐漸普及，因之使治療成績良好。對於已經形成顯著空洞而自然治癒困難的患者，則施行肺壓縮療法及肺切除術等外科的治療，從而過去認為豫後不良的病人，也有了痊癒的可能。而且由於青黴素、鏈黴素、對氨柳酸、氨硫脲等劑的出現，使外科手術的成績更為良好，並擴大其適應範圍。由於肺結核的預防與治療進步，使日本的結核死亡率著明減少，以至能夠在本年(1952)舉行結核死亡率減半的慶祝紀念；這是大家都知道的事情。

如上所述，對結核病的鬥爭近年來雖有顯著的進步，但要達到使一切患者全治的希望，前途仍然遼遠，並不是一件容易的事。當鏈黴素剛開始出現的時候，似乎有人認為它是撲滅結核病的曙光；但經過以後的研究，已經了解本劑的使用，因為它的副作用特別是對於聽神經的障礙和發生抗藥性的關係，有限制的必要。同時也了解了它的有效作用，只是對於由結核菌引起的急性炎症性變化的新病灶，可以使其浸潤迅速吸收，臨

床症狀也因而顯著輕快；對於陳舊特別是已經乾酪化及形成空洞的病灶，則毫無療效。本劑僅在必要的場合限於一定期間內使用，治療完了後必須繼續注意患者的營養與安靜而避免妨礙自然治癒的機轉。而且也明瞭了本劑沒有直接殺滅病灶內的結核菌作用，也沒有促進病灶治癒機轉的作用。在鏈黴素出現以後，又出現了對氨柳酸及氨硫脲，但其療效亦被限制；雖然由於與鏈黴素合用而增加其存在的價值，可是仍未能滿足我們的要求，因此熱望出現更有效的抗結核劑。由於各國繼續努力研究的結果，發現了異菸肼。

當異菸肼的實驗研究尚未至成熟的階段中，由於美國報紙的誇大記載，使讀者間引起了騷動。此種消息被我國報紙轉載之後，也引起了一般人的注意，特別是大多數結核病人及其家屬等對本劑均抱有很大的期望。但事實上並沒有像報紙所記載的那樣神秘的療效，不過是鏈黴素一級的藥品。可是本劑對結核菌的攻擊點與鏈黴素、對氨柳酸及氨硫脲不同，它對上述諸劑的抗藥性菌株亦能作用；同時毒性少，長期間連續臨床使用的劑量，不見何等可怕的副作用；內服也能獲得充分療效，不必注射。因此本劑的出現，作為增加治療結核的一個有力的戰鬥力來說，是值得我們歡迎的。根據到目前為止的研究及臨床經驗，本劑可以作為有力的抗結核劑，已無人否認。但本劑究竟對那一種結核和在什麼時期最有效？怎樣才無效？由於出現的時間還不久，研究尚不充分；根據今後的研究與經驗，當可以逐漸了解。由於這些問題尚不明確，有人對於我國此時許可本劑製造與出售，認為是過早、輕率而加以責難；本人不同意此種意見。因為一切藥品在臨床界尚未應用以前，固然希望對它的適應症能有充分研究與明確，但實際上頗為困難；像對鏈

徽素、對氨柳酸，似乎到今天還是在繼續研究其使用方法。因此即使只是正確決定初步適應症，至少也要經過1—2年以上。過去藥事審議會對於厚生大臣關於新藥許可的諮詢，一向作如下答覆：“對臨床療效確實及在藥用劑量範圍無危險副作用的藥品，決定其純度檢定方法，合乎檢定規格的可以許可。至於其詳細適應症的決定及其確定的臨床價值，則等待其後的臨床經驗及研究。”關於許可異菸肼製造及出售的是非問題，當藥事審議會被諮詢的時候，新藥組並沒有可以否定本劑製造與出售的理由，即本劑並無危險或有害乃至無效的事實。本劑的適應症雖未決定，但對比較的重症肺結核患者漠然使用的場合，很多的病例却有多少的療效；而且也知道毒性少，在藥用劑量的範圍內不見引起危險的副作用；同時製造純品容易，檢定也簡單。因此對於本劑的製造與出售，當然可以答覆說“可”。不過本劑出現時間很短，在適應症及劑量方面根據今後的研究而有多少變動，自有可能。如果再加上本劑有容易發生抗藥性的傾向，和考慮發生意外的副作用，則本劑在目前限制在醫師監督之下使用，實屬必要。若任病人隨便使用，對於無效例不僅是濫費，很可能在這一時期因為沒有用有效的療法，致失去治療的機會以至豫後不良。上述限制不僅是禁止病人亂用，同時對於醫師，當使用本劑時也應該負有慎重觀察患者的病狀及參考本劑研究的成績來使用的義務。

