



文通書局印行



抗生素物質之研究

文 藝 文 學 社 行

9465

24.666
~~615.1~~
8706

醫學叢書

抗生性物質之研究

鄭文思編著

文通書局印行

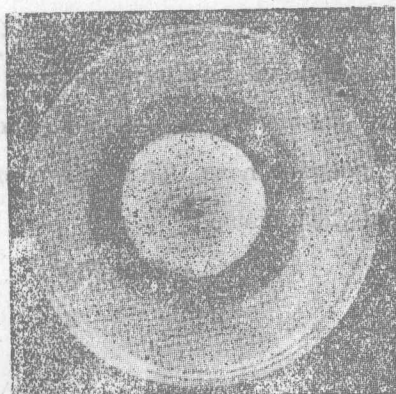
序

自從青黴素之療效充分證實以來，抗生物物質之研究風起雲湧，盛極一時，在治療學上已開一新紀元與研究途徑。民國三十四年冬拙著“青黴素臨床之應用”一書脫稿時，此項研究尚在萌芽之際，筆者僅于附篇中列入“其他抗生性物質”一章，畧加論述。邇者，由于研究活躍，收穫頗多，除青黴素，土芽胞菌素（Tyrothricin）外，鏈黴素亦已臻達臨床應用之階段。繼續研究的結果，必有其他適用之抗生性物質陸續脫穎而出者。吾人深信，倘能遵循此條利用天然微生物對抗現象（Microbial antagonism）以做治療工具之研究路線，有系統的發掘大地蘊藏着的“現成的”適當物質，比之昔日“Ehrlich 氏型”的研究方式或較富成功之希望，而收事半功倍之效。抑有進者，抗生性物質之研究，對農業，牧畜等均有密切之關係。就醫學而言，除療效研究外，由于抗菌機構之探討，進而逐漸闡揚微生物以及細菌之生理化學現象，將加強吾人對於生命真諦之認識。是故抗生性物質之研究乃生物學家，化學家，醫學家共有的肥沃園地，且惟有諸方面分工合作，方能有所收穫。各地土壤微生物之生物性狀（biological properties）多少有所不同。吾國全道更應就地取材，多

加研究，以期對本國農業，牧畜，醫藥有所貢獻。

茲將手頭有關材料，做一綜合性介紹，就抗生性物質之研究概況，畧加論列，獻給我國有志於科學之青年。膚淺謬誤之處，在所不免。執筆之意，原為拋磚引玉，尙祈海內學者專家指正為禱。

編者謹識



含肉瓊脂板法偵察微生物抗生作用方法之一

圖示一含金黃色葡萄球菌之瓊脂板中心，曾接種土壤中某微菌，經培養後葡萄球菌於瓊脂板之周圍邊緣上生長成一厚層，但瓊脂板之中心一圓圈因所接種之微菌能產生一種抗生性物質，自瓊脂向外滲透，抑制細菌之生長，故仍呈無菌狀態。

" It must not be forgotten that there are extremes in another directions, where one of the two associated organisms is injuring the other, as exemplified, by many parasites, but these cases I leave out of account here. This state of affairs has been termed antibiosis. "

—H.M. Ward,

目 錄

序

上篇 抗生性物質總論

第一章 微生物之家

第二章 微生物相互之關係與抗生性物質

第三章 抗生性物質之一般研究

第四章 抗生性物質之一般性狀

下篇 各類微生物所產生之抗生性物質

第一章 細菌所產生之重要抗生性物質

第一節 簡表

第二節 Tyrothricin(Tyrocidine與Gramicidin)

第三節 Gramicidin S

第四節 Bacitracin

第五節 Pyocyanase

第二章 放線菌Actinomycetes 所產生之重要抗生性物質

第一節 簡表

第二節 Actinomycetin

第三節 Actinomycin

第四節 Proactinomycin

第五節 鏈黴素 Streptomycin (詳拙著“鏈黴素
臨床之應用”)

第六節 Streptothricin

第七節 Streptomycin II

第三章 黴菌 Fungi 所產生之重要抗生性物質

第一節 簡表

第二節 Aspergillic acid

第三節 Citrinin

第四節 Clavacin (clavatin, claviformin,
Expansion, 及 Patulin)

第五節 Fumigacin

第六節 Gliotoxin

第七節 青黴素 (Penicillins G.K.F.X) (詳拙
著“青黴素臨床之應用”)

第四章 濾過毒與嗜菌體

第五章 藻類，苔類及其他動植物所產生之抗生性
物質。

附 錄 植物性殺菌素 (戈紹龍譯)

