

肺 結 核 病

人民衛生出版社

肺 結 核 病

中華醫學會總會 編

人民衛生出版社

一九五七年•北京

內 容 提 要

本書為中華醫學會總會於1954年4月至1955年1月間以“肺結核病”為題的醫學學術座談會上各專家的發言稿，曾分別刊載於中華醫學雜誌、中華外科雜誌及中華結核病科雜誌；此次編成單行本出版前，又經各專家作了若干補充和修改。內容計20篇，分論肺結核病的流行病學、病理機制、診斷、治療以及防癆等問題；介紹了蘇聯的先進經驗，並結合巴甫洛夫的生理學觀點作了詳細的討論和闡述；初步總結了我國醫學界目前對於肺結核病的理論學習和實踐經驗。故本書對肺結核病臨床工作者和醫學院師生均有一定的參考價值。

肺 結 核 病

開本：787×1092/32 印張：7 $\frac{18}{16}$ 插頁：6 字數 173千字

中華醫學會總會 編

人 民 衛 生 出 版 社 出 版

(北京書刊出版業營業許可證出字第〇四六號)

• 北京崇文區錢子胡同三十六號 •

公私合營醫學圖書印刷廠印刷 • 新華書店發行

統一書號：14048•1279

定 價：(9) 1.10元

1957年6月第1版—第1次印刷

(長春版) 印數：1—10,000

X 光圖片說明

這是一些化學治療成績最好的肺結核病例。每例於用藥前後各攝一 X 光片，以資比較。

第一圖及第二圖 硫氨脲

男，25 歲，有顯著的毒血症狀，病情危急，且併有右側結核性膿胸。共服硫氨脲六月，每日劑量 75—150 毫克，右側胸膜腔內並注入硫氨脲乳糜液。用藥後各種毒血症狀皆逐漸消失，體重增加。右側膿胸只存一癭管。

第三圖及第四圖 對氨柳酸

女，17 歲，有顯著的毒血症狀，併有枝氣管結核。共服藥 56 天，對氨柳酸總量 500 克，各種毒血症狀皆消失，體重增加，痰中結核菌變為陰性。

第五圖及第六圖 異菸肼

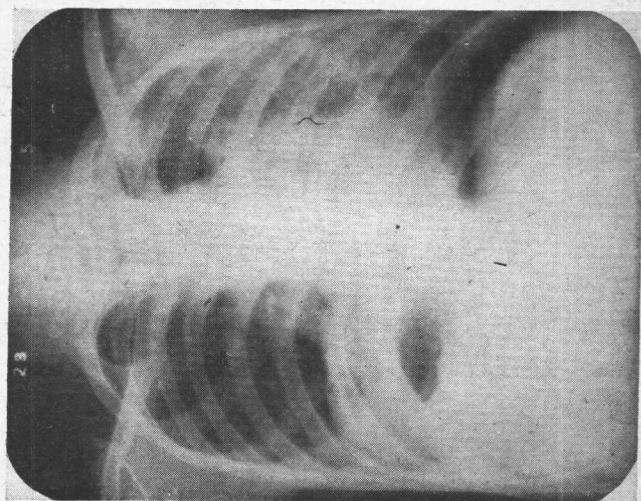
男，26 歲，有各種毒血症狀已數月，在左手背手掌有癭管五個，一年來多次手術治療皆未治癒。異菸肼每日劑量 0.3 克（國貨），高熱於用藥後一星期即退淨，其他各種症狀亦逐漸消退，二月後體重增加 20 市斤，癭管亦長好，痰中結核菌變為陰性。

第七圖及第八圖 異菸肼

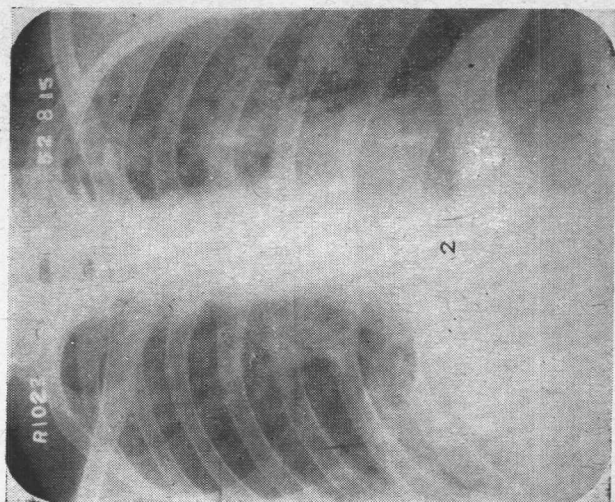
男，28 歲，有顯著的毒血症狀，曾行人工氣腹無效。單獨用異菸肼二月，每日劑量 0.2 克（國貨），各種症狀皆逐漸消退，體重增加 11 市斤，惟痰中仍有結核菌。

