

青 黴 素 治 療 學

PENICILLIN THERAPY

2nd Ed. Revised With Chapters Rewritten

By Chang-shaw Tang, M.D., Ph.D.

& Philip Y. Wong, B.S., Ph.D.

現代醫學叢刊第五種

1946年1月

第二版序

本書第一版在1944年10月出世時，國外尚沒有關於青黴素的專著。所以 A. G. Sanders 氏勸作者譯成英文，作者亦有意一試，後以事冗未果。

到本年(1945)四五月間，Herrell, Kolmer 及 Waksman 三氏關於青黴素及其他抗生物質的三本不同的專著，才先後在美國出版。那時候本書初版已將銷罄，作者亦開始搜集新材料，準備第二版的增訂。值得一題的，Kolmer 氏的專著書名與本書的英文名完全一樣。

作者在“磺胺類化學治療學”第二版序言中稱1944年為青黴素年，足見其文獻之豐富。而此種青黴素的熱狂現象，在1945年的文獻中仍未稍退。在此小小的卷帙中，要加入這一年多的重要進步，實在並不容易，所以結果除第一章概論僅略加修改外，索性將全書澈底重寫，字數方面增加約一倍之多。自1944年七月份起以至1945年十二月一年多之重要文獻，以及遺漏之早期重要文獻，共計三百餘篇，乃本版增訂之參考基礎。按本書初版所用參考材料僅百餘篇，可知本版之增訂工作實較初版之寫作更為艱巨。

本版之增訂，得到王巖先生的合作，作者深為感激。王先生係抗生物質國際權威 Waksman 氏之高足，所以擔任本書理論之部與其他抗生物質二章之增訂，實在是最合式不過的。同事黃琪華醫師襄助搜集參考材料，亦至可感，併此道謝。

中華民國三十四年十二月十七日

張昌紹謹識

序

『鏈磺胺類而起之青黴素，療效偉大，毒性輕微，更遠在磺胺類之上。對於數種危險病症，此藥具有起死回生之偉效。對於戰創傳染，尤係目前所知之最佳療劑』作者於三十二年十月，即在中華醫學雜誌作初步之報道；嗣復於『磺胺類化學治療學』一書中，作更為詳盡之系統介紹，惜均偏於理論方面，對於臨床應用時所需之實際智識，未及詳述。茲者，吾政府訂購之青黴素已能按時到達，免費供應軍民傷病之治療，故實際知識之需要，甚感迫切，作者屢接各方來信，詢問其適應病症及應用方法，勢難一一詳答！因亟就手頭所得大量新材料，寫成本書，除將已發表之理論部分根據新材料澈底改寫外，並將臨床部分，詳加介紹，以應吾界同仁之實際需要。是書所用參考文獻在一百種以上，最新者係本年七月份所發表者。承王國棟醫師 (Dr. Gordon King) 慨借 British Medical Bulletin 之 Penicillin 專號，對於本書理論部份之增訂，助力甚大，特此誌謝。

中華民國三十三年九月十五日

張昌紹謹識



目 次

第一章	概 論	1—9
(1)	戰爭與抗菌藥	1
(2)	磺胺類藥物	1
(3)	磺胺類之抗菌作用	2
(4)	數種磺胺類藥物之特點	3
(5)	磺胺類與結核	4
(6)	磺胺類藥物之缺點	5
(7)	更爲有效之抗菌劑—青黴素	5
(8)	青黴素之適應症	7
第二章	理論之部	10—35
(9)	歷史	10
(10)	製造	12
(11)	青黴素之種類	21
(12)	化學與化學性狀	21
(13)	生物檢定	22
(14)	衍化物及分解物	23
(15)	名似性異之抗生性物質	24
(16)	抗菌作用	26
(17)	細菌學上之用途	32
(18)	藥理性狀	33
第三章	臨床之部	36—66
(19)	實驗室與臨床	36

(20)	臨床實驗之經過	38
(21)	適應病例之選擇	43
(22)	製劑	45
(23)	應用方法	51
(24)	劑量	53
(25)	副作用	55
(26)	外科原理	56
(27)	數種外科傳染	56
(28)	淋病	60
(29)	亞急性細菌性心內膜炎	62
(30)	耳鼻喉及口腔科	64

第四章 微生物所產生之其他抗生性物質 67—89

(31)	重要抗生性物質	67
(32)	細菌類所產生之抗生性物質	70
(33)	青黴類所產生之抗生性物質	75
(34)	麴菌類所產生之抗生性物質	77
(35)	囊菌類所產生之抗生性物質	79
(36)	放線菌屬所產生之抗生性物質	80

第五章 青黴素之新製劑與劑量 90—99

附錄一	青黴素之化學構造(暫定)	100
附錄二	重要參考文獻	101

第一章 概論

—從磺胺類說到青黴素—

(1) 戰爭與抗菌藥

每一次大規模的戰爭，均引起吾人對於抗菌藥劑之注意；因為病菌恆跟着戰爭乘機猖狂，其所殺人數，往往較飛機大砲所殺者多出許多倍。所以要克敵制勝，同時不可不戰勝吾人看不見的敵人——病菌。戰勝病菌的武器，故亦認為助我勝敵之武器一種。

此次大戰與上次大戰所不同者，不僅在人殺人的武器上已有許多新的改進，而尤其重要的，乃在人與病菌的戰爭上新添了許多神效的武器，前者增加了殺人的威力，而後者則在前方與後方，自病菌手中拯救了無數軍民的生命。可見科學本身，並無善惡之分，功歟罪歟，全在人類之如何利用。

此種戰勝病菌的新武器中，最重要者有兩種，即磺胺類(Sulfonamides)與青黴素(Penicillin)。二者均是病菌的致命強敵，人類的救亡恩物。

(2) 磺胺類藥物



在本世紀初年，化學家已合成數種磺胺類化合物，如最簡單之磺胺類化合物——氨基磺胺(Sulfanilamide, 簡稱SN.)係於一九〇八年合成，但其療效之發現，乃始於一九三二年合成之較複雜磺胺衍化物

——百浪多息 Prontosil。一九三五年德國陶馬格教授(Domagk)用小鼠實驗，充分證明百浪多息對於溶血鏈球菌傳染，有偉大之療效。其報告發表後引起各國學者之注意，奮起研究，不僅在實驗上及臨床上證實其結果，且多所發明，精益求精，在人類歷史上添上光輝的一頁。

十多年前吾人對於種種細菌性疾病，尚無特效藥物，除於一部分病例可施外科手術或血清治療而外，大都眼看着病菌猖狂，無法遏制，醫家所能做到者，最多祇能減輕病人痛苦，維持其抵抗力而已。磺胺類藥物之發明，乃將此種情形根本改觀，此種藥物不僅能戰勝溶血鏈球菌，且能戰勝許多種兇猛的病菌，如肺炎球菌，腦膜炎球菌及淋球菌等，甚至殺人不眨眼的鼠疫桿菌亦能就範。每年因此拯救之生命，不可勝計；對於人類貢獻之大，即素享盛名之六〇六，九一四，奎寧及藥特靈等特效藥，亦萬難相與比擬。磺胺類之療效確實，用途廣大，製造容易，價格低廉，且其使用方便，供應不虞匱乏，允稱戰勝病菌之標準武器。

現在常用的磺胺類藥物有五種：即氨基磺胺，磺胺吡啶(Sulfapyridine, 簡稱 SP,) 磺胺噻唑(Sulfathiazole, 簡稱 ST,) 磺胺嘧啶(Sulfadiazine, 簡稱 SD,) 與磺胺胍(Sulfaguanidine, 簡稱 SG,) 可是化學家合成的磺胺類藥物，已經有五千餘種之多。至於老牌的磺胺類如百浪多息，烏利龍之類，因為種種缺點，早給上面五種打倒，很少有人應用，在醫學智識落後的我國，却仍有開業醫生把百浪多息當做古董般應用，因此價格反遠高於較新而較佳的磺胺類藥物，實在是怪事。

(3) 磺胺類之抗菌作用

各種磺胺類藥物之抗菌作用均在妨礙細菌及其他微生物對於一種營養素之充分利用。此種營養素，係一種比較簡單的化合物，稱

對氨基安息香酸(P-Aminobenzoic Acid)，其化學構造與磺胺類有其共同之點，但其作用剛好相反，是多種細菌繁育上必需的物質。磺胺類藥物，阻止細菌利用此物後，細菌便停止繁育，不久即行死亡。所以各種磺胺類藥物之抗菌作用，在性質上是完全相同的；但其作用的強弱則有顯著的差別。一般而論，磺胺嘧啶與磺胺噻唑之抗菌作用最強，磺胺嘧啶次之。比較上氨苯磺胺之作用最弱。前三種磺胺類藥物，對於溶血鏈球菌，肺炎球菌，葡萄狀球菌，腦膜炎球菌，淋球菌，軟性下疳桿菌，綠膿桿菌等細菌，淋巴肉芽腫濾過毒及瘧原蟲等均有多少顯著之作用，對於此種微生物所致之疾病亦奏相當之療效。氨苯磺胺對於肺炎球菌及葡萄狀球菌所致之疾病，如肺炎及菌血症等，作用太弱，故無確實療效，但對上述其他微生物所致者，則亦有效。

(4) 數種磺胺類藥物之特點

氨苯磺胺：(一)易於溶解；(二)價格最低；(三)外用較少刺激性；(四)用於溶血鏈球菌傳染，其療效並不遜於其他較貴之磺胺；(五)用於腦膜炎球菌性腦膜炎，即流行性腦膜炎，其效亦佳；(六)外用時即對肺炎球菌及葡萄狀球菌亦呈強大之作用；(七)但內用時，此藥之副作用甚著；(八)對於肺炎球菌及葡萄狀球菌性傳染，如常見之肺炎及化膿性疾病等，此藥內用無效。

磺胺嘧啶(其商品之一稱大健鳳)：(一)對於肺炎之療效佳；(二)但因毒性甚大，易致惡心嘔吐，故已為同樣有效而副作用遙輕之磺胺噻唑或磺胺嘧啶所取代矣。

磺胺噻唑：(一)對於肺炎之療效與磺胺嘧啶相同；(二)對於葡萄狀球菌傳染，為目前所知磺胺類藥物中之最佳者；(三)其副作用甚輕，病人易於忍受之；(四)但其排泄較快，所以藥量應

較大，服藥次數亦宜較頻。

磺胺噻唑：（一）應用範圍之廣，治療效力之宏，與磺胺噻唑相仿；（二）而其副作用更輕；（三）且其排泄甚緩，藥量較小，服藥次數亦較少，故現已公認為磺胺類藥物中之最佳者；（四）惜其製造較難，故價格較高。

磺胺胍：在腸中不易吸收，而產生高濃度，故為有力之腸道消毒劑，專用以治療菌痢，頗為有效。較新之琥珀醯磺胺噻唑 (Sulfasuxidine) 性質相同，而其毒性更低。

(5) 磺胺類與結核

在一切病菌中，結核桿菌仍是人類最大的敵人。結核病分佈之廣，及其慢性殺人之慘，在傳染病中首屈一指。由於結核桿菌之蠟質保護，及其病理變化之特殊，到現在還沒有發明一種有效的武器，一種特效藥，能够殺滅它。

試管內實驗已證明磺胺類對於結核桿菌亦有相當作用；將結核桿菌接種於豚鼠一類的動物，令產生實驗性結核病，然後試以磺胺類藥物，亦見有阻遏病勢進行的療效。普洛明(Promin) 係一種磺類化合物，其化學構造及抗菌作用，與磺胺類甚為相近。此藥對於豚鼠之實驗性結核病，具有更顯著之療效。可惜此藥之口服，毒性甚大，用其安全劑量試於結核病人，並無療效。近見大艾松(Diasone) 亦具同樣作用，但其毒性則較輕，臨床實驗正在進行中。甚至數年前曾於法國風行之治淋藥洛太龍(Rodilone)對於實驗性結核病，亦有療效。最近合成一種新藥稱普洛噻唑(Promizole)，其毒性較大艾松更低，而療效相仿，正在積極實驗中，截至現在為止，此類藥物對於結核病人之臨床實驗，或已證明為完全無用，或尚未結束：究竟毒性較低之大艾松與普洛噻唑能否治療人類之結核病，現尚難說；

然此類之研究，確已立下抗癆特效藥之基礎；即令此類藥物之臨床試驗，仍告失敗（多份會失敗的），真正有效的抗癆特效藥之發明，當亦不遠。

(6) 磺胺類藥物之缺點

當然，磺胺類藥物並不是盡善盡美的抗菌武器，此類藥物亦有種種缺點，很難補救的缺點。（一）在外科及皮膚科的傳染性疾病中，葡萄狀球菌係最主要的病原，戰時之種種創傷傳染，尤多由於此種病菌侵入所致；磺胺類藥物對於此類病菌傳染雖亦有相當療效，但其效果尚難滿人意。（二）且病灶內之膿液與壞死組織含有一種或多種成分，能抑制磺胺類之抗菌作用，而減低其效能；故對此種病灶，如不預先採用外科手術清理之，即用大量之最強磺胺類藥物亦難奏效。（三）再者，磺胺類藥物之有效劑量，與其中毒劑量甚為相近，故其臨床應用，難免發生或輕或重之中毒現象，輕者固不足介意，重者則有相當危險。（四）最後，採用此類藥物時，有一小部份人體內之病菌，產生抵抗藥物的能力，以致藥物失效，即繼續用藥，病菌依然猖狂，毫不就範，此種情形於淋球菌及肺炎球菌之傳染時，尤易見之。

(7) 更為有效之抗菌劑—青黴素

最近發現之青黴素(Penicillin)，對於葡萄狀球菌之傳染有卓越之療效，且其作用不受病灶內抑制性物質之影響，毒性極低，而對抗藥性病菌仍能奏效，故適足補救磺胺類藥物之缺憾，使人類對於菌之抗戰，獲得更大之勝利。

對於青黴素之療效，作者於去年即在中華醫學雜誌作初步之報道，嗣後復於『磺胺類化學治療學』一書中作更為詳盡之系統介紹

。吾國衛生當局於 1944 年商得美國政府同意，由中國國防供應委員會在美訂購青黴素九萬萬單位，各批已陸續抵滬。此種消息，定將於無數重病險症的傷病軍民心中，燃起無限的新希望。而吾醫界同仁，亦必爭先恐後，以獲得此名貴新藥一試為快。然藥量有限，而需要無窮，故於病例之選擇上頗費斟酌，輕重緩急不可不有先後之分。

青黴素之發現，雖遠在 1929 年，係英國倫敦大學佛來明教授 (Fleming) 所發見。但其引起世人之注意，則始於 1940 年牛津大學佛老來教授 (Florey) 及其同僚共同發表之報告。三數年來經吾盟邦英美細菌學家，化學家與臨床家之積極合作研究，乃得今日偉大之成就。此素係一種青黴 *Penicillium Notatum* 在發育中產生之一種微黃色有機酸，對於多種病菌，均呈顯著之殺菌作用。大凡磺胺類能殺滅之病菌，此素亦能殺滅之，而其作用之迅速強大，抑更過之。據試管實驗比較所得，此素之抗菌作用較磺胺類至少高一千倍之多，且其抗菌作用不如磺胺類之能受種種抑制性物質之影響，故於膿液及壞死組織中仍能發揮其作用。其毒性甚低，亦不如磺胺之易使病菌產生抗藥性，故其療效更遠勝於磺胺，係目前所知之最優秀抗菌藥劑。

然於實用上，此素亦不無困難。如其應用遠不如磺胺之方便，口服磺胺，其效甚著，但此素必須作肌肉注射或靜脈注射，或連續滴入，或三四小時注射一次，殊屬不便，須設備良好之醫院始能用之。而其最大之困難，目前尚難克服之困難，乃在其產量之太少，不能普遍供應。磺胺類藥物乃人工合成之化學品，適於大量生產，故其成本低而產量不限制；反之青黴素係青黴在嚴格之條件下所合成者，故除設法給以最好生產條件以外，產量之多少，與速率之徐緩，一切悉聽命于青黴之本身，非人力所能及。在尚未發明機器代

替黴菌從事于青黴素之生產以前，此素產量決難大規模的增加。且其精製手續甚為繁瑣，首須用大量之適當培養液培養黴菌，經相當時日後，採用大量之有機溶劑自培養液中將青黴素提出，再經種種手續精製之。據牛津原法，一人治療所需之青黴素，恆需培養液約一千公升左右（約合半噸）。數年來，經英美兩國科學家之努力改良，技術上已有長足之進步。其成本亦大見減低：1943年每十萬單位值美金二十元，1944年減至三元五角，至1945已減至七角五分。但其產量，仍遠不能滿足其實際需要。故英美兩國均將青黴素，列為頭等軍用物資之一，加以嚴格統制。各廠所產青黴素，全部由政府收買；並組織專門委員會負責分配給各部隊及醫院，作有組織的臨床試用。不論病者貧富貴賤，只須所患疾病在適應範圍以內，一律免費予以青黴素治療。管理之嚴密，分配之公允，供應之迅速，記錄之週詳，不僅為研究合理化之標準，亦為公醫公藥制度建立良好之模楷。自1945年起，因產量之增加，在美國已准許作商品自由買賣。

(8) 青黴素之適應症

據目前所知，青黴素對於各種鏈球菌，淋球菌，各種葡萄狀球菌及數種嫌氣性梭菌（氣性壞疽梭菌）數種螺旋體（梅毒螺旋體，及迴歸熱螺旋體）及放線狀菌等，均有顯著之殺菌作用；故于治療上，青黴素之適應範圍，甚為廣泛。但在目前供應量限制下，對於此素之適應病例，自不能不加以嚴格之選擇。凡病勢較輕不致危及生命者，凡磺胺類或他種藥物已能奏效者，均不應採用此素。至於早經證明此素無效之種種疾病，自應絕對禁止試用，以免浪費。庶青黴素之每一單位，均用於此藥確能奏效，且非此藥不能拯救其生命之險症絕症。

青黴素最適應之病症，莫如重症葡萄狀球菌傳染，特別是合併菌血症或敗血症的病例。葡萄狀球菌所致之菌血症或敗血症，死亡率極高，幾達百分之百，尙無有效治療。卽用最有效之磺胺類藥物，如磺胺噻唑，其結果仍不十分滿意。自青黴素問世，吾人始得滿意之療劑。然採用此素之病例，仍有百分之三十左右之死亡率。所用劑量最高，七至十日內須用全劑量五十萬至一百萬單位之多。重症之葡萄狀球菌傳染，卽無菌血症，亦可採用此素治療，如葡萄狀球菌所致之急性骨髓炎，廣大之疽，廣大之蜂窩織炎，腦靜脈竇血栓症及創傷傳染等，均可先試磺胺劑，如於四十八小時內不見奏效，則可改用此素。無論採用磺胺或青黴素，此種病例之局部病灶，均應同時施行外科手術，加以清理，俾得最大效果。至于限局性之普通葡萄狀球菌傳染，如瘡癤膿腫之類，施用簡單手術切開排膿足矣，卽用磺胺類亦屬浪費，更遑論青黴素。

種種嫌氣性梭菌所致之氣性壞疽，係前方常見之戰創傳染，病勢險惡，重者喪生，輕者則犧牲肢體，殘廢終身。磺胺類有相當療效。但青黴素之療效尤佳，於軍隊中，此症當爲青黴素之次要適應症。

至於各種鏈球菌，肺炎球菌，腦膜炎球菌及淋球菌等所致之種種病症，磺胺類藥物之療效，常甚滿意，故無採用青黴素之必要。但病勢沉重，已用磺胺四十八小時以上而尙不見效者，當可一試此素。腦膜炎球菌所致流行性腦膜炎之抵抗磺胺者甚少，故不屬青黴素適應範圍之內。但其他球菌（如葡萄狀球菌，鏈球菌及肺炎球菌）所致之腦膜炎，病勢更重，磺胺療效較差，可用小量之青黴素溶液（每西西中含一千單位）作脊管內注射，甚爲有效。常見之肺炎，大半係肺炎球菌所致，磺胺療效之佳，衆所週知；但其中亦有極少數病例，呈抵抗磺胺之現象。用足量之適當磺胺劑，達四十八小時

以上，仍不見效，此種病例當亦可用青黴素。至于淋病之磺胺治療，如用此藥適當，痊愈率可達百分之九十以上，抗藥性病例，約佔百分之十左右，此種抗藥性病例，如用青黴素治之，其痊愈率幾達百分之百。故此素現已公認為淋病之理想劑。

青黴素對於梅毒，迴歸熱及放線狀菌病亦然有效。然梅毒與迴歸熱已有九一四等特效藥，奏效甚為確實，在目前情況下，自不必改用此名貴藥物。至于放線狀菌病，磺胺治療尚不滿意，而死亡率甚高，當有試用此素之價值。細菌性心內膜炎乃死亡率幾達百分之百的危險症，磺胺類屢經試用，屢告失敗；根據最近報告，如用大量青黴素或將青黴素與肝磷脂(Heparin)合用，則其結果甚為滿意。

此素對於腹腔內臟器之混合傳染，並無確實之療效，蓋因其中主要之細菌如大腸菌等，均不受其影響。故于腸穿孔，闌尾潰裂，肝膿腫及其繼發性腹膜炎及泌尿道傳染等，均不宜捨磺胺而應用此素。

至于下列各種疾病，早經盟邦臨床家充分證明其無效，故應絕對禁用：傷寒，菌痢，霍亂，浪形熱，結核，急性風濕熱，天庖瘡，潰瘍性結腸炎，脊髓灰白質炎，種種濾過毒性傳染（如流行性感冒，天花，麻疹，及濾過性毒腦炎等）及白血病，癌病等。



第二章 理論之部

(9) 歷史

青黴素之最初發現，遠在一九二九年，發現者為英國倫敦聖瑪利亞醫院細菌學家 Alexander Fleming 氏。氏為 Sir Almroth Wright 之學生，所以其終身研究事業，為利用白血球抗殺細菌問題。當第一次世界大戰時，氏發現由受傷將士瘡口流出之膿中，含有白血球，其抗殺細菌能力頗強。戰爭雖於 1918 年結束，但氏仍繼續研究此問題。終於 1922 年，發現溶菌酵素。接着於 1942 年，氏確實證明；凡防腐劑損害白血球之能力較大於其抗殺細菌時，則不能用之為醫療膿毒性之創傷。

1928 年秋天，氏研究各種葡萄球菌之變種時，曾留置一部份培養皿於棹上，不時檢查之。因時時打開其蓋，故不免為空氣中微生物所污染。所以某次發現一堆黴菌生長於培養皿之邊沿。本來培養皿被黴菌所污染，固為一平常事，惟引以為奇者，乃在黴菌聚落週圍之葡萄球菌，不能生長；已生長之葡萄球菌，被其溶解，成透明狀。氏因有以往之研究經驗及背影，且無時不在尋找抗菌素，故對此特殊現象，發生很大興趣。乃採取此黴菌而培養之。確實證明，其能產成一種新抗菌素。因此黴菌係青黴屬之一種 *Penicillium notatum*，故即名此素為青黴素 Penicillin。

當時因產量甚少，製造困難，提煉未精，且其性極易變壞，故

能供給臨床界作實地試驗，不久即爲人所遺忘。

在文獻中，埋沒十一年後，青黴素忽於 1940 年，又與世人見面。不久即引起醫界之極大注意。今日已公認爲一優越之特效靈藥。此次世界大戰，此藥對於受傷軍民之貢獻，甚爲偉大。此藥療效之被發現，應歸功於英國牛津大學病理學家 Florey 氏及其同僚。氏於 1929 年，從事於研究 Fleming 氏所發現之溶菌酵素。當其對溶菌酵素結束時，於 1938 年，擬成一有系統之計劃，從微生物中，提取抗生物質，以爲醫學上之應用。是時已有數種抗生物質，聞名於世，如 Emmerick 及 Loew 之 Pyocyanase；與 Dubos 之 Gramicidin。而牛津科學家於文獻中，獨擇青黴素而研究之。彼等自青黴菌之培養液中，提出一種黃色粉末；於試管中，呈奇強之抗菌作用。即於一萬萬六千倍之溶液中，亦能抑制細菌之繁育。嗣即試於小鼠之實驗性傳染，及臨床病例，均證明其顯著之療效，其優點亦迅被發現。但其備製極爲困難，產量極少，如不發明大規模之製備方法，則難望其有實際應用價值，使受傷戰士能得其益，當時即選用最佳之菌種，在最佳生產環境下，每 cc. 培養液中僅含此素二單位左右；而一病人所需之藥量，可達二至三百萬單位，換言之，即需一千公升左右之培養液，其產量之少，由此可見。