醫師在治療疾病使用藥品時，應該仔細觀察疾病的狀態，根據病情的變化而選擇適合的藥品，這是當然的事情。因此充分了解藥品的性質及其藥理作用，自屬必要。醫師使用本劑治療結核患者時，首先應該詳細了解既知的事實，其次應該以研究的態度觀察其未知之點。最近很多的雜誌上登載了關於本劑

的不少論文，但繁忙的一般開業醫師——閱讀而加以消化以資日常診療，頗不可能。爲此日本醫事新報社書籍部企圖將到目前爲止關於本劑已經明瞭的事實裏面爲一般開業醫師所必需的材料，彙集成一小冊，以便一般開業醫師的參考。這是的確值得做的事情，故本人接受該社梅澤社長的請求，委託國立東京療養所所長砂原茂一博士及國立東京第一病院內科主任小山善之博士把他們在兩院所得的經驗及文獻上的事實綜合編輯，本人則擔任作序及第九章臨床醫師應注意的事項一章。當初本人僅考慮到本書可以供給一般開業醫師作爲診療及指導患者的參考，但由於上述兩氏的努力，本書內容可以說包羅了關於本劑到今天爲止的國內外多數學者的試驗成績。因此本書不僅對一般開業醫師有參考的價值，對於結核專科醫師，也有作爲本劑參考書的價值。

1952年10月5日

坂口康藏

本書內容提要

本書原著由日本結核科權威坂口康藏、砂原茂一、小山善之等綜合各國文獻及日本國立療養所、東京第一病院的臨床實驗編纂而成。全書共分九章，對於異菸胂發現的歷史經過、化學性狀、合成方法、試管試驗、動物實驗、臨床療效、副作用、抗藥性、以及實際使用法與醫師應注意的事項等，無不詳細說明，並列舉病例，附加圖表，以供臨床參考之用。另由譯者收集新材料四篇，列在書末，作為附錄。

異菸肼的臨床應用

目 次

第一章 現代結核治療與異菸肼	1
一、目前治療結核的根本方法	1
二、從鏈黴素到異菸肼	4
1. 鏈黴素的歷史	4
2. 對氨柳酸的歷史	5
3. 氨硫脲的歷史	5
三、化學療法的療效	6
1. 鏈黴素的療效	6
2. 對氨柳酸的療效	7
3. 氨硫脲的療效	8
4. 有嚴格對照組的臨床實驗例	9
5. 化學療法與安靜療法及外科療法的關係	10
四、治療效果的觀察——特別是遠隔效果	10
1. 觀察療效的四個因素	10
2. 化學療效的界限	13
五、對化學療法新藥應注意之點	15
1. 每一種療法的優缺點	15
2. 適應症與藥劑的選擇	17
六、小 結	18

第二章 異菸胂的歷史.....19

- 一、在美國發現異菸胂以前.....19
 - 1. 氨硫脲的改良與菸鹼酸、菸鹼醯胺的研究.....19
 - 2. Roche 公司及 Squibb 公司的研究.....21
 - 3. 海景醫院(Sea View Hospital)的臨床實驗.....23
 - 4. 新聞發表.....24
 - 5. Trudeau Society 的聲明.....25
 - 6. 其後的臨床實驗.....26
 - 7. 許可出售.....28
- 二、在德國及其他國家研究的情況.....28
 - 1. 拜耳(Bayer)公司的研究情況.....28
 - 2. 意大利、瑞士、英國的研究情況.....30
- 三、日本的研究情況.....31
 - 1. 佐藤氏的研究.....31
 - 2. 結核療法協議會的研究.....32
 - 3. 許可出售.....35
- 四、小 結.....37