第九圖及第十圖 異菸肼

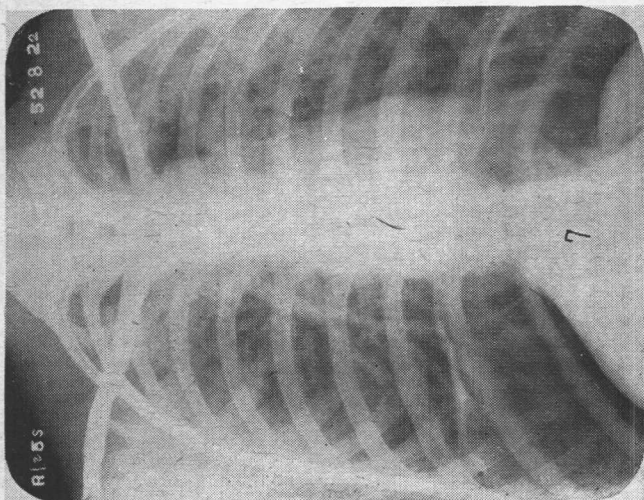
男，24 歲，兩側菜粒性肺結核，併發喉結核，曾用鏈黴素七十餘克無效。此為應用異菸肼（國貨，每日 0.25—0.5 克）五月之成績，喉結核痊癒，痰中結核菌亦變為陰性。