Florey 氏鑑於此素需要之殷，但在戰時英國，物資與人力均感不足，難望其大量生產，乃於 1941 年夏親自赴美，建議於科學研究推廣局 (Office of Scientific Research & Development) 之醫學研究委員會，國立研究院 (National Research Council) 及農業部，請求合作研究，當即得其同意，於是美政府即迅速動員有關部門之專家，加入此種研究，以克服各種困難。農業試驗所即担任青黴菌之培養與提煉研究。此外，Merck, Squibb, Pfizer 及 Lederle 等藥廠亦應其請，參加研究其製造方法。並由科學研究推廣局撥巨款收購各廠之出

品，交由國立研究院之化學療劑委員會主席 Keefer 氏，作有組織的臨床研究。Keefer 氏及其同僚於指定之 22 所醫院中，試用青黴素於數種傳染 500 例，充分證實前人所得之結果。

(10) 製造

製造之基本條件 目前青黴素之製造，尚不能用化學合成法，而仍依賴於黴菌之生產。因此產量頗受限制，製造此素之步驟，先為培養青黴素；其次為由培養基中，提取青黴素；並用化學方法，將所提出青黴素純淨之；最後將其乾燥包裝而成藥品。

培養青黴素時，須用大量之培養液，而 pH, 溫度，氣壓，及空氣之流通等，均當適宜，此菌始能產生多量之青黴素。因此素極不穩定，甚易失其殺菌效能，故提煉時，須在低溫度進行，且需有電冰箱，離心器，真空抽氣機及特殊包裝儀器之設備；及大量之有機溶劑 此素甚易被細菌所損毀，在製造過程中，須在無菌技術下進行之

生產現況 起初製造青黴素時，每 cc. 之培養液，產生 5-10 單位。後因亞種之優良，培養液之改進，生產技術之進步，每 cc. 培養液可得 100 單位以上，甚至到 200 單位 世界生產青黴素商品之藥廠，日有增加，1943 年一月至五月，美國共產四萬萬單位，至 1944 年底，其產量突增，每月可產四百億單位。聞美國十萬單位售價，由美金廿元減至七角五分云。市場之商品，其色有黃及淡黃色，或為粉末或成塊狀。包裝時，多以十萬單位之青黴素，盛於一 25 cc. 之小瓶內

吾國青黴素之產量，因戰時設備簡陋，昆明中央防疫處，已有少量之出品。其價五萬單位為國幣二萬元。

培養中青黴菌之性狀 於固體培養基中，一二日內，黴菌之聚

落，生長菌絲，呈白色絨毛樣之小塊。再過數日後，芽胞即可形成；中心作暗綠色後，則成黑色。四五日內產生鮮明之黃色色素滲散至培養基深部，有時呈微紅色。於液體培養基中，此黴菌於表面作白色絨毛樣塊，數日後，變為暗色。其所產成之黃色素，溶於培養基內，培養基反應，先變為酸性，後為鹼性。於攝氏 37°，繁育徐緩，於 20-24° 繁育甚速。

亞種之特性 亞種之特性，與青黴素之產量甚有關係。茲概述之。凡一抗生物質，並非某屬之任何微生物，或該屬中之某種，均可產成。而乃該種之一部份亞種之特性。青黴素之產成，自亦不能例外。青黴菌之亞種甚多，有者能產成多量之青黴素，有者即根本不能產成此素。其亞種之特性，不但在產量多寡上，而有所差異，即在所產成抗生物質之性質上，亦有分別。有數亞種除產成青黴素外，尚產成第二種物質，即 Penatin 或 Notatin 此兩種抗生物質之比例，或因亞種而不同，或因培養基成份而變易。一亞種所產青黴素之量，亦受培養方法之影響。表面培養法所用之亞種，則於下浸培養法者。

亞種甚易變種，能產成多量之青黴素之亞種，過不幾時，其產量忽然減低，或完全不產成此素。惟為欲保持此亞種之產量，則當時常由此亞種中，提出新亞種；或時常接種，使之不在一培養基中，生長太久。最近 Hansen 及 Snyder 發現青黴菌之二元現象。青黴菌中有一正常之頂端芽胞為 C 型；及一反正常之菌絲，為 M 型。C 與 M 型在生理及形態上，均不相同。M 型係 C 型之生理變態而形成者，無生成青黴素之特性。若青黴菌 M 型繁育過多，其青黴素之產量，即行減少。若此說確實，則保持亞種之產量，當極容易。即每次接種時，選用 C 型之頂端胞芽即可。

美國 Stanford 大學曾收集數萬青黴菌亞種。用 X 光或紫外線光

透視數分鐘後，在某種之培養基中，發現有十餘亞種，所產之青黴素，比原有之亞種所產成者，多百份之三十至五十。現該大學之亞種，皆編有號碼，以供其他研究機關之用。

培養基之選擇 青黴素之生產，有賴於亞種之特性，然每一亞種之生理需要，常有不同，而其培養基亦因之而異。甚至有者同一亞種，因其培養基不同，產兩種性質不同之抗生性物質。故欲得多量青黴素，培養基之成份，甚為重要。且在大規模製造時，必當顧到經濟條件，所用之各成份，簡單而價廉，並在提煉時，易於淨純，方切實用。Fleming 氏原法，採用肉湯。惟目前通用者，係 Czapek-Dox 氏合成培養基而畧加改良者。

Clutterbuck 等 (1932) 之改良方，為最先所採用，牛津大學起先用此培養基，故錄於下。

硝酸鈉	30.0克
酸性磷酸鉀	1.0克
氯化鉀	0.5克
硫酸鎂 (含水 7 分子)	0.5克
硫酸亞鐵 (含水 7 分子)	0.01克
葡萄糖	40克
蒸溜水	加足一公升。

Florey 等 (1941) 就上方內，加入 2-10% 之酵母浸膏 (Yeast Extract)，並改用普通「自來水」，以代替蒸溜水。

McKee 及 Rake (1942) 以赤糖代替葡萄糖，Hobby 等 (1942) 亦用赤糖，惟僅為原來之一半 (20 克)，並將成份之分量稍加更改。

其他之改良方，多大同小異。有者於培養基中，加微量之硫酸鋅，或以硫酸錳代替硫酸亞鐵，有者加入大量之緩衝物 (Buffer)，如酸性磷酸鉀及鹼性磷酸鈉，使其 pH 維持於 7。各種改良方，各有

其優點，惟當視其所用之亞種而決定之。

美國農業實驗所 Coghill 與 Moyer 兩氏發現玉蜀黍水浸液(Corn Steep liquor，加入培養液，可增加青黴素之產量。現一切培養基中皆用此液，其量約為 5-10%。最近 Holtman 以 Czapek-Dox 培養液，加赤糖及玉蜀黍油 (Corn oil)，所產之青黴素，濃度甚高。

此外尚有美國科學研究推廣局之合成培養基，其成份如下：

硝酸鈉	0.5%	酸性磷酸鉀	0.3%
硝酸氨	0.5%	硫酸鎂 (含水7分子)	0.025%
乳酸	0.4%	硫酸亞鐵 (含水7分子)	0.02%
葡萄糖	0.5%	硫酸鋅 (含水7分子)	0.004%
乳糖	2.0%	硫酸錳	0.002%
		硫酸銅	0.0005%

pH用氫氧化銨滴定，使之為 5.5。

於此培養液中，亦當加 2.4% 之玉蜀黍水浸液。用此培養基，所得之青黴素，於 96 小時內，每 cc. 最高為 240 單位。以此培養基為主體，可加以改良，以適合某一亞種之生長。故凡欲製造青黴素，當先對亞種之生理需要，有所認識，然後決定採用何種培養基為合適而經濟。

培養法 在實驗室中或工廠中，培養青黴菌之法有二。一為表面培養法 (Surface Culture)，一為下浸培養法 (Submerged Culture)。

(1) 表面培養法 以培養液放於盛器內 (盛器為錐形燒瓶或為長方形扁藥瓶倒置之)，瓶中之培養液層深度，以不超過 1-1.5 Cm. 為度。蓋青黴菌需要氧氣。故培養液之多寡，視盛器之大小而定。如二公升之錐形燒瓶，可盛 400 cc. 之培養液。消毒後，種入芽胞混懸液。於 24-26° C 培養之。培養室宜暗，菌絲初生在培養液上層生長，漸而形成一薄膜。六七日後，此膜即變成皺褶狀，而盡

以帶青綠色之芽胞。7-10日後，培養液中，青黴素達其最高濃度。若培養時日過久，則其產量反降低。每 cc. 中所含之單位，因所用之培養基及一切培養條件而不同，有僅 10 單位者，有比 100 單位多者。

在培養期間，培養液之 pH，逐漸降低。至第三日後，復逐漸上昇，一星期後，可達 pH 8 或以上。於 pH 7 時，青黴素之產量最高。故培養此菌時，當隔日測定培養基中 pH 之變易，而決定何時開始提煉其中之青黴素。

培養基及所用各種器皿，均須嚴格消毒，並於無菌技術下，操作一切，以免雜菌混入培養液中。空氣中有數種細菌，均能破壞青黴素，而減低其產量。

在實驗室中大規模生產，Florey 氏等採用特製之長方形封口磁皿，其外面尺寸為 $27.5 \times 22 \times 6$ cm. 旁備一側管，以備裝入培養液及接種之用。裝入培養液，其液層深度以 1.7 cm 為度。與容器一同消毒後，種入芽胞混懸液數滴，而於 24°C 之溫度中培養之。俟青黴素達最高濃度時，吸出菌被膜下之培養液而加入消毒之新鮮培養液，利用餘剩之菌被膜反復培養之。

此法之產量不多，成本過高，而所佔地方甚大，不甚實際，在大規模製造上，已多不應用。

(2) 下浸培養法 此法所用之培養基，與前大同小異，而亞種則當另選擇。在試驗室中，此法係將含有培養液之 250 cc 之錐形燒瓶，經消毒及接種後，置於搖動機上，不斷震動之。青黴菌所生成之菌絲及芽胞，即成一球團，浮於培養液中。於 $24-26^{\circ}\text{C}$ 2-10 日，青黴素即達其最高濃度。pH 之變易，與前法相同。此法所產之青黴素濃度，比前法高，工廠之大規模製造時，多用此法。其所用之之器皿，為可容數十加侖培養液大鐵桶，如製造酒精時之發酵桶。桶之

裹外，通以鐵管，其消毒法，用水蒸氣，在高氣壓下，經鐵管通到桶內。接種方法，以一加倫之芽胞混懸液，由桶口加入。其震動法，或於桶內通一攪拌機，在培養液中攪動，或將桶旋轉。空氣可由鐵管經消毒棉花，通到桶內。俟青黴素達到最高濃度時，用抽氣機吸出培養液而提煉之。

(3) 流通法 此外尚有美國 Stanford 大學細菌學系 Clifton 氏之流通法。其原則與利用醋酸菌製造醋酸或 Cider(酒名)之『迅速法』或『發生器法』相同。法用直徑二英寸長四英尺半之玻管，底部置小木塊，四英寸深，上加三英尺之木花層。管之上口塞以二孔之橡皮塞：(1) 一孔中插以通氣之玻管，玻管中塞消毒棉花一層供濾過空氣之用；(2) 他孔通以厚壁之毛細玻管，供滴入培養液之用。中盛培養液之大玻瓶，置于高處，與玻管上之滴入管相連，而任新鮮培養液滴于玻管中之木花上。玻管之下口塞以單孔之橡皮塞，通以玻管而連于出液瓶，出液瓶除連接管外，並有出氣管。大玻管與木花等通入蒸氣二小時以消毒之，其他部分則于蒸氣消毒器中消毒之。乃加入少量之培養液而潮潤玻管中之木花，接種以芽胞混懸液，培養24小時後，乃開放培養液瓶而在培養液滴入木花層。滴入速率每日400-1000 cc. 第五日後流出液中之青黴素濃度，與普通淺皿中培養液者相若。此法因有種種實際困難，故未能發展為工廠生產法。

提煉精製 此種含有青黴素之培養液，通過 Seitz 濾器後，可供外用為滴劑，或濕敷劑，充填劑，但用作注射之青黴素，則必須經過繁複之提煉與精製手續。

提煉方法，目前多採取 Florey 氏等起先所用之法而畧加改良者。此法乃取濾過之培養液一公升，加當量硫酸液使 pH 降低至2.5，乃迅即用 250cc. 之有機溶劑（如醚氯仿或醋酸戊酯）于分液漏斗中振搖之，使青黴素入于有機溶劑層中，用等量之有機溶劑提取三次

，乃合併三次之提出液，共得 750cc.，置入分液漏斗中，與 1% 磷酸鹽緩衝物(係酸性與鹼性磷酸鹽之混合物，其 pH 爲 6-7) 100cc.，振搖之，使水溶性之青黴素鈉提回水中，用等量之緩衝物提煉三次合併其提出液，得 300cc.，再加酸使 pH 爲 2.5。再用 25cc. 之有機溶液提煉三次，自其合併液 75cc. 中取出 5cc.，用 N/200 氫氧化鈉滴定之，並算出其餘 70cc. 中需要之氫氧化鈉。乃取此量之氫氧化鈉溶于 10cc 水中，而與有機溶液振搖，提出其中之青黴素鈉，再用 5cc 之水提煉三次，共得 25cc.，其中青黴素含量已濃縮 10-15 倍。此種操作最好于冷室中行之，如于室溫中則須于數小時內做完，否則損失甚大。此水溶液甚不穩定，凍結後于真空中去其水分而成乾粉，即係臨床應用之半精製青黴素鈉。每公絲中約含 50-100 單位。

提煉過程中，青黴素之損失，達三份之二左右。此素於 pH 2.5，始能溶解於有機溶液。但其在酸性溶液中，甚不穩定，所用之有機劑溶與水混合成乳劑後，甚難分離。故此法並非十分完善。其他之改良法，在原理上，亦多相似。所不同者，即所用之有機溶劑。茲有 Berger (1945) 用丁醇爲有機溶液，其法如下：

*Meyer 等於 1942 年已用 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 及 CHCl_3 從培養液提出青黴素，現 Berger 亦用 CHCl_3 以求得較純淨之青黴素。

此法之優點為（一）硫酸銨可將培養液之各種鹽類沉澱，後來精製時，可減少一部份手續。（二）青黴素在丁醇中，甚為穩定。於 pH 6.4，其在丁醇之溶解度甚高，所用之溶液，可以縮少。（三）培養液與丁醇所成之乳劑，於十分鐘內，即可分開。（四）青黴素之損失，僅 5% 到 10%。（五）此法不必在冷室內行之。

Howell 與 Somberg (1945) 用 Butanone (Ethyl-Methyl ketone) 為有機溶劑，其法如下：

培養液 pH 6.6 → 過濾 → 加活性炭（以吸收青黴素）→ 加 Butanone（將青黴素從活性炭中洗出）pH 2.0，溫度 0°C ，加 CHCl_3 或醋酸戊酯（以得精製之青黴素）→ $\text{H}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ 。此法提煉青黴素之損失僅 20%。而 Butanone 不易與培養液成乳劑，且可在室溫中進行。此種提煉手續，甚為簡捷，每公絲有 300-700 單位。

目前由培養液中提青黴素之法甚多，然如以上所述，多大同小異，茲因篇幅有限，不能一一述之。如欲製造青黴素，則必擇一方法，使之適合當地環境及經濟條件為宜。

由以上各法，所得之青黴素皆為粉末，係半精製品。如欲再加精製，則可用 Chromatograph，此係含有 Brockmann Alumina 之長玻璃管，導入青黴素液後，因 Alumina 之吸着作用，青黴素在其中分成五層，因其純度之不同，其色各異。青黴素則在最高之一層，色淺黃。可用適當溶液洗出。用此法反複精製，前後經五次後，所得之青黴素幾完全無色，每公絲之鎂鹽含有 450—500 單位。所得之青黴素，可以之研究其化學及物理性質，及其化學分子之構造。

1943 年 Squibb 廠已製得青黴素之結晶體，惜因事關國防秘密，其提煉一切步驟，不准發表。

(11) 青黴素之種類

最近報告青黴素可再分三種，美國方面稱 R, G 及 X, 而英國方面則稱 I, II 及 III. 其性質相同，但效力有強弱之分。因培養與提煉方法之不同，出品中三種青黴素之含量相異，即用同一之製法，各次出品亦不盡相同。英國方面概用表面培養法製造，其出品係 F 或 I 型，常含 20—25% 之 X 或 III 型青黴素。美國方面下浸培養法製出者主係 G 或 II 型青黴素。X 或 III 型青黴素對於淋病最效，G 或 II 型較差。生物檢定之國際標準係 G 型之結晶品，每公絲相當于 1,666 單位。其他二型亦均已製成結晶品。

(12) 化學與化學性質

不純之青黴素含有種種色素，而作深橙紅色；純度增加則其色變淡；目前最純之品，每公絲中含有一千單位以上，僅微帶黃色，即此微黃色恐亦由於雜質所致。

青黴素係一種含氮及硫之有機酸，能與鋇，鉀，鈉，鉍，鈣，鎂，及銀等金屬成鹽類。游離酸極不穩定，目前臨床應用者係比較穩定之鹽類。鈉鹽極易潮解，其乾燥粉末於低溫(4C)時，能保存一年以上。鋇鹽與鈣鹽不易潮解，亦較穩定，於室溫時亦可保存相當時日。游離酸易溶於氯仿，醚，醋酸戊酯及其他有機溶劑，較難溶於水；反之，其鹽類則較易溶於水；其提煉方法，即利用此種性狀。

游離酸及其鹽類之溶液均迅速喪失其抗菌效力，露置空氣中時尤然。氧化劑如過錳酸鉀及過氧化氫極易破壞之，但對還原劑之抵抗力則較強。此素對於稀酸，鹼類，各種重金屬游子及多種有機性鹽基如 Aniline, Methyl aniline 及 Dimethyl aniline 等，亦極敏感。青黴素並不還原 Fehling 氏溶液，但其色自青變為綠，由於形成複雜體所

致。其銨鹽呈強度之右旋性，但其鈉鹽則呈不活動性。

Holiday 氏 (1942) 根據分光鏡的研究，主張其化學構造上有下列數特點：多價羰代之加氫苯環；酸根數個，恐係炭氧性酸根；恐有三次取代而未飽和之酮基。

Abraham 及 Catch 等將青黴素分子破壞後，得下列數物質：

1. 二氧化碳；
2. 無色之水溶性有機酸，再經加水分解則得簡單之胨 (Peptide)；
3. 不溶性黃色素 ($C_{16}H_{20}O_6$ 或 $C_{16}H_{18}O_5 \cdot H_2O$)：

其分子式推測者甚多，然均不可靠。由純度較高之青黴素（非結晶體）之分析，Abrabam 等所得之結果如下：C=44.3; H = 4.85, N = 4.13, C—me = 11.6, Ba = 22.0; 含有硫素，惟無磷，O—me 或 N—me 之屬。

(13) 生物檢定

生物檢定所用之單位，沿用 Florey 氏所用者，稱為牛津單位或 Florey 氏單位，一牛津單位之青黴素，於 50 cc. 之肉湯培養液中，恰能完全抑制標準接種量之葡萄狀球菌。因葡萄狀球菌之各種亞種中，有能抵抗青黴素之作用者；即能受其作用之亞種中，其敏感度亦大不相同，故若不採用 Florey 氏所用之同一亞種，則此單位即毫無意義。為求結果符合起見，各實驗室均取 Florey 氏實驗室中測定單位之青黴素作標準，鑑定時與未知品互相比照而獲知其單位數。

第二種單位即以其重量表之，Hobby 等 (1942) 所製出純度較高之青黴素鈹鹽，具有 0.03—0.1 γ /c.c. 之效力。0.03 γ /c.c. 相當於 240—250 單位 /mg.

去年十月在倫敦國際會議，定以結晶體之青黴素鈉(Penicillin)G

爲國際標準， 0.6γ 爲一國際單位，與牛津單位大致相等，以上三單位，以牛津單位爲最普通。

生物鑑定方法，可以爲牛津小杯法，稀釋法，及混濁計法等，茲分述之。

(1) 牛津小杯法 將 10c.c. 滋養洋菜基收於培養皿中，待凝固後，以生長十數小時久之葡萄球菌細胞混懸勻液，放於洋菜皿上，成薄層之水膜，於 37°C 一小時後，使此水膜稍爲蒸乾，然後在洋菜面上，排放四個至五個之短玻璃管或鉛製之小管，而成杯形。遂於杯中，加入所需測定之青黴素水溶液。於 28°C 過十八小時後，管之週圍葡萄球菌生長，被青黴素所抑制，呈透明狀。可由其透明週圍之直徑大小，與已知品所成之直徑，互相比照而獲知其單位數。此法最切實用，可用以定血尿等所含之青黴素。Fleming (1942) 提倡之洋菜小杯試法，及 Waksman 氏 (1944) 所用之洋菜試管法，在原理上與此法相同。

(2) 稀釋法 此乃微生物學中所常用之法，惟其結果不甚準確。其法乃以不同濃度之青黴素，測驗其抑制試驗細菌繁育之效能，以其最低有效濃度，和已知品之最低濃度相比較，而求知其單位，Hobby 等所用之試驗細菌，爲溶血鏈球菌，或枯草桿菌。

(3) 混濁計法 原理與稀釋法相同，所異者，此乃測定試驗細菌生育狀況。以肉湯之混濁度爲根據。肉湯中之混濁度與其殺黴效能，成反比例。據 Foster 氏等 (1943) 之研究結果，認爲此法極其準確，但僅於需要高度準確性之研究時應用之。

(14) 衍化物及分解物

除其鹽類外，青黴素亦能與醇類化合成酯類 (Ester)。Meyer 等 (1943) 研究其數種脂肪性酯，試管內之抗菌力約爲 25 gamma/cc 。此

種效力約當青黴素本身五十分之一，但對小鼠傳染之療效則甚顯著。其乙酯之皮下注射，對於溶血鏈球菌傳染之效力甚大，甲酯則需較高之劑量。此酯類對於稀酸較青黴素比較穩定。

Duffin 與 Smith 兩氏(1943) 於 pH 2 之青黴素水溶液中獲得一種強度右旋性有機酸 (+ 600)，其物理與化學性狀，與青黴素大不相同。兩氏名之曰 Penillic acid。此酸易溶於水，但不溶於醚。故易與青黴素分離。其所得之量與青黴素抗菌效能成正比例。約為青黴素銨鹽之百分之廿。此酸能溶於丁醇，能由此溶劑中結晶之。于紫外線中，此酸呈淡綠色螢光。此素呈氨基酸之數種性狀，與氯化鐵作用不作藍色，而 Penicillamine 則作此色。

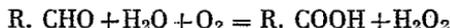
Abraham 等 (1943) 報告青黴素之一種分解產物，稱青黴胺 (Penicillamine)。于 100°C 時用 N/10 硫酸處理青黴素銨一小時，則得一種鹽基，能用氯化高汞沉澱，用 H₂S 除汞，再于真空中蒸發而結晶之。其化學式為 C₆H₁₂N₇O₄HCl。光學上為不旋性，加 Ninhydrin 試藥則現紫藍色。自其性狀觀之，此物之化學構造，與氨基糖及丙種維生素有關。除與氯化鐵相作用呈深藍色外，此物加溫時能還原含氮硝酸銀，並與 Fehling 氏溶液相作用而產生綠色反應。