第三章 基礎事項.....39

- 一、異菸胂的化學性狀與製法.....39
 - 1. 異菸胂的化學性狀.....39
 - 2. 合成法.....39
 - 3. 與其他藥物配合時的變化.....41
- 二、在試管內試驗的情況.....41
 - 1. 抑制結核菌繁殖的力量.....41

2. 對結核菌的殺菌力	44
三、動物實驗	46
1. 毒性試驗	46
2. 動物接種試驗	50
四、吸收及排泄	60
1. 化學定量法	61
2. 生物學測定法	61
五、剖檢所見	66
六、小 結	67

第四章 臨床療效 70

一、對各種症狀的影響	70
1. 一般症狀 (病例 1)	74
2. 食慾、體重 (病例 2)	76
3. 體溫 (病例 3, 4)	81
4. 紅血球沉降率	87
5. 咳嗽與咯痰 (病例 5)	89
6. 結核菌 (病例 6, 7)	93
7. 胸部物理診斷所見	99
8. X 光檢查所見	100
9. 對其他事項的影響	104
二、臨床療效的觀察	108
1. 異菸肼對其他抗結核劑的抗藥性病例的療效 (病例 8)	108
2. 異菸肼治療的經過特別是惡化的觀察 (病例 9, 10, 11)	109

3. 與其他抗結核劑的療效優劣比較·····	116
4. 由於製品不同所致的療效差異·····	118
三、小 結·····	119
第五章 副作用 ·····	120
一、國內外的報告·····	120
甲、在自覺症狀上發現的副作用·····	120
乙、由於他覺症狀及臨床檢驗所見的副作用·····	128
二、國立東京第一病院與國立東京療養所的成績·····	131
甲、在自覺症狀上發現的副作用 (病例12, 13, 14, 15) ·····	131
乙、由於他覺症狀及臨床檢驗所見的副作用 (病例16) ·····	138
三、小 結·····	148
第六章 抗藥性 ·····	150
一、抗藥性出現的機轉·····	150
1. 自然的突然變異說·····	150
2. 適應或誘導變異說·····	151
3. 抗藥性菌株出現率與藥劑的種類及病灶的 關係·····	152
二、在試管內獲得異菸肼的抗藥性菌株·····	152
三、異菸肼對其他抗結核劑的抗藥性菌株的作用·····	155
四、在生體內出現異菸肼抗藥性菌株與臨床症狀的 關係 (病例17, 18, 19, 20, 21) ·····	157
五、決定抗藥性界限的方法·····	168

六、抗藥性菌株出現與臨床症狀的關係·····	170
七、小 結·····	172

第七章 異菸肼對於各種肺結核及肺外結核 的療效····· 173

一、肺結核·····	173
1. 混合型肺結核（病例21，22，23）·····	173
2. 血行散播性肺結核（病例24）·····	177
二、氣管及氣管支結核（病例25）·····	178
三、喉頭結核（病例26）·····	178
四、肺門淋巴腺結核（病例27）·····	180
五、肋膜炎及結核性腹膜炎（病例13）·····	181
六、結核性腦脊髓膜炎（病例28）·····	182
七、腸結核（病例29，30）·····	184
八、淋巴腺結核（病例31，32，33）·····	187
九、骨及關節結核·····	189
十、胸壁冷膿腫·····	192
十一、膿胸及胸壁氣管支瘻·····	192
十二、泌尿生殖器結核（病例34）·····	193
十三、耳結核（病例35）·····	195
十四、眼結核（病例36）·····	195
十五、皮膚結核·····	198
十六、小兒結核（病例37，38）·····	198
十七、小 結·····	201

第八章 給藥方法	202
一、內服法	202
二、注射療法（病例39，40）	203
三、吸入療法（病例41，42）	205
四、空洞內注入療法（病例43，44）	207
五、肺實質內注射療法	210
六、脊髓腔內注入療法	210
七、局部注入及注射療法	211
八、局部撒佈療法	212
九、與外科療法併用法	213
十、與壓縮療法特別是人工氣胸療法或氣腹療法 併用法	213
十一、與其他抗結核劑併用療法	214
1. 異菸肼與鏈黴素併用療法（病例45）	215
2. 異菸肼與對氨柳酸併用療法	216
十二、小 結	217
第九章 臨床醫師應注意的事項	218

