

#41

115-116

磺胺類化學治療學

張 昌 紹 著

磺胺類化學治療學

CHEMOTHERAPY

WITH

SULFONAMIDES

BY

CHANG-SHAW JANG M.D., Ph.D.

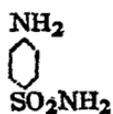


現代醫學叢刊第一種

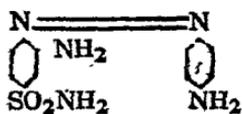
1944年4月

磺胺類藥物化學構造

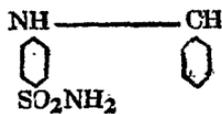
I. N₄-Substituted Sulfonamides :



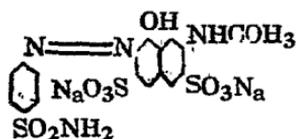
Sulfanilamide
—SN—



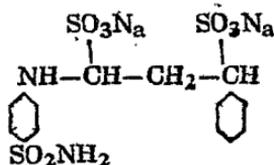
Prontosil rubrum



Proseptasine

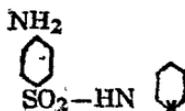


Prontosil soluble

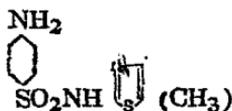


Soluseptasiné

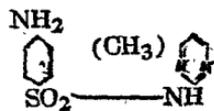
II. N₁-Substituted Sulfonamides :



Sulfapyridine
—SP—



Sulfathiazole-ST
(Sulfamethylthiazole)



Sulfadiazine-SD
(Sulfamerazine)

SN, SP, ST 及 SD 係各該藥名之縮寫。括號內之化學基加入，即成括號內之行化物

DEDICATED TO DR. P. Z. KING, WITHOUT WHOSE
ENCOURAGEMENT THIS BOOK WOULD HAVE
NEVER BEEN WRITTEN

序

磺胺類藥物療效之發明，雖僅短短十年，然其影響治療學之深遠，史無先例。其進展之速，更是日新月異，文獻之多，車載斗量，決非業務繁重之臨床醫師所能追其踪跡。作者對於此類藥物，自始即深切注意，並曾參加數種有關之研究。歷年來曾以此題在衛生署，軍醫署，中央醫院，中華醫學會及醫藥院校演講多次，並發表研究成績及介紹文字多篇。茲以此類藥物應用日廣，而國內尚乏專書，乃就歷年搜集之文獻及1942年至1944年二月之醫學映片雜誌，加以整理，寫成本書，以供吾道同仁之參考。因篇幅關係，所集之磺胺文獻二千餘種中，本書內取用者僅五百餘種，遺珠之處，應乞原作者原諒。全書預計十五萬言，寫成後得三十萬言，乃不得不將較不重要之數章摘要收入，過長之一章“淋病之化學治療”另行出版。雖經如此削減，仍有二十萬言之多，較預計超出三分之一，以致印刷與紙張均成問題，而出版遂至延期一月，對於預約諸君，深表歉意。本書之寫作印刷，均極倉促，且無專書可資參考，謬誤之處定多，尚祈海內賢達，予以指正為幸。作者平時與重慶中央醫院及上海醫學院附屬醫院臨床各科同仁討論此類藥物時，渠等發表之珍貴意見，本書內亦採用不少，特此聲明並致謝意。最後，同事黃琪章醫師襄助搜集文獻，政治部印刷所王所長次青陳課長懷谷二君充分合作，給予種種便利，併此誌謝。

三十三年四月二十四日

張昌紹謹識

目 錄

第一部 總 論

1. 緒論 對症治療與特效治療——原虫傳染之特效藥——細菌傳染之化學治療——磺胺類與普通殺菌藥之比較……………1
2. 歷史 百浪多息之誕生——百浪多息之前驅者——Domagk——有效成分之認識——臨床作用……………4
3. 磺胺類之化學 衍化物之合成——磺胺類之定義——化學命名——衍化物之分類——化學構造與其療效之關係——磺胺類藥物中硫之重要性——雙苯磺及雙苯磺物化等——水溶性磺胺類化合物——化學合成……………8
4. 重要衍化物 百浪多息——可溶性百浪多息——路皮阿佐——卜羅色潑他辛——可溶性卜羅色潑他辛——百膿清——注射用氯苯磺胺L.S.F.——Sulphonamide E.O.S.——氯苯磺胺——烏利龍——磺胺醋胺——Irgafen——Sulfacid——Marfanil——磺胺吡啶——磺胺噻唑——磺胺甲基噻唑——琥珀醯磺胺噻唑——磺胺胍——磺胺嘧啶——磺胺噁純——洛太龍——普羅明……………20
青黴菌素之新用途……………31
5. 藥理 毒性——吸收——分佈——結合——排泄——中毒現象……………32
6. 磺胺類抗菌作用之原理 百浪多息類磺胺藥物之有效成分——早期學說一瞥——Fildes-Woods學說——PAB之維生素樣作用——PAB與各種磺胺類藥物——pH與磺胺類抵抗PAB作用——

- 細菌抗藥性與PAB——磺胺抑制體之破壞——其他抑制體——影響磺胺類療效之三因素.....41
7. 療效及用途 對磺胺類敏感之細菌及其他微生物——常用磺胺類藥物之比較——溶血性鏈球菌傳染——腦膜炎球菌傳染——肺炎雙球菌傳染——葡萄狀球菌傳染——淋球菌傳染——鼠疫——軟性下疳——布氏桿菌病——炭疽——細菌性痢疾——結核桿菌傳染——瘧氣性梭菌傳染——濾過毒性傳染——放線狀菌病——瘧疾——喬森氏咽喉炎——Kaposi氏水痘樣發疹——其他——磺胺類藥物無效之傳染——泌尿道傳染.....57
8. 應用方法 原則——劑量分配——用法——非經口給藥法——全身應用時之注意事項.....73
9. 局部應用與外科傳染 原理——藥物之選擇——對於細胞之毒性——吸收瀰散局部濃度及其維持時間——磺胺抑制體之作用及其處理——腹腔內應用——創傷傳染之預防與治療——火傷——磺胺類藥粉之消毒——各種製劑之比較.....82
- 10 血尿及其他體液中磺胺之測定 Thymol法——Marsh all氏法——Werner氏法..... 104
- 11 磺胺類所致之生理變化 心臟——血管——肺——肝——骨髓與血液——脾——淋巴結——腎上腺——腎——睪丸——神經系統——皮膚——創傷及渾液腔——腫瘤形成——總括..... 111
天花之化學治療.....125
- 12 毒性反應及其處理 分類——各種磺胺毒性反應之比較——發生時間——一般處置——解毒劑之實驗——神經系統——藥熱——皮疹——眼——套紺——酸中毒——急性顆粒性白血球缺乏

症——溶血性貧血——紫斑——腎合併症——過敏性反應…… 126

第二部 各 論

- 13 肺炎之化學治療 溝過毒性肺炎——肺炎雙球菌之分型
——磺胺類化學治療——磺胺嘧啶之療效——磺胺噻唑之療效——
磺胺噻啉之療效——其他磺胺類新藥物——磺胺類與血清合併治療
——決定退熱遲速之因素——實施化學治療時應注意事項——他種
劑量法——肺炎化學治療時之中毒反應——肺炎之化學預防——溶
血性鏈球菌所致之肺炎——Friedlaender 氏桿菌性肺炎之化學治療
——伴有白血球減少症之大葉肺炎之化學治療…… 140
- 14 腦膜炎之化學治療 流行性腦膜炎——各種磺胺類之療效
比較——劑量與用法——腰椎穿刺與椎管內注射——化學治療對於
腦膜炎病程之影響——化學血清合併療法——預後之決定因素——
流行性腦膜炎之化學預防——其他化膿性腦膜炎…… 175
- 15 細菌性痢疾及其他腸部傳染之化學治療 試管內之
實驗——動物實驗——易吸收磺胺類之臨床應用——磺胺胍之臨床
應用——磺胺胍之美中不足——琥珀醯磺胺噻唑——小兒之細菌性
痢疾與小兒腹瀉——菌痢流行之化學控制——潰瘍性大腸炎之化學
治療——磺胺類與傷寒副傷寒及霍亂——摘要與結論…… 182
 女性淋病之化療…… 204
- 16 鼠疫之化學治療 運動實驗——臨床實驗實驗——磺胺噻
唑之應用方法——其他磺胺類之應用…… 205
 瘧疾之合併化療…… 217

- 17 瘧疾之磺胺類治療 對於鳥瘧之療效——對於猴瘧之療效——臨床實驗——摘要..... 218
 亞急性心內膜炎之治療..... 226

第三部 附 論

- 感冒之耳與副鼻竇合併症預防..... 228
- 18 青黴菌素 歷史——培養與提煉——性狀——生物鑑定法——試管中對於各種細菌之作用——青黴菌素之衍化物——Penicillin B, Penatin, 及 Notatin——抗藥性細菌——毒性——吸收排泄與分配——臨床應用——用法——副作用..... 229
- 19 其他抗生性物質 Gramicidin——其他..... 251
- 20 其他新防腐劑 黃色素類——Pramidineop——清潔劑..... 252

磺胺類化學治療學

第一 部

總 論

1 緒 論

對症治療與特效治療 藥物治療有對症治療與特效治療之分。對症治療 (Symptomatic treatment) 者，應用普通藥物，以治療疾病之症狀，而減輕病人之痛苦；此種治療，不能針對疾病之本源，以奏藥到病除之效，常難免「頭痛醫頭，脚痛醫脚」之譏，然於尙無特效藥時，捨此亦無其他良法。特效治療 (Specific treatment) 所用之藥物，稱特效藥 (Specific remedy)，其治療之對象，不在症狀，而在發生症狀之疾病原因。此種治療，實係治療之理想；惜特效藥為數不多，不能普遍應用為憾耳。

原蟲傳染之特效藥 特效藥中，有內分泌素，有抗毒素及血清，而以專治傳染性疾病之化學藥品最為重要。傳染性之化學藥物治療，Ehrlich 氏稱為化學治療 (Chemotherapy)。汞、銻、及有機砷劑之治梅毒；金雞納霜 Plasmochin 及 Atebrin 之治瘧；Emetine, Yatren, Carbarson, Vioform 等之治阿米巴病；五價有機銻劑及 Djamidine 衍化物之治黑熱病等，皆其著例也。然此等治療之對象，皆屬原蟲性疾病，對於臨牀上常見之細菌性傳染，則在不久以前，尙無特效藥物。

細菌傳染之化學治療 臨牀上常見疾病，泰半由於細菌侵襲所致，細菌傳染病死亡率之高，非其他任何疾病所能比擬，於戰時尤然。故其特效治療之研究，久為世界學者所致力之對象。血清療法之發明，使一部份細菌得以就範，然其缺點甚多，且數種極普遍如鏈球菌及葡萄狀球菌傳染，迄無有效之血清或菌液治療法。學者遂思於化學藥物中研求之。1881年，細菌學家 Koch 氏試用



汞鹽之注射，以治療豚鼠（Guinea Pig）之實驗性炭疽（Anthrax）。雖其所用之劑量，已超過試管內殺菌試驗所需者，然其結果不僅毫無療效，且更縮短染病動物之生命。此種不良之結果，使一部份學者對於細菌傳染之特效治療，不敢再求諸化學藥物，自 Ehrlich 氏用人工方法合成撒佛散（Salvarsan）製劑治療梅毒以來，學者始重整旗鼓，以探求細菌傳染之特效化學品。其中最著者為 Morgenroth 與 Levy 二氏於 1911 年發明之 Optochin (Ethyl dihydrocupreine)，試用於小鼠之實驗性肺炎雙球菌傳染，確有顯著之療效，然其毒性甚高，臨牀應用，並不滿意。其他殺菌藥時有發明，如汞溴紅（Mercurochrome），Acridine 以及其他種種色素製劑及金屬製劑（汞、銀、銅及金化合物），在試管內或身體表面雖有強大之殺菌力，但一入體內，即失其效力。此種失敗之嘗試，文獻中舉不勝舉，磺胺類藥物（Sulfonamides）之發明，乃將此種情形根本改觀，而細菌傳染遂歸入化學治療之範圍，往昔醫家認為絕望之病例，今則因此類藥物之應用，概可得救，誠治療上之快事。此類藥物之偉大，較諸撒佛散實有過之無不及也。1939 年諾貝爾氏獎金委員會決定將醫學獎金授予發明此藥療效之 Gerhard Domagk 氏，亦足佐證此係醫學上劃時代發明之一也。

磺胺類與普通殺菌藥之比較 普通殺菌藥，在體外具有顯著之殺菌力；但全身應用時，對於全身性細菌傳染，毫無療效。反之，磺胺類藥物在試管中，並無顯著之殺菌作用，在相當濃度時，僅能抑制細菌之繁育；然入體內後，則其療效反甚卓著。推源其故不外下列四點：

(1) 磺胺類之有效劑量，對於宿主（Host）本身之組織細胞（毒性較低）不僅不妨礙體內原有防禦機構之機能，且與造成聯合陣

線，合力肅清入侵之細菌。至於普通殺菌藥品如汞劑及酚類(Phenols)對於入侵細菌與組織細胞均有顯著之毒性，幾至皂白不分，玉石俱焚，故常抑制體內自然防禦機能，如噬菌作用及白血球活動等，結果害多益少。

(2) 磺胺類藥物之抗菌作用，在血液及其他組織液內，反較在水內時為強大。普通殺菌劑與組織液接觸後，恆迅速喪失其抗菌作用，故不適於體內應用。

(3) 磺胺類藥物在體內均勻分配於全身組織，故使入侵之細菌無處躲藏，而得一網打盡；反之普通殺菌劑如色素及金屬製劑，於靜脈注射後，即迅速離開循環血液，而沉着於數種內臟組織中，是以難奏全身功效。

(4) 磺胺類藥物適當應用時，在體內能維持其有效濃度，至相當時日，故能肅清全部病菌，不留遺孽，過去殺菌劑之應用，未能做到此點。

總結 磺胺類藥物之發明，於細菌性傳染病之治療與預防上，開一新紀元；其應用範圍之廣大，更非他類藥物所能望其項背；而同類之新葯，尙續有發明，故吾人對於此類藥物，實寄無窮之希望。惟此類藥物，決非萬應靈藥；且因其所用劑量，恆近極量，用時常致輕重不等之毒性作用，有時甚至危及生命；故使用此類藥物時，對於適應症之選擇，劑量之斟酌，及毒性現象之觀察均不可不特加注意焉。

文 獻

Koch (1881) . Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesindheitsamte 1 : 234 .

Morgenroth 與 Levy (1911) . Berl. Klin. Woch, 48 : 1560 .

2 簡 史

百浪多息之誕生 磺胺藥物中之最先應用於臨牀者，為百浪多息 (Prontosil)。此係德國 I.G. 染料廠化學家 Mietzsch 與 Klarer 兩氏於1932年合成，乃一種含有磺胺基之偶氮染料 (Azo-dye)，其化學名為 Sulfamidochrysoidine，因其構造中之 Chrysoidine 為早經實驗證明之殺菌劑，(Eisenberg 氏於1913年已指出偶氮染料之殺菌效力，並將 Chrysoidine 用作化學療劑，但未能於傳染之動物身上表現其療效)，故曾分發萊茵區域之開業醫師，試用於丹毒及種種細菌傳染，於1933-1934年間，已有零星病例之滿意報告(如 Foerster 氏於1933年，Gruetz 於1934年)。然其引起世界學者之注意，乃由 Domagk 氏於1935年發表之論文。氏用嚴謹之實驗方法，證明百浪多息能保護感染毒性猛烈之溶血鏈球菌之小鼠，使免於死。細菌接種後一時半，給藥0.02-10mg，一次即能奏效。治療組小鼠於48小時後，組織內鏈球菌已完全肅清，而對照組小鼠體內則球菌繁殖甚盛，傳染情形，正達其最高點。於其第二篇論文中，Domagk 氏謂0.2-1mg.之劑量，即相當於忍受劑量之 $1/50$ — $1/10$ ，已能保護大多數之染菌動物，而0.02—0.1mg.，即其忍受劑量之 $1/500$ — $1/100$ ，對於較輕之傳染，亦能奏效。氏之實驗結果發表，迅速引起各國學者之注意，並先後用相同或其他實驗方法，加以證實。

百浪多息之前驅者 磺胺類化合物之合成，遠在百浪多息誕生之前。1908年，奧國化學家 Gelmo 氏合成氨基苯磺胺 (Sulfanilamide)，此係一種簡單之化合物，其合成完全出於科學興趣；至

其實用價值，當時毫未計及，孰知在至十年後，竟成家喻戶曉之靈丹！與百浪多息構造相似之磺胺類偶氮染料，亦於1909年由 I.G. 染料廠 Horlein, Dressel 與 Kothe 三氏所合成，氏等發現含磺胺基之偶氮染料，較難脫色。1917年，紐約洛氏醫學研究所之 Jacobs 與 Heidelberg 二氏合成多種催偶染料，構造上與百浪多息更為近似，其中有含氮苯磺胺一基者。越年，兩氏發現此類化合物在試管內有強大之殺菌作用，然未進一步而研究其對於染病動物之療效，功虧一簣，論者惜之，英國 May & Baker 公司之 Thrower 氏稱之醫學上之悲劇 (Medical tragedy)，亦不為過。