(15) 名似性異之抗生性物質

Penicillin B, Penatin 及 Notatin P. Notatum 之各種亞種，不僅產生不同量之抗菌物質，且亦可產生性質不同之抗菌物質。倫敦熱帶病學院之 Birkinshaw 與 Raistrick 等氏于 1942 年自 P. notatum 中提出一種新抗菌物質，稱為 Notatin。翌年，美國聖路易大學之 Roberts 等(1943)自青黴菌培養液提出一種新物質稱 Penicillin B；本雪文尼亞大學之 Kocholaty 氏 (1943) 則自青黴菌之另一亞種 (Pen 2) 提出 Penatin。此三種物質，均與青黴素不同。(1) 有機溶劑中不能溶

解，可用醚抽出法以與青黴素分開後，此等物質留于水溶液中。自其水溶液中，Birkinshaw 等用安息香酸吸着法，Kocholaty 氏用白陶土吸着法，而 Roberts 等最近改用醋酸鈣沉澱法，以分離此等物質。但採用最後一法所得之純品，純度亦僅 60%。(2) 60%之純品，于 1:6,000,000,000 之極稀薄溶液中，已能于試管中抑制金黃色葡萄狀球菌之繁育。故其體外之抗菌效力，較青黴菌素結晶，尚高出約五百倍之多。但于體內則失去其抗菌效力，對於實驗性傳染，毫無療效。

據最近之研究，此三種物質，實係一物，乃一種黃色蛋白質性酵素，Birkinshaw 等稱之為 Glucose dehydrogenase。其 Prosthetic Group 係 Flavine Adenine Dinucleotide。媒質中有氧時，此酵素能使葡萄糖變為葡萄糖酸與過氧化氫，其方程式如下：



其試管內之抗菌作用即由于上述反應中產生之過氧化氫 (H_2O_2)。血清內之 Catalase 能分解過氧化氫而使變無效，故一入動物體內即失其抗菌效力。于試管內時，須在含有氧與葡萄糖之媒質中，始能發揮其抗菌作用，其他糖類之效力較遜。對於多種革蘭氏陽性細菌，均有顯著之殺菌作用。

青黴酸 (Penicillic Acid) 另一種青黴菌 (*Penicillium cyclopium* 與 *P. puberulum*) 於 Raulin-Thom 氏培養基中培養多日後，產成一種有機酸，呈顯著之抗菌作用。此酸在化學及生物上與青黴素無關。用 Czapek-Dox 氏培養，則其產量極少。此酸對於多種細菌均有顯著之作用，對於革蘭氏陰性之大腸菌，傷寒菌及沙門氏菌等，其作用更為顯著，惜其毒性甚大。

Penicidin. 澳國 Atkinson (1942) 於 *Penicillium sp.* 培養液中曾得一結晶體名為 Penicidin。抑制革蘭氏陰陽性細菌，於 1:100,000

低濃度，即能抑制傷寒菌之發育

(16) 其他菌屬生產與青黴素相似之物質

P. notatum 之各種亞種，不但能產成性質不同之抗生性物質。反之，青黴素除由 *P. notatum* 一種所產成外，*P. Chrysogenum* *P. fluorescens*, *P. rubens*, *P. avellanium*, *P. bululatum*, *A. flavus*, *A. giganteus* 各種均能產成此素。可見青黴素之產成，並不限於青黴素一種或青黴素之一屬。各種所產成之量因培養基之成份及培養時之情形而不同。

最近 Waksman 等所發現之 *Chaetomin*，其抗菌性質頗與青黴素相似，惟其化學性質則不同。

(17) 抗菌作用

敏感與不敏感之微生物 青黴素對於細菌作用，呈現高度之特性。對於革蘭氏陰性細菌，其特性更為顯著。于試管中，青黴素對於多數革蘭陽性細菌，如多種化膿性球菌白喉桿菌炭疽桿菌等，均有顯著之抗菌作用。對於數種 Gram 氏染色陰性之化膿性球菌，如淋球菌及腦膜炎球菌，其作用亦極強大，但對於陰性之桿菌則完全無作用。據英之 Abraham 與 Chain, 美之 Herrell 及 Robinson 等報告，青黴素對於結核桿菌亦完全無作用。放線狀菌中有數亞種對於此素呈敏感性。對於流產桿菌 (*B. abortus*) 之作用甚為微弱。茲將敏感與不敏感之微生物，列表如下：

敏感之微生物

淋球菌

腦膜炎球菌

不敏感之微生物

流行性感冒桿菌

百日咳桿菌

加答兒球菌	大腸桿菌
肺炎球菌	傷寒桿菌
溶血鏈球菌	痢疾桿菌
葡萄狀球菌	變形菌 (B. Proteus)
草綠色鏈球菌 (大多數)	甲種副傷寒桿菌
非溶血性鏈球菌 (大多數)	腸炎桿菌 (B. enteritidis)
白喉桿菌	霍亂弧菌
類白喉桿菌 (大多數)	綠膿桿菌 (B. pyocyanus)
炭疽桿菌	螢光桿菌 (B. fluorescens)
枯草桿菌 (B. Subtilis)	蠱桿菌 (B. prodigius)
放線狀菌 (Actinomyces Bovis)	Friedlaender 氏桿菌
Welch 氏梭菌 (Clostridium Welchii)	鼠疫桿菌
腐敗梭菌	布氏桿菌 (Brucella)
溶組纖梭菌	結核桿菌
惡性水腫梭菌	腸鏈球菌 (Enterococcus)
產芽胞性桿菌 (B. sporogenes)	呼吸道之非致病性及 Gram 氏染色陰性球菌
Sordell 桿菌	白色念珠菌 (Monilia albicans)
乳桿菌 (Lactobacillus)	Krus 氏念珠菌
人類囊狀球菌 (Cryptococcus ooccus hominis)	鵝口瘡菌 (M. candida)
梅毒螺旋體	酵母與黴菌
迴歸熱螺旋體	各種椎蟲 (Trypanosoma)
黃疸螺旋體	瘧原虫

對於各種細菌之抗菌力比較 青黴素之抗菌效力，不僅對於各種

細菌間，大有不同，即對於同一種細菌之各種亞種 (Strain) 間，有時亦有顯著之差異。大體言之，淋球菌與腦膜炎球菌對於此素最爲敏感。肺炎球菌與溶血鏈球菌之敏感度亦佳，據 Hobby 等之報告，其敏感度較葡萄狀球菌高出 2—4 倍，較數亞種不溶血性鏈球菌高出 10—20 倍。據牛津方面之報告，每公絲 1000 單位以上之純品青黴素，在 1:50,000,000 之低濃度中，已能完全抑制淋球菌，誠目前所知抗菌力最強之品也。

據 Rammelkamp 與 Keefer 兩氏 (1943) 之實驗，用各種方法將青黴素給予正常人後，其血液與血清即對金黃色葡萄狀球菌與溶血鏈球菌，呈顯著之殺菌與抑制作用，對於溶血鏈球菌之作用尤爲強大。血清每 cc. 中含有 0.019—0.156 牛津單位時，對於溶血鏈球菌呈最高之殺菌作用。但欲對金黃色葡萄狀球菌發生最高抑制作用，則至少需要每 cc. 0.156 單位之濃度。

細菌之酵素 Abraham 與 Chain (1940) 之報告，大腸菌體內含有一種酵素，能抑制青黴素之抗菌作用，氏等稱此酵素爲 *Pencillirase*。i 在培養中，此素並不出現于培養液中；將菌體磨碎後，始出現于浸液中。一種空氣中之細菌亦含此酵素，且其培養液中亦有之。

細菌之抗藥性 磺胺類之能產生細菌抗藥性，于臨床治療上，可引起嚴重問題。此種抗藥性細菌對於青黴素仍屬敏感。McKee 與 Rake 兩氏 (1942) 報告四亞種之肺炎球菌，抵抗磺胺類之作用，但對青黴素之作用甚爲敏感。Herrell 等 (1943) 觀察抵抗磺胺類之淋病三例，其細菌在試管內對於青黴素甚爲敏感，1:100,000 至 1:200,000 之濃度能于四小時內完全抑制其繁育。用青黴素治之，三例均得痊愈。

雖然，青黴素本身，無論在試管內或在動物體內，亦能使細菌產生抗藥性。文獻中已有報告數起，Rammelkamp 與 Maxon 兩氏

(1942) 用實驗方法，使數亞種金黃色葡萄球菌產生抗青黴素性。氏等取新分離之數亞種金黃色葡萄球菌，試以青黴素，均甚敏感；但培養于逐漸增加濃度之青黴素中後，可對該素產生抵抗力。于人類之金黃色葡萄球菌局部傳染，採用青黴素治療時，亦能增加其對于青黴素之抵抗力。Schmidt 與 Sesler 兩氏 (1943) 發現肺炎球菌亦能產生抗青黴素性。氏等將二亞種依次通過許多青黴素治療之小鼠以產生之，其抗藥性之程度及生產之速度，各亞種間頗為相異。此種抗藥性細菌雖連續通過正常小鼠 30 頭，仍不減少其抗藥性。但抵抗青黴素之細菌，對於磺胺之反應並無改變。最近 McKee 與 Houck 兩氏 (1943) 比較三亞種肺炎球菌，三亞種葡萄球菌及一亞種化膿性鏈球菌之抗青黴素性。一亞種之葡萄狀球菌通過逐漸增加青黴素濃度之肉湯六十次後，對于青黴素之抵抗力，增加六千倍之多。3 型肺炎球菌與鏈球菌之抵抗力，則增加三十倍。而 1 型與 2 型肺炎球菌之抵抗力，則僅增加六倍。產生顯著抗藥性之細菌，其毒性大為減少；此與磺胺類所產生之抗藥性大為不同，抗磺胺之細菌仍保留其毒性。兩氏將產生抗青黴素之 3 型肺炎球菌，連續通過正常小鼠許多次，既不能減少其抗藥性，亦不能恢復其毒性。

由上所述，青黴素之能產生抗藥性細菌，甚為顯然。其產生方法及其永久性與特異性，與磺胺類藥物所產生者亦無不同。但二者有一顯著而重要之不同，即抗磺胺之細菌仍保有其毒性，故于治療上係一嚴重之問題；反之，抗青黴素之細菌則喪失其毒性，故臨床上為害或甚少。據目前所知，抗磺胺性細菌，對于青黴素之作用則仍敏感；而抗青黴素之細菌，對磺胺類及其他抗生性物質 (Antibiotic Substances) 如 Gramicidin, Gliotoxin 及 Aspergillie acid 等，仍保留敏感性。

抗菌作用機溝 目前權威方面意見，一致認為青黴素之作用乃在抑制細菌之繁育，在特種情形下，或能直接殺死細菌。細菌之氧需要量，並不受青黴素之影響；葡萄狀球菌之受青黴素之抑制者，洗去此素後，于不含藥之培養基中仍能繼續繁育。此種觀察均證明其抗菌作用係抑制而非殺滅。青黴素之抗菌作用，與其他抗菌性藥物不同之點，有(1)無清潔作用，(2)無溶血作用，(3)不受膿液，組織破壞產物，大量之細菌及對氨基安息香酸(PAB)之不良影響。事實上，PAB不僅不妨礙其抗菌作用，且能增加之。

據 Pulvertaft 氏(1943)之意見，青黴素之作用，在抑制細菌之分裂，對於細菌本身之新陳代謝及發育則無作用。此說可與 Gardner 氏(1940)之觀察互相參證。氏于試管中觀察，發現青黴素在不能抑制細菌繁育之低濃度中，能改變細菌之形狀 菌體變大，分裂不完全；桿菌與弧菌變為長絲狀；鏈球菌之鏈增長。此種變化顯因分裂不完全之結果。

最近 Lee 與 Epstein (1944) 及 Garrod 之試驗結果，均與此說相近。Lee 等認為青黴素對於繁育最盛之細菌細胞，始有抗菌作用。

Garrod 以青黴素僅能抗殺正在分裂之細胞，故其主張，在臨床上，青黴素之應用，當為間斷醫療法(Intermittent treatment.)

Stanford 大學曾報告葡萄球菌在青黴素溶液中，呈顯溶解現象。惟此素對鏈球菌之作用則不同。青黴素顯係抑制作用，抑制葡萄球菌之繁殖，使其死亡後，分泌一溶解素，溶解其本身細胞。

Ungar 氏(1943)于試管中實驗，發現小劑量之對氨基安息香酸或磺胺嘧啶，均能增加青黴素對於金黃色葡萄狀球菌及枯草桿菌之抗菌作用。但用溶血鏈球菌實驗時，則無此種協同作用(Synergism)。於小鼠作實驗，磺胺嘧啶與青黴素合用時，對於葡萄狀球菌與鏈球菌傳染作有協同作用。

Turner 氏等 (1943) 則報告此素能抑制 Urease 之作用。

最近有報告 Cystein 抑制青黴素抗菌作用者。按此氨基酸含硫素，而青黴素亦係含有硫素之物質，其抑制作用或與此有關。

與磺胺類之比較 青黴素與磺胺類均係抑菌性物質，在普通情形下，並無殺菌作用。二者對於組織細胞之毒性，均遠較普通之殺菌劑及防腐劑為弱，青黴素尤然。但青黴素之抗菌作用遠較磺胺類為強大。每公絲一千單位之純淨青黴素，在 $1:50,000,000$ 之低濃度，已能完全抑制淋球菌之繁育；在 $1:25,000,000$ 時已能完全抑制金黃色葡萄狀球菌之繁育。但磺胺噻唑與磺胺嘧啶對於金黃色葡萄狀球菌之最低有效濃度則為 $1:80,000$ 與 $1:10,000$ 。換言之，即青黴素對於金黃色葡萄狀球菌之效力，較磺胺噻唑高出三百倍，較諸磺胺嘧啶，則高出二千五百倍之多。Florey 等比較二者之抗菌作用後，指出青黴素之優點如下：

1. 青黴素之作用較強；
2. 其抗菌作用，不大受細菌數之影響；
3. 其抗菌作用不受對氨基安息香酸及其他磺胺抑制體（膿汁，膿及組織分解產物）之影響；
4. 對於組織細胞之毒性較低。

對於其他微生物之作用，青黴素不僅對於數種細菌具有顯著作用，對於原虫亦有作用。Mahoney 等 (1944) 報告，此素對於梅毒螺旋體亦有作用，臨床上已試用于早期梅毒，獲得良好之成績。Lourie 與 Collier (1943) 及 Heilman 與 Herrell (1944) 報告此素對於小鼠之迴歸熱螺旋體傳染亦有療效。最近 Heliman 與 Herrell (1944) 又報告此素亦能治愈黃疸螺旋體之傳染。此種螺旋體能致一種傳染性黃疸，其死亡率自 5% 至 55%。氏等用大劑量之螺旋體接種豚鼠 64 頭：其中用青黴素治療之 32 頭，無一死亡；但對照組

之 32 頭中，29 頭死亡，即 91% 之死亡率。其他原虫之已試者有數種椎虫 (Trypanosome) 及瘧原虫，均無作用。

磺胺類藥物對於少數濾過性毒 (Virus)，特別是花柳性淋巴肉芽腫之濾過性毒，有相當作用。但據 Andrewes 等 (1943) 之報告，青黴素對於感染流行性感冒濾過性毒，花柳性淋巴肉芽腫濾過性毒及牛痘濾過性毒之小鼠，完全缺乏任何療效。然于組織培養中，此素能抑制花柳性淋巴肉芽腫濾過性毒之繁育。最近 Greiff 與 Pinkerton (1944) 之報告，此素對於鵝蛋卵黃囊中培養之鼠斑疹傷寒之立克次小體，有顯制之抑制作用。

Corman 氏 (1944) 之實驗，或開闢癌腫化學治療之途徑。于組織培養中，青黴素能殺滅大鼠及小鼠之骨癌細胞，在其有效濃度時，對於正常組織細胞毫無不良作用。經青黴素作用後，將癌細胞接種于大鼠體內，不再產生癌腫；但于對照動物，接種後產生癌腫者佔 100%。

(18) 細菌學上之用途

Fleming 氏于 1929 年報告青黴素之發現時，即已敘述此素于分離流行性感冒桿菌時之特殊用途。嗣于 1932 年舉出下列各種細菌學上用途：

1. 自混合培養中分離多種嗜血性細菌，如流行性感冒桿菌及百日咳桿菌，此等細菌不受青黴素之作用，故得以自敏感之普通呼吸道細菌（如肺炎球菌卡他球菌及腦膜炎球菌等）分離而出。

2. 自混有十分敏感之葡萄狀球菌之膿液中，分出較不敏感之癩瘡桿菌 (Acne bacillus)。

3. 用以鑑別非病原性與病原性之革蘭氏陰性球菌，前者對於此素毫不敏感，而後者則甚為敏感。

4. 用以表演一種細菌抑制他種細菌之現象。例如于接種鏈球菌與霍亂弧菌之混合培養，一半塗以青黴素：則於塗青黴素之一半，鏈球菌停止發育，純粹為霍亂弧菌之繁殖；反之，于未塗此素之一半，鏈球菌抑制霍亂弧菌之繁育而變為純粹鏈球菌培養

應用之方法有二

1. 將傳染性材料塗布於適當培養基上後，用青黴素培養液（每 cc. 中約含 5 單位）五六滴塗布於其表面之一半。未塗之一半產生平常之混合培養，而塗藥之一半只有不敏感之細菌繁育。

2. 將青黴素和入培養基，每 cc. 約含 0.5—1 單位，于此種培養基中，敏感之細菌不能生長，但不敏感之細菌則繁育如常。

Curran 與 Evans (1945) 曾證明以粗製之青黴素 5.0u./c.c. 為食物防腐劑之用，效果甚佳且甚經濟。

(19) 藥理性狀

毒性 青黴素毒性之低，乃其主要特點之一。Chain 與 Florey 等 (1940) 用粗製品於小鼠及貓作藥理實驗，證明此藥對於循環與呼吸並無有害之影響；即其高濃度，亦不減少白血球之活動力。最近 Robinson 氏 (1943) 於小鼠研究其毒性。用體重每公斤 0.5—2 gm 之粗製品作靜脈注射時，最初之中毒症狀為中樞抑制，次為興奮，並伴以輕度呼吸困難 眼作水樣，耳壳與角膜之靜脈擴張。組織呈黃色，當因青黴素滲入所致。較高之劑量使體溫下降甚著。較為精製之青黴素，呈更輕之毒性。小鼠能忍受每日皮下注射 1.6 gm./Kg. 之青黴素，至五日之久。於一部份小鼠，3.2 gm./kg. 之劑量能殺死之。如由皮下給藥，粗製青黴素之中毒劑量，約為其治療有效量之 64 倍，故其臨床安全性遠較磺胺類藥物及其他化療藥物為大。Mayo Clinic 之 Herrell 等 (1943) 於試管內實驗，亦證明青黴菌素對

於淋巴細胞之毒性甚低，其毒性濃度，相當於試驗管內抗菌濃度之一百倍以上。

吸收，排泄與分配 青黴素口服後，大部為胃酸所破壞，故吸收甚少；吸收後迅速由腎排泄，較磺胺類之排泄更速，故用普通給藥法，極難保持其血中有效濃度水準。靜脈注射後，一小時內之尿中排泄量，在注射量之40%以上；經二小時後，血中已不能查得之。青黴素在體內之變化情形，目前尚不甚明瞭。吾人所確知者，注射之青黴素，僅約60%可以收回。一部份之青黴素在體內或變無效，或被破壞。

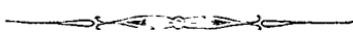
最近 Rammelkamp 與 Keefer 兩氏 (1943) 就臨床病例，研究青黴素之吸收，排泄，及分佈情形。對於有關之過去文獻，亦加以檢討。血液，尿及其他體液內之青黴素定量測定，採用 Rammelkamp 氏法 (1942)。將所試之體液於肉湯培養基中配成各種濃度，復加入紅血球混懸液，乃種入一敏感亞種之溶血鏈球菌。同時用標準青黴素配成各種濃度，同樣處理，以作對照。血球溶解為鏈球菌繁育之指標，據此以測算試驗中青黴菌素之濃度。

將青黴素之鈉鹽，溶於蒸餾水或0.85%食鹽水內，通過 Seitz 式濾器以消毒之。用於皮下注射之溶液，每 cc. 中，含有200 牛津單位；其他用途之溶液則含1000 單位。全劑量在5,000 至40,000 單位之間。靜脈注射後，血清中青黴素濃度迅速升高，嗣即急速降低。此種急降由於尿內此藥之迅速排泄。肌內注射後吸收迅速；皮下注射後則吸收徐緩。體腔內吸收亦甚徐緩。由此種種用法，尿排泄之全量較靜脈之注射者略低。注射後24—36 小時，胸腔及關節腔之吸出液中仍含相當量之青黴素。十二指腸內給藥，其吸收甚為迅速，但口服與灌腸者其吸收甚少。此當因胃酸與大腸菌對於青黴素之猛烈破壞所致。此藥不易透入赤血球，赤血球內之平均濃度，不足血

漿內濃度之 10%。靜脈注射後，此素並不出現於脊髓液，唾液及淚液內。腎機能不良之病人，排泄此素甚緩，故靜脈注射後，血中青黴素之濃度甚高，且可長期維持。

二氏亦研究青黴素脊管內注射後之吸收，排泄與毒性。於常人，脊管內注射五千至一萬牛津單位後，徐徐吸收而徐徐排泄於尿中。注射一萬單位後，31.5 小時後，脊髓液中尚能查出之。於腦膜炎病人，注射後吸收較速，尿中之排泄量亦較大；注射後 24 小時，脊髓液中仍能查得之。於二例死亡病例，第三腦室及小腦延髓池中之腦液中亦有之。于一常人，注射一萬單位後，發生頭痛，嘔吐，脊內壓增高及脊髓液中噬菌現象增加等。注射五千單位後，除輕微頭痛及脊髓液中白血球略增外，並無其他病症，于腦膜炎病例，注射三千至一萬單位後，並無任何不良反應。

Rammelkamp 與 Helm 二氏(1943)指出：人之唾液，胆汁及腸液並不影響青黴素之效力，但胃液則于體溫中迅速破壞之。此種破壞作用，似與胃液素(Pepsin)無關，完全由于鹽酸。于胃液缺乏之惡性貧血二例，口服此素後，其吸收量遠較常人為多。二氏又發現胆汁中青黴素之濃度，較血中濃度為高，足見肝臟亦能排泄此素。



第三章 臨床之部

(19) 實驗室與臨床

青黴素之應用于臨床，完全基於實驗室中積極研究之結果。于病人身上作任何臨床試驗之前，其治療適應之範圍，業已全部于實驗室中加以確定。並知即用最高之治療劑量，亦不致發現任何中毒現象，其他臨床上必要之實驗知識，亦已一一于實驗室中預加確定，例如此藥口服時為胃酸所破壞，故無效；此藥吸收後迅速為腎臟所排泄，故必須頻頻給藥，以維持其體內之有效濃度；局部應用前，不應採用普通消毒藥液處理創部，蓋重金屬類及氧化劑均能破壞此素之作用；因此素對於白血球並無抑制作用，故創部膿液之停止，可視為傳染受控制之示標。蓋此素之產量少而療效宏，固不容在臨床上作盲目之嘗試也。然其適當之劑量，給藥之途徑與次數，及局部應用之最適當方法，則均賴臨床實驗加以解決者也。

青黴素之臨床應用，在英美兩國，均加以合理之管理。青黴素出工廠門後，其分配即受政府之統制，由醫界權威組織專門委員會主持其臨床實驗事宜，一切按照計劃，一切按照學理，毫不為商業廣告所影響。此種合理之方法、公正之態度、及準確之精神，實係醫界破天荒之創舉，殊堪吾人注目而效法者也。過去新藥之出，臨床家每受商家廣告之包圍，文獻中不免摻雜商業性質之誇大報

道，須經相當之年月，始有公平而冷靜的科學報告。此種情形在青黴素的發展過程中絕無發現，乃其特點。蓋此藥乃實驗室之產兒，徹頭徹尾，係純粹學者所撫育出來，與商業機關無關。除軍事上必要者外，一切公開，無所謂商業秘密。