附錄

一、中央人民政府衛生部使用異菸肼治療結核病 暫行常規	220
二、異菸肼單獨療法指針	227
三、異菸肼與其他抗結核劑併用療法	230
四、結核病狀的輕快、惡化及轉歸判定標準	233

第一章 現代結核治療與異菸肼

異菸鹼醯肼，簡稱異菸肼，根據目前國內外試用情況，可以認為是治療結核的一個有力武器，但尚不能根本改變今天治療結核病的體系。由於本劑與其他結核療法同樣有它的優點和缺點，因此可以在從安靜療法以至肺切除術的治療體系中給予適當的地位。如何用以取長補短而發揮其最大的效果，這是我們臨床醫師的責任。

一、目前治療結核的根本方法

首先我們要認識：到目前為止，治療結核的方法，雖然是在可以做胸廓改形術及肺切除術等胸腔外科手術，同時還可以廣泛應用鏈黴素和異菸肼治療的今天，其根本方法仍然是以大氣、安靜、營養等療法為主。特別是要使患者嚴格遵守適應其病情的某種程度的安靜，替患者排定一個正確的日常生活表，是結核科醫師最重要的責任。當考慮患者是否應該行人工氣胸術，是否應該做胸廓改形術，是否應該用鏈黴素或異菸肼治療以前，至少要同時考慮到指示患者保持一定程度的安靜，告訴他採取怎樣的日常生活。安靜療法比最新的外科療法與化學療法雖然是學說陳舊，常常容易被認為沒有力量，或者被認為非常簡單和不需要什麼大的技術，但事實上決不是這樣。

自能夠做肺切除術和發現異菸肼以來，對治療結核的效率，確實是更提高了一步；但這些新的療法常由於獲得安靜及大氣療法的支持，才能開始發揮其療效。不論是外科療法或化

學療法，都經常要用安靜療法——自然療法做基礎。我們可以除開外科療法、化學療法而考慮安靜療法，但我們不能想像除開安靜療法而考慮外科療法、化學療法。關於化學療法等到後面幾章去討論，這裏先從外科療法方面來談一談。外科療法中的代表療法是人工氣胸及胸廓改形術等一類的壓縮療法。壓縮肺中空洞的治癒形態，一般變成癥痕治癒或採取開放性治癒的形態很少，最常見的是空洞內仍然包含有乾酪樣物質而只是被包化的形態。誘導氣管枝因肺壓縮而被曲折，對於空洞的治癒無疑地是有很大的幫助，但解剖屍體或切除肺的所見，主病灶的誘導氣管枝完全形成纖維性閉鎖似乎不很容易；加上其他肺野貽留有病灶，如做胸廓改形術後，仍然不易根絕這些部份向痰中排出細菌，即從反覆將痰培養愈不容易無菌化一點，就已經給了我們一個很深刻的印像。據日本國立療養所外科聯合研究組調查 4,000 名做過胸廓改形術的患者底痰菌檢驗結果（砂原：日本內科學會雜誌，1947 年 5 月，第 88 頁），其中術後一年至一年半培養陰性的為 32%，培養陽性的達 15%；沒有做培養而僅做塗片檢驗的，陰性 31%，陽性 22%。又據東京療養所調查做改形術後經過一年以上的病例，培養陰性化率 38%，塗片陰性化率 53%。一般可以在術後一年左右痰菌陰性化；但其中也有在術後第一年左右仍然是陽性的，三年後再去檢驗却陰性化；相反，也有不少在第一年左右已陰性化了的，以後再去檢驗又復陽性化。像改形術這種外科療法，也決不是一刀兩斷地可以達到治癒目的的。據東京療養所對於每個病例追蹤五年的遠隔效果來看，當經過手術後第二、三年的時候，能夠恢復勞動的人數固然增加，可是惡化死亡的人數也增加。因此我們可以認為在手術後如不經過數年，不能夠確定其治療