DOMAGK 氏成功之要訣 過去學者研究殺菌藥劑時，恆以試管內實驗為基礎。凡試管內有效者，再試諸動物，或即推薦於臨床界應用；試管內無效者，即認為無用而捨棄。Domagk 氏一反前人態度，認試管內 (In vitro) 結果或與體內 (In vivo) 作用並無關係，甚或完全相反。根據此種信念，故雖百浪多息在試管內對鏈球菌並無作用，仍取以試諸感染動物，遂作此偉大之發明。

有效成分之認識 自 Domagk 氏論文發表後，法國學者首先注意之。Levaditi 與 Vaisman 兩氏，在1935年，用同樣之實驗方法，大體證實其結果。巴黎巴斯德研究院之 Nitti 與 Bovet 兩氏，亦於同年內證實之，Trefouel, Trefouel, Nitti 與 Bovet 諸氏，在同年內共同發表一論文，謂百浪多息以及其他同類偶氮染料中之有效成分，乃磺胺基，蓋無磺胺基者，即不能保護染菌之小鼠；至於其他構造，可以隨意加以變更，而不致影響其療效。並證明構造簡單之氮苯磺胺，具有同樣之療效。氏等認為百浪多息之所以能奏效者，乃因該藥在動物體內能分解而釋出氮苯磺胺故也。法國 Goissidet, Despois,

Gailliot 與 Mayer 諸氏(1936)及英國之 Buttle, Gray 與 Stephenson 諸氏(1936), 均證實苯磺胺之療效。最後 Kellner 氏(1936)及 Fuller 氏(1937)更用實驗證明, 動物及人類, 口服百浪多息後, 確在體內變為氮苯磺胺。此項發明, 其重要性實僅次於 Domagk 氏之原發明。蓋氮苯磺胺之構造簡單, 製造容易, 且無專利, 故價格低廉, 而醫家得以普遍應用, 裨澤及於貧民, 且亦利於大規模之研究及試驗, 此其一也。百浪多息雖在體內有抗菌之力, 但在試管內並無此作用, 曾使學者惶惑不解。但氮苯磺胺之抗菌作用, 亦能於試管內內加以證明, 此實利於進一步之研究, 以闡明此藥之機構, 此其二也。此藥之化學構造, 與抗菌作用之關係既明, 化學家於衍化物之合成上乃得有所根據, 衍化物之合成者, 已不下數千種, 其中不乏具有新特點者, 使此類藥物之效力更大, 應用更廣, 副作用更小, 實開精益求精之門, 此其三也。

臨牀作用 在 Domagk 氏發表其發明以前, 德國臨牀界即已試用於種種細菌傳染, 如 Foerster 氏(1933) 試用於敗血症一例, Gruetz 氏(1934, 1935) 試用於細菌傳染性皮炎病例, Gmelin 氏(1935)報告其試治兒童丹毒之滿意成績, 而 Veil 氏(1934) 則試用於關節炎病例。自1936年英國夏洛蒂皇后醫院之 Colebrook 與 Kenny 兩氏發表其對產褥熱之驚人療效後, 始引起英美醫界之普遍注意。Long 與 Bliss 兩氏於1937年在美国醫學會雜誌發表之論文, 為美國醫界對此藥之最初報告。吾國則於1936年即已開始應用之。

文 獻

Buttle, Gray & Stephenson(1936). *Lancet*, 1 : 1286.

Colebrook & Kenny(1936). *Lancet*, 1 : 1279.

- Domagk(1935). Deutsch. med. Woch. 61 : 250 & 928.
- Eisenberg(1913). Centralbt. f. Bakteriologie, Abt. I, 71 : 420.
- Foerster(1933). Centralbt. f. Haut-und Geschlechts-Krankheiten 45 : 549.
- Fuller (1937). Lancet, 1 : 194.
- Gelmo(1908). J. f. prakt. Chemie 77 : 369.
- Goissidet, Despois, Gailliot & Mayer (1936). C.R.Soc.Biol. 121 : 1082.
- Hörlein, Dressel & Kothe(1909). Deutsche Reichspatente 226, 239 ; 226, 240.
- Heidelberger & Jacobs(1919). J. Am. Chem. Soc. 41 : 2131.
- Jacobs & Heidelberger(1917). ditto 39 : 2418.
- Kellner(1936). Etude sur l'elimination de la sulfamido-chrysoïdine. These, Palis.
- Levsditi & Vaisman(1935). C.B. Acad. Sci. 200 : 1694.
- Long & Bliss(1937). J.A.M.A. 108 : 32.
- Nitti & Bovet(1935). C.B.Soc.Biol. 119 : 1277.
- Thrower(1941). Lancet 1 : 67.
- Trefouel, Trefouel, Nitti & Bovet (1935). C.R.Soc.Biol. 120 : 756.

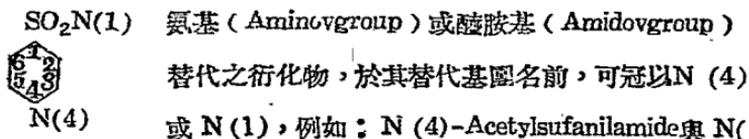
3 磺胺類之化學

衍化物之合成 自發現百浪多息類磺胺化合物之有效構造係氮苯磺胺後，各國化學家紛起研究氮苯磺胺之衍化物。合成之新化合物，據 Northey 氏在 1940 年初之統計，約有一千三百種之多，現在已有四五千種之多。為敘述上方便起見，不可不採用一種系統的定名法，而加以簡單之說明。

磺胺類之定義 磺胺類 (Sulfonamide) 係此類化合物之總稱，係指芳香性磺醯胺類化合物 (Aromatic Sulfonamide)，故完全之化學名應為苯基磺醯胺類 (Phenylsulfonamides)，但為簡便起見，即稱磺胺類，其原名一律採用美式英文，以 F 代替英式之 Ph。(磺胺類之英式英文名為 Sulphonamides，而常用之磺胺類化合物冠頭語為 Sulpha)。Sulfa 一冠頭語，除在 Sulfanilamide 外，一律譯為磺胺，故 Sulfapyridine, Sulfathiazole, Sulfaguanidine 等譯作磺胺吡啶，磺胺噻唑，及磺胺胍。

化學定名 此類衍化物之化學定名，採用 Crossley, Northey 與 Hultquist 三氏於 1938 年所定之系統，分兩類述之：

(1) 用各種化學基團替代 (Substitution) 氮苯磺胺構造內任何氫原子者，按下式用數字表示其位置：



1)-Acetylsulfanilamide，前者之醯基與氨基結合，後者則與醯胺基

結合。普通磺胺類之冠以 Sulfa 一者，均係 N (1) 替代之化合物，故其名前不必冠以 N (1) 記號。

(2) 氮苯磺胺基團之命名：1 : 4 — $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2$ —，名爲氮苯磺醯基 (Sulfanilyl)；1 : 3 — $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2$ —，名爲間位氮苯磺醯基 (Metanilyl)；1 : 2 — $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2$ —，名爲隣位氮苯磺醯基 (Orthanilyl)；1 : 4 — $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8 \cdot \text{SO}_2$ —，名爲氮萘磺醯基 (Naphthionyl)；餘類推。1 : 4 — $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}$ —，名爲氮苯磺胺基 (Sulfanilamido)，普通名則縮爲磺胺 (Sulfa) 以冠於替代物名之前。

衍化物之分類 Northey 氏 (1940) 將氮苯磺胺之衍化物分爲九大類，如下：

(1) 苯環替代之衍化物 (Nuclear Substituted)；

(2) 氨基替代之衍化物 (N (4) — Substituted)，早期之磺胺類藥物如百浪多息，可溶性百浪多息，Rubiazole, Preseptasine, Soluseptasine 等均屬之；

(3) 醯胺基替代之衍化物 (N (1) — Substituted)，後起之種種磺胺類，如磺胺嘞啶，磺胺噻唑，磺胺胍，及磺胺嘧啶等均屬之；

(4) 圓與氮同時替代之衍化物；

(5) 圓與醯胺同時替代之衍化物；

(6) 氮與醯胺同時替代之衍化物；

(7) 圓，氮與醯胺同時替代之衍化物；

(8) 磺胺類之鹽類；

(9) 雜類。

以上各大類下，可再細分爲下列八目：(A)無機性替代物，(B)

直鏈性替代物 (Acyclic Substituents), (C) 正圓性或苯環性替代物 (Iso-cyclic or aromatic), (D) 異圓性替代物 (Heterocyclic), (E) 醯基替代物 (Acyl), (F) 磺醯基替代物 (Sulfonyl), (G) Anils (即 Schiff bases) 及 (H) 偶氮衍化物 (Azo derivatives)。

化學構造與其療效之關係 氨基磺胺衍化物之化學構造變化，恆與其抗菌效力有深切之關係。化學構造之變化，可分七類討論之。

(1) 苯環內加入其他化學基團，如 Br, NH₂, CH₃, NO₂, 或 SO₂ NH₂ 等，恆大減其治療作用，其所生產物，常完全無效。

(2) 氨基團之置換 (Displacement of Amino group,) 不問其替代物為何，其衍化物幾全失其作用。

(3) 氨基團之替代 (Substitution of Amino group), 對於衍化物之療效有極大影響。磺胺類化合物之療效繫於氨基團之存在及其游離狀態。如上所述，氨基團之置換，可使之完全失去抗菌作用。若氨基團中之氮原子為其他基團所替代，則失去其游離狀態，其結果與氨基團之置換無異，所得衍化物並無抗菌作用。但若替代物于體內分解而使氨基團恢復其游離狀態者，則于試管內雖無抗菌作用，入體內後仍可產生抗菌療效。Alkyl, Aryl 或 Sulfonyl 等基團替代時，其衍化物在體內不能分解，故無療效。反之，Anil, Azo, Formaldehyde-disulfite 及 Formaldehyde-sulfoxylate 等替代者，在體內能分解而奏效。據 Miller, Rock 與 Moore 三氏 (1939) 之研究，脂肪酸醯基 (Acyl) 替代之衍化物，亦多少有效。其療效隨其炭原子鏈之長度而增加，至達六個炭原子，乃達其頂點；再加長其炭原子鏈，則療效非特不再增加，反迅速減低。炭原子鏈不分枝者，其衍化物較分枝者 (Iso compounds) 為有效。單酸根者 (Monocarboxylic) 所成衍化物

之療效，較雙酸根者 (Dicarboxylic) 爲強。芳香酸醯基替代者，其療效較小。在渠等合成之化合物中，以 *n*-Caproyl ($C_5H_{11}CO-$) 之衍化物爲最效。

(4) 磺醯胺基團 (SO_2NH_2) 之全部置換，則其衍化物完全失其作用。

(5) 醯胺基團之置換，其衍化物概失其抗菌作用。但 Diphenyl Sulfones 及 Sulfides 等化合物，則另成一類，其療效有較磺胺類更強者，俟後另行討論。

(6) 醯胺基團之替代，其衍化物之抗菌作用有大爲增加者。(A) N(1) — acyclic 及 N(1) — aryl 衍化物之作用，概較其母體即氨基磺酸爲弱。Domagk (1937) 及美國之 Bauer 與 Rosenthal (1938) 等曾研究多種 Sulfanilyl Sulfanilamide 衍化物，其中有數種呈良好之療效，Domagk 氏推薦之 Uiron，即其一也。(B) N(1) — acyl 衍化物中，有較母體爲有效者。Albucid 之毒性甚低。N(1) — *dodecanoylsulfanilamide* 對於豚鼠之結核傳染，有較著之療效。(C) 異圍性替代之衍化物中，頗有作用大增者，如磺胺嘔啶及磺胺噻唑對於肺炎雙球菌與葡萄狀球菌傳染所奏之良效，遠非其母體（即氨基磺酸）所能及。自 1939 年以來，新合成而其療效較勝適應較廣者，均屬此類化合物，新藥尚有續出，前途未可限量。

(7) 氨基與磺醯胺基相對之位置 (Para-Position)，亦屬磺胺類藥物最高療效之必要條件。如加以變動，間位之化合物 (Meta-compound) 效力大減，而隣位化合物 (Ortho-compound) 則幾全無療效。但據 Crossley, Northey 與 Hultquist 等氏 (1938) 之報告，于 Sulfanilamidobenzene sulfonic acid 類化合物，第二圖上側鏈 (Side-Chain) 位置與抗菌效力之關係，適與第一圖上者相反。酸基與 N 隣位者，效

力最高，間位者次之，而對位者最弱。

總而言之，除 Diphenyl Sulfones 與 Sulfides 等外，苯磺胺確係此類藥物抗菌作用之基礎，為保存其抗菌效力起見，不僅氨基 (NH_2) 與磺醯胺基 (SO_2NH_2) 二化學團不可或缺，且其相對之位置，亦不可加以變動。

磺胺類藥物中硫之重要性 Green 與 Bielshowsky 二氏(1942) 研究許多芳香性硫化物之結果，認為最基本之有效構造尚非 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$ ，而為 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S}$ 此硫原子可為六價(如于 Sulfones)，亦可為四價(如于 Sulfoxides)，亦可為二價(如于 Sulfides)，均能產生有效之衍化物。苯環上硫與氨基間之相互位置，似較硫原子本身之存在，尤為重要。蓋硫原子並非絕對必要，如以與硫相近之硒 (Selenium) 或碲 (Tellurium) 原子置換之，所得之氮苯硒化物與氮苯碲化物，仍有抗菌療效，而其抗菌力有較硫化物為強大者。

雙苯磺及雙苯硫化物等 Buttle, Stephenson, Smith, Dewing 與 Foster 等氏 (1937) 首先研究兩種雙苯磺衍化物 (Diphenyl Sulfones) 即 4 : 4' - Diamino-diphenylsulfone ($\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$) 與 4 : 4' - Dinitro-diphenylsulfone ($\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$)，此類化合物，亦經 Fourneau 等氏 (1937) 及 Feinstone 等氏 (1938) 加以研究。第一種化合物，即氨基化合物之毒性與抗細菌療效，均較氮苯磺胺為強大，對於小鼠之毒性高出十倍，對於溶血鏈球菌傳染之小鼠，其療效高出一百倍。對於肺炎雙球菌與葡萄狀球菌之傳染，亦屬有效。硝基化合物之化療指數則較遜。雙氨基苯磺之雙醋醯基化物 (4 : 4' - Diacetylaminodiphenyl Sulfone)，在法國甚為流行，商品名洛太龍 (Rodilone)，原係 1908 年 Wittmann 氏所合成，曾經法英美各國學者重加研究。其毒性大為降減，而其療效

則反見增加，但据 Buttle 等氏 (1938) 之研究，其療效並不甚佳。以雙氮雙苯環為出發點，Buttle, Gray 等氏 (1938) 改變其化學構造，合成衍化物多種，茲摘要如下：

(1) 氨基之改變：(A) 雙氮衍化物——4:4'—Diaminodiphenyl Sulfoxide 之療效較磺基化物為弱，而同類之硫化物則更弱，但其毒性則大致相等。Sulfoxide 衍化物之氨基加醯基時，不如磺類之能大減其毒性。(B) 雙硝基衍化物——雙硝基磺基衍化物之毒性與療效，僅為雙氮基衍化物之 $1/20$ ；Sulfoxide 之雙硝基衍化物與雙氮衍化物有同樣之毒性與療效；OSulfide 之雙硝基衍化物則無顯着之抗菌作用。

(2) 氨基之替代：(A) 酸醯基替代物——氨基之醯基化，可減其毒性，已述于前。芳香性酸醯基替代之衍化物。如 Dimyristyl 與 Dilauryl 衍化物，幾完全無效。(B) Anils (即 Schiff bases)——Benzylidene, Anisylidene, Piperonylidene, Dicinnamylidene 及 Dimethylaminobenzylidene 等衍化物對鏈球菌傳染之療效，雖僅及雙氮雙苯環之半，但對於肺炎雙球菌傳染之療效則勝之。

(3) 苯環內加入任何其他化學基團，如 NO_2 , Cl 及 NH_2 等，均足取消其療效。

(4) 氨基之置換，代以 Cl 或 OH 等，則其衍化物完全無效。

(5) 不對稱之化合物，效力概較對稱者為弱。4-Nitro-4-aminodiphenylsulfone 之毒性與雙氮基衍化物相等，但其療效則僅及其半。4-Aminophenylbenzylsulfone 僅有微效，而 4-Aminobenzylphenylsulfone 則完全無效。

Fourneau 氏等 (1937) 曾研究雙苯硫化物，雙苯醯硫化物，雙苯硫

氧化物及雙基硫化物等，與氨基磺酸作比較，茲將其結果列表如下：

第一表 各種硫化物之比較

化合物	苯磺酸鹽	雙苯硫化物	雙苯雙硫化物	雙苯硫氧化物	雙苯磺
化學式	$\text{NH}_2\text{S}_2\text{O}_6\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$	$\text{S}(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})_2$	$\text{S}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})_2$	$\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})_2$	$\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})_2$
$\text{R}=\text{NH}_2$					
M.T.D.	0.050	0.010	0.001	0.010	0.002
M.E.D.(S)	0.001	0.001	無效	0.001	0.0005
M.E.D.(P)	0.010	0.010	無效	0.001	0.001
$\text{R}=\text{NHCOCH}_3$					
M.T.D.	>0.200	>0.200	0.100	0.050	>0.200
M.E.D.(S)	0.010	0.001	0.010	0.001	0.0005
M.E.D.(P)	0.010	0.001	0.010	0.001	0.001
$\text{R}=\text{NO}_2$					
M.T.D.	0.035	>0.200	0.100	0.050	0.050
M.E.D.(S)	0.005	0.001	0.005	0.001	0.0001
M.E.D.(P)	0.005	0.001	0.005	0.001	0.001