青黴素自實驗室而應用於臨床，却仍不能完全離開實驗室，其合理之臨床應用，必須輔以實驗室的檢查。適應症之選擇，必須根據細菌學檢查的結果。一旦開始應用後，仍須繼續作細菌學的觀察，時時檢查其血液及尿液中之青黴素濃度，以決定劑量之大小及治療之時間。

Bloomfield 等 (1944) 建議于應用青黴素之醫院中，應指定專任醫師數人，組織 Penicillin team 以主其事。其職務如下：

1. 應答一切關於青黴素之詢問，並應其他醫師擬送病人接受青黴素治療之諮詢。
2. 作初步之體格檢查及細菌學的檢查，以確立其傳染性質，並保證病歷之完全。
3. 計劃青黴素之劑量及用法，必要時與外科，骨科或其他專科醫師商定輔助治療方法。
4. 按每一病人一日所需之青黴素劑量，用適當溶劑，配製成溶液，俾供當天之用。記錄並保管每一病人所用該素之商品。決定停止治療之時間。
5. 裝置輸液設備，並插入注射針以作皮下或靜脈內輸液之用，並日夜管理之。
6. 繼續觀察臨床的經過，及細菌學的變化，並計劃每日之治療。
7. 保管並編記適當之病歷，並于治療完畢後，於必要之時間內繼續觀察之。

(20) 臨床實驗之經過

Fleming 氏于 1929 年最初發表青黴素時，即已指出此素可應用於傳染創，作局部敷料。但當時產量過少，且易變壞，故未作嘗試而中輟。至 1941 年 Florey 等始用較純之品，全身應用於少數沉重之病例，獲得驚人療效。治溶血鏈球菌或金黃色葡萄狀球菌之全身傳染共六例，大多曾試磺胺類藥物無效而病勢險惡者。應用此素後，除一例因他故死亡外，均得痊愈。此外，氏等亦局部應用於角膜潰瘍若干例，亦得迅速止痛消炎之效。最近 Florey 氏夫婦 (1943) 又報告其治療 15 例之成績。其中 10 例係葡萄狀球菌傳染，1 例係抗磺胺之溶血鏈球菌性腦脊髓膜炎，3 例係放線狀菌病，1 例係草綠色鏈球菌所致之亞急性心內膜炎。葡萄狀球菌傳染之病例中，眼窩傳染 1 例，急性或亞急性骨髓炎 3 例，膿血症 3 例，高急性海綿竇血栓症 (Cavernous sinus thrombosis) 1 例及慢性骨髓炎 1 例，全部均得痊愈。溶血鏈球菌性腦脊髓膜炎亦得恢復。放線狀菌病病例之結果，則不顯著，恐因劑量太低。亞急性心內膜炎病例于治療中病情頗有進步，但停藥則又復發。作者另於 172 例局部試用之，以研究其治療價值。所試之病例中有眼部傳染，乳突炎，瘻管及雜類化膿性病狀。經過足量之治療後，病部之病菌多迅速消失，而得痊愈。綜計牛津方面早期臨床實驗之結果如下：

完全恢復者	143 例
減輕者	43 例
奏效甚少或無效者	14 例
總計	200 例

嗣後英國醫界於戰地外科病例中廣為試用此素。Pulvertaft (1943) 於中東戰場之戰創傳染 15 例，Colebrook 等 (1943) 及 Boden-

ham (1943) 於火傷 150 例，Florey 與 Cairns (1943) 于地中海戰區之戰創傳染二百餘例，最近 Florey 與 Williams (1944) 于手部傳染 100 例，均獲得良好之結果。

美國方面，最初應用青黴素於臨床者，係哥倫比亞大學之 Dawson (1941)。1943 年春 Mayo Clinic 之 Herrell 氏報告試用青黴素于重症傳染 10 例之結果，充分證實此素對於葡萄狀球菌性敗血症之卓效。

自 1942 年起，美國 National Research Council 之 Committee on Chemotherapeutic Agents 開始作 Penicillin 之有組織的臨床實驗。並由該會主席 Keefer 氏及其他主治醫師 (1943) 報告其試用于 500 例之結果 (見下表)。

500 例臨床實驗結果摘要

診 斷	病例數	痊愈或減輕	死亡	無效
金色葡萄狀球菌傳染	228	163	45	20
有菌血症者	91	54	34	3
無菌血症者	137	109	11	17
鏈球菌傳染	33	17	12	4
溶血性	23	13	7	3
不溶血性	4	0	3	1
嫌氣性	6	4	2	0
肺炎球菌傳染	76	45	29	2
亞急性細菌性心內膜炎	17	3	4	10
淋球菌性傳染	129	129	0	0
腦膜炎球菌性傳染	5	4	1	0
其他	12	5	3	4
總 計	500	206	94	40

因青黴素之產量尙少，對於試用此藥之病例，均按下列原則加以嚴格選擇。(1) 金色葡萄狀球菌性菌血症，(2) 局部金色葡萄狀球菌傳染之曾試磺胺類無效者，(3) 鏈球菌傳染之曾試磺胺無效者，(4) 肺炎球菌性，鏈球菌性及葡萄狀球菌性腦脊髓膜炎或膜腦，(5) 肺炎球菌性肺炎之曾試磺胺類無效者，(6) 抗磺胺性淋菌傳染，(7) 亞急性細菌性心內膜炎

金色葡萄狀球菌性菌血症 金色葡萄狀球菌性傳染之合併菌血症者91例中，死亡者34例(37%)，完全無效者3例(3%)，其餘54例(60%)完全恢復或大見減輕。按此種病例恆甚沉重，而死亡率甚高。不用磺胺類或青黴素之病例死亡率恆在85%左右。故本組死亡率之降低已極顯著。細加分析，則其死亡病例中，心內膜炎有9例，用藥不足七日者15例，若將此種病例除去，則其死亡率當更低。多數病例均治療甚晚，或所用劑量甚小，按目前標準觀之，實難冀其奏效。此種失敗正可強調早期診斷，迅速與足量治療之重要。所謂足量治療者，即應用充足之青黴素使血液培養變為陰性，而使傳染限局化，並繼續用至活性傳染之徵象完全消失為止。其全部劑量常在五十萬至一百萬單位左右，治療期間7—10日或更久。

金色葡萄狀球菌性傳染之無菌血症者 此種傳染137例中，痊愈或顯著減輕者109例(80%)，死者11例(8%)，而完全無效者17例(12%)。茲將其病例性質分別討論之。

骨髓炎—55例中，痊愈或減輕者48例(87%)，無效者7例(13%)。於有效之病例，治療開始後三數日內，膿液分泌大見減少而膿內細菌數亦迅速降低。於少數病例，數日乃至一星期內創液完全變為無效，而創部迅速癒合。曾有流膿數月乃至數年之瘻孔，於二三星期內完全癒合，洵為快事。

對於此症，除靜脈內滴入，多次靜脈注射或肌肉注射外，亦曾

局部用藥。

膿胸—9 例中治愈或減輕者 7 例，死者及無效者各 1 例。但死者係一 3 星期之幼嬰，且僅僅用青黴素二次，注射於胸腔內，全部劑量僅二萬八千單位，故難歸罪于此藥之無效。于痊愈及減輕之病例，注射此藥 4—5 萬單位于胸腔內後，數日內即可使胸腔滲液變為無菌。應特別指出者，此藥不能作灌洗用，蓋欲得最高之療效，此藥必須與細菌有長時間之接觸。即于滲液已變無菌後，亦常因其稠厚而不可不施胸廓造孔術以使排液通暢。對於排液之胸腔，須每日注射青黴素溶液，以保持其無菌。據臨床經驗所示，肌內或靜脈注射此藥，不能肅清胸腔內之細菌。

皮膚及皮下組織之傳染—23 例中痊愈或減輕者 19 例。少數病例僅用青黴素之局部治療，係用每 cc 含青黴素 200—250 單位之溶液作濕敷，全部劑量甚小，自 2,000 至 25,000 單位。對於多數病例，全身與局部，同時並進，其療效似更佳。

火傷—9 例中，死者 4 例。死亡例之火傷面積均甚廣大，故其死因顯非傳染。

鏈球菌傳染 抵抗磺胺性鏈球菌傳染 33 例，受青黴素之治療。

溶血性鏈球菌傳染—試管內實驗所示，此素對於溶血鏈球菌之作用，較對葡萄狀球菌為顯著。治療之 23 例中，痊愈或減輕者 13，死者 7 例，無效者 3 例。

嫌氣性鏈球菌傳染—共計 6 例。1 例係顛骨折合併腦膜炎，結果良好。其餘 5 例，均係子宮傳染，死者 2 例，一死於肺栓塞，一死於多發性肺膿腫，其餘 3 例均愈。

非溶血性鏈球菌傳染—共計 4 例，結果均不良好。

肺炎球菌傳染 肺炎球菌對於青黴素之作用，極為敏感。共

計 76 例。此藥對於肺炎球菌性肺炎，頗為有效。42 例中，愈者 35 例，死者 6 例，無效者 1 例。按此種病例均係試用磺胺無效而十分沉重者，故此種結果，實屬十分良好。但於肺炎球菌性腦脊髓膜炎 23 例中，痊愈者僅 7 例。然死亡之 16 例中，有 2 例合併心內膜炎，其他各例亦各僅用小量，且有未用脊管內注射者。吾人現知血中青黴素不能穿透蜘蛛膜下隙而入於脊髓液中，故欲得最大之療效，應同時作脊管內與靜脈內注射。對於膿胸，亦應用其溶液直接注射胸腔內。

淋球菌傳染 淋球菌傳染之青黴素治療，結果極為良好，129 例中，125 例 (97.8%) 均有良好結果。用 10—16 萬單位治療後，在 4-48 小時內可使淋菌消失而完全治愈。高劑量為每次 1 萬單位，每 3 小時一次，共計 16 劑；較低之劑量為每次 2 萬單位，每 3 小時一次，共計 5 劑，或每 3 小時 2.5 萬單位，共計 3 次。最低之有效劑量與最短之時間尚在研究中。於此吾人應提出者，所治病例，均係曾用磺胺無效者，故此藥顯為淋菌傳染之最佳療劑。

腦膜炎球菌性傳染 於試管中，腦膜炎球菌亦如淋球菌，極易受青黴素之作用。然因磺胺類對於此種傳染之療效極為顯著，故需用青黴素之病例甚少，僅得 5 例。其中死者 1 例。此死亡例未用脊管內注射法，然恢復例中亦有一例未用此法給藥。

亞急性細菌性心內膜炎 所試病例共計 17 例，其中死者 4 例，無效者 10 例。對於其餘 3 例，於治療中，病狀減輕，但停藥後 2 例不久即復發。此種結果，與前人所報告者，大致相同，雖覺令人失望，然將來仍有改用較大劑量一試之價值。

最近 Dawson 與 Hobby (1944), Herrell (1944) 及 Bloomfield 等 (1944) 又報告應用 Penicillin 之經驗，於病例之選擇，劑量之大小及應用之方法等，詳加檢討。其所得結果，與前人所得者大同小異，

毋須贅述。

(21) 適應病例之選擇

青黴素適應症之選擇，不僅要考慮其療效如何，亦須顧及其供應量如何，而有緩急先後之分。此種條件已于第一章第八節中詳加討論。本節所列，大體根據1944年四月十一日 C. S. Keefer 氏（美國民用青黴素療效研究會主任）所發表者，並參照 1945 年之文獻，加以增補；其決定完全基于此素之臨床療效，不甚涉及其他實際問題如供應量及有無較廉之特效藥等，幸讀者注意。

適應症

甲， 對於下列各症，青黴素係目前所知之最佳或良好療劑。

1. 全部葡萄狀球菌傳染（不問其有無菌血症）：急性骨髓炎，癰，膿腫，腦脊髓膜炎，海綿竇或側竇血栓形成，肺炎，膿胸，腎癰，創傷傳染。
2. 全部梭菌傳染（Clostridial Infection）：氣性壞疽，惡性水腫。
3. 鏈球菌傳染之伴有菌血症者及重症之局部傳染：蜂窩織炎，合併腦膜炎或靜脈竇血栓形成或其他顱內合併症之乳突炎，肺炎與膿胸，產褥性膿毒症，腹膜炎。
4. 全部嫌氣性鏈球菌傳染：產褥性膿毒症。
5. 下列數種肺炎球菌傳染：腦膜炎，膿胸，心內膜炎，及磺胺類不能奏效之抗藥性肺炎球菌所致之肺炎。
6. 淋球菌傳染之合併關節炎，眼炎，心內膜炎，腹膜炎或副睪丸炎者，及抗磺胺性尿道炎。
7. 磺胺類難于奏效之各種腦膜炎球菌傳染。

3. 早期梅毒
9. 迴歸熱
10. 放線狀菌病
11. 細菌性心內膜炎
12. Vincent 氏傳染

乙 青黴素之療效尙屬可疑者。

1. 腹膜及肝臟之混合傳染，其主要病菌爲 Gram 氏染色陰性之細菌者：如闌尾破裂，肝膿腫，泌尿道感染。
2. 念珠狀鏈桿菌 (Streptobacillus Moniliformis) 所致之鼠咬熱。
3. 斑疹傷寒 (根據最近實驗報告，或屬有效，可以一試)。

禁 忌 症

此素對於下列諸種疾病，並不適應，因其無效故也。

1. 全部 Gram 染色陰性桿菌所致之傳染：傷寒，副傷寒，菌痢，大腸菌，流行性感冒桿菌，百日咳桿菌，變形菌，綠膿桿菌，Friedlaender 氏桿菌等所致之傳染，浪形熱及 Tularemia 等。
2. 結核病
3. Toxoplasmosis
4. Histoplasmosis
5. 急性風濕熱
6. 瀰漫性紅斑性狼瘡
7. 傳染性單核白血球增多症
8. 天皰瘡
9. 何杰氏病 (Hodgkins Disease)
10. 急性及慢性白血病
11. 潰瘍性結腸炎

12. 球狀孢子虫病 (Coccidiomycosis)
13. 瘧疾
14. 脊髓灰白質炎
15. 釀母菌病 (Blastomycosis)
16. 非特異性虹彩炎及眼色素層炎 (Uveitis)
17. 念珠球菌病 (Moniliasis)
18. 濾過毒性傳染：感冒，花柳性淋巴肉芽腫及牛痘等。

(22) 製劑

1. 注射用青黴素製劑

甲· 青黴素鈉 (Sodium Penicillin) 係目前通行之製劑，乃乾燥之鬆粉，包封於安甌或 25 cc. 之玻璃瓶內，包裝劑量多係十萬單位。其色視其純度而異；早期出品，每公絲內僅含 100—250 單位，其色深棕；目前出品純度大增，其色黃，每公絲內含 500—700 單位。此種精製品性較堅定，其有效時間遠較早期粗製品為久。本品於高溫時迅速破壞而失效，故宜冷藏，潮濕時亦易變壞，故不可打開。於室溫時可保存三月左右，在 37 C 時僅能保存一月。冷藏於攝氏 10 度或華氏 50 度以下，自封裝日起，可保存一年以上，故目前出品之有效時期為一年（1944 年出品之有效時期為三月）。經一年後，其效力逐漸減少。但即用過期之品，其副作用並不增加，除效力較低外，並無其他害處，於缺乏單位檢定設備之處所，只須酌增其劑量，過期貨亦可應用。若過期未超過三月者，毋須增加其劑量。以上所述，係指 1945 年所出之美貨，其純度甚高。至於他國出品之純度較低者，其有效時期，在低溫度時約在三月左右。

乙· 青黴素鈣 (Calcium Penicillin)，亦有出品。據 Herrell 與 Nichols (1943) 之報告，性較鈉鹽為堅定，其乾粉在室溫中放置 56 日

之久，並不損失其效力，故便於運輸與貯藏。現知性較鈉鹽堅定之說不確，純度相等之鈉鹽，亦有同樣之堅定性。鈣鹽並不潮解，乃其唯一優點。但其毒性較鉀鹽甚大，故不甚宜於靜脈注射之用。

丙· 注射用溶液 (Parenteral Solutions) 青黴素鈉或鈣極易溶解於水，可溶於無致熱質 (Pyrogen-free) 之蒸餾水，或生理食鹽水，或 5% 葡萄糖溶液。此種溶液加熱時，青黴素即迅速破壞而失其效力，故不可用煮沸法消毒，配製時須用無菌溶劑及無菌手續。製成之溶液，冷藏於冰箱中，可保存一星期左右，於室溫中僅保存一二日。醫院需用大量時，可配成每 cc 含 5000 單位之濃液，用時可按需要再稀釋之。

(1) 靜脈注射用溶液：(a) 用生理食鹽水配製每 cc 含 1000—5000 單位之濃液，專供注射用；(b) 用生理食鹽水或 5% 葡萄糖液配製成較稀之液，每 cc 含 25—50 單位，供靜脈內滴入或輸液。

(2) 肌內注射用溶液：(a) 一次注射量宜小，故溶液宜濃，每 cc 應含 5000 單位；(b) 250 cc 中含藥 120,000 單位之溶液可作肌內滴入 (Constant Intramuscular Drip)。

配製溶液時，加溶劑之注射針筒與針頭應用煮沸法消毒，不可用酒精，因酒精能破壞青黴素故也。若不得已而採用酒精時，必須用溶劑充分洗清之，或充分乾燥之。

青黴素溶液須嚴格保持其無菌狀態，蓋細菌有能產生破壞青黴素之酵素，而使之失效。亦不可用蒸汽消毒器消毒之。

溶液以當日新鮮配製者為佳，宜貯於攝氏 10 度或以下。超過一二星期之陳液，即保存於冰箱中，亦以不用為妥，因其效力或有重大之損失。

丁· 延時性青黴素注射液 青黴素之排泄甚速，一次注射後，經二三小時後常難於血中檢出其存在。因此欲維持血中之有效水準。

，必須每三四小時注射一次，或用繼續滴入法，此種方法顯有種種不方便，因此引起延時性青黴素注射液或注射法之研究。其法或妨礙其排泄，或使其在注射部之吸收延緩。

(1) 排泄阻斷法 Rammelkamp & Bradley (1943) 採用 Diodrast (一種含碘有機物，用於泌尿道之 X 光檢查)，而 Beyer 等(1944) 採用對氨基馬尿酸 (P-Aminohippuric Acid)，與青黴素同時作肌肉注射，可以阻礙其排泄而延長其血內之有效水準。後者尤佳。可將青黴素鈉溶於 6% 之對氨基馬尿酸溶液內，作肌肉注射，一次注射後，血中有效水準可維持六小時左右。此法稱排泄之阻斷 (Excretory Blockade)。

(2) 肌肉注射用混懸液 (Intramuscular Suspensions) 最有效之方法係採用吸收緩慢之油性混懸液。但據研究，單純之油類，如麻油，花生油，棉子油及蓖麻子油所製成之混懸液，並不能顯著延緩其吸收，亦不能顯著延長其血中有效水準之時間。Romansky & Rittmann (1944) 採用花生油與蜂蠟之混合物以製青黴素之混懸液，肌肉注射後血中有效水準可維持 7-10 小時之久。此種混懸液之配法如下：

青黴素鈣 (Penicillin calcium) 1,000,000 單位

精製蜂蜜 (Bleached Beeswax U.S.P.) 0.2 gm.

精製花生油 (Purified Peanut Oil, U.S.P.) 加至全量達 5.0 cc.

取青黴素鈣安瓿十支，用力搖之，使其中之青黴素鈣破碎而能倒出。將九支之內容併入第十支內，或將十支之內容倒入滅菌之 10cc 小瓶中，用滅菌之細玻璃棒將青黴素鈣搗成細粉。

另取適量之蜂蠟加熱使成清液，乘熱濾過六層之紗布。約 5 gm 之蜂蠟可得 0.2 gm 之濾液。又取花生油加熱至 37°C，濾過 Seitz 濾器。乃取液體蜂蠟 0.2 gm 用加熱吸管移入 37°C 之滅菌花生油 5cc 中。

將此混合液用力搖和，然後用加熱之滅菌吸管將其移入青黴素

鈣之瓶中，又加入滅菌玻璃珠 5—10 顆，蓋以滅菌之橡皮塞而用力搖和，至成均勻之混懸液爲度。用前將瓶加熱至 37C，而搖和之。濾過之蜂蠟與花生油均應經 17 磅高壓蒸汽消毒二十分鐘。

青黴素鈣研製之混懸液，在冰箱中，室溫中或 37C 時，其效力可保存 30—62 日。每次注射劑量爲 1 cc，內含青黴素 200 000 單位。據 Romansky 氏之臨床實驗用 51,250—100,000 單位之混懸液注射一次，即能治愈男性淋病 12 例中之 11 例。最近 Romansky & Murphy (1943) 又報告用此法治療女性淋病 175 例之成績。

(3) 注射部冷卻法 Trumper & Hatter (1944) 提倡冷卻法，使局部血管收縮而延緩其吸收。法於注射前，將冰袋置於三角肌部，經二小時後乃將青黴素鈉液注射該部肌內，注射後繼續用冰袋 6—12 小時。一次注射 50,000 單位之青黴素鈉水溶液後，其有效濃度，維持 6—12 小時之久。在注射前冷卻局部，可使注射毫無痛苦。

(4) 加用血管收縮劑法 Alles 等將青黴素溶入副腎鹼稀液 (1:50,000) 中，注射後能使其有效時間增加一倍。Parkins 等則於青黴素溶液中加入明膠或 Neosynephrine，能使其有效時間增至 9—8 小時之久。

乙 口服青黴素製劑 普通青黴素製劑之所以口服無效者，並非此藥在腸內不能吸收，實因經過胃時，大部爲胃酸所破壞，入腸吸收時已爲量甚小，不足以產生有效水準。故口服用製劑之問題甚爲簡單，即在設法保護青黴素，使不受胃酸之作用，或採用一種緩衝物，中和胃中之鹽酸，使其 pH 昇至不足以破壞青黴素之程度。各家報告方法甚多，茲分述如下：

甲. Libby 氏法 將青黴素鈉或鈣混懸於棉子油中，作膠囊劑，每顆含青黴素 10,000—50,000 單位。將 90,000 單位之青黴素混懸液膠囊劑一次吞服，經 30 分鐘後血中即可產生有效水準，維持約六

小時左右。

乙· Charney 氏法 將青黴素鈉化入含檸檬酸三鈉 (Trisodium Citrate) 或磷酸雙鈉 (Disodium phosphate) 3—5 gm 之蒸餾水中，一同吞服，亦可在腸中吸收而產生血中有效水準。其有效劑量為肌肉注射量之 3—4 倍。

丙· McDermott 氏法 內服青黴素鈉之水溶液前，給予一劑三矽酸鎂或用青黴素鈉混懸於花生油蜂蠟混合液中，均能於血中產生有效水準。其劑量應為肌肉注射量之五倍。

丁· Burke 氏法 將 100,000 單位之青黴素鈉裝於第一號之膠囊中而封閉之，加套零號之膠囊，投入蟻醛溶液 (Formalin) 中五秒鐘，取出浸於 95% 酒精中五分鐘。吞服此膠囊前 30 分鐘，預服氫氧化鋁片三片。一次吞服 100,000 單位之結果，較肌肉注射 40,000 單位者更佳，即其血中水準較高，而維持時間較長。

戊· Moses 氏法 最為簡單，值得一試。法用 100,000 單位之青黴素鈉溶於 5cc. 之鹽水中，每次用 1—2 cc (即 20,000 或 40,000 單位) 吞服，亦可產生有效濃度。如此小量之液體，經過口，咽及食道後恐已無餘液入胃，其吸收即由此消化道之粘膜執行之。

延時性青黴素乃 1944 年之出品，而口服用青黴素乃 1945 年之收穫。口服用青黴素之劑量雖較注射用劑量高出 2—5 用，但可改用較廉之粗製品，故其成本並不較高，而方便過之，其療效則至少與注射法相等。

3. 外用青黴素製劑 有下列數種：

甲· 乾燥之青黴菌素鈉或鈣有刺激性，不能直接用於創內。

乙· 青黴菌素磺胺混合粉 (Penicillin—Sulfonamide Mixture)。氨基磺胺或磺胺噻唑中混入 5% W/W 之輕質氧化鎂，以預防其結塊，乃於 1.3 氣壓時蒸汽消毒 20 分鐘，冷後搖入青黴素鈣粉，使混

合粉每公分中含青黴菌素 1,000 單位。

丙．青黴素之溶液，每 cc. 中含有 250 至 1,000 單位。

丁．粗製青黴素 (Crude Penicillin) 實即濾過之青黴菌培養液。Crowe 等 (1943) 之製品，每 cc. 中約含 40 單位。Horson 等 (1944) 所用之製品較弱，每 cc. 中僅含 10 單位，但其療效亦甚滿意。其製法甚為簡單，毋需特殊設備，普通醫院實驗室即能自行製備，以供局部應用，蓋精製品應儘供注射之用。取下方之培養液：

蒸餾水	1,000 cc.
蔗糖	30 gm.
硝酸鈉	4 gm.
硫酸鎂	0.5 gm.
酸性磷酸鉀	2 gm.
氯化鉀	0.5 gm.
硫酸亞鐵	0.01 gm.