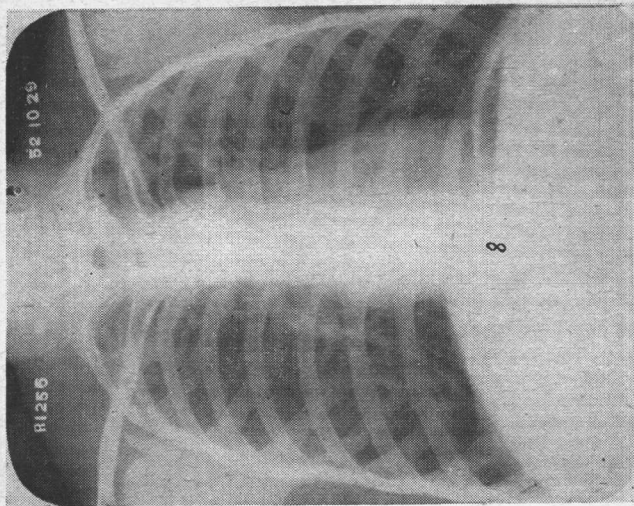
第一圖



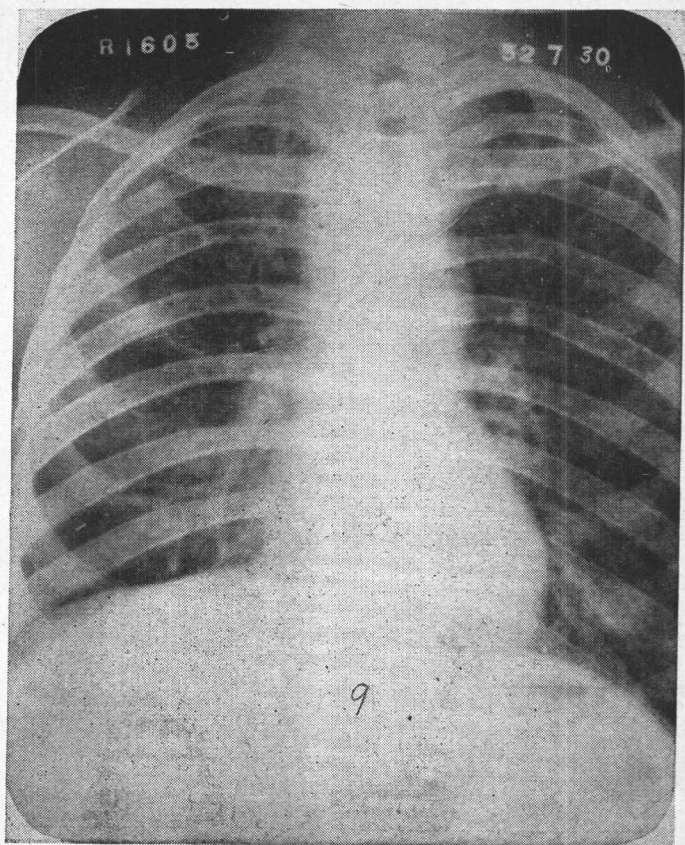
第二圖



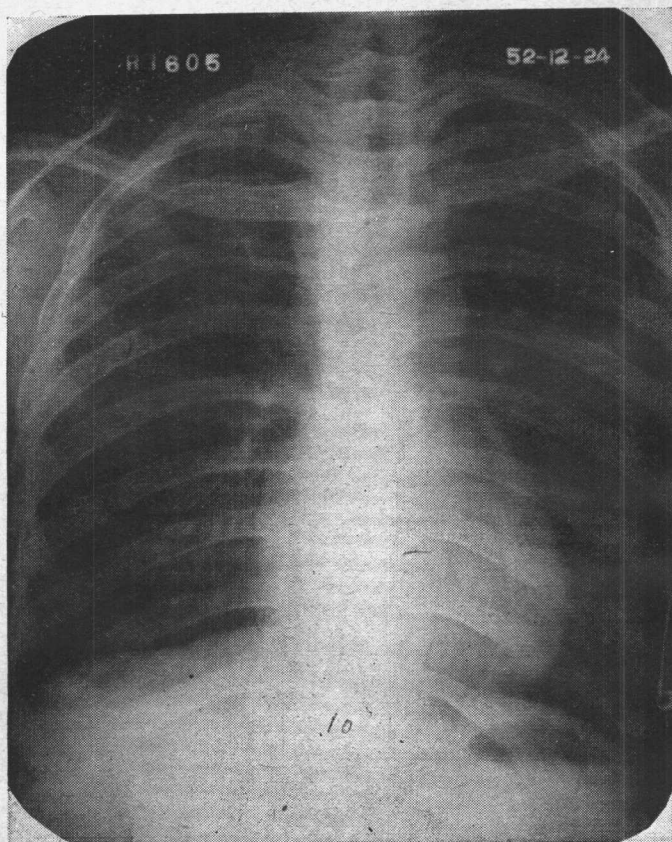
第七圖



第八圖



第九圖



第十圖

目 錄

自序

X光圖片

第一節 鏈黴素	1
第二節 對氨柳酸	15
第三節 硫氨脲	23
第四節 其他藥品	29
第五節 結核菌的抗藥性及賴藥性	33
第六節 臨床應用化學療法須知	41
第七節 呼吸系統結核病的化學治療	47
第八節 其他各器官結核病的化學治療	61
第九節 結論	82

附 錄

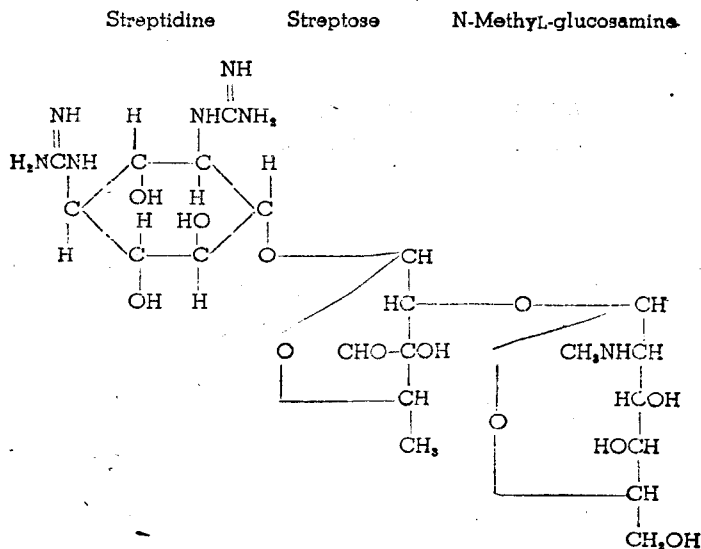
第十節 抗結核新藥異菸肼	84
第十一節 結核菌對藥物敏感度的測定法	107
第十二節 未來展望	113
參考文獻	118
後記	