M.T.D.=最大忍受量(小鼠體重每20公分之公絲數)。

M.E.D.=對於感染小鼠之最低有效量。

S=溶血鏈球菌感染之小鼠。 P=肺炎雙球菌感染之小鼠。

水溶性磺胺類化合物：磺胺類化合物大都難溶於水，而

較易溶於有機溶劑。為應用方便起見，尤因配製注射用溶液之必要，

常用種種方法以增加其溶度，而水溶性磺胺類化合物之合成者亦屬不

少。自其化學構造上觀之，水溶性之化合物可分下列數種：

(1) 磺酸鈉之衍化物——加入磺酸可以增加其溶解度。可溶性百浪多息 (Pontosil soluble) 及 soluseptasine 之化學構造中均含磺酸鈉 (sodium sulfonate)。氯苯磺胺之磺酸衍化物，曾由 Smyth 與 Carpenter 兩氏 (1938) 合成數種，其溶解度均甚佳，對於實驗性溶血鏈球菌傳染之療效，較等分子量 (Equimolar doses) 之氯苯磺胺為佳。茲列表如下：

化 合 物	水中溶解度(25c)	分子中氯苯磺胺量(%)	對大鼠之毒性 (mg./kg.)
Sulfanilamide	1:200	100	7.04
Camphosulfonate	1:2	42.5	6.24
Benzenesulfonate	1:14	49.4	5.40
Phenolsulfonate	1:14	49.7	7.04
Sulfosalicylate	1:16	44.1	6.00

Green 與 Coplans 兩氏 (1940) 合成之 Sulphonamide E.D.S. 亦係氯苯磺胺之磺酸衍化物，其化學名為 Sulfanilamide ethyl-alpha-sulfonate，化學式為 $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{SO}_3\text{Na}$ 。此物極易溶解於水，極易配成 50% 溶液，可作靜脈注射用。據 Mutch (1941) 之報告，對於流行性腦膜炎之療效甚佳。

(2) Formaldehyde-bisulfite 或 Formaldehyde-sulfoxylate 之衍化物，亦易溶於水，在體內分解，釋出游離之氯苯磺胺而奏效。

(3) 磺胺類之鈉鹽或鈣鹽。酰胺基中之氫原子可為鈉或鈣所替代而成易溶性之鹽類。氯苯磺胺之鈉鹽甚不穩定，故不能製成成品。

磺胺嘧啶之鈉鹽溶液，呈強鹼性，不能用作皮下或肌內注射，可用作靜脈內注射。磺胺噻唑鈉溶液之鹼性較低，磺胺嘧啶鈉溶液之鹼性更低，刺激性較少，可作皮下，肌內及靜脈注射之用。

(4) 配糖體 (Glucosides)。磺胺類可與葡萄糖，麥芽糖或乳糖 (Galactose) 等化合成配糖體，而增進其水溶性，但其療效或受影響。據 Barlow 等 (1941) 之研究，Sulfapyridine-glucose 之溶液用作靜脈注射時，大部分不能分解，而失其療效。

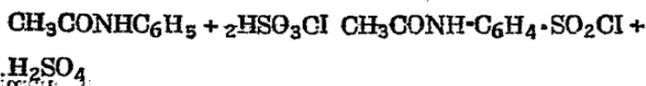
化學合成 磺胺類之化學合成，並不甚難，我國各大藥廠，均能仿製，但因原料不能自給，故殊難減低成本，大量供應。茲將其重要者之製法，用反應式表示之。

(1) 氨基磺胺 (Sulfanilamide)

(甲) 氨基 (Aniline) 與醋酸相作用，成醋醯氨基 (Acetanilide)。

$$\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$$

(乙) 醋醯氨基與氯磺酸 (Chlorosulfonic acid) 相作用，則得對氨基磺醯氯 (P-Amino-benzene-sulfonylchloride)。



(丙) 再與氫氧化銨相作用，即得醋醯氨基磺醯胺。



(丁) 醋醯化物加水分解，即得氨基磺胺。

(2) 磺胺嘧啶 (Sulfapyridine)

(甲) 嘧啶 (Pyridine) 與鈉胺 (Sodamide) 相作用，得氨基嘧啶 (2-Aminopyridine)



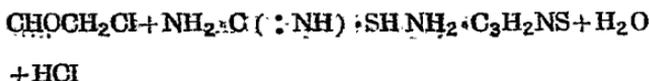
(乙) $\text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{Cl} + \text{NH}_2\cdot\text{C}_5\text{H}_4\text{N} \rightarrow \text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6$



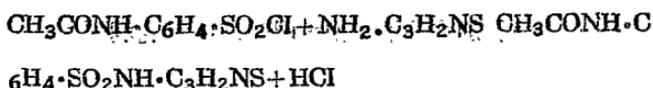
(丙)將醋醯磺胺嘧啶加水分解，即得磺胺嘧啶。

(3) 磺胺噻唑(Sulfathiazole)

(甲)將單氯醋醯 (Monochloroacetaldehyde) 與硫代尿素 (Thiourea) 相作用，即得氨基噻唑。



(乙)醋醯氨基苯磺酰氯與氨基噻唑相作用，即得醋醯磺胺噻唑。

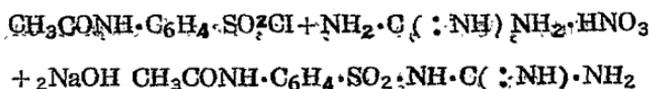


(丙)醋醯氨基苯磺胺噻唑加水分解，即得磺胺噻唑。

(4) 磺胺脲(Sulfaguanidine)

(甲)將醋醯氨基苯磺酰氯與硝酸脲(Guanidine nitrate)

於過量之氫氧化鈉中相作用，即得醋醯磺胺脲。



(乙)將所得醋醯磺胺脲加水分解，即得磺胺脲。

(5) 磺胺醋胺 (Sulfacetamide) 即 Albuclid。

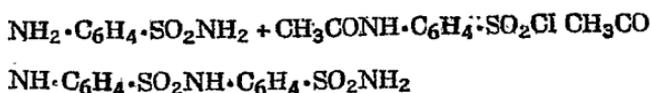
(甲)於無水吡啶中，使醋醯氨基苯磺酰氯與醋醯氯 (Acetyl Chloride) 相作用，即得醋醯氨基苯磺酰胺醋醯 (Acetylsulfacetamide)。

(乙)於稍過量之氫氧化鈉溶液中，煮沸醋醯氨基苯磺酰胺醋醯，即加水分解而得磺胺醋胺之鈉鹽。

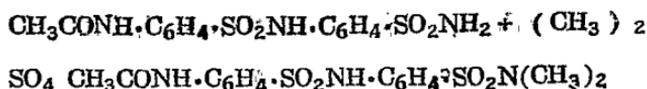
丙)加酸去鈉，即得磺胺醋胺。

(6) 烏利龍(Uliron)

(甲) 將氨基磺胺與醋醯氨基磺胺相作用，則得醋醯氨基磺醯氨基磺胺 (Acetylsulfanilyl-sulfanilamide)。



(乙) 再與雙甲苯硫酸，(Dimethyl Sulfate) 相作用，即得雙甲基化物。



(丙) 加水分解，即去醋醯基而得烏利龍。

文 獻

- Baggesgaard-Rasmussen(1939) Arch. Pharm.Chem.46:127.
 Bauer(1939) J.A.Chem. Soc. 61:617.
 Bauer & Rosenthal(1938) Public Health Reports 53:40.
 Buttle,Dewing,Foster,Gray,Smith & Stephenson(1938) Biochem. J. 32:1101.
 Buttle,Gray & Stephenson(1936). Lancet 1:1286.
 Crossley,Northey & Hultquist,(1938) J.A. Chem., Soc.60:22
 17. (1939) 61:2950. (1940) 62:372.
 Domagk(1937) Klin. Woch. 16:1412.
 Feinstein,Bliss, Ott & Long (1938) Bull. Johns Hopkins Ho
 sp. 62:562.
 Fosbinder & Walter (1939) J.A.Chem.Soc. 61:2032.
 Fourneau, Trefouel, Trefouel, Nitti,Bovèti,(1937) Bull Acad

Med, 118 : 1101.

Green & Bie'showsky (1942) Brit. J. Exp. Path. 23 : 1, 13.

Marshall, Bratton, White & Litchfield (1940) Bull. Johns Hopkins Hosp. 67 : 163.

Hiller, Rock & Moore (1939) J. A. Chem. Soc. 61 : 1198.

Mutch (1941) B. M. J. 2 : 502.

Northey (1940) Chem. Rev. 27 : 85.

Smyth & Carpenter (1938) Science 87 : 350.

4. 重要衍化物

磺胺類衍化物現有四五千種之多，其中曾經藥理研究者有千種左右，曾經臨床應用者約有百種。若逐一詳述，不僅非篇幅所許，亦屬徒勞而無功，蓋其作用大致相仿，徒使讀者頭痛，無裨實際。故僅將確有特點而臨床上常用者，概述於下。爲敘述上便利起見，分作三類述之，即(1)氨基替代之衍化物，(2)醣胺基替代之衍化物，及(3)雙苯胺類。

重要衍化物之化學構造式，見本書前後封面內頁。

(1) 氨基替代之衍化物 (N(4)-Substituted Sulfanilamides)。此類化合物，無論其構造如何複雜，在體內均分解而釋出氨基磺胺，爲其有效成分，故其療效與後者用。此類化合物概係早期之產物，除數種較易溶解於水者外，與氨基磺胺比較，並無任何優點，而價格則較昂，且奏效較緩，故漸在淘汰中。茲將其重要者列舉於下：

百浪多息 (Prontosil)，後稱紅色百浪多息 (Prontosilrubrum)，原稱 Streptozon，又稱 Sulfamido-chrysoidine，國產物稱紅色百膿清 (Pronzin rubrum)，化學名爲4-Sulfonamido-2':4'-diamino-azobenzene，化學式爲 $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2$ 。難溶於水，易溶於醋酮，吡啶及酒精。

可溶性百浪多息 (Prontosil soluble)，在美國又稱新百浪多息 (Neoprontosil)，舊名 Streptozon S，又稱 Azosulfamide，其化學名爲 Disodium 4'-sulfonamidophenylazo-1-hydroxy-7-acetylamino-naphthalene-3;6-disulfonate，化學式爲 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_{10}\text{H}_3$ 。

(OH)(NHCOCH₃)(SO₃Na)₂。亦係紅色之偶氮染料，能溶於水，酒精，醚，醋酮，氯仿及苯。普通商品係 5% 之安甞液劑，供肌內注射之用。

路皮阿佐 (Rubiazol)，係法國 Girard 氏所合成，最初由 Levaditi 與 Vaisman (1935) 及 Gley 與 Girard (1939) 所報告。較百浪多息多 COOH 基。化學名爲 6-Carboxy-4-sulfamido-2':4'-diamino-azobenzene，化學式爲 NH₂SO₂·C₆H₄·N=N·C₆H₃(COOH)(NH₂)₂。易溶於水。有 0.2gm. 之片劑及 5% 之安甞液液，供肌內注射用。

卜羅色潑他辛 (Proseptasine)，又稱 46 RP, Septasine 及 Septazine。化學名爲 N(4)-Benzylsulfanilamide，係 0.5 公分之白色藥片，供內服用。

可溶性色潑他辛 (Soluseptasine)，又稱 40 RP, Soluseptazine，化學名爲 Disodium N(4)-phenylpropylsulfanilamide-alpha : gamma-disulfonate。商品係 10% 之水溶液，作注射用。

百膿清 (Pronzin album)，係國產，化學名爲 N(4)-Acetylsulfanilamide。根據 Buttle, Gray 與 Stephenson (1936) 及他家之報告，此醃醯基化合物之抗菌療效甚低，而毒性反較高。據 Marshall, Cutin 及 Emerson (1938) 之報告，小鼠口服此藥後，吸收率僅及氮苯磺胺之 1/2；且僅其吸收總量之 1/10 可變爲有效之氮苯磺胺。如於人類，亦有此同樣之情形，則百膿清可視爲毫無價值之磺胺劑，欲特以治療沉重之傳染病例，勢將貽誤病機，爲禍不淺。

【注射用氮苯磺胺 L.S.F】(Hypoid Sulphanilamide L.S.F.)，係 Sulfanilamide lactoside sodium formaldehyde sulfoxylate 之 15% 溶液。

Sulphonamide E.O.S. 之化學式爲 NH₂SC₂·C₆H₄·NH·CH(CH

SO_3Na ，易溶於水，可用其50%溶液作注射用。靜脈注射後，約84%變為氨苯磺胺，口服後則幾全部變為後者。對於小鼠之毒性，以重量計算，僅為氨苯磺胺之三分之一；以分子量計算，僅為1:1.6之比，亦較低。對於實驗性鏈球菌，第三型肺炎球菌之傳染及傷寒菌與副傷寒菌之泌尿道傳染，亦均效。臨床上曾試於各種傳染130例，如泌尿道之大腸菌傳染，鏈球菌傳染及流行性腦膜炎等。其療效與其他磺胺類不相上下。副作用以發紺 (Cyanosis) 最為多見，佔60%之多，但均不甚嚴重毋需停藥。其劑量與氨苯磺胺之劑量相仿，或可較高。

氨苯磺胺 (Sulfanilamide) 係磺胺類之基本藥物，異名甚多，如 Sulphonamide-p, Colsulanyde, Streptocide (英國), Sulfanilamide, Prontylin, Sulfamidyl (美國), 1162F, Septoplax, Neococcyll, Lysoe coccine (法國), Prontosil album (德國), Ergaseptine (荷蘭), Astreptine (比利時), Therapol (日本) 等。國產品有殺鍊敵 (Sulfolid) 及消發滅定 (Sulfamidine) 等。化學名為對位氨苯磺醯胺 P-Amino-benzene-sulfonamide)，化學式為 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{UH}_2$ 。Sulfanilamide 一名，係美國醫學會化學藥物委員會所定，今已為各國所普遍採用矣。德國拜耳藥廠原出紅色偶氮染料之百浪多息一種，後因此藥之療效大明，且優於百浪多息，乃將原有之百浪多息改稱紅色百浪多息，而另出白色百浪多息 (Prontosil album) 一種，即以此藥充之。

氨苯磺胺為白色結晶性粉末，無臭，略有苦味，易溶於醋酮與稀鹽酸。冷水中之溶解度為0.5—0.8%，於體溫時可達1.5%，於沸水中則甚易溶解。其水溶液對石蕊紙呈中性反應。熔點為165—166.5°C。本藥不得含有可離解之鹵素或硫酸，游離，砒或重金屬類。此藥價廉而效宏，故現已公認為溶血鏈球菌及腦膜炎球菌傳染之標準療劑。

對於淋球菌，*Neisseria gonorrhoeae*，*Neisseria meningitidis*，*Neisseria lactamica* 等之傳染，亦有相當療效。此外，對於濾過性毒 (Filterable Virus) 所發之淋病性淋巴肉芽腫及淋菌性之砂眼，似亦有效。對於梅毒，亦有相當療效，但不速金雞納鹼速甚。對於白色葡萄狀球菌，大腸桿菌，變形菌及綠膿桿菌等之作用，雖不算大，但對此等菌類所發之尿道傳染，則恆有顯著之療效，蓋此藥在尿中能達高濃度故也。此藥之溶度較佳，除用片劑口服外，亦能製成 0.8-1% 之溶液，作皮下灌注或靜脈注射。

(乙) 磺胺基替代之衍化物 (Ncl)-substituted sulfonamides。替代基團，或為烷基 (Alkyl)，或為酰基 (Acyl)，或為異環基 (Heterocyclic)。最近德國 Jensen 與 Schmith (1942) 比較數百種磺胺類化合物後，發見異環基替代者較其他任何衍化物之療效為大。不問其異環本身之性狀如何不同，其作用之增加大致相似。作者等相信此種種異環，實有一種共同之性質，使其抗菌作用增加，作者等名之曰「共鳴」性作用 (Resonance effect)。

烏利龍 (Uliron 或 Uleron)，又稱 DB90, Disepal A, DB70 法國產品稱藥可寧 (Urgonin) 及烏龍魯 (Urontale)。化學名為 Sulfanilyl-dimethylsulfanilamide，化學式為 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S} \cdot \text{O}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。Domagk 氏於 1937 年研究數種 Sulfanilyl-sulfanilamides，稱為 Disepal。磺胺基游離者稱為 Disepal C，或 DB32，即 Sulfanilyl-sulfanilamide。以一個甲基 (Methyl) 替代磺胺基中一個氫原子者，稱 Disepal B，或 DB37，即 Sulfanilyl-methylsulfanilamide。以兩個甲基替代者即為烏利龍。此三藥物對於小鼠之溶血鏈球菌傳染之效力，大致與氯磺胺相若。據 Domagk 氏之報告，烏利龍對於葡萄狀球菌之傳染，其療效較氯磺胺為強，但 Buttle 等 (1938) 不能證實之。此類藥之副作用較少，故德國臨床界曾一度廣用之於淋菌傳