上列各成分分別溶解於水而合併之。

置入橫置之扁藥瓶中，使液層深僅 1—1.5 cm. 接種 *P. notatum*，於室溫培養約 7—10 日。乃將培養液從青黴菌被膜下傾出濾過，即可供用。此液在冰箱內可保存約一星期。至於瓶內遺留之黴菌，可加入培養液繼續培養之。凡此一切操作，均須在無菌條件下行之。

戊．青黴素泥膏，用羊毛脂，花生油或蓖麻油（或改用凡士林亦可）及水各等分，加入青黴素適量，製成泥膏，使每 cc. 中含 150—250 單位。

己．青黴素油膏，用凡士林或其他油膏基質，每 cc. 中含 500—300 單位，用於眼部。茲舉一處方如下：

青黴素	100,000 單位
液體石蠟	40 gm.

無水羊毛脂	100 gm.
白軟石蠟	加足至全量達 400 gm.

先將青黴素與液體石蠟研和再加其他成分調勻之。

庚· 錠劑 (Pastille) 青黴素錠劑含化口內，可以防治口腔內傳染，包括 Vincent 氏傳染及急性溶血鏈菌扁桃體炎之治療，及拔牙後之傳染預防等，頗為有效。茲舉一方如下：

明膠 (Gelatin)	28 gm.
Methyl p—Hydroxybenzoate N.F. VII.	0.15 gm.
單糖漿	60 cc.
蒸餾水	60 cc.
青黴素鈉	適量使每錠中含 250—500 單位

(附註：上方之材料可製 1x 1x 0.5 cm 大小之錠劑 200 顆)

將 Methyl p—Hydroxybenzoate 溶于沸騰之蒸餾水中，加單糖漿，攪入明膠，充分混和之，乘熱倒入一模型中，攪動至溫度降至 43 C 時，立即加入所需之青黴素鈉（用極少量蒸餾水溶化之）。用玻璃棒攪勻，冷後即切成錠劑。

此種錠劑含于口內，可使唾液內產生有效水準而維持 15—30 分鐘，故須每 15—30 分鐘含用一錠。

(23) 應用方法

1. 口服法 一口服用多種製劑已詳于前，Libby 氏之油性混懸液膠囊劑最為常用。每次劑量約為肌肉注射量之 2—3 倍。每 4—6 小時服一次。此法尚在實驗時間，故不宜用于重症傳染。

2. 肌肉注射 一肌肉注射最為常用，以其方便故也。須確實注射于肌肉內，不可注射于皮下組織內，否則可致劇痛。注射之都

位以三角肌，臀肌及大腿肌為最佳。注射部常作灼痛，但為時甚暫，且注射數次後即行消失。注射之溶液每 cc. 中可含 10,000 單位。每三四小時注射一次。

3. 靜脈內注射或灌注—用目前之半純品，靜脈內注射後，常于局部發生血栓形成，故靜脈內給藥法應限于嚴重之病症。靜脈內給藥法能于血流內迅速產生高度有效濃度而繼續保持之。注射用之溶液，每 cc. 可含 1,000 單位。若用繼續滴入法 (Continuous Intravenous Drip Method)，則其溶液之濃度較低，以每 cc. 含 100 單位左右為宜。如以每分鐘滴入 4) 滴計算，則 8 小時內可滴入一公升之液體。如病人于 24 小時內需用 300,000 單位，同時需要液體三公升，則每公升食鹽水或 5% 葡萄糖內可加入青黴素 100,000 單位 (即一安瓿之量)。如欲增加其劑量，可用每 cc. 1,000 單位之濃液，每間隔一定時間注入灌注器之橡皮管內。注射針應于橡皮管之高端插入，俾得充分稀釋。靜脈內給藥所用之蒸餾水，須不含發熱性物質。

4. 脊管內注射—靜脈內或肌內注射後，青黴素之出現于脊髓液中甚少，不足以產生有效濃度，故對於腦脊髓膜之傳染，除全身應用外，必須加用脊管內注射。普通于腰椎穿刺後行之，但若有脊管內阻斷，則須行腦池穿刺或側腦室穿刺後注射之。注射液之濃度為每 cc. 含 250—500 單位。

5. 胸膜腔及關節腔—于胸膜腔及關節腔化膿性傳染時，如欲採用青黴素以輔佐外科療法之不足，必須用其溶液直接注射腔內，同時並行靜脈內或肌內注射。溶液之濃度與脊管內注射液同，即每 cc. 含 250—500 單位。

6. 局部應用—局部應用之最重要適應症，係于全身應用此素已使創部無菌後，設法保持其無菌狀態。蓋局部應用之劑量，遠

較全身應用之劑量爲小，故極經濟。其用法視製劑及創部性質而異。溶液用作濕敷，或灌入創內，每日換藥一次，已能保持創部清潔。濕敷料上應加蓋油紙，凡士林紗布或其他不透水物，以防水分之蒸發。泥膏可塗於紗布上用之。粉劑可吹入創內或撒布創面。對於簡單之膿腫，可用注射針吸其膿液後，注入青黴素溶液。或切開而除去腐爛與壞死組織後，插入一橡皮管直達創底，令一端露出創外。然後縫合創口，從管口注入藥液，每日二至四次，至少五日。

7. 吸入法 — 將每cc. 含 10—25,000 單位青黴素鈣（鈉鹽較差）之鹽水溶液 用特製之成霧器（Nebulizer）噴成氣霧（Aerosol Penicillin），令病人吸入，每日三四次，對於呼吸道之急慢性傳染（青黴素敏感細菌所致者）有效。

(24) 劑 量

甲， 原則 — 青黴素劑量之決定，根據下列三原則：

1. 劑量視傳染之種類與輕重而不同。依 Keefer 氏之經驗，對於嚴重性傳染病例，每日用 40,000 至 50,000 單位已能奏效，但於一部分病例，則需用 100,000 至 120,000 單位之多。

2. 開始用藥，即應採用足夠劑量。應用不足量之青黴素亦有產生細菌抗藥性之危險。此種抗藥性，至少已於葡萄狀球菌實驗證明之。

3. 青黴素吸收後，迅速自尿中排泄而出。一次注射後，經 2—4 小時，血內即不易查出青黴素之存在。故無論肌肉或靜脈內注射，必須不分晝夜，每三至四小時重給一次；或採用靜脈內繼續滴入法，以維持其體內之有效濃度。

乙， 實際 — 根據廣大之臨床經驗，Keefer 等建議下列之劑量標準，以供臨床家之參考，日後經驗增多時或須加以更訂。按下列劑

量係本年四月份 Keefer 所訂，已較二月份美國陸軍部所訂者減低一半之多，對於葯量之節省，貢獻良多。目前美國臨床界多同意此種較為經濟之劑量，因其療效並不因此減少也。

1. 對於嚴重傳染，不問其有無菌血症，開始給與 15,000 至 20,000 單位；繼則 (1) 施以繼續性靜脈內滴入法，每小時 2,000 至 5,000 單位，24 小時內總量應達 48,000 至 120,000 單位。可將全日總量溶於二公升生理食鹽水內，以每分鐘 30—40 滴之速度滴入靜脈內。(2) 如不能採用靜脈內滴入法，可用肌肉內注射法，每 3—4 小時一次，每次 10,000—20,000 單位。(3) 體溫恢復正常後，可停給藥，但仍須小心觀察其病程。

2. 對於慢性傳染之複雜性損傷，如骨髓炎等，可按每二小時 5,000 單位，或每四小時 10,000 單位注射之，同時按需要施以局部療法。此項劑量可視傳染之嚴重程度及治療之效力而酌予增加。

3. 對於抗磺性淋病，施行肌肉或靜脈注射 10 次，每隔三小時一次，每次 10,000 單位。在軍隊中，則改為每次 20,000 單位，每三小時一次，共注射五次，其結果亦佳。最近 Cohn 等 (1944) 于婦女病例 44 例，每次注射 25,000 單位，二小時注射一次，三次即能奏效。

4. 對於膿胸，先抽出膿液，再以青黴素之食鹽水溶液直接注入胸腔。每日一次至二次，每次 30,000 至 40,000 單位。劑量之多少，須視膿腔之大小，傳染種類及細菌數目而定。青黴素溶液不得為灌洗之用，蓋青黴素注入後須經 6—8 小時始能發揮其最大效力。

5. 對於腦膜炎，須用青黴素溶液注入脊管或腦池內，每日一次或二次，每次 5,000—10,000 單位，用每 cc. 含 250—500 單位之溶液。

(25) 副作用

青黴素之毒性極低，臨床應用時，副作用甚少。且目前臨床上應用者，僅含純粹青黴素 15—25%，故目前所見之少數副作用，一部份實由雜質所致。

1. 蕁麻疹—最爲常見，但于 709 例中僅見 26 次，即佔 3.6%。在治療中隨時可以發生，最早者于第一日，最遲者于第四週。皮疹遍發全身，面與眼險浮腫；有時伴以手指腫脹及手關節疼痛。病程自三日至五日。注射副腎素或麻黃素後恆能使之暫時消失。繼續應用青黴素或立即停止之，並不影響此疹之病程。故發生此疹後，仍可繼續用藥；第一次用藥後發生此疹者，以後再用此藥，不一定再發蕁麻疹。發疹時常見之症狀爲輕熱與腹絞痛。

2. 發熱—無蕁麻疹之發熱，偶亦一見，多伴以惡寒，甚或戰慄。此種反應，于採用無發熱素之蒸餾水時，更爲少見。並不嚴重，爲時亦暫，故不足介意。一般而論，青黴素對於病人熱候之影響，不如磺胺類之顯著，此或因此素本身無解熱作用而磺胺類則有之故也。

3. 血栓性靜脈炎—靜脈注射後有訴靜脈痛者，甚或發生血栓性靜脈炎者，于繼續注射之靜脈尤易得之。較純之品不易致此病。無論靜脈內注射或滴入，均宜常換所用之靜脈，以減少此反應。下肢之血栓性靜脈炎有發生肺梗塞形成之危險，故宜以採用臂部靜脈爲限。

4. 其他—肌內注射部短時間之灼痛（僅于治療之最初 48 小時內發生）；頭痛；眩暈及顏面潮紅；口內不快之味；睪丸發麻；肌抽痛；及嗜伊紅性白血球增加，可至 20—30%。此類反應，大都由于雜質；本品之純度增加時，此種反應當可逐漸減少。

(26) 外科原理

吾人應強調指出者，青黴素乃外科治療上極有價值之輔助，但並不能代替外科手術。故其應用並不減少外科基本原理之重要性，却能使此種原理之應用範圍擴大，並使數種手術可以提早施行，亦可增進此種手術之安全性。創內異物必須除去（槍彈則屬例外），壞死組織亦須切除；但于局部應用青黴素時，開放性排液術，絕對禁忌，因其能使葯力消失也。可插入一橡皮管而早期縫合之。對於慢性膿毒症病例，于大手術前，恆須輸血或血漿以糾正其血量之減少，及血色素之缺乏，並須採用青黴素以控制其傳染

(27) 數種外科傳染

1. 葡萄狀球菌性菌血症 青黴素乃此症之最有效療劑。在磺胺時代以前，此症之死亡率約為85%。磺胺類之應用使之降低至70%左右。採用青黴素後，據各家報告，其死亡率已降至15—30%。

凡遇此種病例，應儘早採用足量之青黴素，其劑量乃普通傳染中之最高者，每24小時內之總量應在 100,000 單位左右，而最初數劑應為常量之一倍。為保證其血中有效水準之維持不墜計，最好採取靜脈內連續滴入法，除青黴素治療外，同時應迅速找出其傳染來源，而予以適當之外科處理（切除或引流），或其他局部療法。

治療後，嚴重之血毒症于 8—72 小時內迅速消失，乃青黴素治療之最偉大療效。無論病人自覺或客觀觀察，病狀均大減輕，但其體溫與白血球數或甚高。故 Florey 夫婦特別指出此點，並告臨床家應視察病人之一般進步，而勿拘泥于病歷上之體溫曲線。于此種傳染及其他急性傳染，骨髓造血機能常被細菌毒素所抑制，採用青黴素以停止毒素產生後，造血機能常見旺盛。Florey 氏等曾見數例于

治療中血色素量增加。但必要時，輸血仍不可省。

2. 急性血源性骨髓炎 (Acute Hematogenous Osteomyelitis) 本症常伴有菌血症，但有時不易得陽性血液培養。急性葡萄狀球菌性骨髓炎，即伴有菌血症，其死亡率亦遠較軟部組織傳染所致菌血症之死亡率為低。採用磺胺類後，其死亡率已降至0—10%。Hoyt等之八例經磺胺噻唑治療後，無一死亡。Baker等用磺胺治療之56例中僅死一例。磺胺無效者可用青黴素治之。但據各方報告，其結果尚不甚滿意。

自採用磺胺治療後急性骨髓炎之早期外科引流是否必要，已成疑問。Hoyt等最早指出磺胺治療時採用非外科性引流術，即抽液術(Aspiration)之價值。Baker等之比較研究，證明對於磺胺治療例，抽液術較外科引流為佳，治愈後遺留膿管者較少。此種原則亦可適用於青黴素之治療，且于抽液後可注入青黴素之溶液以奏局部療效。

3. 膿胸 向來膿胸之治療，各家主張不同，自極端保守抽液法以至最激烈之廣大胸壁切開術(Thoracotomy)。不問其方法如何，其目標不外下列三點：(1)產生胸腔之有效引流，(2)使肺臟得以重新擴張，(3)閉鎖胸膜間隙以預防慢性膿胸之形成。

自磺胺發明後，膿胸之發病率已大見降低。但用以治療膿胸，則成效不著，因大量之細菌，膿液及壞死組織均能減低磺胺之療效。青黴素則不受此種影響，故為肺炎球菌性，葡萄狀球菌性，鏈球菌性及混合性(不以Gram氏陰性菌為主體者)膿胸之最佳療劑。對於限局性之普通病例，于抽出膿液後，注入青黴素溶液即能控制其傳染。用15或17號針頭，于膿腔之最低處刺入，如膿液甚厚，則可注入滅菌鹽水使之稀薄而易抽出。抽畢，用每cc.含有500單位之青黴素溶液注入，每日或間日一次，每次約100cc左右。對於尚有未

消性肺炎或伴有菌血症或其他全身性傳染之病例，則除局部治療外，尚須施以全身青黴素治療，即用每 cc 含 5,000 單位之溶液作肌肉注射，每三小時一次，每次 4—5cc。

Lyons 氏報告無菌血症性葡萄狀球菌性膿胸二例，用青黴素治療後大見減輕。Dawson 與 Hobby 報告之二例係肺炎球菌所致者，用此藥局部治療，結果甚佳。Tillett 等報告八例，均係肺炎球菌性膿胸，其中七例均由此藥之局部治療獲愈。Healy & Katz (1945) 報告五例，具代表性，其中二例由于非溶血性金色葡萄狀球菌，一例由于肺炎球菌，一例由于非溶血性鏈球菌，一例則係混合性傳染。經青黴素治療後，急性症狀即迅速控制，熱度下降，白血球數恢復正常，滲液迅速消失，而肺臟擴張。普通約須 5—10 日之治療。採用此素治療可達到上舉之三個目標，應避儘量免採用外科性引流術。

4. 化膿性關節炎 急性葡萄狀球菌性，鏈球菌性，淋球菌性，肺炎球菌性及腦膜炎球菌性化膿性關節炎之治療，應與膿胸同。若無其他活動性病灶，須全身性用藥。局部治療所需劑量甚小，抽液後注入 5000 單位即已足。

5. 腦膜炎 腦膜炎之由於鏈球菌，葡萄狀球菌或肺炎球菌者，均應採用此素治療。此類腦膜炎之死亡率，在磺胺時期前，幾達 100%，採用磺胺後已減至 50—60%。改用青黴素治療後，其死亡率更降至 20% 以下。須于腰椎穿刺後，將每 cc 含 250—500 單位之藥液注入蛛網膜下腔。如有阻斷，則應注入側腦室內或小腦延髓池內。同時應加給肌肉注射或靜脈注射。

流行性腦膜炎之治療，應以磺胺類為標準療劑。如病人不能忍受磺胺，或用藥後 48 小時內仍不見效，則可採用青黴素之肌肉注射及脊管內注射。

6. 創傷 青黴素已試于各種戰創。目前許多文獻均關於局部

治療，但最近 Florey & Cairns 主張，對於重症創傷傳染，全身與局部應同時給藥。局部所用之青黴素製劑，或係軟膏，或係濕敷，或係粉劑。但 Florey & Cairns 兩氏根據彼等在北非之經驗，認為軟膏與粉劑不如溶液滴入或濕敷之有效。複雜骨折之慢性化膿之無蜂窩狀膿腫者，應用青黴素之全身治療甚為有效。污創 171 例均用青黴素溶液局部治療。其中 53 例係于插入橡皮管後在其周圍縫合。自橡皮管內注入每 cc 含 250 單位之青黴素溶液。171 例中之 104 例，創口完全癒合而痊癒，60 例則產生肉芽組織而癒合，不癒合者僅七例。創中即有綠膿桿菌，亦仍能癒合。在院時間平均減少 3-6 星期。

據 Jeffrey 氏 (1944) 之報告，在意大利作戰之英軍中，戰創經切除壞死組織後，即噴入青黴素磺胺噻唑混合粉（每公分含青黴素 5,000 單位）2-4 gm. 不施第一期縫合。如此治療之創傷到前方醫院時並無傳染現象。此後治療方式，全身或局部用藥，視創傷性質而定。大多數創傷經此治療後，均得施行早期第二期縫合。青黴素治療之五百例中，縫合後結果良好者佔 90%，而用氨基磺胺治療之一組中，縫合後滿意者僅 60-70%。

對於複雜骨折，除局部用藥外，必須全身應用青黴素。每三小時注射一次，全日劑量 90,000-200,000 單位，連用 5-7 日。局部須施外科引流術。

腦創傷之已過三日或三日以上者，將坏死組織切除而縫合之。自一刺孔中插入一細橡皮管，通入創腔內，而用每 cc 含 250 單位之溶液灌洗 4-5 日。各例所用之總量平均 15,000 單位。如此治療之 23 例中，死者三人。創口以第一期癒合者有六例，其餘 13 例之創口畧有哆開。常有暫時性瘻管。

Mary Florey & Williams 報告手部傳染 212 例之比較研究。用青黴素局部治療者約佔一半，其餘用他法治療，而外科療法則兩組相

同。青黴素治療組之傳染控制較早，膿液甚少或完全停止，組織破壞停止，疼痛消失，而癒合遠較對照組為速。骨受波及者亦有同樣之成績。Classer 等 (1945) 仿俄人之動脈內注射磺胺，採用青黴素之動脈內注射，以治四肢之傳染，可於局部立刻達到高濃度而奏速效。

英國外科學雜誌 (Brit. J. Surg) 於 1944 年七月份出有青黴素治療創傷之專刊，材料豐富，讀者可參考原文。

產氣性坏疽 磺胺類對於產氣性坏疽之防治並無用處，青黴素雖於治療上具有相當價值，但必須與抗毒素同用始效，且於預防上亦無大價值。外科手術亦不可免，坏疽之組織必須切除。手術後局部應用青黴素磺胺嘧啶混合粉（每 gm 含 5,000 單位），並於手術前即開始青黴素與抗毒素之肌內注射，於重症則作靜脈注射，手術後繼續治療數日。所用青黴素之劑量應與治療葡萄狀球菌血症之劑量相等或更高。Jeffrey & Thompson (1944) 採用之注射劑量為每三小時 15,000 單位，實嫌不足，故 28 例中死者有 12 例之多。Longley & Winkelstein (1945) 採用之劑量甚大，每次 40,000 單位，其成績較佳，96 例中死者僅 11 例

(28) 淋病

青黴素對於淋病及其種種併發症之療效確實奏效迅速，竟類奇蹟。作者已於花柳病化學治療學中詳加討論。茲僅畧述最近之進展。

目前公認之標準用法，仍係用 20,000—25,000 單位之青黴素鈉或鈣，溶於 2—4 cc 之冷鹽水中，注射於臀部肌肉或臀部三角肌內，每二小時或三小時更換他側注射一次，共注射 4—5 次，總量為 100,000 單位。除局部畧有疼痛外，普通並無其他副作用。

Romansky & Rittman (1944) 之一次注射法，於本年內廣為各方所採用，充分証實其奏效至少與多次注射法相等，而方便則遠過之，尤便於門診病人。Romansky & Murphy (1945) 近又報告男性淋病 175 例之實驗結果，頗為詳盡，原文已重刊於本年九月份之醫學文選 (Current Medical Selections)。注射後，大多數病例於 12 小時內膿性排液變為粘液樣透明液體，6 小時內淋菌檢查變為陰性，而粘液樣排液之完全停止則多在 24—72 小時內，少數病例須經一星期左右始完全停止。至於臨床症狀則多與淋菌同時消失，6—12 小時內病人即無自覺症狀。175 例中 100 例之劑量為 100,000 單位，其痊愈率為 93%，其餘七例注射後雖亦痊愈，但於數日內復發，然再給以 150,000 單位注射一次，亦得痊愈。其餘 75 例則其一次注射劑量為 150,000，其痊愈率為 100%。此一次注射法所用之青黴素製劑，乃青黴素鈣（非鈉）之蜂蠟花生油混懸液，其調製方法已詳述於製劑項下。Thomas & Meyer (1945) 於女性淋病 215 例，Graham, Greenblatt & Cannefax (1945) 於女性淋病 158 例，Van Slyk & Heller (1945) 於男女性淋病 1,060 例，均採用此種混懸液一次注射法（於極少數病人分二次注射），均能証實 Romansky 等之結果。發生過敏性者僅三例，並不嚴重。此法不久當可用作淋病之標準療法。為經濟計，其劑量亦可以 100,000 單位為標準，對於少數無效病例可再給 150,000 單位一次甚或二次。

Sako 等 (1945) 亦採用一次注射法治愈女童之慢性淋菌性陰道炎 15 例，但渠等直用 100,000 單位青黴素鈉之鹽水溶液。亦能奏效者，恐因劑量甚大（以成人劑量用於兒童）故也。此法究屬不經濟，當以採用混懸液為妥。

據各方報告，總量 100,000 單位之青黴素，不問一次用混懸液或分多次注射，對於淋病約可得 90% 左右之痊愈率。150,000 乃至

300,000 單位之劑量則可得 100% 之痊愈率。為經濟起見，仍以 100,000 單位定為標準劑量，至於少數無效病例，可給第二甚或第三治程即可將其治愈。

(29) 亞急性細菌性心內膜炎

(Subacute Bacterial Endocarditis)