上篇 抗生性物質總論

第一章 微生物之家

地球上到處均有微生物存在，自大氣中之灰塵，動植物之殘骸，各種用具，食物以及動植物之表面甚至體內均可找到之。但微生物之天然居所乃是土壤(soil)與水坑(basins)。此等微生物對於動植物或者有害，或者有益。前者主係致病菌，寄宿高等動植物體內，以致發生病變；但許多微生物能分解高等動植物之殘渣，進而綜合成高等生物所能直接利用之物質，如是形成地球上生命連續主要環節之一，而為自然界中能力變換(energy transformation)所不可缺少之動力之一。彼等芸芸衆生，為求生存競爭之遺，或協同互助(association)或殘殺對抗(antagonism)，一撮似乎僅係無機物與有機物混合體之土壤中，充斥着多少生命的現象！

各處土壤中微生物之分佈狀況，深受土壤化學成份與物理性狀以及土壤面上高等生物之生活行為所影響，但大

致上可分爲八大類：

1. 細菌 (Bacteria)
2. 放線菌 (Actinomycetes)
3. 黴菌 (Fungi)
4. 藻類 (Algae)
5. 原虫類 (Protozoa)
6. 蟲類 (Worms)
7. 昆蟲 (Insects)
8. 近顯微鏡型的 (near microscopic) 與超顯微鏡型的 (ultra microscopic) 微生物如：立克次體，嗜菌體，phages與濾過毒 (viruses) 等。

第二章 微生物相互之關係與 抗 生 性 物 質

I. 微生物相互之關係

前面已經提到：微生物爲求生存競爭之道，或相互互助或相互對抗。如何應用，應用到什麼程度或何時應用這兩種不同之戰畧，各種微生物自有其門道，且須視生命史中之不同階段與乎環境之變化，臨時加以調整以求適應當時之情形。至於彼等實際之競爭情形，吾人所知尙少，其複雜性比之人類國際政治風雲，恐有過之而無不及，此處

僅能畧舉數例以說明之：

A 協同作用

1. 甲微生物預備某種物質或將其加以改造，以適合或便利乙微生物之攝用。例如有一類細菌僅能攝取氨基酸或多胜類物質，以爲身體所需之氮來源，未曾分解之蛋白質則無法消化之，幸有另一類細菌能將複雜之蛋白質分解爲氨基酸或多胜類以利前者之攝用。

2. 影響呼吸所需之氧濃度，早在1863年，巴斯德氏已經注意到由於需氧細菌之攝取氧氣，特別有利於同時存在之厭氣菌之生長。

3. 二者共棲互倚，最顯著之例子即爲根瘤細菌與豆科植物。

4. 甲種生物產生一種生長促進劑(growth promoting substances)幫助乙種生物之生長，例如食草類動物之胃腸道中，有某種厭氣菌能製造 Riboflavin，此物質係食草類動物生長時所必須之維生素。

5. 甲種微生物能破壞乙種微生物所產生之毒素，如是許多其他易受此種毒素損害之微生物得以生長。

6. 甲種微生物有時能够改變乙種微生物之生理行爲，以求適應環境。

B. 對抗方式

微生物相互對抗方式有三：

- (1) 抑制其生長，
- (2) 直接殺死之，
- (3) 遂將其溶解。

如何達成此項目的，直接的攻擊或產生一種“毒素”，抑間接的影響對方之生活環境，則各有不同。概言之，可能有下列諸種：

1. 消耗其營養物。
2. 改變其培養基中之物理與化學性狀 (physic-chemical properties)。
3. 色素作用。
4. 空間之爭取。
5. 酵酶作用——或由微生物本身行使之，或由於微生物之影響，被攻擊之微生物自己分解 (autolysis)。
6. 產生或分泌一種抗生性物質 (antibiotic substances)。

II. 抗生性物質

自從發現細菌與疾病之關係以後，發生了一件嚴重的問題，乃是如何處理大地上每日自人體或動物的病灶所排泄之致病菌。從公共衛生的立場而言，吾人不應忽視如何加以合理的處置，特別是許多致病菌能較為長期生存於土壤中者，或雖生存不久，但易經媒介物傳染他人者，均應儘速設法消滅之。但從另一方面來看，許多傳染病菌如結