染之治療，烏利龍尤爲人所週知。惜經精確之臨床研究，發現烏利龍及其同類之藥物，對於急性淋病之療效甚低，遠遜於氯苯磺胺，其較新之磺胺噁啉或磺胺噻唑等較，更望塵莫及。對於慢性淋病之療效尚佳，但復發率甚高。據 Löhe 等氏 (1938) 之報告，應用 Disseptal B 後，復發率爲 13%，應用烏利龍後，其復發率爲 48%。若反復應用，雖可將復發率降低，但能致嚴重之周圍性神經炎。因此種種缺點，今已罕爲人所應用矣。

磺胺醋胺 (Sulfacetamide)，首由德國 Döhrn 與 Diedrich 二氏 (1938) 推薦於臨床界，用以治療淋病，毒性甚低。原係先靈公司之出品，稱阿布西 (Albucid)。其化學名爲 N(1)-acetylsulfanilamide，化學式爲 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ ，係白色棱柱形結晶，融點爲 182—184°C。於熱水中能溶解。其鈉鹽甚易溶解於水，反應幾爲中性。故用作皮下，肌內或靜脈內注射，並無刺激性。此藥療效與氯苯磺胺大致相若，或略勝，而毒性則較低，應用時副作用甚少。此藥之醯基係與磺胺基結合，故療效仍能保持；反之，醯基與氨基結合之醯基或氯苯磺胺，則療效甚低，治療上毫無價值。

最近德瑞方面之新磺胺劑有 Irgamid, Irgafen, Sulfacid, Glöbue d, Marfanil 等。因文獻之難於獲得，不能作詳細之系統介紹。Irgamid 係與磺胺醋胺相似之磺胺衍化物，但其磺基係一種不飽和之脂肪酸，化學式爲 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。

Irgafen 之化學名爲 N(1)-β:4-dimethylp-mzyl-Sulfanilamide，化學式爲 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ 。以上兩種衍化物中，均有兩個甲基，若略變此甲基之位置，其效力即全失 (Fäuger 與 Martin)。Irgafen 係一種結晶體，融點爲 222°C。幾不溶於水，但其鈉鹽則易溶而成安定之水溶液，僅呈中等度之鹼性，5% 之溶液 pH

爲8.2，數能注射於組織內，並無刺激性。對於小鼠之毒性較對苯磺胺爲低，約爲後者之一半。其吸收甚速，而尿中排泄率則甚低，但不能完全排出，醣基結合物不多，於尿中僅佔10—20%。於37°C時，Irgafen 在血清中之溶解度爲511mg%，醣基化物爲390mg%，尿在pH6.0時，二者之溶解度爲58mg%與55mg%，在pH7時，爲277mg%與202mg%，在pH9.0時，爲277mg%與281%。由此觀之，服用此藥後，如能使尿液保持輕鹼性，則絕無析出結晶或尿結石之弊。且因排泄甚緩，故其血中有效濃度易於長期保持。對於肺炎雙球菌，溶血鏈球菌，葡萄狀球菌或大腸菌傳染之療效，與常用之磺胺類相若（Pulver 與 Suter）。

Sulfacid 係先靈出品，化學名爲 4-Amino-4'-ureido-diphenylsulfone，對於葡萄狀球菌傳染之效力較其他磺胺類爲強，且能抵抗膿液等之抑制藥力作用，故適用於局部治療，以預防或治療創傷傳染。西線德軍中用此藥以預防產氣性梭菌傳染，Schreus 氏於1943年報告15例。

Globucid 係 Sulfamido-ethyl-thiodiazole。

Marfanil 係 4-Amino-methyl-benzènesulfonamide。

但此類中最重要之衍化物，爲磺脲吡啶，磺脲噻唑及磺脲嘧啶等三種，此皆異圍性衍化物，故不僅對溶血鏈球菌，淋球菌及腦膜炎球菌等傳染之療效較氨基磺胺爲強大，且對後者所不能奏效之肺炎球菌與葡萄狀球菌傳染，亦能奏效，故其治療用途甚廣。且其中磺脲嘧啶之副作用甚低，磺脲嘧在腸內不易吸收，故對腸內傳染有特效，尤屬特色。

磺脲吡啶 (Sulfapyridine)，化學名爲 2-Sulfanilamidö-pyridine，化學式爲 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ，首由英國 Munn & Baker

公司之 *Elwins* (1938) 所合成之磺胺稱 *M. & B. 693* 者，又稱 *六健風* (*Dagena*)，後者乃英國米特蘭之商標名，乃該公司之所在國也。於德國此藥稱為 *Diabasinum*，於瑞典稱為 *Triamid*，係白色棱柱形小結晶，於水中溶解度甚低，20°C 時為 0.05%，50°C 時為 0.11%，100°C 時為 1.95%，熔點為 190.4—191.5°C，熔時略呈分解。濃鹽酸中極易溶解而成鹽酸鹽，熱至 220°C 以上，則分解而作棕色，成 H_2SO_2 與 *Aniline*。*Whitby* (1936) 最初發現此藥對於小鼠肺炎球菌傳染之療效，遠在氨基磺酸之上，嗣即應用於臨床肺炎癆瘵，頗有卓效。對於葡萄狀球菌、腸膜炎球菌及淋球菌傳染療效，較氨基磺酸略勝一籌。但對溶血鏈球菌之傳染，則並不優於氨基磺酸。此藥難溶於水，腸內吸收較不規正，副作用較大，尤易致惡心嘔吐，乃其缺點。其鈉鹽則易溶於水，市售之安訊製劑稱 *Solu-dagena* 者，即其鈉鹽溶液，呈強鹼性，刺激性極大，不宜作皮下、肌肉或血管內注射，僅可作靜脈內注射。

磺胺噻唑 (*Sulfathiazole*)，又稱 *M. & B. 760*, *Thizamide*, *Ciba 3714*，或 *CibazoI*，國產名稱沙治龍 (*Thiazon*)，化學名為 2-Sulfanilamido-thiazole，化學式為 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ 。乃 1939 年英美瑞三國化學家先後合成，係白色結晶性粉末，水中溶解度約為 0.1%，易溶於沸水，熔點為 200—203.5°C，吸收甚易，但排泄亦易，故較難維持血中之有效濃度。雖其毒性並不甚低，但惡心嘔吐等副作用較少，故便於應用。對於肺炎球菌傳染之療效亦遜勝於氨基磺酸，與磺胺嘧啶不相上下，但退熱時間略遲。對葡萄狀球菌之作用，較任何磺胺類為強大。對於其他傳染之療效亦屬良好，如淋菌、炭癆桿菌等。此藥在骨髓液之濃度雖較低，但對流行性腦膜炎之療效反較良好。惜此藥易致過敏性，較易發生嚴重毒性反應，及其缺點。其鈉鹽

易溶於水，可配成溶液供注射用。其毒性較低，故刺激性亦較少。

磺胺噻唑噻唑衍化物中，有兩種值得一提。(1) 磺胺甲基噻唑 (Sulla-methyl-thiazole) 對於葡萄狀球菌傳染之效力似較強，但其臨床應用並不能充分證明此點，而毒性似較強，較易產生周圍性神經炎。(2) 琥珀醯磺胺噻唑 (Sulfasaxidine)，化學名爲 Succinyl-sulfathiazole，係美國化學家 Miller 等氏於 1939 年合成，當時並未爲人所注意。至 1941 年 n. Both 等氏始發現此藥爲良好之腸道消毒劑，用藥後腸內大腸菌及其他細菌之繁殖大爲抑制，因而腸內細菌所致之腐敗爲之停止，而糞便變爲無臭。臨床應用此藥於細菌性病疾，其效與磺胺胍相若，而毒性似更輕。此藥本身似無顯著之抗菌作用，但在體內則逐漸分解而釋出有效之磺胺噻唑。最近此藥亦用於創傷傳染之局部治療。

磺胺胍 (Sulfaguanidine) 之化學名爲 Sulfanilyl guanidine，化學式爲 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH}_2$ ，係 Buttle 氏等於 1938 年合成，但未爲世人所注意。至 1940 年，美國約翰霍布金大學之 Marshall 氏等重新合成而研究其藥理。發現於體溫時之溶解度爲 0.2%，但在腸內不易吸收，而排泄甚速，故內服後能在腸內產生極高之濃度，而血中濃度則甚低。此藥在此高濃度，對於腸內之痢疾菌及 Salmonella 類菌有顯著之作用，故爲良好之腸道消毒劑。因其所致之血中濃度甚低，故副作用甚輕。用於細菌性病疾，其效甚著，對於 Salmonella 類細菌之腸部傳染，亦然有效。最近報告，此藥或琥珀醯磺胺噻唑，能治療傷寒與副傷寒之帶菌者，故能控制副傷寒之流行。此藥雖對傷寒菌有相當作用，但對傷寒則並無作用；文獻中雖有一二報告宣稱此藥能治傷寒，但均不能證實，且亦無學理上根據。蓋傷寒並非腸部之局部傳染，初期有菌血症，後則腸壁深部發生病

變，而尿中亦有病菌，故非磺胺脒或琥珀磺胺嘧啶等腸部局部消毒藥所能奏效，其理至明。帶菌者之情形則不同，病菌留居腸管內，藥力可以直接達到，故能有效。

磺胺嘧啶，原稱 Sulfapyrimidine，後因易與 Sulfapyridine 相混，改稱 Sulfadiazine，化學式係 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ 。係美國 Roblin 等於1940年合成，由美國約翰霍布金大學 Feinstone 等研究其藥理性狀，發現其種種優點，嗣經 Plummer 等 (1940)、Reinhold 等 (1941)，Finland 等 (1941)，及 Long (1941) 等於臨床病例充分證實之。現已公認為磺胺類藥物中之最優秀者，惜其製造方面較為困難，故產量尚嫌不足，而在美國亦有供不應求之現象，誠屬憾事。其特點可歸納如下：(1) 治療範圍甚廣，舉凡目前所知各種磺胺類藥物所能治療之種種傳染，此藥均屬有效，而毫無遜色；對於 Friedlaender 氏桿菌之實驗傳染，其療效尤在一切藥物之上；但對葡萄狀球菌傳染之療效，似較磺胺嘧啶略遜。(2) 此藥內服後吸收甚速，而排泄則較上述各磺胺類為緩，故於血內能產生較高之水準，而能維持較長之時間，故所需之有效劑量較小，而服藥次數亦較少。(3) 此藥在體內與醋醯基結合之無效化合物，較其他磺胺類為少，亦能減低其有效劑量。(4) 此藥毒性雖並不低於其他磺胺類，但因有效劑量平均減低三分之一，故副作用甚少。

磺胺嘧啶之臨床應用，雖副作用較少，但仍不免偶發尿石症類嚴重合併症，此因磺胺嘧啶及其醋醯化物之溶解度甚低，故最近又有數種溶解度較高之磺胺嘧啶衍化物合成，為1943年學者研究之對象。最著者有二，即磺胺甲基嘧啶 (Sulfamerazine) 與磺胺雙甲嘧啶 (Sulfamethazine) 是也。前者之嘧啶環中加甲基 (Methyl) 一個，後者則加甲基兩個。二藥及其醋醯化物之溶解度，均較磺胺嘧啶為高，故臨床應

用時，不易在尿中結晶析出而刺激腎臟。其療效則與磺胺嘧啶相若。

磺胺嘧啶 (Sulfapyrazine)，乃美國 Ellington 氏於1941年合成，經 Schmidt 與 Sesler(1943)之藥理研究與 Ruegsegger 等(1943)之臨床試用，似與磺胺嘧啶相似，亦係優秀之磺胺類藥物。

洛太龍 (Rodilone)，乃雙苯磺衍化物中之最初應用於臨床者，其化學名爲二醋酸基二苯磺 (4:4'-Diacetyl-amino-diphenyl Sulfone)，化學式爲 $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NHNH}\cdot\text{CH}\cdot\text{COCH}_3$ 。此藥毒性較低，對於淋球菌傳染之療效，或較氨基磺胺爲強，但對於溶血鏈球菌及肺炎球菌傳染，則療效並不確實。法國臨床界曾廣用此藥於淋病，今則已漸爲較新而療效更確之磺胺類所打倒矣。

普羅明 (Promin)，亦屬雙苯磺類，化學名爲 Sodium 4:4'-diaminodiphenylsulfone-N:N'-didextrose Sulfonate，化學式爲 $\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}\cdot(\text{CHOH})_4\cdot\text{CH}(\text{SO}_3\text{Na})\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}(\text{SO}_3\text{Na})\text{C}_6\text{H}_2\cdot(\text{CHOH})_4\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ 。甚易溶解於水，普通用其40%之水溶液作注射用。Toomey 與Roach (1941)曾用此藥作靜脈注射，治療溶血鏈球菌傳染 154例，得有滿意結果，其副作用較氨基磺胺與磺胺嘧啶爲少。Coggeshall 等(1941)亦用靜脈注射法，試治瘧疾，亦然有效。Fejzman 與 Hinshaw (1941)發現普羅明對於豚鼠之實驗性結核症，有顯著之療效，較其他任何磺胺類化合物爲佳，但對於人類結核病例之實驗，尙未得滿意之結果。其最大之缺點，爲其口服後之毒性。此藥用作靜脈注射，副作用尙少，但用以口服，雖劑量甚低，亦易發溶血性貧血及發紺症，故難連用至一週乃至十日以上。

文 獻

Buttle, Dewing, Foster, Gray, Smith & Stephenson (1938)

- Biochem. J. 32 : 1101.
- Battle, Gray & Stephenson(1936) Lancet 1 : 1285.
- Coggeshall et al(1941) J.A.M.A. 117 : 1066.
- Dohrn & Diedrich(1938) Munch. med. Woch. 85 : 2017.
- Domagk(1937) Klin. Woch. 16 : 1416.
- Ellington(1941) J.A.Chem. Soc. 63 : 2524.
- Feinstone et al (1941) Bull. Johns Hopkins 67 : 427.
- Finland et al(1941) A.J.M.Sci. 201 : 357.
- Gley & Girard(1936) Presse Med. 44 : 1775.
- Hinshaw & Feldman(1941) J.A.M.A. 117 : 1066.
- Jensen & Schmith(1942) Zeits. f. Immunit. u. exp. Therap. 12 : 4261.
- Lauger & Martin (1943) Schweiz. med. Woch 73 : 399.
- Levaditi & Vaisman(1935) Presse Med. 43 : 2097.
- Long(1941) Canad.M.A.J. 44 : 217.
- Lohe et al (1938) Med.Klinik, 34 : 11.
- Marshall et al (1938) J.A.M.A. 110 : 252.
- Marshall et al (1940) Bull. Johns Hopkins Hosp. 67 : 163.
- Miller et al (1939) 61 : 1198.
- Poth et al (1941) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 48 : 129.
- Pulver & Suter (1943) Schweiz. med. Woch. 73 : 403.
- Reinhold et al (1941) A.J.M.Sci. 201 : 106.
- Roblin et al (1940) J.A.G.S. 62 : 2002.

Rueggsegger et al (1941) J.A.M.Sci. 202:432.

Schreus (1943) Deutch. med. Woch. 69:73, 69:103.

Toomey (1941) J.Ped. 18:1.

Whitby (1938) Lancet 1:1210.