在磺胺時代以前，本病之死亡率幾達百分之百。文獻中雖偶見恢復病例之報告，但其觀察時間多屬太短，故難與其自然緩解期 (Remission) 相區別。最近 Kelson & White (1945) 分析 1927—1939 年間在波士頓所見之本病 250 例，此係文獻中對於本病最精詳之統計，亦係最大之病例組。此 250 例中，雖歷試多種療法與療劑，自反復輸血以至早期之磺胺類藥物 (百浪多息, SN, 及 SP)，但無一真正治愈者。治療中雖有少數病例呈良好之反應，但均不能持久，自發病以至死亡之時間，平均六月左右，超過一年以上者計 18 例，即約 0.7%。最長之一例計 19 月之久。由此可知欲確定本病究竟已否痊愈，至少應繼續觀察一年，最好二年，始能下斷語。

磺胺類對於此症之療效，亦不滿意，業於磺胺類化學治療學一書中詳加檢討，並指出治療應注意之點。最近 Kelson (1945) 報告磺胺治療之本病三百多例，SN, ST 及 SD 雖有時暫時奏效，但無一因此痊愈者。SP 之療效最佳，僅能於 197 例中治愈四例，即約 2%。Kelson & White 兩氏於 1939 年所倡之磺胺呢啶與肝素 (Heparin) 合併療法，如應用合宜，奏效較佳。全部 34 例中，治愈者佔十例之多，即約 30%。

本病之絕大多數由於草綠色鏈球菌。Fleming 氏之最初報告即將此菌歸入青黴素敏感菌類，其他學者亦証實之。Dawson 等將本病人血中分出不溶血性鏈球菌 41 亞種，試其對於青黴素之敏感度，

與溶血性鏈球菌之一標準亞種相比較中此 41 亞種中（其中 17 種係草綠色鏈球菌），較標準溶血鏈球菌敏感一倍者有一種，同樣敏感者八種， $1/4$ 至 $1/2$ 敏感者 23 種， $1/8$ 敏感者四種 $1/16$ 敏感者二種， $1/64$ 敏感者一種，完全不敏感者則僅二種。

基於此種試管內觀察，青黴素曾廣試於本病。但初期之臨床試驗，包括 Florey 等，Herrell 等，Dawson 等及 Keefer 等報告之若干病例，結果並不滿意。恐因 (1) 劑量太少，(2) 治療時間太短，(3) 病例之由於不敏感細菌者未能查出而剔除。自 Loewe 等 (1944) 報告採用青黴素與肝素（即肝磷脂，並非報紙廣告所登所謂補葯肝素）之合併治療，治愈全部試治之七例後，始燃起吾人控制此病之希望。最近報告，肝素之應用與否並不重要，只須採用大劑量之青黴素於敏感菌所致之病例，經相當長之時間，亦能奏效

青黴素與肝素之合併療法—Loewe 氏最近 (1945) 報告：採用此法前後共治 54 例，其中無效者 14 例，治愈之 40 例中，37 例已繼續觀察 2—15 月，其餘三例則死於其他原因。治療之特點，不在二葯之合用，而在其二葯劑量完全由實驗室檢查決定之。肝素溶於明膠溶液中而作皮下注射，俾能緩緩吸收而奏長時間作用，其劑量約在 300 mg 左右，每二至三日注射一次；每個病例之準確劑量均由血凝時間決定之，所用之劑量須將血凝時間維持 30—60 分鐘。青黴素則用靜脈內繼續滴入法給葯，使在血內維持一定之有效水準。此種水準由個別病例之病原菌對青黴素之敏感度而定，血中有效水準應為試管內抑制該菌最低濃度之 5—10 倍。在氏之病例中，此種濃度為每 cc 含 0.007—0.5 單位，有三亞種則呈高度之抵抗性。因此病人所用每日劑量自 40,000 至 1,000,000 單位，總量自 867,000 至 48,930,000 單位。劑量不足可致病菌之抵抗性，一例之病菌產生 40 倍之抵抗性。至於治療之時間，當視各個病例之病程而定，至少應為五星期。

。凡病期之在三月以下，病原菌相當敏感而病人體力尚佳，則治療結果概屬良好。但此種病人之傳染雖除，不一定能完全恢復健康，因此種病人大多數具有不能治愈之瓣膜病，遲早仍將死於心臟衰弱。

。Dawson 等 (1945) 採用 Loewe 氏之方法治療 15 例，11 例得恢復，其餘死者及無效者各二例。

大劑量青黴素單獨療法—肝素應用於本病病例，往往易致不易控制之內臟出血，特別腦出血。Loewe 氏經常用血凝時間檢定以控制其劑量，固可大大減少此種危險，但究屬不甚方便。且據 Hines & Kessler (1945) 之報告，青黴素可增加一部分病人對於肝素之反應。故 Dawson 等指出本病如採用足量青黴素治療，肝素或可省却，實係良好消息。Dawson 等於最近五例，單用青黴素，結果似與加用肝素者無異。White 等 (1945) 自 1944 年正月起採用大量青黴素治療九例，六例呈顯著之療效。Mokotoff 等 (1944) 報告十例，每日靜脈內滴入或肌內注射 200,000—400,000 單位之大劑量，繼續 3—9 星期，七例治愈出院，三例亦見效。Bloomfield 等報告之 11 例中，八例呈良好之效果。其所用青黴素劑量亦大。最初三星期每 24 小時滴入 200,000—300,000 單位，嗣後改為 120,000—200,000 單位，24 小時內分作八次肌內注射，連續 3—5 星期。大多數病人連治八星期之久。其總劑量為 8,655,000—14,525,000 單位。

作者認為 Loewe 氏決定劑量之原則，亦可適用於此；如因設備關係不易辦到，則可按 Bloomfield 等之劑量，每日至少 200,000 單位，總治程至少五星期。

(30) 耳鼻喉及口腔科

外耳炎—Raifor 氏 (1945) 報告九例，經青黴素治療後於 12—18 小時內即症候消失，平均於 2.2 日後出院。磺胺噻唑口服治療之

18 例須住院 4—5 日，而僅用局部治療者則平均住院期為 11 日。青黴素每次劑量為 20,000 單位，每三小時肌內注射一次，治療 48 小時。另用每 cc 含 5,000 單位之溶液滴入耳內，每二小時一次。

急性中耳炎—Swanson & Baker (1944) 報告急性中耳炎 15 例，經青黴素之肌內注射治愈。5—14 日內之總量為 360,000—2,260,000 單位。其中一例曾用磺胺而不能奏效者。

慢性中耳炎—對於慢性中耳炎，Swanson & Baker 曾用青黴素溶液滴入耳內治愈二例，但對其他數例無效。據 Aagesen 氏 (1944) 之意見，慢性中耳炎之排液不良，或合併胆脂瘤 (Cholesteoma)，耳息肉 (Aural Polyposis) 或骨質受累者，即用大量青黴素亦無效。對於此種情形應同時採用手術療法。此素應作全身給藥，每三小時肌內注射 25,000 單位，治療 12—14 日。氏用此法治愈得病 18—25 年之慢性中耳炎三例，可稱快事。

乳突炎及其他—乳突切開後，插入細橡皮管而作第一期縫合，由管內注入每 cc 含 2,000—5,000 單位之青黴素溶液 2cc，每 8—12 小時換藥液一次，共治一星期左右。可使其病程大為縮短。Swanson & Baker 用青黴素之靜脈內滴入法治愈內耳炎一例。

鼻副竇炎及其合併症—Putney (1944) 用每 cc 含 250 單位之青黴素溶液局部灌洗數次，治愈急性頤副竇炎。一般而論，磺胺噻唑或磺胺嘧啶之口服治療對於急性鼻副竇炎之療效甚佳，若非抗磺胺病例，實無試此藥必要。對於慢性鼻副竇炎，磺胺屢經試驗尚無滿意結果。但據 Hauser & Work (1945) 之報告，青黴素之局部治療結果，亦尚不甚滿意。二氏認為完全依賴青黴素而放棄外科療法，實屬不智，但於手術前後加用青黴素之肌內注射，則奏效甚佳。近 Vermilye 氏 (1945) 採用青黴素氣霧 (Aerosol Penicillin) 治療急慢性鼻副竇炎及其他種種上氣道傳染，獲得良好效果，值得繼續研究。至

於鼻副竇炎之多種合併症，如骨髓炎，眼窩蜂窩織炎，顱內靜脈竇血栓症及腦膿腫等，則除適當之外科處理外，加用青黴素之積極治療，已使此種險症之預後，自 90% 左右之死亡率一變而為 90% 左右之治愈率，貢獻至大。

喉部傳染—青黴素錠劑含化口內或氣霧吸入，對於種種嚴重咽喉部傳染均效。青黴素能作用於磺胺無效之白喉桿菌，故可用以治療其攜帶狀態。

Vincent 氏傳染—青黴素為治療此症之最有效療劑。用錠劑含化口內嚥下，每小時一顆，約三四日即愈。其奏效甚速，平均六小時內止痛，12 小時內消腫一半，24—36 小時內退熱。Schwartz (1945)，Thexton & Dick (1945)，Woofter & Hoffman (1945) 及 Rosenthal (1945) 等均有報告。



第四章 微生物所產生之其他 抗生物質

(31) 重要抗生物質

微生物於共處時常有對抗現象。有微生物將環境生活條件，弄成不利於其他一種微生物；或一微生物將營養料用盡，使另一微生物不能生存；或一微生物產生溶素，溶解其他微生物；或此微生物寄生於彼微生物，至後者死亡而後已；尚是一種對抗現象，即微生物產成一種物質，抑制或殺死另一微生物。

最後所舉之對抗現象，十九世紀中葉，已多有所紀載。如巴斯德曾發現，某種細菌抑制炭疽桿菌之繁育。Frost 氏 (1901) 亦發現數種細菌抑制傷寒桿菌。螢光單球菌及普通變形桿菌亦呈顯殺菌之效能。但當時細菌學者，絕未幻想此種現象，在今日有其偉大之應用。即 Fleming 氏 (1929) 發現青黴素時，亦未想到此素，竟成當代抗菌靈藥。而科學界對此素之發現，亦不甚注意，以致埋沒文獻中十一年之久。在此期間，雖有 Chatterbuck, Reid, Raistrick 諸氏，研究各種微生物（特別黴類）於培養液中所分泌之抗生物質，及其化學性質，惟未作臨床試驗。彼等之工作，亦未引起醫學界之注意。待 Dubos 氏於 1939 年發現 Tyrothricin 及其殺菌效能後，始引起英國牛津大學 Florey 氏等注意，重新研究青黴素，而其他微生物學

者相繼由土壤及堆肥中尋找能產生抗生性物質之微生物，並設法提取及精煉此物質，經五六年之努力，已提出不少之抗生性物質，茲將重要抗生性物質列表如下：

微生物種類	抗生性物質	
細菌類		
綠膿桿菌	綠膿菌素 (Pyocyanine)	} 總稱綠膿菌 醇素 (Pyocyanase)
綠膿桿菌	α -hydroxy-phenazine	
綠膿桿菌	溶菌素 (Lytic agent)	
短小桿菌 (B.brevis)	革蘭陽性菌抑制素 (Gramicidin)	} 總稱為 Tyrothricin
短小桿菌	酪菌素 (Tyrocidin)	
嗜熱短小桿菌	Gramicidin S.	
青黴類		
P. Notatum	青黴素	
P. Claviforme } P. Patulum }	Claviformin 或稱 Patulin	
P. Puberulum } P. Cyclopium }	Penicillic acid. (青黴酸)	
P. (Gliocladium) fimbriatum	Gliotoxin	
P. Citrinum	Citrinin	
P. Notatum	Notatin, 或稱 Penicillin B 或 Penatin	
Penicillium sp.	Penicidin	
麴菌類		
A. Clavatus	Clavacin 或稱 Clavatin 即 Patulin	
A. Flavus	Aspergillic acid (麴菌酸)	
A. Flavus	Flavicin 黃麴菌素	
A. Fumigatus	Fumigacin 或 Helvolic acid (烟色麴菌素)	

A. <i>Fumigatus</i>	Fumigatin
A. <i>Gigantus</i>	Gigantic acid
囊菌類	
<i>Cheatomium</i> <i>cochliodes</i>	Cheatomin
放線菌類	
A. <i>Antibioticus</i>	Actinomycin A 及 B.
A. <i>Lavendulae</i>	Streptolhricin (鏈絲菌素)
<i>Proactinomycetes</i> (Gardner)	Proactinomycin
A. <i>Griseus</i>	Streptomycin

就表中言之，抗生物質有由細菌類，放線菌類及黴菌類生成者。其中以黴類為最多，除 *Chaetomin* 外則皆屬於青黴及麴菌兩類。藻類中之 *Chlorella vulgaris* 與 *Chlorella pyrenoidosa* 亦能產生抗生物質名為 *Chlorellin*，惟對此物質之報告甚寥，故未列入表中。

一種微生物可能產生兩種或兩種以上之不同抗生物質。例如：綠膿桿菌生綠膿菌素及溶菌素等；短小桿菌生革蘭陽性菌抑制素及酪菌素；*A. antibioticus* 生 Actinomycin A 與 B；*A. fumigatus* 生 Fumigacin, Fumigatin, Spinulosin 與 Gliotoxin 四物質；*Penicillium notatum* 生 Penicillin B 及青黴素。反之，麴菌類所產成之 Flavicin 與 Gigantic acid, 其化學及生物性質，與青黴素相同。Clavacin, Claviformin, 及 Patutin 係由青黴菌與麴菌類所產成，而其化學及生物性質則完全相同，實為一種化學物質。

以上所列之抗生物質，已得到其結晶體者，僅有革蘭陽性菌抑制素；酪菌素；Actinomycin A 與 B; Clavacin; Fumigatin; Aspergillie acid; Citrinin, Gliotoxin; 及 Penicillie acid 等。而詳知其化學構造公式者為數更寥。惟按吾人目前所知者，可按其化學性質，將以上抗生

性物質分為下面數種：(1) 有機酸類 (2) 有機鹼類 (3) 醜類 (4) 多勝類 (5) 含硫化合物 (6) 質鹼類。

抗生性物質之抗菌作用，各有不同。有抑制性；殺菌性；或溶菌性。多半僅對革蘭氏陽性細菌發生效用。如青黴素，革蘭陽性菌抑制素等。對陰陽性細菌皆有作用者，有 Streptothricin 與 Streptomycin 等，惟亦呈顯高度之特性。以 Streptothricin 而論，枯草桿菌，蕈狀桿菌同為革蘭氏陽性細菌，前者對此素呈敏感性，後者所呈之敏感性甚微。沙門氏菌屬，布氏桿菌屬，大腸菌屬，綠膿桿菌，螢光假單胞菌屬 (*Ps. fluorescens*) 及 *Serratia* 菌屬均為革蘭氏陰性細菌，此素對前三者之抗菌效用甚大，對後者則甚小。Streptothricin 僅為一例，其他物質之抗菌特性亦然。其抗菌特性，當因各物質之抗菌作用機構之不同，及與各細菌細胞之生物化學組成 (Bio-chemical make up) 有關。

至於各抗生性物質抗菌作用機構，吾人尙未十分明瞭。Waksman 指出以下之可能：(1) 氧化某種還原性物質，使其不適於細菌營養之用。(2) 與某種營養物質化合使其不能被細菌所利用。(3) 奪取細菌營養上必須之某種酵素。(4) 改變細菌之表面張力。(5) 影響細菌之呼吸機能。(6) 妨礙細菌之細胞分裂。以上學說，是否確實，尙未有充足之實驗結果證明之。

(32) 細菌類所產成之抗生性物質

綠膿菌酵素 (Pyocyanase) 德國 Emmerick 與 Low 等於 1899-1902 年由綠膿桿菌之培養液中，所得之抗生性物質，係各抗生性物質中最早引人注意而研究其化學性質者。其培養濾液經濃縮後，即可抗殺革蘭氏陰陽兩性細菌；且能溶解霍亂弧菌及炭疽桿菌之混懸液。兩氏以為此係一溶菌酵素，名之為綠膿菌酵素。到 1933-1934 年，

Hettche 氏研究其性質時，證明此濾液中含有數種抗菌效能不同之抗生物質。一為綠膿菌素；一為 α -hydroxy-phenazine；一為溶菌素。此三者皆非酵素。綠膿菌素乃一藍色染料，抗菌性甚強，毒性亦大。 α -hydroxy phenazine 毒性比前者小，而抗菌性亦較弱。係一黃色物質。為綠膿菌素之分解物。化學性質甚不穩定，且溶解度亦低。溶菌素之化學，生物及生理性質，研究甚少。惟其毒性甚大，不能應用為防腐劑。聞綠膿菌素曾於1936年在德國已有出品，其臨床效能如何，頗有疑問。

Tyrothricin: 此物質係美國洛氏醫學研究所Dubos氏所發現。氏為法國人，於1928年來美國從Waksman氏遊，研究纖維質細菌，頗有貢獻。當時醫學界擬用土壤中之微生物，將肺炎雙球菌之莢膜，（莢膜係為半纖維質）破壞，以為治療肺炎之法。洛氏醫學研究所，遂請氏研究此問題。歷數年之久，於1939年，由土壤中，發現短小桿菌，能溶解革蘭氏陽性細菌，如肺炎雙球菌，葡萄球菌等。後由培養液中，提出其抗菌物質，名之為Tyrothricin。經精煉後，Tyrothricin，可分為兩物質：一為酪菌素，一為革蘭陽性菌抑制素。

Dubos 氏用含有消化蛋白質 (Peptone) 之培養液培養短小桿菌。於室溫中數日後，即於培養液中，得一物質。此物質中，有一部份為蛋白質性，不能滲析，易溶於水，而不溶於有機溶劑。另一部份不含有蛋白質，可以滲析，惟不溶於水，而溶於有機溶劑。將培養液變成酸性，即成沉澱，如以緩衝液提取之，得蛋白質性之物質。如以醇提取之，則得後者之物質而名之為Tyrothricin。將Tyrothricin 溶於酮醚混合液中，過濾後，將濾液蒸乾，加溫熱之酮，則得革蘭陽性菌抑制素之結晶體。於不能溶化於酮醚混合液之部份，加無水醇，然後再加含HCl之醇，則得酪菌素。

革蘭陽性菌抑制素與酪菌素，皆係多肽類。但與蛋白質分解酶

並無作用。在化學結構上，兩素頗相似，惟其化學及生物性質，則不同。前者從酮中提煉數次後而得之純淨結晶體，為無色之片狀，溶點 230°C ，在 95% 醇液中，其比旋 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 為 $+5^{\circ}$ 。甚易溶於低級之醇，醋酸，吡啶 (Pyridine)。能溶於無水醋酸，Dioxane。難溶於水，醚，炭氫類。其化學結構中，並未含有游離之氨基及酸元。惟成 Flavinat 與 Rufianate 之結晶體。以酸分解之，則得左旋白氨酸 (l-Lencine)，氨基初油酸 (Alanine)，左旋吡啶氨酸 (l-Tryptophane)，1:2 羥基氨酸之化合物；纈草氨酸 (Valine)，甘氨酸 (Glycine) 等。其分子量約為 600—3000。

酪菌素為鹼性之多肽類，其結晶體，乃酪菌素氫氯化物 (Tyrocidin-HCl)。熔點約為 240°C ，到其熔點時，即分解。於 95% 醇中，比旋 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 為 -101° 。其溶解度在甲醇，乙醇，醋酸及吡啶為高；在水，酮較低；在醚及炭氫類則甚低。用酸分解之，得左旋吡啶氨酸，左旋酪氨酸 (l-Tyrosine)，苯氨基初油酸 (Phenylalanine)，氨基初油酸，左旋纈草氨酸，左旋普羅氨酸 (l-Proline)，左旋穀氨酸 (l-Glutamic acid)，左旋鳥尿氨酸 (l-Ornithine)，左旋龍鬚菜氨酸 (l-Aspartic acid) 等。其分子量約為 700-2500。

革蘭陽性菌抑制素對革蘭氏陽性細菌呈顯極強之抑菌性。(1 γ 即可生效)。惟對耐酸性細菌，則無作用。陰性細菌，對此素亦不敏感。但淋病雙球菌及腦膜炎雙球菌，則為例外。酪菌素之抗菌性，僅為革蘭陽性菌抑制素之廿分到五十分之一。惟其對革蘭氏陰陽兩性細菌，均有作用。且係殺菌性。茲將兩者殺菌所需之濃度 (以微公分計算) 列下：

	革蘭陽性菌抑制素	酪菌素
肺炎雙球菌	0.01	1
溶血鏈球菌	2.00	

金黃色球菌	10.00	50
淋病雙球菌	1.0	0.1
<i>Pasteurella avicida</i>	—*	500
<i>Pasteurella tularensis</i> (毒性)	250.00	100
<i>Pasteurella tularensis</i> (無毒性)	25.00	25
<i>Shigella dysenteria</i>	—*	50
大腸菌	—	500
<i>Salmonella schottmulleri</i>	—	250
傷寒桿菌	—	500

* 此素之量超過 500 γ 尚無抗菌作用

酪菌素阻碍鏈球菌及葡萄球菌混懸液之呼吸，其作用甚為敏速。革蘭陽性菌抑制素對葡萄球菌混懸液呼吸之影響，較為複雜。在含有氮游子之溶液中，則抑制葡萄球菌之呼吸；在磷酸游子溶液中，於二小時期間，其吸收之氧量，大為增加，後即停止呼吸。兩素均為溶血之物質。革蘭陽性菌抑制素在葡萄糖溶液中，始有溶血作用，且較緩慢。而酪菌素之溶血作用甚速，並不受葡萄糖之影響。前者不影響白血球呼吸作用，而後者則完全抑制細胞之呼吸，並溶解之。前者對精子呈顯著毒性，1:10,000,000 之低濃度，即可停止精子之活動。對組織亦有毒性。兩者對表面張力，均有作用。其抗菌效能，或與此性質有關。此兩素之物理化學及生物性質，與陰陽游子性除污物質 (Detergent) 甚為相似。酪菌素係似陽游子之除污物質，抗殺革蘭氏陰陽兩性細菌。革蘭陽性菌抑制素似陰游子除污物質，僅能抑制陽性細菌。除污物質之殺菌機構作用，現雖尚未明瞭，惟其當與此兩素相似，即為使蛋白質及脂蛋白類，變成變性物質 (Denatured compound)，及與磷脂類化合。

酪菌素與蛋白質化合而沉澱，故其在組織溶液中之抗菌效能大

為減低。革蘭陽性菌抑制素雖與蛋白質無化學作用，但其抗菌效能，被脂型之磷脂所消解，故其抗菌效能在組織溶液中，亦受影響。因兩素均能與細胞之主要成份化合，故靜脈注射入小鼠及狗時，有顯著之毒性，受感染各種病菌之小鼠，以此兩素，用靜脈注射治療，完全無效。若將革蘭陽性菌抑制素，局部注射於受肺炎雙球菌感染之肌肉中，則小鼠可得救治。用以治療人體表面傳染病灶及牛乳腺炎，奏效卓著。

目前革蘭陽性菌抑制素在醫界之應用多為局部敷料，已由藥廠大量製造。

H-1 Hoogerheide (1940) 從需氧滋生芽胞之細菌中，提取一抗生物質，抑制革蘭氏陽性細菌，而名之為 H-1 此物質與革蘭陽性菌抑制素相似。

Gramicidin S 俄國科學家從短小桿菌之亞種 (Gause-Brazhukova 亞種) 提取一抗生物質性名為 Gramicidin S. 此新亞種與 Dubos 氏之亞種不同之點，即前者為嗜熱菌 (Thermophilic bacteria) 。在 60°C 高溫生長繁殖。

用含有 10% 酵母溶解液及 0.5% 葡萄糖之肉湯，培養此亞種。於 40°—41°C 培養箱中，經六日後 培養基中所含之抗生物質，已達其最高濃度。然後以鹽酸使培養液之 pH 為 4.7，再用超級離心機，將所沉澱之物質，由培養液中分出，於 50°C 烘乾成為粉末。由一公升之培養基可得 400—500 公絲粉末。如用醇提煉四五次，即可得較為純淨之物質，其 4% 之溶液，可為臨床應用。如由粉末中，用醚將脂質提出，則得其結晶體。熔點為 260—270°C，含 13% N。與 Tyrothricin 比較；此物質對葡萄球菌之殺菌性較強，對鏈球菌及肺炎雙球菌較差。革蘭氏陰性細菌，包括變形桿菌及大腸菌，對之甚為敏感。兩者之毒性相同。注射入白鼠其 L.D 50 每公斤體重