結核病的化學治療

第一節 鏈黴素

一 前 言

在1944年以前，結核病是屬於沒有可靠藥物醫治的疾病。自從青黴素被發現及廣泛應用以後，科學家們希望能再尋到一種新的抗生素去醫治結核病。但研究多年一無所成；所得各種新抗生素的功效都與青黴素相似，對結核病毫無用處。後來，一部分科學家依照了 Dubos 氏等所指出的意見，研究土壤中的細菌，因為土壤中含有多種細菌，牠們相互發生頤頤作用。土壤細菌中，含量最多而生存力最豐富的細菌為放線狀菌。1944 年春，Waksman、Schatz、Bugie 等人在研究了一千餘種土壤細菌後，始自放線菌屬 (*Actinomyces*) 灰色鏈黴菌 (*Streptomyces griseus*) 中的一菌種的培養液中提得一種新抗生素。該菌種在 1916 年已自土壤中用培養方法分離出來，但是當時並未想到牠有抗生作用。Waksman 氏的菌種，最初由雞的喉部取得(雞啄土取食)。他將該放線菌菌種定名為灰色鏈黴菌，而將該抗生素定名為鏈黴素。鏈黴素不但對大部革蘭氏陰性染色菌有效，且亦對結核菌有效，化學構造如下：



鏈黴素，不是一個簡單的化學品，而是一種複合體，是二種以上的複雜化學物質的混合物，觀上列構造形式可明。

可是灰色鏈黴菌在生長時的產物絕不止鏈黴素一種，牠尚產生其他物質，如抗生作用輕微的 Actidion 以及維生素乙₁₂等。

普通臨床所用的鏈黴素，並非絕對純粹的單一的鏈黴素，內含各種形式的鏈黴素，所謂鏈黴素複合體 (Streptomycin complex) 以及一小部分夾雜物。各種形式的鏈黴素中，那一個有較強的抗菌作用，那一個有較多的副作用，尚未完全明瞭。鏈黴素複合體易於化合成鹽類如鹽酸鏈黴素、硫酸鏈黴素及雙重鹽類的氯化鈣鏈黴素複合體等。此等化合物以及雙氫鏈黴素，即日常臨床所用者。

二 抗菌作用

1. 試 管 試 驗

1. 抑制生長：鏈黴素對結核菌有顯著的抑制生長作用。在結核菌的培養基中加入適量的鏈黴素，結核菌即不能生長繁殖，並且發生形態、染色異常等變化；以後，將該些未死亡的細菌另行移殖，牠們的繁殖速度亦大為減低。繁殖速度受阻的時間，與接觸藥物的濃度及時間長短成正比。每毫升培養基中的最小抑制結核菌生長的鏈黴素量，即稱為結核菌對鏈黴素的敏感度。鏈黴素對於結核菌的抑制作用，與下列各點有關：

(1) 菌株的不同。人型結核菌中有許多不同的亞種，各亞種對鏈黴素的敏感度並不相同，已知自 0.01 微克/毫升至 1.5 微克/毫升不等（即 1:100,000,000—660,000 的濃度）。有一部分細菌，因為先天或後天（獲得抗藥性）的關係，敏感度減為 1000 微克/毫升（即 1:1000 的濃度）。凡敏感度在 10 微克/毫升以外的細菌，均稱為抗藥性細菌。

(2) 培養基成分不同。鏈黴素的抗菌作用，可因培養基內容及環境的不同而減弱，例如含強鹼性、酸性（鹽酸、抗壞血酸等）、二氧化碳、葡萄糖、過錳酸鉀、雙氧水、胱氨酸（Cystein）、醣酮、血清、血漿以及氯化鈉等，均可減弱之。血清等可使其抗菌作用減弱四倍至八倍。對於吞噬細胞內的結核菌，則約須增加十六倍的濃度始有抑制生長效用。故在人體應用時，必須應用較高的劑量，以得到超出敏感度多倍的血清濃度，才有療效。惟加入青黴素及對氨基安息香酸並不減弱其抗菌作用。