青黴菌素之新用途

早期梅毒 Turner 與 Sternberg (1944年1月15日) J.A.M.A. 124:133. 据 Mahoney 等尙未發表之報告，Penicillin 有治療早期梅毒之療效，迅速而安全，結果甚佳。

迴歸熱 編者 (1944年) J.A.M.A. 124:99. 美國 Mayo Clinic 之 Heilman 與 Herrell 兩氏于小鼠之實驗性迴歸熱，研究青黴菌素之療效。雖于驗管內，即用每cc 含有此素 100 單位之濃度，並不能減少螺旋體之活動力；但用 1000 單位于傳染甚重之小鼠，于二三日內使其血片變為陰性。對照組之死亡率為 78%，治療組之死亡率則在 4% 以下。對照組中未死之鼠，均有復發，但治療組動物之復發率僅 16%。故此藥之療效甚為顯然，對於人類之迴歸熱想亦有效。

亞急性細菌性心內膜炎 Loewe 等 (1944年) J.A.M.A. 124:144. 前人 (如 Forey 氏，Herrell 氏及 Keefer 等) 單用青黴菌素治療亞急性細菌性心內膜炎，結果均甚失望。作者等改用青黴菌素與肝磷脂 (Heparin) 之合併療法，連續治愈此種病例 7 例，無一失敗。

5 藥理

毒性 磺胺類藥物之毒性，視動物之種類，及給藥之方法而異。磺胺吡啶等不易溶解之藥，口服吸收往往不完全，故以用可溶性鈉鹽所得之結果為可靠。大體言之，氨基磺醯胺之急性毒性最低；磺胺吡啶（鈉鹽）略高，磺胺噻唑（鈉鹽）更略高。而據 Antopol 等（1940）之報告，磺胺甲基噻唑（鈉）之毒性則幾倍之，磺胺吡啶之毒性，較等量之磺胺噻唑略高，但因其療效更高，故其有效劑量之毒性反低。磺胺胍與琥珀醯磺胺噻唑之口服毒性甚低，蓋因腸內吸收甚少故也。據 Rosenthal（1939）之意見，此種急性毒性，並不能表示此類藥物之真正毒性，蓋此類藥物均有積蓄作用，故其慢性毒性，亦不可不加以比較研究。最近 Harris 與 Kohn 兩氏（1943）於大鼠實驗，研究氨基磺醯胺，磺胺吡啶，磺胺噻唑，磺胺胍及磺胺吡啶之慢性毒性，以發育之抑制為比較之標準。各藥均加於食物中，自其食物中之藥量比較之，磺胺吡啶之毒性最高，磺胺噻唑之毒性最低，而磺胺胍之毒性則在二者之間。如以血中藥濃度之水準比較之，則磺胺胍之毒性最高，因此藥吸收較難，須服數倍之藥量，始能達相同之血中水準。

吸收 (1)口服後——氨基磺醯胺，磺胺噻唑及磺胺吡啶，均易於腸內吸收。內服後二三小時內，血中藥濃度恆可達其最高水準。磺胺吡啶之吸收較緩，個人間之吸收率差別頗大，故常不易保持其血中之有效水準。磺胺胍與琥珀醯磺胺噻唑之腸內吸收極少，臨牀上即利用此點以治療腸管內之細菌性傳染。

(2) 直腸內——氨基磺酸鹽能自直腸吸收，已經各家報告，據 Turell 氏 (1940) 之報告，無論灌腸或塞葯，運用數次，能使血中葯濃度達 9-10mg.% 之高。Park 氏 (1943) 應用氨基磺酸鹽之塞葯 (以柯柯豆脂為基葯) 於病兒，獲得滿意之血中水準，但其劑量，應較口服量高二三倍。磺胺嘧啶及其鈉鹽，亦曾用作灌腸，以求其直腸內吸收，但據 Cutting 與 Sultan 兩氏 (1942) 之報告，磺胺嘧啶難溶於水，吸收更難，而其鈉鹽溶液則具刺激性，病兒不能久留其灌腸液。磺胺噻唑亦難在直腸內吸收。

(3) 創面吸收——局部應用磺胺於創面，有時可大量吸收而產生極高之血中水準，偶有發生嚴重中毒者，此於較易溶解之磺胺類如氨基磺酸鹽應用於廣大火傷面時，尤易因吸收而致中毒。Welborn (1943) 及 Pulvertaft 等 (1943) 均曾報告此種病例。但局部應用磺胺噻唑，磺胺脲或琥珀磺胺噻唑等時，則吸收甚少，而血中葯濃度甚低。

(4) 皮面吸收——磺胺類粉劑或溶液，於創內雖能吸收，但於未破之皮面則並不吸收。若用其油膏劑，則亦能吸收少量。Strakosch 與 Clark (1943) 於豚鼠皮面，比較氨基磺酸鹽在各種油膏基質中之穿透力。發現不同之油膏基質，可影響其穿透力；若延長其用葯時間，則局部組織之葯濃度可增高甚多。

分佈 磺胺類吸收後，甚易彌散至全身各組織與血液，尤以氨基磺酸鹽為然。Marshall 氏等於犬類之實驗，發現氨基磺酸鹽在各種臟器內之濃度，與在血中者大致相等，唯骨與脂肪組織中，則其濃度甚低。若以各組織中所含水量作計算單位，則各組織中之葯濃度或係完全相等。最近 Davis (1942) 發現磺胺類藥物在組織液中不僅以溶解狀態存在，且亦與其中之蛋白質 (特別為 Albumin) 相結合，故組織或組織液中 Albumin 含量高者，則測得之磺胺濃度亦高。由此

觀之，除水分外，組織中之蛋白質含量，亦足以影響磺胺類之分佈濃度。此外，吸收之磺胺類亦出現于唾液，胰液，胆汁，乳液及淚液等，即病態之排泄物如胸腹腔之滲液中亦有之。茲將組織或組織液中，磺胺類分佈情形之有特殊意義者，分論於下：

(1) 眼——據 Mengel (1939) 之報告，口服普通劑量之氨基磺胺後，能在眼中之水樣液與玻璃樣體液 (Aqueous & Vitreous Humors) 中產生 1.5—3.2mg.% 之濃度。若將藥置于結膜腔內，則吸收甚少，而眼液中之濃度低微不足道。但後人 (包括北平協和醫院之羅潘兩氏) 之研究，則局部應用此藥及其他磺胺類，亦能于眼液中產生有效水準之濃度。

(2) 乳——磺胺類吸收後，亦能出現于乳汁中，早經報告。因此有人或担心此種含藥之乳汁，或能妨礙哺乳兒之健康，或竟發生中毒。最近瑞士 Rieben 與 Drucey 兩氏 (1942) 分析服磺胺噻唑之授乳婦 10 人之乳汁，共作分析 255 次。授乳婦每日服藥 3 gm. 時，乳汁中之藥濃度為 0.5—1.5mg.%，每日服藥 6 gm. 時，乳汁中之藥濃度為 1—2mg.%。同時，血中之濃度平均達二倍至三倍之高。按此推算，則授乳婦所服磺胺噻唑之自乳汁排出者，僅佔全量之 0.3—2%，而哺乳兒一日內由乳所得之藥最多不過 40mg. 似此微量之磺胺噻唑當無療效，不能利用以治病，亦不足為害而使哺乳兒發生中毒。故婦人于哺乳期內，如有必要，仍可服用磺胺類，不致累及哺乳兒。

(3) 胆——磺胺類亦排泄于胆汁中，且據 Bettman 與 Spier 兩人 (1939) 之研究，亦能在健康膽囊中濃縮。臨床上，曾利用此點，採用磺胺類以治各種胆道傳染，著有成效。但若胆道發生閉塞情形，則磺胺類並不生效。Lynn 等 (1943) 于人體實驗，將胆囊管結紮，則所服之磺胺類並不出現于胆汁中，足見胆汁中之磺胺類並非自胆囊壁分

泌，而實係來自肝臟。

(4) 胎兒——磺胺類亦易穿透胎盤，而出現於胎兒之血液及其其他組織中。最近 Speert (1943) 報告，將磺胺噻唑鈉或磺胺嘧啶鈉靜脈注射於生產期內之婦人，藥物幾立刻出現於胎兒之血液中。注射後三小時內，孕婦與胎兒血中之藥濃度成立平衡，在胎兒體內有效水準可維持至 6 小時之久。故若胎兒得有傳染，可給藥予孕婦以治之。但自他方面觀之，如於孕婦用藥過量，胎兒亦將同時受其影響，若胎兒對磺胺類具有過敏性，即平常之劑量，亦可使胎兒發生中毒現象，甚或危及生命。且胎兒血液中之含氧量較低，若磺胺類於母體產生顯著之發紺症，則胎兒之缺氧程度自亦較深，先其母而蒙受其害。Speert (1940)，曾報告流產一例，恐與孕母化學治療有關。Heckel 氏(1941)則報告新生兒高度貧血例，恐亦因此故。是故懷孕期中，如須採用磺胺類之化學治療，不可不特別審慎。

(5) 腦脊髓液——磺胺類亦易滲透腦脊髓膜而出現于腦脊髓液中

- 一般言之，腦脊髓液中之藥濃度，較血中者為低。氨基磺酰胺在腦脊髓液中之濃度最高，平均約為血中濃度之 80% 左右，磺胺嘧啶與磺胺噻唑次之，約為血中濃度之 60% 左右，磺胺噻唑在腦脊髓液中之濃度最低，僅為血中濃度之 15% 左右。據 Marshall 等氏(1937)之報告，於流行性腦脊髓膜炎病人中，氨基磺酰胺出現於腦脊髓液中之濃度與正常人並無不同。但 Cutting 與 Sultan (1941) 發現此種病人之脊髓液中，磺胺嘧啶之濃度較正常人者為高，平均約為血中濃度之 89% ，而磺胺噻唑之濃度較正常人者高出一倍以上，平均為血中濃度之 53%。此種現象，均可以 Davis (1943) 發現之磺胺類與蛋白質結合一點解釋之。血液中蛋白質較脊髓液中為多，故血中磺胺類濃度較脊髓液中者為高，蓋測出之藥濃度實包括一部分磺胺與蛋白質結合之濃

度，蛋白質含量小者，此濃度亦隨以減低。腦脊髓膜炎病人之脊髓液中蛋白質量增高，故磺胺之濃度隨以提高。以上所述三種磺胺類中，氨基磺酰胺與蛋白質結合量最少，故血中與脊髓液中之藥濃度差別，正常人與腦脊髓膜炎病人之脊髓液中藥濃度差別均不顯著。反之，磺胺嘧啶與蛋白質結合量最高，故此種差別亦最顯著。

往者，臨床家以磺胺嘧啶於腦脊髓液中之濃度甚低，以為不宜用於腦脊髓膜炎之化學治療。但英國之 Banks (1941) 獨排衆議，試用此藥於流行性腦脊髓膜炎 96 例，獲得料想不到之良效。此種結果，現已充分證實。且亦可以 Davis (1943) 之發現解釋之。據氏之研究，與蛋白質結合之磺胺類，恐無多大抗菌作用。

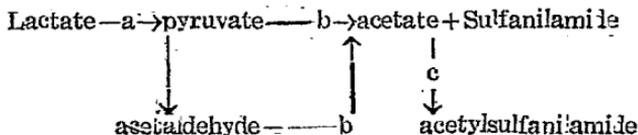
結合 在體內，磺胺類藥物一部分與醋酸基結合 (Acetylation) 而失去其抗菌效力，醋酸基結合物之多少，往往影響藥之療效。磺胺嘧啶在體內所成之醋酸基結合物，較氨基磺胺及磺胺嘧啶為多，反之，磺胺嘧啶及其甲基衍化物之醋酸基結合物甚少，故即用較小之藥量，亦易產生血中之有效水準，治療上此藥之副作用較少，即因其有效劑量較低故也。

磺胺類之醋酸基衍化物，不特缺乏療效，且其水中溶解度亦較低，故於排泄時，往往在尿中結晶而出，甚者刺激腎臟及其他泌尿道而發生血尿、腎絞痛及尿閉等中毒症狀。氨基磺胺及其醋酸化物之溶解度較高，故尚不致發生此種現象，但服用磺胺嘧啶，磺胺嘧啶及磺胺嘧啶後，結晶尿及尿結石乃比較常見之副作用。

最近 Laughlin 等 (1943) 於人體實驗所見，服用磺胺類或其鈉鹽後，五分鐘內，即可於血中發現醋酸基化合物。服用磺胺類或鈉鹽後，與內醋酸基化合物之平均濃度，較服用游離磺胺類者為高。如將磺胺嘧啶或磺胺嘧啶與鹼性碳酸鈉 (NaHCO_3) 同服時，所成之醋酸化物

較單用時爲多。但磺胺噻唑與酸性碳酸鈉同用時，所成之醋醯基磺胺噻唑，較單用時反少。

據 Harris 與 Klein 二氏 (1933) 之玻器內實驗，肝組織能更氮苯磺胺變爲醋醯基化物，而脾，腎與血液則無此作用。其機構可用下列方式代表之：



其中(a)階段需要氧，(b)階段或爲氧化作用或爲 D-smutation，(c)階段爲不可逆反應，能用高濃度之 Idoxatamide 及氯化亞砷抑制之。

Marshall 等 (1937) 於人類實驗所示，血中氮苯磺胺之醋醯化物濃度，約爲全部氮苯磺胺濃度之 10—20%，但於尿中醋醯化物之濃度與游離氮苯磺胺之濃度大致相等。此恐因醋醯基磺胺類在腎小管中之再吸收量較少，故排泄較易。醋醯基磺胺類之毒性，雖不較其母體爲低，甚或較高，然能使其排泄較速，故仍可視作身體對於磺胺類之解毒作用 (Detoxication)。

磺胺類之能與蛋白質結合，已述於前。Davis 氏之實驗結果，業經 Heinemann 氏 (1943) 加以證實。氮苯磺胺在血漿中與蛋白質結合者僅約 10%，磺胺嘧啶之與蛋白質結合者約 55%，磺胺噻唑之如此結合者約爲 60%，結合量最高者爲磺胺噻唑，有 80% 之多。Davis 氏 (1943) 又發現媒質之鹼性增高，pH 自 6.0 增至 8.5 時，磺胺類與蛋白質之結合量亦按比例增加，足示磺胺類陰離子之離解 (Anionic dissociation) 實與此種結合有關。據氏之意見，已與蛋白質結合之磺胺類，恐無抗菌療效。故脊髓液中之磺胺全濃度，雖較血中之水準爲低，但

二者之有效磺胺濃度水準恐屬相等，故兩種濃度之比率，實不宜用作腦脊髓膜炎療劑之選擇標準。

排泄 應用磺胺類後，自尿排泄者佔90%以上。其排泄之方式與尿素相似，但腎小管內之再吸收量較高。腎小球濾液中氨基磺胺之被腎小管再吸收者有70—80%之多，故在血中能維持其濃度至相當時間。停藥後，約經二至三日，體內氨基磺胺始能排泄淨盡。各藥排泄之速度不同，磺胺噻唑之排泄甚速，停藥一日後，體內之藥幾可完全排淨。故服用此藥之次數應較多（每三小時一次），庶可保持其體內之有效濃度。磺胺嘧啶之排泄較緩，故每六小時給藥一次，已能保持其有效水準。磺胺嘧啶甲基化物之排則更緩。Uliron 之排泄甚慢故長期服用，則因蓄積作用，而易致中毒。

磺胺類自腎排泄之速度，主要由三個因素決定之。（1）磺胺類種類之影響，已如前述；（2）腎臟之機能發生障礙時，則其排泄大為減少；據 Alyea 等(1939)之報告，磺胺類之排泄與 Phenolsulfonephthalein (P,S.P.) 色素之排泄率相並行，當此色素試出之腎機能減少時，磺胺類之排泄亦隨以減少；Long 等(1939)曾觀察尿閉病人一例，投給氨基磺胺一劑後，一週內血中藥濃度保持于一定水準，無大變化；故於腎機能障礙時，連續給藥，有發生蓄積作用性中毒之危險，應加特別注意；（3）磺胺類排泄之遲速，與尿量之多少成正比例；於夏季，或發高熱，或因吐瀉而有脫水現象時，尿量大為減少，則其排泄量亦大見減少，而其尿中之濃度則大為增加；飲水多而發生利尿作用時，則其排泄加速，故一旦發現嚴重中毒時，可多多飲水，以增加尿量，而促進其排泄。用氨基磺胺時，飲水宜少，蓋所以保持其體內之濃度也。但用磺胺嘧啶、磺胺噻唑及磺胺嘧啶時則不然，因其醯胺基結合物之溶解度極低，尿濃時則易析出結晶，而刺戟腎臟，有發生

血尿，尿閉及腎結石等之危險，故宜多多飲水，以免此弊。此類藥物在尿中之濃度甚高，往往高出血中濃度數十倍之多，故對於泌尿道之各種傳染，奏效甚宏。(4)血中藥濃度之高低，與給藥之方法(口服或注射)，對於磺胺類之排泄率並無影響。

中毒現象 中毒劑量以下之此類藥物，並無任何顯著之藥理作用。波蘭學者 Supniewski與Hano (1936)之作用，實由用以溶解此藥所加之鹽酸所致。對於離體之臟器，如蛙心，兔腸及子宮等，即用高濃度之氮苯磺胺，亦無作用。用中毒劑量之氮苯磺胺，則於犬類發生流涎，嘔吐，腹瀉，呼吸增加，精神興奮，肌軟弱，行動失調，肌強直，知覺過敏等現象，最後則陷入昏睡。中毒之初期症狀，頗類大劑量之乙醇所致者；後期症狀則與除去大腦皮質之犬所表現者相似。由此可知，氮苯磺胺急性中毒時，所受影響者，主要為中樞神經系統。

磺胺類急性及慢性中毒時之病理變化，與其臨床上所致之種種毒性現象，另詳於後。

文 獻

- Aleya et al(1939) J.Urol.41 : 14.
Antopol et al(1940) P.S.E.B.M. 45 : 15.
Cutting & Sultan(1942) Ann.Int. Med. 16 : 708.
Davis(1943) J.Clin. Invest. 22 : 649.
Harris & Klein(1938) P.S.E.B.M. 38 : 78.
Harris & Cohn(1943) J.Pharmacol. 78 : 56.
Heinemann(1943) J.Clin.Invest. 22 : 29.
Laughlin et al (1943) A.J.M.Sc. 205 : 223.
Marshall(1939) Physiol.Rev. 19 : 240.

- Marshall et al(1937) J. Pharmacol. 61 : 196.
- Neter et al(1939) P.S.E.B.M. 40 : 164.
- Mengel(1939) Arch. Opthal 113 : 1598.
- Park(1943) J. Ped. 23 : 326.
- Pulvertaft(1943) Lancet 2 : 391.
- Rosenthal (1939) Pub. Health Reports USA. 54 : 95
- Speert(1940) Bull. Johns Hopkins Hosp. 66 : 139. (1943) A. J. Obs. Gyn. 52 : 200
- Strakosch & Clark(1943) A. J. M. Sc. 205 : 518.
- Turell(1940) Ann. Surg. 112 : 417.
- Welborn(1943) J. Indiana State Med. Ass. 36 : 447.