爲17公絲，惟400—500 mg/cc. 之溶液，對白血球無不良影響，亦不妨礙成纖維細胞及巨噬細胞之生長；反而促進組織之再生。此物質在 16_0°C 煮或在15磅高壓力蒸半小時，並不失其抗菌作用。以400 mg/cc. 之溶液，爲局部敷料，可將 Welch 氏桿菌感染創傷之豚鼠死亡率，由53%減至6%；受土壤感染之豚鼠死亡率，由100%減至40%。俄國已於1943年七月起大量製造，廣爲應用。據其報告，用爲局部敷料，效力甚大云。

· 其他抗生物質 普通之滋生芽胞細菌產抗生物質者甚多。Pringsheim (1920), Much (1924), Franke 與 Ismet (1926), Weiland (1936), Auerswald (1938), Weber (1939) 均有報告。其所產成之物質，對白喉菌，葡萄球菌，甚至有時對革蘭氏陰性細菌，有抗菌效能。惟均未用化學方法，將此類物質由培養液中提出而研究之。Dubos 與 Hotchkiss (1943) 由此類細菌中，提出數種物質，其化學性質，多半與 Tyrothricin 相同。

Mattick 與 Hirsch (1944) 由 N 類鏈球菌，提出一物質，1:640,000 之濃度，完全抑制鏈球菌 (*Strep. agalactiae*)。此物質在試管中，對桿菌屬，梭菌屬及乳桿菌亦有抗菌作用。惟其化學及生物性質，吾人尙未得到報告。

(33) 青黴類所產成之抗生物質

青黴素 (Penicillin) 見前兩章

Claviformin (Patulin 或 Clavacin) Wilkins 與 Harris 兩氏於1942年即發現 *P. claviforme* 之培養液中，有一抗生物質。同年 Chain, Florey 與 Jennings 三氏由其培養液中，得其結晶體，名之 Claviformin。1:160,000 至 1:40,000 低濃度，能抗殺革蘭氏陰陽兩性細菌。其化學公式爲 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ ，溶點爲 110° 。易溶於水，醇及酮。難溶於醚，

及氯仿。中性。有強大還原作用。與氨及含有氨基之物質化合，成一黃色溶液。與血清混合，即失其抗菌作用。為殺菌性。完全抑制大腸菌混懸液之呼吸。1:800,000 低濃度，即可將白血球毀殺，其毒性甚大，0.2 公絲即可殺死小鼠。

Patulin 此物質係 Raistrick 於 1943 年由 *P. patulum* 之培養液中提出。當時曾有報告，謂其可治傷風，轟動一時；後經多方面之試驗，證明此說不確。其化學及生物性質，與 Claviformin 相同，實係一物質。

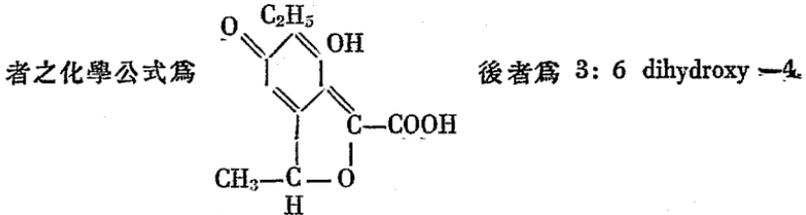
Penicillic acid 發現此物質者為 Alsberg 與 Black 兩氏 (1913) 及 Oxford, Raistrick, 與 Smith 三氏。(1942) 青黴菌 *P. perberulum* 與 *P. cyclopium* 兩種，培養於 Raulin-Thom 培養基中，得一抗生性物質，名為 Penicillic acid。大腸菌屬，傷寒菌屬，沙氏桿菌屬及其他革蘭氏陰陽兩性細菌，對之均呈敏感性。其作用為抑菌性。其化學公式為 $\text{CH}_3\text{C}(\text{:CH}_2)\text{COC}(\text{OCH}_3)\text{:CHCOOH}$ 。毒性頗大；作皮下注射，7 公絲即可將小鼠殺死，5 公絲即呈顯中毒現狀。

Gliotoxin 此係一含硫之抗生性物質，其化學公式為 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_7$ 。乃 Weindling 與 Emerson 兩氏 (1936) 從 *P. (Gliocladium) fimbriatum* 之培養液中提出者。熔點到 $219-222^\circ\text{C}$ ，則分解。比旋在氯仿中 $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ 為 -239° 。其溶解度在酮及氯仿甚高，在熱苯及醇中則較低；在冷醇及醚中則更低。甚難溶於水。其化學結構公式及性質現尙未十分明瞭。1:1,000,000—1:600,000 之低濃度對革蘭氏陰陽兩性細菌，即有抗菌作用。惟其毒性頗高；每公斤重之動物，服此物質 50—75 公絲即可死亡。

Menzel, Wintersteiner 與 Hoogerheide (1944) 由 *Asp. fumigatus* 培養液中亦提出此物質。

Citrinin 及 Spinulosin 醜類之抗菌性能，早已證實。Raistrick 與

其同僚，曾由低級之黴類培養液中，提出甚多之醜類與醜類之衍化物。其中有 Citrinin 及 Spinulosin 兩物質。前者係由 *P. citrinum* 所產，後者 *P. Spinulosum* 所產。兩素對革蘭氏陽性細菌抗菌性甚強。前



methoxy—2:5 toluquinone。醜類與蛋白質及氨基酸化合；故其毒性頗大。用爲防腐劑，其效用頗成問題。

Notatin：— 黃色蛋白質性酵素，名爲 Glucose dehydrogenase，將葡萄糖變成葡萄糖酸，而產過氧化氫。此酵素即 Notatin；爲 *P. notatum* 之一亞種所產成。因其產過氧化氫，故有殺菌作用，如遇二氧化氫酵素則失其效能。故在治療上，不能奏效。Penicillin Bt 與 Penatin 之化學生物性質與此物質相同。

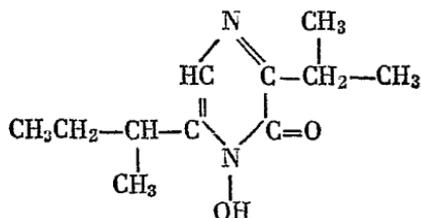
Penicidin 見第二章

(34) 麴菌類所產成之抗生性物質

與青黴素相似之物質：Bush 與 Gott (1943) 從 *Asp. flavus*, Philpot (1943) 從 *Asp. gigantus* 之培養液中提出抗生性物質 Flavicin 及 Gigantic acid，其化學；生物性質均與青黴素相似。

Clavacin：Waksman 氏等 (1942) 先後發現 Fumagacin 及 Clavacin 兩物質。後者係 *Asp. clavatus* 所產成。其化學生物性質與 Claviformin 及 Patulin 相似，恐係一物。最近 Karrow 及 Foster (1944) 由 *Gymnoascus* 種及青黴菌類一未定名之種中提出 Clavacin。

Aspergillilic acid 從 *Asp. flavus* 之培養液中，White (1940) 及 Glistler (1941) 提出結晶體之抗生性物質，名爲 Aspergillilic acid。熔點 93° ，比旋 $[\alpha]_D + 14^{\circ}$ ，其化結構公式如下：



其吸收光譜於 3250 Å 顯一特性吸收帶。酸鹼及熱均不能損毀其抗菌效能。革蘭氏陰陽性細菌對此均呈敏感。惜其毒性太大，不能為防腐劑。

Fumigacin 或 Helvolic acid: Waksman, Horning 與 Spencer 三氏 (1942) 由 *Asp. fumigatus* 培養液中提出一結晶體之抗生性物質，名為 Fumigacin。Menzel, Winsteiner 與 Hoogerbeide (1944) 證明 Waksman 等之結晶體，係為 Fumigacin 與 Gliotoxin 之混合物。同時 Chain, Florey, Jennings, Williams 等報告於 *Asp. fumigatus, mut. helvola* 培養液中，得一結晶體，名 Helvolic acid。經試驗後，係與 Fumigacin 相同。

此物質乃白色之一含氧酸。溶點 215—220°。化學公式 $\text{C}_{32}\text{H}_{14}\text{O}_8$ 。為左旋光性。易溶於醚，氯仿，酯，純醋酸，吡啶。不易溶於苯。甚難溶於水。於 pH 2, 7 或 10 之溶液，將其煮到 100°C 十分鐘之久，其抗菌作用，並不減少。當量之氫氧化鈉溶液，亦不損害其抗菌性質。

其抑菌性，比其他抗生性物質，如青黴素，革蘭陽性菌抑制素，酪菌素，及 Gliotoxin 之抗菌效能為弱；與 *Aspergillitic acid* 相似。惟後者對革蘭氏陰陽兩性細菌，均有抗菌效能，而此物質僅能抑制陽性細菌，對陰性細菌作用較微。

血球，血清，消化蛋白質，對氨基安息香酸，並不影響其抗菌作用。故其頗合於化學治療上之條件。動物治療試驗，亦證明此物質

可能成爲一治療藥劑。情畧有毒性，靜脈注射 10 公絲，可將 20 克體重之小鼠殺死。惟注射 4 公絲，則無毒性現象。若以口服，20 公絲之量，亦無不良影響，並不損害白血球。

此物質對白血球毒性雖低，在醫療上，僅能延長感染葡萄球菌及鏈球菌小鼠之生命，到相當時間，不能救治而免其於死。蓋如不斷將此物質注射入動物時，則其肝部受損傷。故此物質，僅可爲局部敷料，尙不能爲有效之化療藥物。

Asp. fumigatus 除產生 *Fumigacin* 及 *Glilotoxin* 外，尙產生 *Fumigatin* 及 *Spinulosin*。兩者均爲醌類。*Fumigatin* 爲 3-hydroxy-methoxyl 2:5 toluquinone，其抗菌效能比 *Spinulosin* 大。1:50,000 之濃度，可完全抑制金黃色葡萄球菌之生長，惟大腸菌對之不呈敏感性。

(35) 囊菌類所產成之抗生物質

Cheatomin: 黴類所產成之抗生物質，多限於絲狀菌類，如青黴類及麴菌類。Waksman 氏研究抗生物質在黴類中之分佈情形時，發現於 160 黴類中，僅有一高等黴類，產成抗生物質。此菌屬於囊菌類，名爲 *Chaetomium cochliodes*。其所產成之物質，名爲 *Chaetomin*。此物質不但在培養液中，可以提出；且可由菌絲中，用酮提出。菌絲所蓄存之物質，約廿倍於培養液。經精煉後，其抗菌效能甚強。1:500,000,000 之低濃度，即可抑制枯草桿菌及金黃色球菌之生長。對革蘭氏陽性細菌，呈顯強大之抗菌作用。惟陰性細菌，對之不呈敏感性。即 1:10,000 之高濃度，亦不能抗殺大腸菌及變形桿菌。對草桿菌畧有抗殺作用，其效與其對蕈狀桿菌相等，（約在 1:40,000 之濃度）。其對人結核桿菌及禽結核桿之抗菌效能僅爲其對枯草桿菌者千份之一。其抗菌效能與青黴素相似，惟非青黴素。蓋蕈狀桿菌對此物質較其對青黴素爲敏感。於化學性

質上，兩者有以下之分別：（一）此物質並非酸性，乃中和性。（二）青黴菌酵素並不抑制此物質之抗菌作用。（三）酸及熱不損毀其抗菌作用。

由化學分析，此物質含有 10-10.5% N, 12.5-14% S, 54% C 及 4.6% H. 易溶於酮，醋酸，氯仿，苯，Dioxane 及 吡啶。難溶於醚，及 甲乙醇。不溶於水及石油醚 此物質之溶解度，抗菌作用，及溶點 (218°—220° C) 與革蘭陽性抑菌素相似。所異者，即其非多肽類。Gliotoxin 與 Chaetomin 均係含有硫磺之抗生性物質，惟前者抗殺革蘭氏陰陽兩性細菌，而後者僅對陽性細菌作用。

此物質對動物毒性不大，惟其在動物體內，即失其殺菌效能。故不能作為治療之用。至於身體中何種機構，抑制此物質之抗菌作用，現尚在研究中。

(36) 放線菌屬所產成之抗生性物質

Actinomycetin 放線菌能產成抗生性物質甚多。Gratia 氏 (1920—1930) 及 Welsch 氏 (1941)，對此問題研究最早。且於各放線菌培養液中，提出各種物質，統名之 Actinomycetin。Welsch (1941) 由某一放線菌培養液中，提出一物質，含有蛋白質。係一種酵素，能溶解已殺死之肺炎雙球菌及鏈球菌。Welsch 氏於 1942 年，被徵召入比利時軍隊，而工作中輟。

Actinomycin A 及 B. 此為 Waksman 氏由土壤中提出之第一個抗生性物質。其與 Woodruff (1940) 先從土壤中，提出一放線菌之新種，名之為 Act. antibioticus。此菌產成兩種物質，一為 Actinomycin A，一為 Actinomycin B。A 係一紅色素之結晶體。溶點 250° C 溶於氯仿，苯，醇。難溶於水，及醚。聞係疊氮素化合物。分子量為 768—1000。為醃衍化物。可用亞硫酸還原。可被空氣氧化。於水

及醇混合液中，煮沸分鐘，不失其抗菌作用。惟在冷鹼液及熱酸液中，則其抗菌效能，易被損毀。其為一強大抗生物質。抗殺革蘭氏陽性細菌。1: 100,000,000 低濃度，即可抑制卵黃色八疊菌；1:10,000,000 抑制枯草桿菌；1:5000—1:100,000 可抑制革蘭氏陰性細菌。在高濃度時，其為殺菌性。低濃度時，為抑菌性。其毒性甚大，10微公分，注射體內，即可殺死小鼠。

Actinomycin B 係無色之抗生物質，對革蘭陰陽兩性細菌，均有抗殺作用。

Pro-actinomycin: Gardner 與 Chain(1942) 由與放線菌相似之微生物培養液中，提出一有機鹼類之物質，名為 Proactinomycin。此物質之抗菌性甚強。惟僅對革蘭氏陽性細菌，及奈瑟氏菌屬有效能，在鹼及酸溶液中，仍可保持其抗菌性。惟在 pH 2 或 7 溶液中。煮到 100°C 十分鐘後，其一部份之抗菌性則被損毀。於 pH 10 溶液中則損失其大部份之抗菌性。此物質毒性甚大，以 5 公絲為靜脈注射，可立即將小鼠殺死，2 公絲量呈中毒現象，甚至死亡；1 公絲則無不良症狀。

Streptothricin: Waksman 與 Woodruff 兩氏 (1942) 用加料洋菜培養法，提出一需氧放線菌，由其所生之色素，及其培養特性，定此菌為 *Actinomyces lavendulae*。此菌原為鏈絲菌屬之一種 (*Streptothrix*)，故名其所產成之抗生物質，為 Streptothricin (鏈絲菌素)

兩氏所用之培養基為

葡萄糖 (或澱粉)	10 克
分解蛋白質 (Tryptone)	5 克
酸性磷酸鉀	0.5 克
氯化鈉	0.5 克
硫酸亞鐵	0.1 克

洋菜	2.5 克
“自來水”	1000 cc.

若用葡萄糖為炭素之養料，則僅能以高壓蒸氣，消毒培養基，若用澱粉，則可以在十五磅壓力下消毒之，並可免用洋菜。Woodruff與Foster (1943) 用澱粉，並以下浸培養法，所得之物質量，比表面培養法，或用葡萄糖為多。且無由培養液中提出此物質之許多困難。澱粉甚易被此菌所消化；經消化後，不成還原之糖。

除用分解蛋白質為氮素養料外，尚可用其他氨基酸，如穀氨酸，甘氨酸，天門冬素 (Asparagine)，龍鬚菜氨酸，氨基初油酸等。但吡啶羧酸苯基氨基初油酸，及氮素之醃類，均不能使此菌生長。硫酸銨雖可使此菌生長，但無抗生性物質之生成。故氮素之營養與此菌抗生性物質之生成，大有關係。鐵素亦係培養基成份中要素之一。炭水化合物，僅能助此菌之生長，惟不能增加此物質之產量。

用上面所述之培養基，於 20—23°C，培養此菌，7—10 日後，即可進行由培養液中提煉此物質。培養法有表面培養及下浸培養兩法。後者產量較多。除該菌之營養，影響此物質之產量外；最重要之因素為空氣需流通。如用表面培養法，則培養液深度，以一公升錐形玻璃瓶，含 100 cc. 培養液為度。其他因素，如溫度 pH 均不十分重要。溫度以 20—23°C 為最適 pH 5—7.5 之差，均不足影響此物質產量。

當此菌生長到極峯點時，此物質之產量亦為最多。此證明其物質之產成，並非由於菌絲自身溶解，乃係與其細胞之營養或細胞之繁殖有關。

提煉之法，先將活性炭 (Norit A) 加入過濾後之培養液，以吸收其中之抗生性物質。於室溫中放置十餘小時後過濾之，用含鹽酸之醇，由活性炭中將此物質洗出，以氫氧化鈉之溶液，中和醇之酸

性後，加十倍之醚，而得一高濃度之水溶液，在低壓下蒸溜，即得一半精純之物質。

此物質，係含有氮素之有機鹼類，溶解於水及醇；但難溶於醚，氯仿，及石油。為耐熱性。在水溶液中，煮十五分鐘，亦不損毀其抗菌效能。

此物質之抗菌作用為抑制性或為殺菌性。對革蘭氏陰陽兩性細菌，呈選擇作用。枯草桿菌，對此物質，甚為敏感。蕈狀桿菌及 *B. cereus* 之敏感性較其他陰性細菌為低。對螢光桿菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 及綠膿桿菌之抗菌作用，亦不强。其抗菌譜如下：

純粹品之抗菌譜

細菌	抗菌單位
大腸菌	100,000
產氧桿菌	30,000
螢光桿菌	< 10,000
<i>Shigella gallinarum</i>	300,000
志賀氏痢疾桿菌 8712	100,000
志賀氏痢疾桿菌 8708	100,000
志賀氏痢疾桿菌 7424	30,000
Flexner 氏痢疾桿菌	50,000
枯草桿菌	750,000
蕈狀桿菌	< 10,000
<i>Bacillus cereus</i>	< 10,000
金黃色球菌	200,000
卵黃色八疊菌	100,000

此物質毒性甚低，每公斤體重，口服 750,000 單位，僅殺死試驗小鼠百份之卅。靜脈注射 250,000 u/kg, 殺死小鼠百份之八十。皮

下注射 250,000 u/kg, 殺死全數小鼠 血球, 血清, 消化蛋白質, 維他命 B1, B6, Pantothenic acid, 對此物質之抗殺大腸菌效能, 均無影響。敏感之細菌與此物質接觸後, 即改變其形態, 其染色性質, 有時原為革蘭氏陽性者, 可改為陰性。

動物體內試驗之結果甚佳。小鼠感染 *Salmonella Schottmüller* 後, 10—15 分鐘, 以 100 單位作靜脈注射, 94% 得以生存。50 單位之物質, 56% 得以生存。若每日注射 50, 100, 200 單位三次, 三日後, 則全數生存。以 12.5 單位, 作腹膜內注射, 77% 得以生存。小鼠受各種革蘭氏陰性細菌感染後, 以 100 單位 (5000—10,000u/kg) 作皮下注射, 可以救治之。用 1600 單位作皮下注射, 可以救治受溶血鏈菌 1685 感染之小鼠。惟此物質, 對錐虫 (*Trypanosoma Equiperdum*) 及流行性感冒之濾過性毒無何作用。但若服此物質後, 1¹/₄—6 小時內, 腹膜內之細菌, 即可完全消毒。同時增加吞噬細菌之作用。若服小量之物質, 則血清中, 產生凝集素。此似可以此物質為免疫之用。

Metzger, Waksman 與 Pugh 三氏曾以粗製之物質 10 公絲, 注射入鵝蛋之胚胎, 可以將其中之流產桿菌消毒。受感染之豚鼠, 以粗製之物質, 作皮下或靜脈注射, 亦可將其血液之流產桿菌消滅。

Foster 與 Woodruff (1944) 曾報告在動物體外, 此物質抑制肺結核菌。惟在動物體內, 則失其效能。Foster 等說明此係體內有一某種酵素, 與此物質化合, 而失其效用。

Streptomycin 此物質亦係 Waksman 及其學生 Schatz 與 Bugie (1944) 由 *Act. griseus* 所提出。*Act. griseus* 之營養與 *Act. lavendulae* 大不相同。後者需要簡單之培養液, 如分解蛋白質與澱粉所成之培養基。而前者則需某種之生長素。其培養基之成份如下:

葡萄糖

1%

消化蛋白質	0.5%
肉汁	0.3%
或 玉蜀黍水浸母液	1.25%
氯化鈉	0.5%
蒸溜水	1000 cc.