(3) 加入其他抗結核菌藥品如對氨基柳酸及異菸肼，可減低所需要的鏈黴素的制菌濃度，增強鏈黴素的抗菌效力，並擴

大鏈黴素的抗菌範圍；即絕大部分或全部的細菌均可以被抑制（在低濃度時）或被殺死（在高濃度時）。加入碘類亦相似，惟加入硫氨脲，並無顯著變化。

（4）接觸時間。細菌與鏈黴素接觸的時間越長，則其生長受阻情形愈顯著。

2. 殺菌：鏈黴素在高濃度時，約抑制生長濃度十餘倍以上，在相當時間後，可能有殺菌作用，惟此濃度，在人體內不一定亦能殺菌，因血清等可以妨礙鏈黴素的抗菌作用。

3. 鏈黴素並無對抗結核毒素之作用。

II. 動物實驗

以不同劑量的各型結核菌，靜脈、皮下或腹膜下注射於豚鼠、小白鼠等動物體內，然後在不同的時間給藥，結果如下：

1. 全部實驗動物，注射結核菌後的生存日期，用藥的都較未用藥的延長。

2. 凡注射結核菌數量不高而注射後立即給予適當劑量鏈黴素者，大多能生存或痊癒。

3. 此等動物的解剖，可見各組織內大部分病灶有纖維化或鈣化；用藥期愈長者，痊癒的程度愈完備。惟大部分實驗動物（如豚鼠）的脾內仍含有未死亡的結核菌，可證鏈黴素在治療時祇能制菌而不能充分的殺菌。

4. 凡注射結核菌後間隔長時間（約十日左右）後才用鏈黴素，動物的生命雖稍延長，惟半數以上動物，仍迅速死亡。

5. 應用鏈黴素的動物，並不能全部獲救，更不能全部痊癒（約 70% 痊癒）。

6. 痊癒的動物停止應用鏈黴素後，隔相當時間，一部分動物復發結核病。此中一部分動物，再用鏈黴素無效，因為結

核菌已獲得了抗藥性。

7. 應用鏈黴素時，同時加用對氨柳酸或硃類，能增加鏈黴素的效力。惟加入硫氨脲不一定能增加鏈黴素的功效。

註：估計一個抗結核藥品的價值時，動物實驗的結果只能作為參考之用，因為動物實驗時的結核病是急性的，而人類的結核病大多是慢性的。

III. 人體的病理變化

檢查受過鏈黴素治療的人體內各器官，與未受鏈黴素治療的相比，可見各病灶的痊癒時間大為縮短，痊癒的範圍亦較深廣，纖維化較多，不過鏈黴素對於早已形成的病理變化如硬壁空洞等無甚作用。

IV. 抗菌作用的機轉

鏈黴素對結核菌發生抑制作用的機轉尚不十分明瞭，大概是搶奪或破壞了結核菌新陳代謝中所必需的某種營養物質或酶素等，尤其是結核菌分裂繁殖時所必需的物質或酶素。

三 吸收、分佈及排泄

I. 吸 收

1. 消化道：口服鏈黴素，在消化道中雖不被大量破壞，但亦極少吸收，大部分仍由大便排泄，不能發生全身作用。故除非治療一部分腸道局部性傳染病，及外科腹腔手術前預防應用，治療目的只在減少腸道內細菌外，在結核病的治療上，均不採用口服法。

2. 皮下注射：吸收緩慢，注射後三小時才能完全吸收，且引起局部刺激如腫痛等，故亦非常規用法。

3. 靜脈注射：排泄太快，二小時後血中含量已不足，且可引起各種反應如周圍血管性虛脫等，故除非在結核病以外的其他急性傳染病急迫需要時，不宜應用。

4. 肌肉注射：注射後一小時至三小時之間，血中藥濃度最高，以後逐漸下降，十二小時後，血中尚留有微量。一次注射 0.5 克，血清中藥濃度通常為 10—15 微克/毫升。如腎臟有病，排泄機能受障，則濃度可增高一倍至二倍。

5. 局部應用：如脊髓內注射、胸膜腔內注射、呼吸道噴霧吸入、空洞滴入、局部塗抹、病灶周圍注射等，均專用於各種局限化的疾病；對局部的疾病可能有效，但吸收量不高，不能發生有效的全身作用。

II. 分 佈

人體內的鏈黴素，主要分佈於細胞外體液內，牠並不滲入細胞內，亦不與蛋白質結合。肌肉注射後的分佈情形如下：

1. 血液：肌肉注射後的鏈黴素，分佈於血液中頗多，故血液中藥濃度較高，但藥物只在血清中而不在血球中，因此對細胞體內的結核菌難以發生作用。血行性結核感染之各個病灶較小，周圍小血管較多，因此鏈黴素療效較好。鏈黴素亦滲入臍帶血胎兒血及羊水中，含量約為母體血清之半。