核桿菌、傷寒桿菌、化膿性球菌以及霍亂弧菌等，於排洩到土壤上後，經過或長或短之時期後，即不復能從土壤中找到之。換言之，土壤並非一長期帶菌者或流行病之發源地。最初吾人以爲此種天然處理之力量係由於土壤過濾作用所致，但現已證實，執行此種工作的主人翁就是土壤或水坑中之微生物羣，由於彼等之相互對抗，多少致病菌先後被非致病菌所殲滅。巴斯得氏¹於1877年，已經發現多種細菌與炭疽桿菌同時注射於敏感之動物後，前者能抑制炭疽症之發生。此種觀察引起許多科學家之注意，彼等曾想利用生物間相互之對抗作用以治療疾病。Babes氏係做有系統探討之第一人²，彼於1885年根據實驗之結果，認爲此種抗菌作用係由於微生物產生一種化合物。Emmerich與Loew二氏於1899年³從綠膿桿菌(*Bacillus pyocyaneus*)中分離出一種物質稱Pyocyanase，該物質於低濃度時，即能抑制白喉桿菌、霍亂弧菌、傷寒桿菌及鼠疫桿菌等之生長。同時尚有許多其他科學家亦發現類似之抗菌現象。Fleming氏亦係熱心於抗生物質之研究者，1922年發現Lysozyme，1929年又發現青黴素Penicillin⁴。美國Dubos氏⁵於1939年自一種土壤細菌(*B. brevis*)之自行溶解液(*autolysate*)中，提出一種具高度抗菌作用之物質Tyrothricin，頗有臨床應用之價值，此項工作給與他人甚大之鼓勵。同時，正值醫界深被第一面强有力的抗

菌藥物潰破類所震動的時候，科學家們自信心大增，加上戰時之需要，青黴素之療效於是迅速的被發揚出來，建立了抗生性物質治療學的基石。從此抗生性物質之研究成爲一個極有希望的部門。

[參考文獻]

1. Pasteur: Compt. rend. Acad. d. Sc., 85: 101, 1877.
2. Corvill, Babes: J. Conn. med. Prat. Parris. 7: 321, 1855.
3. Emmerich, et al.: Ztschr. Hyg. Immunitat., 31: 1, 1899.
4. Fleming: a. Lysozyme Proc. Roy. Soc., 93: 306, 1929.
b. Penicillin Brit. J. Exper. path., 10: 226, 1929.
5. Dubos, et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & med., 40: 311, 1939.

第三章 抗生性物質之一般研究

如何從事於抗生性物質之研究？此非爲一簡單問題，此處需要微生物學專家，化學家，生理藥理專家，臨床專家，甚至於政府各方面，通力合作，方克成功。青黴素發

明史充分說明了此項研究工作中分工合作之必要與效率。抗生物質權威 Waksman 氏於其所著之“微生物對抗現象與抗生物質”一書曾有系統介紹，可使吾人獲一概念。原則上，包括下列諸步驟：

I. 自土壤、肥料、溝渠污物、腐敗食物、黴菌、苔蘚等中分離出呈抗生作用之微生物，用以顯示抗生作用之方法很多，但原理上均係使某種細菌或黴菌培養與被研究之目的物密切接觸，觀察目的物中所含之無數微生物同時生長時，是否對所加入之某種細菌或黴菌有所妨礙及抑制現象。常有的偵察方法有下列數種：

- A. 土壤增殖法 (Soil enrichment method) ,
- B. 含菌瓊脂板法 (Bacterial agar phate method) ,
- C. 擁擠板法 (Crowed phate method) ,
- D. 土壤中直接接種法 (Direct Soil Inoculation method) ,
- E. Schiller 氏強力對抗法 (Forced Antagonism method) 。

其中比較簡便，且為目前各學校生物系、或醫學院醫院、小實驗室、日常工作所用之設備，即能展開研究者，乃第二法——含菌瓊脂板法（請參閱書首附圖）。蓋一般抗生物質均能在瓊脂中滲透，用一培養玻皿（petric dish）。先置已經消毒而又曾加入某種細菌之營養瓊脂，

將受檢物置其中，於 37°C 時經培之。設若該受檢物含有抗生性物質，培養後，其周圍地帶將無細菌生長（此處當指所產生之抗生性物質恰好對所用之顯示劑——即細菌適有抑制作用而言）。若受檢物為多種微生物混合體，尚須仔細分別鑑定何者係產生此種抗生作用之主要角色。

II. 如發現樣品中有呈一抗生作用之微生物，將其分出後，試驗其對常見致病細菌之抑制作用，常用之受試細菌為葡萄球菌、鏈球菌、枯草桿菌、大腸桿菌及傷寒桿菌等。試驗係於液體培養基、固體培養基或半固體培養基中進行之。進而決定其抗菌譜，有關此方面之各種技術應參考細菌學及微生物學專書。

III. 如已證實該菌確具抗生作用時，則進而研究其培養方法，以求獲得最經濟而產量最高之目的，例如菌種之選擇，培養基成份與各項培養之條件探討等。

目前常用之培養方法主要可分二類，一係表面培養法，微生物係培養於淺層之培養基中，一係深液培養法。前者因液面廣闊，可自空氣中獲得充分之氧氣，而後者則須隨時攪拌或以特殊方式供給空氣或純氧，故前者又名靜止法，後者又名振動法，各種微生物所需最適宜之培養成份各有不同，此乃毋須加以解說者。青黴素能有大量生產，不能不歸功於美國農業部北方研究所 Coghill氏等在培養液及方法上曾下功夫研究之結果。再例如鏈黴菌之培養基，