6 磺胺類抗菌作用之原理

任何藥物之合理應用，須先明瞭其作用之原理；藥理學之使命，即在闡明藥物作用之原理，而奠定現代藥物治療學之科學基礎。化學治療學雖屬新穎之科學，其歷史尚不足四十年，却係“嘗試與錯誤”式經驗主義的產物。雖此方面學者，並不缺乏探求真理之熱誠，但因化學藥劑之作用對象並非高級動物之組織與器官，却係渺小之微生物，故非普通藥理研究方法所得處理；欲研究其作用原理，即用最新之精密生物化學與微生物生理學的技術研究之，亦困難重重，頗非易事。原虫之化學治療學之成立雖早，但其藥物之作用機構至今尚無滿意之說明，于其進步上不無窒礙。磺胺類之發明不過近十年事，經世界學者之積極研究，其作用之原理今已大體明瞭，影響所至，整個化學治療學在急激革命中。英國細菌學家 Fildes 與 Woods 兩氏于 1940 年英倫大轟炸聲中發表之論文，不僅闡明磺胺類作用之機構，實亦奠定化學治療學之科學基礎，其重要性較諸 Ehrlich 與 Domagk 諸氏之發明，毫無遜色。

百浪多息類磺胺藥物之有效成分 關於百浪多息之作用，Domagk 氏(1935)于其最初論文中，即已強調指出此藥于試管中絕無抗菌作用，但于身體內則呈顯著之化療作用。此藥于試管內與生體內作用之不協調，曾使早期研究者惶惑不解。其可能之解釋不外二點：或因此藥刺激體內組織之抗菌機能，或因此藥在體內轉變為抗菌性物質。法國學者 Trefouel 等(1935)首先指出百浪多息之抗菌作用，乃因此藥在體內分解為 α -苯磺胺(此簡稱SN，下仿此)所致。此說現已經種種實驗加以充分證明矣。其主要論據如下：(1)SN係百浪多

息化學構造中之一部分，其與其他部分之聯繫係一偶氮基 (Azo-group)，生物化學上並不堅定。(2) SN 于試管內及生體內，均有抗菌作用，其體內體外之有效濃度，大致相仿。(3) 應用百浪多息後，體液內確有 SN 之存在，且達有效濃度。雖 Domagk 氏曾一度反對此說，但其理由甚為脆弱，不堪一駁，在此不擬加以引述。除百浪多息外，可溶性百浪多息，Rubiazol, Proseptasine 及 Soluseptasine 等早期磺胺類之作用方式，亦然如此。

早期學說一瞥 在 Fildes 與 Woods 兩氏之學說發表以前，對於氨基磺胺(SN)抗菌作用之解釋，學說紛紜，莫衷一是。

SN 在試管內亦有相當之抗菌作用，已如前述。但普通培養基中，恆含多少抑制其抗菌作用之物質，早期研究者，未悉此點，故因所用培養基成分之不同，試管內實驗所得結果，亦頗有差異。一部分學者於試管內實驗 SN，僅得輕微之抗菌作用，遠不足以解釋其生體內偉大之療效，故仍懷疑 Trefcucl 等之學說，認為 SN 之體內抗菌作用，或因其刺激噬菌作用，或增加抗體之產量，或須轉變為更有效之物質。

Domagk 氏 (1935) 於百浪多息之實驗中，即已發現溶血鏈球菌傳染之小鼠，於百浪多息治療中，有噬菌作用亢進之現象。此種結果，已為 Levaditi 等所證實。然其他實驗，業已證明磺胺類並不能直接刺激白血球之噬菌作用；故此種噬菌作用亢進之現象，與其謂為磺胺類抗菌作用之原因，毋寧視作磺胺類抗菌作用之結果，蓋細菌既受藥物之作用而繁育受阻，活力減低，則自易為白血球及其他組織所收拾矣。

除少數例外，文獻中對於磺胺類並不能增加抗體之產生一點，並無異議。實際上，無論實驗動物與臨床病例，重症傳染之經磺胺類化

學治療者，其抗體之產生，遠不如對照病例。蓋磺胺類能迅速將體內之病原體，因而體內之抗體反應不及達其最高度。

SN在試管內雖能表現其抗菌作用，但須經數小時之潛伏期，始能見其影響，在體內亦然。因此法國 Mayer 氏 (1937) 認爲SN仍僅爲百浪多息在體內之中間產物，由此產生抗菌作用更爲顯著亦更爲迅速之羥基氮苯磺胺 ($\text{OHNH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$)。據氏之實驗結果，此物對於動物之傳染，甚爲有效；在試管內，其抗菌力較SN高出一百倍，且其作用極爲迅速。Mellon等 (1938) 認爲此物之作用，乃在抑制觸媒酵素之作用，因而使細菌產生之二氧化氮不易分解，得以蓄積至相當高濃度，以奏殺菌作用。下列之實驗結果所示，SN在體內或部分氧化：(1) Shaffer 氏 (1939) 謂SN在缺氧之狀況下失去其制菌作用；(2) 試管所成之SN氧化物能使氧化血色素迅速變爲定氧血色素 (Methemoglobin)，而應用SN時，體內恆有此定氧血色素之產生；(3) 據 Harris 氏 (1939) 之報告，SN與肝組織薄片一同培養時，所產生之定氧血色素，較不加肝組織片時爲多。但據 Bratton 等 (1939) 之報告，羥基氮苯磺胺甚不堅定，在試管內之抗菌力，不足SN之十倍，注射於犬之靜脈內，在五分鐘內即完全還原爲SN，故 Mayer 氏之說，實難成立。

磺胺類對於細菌之作用方式，亦有種種臆測。法國 Levaditi 與 Vaisman 兩氏 (1935) 認爲SN能妨礙鏈球菌與肺炎球菌之莢膜 (Capsule) 形成，因而易被體內噬菌細胞所吞噬。據英國 Whitby 氏 (1938)，Telling 與 Oliver (1938) 之報告，SP (即磺胺嘧啶之簡稱) 亦能使肺炎球菌失去其莢膜。但 Long 等未見此種現象。且SN之抗菌作用，在其本身，並不依賴體內之噬菌細胞，已述於前。

在早期文獻中，頗多磺胺類能中和細菌毒素或抑制其產生之報告

如 Levaditi 及其同僚謂數種磺胺類能中和鏈球菌之白血球殺滅素 (Leukocidin) 及紅血球溶解素。但其實驗結果實未能確證此類藥物是否中和既成之毒素，抑因細菌之繁育受阻，以致毒素之產量減少。目前大多數學者均否認此類藥物能中和既成之細菌毒素。

Mellon 等 (1938) 報告 SN 及其他數種磺胺類，能抑制接觸酵素 (Catalase) 之作用，用紫外線照射之，則此種抑制更為顯著。接觸酵素受抑制之結果，細菌產生之二氧化氫遂蓄積至相當濃度，而奏其抗菌作用；此說現亦完全推翻，其理由有三點：(1) Benoy 氏 (1940) 用紫外線照射其他藥品如苯，苯磺酸等，亦能產生抑制接觸酵素之物質，但此種藥品在治療上並無抗菌效力；(2) 此種氧化物，並不能對抗對氨基香酸之作用；(3) 對於接觸酵素呈強大抑制作用之 Penicillin B 及二氧化氫本身，於動物體內均無抗菌療效。

Fildes-Woods 學說 英國細菌學家 Fildes 氏之實驗室，在倫敦附近，向以應用綜合性培養基 (Synthetic media) 作種種細菌學研究著名。該室之 Woods 氏 (1940) 於釀母中提出一種物質，抑制 SN 在試管內之抗菌作用。從其種種性狀論之，似為對氨基香酸 (P-aminobenzoic acid, 簡稱 PAB, 下仿此)。純粹之 PAB，亦有抗磺胺作用，其有效濃度與前者相同。同實驗室之 Selbie 氏 (1940) 於小鼠實驗結果，發現 PAB 亦能抑制 SN 對於實驗性鏈球菌傳染之療效。根據此種實驗結果，Fildes 氏 (1940) 主張細菌營養障礙說以解釋磺胺類之抗菌作用。氏信 PAB 乃細菌營養上必需之主要代謝產物，相當於高等動物所需之維生素。但在細菌利用此物之前，必先經過某種酵素之作用。磺胺類之化學構造，與 PAB 極為相似，故能互相爭奪同一酵素。此種現象稱酵素作用物之互相競爭 (Substrate competition)。當 SN 之濃度較高而競爭優勝時，則 SN 之分子奪取此種酵素而與之

結合，使PAB分子被排於酵素之外，不能受其作用。其結果細菌營養發生障礙，繁育爲之停止；毒素產生亦然減少或終止，最後或竟飢餓而死，或因體內原有之種種抵抗機構，如抗體及噬菌作用等，而漸被掃蕩殲滅。反之，若將PAB之濃度提高，則以多勝少，仍能將酵素自SN手中奪回，使細菌仍得充分利用之。在此種情形之下，則周圍環境中雖有SN之存在，細菌仍能照常繁育，不受其影響。Fildes此說，不僅在學理上大放異彩，對於許多現象加以合理解釋；即於實際上，亦已廣爲利用，使磺胺類之化學療法益臻完善。學者現已一致公認此說最爲圓滿合理。

除PAB而外，尚有多種物質，亦呈同樣作用。Fildes氏認爲此類物質乃細菌新陳代謝之中間媒介，同時亦爲細菌繁育期中某階段之必要因素。此類物質，統稱爲抗磺胺性物質 Antisulfonamide substance)或磺胺抑制物(Sulfonamide inhibitor)。Lockwood氏(1938)首先發現消化蛋白質(Peptide)能抑制SN之抗菌作用，當時氏之解釋，與Fildes氏之學說大體相同，認爲磺胺類之作用，或在阻止細菌之利用蛋白質性物質。消化蛋白質爲普通培養基中主要成分之一，故早期學者所得SN之試管內作用，因培養基成分之互異，結果大不相同。其他蛋白質之消化產物中，亦含磺胺抑制物。膿液與壞死組織中，亦含大量之抑制物。此類抑制物平時與組織中蛋白質結合，如不經蛋白質酵素之分解作用而使抑制物釋出，則不能爲細菌利用，亦不能抑制磺胺類之作用。化膿性病灶內，磺胺類之難於奏效，即因此故。Stamp氏(1939)及Green氏(1940)在細菌浸出物中亦提出一種或數種磺胺抑制物。Green與Bielshowsky兩氏(1942)最近證明細菌浸出物中醚溶性抑制物，即是或類似PAB。醚不溶性物則有P因素，能刺激細菌之生長，故呈非特殊性磺胺抑制作用。據現在所知，大

多數細菌，甚至其他微生物；不僅在體內含有 PAB，且亦能合成之。據 Findlay 氏 (1941) 之報告，花柳性淋巴肉芽腫之濾過毒，亦需 PAB 為物質代謝之中間媒介，故亦可用 Fildes 氏之學說以說明 SN 對於此病之療效。各種細菌利用 PAB 之程度，其產生之速率，及 PAB 自細菌體內向外瀰散之速率，均足決定細菌對於磺胺類之敏感度。而磺胺類藥物對抗 PAB 之能力，乃決定此類藥物抗菌作用大小之主要因素。

PAB之維生素樣作用 Fildes 氏雖認 PAB 為某數種細菌營養上必需之物質，但並未加以實驗的證明。Rubbe 與 Gillespie 爾氏 (1940) 之實驗，則確定此物為 *Clostridium acetobutylicum* 繁育上所必需之因素。此外，*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus arabinosus* 及 *Acetobacter suboxydans* 等細菌之繁育亦不可缺之。因其不能綜合 PAB，故在不合此物之培養基中，對於磺胺類之作用特別銳敏。

不僅對於細菌與酵母之新陳代謝有重要之機能，PAB 對於高等動物亦係重要之因素。Ansbacher 氏 (1941) 之實驗所示，PAB 為大白鼠與貓之毛色因素 (Chromotrichia Factor)，亦係雞之生長因素。此動物乃乙種維生素複雜體中之一成分，廣佈於自然界中，似具維生素樣之功用。

PAB與各種磺胺類藥物 常見之磺胺類藥物，與 PAB 均有對抗作用，但其間頗有強弱之分。一般實驗所示，凡磺胺類對抗 PAB 之效力愈強者，其抗菌力亦愈高。Landy 與 Wyeno 兩氏 (1941) 證明 PAB 除抑制 SN 之作用外，亦能抑制 SP 與 ST (磺胺嘧啶之簡稱) 之作用。Strauss 等 (1941) 亦證明 PAB 有對抗 ST 之作用。McCarty 氏 (1941) 於白鼠實驗，證明注射 PAB 能使 SP 失去其療效，但並不影響其

中毒症狀。Woods 氏於試管中實驗，證明 SP 所能對抗之 PAB 量，較 SN 所能對抗者高出五倍之多。最近 Schmelkes 氏 (1943) 於大腸菌之培養實驗，比較 FAB 抑制三種磺胺類藥物之能力。於 pH7 時，抑制一分子量 SN，SP 與 ST 所需之 PAB 分子量，分別為 0.0003, 0.0095 及 0.049；換言之，即 SP 之對抗 PAB 能力，較 SN 高出三十倍，而 ST 之對抗能力，更較 SP 高出五倍，即較 SN 高出 150 倍。

破壞組織甚速之細菌類如葡萄狀球菌及其他化膿性細菌，受膿液或壞死組織中大量 PAB 或其他磺胺類抑制物之保護作用，因此 SN 不能奏效，但在試管內能抵抗大量 PAB 之 SP 與 ST，均呈較佳之療效；ST 對於葡萄狀球菌傳染之療效，為目前所知磺胺類中之最佳者。

pH 與磺胺類抵抗 PAB 作用 - 最近 Roblin 氏與 Schmelkes 氏等指出磺胺類藥物雙解性之重要。所謂雙解性物 (Ampholyte) 者，於高 pH 之媒質中，呈酸之化學性狀，於低 pH 之媒質中，則呈鹼之化學性狀。據試管內實驗所示，磺胺類之抗菌效力，彷彿與其酸度成正比例。Schmelkes 氏於不同之 pH 時，比較三種磺胺類每一分子量所能對抗之 PAB 量，如第一表。

第一表：磺胺類每一分子量所能對抗之 PAB 分子量

pH	SN	SP	ST
5	0.000010	0.00051	0.004
5.5	0.000030	0.00089	0.008
6	0.000069	0.0015	0.012
6.5	0.00023	0.0040	0.022
7	0.0003	0.0095	0.049
7.5	0.0012	0.019	0.045

自上述所示，pH 逐漸增高時，磺胺類對抗 PAB 之能力亦然提

高。pH 對於 SN 作用之影響尤著。在 pH5 時，SN 之效力僅為 SP 之 1/51，ST 之 1/400，但於 pH 7.5 時，則改為 SP 之 1/10，ST 之 1/38。此三種磺胺類對於鏈球菌之抑制作用，亦與 pH 有同樣密切之關係。在 pH7 時，SN 之有效濃度，為 SP 之五倍，ST 之二十五倍；但於 pH9 時，則三者之有效濃度大致相等。Schmelkes 氏又因 SN 之溶解度較高，故信在高 pH 時，SN 之抗菌力實較其他二藥為強。作者對於此點，不能同意，蓋在高 pH 時，其他二藥之溶解度亦增加甚多。據 Gilligan 等 (1948) 之報告，SD 在 pH7 時之溶解度較在 pH5 時增加七倍，在 pH7.5 時之溶解度則增加二十倍之多。（按 Schmelkes 氏之文於作者死後由其友人尋出發表，文內缺點甚多，或即此故。例如文內應為 pH 者，大多誤為菌游子濃度，初讀時頗覺難解。）

pH 之影響，乃因磺胺類藥物在鹼性媒質中，游子離解增加而陰游子濃度增高所致。陰游子之對抗 PAB 作用，遠較磺胺類分子為強。SN 之陰游子之對抗 PAB 作用，較 SP 與 ST 之陰游子為強，但其離解度則遠較後者為低；故在離解度甚低之酸性媒質中，SN 之作用較弱，但在鹼性媒質中，則因陰游子濃度增高，而 SN 之作用與 SP 與 ST 漸近。

全身組織之 pH 恆在 7 以上，且不易亦不應使之改變，故于磺胺類之全身應用時，pH 之關係並不重要。然於局部傳染之局部治療時，創液之 pH 不僅影響磺胺類之療效，抑亦影響其痊愈之機能。據 Menkin 氏之研究，膿液之酸性，對於創部癒合之延遲，至少負一部分責任。傳染創之 pH 恆在 5 以下，有達 5 者，但清潔創之 pH 則在生理的 pH 範圍內常在 pH7.3 左右。因此 Schmelkes 氏倡用一種含緩衝物的 SN (Buffered Sulfanilamide)，作局部治療之粉劑。緩

菌物爲碳酸鈣，pH 約爲 8.8。Scott 氏 (1943) 於軍醫院中試用此種粉劑於污染創 23 例，其療效似較不加緩衝物者爲佳。據 Bullock 等 (1919) 報告，鈣游子有刺激細菌繁育之作用，對於鏈球菌與嫌氣性菌尤然，實用上是否能對磺胺類抗菌作用之一部分，尙待研究而加以改良。

細菌抗藥性與 PAB 磺胺類之抗菌作用，既由其阻止細菌利用其繁育所必需之 PAB 而來，則能抵抗磺胺類之細菌，不外屬於下列兩類之一：(1) 細菌新陳代謝中並不絕對需要 PAB 者，(2) 細菌新陳代謝中雖亦需要 PAB 但能產生多量 PAB 以對抗磺胺者。前一類不屬本書範圍之內，茲僅討論第二類。

細菌之不能綜合 PAB 而須依賴外界之 PAB 以維持其繁育者，如 *Cl. acetobutylicum* 等，對於磺胺類之作用最爲敏感，已述於前。但一般病原菌，多少能自綜合 PAB。最近美國軍醫學校之 Landy 氏 (1943) 發明一種新法，能測定微量之 PAB。利用此法，研究各種細菌綜合 PAB 之能力。將各種細菌之代表亞種培養於不含 PAB 之合成性培養基中。研究之細菌，有葡萄狀球菌，鏈球菌，布氏流產桿菌，大腸桿菌，白喉桿菌，傷寒桿菌，肺炎桿菌，結核桿菌，變形菌，沙門氏菌及痢疾桿菌等。將其培養液之濾液及全部培養液之水解物，作 PAB 之微量測定。凡在此種合成性培養基中能繁育者，均能自身綜合或多或少之 PAB，不能繁育者則否。