培養法亦有表面及下浸兩法，於 22—28°C 溫度，培養五日到十二日後，即可從事由培養液中提煉之。其法與 Streptothricin 之提煉法相同。

Waksman 氏以下面三種單位，為測定此物質之濃度：(1) S 單位：乃 Streptomycin 之量足以抑制 1 cc. 肉湯或其他培養基中大腸菌之生長。此單位可用以研究此物質之產成，測定培養液，尿，血液等所含之濃度。(2) L 單位：等於 1000 S 單位。此物質之量，足以抑制一立升肉湯中大腸菌之生長。以為臨床治療時之用。(3) G 單位：待將來得到結晶體之物質時，以之表明其重量。

此物質甚為穩定，亦不被其他細菌所損毀，其化學及生物性質，與 Streptothricin 相似，可作一比較如下表：

Streptothricin 與 Streptomycin

化學及生物性質之比較

	Streptothricin	Streptomycin
產成此物質之微生物	<i>Act. lavendula</i>	<i>Act. griseus</i> .
培養基	分解蛋白質—澱粉湯	葡萄糖肉湯
需要生長素	不需要	需要
化學性質	有機鹼類	有機鹼類
溶解度	溶於水，酸溶液	溶於水，酸溶液
	不溶於醚，氣仿	不溶於醚，氣仿
耐熱性	耐熱性	耐熱性

對酸之敏感性	敏感	敏感
葡萄糖之影響	抑制其抗菌作用	抑制其抗菌作用
抗菌譜	抗殺革蘭氏陰陽性細菌之一部份 蕈狀桿菌及 <i>S. marcescens</i> 對之無敏感性	對普通革蘭氏陰陽性細菌有抗殺作用 包括蕈狀桿菌及 <i>S. marcescens</i>
對 <i>Trypanosoma equiperdum</i> 之作用	無	無
對黴菌類之作用	有	無
對動物之毒性	毒性甚少； 1.0—3.5 gm 之精製物質/每公斤體重	毒性甚微； 7.0 gm/kg. 體重.
動物體內之抗菌作用	有作用	有作用
抗菌作用與毛硫氨酸 (Cysteine) 之關係	毛硫氨酸抑制其作用	毛硫氨酸抑制其作用

Streptomycin 之抗菌譜如下：

細菌	革蘭染色	每克無灰乾物質之抗菌單位 × 1000
枯草桿菌 0	+	125
蕈狀桿菌 0	+	250
蕈狀桿菌 317—911	+	20
<i>B. cereus</i>	+	30

馬鈴薯桿菌 (<i>B. mesentericus</i>)	+	15
巨桿菌 (<i>Megatherium</i>)	+	100
金黃色球菌	+	15
卵黃色八疊菌	+	100
草桿菌 (<i>Mycobact. phoi</i>)	+	100
結核桿菌	+	30
<i>Phytomonas pruni</i>	—	100
<i>Listerella monocytogenes</i>	—	10
大腸菌	—	25
<i>S. marcescens</i>	—	25
產氣桿菌	—	10
<i>P. vulgaris</i>	—	10
<i>S. artrycke</i>	—	2.5
螢光桿菌	—	2
綠膿桿菌		1
酪酸梭菌 (<i>Clostridium butylicum</i>)		3

Streptomycin 毒性甚低，Robinson 與 Smith 兩氏 (1945)，曾研究其藥理毒性，及化學治療效用。其結果如下：以體重每公斤之小鼠或白鼠，每日注射五萬單位，經一個月，未發現其中毒現狀。猴子即服用此物質多量，其生理上亦不發生任何反應。革蘭氏陰性細菌及其相似細菌，如伊氏桿菌屬，沙氏桿菌屬，*Shigella*，布氏桿菌屬，巴氏桿菌屬，及變形桿菌屬等，對此物質，均極敏感。但綠膿桿菌對之，稍有抗藥性。革蘭氏陽性細菌如溶血鏈球菌，金黃色球菌，及肺炎雙球菌，對之甚為敏感。然大多數之厭氣滋生芽胞細菌之生長，不受此物質抑制。以小鼠作動物體內試驗時，其抗菌效能，亦甚顯著。僅用 120 單位即可生效。

施用於腸胃外，此物質之抗菌效能最大。惟排洩及分泌甚速。服用五六小時後，即可全由糞便或小便排洩出來。故欲維持血液中此物質之濃度，當不斷注射或連續流滴於靜脈中。

Heilman (1944) 以卅頭小鼠感染土拉倫斯桿菌 (*Past. tularemia*)，然後每日注射 1000 單位；十日後完全復原。若每日注射 500 單位，則甚死亡率為百份之五十。

Schatz 與 Waksman (1944) 在試管中試驗其對抗殺結核菌之效能，結果甚佳。至於動物體內之試驗，正在進行中。

此物質顯係為特效之藥。美國 Merck 公司已大量製造，以供各醫師作臨床試驗之用。對於傷寒症，似有相當功效。重慶中央醫院，亦正在進行此藥之臨床試驗云。

以上廿餘種抗生性物質中，除青黴素，Streptothricin, Streptomycin, Helvolic acid 外，其他物質毒性均著。多半之物質，與細菌原生質中之蛋白質或脂肪化合，使原生質失其生命作用。故在醫學上，除青黴素已被確定為抗菌靈藥外，革蘭陽性菌抑制素，已有應用，但有溶血作用，不能全身應用，僅為局部敷用。此外即 Streptothricin 及 Streptomycin，其毒性甚微，且對革蘭氏陰陽性細菌均有作用，其在醫學上之應用，當有前途。

抗生性物質之發現，其化學生物性質，與其毒性藥理之研究，及其臨床之應用為時僅五六年。雖尚在發萌時期，然已提出之物質，其化學性質，生理作用，及醫學上之應用，已引起各界莫大興趣。不但在醫學上之應用，前途無限，且由其化學結構，當可為研究分子結構公式者，另闢園地。望藉此等物質，而研究以前所不能解決之蛋白質分子之構造，及研究分子構造與抗生性之關係。用化學合成方法，按此物質構造之模型，畧加改變，可能製成萬靈特效藥。由其殺菌效能，對於細菌之生理，甚至高等動物之生物化學藥

化，或生理作用，有更進一步之認識或瞭解。是抗生物質之發現，乃劃時代之科學進步，特別在醫學及化學治療上，開一新紀元。當有其不斷有新抗生物質，由微生物中提出其化學生物等性質，此後當奇異特性，將來造福人類，定無限量。

第五章

青黴素之新製劑與劑量

本篇係美國化學治療委員會主席 C.S. Keefer 與美國食品藥物管理局專家 R.P. Herwick, W. Van Winkle 及 L.E. Putnam 合著，公佈于 1945 年 8 月 18 日之美國醫學會雜誌，(J. A. M. A. 128: 16: 1161) 及青黴素應用方法之最新標準，亟譯出之，附于本書之末。

1 注射用製劑

(1) 青黴素鈉 (Sodium Penicillin)

與青黴素鈣 (Calcium Penicillin)

青黴素鈉與青黴素鈣均經提純及乾燥至每公絲 (mg) 內所含效價至少有 500 單位。無菌，無毒性，亦無致熱質 (Pyrogens)，且其水分在 2.5% 以下。其包裝分五種：十萬單位，二十萬單位，五十萬單位，一百萬單位及五百萬單位。

第一類適應証—其價值業經充分確定

1. 一切葡萄狀球菌傳染病例，合併或不合併菌血症：(a) 急性及慢性骨髓炎，(b) 癰—軟組織膿腫，(c) 腦脊髓膜炎，(d) 海

綿竇或橫竇血栓形成，(c) 肺炎—膿胸，(f) 腎癰，(g) 創傷傳染—火傷，(h) 心內膜炎。

2. 一切嫌氣性梭菌傳染病例：(a) 產氣性坏疽，(b) 惡性水腫。

3. 一切合併菌血症之溶血鏈球菌傳染，及一切重症之局部傳染：(a) 蜂窩織炎，(b) 乳突炎之合併顱內傳染者，如腦膜炎，靜脈竇血栓形成等，(c) 肺炎及膿胸，(d) 產褥膿毒症，(e) 腹膜炎，(f) 心內膜炎

4. 一切嫌氣性鏈球菌傳染：(a) 產褥膿毒症，(b) 他部之局限性傳染。

5. 下列組織之肺炎球菌傳染：(a) 腦脊髓膜，(b) 胸膜，(c) 心內膜，(d) 一切抗磺胺肺炎球菌性肺炎病例。

6. 一切淋球菌傳染。

7. 一切炭疽 (Anthrax) 病例。

8. 一切慢性肺膿腫之擬採用手術治療者。

9. 一切腦膜炎球菌傳染之經採用磺胺而不奏效者。

10. 一切細菌性心內膜炎之由於青黴素敏感性細菌者。

11. 丹毒樣病 (Erysipeloid) 即猪丹毒 (Swine Erysipelas)。

12. 文生氏傳染 (Vincent's Infection)。

13. 有風濕熱病史之病例，或風濕性心病，先天性心病，及其他有發生續發性傳染可能（蛀齒，扁桃腺腫大等）之病例，於扁桃腺切除術或拔牙後，作預防應用以防續發性傳染。

第二類適應証—亦屬有效但尚待繼續實驗者

1. 梅毒。

2. 放線狀菌病 (Actinomycosis)。

3. 白喉，與抗毒素合用。

第三類病症—其價值尚屬可疑

1. 闌尾破裂而有腹膜炎者。
2. 肝膿腫。
3. 大腸桿菌所致之泌尿道傳染。
4. 念珠狀鏈桿菌 (*Streptobacillus moniliformis*) 所致之鼠咬熱

第四類病症—完全無效

1. 一切格蘭氏陰性桿菌 (Gram-negative Bacillus) 傳染：(a) 傷寒—副傷寒，(b) 痢疾，(c) 大腸桿菌，(d) 流行性感胃桿菌，(e) 變形桿菌，(f) 綠膿桿菌，(g) 浪形熱，(Undulant fever)，(h) 都拉病 (Tularemia)，由都拉桿菌 (*Pasteurella tularensis*) 所致，(i) Friedlaender 氏桿菌。

2. 結核病。
3. *Toxoplasma* 傳染 (*Toxoplasmosis*)。
4. *Histoplasma* 傳染 (*Histoplasmosis*)。
5. 急性風濕熱。
6. 瀰蔓性紅斑性狼瘡。
7. 傳染性單核細胞增多症 (*Mononucleosis*)
8. 天疱瘡 (*Pemphigus*)
9. 何杰氏病 (*Hodgkin's disease*)
10. 急性及慢性白血病
11. 潰瘍性大腸炎。
12. 球狀黴傳染 (*Coccidioidomycosis*)。
13. 瘧疾。
14. 脊髓灰白質炎 (*Poliomyelitis*)。
15. 隱母菌病 (*Blastomycosis*)。

16. 非特殊菌性虹膜炎及眼色素層炎。
17. 念珠菌病 (Moniliasis)
18. 濾過毒傳染。
19. 癌腫。

注射液之配法—青黴素極易溶解，可用小量之無菌無致熱質之蒸餾水，或無菌之生理食鹽水，或無菌之5%葡萄糖溶液溶解之。於醫院中採用大量時，可配成每公撮(cc)含五千至五萬單位之溶液，置冰箱中，嚴格保持其無菌狀態，每日須新鮮配製一次。應用時可再稀釋至適當濃度。

1. 靜脈注射液 (a) 用注射針注射者，可製成每cc含一萬至五萬單位之溶液；(b) 用作靜脈內連續滴入者，可用生理食鹽水或5%葡萄糖溶液稀釋成每cc含25—50單位之溶液。

2. 肌內注射液：(a) 分次注射者，每次容積宜小，可用每cc含一萬至五萬單位之濃液；(b) 用作肌內連續滴入者，可溶十二萬單位於250cc中。

給藥法—有三種，即靜脈內，肌內及局部給藥。皮下注射易發劇痛，宜加避免。最佳之法為肌內注射。

劑量—隨傳染之種類與輕重而定。用藥之目標乃在儘速控制其傳染。對於大多數病例，每日至少須用十萬單位。

吾人必須記憶者，青黴素之自尿排泄甚速，一次注射後，經2—4小時即難在血中檢出之。故必須每3—4小時作靜脈內或肌內注射一次，或作連續滴入或輸入。

1. 對於重症傳染，不問其有無菌血症，第一劑應給一萬五千至二萬單位，隨以下列劑量：

(a) 連續靜脈內滴入者，每小時總量應在五萬至一萬單位之間，24小時內總

量爲十二萬至二十四萬單位。可將半日之量溶于一公升生理食鹽水中，每分鐘滴入30—40滴。

(b) 如不應用靜脈內滴入法，可用肌內注射法，每3—4小時二萬至四萬單位。

(c) 溫度降至正常後，如仍有活動性傳染之徵象，則可繼續給藥至完全消滅爲止。

2. 對於慢性傳染之複雜外傷及骨髓炎等，則可每二小時注射二萬單位，或四小時四萬單位，另加適當之局部治療。如病勢甚重或治療反應不甚滿意，則可酌增劑量。青黴素與充分外科引流合併治療時，其結果最佳。

3. 淋病：肌內注射五次，每三小時二萬五千單位。治療結果須用滲液培養以核定之。一治療後仍未痊愈者應再按法給之。

4. 膿胸：抽出膿液後將青黴素之生理食鹽水溶液注入膿胸腔。每次視膿胸腔之大小，傳染種類及病菌數之不同，可注入五萬至十萬單位，每日一次或二次。膿胸腔之灌洗不可用青黴素溶液。

5. 腦脊髓膜炎：青黴素之滲透蜘蛛膜者爲量不足，故必須直接注入蜘蛛膜下間隙或腦池，始能奏效。每次用一萬單位溶於10cc生理食鹽水注入，每日一次至二次，隨病程及脊髓液中有無細菌而定。

6. 細菌性心內膜炎：青黴素乃目前所知之最佳療劑。青黴素單用之療效與青黴素肝素 (Heparin) 合用者無異。治療必須繼續至三星期或更久，隨各例之情形而定。肌內注射法最宜，於少數病例或須採用靜脈內滴入法以求最高之療效。欲得最好之結果，每日劑量應在二十萬至三十萬單位之間。

(2) 青黴素之附有溶劑者 (Penicillin with Diluent)

此乃青黴素與溶劑之瓶同裝一匣，取用方便。液劑或係注射用

水，或生理食鹽水，或葡萄糖溶液。

其適應証與劑量與青黴素鈉與青黴素鈣項同。

(3) 青黴素之油蠟混懸液 (Penicillin in Oil and Wax)

此劑乃青黴素鈣之混懸於油蠟混合液中者。混合液係用精製花生油與蠟製成（詳本書第三章）。包裝分每 cc 含藥十萬單位，二十萬單位及三十萬單位者三種。十萬與二十萬單位之製劑中至少含白蠟 3%，三十萬單位者含白蠟 4.7—4.9%。三十萬單位製劑中之青黴素鈣純度為每公絲含藥至少 900 單位，其他兩種之純度為每公絲含藥至少 750 單位。

適應証與劑量—適應於淋病，急性葡萄狀球菌及鏈球菌傳染及肺炎。

對於此種病症每日至少應用三十萬單位。每 cc 含二十萬單位者，每十二小時可注射一次。若用每 cc 含藥十萬單位者，則須每八小時注射一針。注射部位必須輪流掉換；臀部外側，大腿前面及三頭膊肌，均為適宜之注射部位。

淋病—總劑量三十萬單位；或用三十萬單位注射一次；或先用二十萬單位，十二小時後再注射十萬單位；或每八小時注射十萬單位，注射三針。若有關節炎，心內膜炎及副睪丸炎等合併症時則應酌增其劑量與治程。

肺炎及急性葡萄狀球菌與鏈球菌傳染—每日至少三十萬單位，以分二或三次注射為佳，繼續治療至退熱及傳染之其他徵象消失乃停。

注意—不可注射靜脈內。不可用於青黴素鈉與青黴素鈣項下之第三類與第四類病症。

II □服用製劑

(1) 加緩衝物之青黴素片與膠囊 (Tablets Buffered Penicillin, Capsules Buffered Penicillin)

此種片劑或膠囊劑中，含有下列緩衝物之一種或多種：檸檬酸鈉，檸檬酸，氫氧化鋁，碳酸鈣，氧化鎂，及 Aluminium Dihydroxy-amino Acetate。每片或膠囊所含之青黴素至少二萬單位，每種包裝中所含總量至少為三十萬單位。

(2) 青黴素油液膠囊 (Capsules Penicillin in Oil)

此乃青黴素鈉或鈣之混懸於精製植物油中者，每顆至少含二萬單位，每種包裝總量至少為三十萬單位。

(3) 青黴素與氫氧化鋁膠液 (Penicillin with Aluminium Hydroxide Gel)

此乃青黴素鈉鈣或與氫氧化鋁膠液之合併包裝。青黴素每十萬單位，附氫氧化鋁膠液 30 cc。

適應証與劑量—須於空腹時服，飯前至少三十分鐘，飯後至少一—2 小時。其適應証與劑量如下：

淋病—合併療法：一次注射十萬單位後，每二至三小時內服四萬至五萬單位，每日六次，服一至二日。

口服療法：每二至三小時內服四至五萬單位，每日六次，一至二日。

對於關節炎，心內膜炎及副睪丸炎等合併症，用注射法給藥。淋病與梅毒同時傳染之可能，須常注意。用上述劑量治療淋病時，可防止硬性下疳之發生而掩蔽梅毒之徵象。此非病人之福。故治愈

後應每月作血清反應一次，至少檢查三次。

肺炎球菌，鏈球菌及葡萄狀球菌之傳染—每三小時至少注射二至四萬單位。待急性期過後而體溫逐漸下降時，可用口服法繼續之。每二至三小時口服四至五萬單位，日夜給藥，退熱後至少經48小時始可停藥。若口服治療無效，則必須改用注射法。

預防—有風濕病史之例，或風濕性心病，先天性心病，及其他有發生續發性傳染可能（蛀齒，扁桃腺腫大等）之病例，於扁桃腺切除術或拔齒後，為預防續發性傳染起見，可於手術前一日起至手術後三四日止，每日給予十萬至二十萬單位，分數次內服。

注意—對於腦膜炎，心內膜炎及腹膜炎，只可採用注射法。對於具有菌血症或敗血症之急慢性傳染，注射法須用至血液培養變為陰性而急性症狀控制時，始可改用口服法。口服法不得用於青黴素鈉與青黴素鈣項下之第三類與第四類病症。

III 外用製劑

(I) 青黴素油膏, 青黴素眼用油膏 (Penicillin Ointment, Penicillin Ointment Ophthalmic)

青黴素油膏乃青黴素鈣之油膏。其油膏基質係羊毛脂與黃石蠟或白石蠟，或更含下列成分之一種或多種：液體石蠟，白蠟，黃蠟，棉子油或花生油，每公分 (gm) 至少含 250 單位，每公分中不得含有 50 個以上之活菌。

青黴素油膏裝於可擠之錫管中，每管最多一英兩；眼用油膏則最多一英錢大小。

眼用油膏之適應証與劑量—眼各部（角膜，結膜，淚囊及臉板腺等）表面傳染之由於青黴素敏感性細菌者適用之。每日用藥一次

或多次。對於淋球菌性結膜炎，則除局部用藥外，須加注射療法。

青黴素油膏之適應証與劑量—皮膚表面傳染之由於青黴素敏感性細菌者適用之。每日用藥一次或多次，包紮與否，視情形而定。必要時，除局部用藥外，並加用口服法或注射法給藥。

(2) 外用青黴素 (Topical Penicillin)

外用青黴素乃青黴素鈣之細粉，其他條件與注射用之青黴素鈣同。包裝於玻管或錫管內，含量至少一萬至多五萬單位

適應証與劑量—對於乳突傳染手術後病例，用含五萬單位之無菌溶液 1 cc，自一插入之小導管，注入創腔內，每日一次，至少用藥四日。對於骨髓炎，注射法外可佐以局部用藥，用二萬五千至五萬單位之無菌溶液滴入創內，每日二至三次。膿胸抽液後，用五萬至十萬單位，溶於較抽出液量為小之生理食鹽水內，直接注入腔內。對於青黴素敏感之皮膚表面傳染，可用每 cc 含一千單位之溶液作無菌濕敷料，每日一次或多次。必要時除局部用藥外，加以全身用藥。

(3) 青黴素錠劑 (Penicillin Troches)

此乃含青黴素鈉或鈣，或含可嚼性物質。每錠至少含五百單位。如含可嚼物質，則于瓶簽上加“咀嚼性”字樣。

適應証與劑量—對於文生氏傳染用一錠含化口內，每日二三次，在不用膳時用之。治療前後應作抹片檢查。必要時須加用注射法或口服法。

(4) 青黴素錠—咀嚼性 (Penicillin Troches— Masticatory)

適應証與劑量—對於文生氏傳染，每日咀嚼二三錠。如需繼續之高濃度，則每一二小時咀嚼一錠。

(5) 青黴素齒用錐錠 (Penicillin Dental Cones)

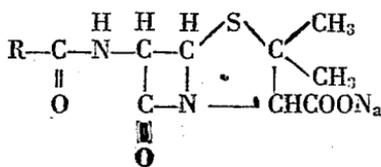
此含青黴素鈣，亦可含氨基磺酸或磺胺噻唑，或兩者均有。每錠至少含五百單位，所含活菌每公分至多五十個。如有磺胺，每錠至少含 0.032 gm.

適應証與劑量—拔牙後填入一錐錠，或用以治療乾性牙槽。于手術病例，則與注射法同用之。

(6) 青黴素外用時之注意—如發現過敏反應，即停止其應用。

附錄一 青黴素之化學構造(暫定)

英國 Medical Research Council 與美國 Committee on Medical Research 于 1945 年 12 月在 Nature 與 Science 共同發表青黴素之暫定化學構造如下：



據目前所知，青黴素共有四種，各種之 R 基畧有不同。第一種青黴素(英稱 Penicillin I, 美稱 Penicillin F)之 R 爲 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$

早在 1943 年英之 Robinson 即開始青黴素之人工合成。業已合成青黴素之重要水解物 Penicilloic Acid。

(Nature Dec. 29, 1945)

附錄二 重要參考文獻

I. GENERAL

- British Medical Bulletin Vol. 2, no. 1, Jan. 1944.
 Jour. Am. Ph. Ass. — Penicillin Issue, April, 1945.
 Schmitt (1944) A. J. Med. Sc. 207:661.
 Waksman (1944) A. J. Pub. Health, 34:358.

II. LABORATORY

- Abraham et al (1940) Lancet 2:226.
 (1941) Lancet 2:177.
 (1942) Brit. J. Exp. Path. 23:103.
 (1943) Nature 151:107.
- Challinor & MacNaughtan (1943) J. Path. Bact. 55:441
 Clifton (1943) Science 98:69.
- Fleming (1929) Brit. J. Exp. Path. 10:226.
 (1932) J. Path. Bact. 35:831.
 (1941) Proc. Roy. Soc. Med. 14:337.
 (1942) Lancet 242:732.
- Foster & Woodruff (1943) J. Bact. 46:187.
- Herrell & Heilman (1943) A. J. Med. Sc. 205:157; 206:221.
- Hobby et al (1942) P. S. E. B. M. 50:277, 281, 285.
- Kuehl et al (1945) Streptomycin & Streptothricin. Science 120:24.
- McKee et al (1942) J. Bact. 43:645.
 (1943) P. S. E. B. M. 53:33.
- Meyer et al (1943) Science 97:205.
 (1943) P. S. E. B. M. 53:100.
- Rammelkamp et al (1943) P. S. E. B. M. 53:30; 54:31.
 (1943) J. Clin. Invest. 22:425;649.
 (1943) A. J. Med. Sc. 205:342.
- Robinson (1943) J. Pharmacol. 77:70.
- Robinson & Smith (1944) J. Pharmacol. 81:390.
- Robinson et al (1945) A. J. Med. Sc. 209:128.
- Schmidt & Sesler (1943) P. S. E. B. M. 52:353.

III. CLINICAL

- Bloomfield et al (1944) J. A. M. A. 124:627.
 Bordley et al (1942) Ann. Otol. Rhin. & Laryngol. 51:936.

- Bodenham (1943) *Lancet* 2:725.
British J. Surgery, Penicillin Issue, July, 1944, Supp.
Cairns et al (1944) *Lancet* 1:655.
Clark et al (1943) *Lancet* 1:605.
Cohn et al (1944) *J. A. M. A.* 124:1124.
Current Medical Selections, Penicillin Issue, May, 1945.
Dawson et al (1943) *Ann. Int. Med.* 19:707.
(1944) *J. A. M. A.* 124:611.
Evans (1944) *J. A. M. A.* 124:641.
Florey M. E. & Florey. H. W. (1943) *Lancet* 1:73.
Garrod (1943) *B. M. J.* 2:755.
Healy & Katz (1945) *J. A. M. A.* 128:568.
Herrell (1944) *J. A. M. A.* 124:622.
Herrell et al (1943) *J. A. M. A.* 122:289.
Keefer et al (1943) *J. A. M. A.* 122:1217.
Kelson, White & Others (1945) 3 Articles on Subacute Bacterial
Endocarditis. *Ann. Int. Med.* Vol. 22, no. 1.
Lyons (1943) *J. A. M. A.* 123:1007.
Loewe et al (1944) *J. A. M. A.* 124:144.
(1945) *Bull. N. Y. Acad. Med.* 21:59.
Mahoney et al (1943) *A. J. Syph.* 27:525.
Mothersill (1945) *Current Med. Select.* p. 12, July, 1945.
Oard et al (1944) *J. A. M. A.* 125:323.
Pulvertaft (1943) *Lancet* 2:341.
Romansky & Murphy (1945) *J. A. M. A.* 128:404.
Rosenthal (1945) *U. S. Nav. Med. Bull.* 45:75.
Scholl et al (1944) *Arch. Surg.* 48:162.
Van Slyke & Heller (1945) *Ven. Dis. Inform* 26:98.
Vermilye (1945) *Aerosol Penicillin.* *J. A. M. A.* 129:250.
White (1944) *Penicillin in Surgery.* *A. J. Med. Sc.* 208:248.

張昌紹主編書刊

1. 中華醫學雜誌月刊
1946年為32卷，每月一冊，每冊二百元。
 2. 英文醫學文選月刊
Current Medical Selections
創刊號1945年3月出版。三月至八月份每冊200元，六期1000元，九月至十二月份，每冊250元，四期1000元，寄費在內。
 3. 藥學文摘季刊
介紹國際藥學進展，檢討世界藥學發明。全年700元，寄費在內。
 4. 現代醫學叢刊 現代醫學社出版
第一種 磺胺類化學治療學
第二種 花柳病化學治療學
第三種 實用藥理學
第四種 現代治療學
以上各書一律實價2000元，寄費加一成。
 - 第五種 青黴素治療學
實價1000元，寄費加一成
- 經售處 中華醫學會
上海池浜路