2. 脊髓液：在神經系統無疾病的人，注射鏈黴素後，脊髓液中藥濃度極微。但在腦膜炎病人，則脊髓液中藥濃度可達到血清中的 $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ 。惟此量有時仍不足，故在治療結核性腦膜炎時，仍須補行脊髓內注射。脊髓內注入的鏈黴素排泄很慢，至少可保存高濃度 24 小時以上。

3. 胸膜腔內液體：藥濃度較血液中為低，尚不及血清的一半。故在需要時，亦可補行胸膜腔內注射。胸膜腔中的藥物，

排洩緩慢，故胸膜腔內給藥可隔數日注入一次。

4. 腹腔內液體的藥濃度：據動物實驗，與血清相仿。

5. 腎：腎為排洩鏈黴素的主要器官，故含量特高。小便中藥濃度亦高，約為血清中的二倍至四倍。如腎有病，排泄機能不良，則含量更高。

6. 其他臟器及體液：肝、胆汁、心、甲狀腺、肌肉、肺組織、眼球內液體等臟器或體液中，均含有微量藥物，惟濃度均不高。淋巴腺、脾、睪丸、腦、攝護腺、胰臟內的含量更少。

III. 排 泄

鏈黴素注入人體後，一小部分為體內組織破壞，一小部分由肝臟經胆道在大便中排泄。而大部分的鏈黴素（約 $\frac{3}{4}$ ），由腎絲球過濾而在小便中排泄。

四 毒 性

鏈黴素在動物實驗時，其注射致死量，根據動物的體重計算，每體重一公斤約為一克。死亡原因為血壓下降，呼吸麻痺。此劑量約高於普通治療劑量五十倍。普通臨床應用，成人每日劑量一克至三克時，可發生各種毒性反應。劑量愈高，用藥期愈長，則毒性反應愈多。或說用同樣劑量，而每日注射次數減少，毒性亦可稍減少。成人每日注射一克時，約有 10—20% 的病人發生各種輕重不等的反應，內毒性反應嚴重而須要停止治療者約佔 $\frac{1}{10}$ (1—2%)。如劑量增為每日二克至三克，則半數以上的病人，有毒性反應。假如這個高劑量之用藥期在三月以上時，則 80% 左右的病人均有反應，內毒性反應嚴重而必須減少劑量或停止治療者約 10%。如不減少劑量或停止治療，

則可引起各種危險。

鏈黴素的各種鹽類中，硫酸鏈黴素、鹽酸鏈黴素及氯化鈣鏈黴素複合體，各方面的毒性均相同。雙氫鏈黴素的毒性，過去以為均較小，就前庭神經的毒性反應而言，後者祇有前三者的 $\frac{1}{2}$ ；惟其他方面的副作用如聽神經的毒性反應等等，據近年來多數病例的觀察，二者無甚顯著區別（可能雙氫鏈黴素反略高）。故在臨床應用，不一定必須費去較高代價去用雙氫鏈黴素。並且，就注射時局部反應而言，雙氫鏈黴素的反應稍高，比較容易引起局部硬塊及紅腫等。有一部分毒性反應，係由鏈黴素內含有雜質而起。近年來，鏈黴素之提煉日見精純，過敏性等反應，已稍見減少。現將鏈黴素各方面的毒性反應略列如下。（本節中所列百分數字，依據 Tucker 氏的報告，他分析了 1595 病例，鏈黴素的用法是每日一克，分一次至二次注射，共 42 天。）

I. 神經系統

主為第八對腦神經的損害，大多在用藥後一月左右發生。

1. 前庭神經：注射鏈黴素後，最常見的反應為眩暈（9.8%）。但大部分輕症反應的病人，在臥床休養期中，多不自覺，只在轉動頭部、起立行走或在黑暗中行動時才感覺有頭暈。此等病人，雖用冷熱試驗，亦不能發現眼珠顫動異常等前庭神經病變症狀，重症反應的病人（5.4%）多發生於用藥三、四星期後，有嚴重的頭暈、不能閉目直立、共濟失調、視野模糊（遠近調節之障礙），甚或不能坐起、惡心、嘔吐等等。

此等症狀，在輕症反應病人，約稽留數日至三、四星期，自動消失。因為人體內其他管理平衡的器官能補前庭神經的不足，故治療不必中斷。反應之消失，在小孩較迅速，而在老年人