在磺胺類化學治療中，少數細菌能產生抗藥性，其結果或使治療失效，或變爲帶菌者。此種抗藥性亦能用逐漸增高之磺胺濃度，於試管內產生之。多數細菌既能產生抑制磺胺類抗菌作用之 PAB，則此種抗藥性之產生，是否由於細菌合成多量 PAB 之結果，當爲亟待解答之問題，蓋此於抗藥性細菌傳染之管理上，助力甚大。

Landy 等 (1943) 於試管內，使金色葡萄狀球菌之二亞種產生對於磺胺類之抗藥性。對磺胺敏感之球菌，平均每 CC. 產生 PAB0.049 gamma；抗藥性球菌則平均產生 3.61 gamma (gamma 等於千分之一公絲，即 Microgram)，較前者增加七十倍之多。如此大量，僅能抵抗普通磺胺劑量或濃度而有餘。此種抗藥性葡萄狀球菌，經許多代後，在不含磺胺類之普通培養基中，仍能產生七十倍之 PAB，故此種後天性抗藥性，實為堅定之遺傳性格。Landy 等相信此種 PAB 之過量合成，足以充分解釋葡萄狀菌，對於磺胺之抗藥性。但於他種細菌，則對磺胺之抗藥性，並不伴以 PAB 之過量合成。例如大腸桿菌，霍亂弧菌，痢疾桿菌及肺炎球菌等，不問其有無抗藥性，平均每 CC. 僅分泌 0.033 gamma 之 PAB，故其機構顯與葡萄狀球菌之抗藥性不同，而用以對抗葡萄狀球菌抗藥性之尿素等藥劑，亦難冀其對於此種抗藥性細菌有何價值也。

磺胺抑制體之破壞 膿液及壞死組織中含有 PAB 及其他抑制體甚多，足以妨礙磺胺類藥物之療效。故對於此種情形，應於使用磺胺劑前，採用外科手術清除壞死組織並充分排液，否則徒勞無功。Holder 與 Mackay 兩氏 (1942) 報告尿素 (Urea) 能加強磺胺類對於傳染創之療效。Tsuchiya 等 (1942) 於試管內實驗證明之。其作用在除去 PAB 及 Methionine 等對於磺胺類之抑制作用。Holder 與 Mackay 兩氏 (1943) 指出尿素之作用，除消去創內磺胺抑制體外，尚有種種非特殊之有利作用。尿素能增加磺胺劑之溶解度，因而增加其局部藥濃度。亦能增加創內之局部組織抵抗力。其高滲透壓，足以減退創部腫脹，增進局部之循環。作者等曾用磺胺尿素混合劑於污染創，為極有效之應急治療。創部破壞甚烈，因而不能施以第一期癒合之手術者，則經適當手術後，每日應用此混合物，可迅速使創

部清潔，肉芽組織良好，便於早期植皮。Strakosch 與 Clark 兩氏 (1943) 於試管內實驗，證明少量之尿素能加強磺胺劑對於大腸桿菌之作用，亦能中和 PAB 與 Methionine 之抑制作用。實用上尿素優於他種破壞 PAB 之物質（如 Azochloramide）者有數點。作者等於葡萄狀球菌或鏈球菌所致之皮膚病 23 例，比較尿素與 ST 合用及 ST 單用，證明前者之療效較優。所用之混合劑，或係 5%ST 與 30% 尿素之軟膏劑，或係 70% 尿素 20% 乳糖與 10%ST 之混合粉混懸於兩倍之水中作濕敷料，或用混合粉劑。對於抗藥性細菌所致之傳染，此混合劑甚為有效。一旦新鮮肉芽出現後，高濃度之尿素治療即應停止，蓋其刺激性甚強，能致炎症故也。

Lee 等 (1943) 於試管內對於大腸菌之實驗，發現 Thiourea 與 Guanidine 之作用，更較尿素為強。

種種氧化劑亦能加強磺胺類之抗菌作用。此種氧化劑之作用恐亦在破壞 PAB 及其他抑制體。Goldberger 氏 (1942) 報告，加強之磺胺劑不僅對於細菌有抑制作用，對於某數種單細胞生物及黴菌亦有作用。渠將種種氧化劑與 SN 或 ST 合用。於泥膏內，用過氧化錳為氧化劑，油膏與溶液中用 Azochloramide，碘與高錳酸鉀亦曾應用。此種種物質之加入，似並不影響創部之癒合率。

據 Schmelkes 氏 (1943) 之研究，Azochloramide 及其他加氯劑之作用，乃在加氯 (Chlorination)。PAB 之氯化物，性質大變，完全失去其抑制磺胺之作用。此物微量，即能奏效。磺胺劑內加此劑後，對於抗藥性細菌，亦然有效。其臨床用途，已由 Goldberger 氏 (1942) 及 Neter 氏 (1942) 加以報告。Azochloramide 與磺胺類之混合劑，應臨時配製，否則互相化合而失其作用。Neter 氏用數公絲之此物加入磺胺內，即有顯著之作用。茲表列一例以示之（第二

表)。

第二表 鏈球菌性膿胸

日期	治療	膿胸腔液之SN濃度(mg%)	鏈球菌數/CC.
二月四日	SN	12.65	多於1,000,000
二月五日	SN	9.38	5,000,000
二月六日	SN	9.2	5,000,000
二月七日	SN, AC
二月八日	SN	2,400
二月十日	SN	13.2	400
二月十一日	SN	12.9
二月十二日	SN	8.52	8
二月十四日	SN, AC	8.6	1
二月十六日	SN	6	0

表中SN即指氯苯磺胺，AC即指 Azochloramide

其他抑制體 除 PAB 外，尚有多種已知或未知之物質，亦能抑制磺胺類之抗菌作用。Methionine 乃一種氨基酸，雖化學構造與 PAB 完全不同，亦有抑制作用。此係 Long 與 Bliss 兩氏 (1941) 所發現。其抑制作用，並非因此質有何刺激細菌繁育之能力。0.05% 之 Methionine 不但不能刺激其繁育，且能抑制之；但在此種濃度時，Methionine 仍能對抗 SN 之作用。

West 與 Coburn 兩氏 (1940) 發現菸鹼酸 (Nicotinic acid) 與 SP 間之對抗關係。菸鹼酸能刺激金色葡萄狀球菌之繁育，而 SP 則能抑制此作用。West 氏 (1941) 繼報告 SP 亦能抑制菸鹼酸對於犬黑舌病 (食物中缺乏菸鹼酸所致，與人類之 Pellagra 病相當) 之療效。Dofman 等 (1940) 報告，菸鹼酸對於痢疾桿菌繁育之刺激作

用，亦能用SP與ST防止之，但SN則無效；SP與ST之作用，能加過量之菸鹼酸胺 (Nicotinamide) 抵消之，但 PAB 則無效。Elvehjem 等 (1943) 於一種乳桿菌之試管內實驗所示，SP 之制菌作用，能用 PAB 或菸鹼酸抵消之，但菸鹼酸之劑量須較大。肝膏或草汁中另有一種物質，亦能對消SP之作用，此物質之性狀與 Folic acid 同。

Pentothenate 與 Pentoyltaurine 以上所述，係自抗菌之磺胺，進而發現抗磺胺之細菌營養要素，並發現二者中有顯然之化學構造關係。Mellwain 氏 (1942) 則根據同樣原理，却反其道以行之。氏因 Pentothenate 係數種細菌營養上必需之物質，乃於化學構造相似之化學物中，找尋能抵消其作用而妨礙細菌繁育之物質，得滿意之收穫。最有效之物質，係 Pentoyltaurine，當其濃度高於 Pentothenate 時，則能抑制培养基中溶血鏈球菌之繁育。最近 (1948) 同氏又於動物實驗中，證明 Pentoyltaurine 亦具保護動物之效力。用適當劑量時，能保證大白鼠，使能抵抗一萬倍致死量之高毒性鏈球菌。但對小鼠之實驗，則不滿意，蓋小鼠血中有大量之 Pentothenate，故不易抵消之。對於磺胺類有抗藥性之溶血鏈球菌，在試管內仍對 Pentoyltaurine 甚為敏感，與不抗藥性球菌無異，故此物在臨床上或亦有用。

影響磺胺類療效之三因素 影響磺胺療效之因素，主要有三，茲分述之。

(1) 細菌環境中之藥濃度——於數種傳染如丹毒等，所需之磺胺有效濃度僅 1—2mg%；但在早期壞死因而釋出大量抑制體者，如葡萄狀球菌性蜂窩織炎等，所需藥濃度即達 15—20mg%，亦僅足抑制其蔓延。泌尿道之大腸菌傳染，所須 SN 之血中水準不高，蓋當其由腎排泄時，如限制其飲水量，則可在尿液中產生高濃度。SN 之部局

應用，目的亦在儘量增加局部濃度，以奏抗菌之效。SN 結晶之局部應用於已經切開排膿之創口，可補口服法之不足。無論應用任何藥品於治療時，首應考慮者，乃所用藥品是否到達傳染部位，而達相當濃度。試管中對某種細菌有特效，但並不能充分滲透腹膜腔者，對於腹膜炎之治療價值，反不如效力較低但能在傳染部位產生高濃度者。將來化學治療之發展趨勢，恐不僅在發明對付某種細菌之特效藥，亦在研究其如何能促進吸收，如何能在某種解剖部位或某種病理情況的傳染時，達到適當濃度。如 SG 在腸中不易吸收，但易溶解，能在腸液與糞便中抵達高濃度，故對腸道傳染之治療上有特殊地位。

(2) 局部組織之抵抗力——局部組織細胞之噬菌力量，亦能左右磺胺類之療效。SN 之所以能在腹膜炎一症有特殊效力，或係腹膜細胞具有強大抵抗力所致。試管中凡對 SN 有相當抵抗力之細菌，在腹膜腔中則顯易受此藥之影響，至少能使細菌易為腹膜內原有噬菌細胞所吞噬，以至於消滅。Welch 氏梭菌能在鼠或兔之腹腔內產生致死性傳染，但應用 SN 後，即免於死；如注射同量細菌於肌內，則此類藥品不易奏效，傳染繼續，以至於死。

(3) 磺胺抑制體之濃度——此實極重要之因素。鏈球菌傳染時，組織常呈早期急性蔓延而不發生局部壞死。如病體能作相當時間之應付，則能使之局限化，此時始有發生壞死現象者。但葡萄狀球菌性傳染則不然，早期產生組織壞死，因此類細菌含有大量蛋白溶解酵素故也。在未發生組織壞死及化膿以前，傳染組織中，血液或淋巴液中，磺胺抑制體含量不多，故磺胺類藥物得以充分發揮其抗菌作用。一旦組織壞死，局部化膿，則 PAB 及其他磺胺抑制體自蛋白質分子大量釋出，使磺胺類之抗菌作用，大為減弱。對於此種情形，外科手術，必不可少，以排除膿液，並切除壞死組織。同時採用磺胺類化學治療

，以消除血流中或周圍未壞死組織中之病菌。據目前所知，磺胺噻唑乃磺胺類藥物中抵抗 PAE 作用之最強者，故對葡萄狀球菌傳染之療效亦最大。

文 獻

- Bratton et al(1939) P.S.E.B.M. 42 : 847.
Bullock & Cramer(1919) P.Rdy.Soc. 90 : 513.
Dorfman et al(1940) P.S.E.B.M. 45 : 750. (1942) J.Inf.Dis. 71 : 241.
Elvehjem et al(1943) J.Pharmacol. 77 : 207.
Fildes (1940) Lancet 1 : 956.
Findlay (1941) Brit.J.Exp.Path. 21 : 365.
Gettigan et al(1943) J.A.M.A. 112 : 1160.
Green(1940) Brit.J.Exp.Path. 21 : 38.
Green & Bielshowsky(1942) Brit.J.Exp.Path. 23 : 1, 13.
Hilder & Mackay (1942) Military Surg. 90 : 509. (1943) Surg. 13 : 677.
Landy et al(1943) Science 97 : 265.
Lee et al(1943) P.S.E.B.M. 54 : 108.
Long & Bliss(1941) Bull. Johns Hopkins HoSp. 69 : 14. (1940) J.A.M.A. 111 : 2259.
Loockwood (1938) J.Immunol. 35 : 155. (1941) S.G.O. 72 : 24.
Mayer(1937) Bull.Acad.Med. 117 : 727.
McIlwain(1942) Brit.J.Exp.Path. 23 : 95.

- Mcllwain & Hawking(1943) Lancet 1: 449.
- Mellon et al (1938) P.S.E.B.M. 39 : 272. (1940) A.M.S. 199 : 749.
- Mirick(1943) J.Bacteriol. 45 : 23. Proc. A.Bacteriol.Soc.
- Schmelkes (1943) S.G.O. 77 : 69.
- Selbie (1940) Brit.J.Exp.Path. 21 : 90.
- Strakosch & Clark(1943) Minnesota Med. 26 : 276.
- Stamp(1939) Lancet 2: 10.
- Trefouël et al(1935) C.R.Soc.Biol. 120 : 756.
- Tsuchiya et al(1942) P.S.E.B.M. 51 : 247.
- West(1941) P.S.E.B.M 46 : 679.
- West & Coburn(1940) J.Exp.Med. 72 : 91.
- Woods(1940) Brit.J.Exp.Path. 21 : 74.

7 療效及用途

美國 Long 與 Bliss 兩氏 (1940) 在其“磺胺類之臨床應用”一書中，將各種磺胺類藥物，分別討論其療效與用途。當時或有其理由，今則已無此必要，蓋吾人所有之知識，已能將各藥加以概括的比較，毋庸逐病重複敘述，令讀者莫知適從。且目前應用之磺胺類藥物有十餘種之多，為篇幅計，亦不容分別討論之。故作者在本章中先將各種重要磺胺類藥物作總括的比較，然後合併討論磺胺類對於各種傳染之療效與用途。至於數種傳染病，則於第二部中另作詳細的檢討。

對磺胺類敏感之細菌及其他微生物：磺胺類藥物之合理與有效的應用，必須決定傳染之病原菌。但最近趨勢，因治療區域甚廣之“Lazy-Proof”新藥問世，一般臨床醫生概忽略此種細菌學的診斷，實有流於濫用之弊。就他方面言之，化學治療貴在早期應用，故若臨床診斷既已確定，即可於採取細菌學檢驗標本後，逕直開始化學治療，絕無等待實驗室報告之必要。

能受磺胺類作用之細菌可分兩大類，一類對於磺胺類作用甚為敏感，他類則僅具中等度之敏感度。屬於第一類者，有溶血性鏈球菌，各型肺炎球菌，腦膜炎球菌，淋球菌及數種桿菌如軟性下疳桿菌，鼠疫桿菌，痢疾桿菌及數亞種之大腸菌。對於第二類細菌，磺胺類有多少療效。如葡萄狀球菌傳染，氯苯磺胺 (SN) 幾無療效可言，但磺胺噻唑 (ST) 之療效尚佳。傷寒桿菌，非溶血性鏈球菌，嫌氣性梭菌及結核桿菌等，在某種情形下，磺胺類亦能奏效。但此種藥品對於白喉桿菌及百日咳桿菌則完全無效。

磺胺類不僅對於細菌有作用，即對瘧原虫與花柳性淋巴肉芽腫之濾過性毒亦有作用，但對感冒濾過性毒則無效。

據 Goldberger 氏 (1942) 之報告，用尿素或氧化劑或氯化劑加強之磺胺類，對於黴菌類似亦有抑制作用。

常用磺胺類藥物之比較 磺胺類抗菌作用之原理，現已大明。各藥之作用，均在阻止細菌及其他微生物之利用 PAB (即對氨基安息香酸)，因而抑制其繁育，故各藥之療效在質的方面，完全相同，治療上所見者僅量的差別而已。此種量的差別，係許多因素所構成。除試管所得比較之抗菌效力而外，其種種藥理性狀，亦極重要。磺胺類化學治療之成功祕訣，不僅在針對病原菌，採用對該菌作用最強之藥物，且亦須擇其毒性較低，而在體內易達到亦易維持其有效濃度者。藥物之吸收迅速，排泄遲緩而在體內不易變為無效物質者，應用後在體內易達到亦易維持其有效濃度，故其療效亦較佳。最近新出之數種磺胺類藥物，如磺胺嘧啶及其甲基衍化物及磺胺嘧啶，均具此種特點。

據 Fleming 氏 (1941)，Marshall 等 (1941) 及 Schmelkes 氏 (1948) 等在試管內之實驗，三種常用磺胺類中，大體上以磺胺磺胺 (SN) 之抗菌作用為最弱，磺胺嘧啶 (SP) 次之，而磺胺嘧啶 (ST) 為最強。磺胺嘧啶 (SD) 及其衍化物之試管內作用，至少與 ST 相等。

此種試管內作用，與在體內之療效，並不一定相符。若僅憑其服用之劑量作比較，則各藥吸收率，排泄率及排泄結合率等藥理性狀之不同，均能深刻影響其療效。Marshall 等 (1942) 於小鼠實驗，以血中藥濃度為標準，比較 SN, SP, ST, SD, 及 Sulfapyrazine (SPZ) 及 Sulfaguanidine (SG) 與 Sulfamerazine (SMJ) 等對於實驗性溶血

鏈球菌與肺炎球菌傳染之療效。對於溶血鏈球菌傳染之療效，除 SP 外，無一勝於 SN 者，大多數均較差。但對於肺炎球菌傳染，則均較 SN 為有效。

临床上，各種磺胺類對於各種傳染之療效，雖此被報告甚多，但尚無系統的準確比較。自療效與毒性兩方面觀之，目前公認 SD 為最佳之療劑，蓋此藥對於一般磺胺類能奏效之各種傳染均屬有效，而其有效量之毒性則最低；惜此藥產量尚少，供不應求，故不可不退而求其次。ST 對於葡萄狀球菌傳染之療效，似較 SD 為佳，對於其他傳染之療效，亦與 SD 不相上下，其不如 SD 處乃其藥理性狀，蓋此藥排泄甚速，故須服較大劑量，服藥次數亦須較頻，始能維持其血中有效水準，且其副作用發生率亦較 SD 為高。SR 之最大缺點，在其易致惡心嘔吐等副作用，因而使治療難以繼續；但對於肺炎球菌性傳染之療效，則至少與 ST 與 SD 相等，或更略勝。對於溶血鏈球菌及腦膜炎球菌傳染，SN 仍不失為良好之療劑；必要時，對於磺胺類有效之其他傳染，如淋菌傳染，鼠疫，軟性下疳，細菌性痢疾及大腸菌之泌尿道傳染等，亦可一試；但對於肺炎球菌傳染及葡萄狀球菌傳染，則其效甚微。百浪多息，可溶性百浪多息，Proseptasine, Soluseptasine 及 Ribiazol 等藥物之作用，均賴其在體內分解而釋出之 SN，故其療效與 SN 大同小異，且因其作用間接，在作用速度與確實上，或反不如，而其價格則均遠較 SN 為高，故目前已無絲毫理由再繼續採用之。

以上係指全身應用而言，即其應用之目的，在奏全身抗菌之效，故用後均冀其儘量吸收而在血中產生有效水準，故除療效而外，不可不考慮其全身毒性與吸收排泄等藥理性狀。至於局部應用，則療效一點，較不重要。蓋若用其粉劑或其他製劑，祇能於局部產生飽和濃

在此種飽和濃度時，任何磺胺類藥物，對於前述一般細菌，其體均能奏效。較重要之因素有二，即局部之最高濃度與其停留局部之時間。局部產生之濃度愈高而停留之時間愈久，則其療效愈佳。但任何藥物，不能兼有此兩種優點，蓋欲使其濃度高，不可不擇溶解易之藥物，而溶解度高之藥物，則恆易吸收而不易在局部停留甚久。故選擇時不得不斟酌情形，有所偏重。在美國方面，以 Long 氏 (1943) 與 Schimmelkes 氏 (1943) 等為代表，多喜用 SN 為局部化療劑，以其溶解度較 ST 與 SP 高出十五倍與四十倍之多，但於停留時間上不得不有篩損失而須設法補救。英國學者，以 Hawking 氏 (1941) 為代表，則主張採用 ST 為局部療劑，蓋其濃度雖較 SN 低十五倍，可由其較高之抗菌作用補償之，而其局部停留之時間則久於 SN 之停留時間至五六倍以上。亦有主張採用 SN 與 ST 之混合粉者，以兼有二者之長。SG 與 SS (即 Sulfasuxidine) 在組織內不易吸收，而能產生相當濃度，或亦為良好之局部療劑，但除 Pulvertaft 氏 (1943) 之初步報告外，未經充分研究。

溶血性鏈球菌傳染 抗溶血鏈球菌之作用，為此類藥物共具之特性，然非各種溶血鏈球菌，均能被其損害。即在同一種中，各亞種之敏感度亦各各不同，差別甚大。根據 Lancefield 氏分類，則 A 種對於此類藥物最為敏感，C 種次之，B, E, G 等又次之。至於 D 種 (即草綠色鏈球菌 *Strep. viridans*)，則磺胺類藥物之療效甚微。幸而人類之溶血鏈球菌傳染概由 A 種所致，故臨床上，此類藥物，恆有卓效。糞鏈球菌對於此類藥物，則具強大之抵抗力，但泌尿系之糞鏈球菌傳染，磺胺噻唑之療效尚佳。

臨床上溶血鏈球菌所致之疾病，種類甚多，輕重不等。而磺胺類藥物之療效，亦因疾病之種類，而顯不同。Okell 氏謂溶血鏈球菌之

病理作用有三：(1)產生溶血性毒素，破壞紅血球，而致溶血性貧血；(2)發紅色皮疹，如於丹毒猩紅熱及蜂窩織炎症；(3)侵襲組織，如不設法阻遏之，則致組織破壞局部化膿，如侵入血流，則成敗血症。此三種因素輕重不等之配合，造成形形色色之鏈球菌疾病。磺胺類藥物，對於鏈球菌之侵襲作用，奏效最著；但於其他二作用為主要之病變，則其效不如速甚，故對於丹毒，蜂窩織炎，膿毒性咽喉痛 (septic throat)，急性扁桃腺炎，腦膜炎，腹膜炎，產褥熱及敗血症等，奏效甚著；但對於膿胸，骨髓炎，中耳炎，乳突炎，肺炎，膀胱炎，腎盂炎，猩紅熱及扁桃腺膿腫等，則其效較小或甚不定；要之，此類藥物對於局限性之鏈菌傳染，奏效不著。

對於溶血鏈球菌傳染，氨基磺胺為標準之藥劑。據目前所知，其他磺胺類，如磺胺嘧啶與磺胺噻啉之療效或略勝，副作用亦較少，但其價格遠較氨基磺胺為高。

(1)敗血症—產褥性及其他外傷性敗血症，概由溶血鏈球菌所致，向無特效治療，曾歷試各種色素製劑及銀製劑，但其結果無不令人失望。自採用磺胺類藥物後，情形就大不相同。據 Colébrook 等之報告，倫敦夏洛蒂皇后醫院中自使用磺胺類藥物後，已將產褥熱之死亡率自 22.8% 降至 5.5%。據 Herrnell 與 Brown 兩氏 (1941) 報告，適當之磺胺化學治療，能使溶血鏈球菌性敗血症之死亡率，自 72.5% 降至 22.6%。許多極凶險之病例，向來認為絕望之病例，於用藥後 24—48 小時內，病勢即受管制，熱度恆降至常溫。然於形成膿瘍或局部組織破壞甚廣之病例，化學治療僅能促進全身傳染之限局化，不能代替外科手術，故此種病灶仍須用手術處理之。

(2)丹毒——除顏面丹毒外，成人之丹毒極能自愈，故常毋須化學治療。但顏面丹毒及兒童丹毒則恆危及生命，而化學治療常能於短

時間內制止皮疹之蔓延，使熱度降至常溫，毒血症症狀消過，感熱癢為卓著。

(3) 腦膜炎——溶血鏈球菌所致之腦膜炎，在此類藥物發明以前，其死亡率，幾為 100%，半世紀來之文獻中，痊癒者僅 65 例，但於 1939—1940 年中，用化學治療治愈者已有 40 例之多，病例死亡率已降至 25% 左右。

(4) 猩紅熱——對於猩紅熱，化學治療雖能減少合併症，預防敗血症之發生，但於毒血症症狀則並無療效，故不能代替抗毒血清。

(5) 急性扁桃腺炎——急性扁桃腺炎，化學治療雖亦有效，但極非必要，膿性頰下炎 (Ludwig's angina) 與膿性扁桃腺周圍炎 (Quinsy) 均係嚴重之鏈球菌或混合傳染，須採用較大劑量之 SN 或 ST 積極治療，如已化膿則須兼施手術排膿。

(6) 急性中耳炎與乳突炎——急性中耳炎大都由溶血鏈球菌所致，但亦可由肺炎球菌或其他細菌致之。據 Rowers 氏 (1940) 之報告，早期應用化學治療，排膿時間可以減少一半，乳突鑿開手術亦可減少一半。SN 之結果最好。對於肺炎球菌或葡萄狀球菌所致者，則採用 ST。但此類藥物之副作用，如頭痛，失定向能，腹瀉，嘔吐及眩暈等常與乳突合併症之症狀相混淆，故有時需傳藥以助診斷。凡於鼓膜切開時發見中耳底炎症惡劣或濃汁或分泌在高壓下流出，不問其乳突部有無壓痛，細菌培養結果如何，即應開始化學治療。如局部情況並不惡劣，但鼓膜切開後症狀並不迅速改善，則亦應用藥。如有乳突炎徵象，則須用大劑量之 SN 或 ST，積極治療。但如於 24—48 小時內不見良效，應即施乳突鑿開術，並於骨創內置入少量 ST 結晶以阻遏傳染之蔓延。手術後，不應繼續全身給藥，以免其副作用與膿膜合併症症狀相混。但一旦發現合併症，即應採用大劑量磺胺，積極治療。對

於慢性病例，磺胺化學治療並無大效。

(7) 急性鼻副竇炎——對於急性鼻副竇炎，除局部應用血管收縮藥外，磺胺類之全身應用，或能奏效。但對慢性病例，SP 或ST之鈉鹽溶液局部應用，文獻中雖不乏滿意報告，其強鹼性或足損害粘膜，反變難治。若用磺胺類之顯微結晶溶液 (Micro-crystalline Solution)，可免此弊，尙未見臨床試用之報告。

(8) 鏈菌性關節炎——SN能穿透滑膜，在滑液中產生有效濃度，可與血中水準相等或稍高，故對於此症，恆能奏效。

(9) 急性腎炎——此症恆直接間接由鏈球菌所致。用小劑量之SN治療，可得良效。但若應用SP, ST, 或SD，則須特別小心，以防結晶析出，加重腎部之損害，詳見副作用章。

(10) 蜂窩織炎 (Cellulitis) ——中等量之SN，對於未合併菌血症之蜂窩織炎，甚為有效。若膿已化膿，則應切開排膿。探查性早期切開，則並不適應。切開後仍應續用小量至完全癒合乃止。

(11) 肺炎——對於鏈菌性肺炎，SN之療效甚佳，但須用較大劑量，服藥時間較長始可。對於膿胸症，除服用大量SN外，局部亦可採用其飽和溶液灌洗之，並留於膿腔內。

(12) 其他——亞急性心內膜炎，概由草綠色鏈球菌所致，採用磺胺類化學治療，或有相當療效。Kelson 與 White 兩氏 (1939) 倡用 Heparin 與磺胺合併治療，亦未見更佳之療效。亦有主張合併發熱與化學治療者。風濕熱雖未確定為鏈菌傳染，但每因溶血鏈球菌傳染而引起復發。磺胺類對於風濕熱本身雖屬無效，或否有害；但於各季長期應用SN小量，可以預防其發作。

腦膜炎球菌傳染 磺胺類藥物對於腦膜炎球菌性傳染，極為有效。SN為此種傳染之標準療劑，SP, ST, 及SD等之療效，雖略佳

，但其價格遙貴，故僅可視作次要之療劑。流行性腦膜炎之死亡率約在60至90%之間，採用血清治療後，仍有20—30%之死亡率，自採用磺胺類藥物後，已降至5—10%。口服後，能穿透至脊髓液中，產生有效之藥濃度，故毋須椎管內注射，除診斷及腦壓顯著增加外，亦毋須施行治療性腰椎穿刺，蓋此種排液法恆能降低脊髓液內之藥濃度，有時或反有害。同時加用血清，療效並不更佳，且其價格高昂而有副作用，故不合理。

對於腦膜炎球菌所致之敗血症，化學治療，亦然有效，最近報告，適當劑量之磺胺類，能使腦膜炎球菌之攜帶者 (Carrier) 於短期內治愈，此於流行性腦膜炎之預防上，將開一有效的途徑。

肺炎雙球菌傳染 對於肺炎雙球菌所致之各種疾病，特別是肺炎，磺胺嘧啶與磺胺噻唑之效力遠在氯苯磺胺之上。此二藥對於肺炎雙球菌性肺炎之療效比較，已屢經報告。磺胺嘧啶之退熱作用，似較磺胺噻唑略速，但磺胺噻唑之副作用遙少，故實較優，尤稱目前肺炎之標準療劑。磺胺嘧啶之副作用更少，而療效至少與SP₁與ST相埒，故有迅速取代此二藥之趨勢，惜其產量尚少，供不應求為憾耳。此三藥對於肺炎之療效，大致相同：其治療例之合併症發生率相同，平均住院期亦等，均能使其死亡率自25—50%降至5—15%。對於早期病例，化學治療與相當之血清合用，其效似更佳。對於菌血症之病例，尤宜在可能範圍內，加用血清治療。

合併膿胸之病例，應繼續用藥至熱度降至常溫後至少一星期及胸膜液之屢次培養均呈陰性。除用藥外，恆須施胸腔之排液，愈早愈好。除排液外，亦可用磺胺嘧啶或磺胺噻唑之鈉鹽之1%溶液灌洗之。

肺炎雙球菌性腦膜炎，亦如其他化膿性腦膜炎幾為不治之症，據Hodes之報告，磺胺嘧啶之口服與靜脈注射，使其死亡率自100%降

至53%。

葡萄狀球菌傳染 葡萄狀球菌傳染，自磺胺類化學治療上觀之，有數特點：(1)自始即有顯著之限局性，較磺胺類最有效之侵襲作用 (Invasiveness)；(2)多量之組織壞死與化膿，因而釋放大量 PAB (即對氨基息香酸)及其他磺胺抑制體。此二特點，均不利磺胺類藥物之療效。蓋病菌既在局部構作工事，造成強固據點，藥中據守，磺胺類藥物自難自由滲透，深入病灶；即能滲入小量，亦為膿液與壞死組織內之 PAB 及其他抑制體所對消，而難於發揮其抗菌作用。因此，葡萄狀球菌傳染之磺胺類化學治療時，應注意四點：(1)選擇磺胺類之能抵抗大量 PAB 及其他抑制體者，(2)劑量須大，(3)已化膿之病灶，必須切開排膿，(4)可用磺胺類或加強之磺胺類作局部治療。

對於小鼠之葡萄狀球菌傳染，磺胺類藥物中，以磺胺噻唑與磺胺甲基噻唑之療效最大。但據 Kolmer 與 Brown 兩氏 (1942) 之小鼠與家兔實驗，均以 ST 為最佳，SP 次之，磺胺甲基噻唑又次之，SN 之療效最劣。如加用葡萄狀球菌抗毒素，則可略增其療效。但無論如何，磺胺類對於葡萄狀球菌傳染之療效，究遠不如其對於鏈球菌傳染之顯著。

(1)敗血症——臨床上，最初試用百浪多息之病例，即係一葡萄狀球菌敗血症病例，由 Foster 氏 (1938) 報告其滿意之結果。但後經充分臨床實驗，不僅證明百浪多息對於葡萄狀球菌敗血症並無療效，即 SN 亦屬無用。SP 之療效較佳，ST 與磺胺甲基噻唑之療效最佳，但仍難稱滿意。自 Penicillin 問世後，吾人對於此症始有滿意之解決。詳見該章。

Herrell 與 Brown 兩氏 (1939) 報告一女病人於施行胆囊手術

後，得葡萄狀球菌之敗血症，當用磺胺吡啶，因發生劇烈之惡心嘔吐而不得不停止，乃改試磺胺甲基噻唑，數劑之後，病狀即大見減輕，四日內體溫降至常溫。服藥期內僅發輕度之紅疹，並無其他毒性作用。

Hamburger 與 Rueggsegger 兩氏 (1941) 於一年內用磺胺噻唑或磺胺甲基噻唑治療葡萄狀球菌敗血症 12 例，8 例得以痊癒，死亡例均有急性葡萄狀球菌性心內膜炎。按其傳染病灶之部位而分：骨髓炎 3 例 (其中一例合併腦膜炎)，疽 2 例，臀部膿腫 1 例，關節化膿 1 例，骨折 1 例，及心內膜炎 4 例。除心內膜炎 4 例不計外，8 例均因化學治療而得肅清血內病菌。1933 至 1939 年間，同醫院曾有葡萄狀球菌敗血症 27 例，用普通療法，僅 4 例得救。Spink 等 (1941) 曾用磺胺類治療敗血症 25 例。單用 SP 者 10 例，其餘 15 例，或單用 ST，或二藥併用。單用 SP 之 10 例中，死者 4 例；但用 ST 之 15 例，則無一死亡，血流均變無菌而獲愈。所用劑量，二者大致相同，第一劑用 4gm.，以後每四小時 1gm.，ST 雖能使血液變成無菌，但並不能肅清膿瘍內之活菌，故此種部分必須施以適當之排膿術。此藥雖不能消滅膿瘍內容物之病菌，但能預防其蔓延至周圍健康組織，故能阻遏病菌竄入血流。如傳染性病灶仍然存在，則該病人仍應加以長期之觀察，蓋病菌仍有再入血流之可能也。

美國國立研究院化學治療研究委員會於 1941 年規定各種軍中常見傳染之化學療法標準。對於葡萄狀球菌敗血症，採用 ST，第一劑 4gm.，以後每四小時 1.5gm.，至體溫正常 48 小時後，改為每四小時 1gm.，繼續 14 日。此種長期治療實屬必要，蓋血流內病菌易受其作用，但局限性病灶 (常為多發性，內臟中者非手術所易及) 內之細菌則不易肅清，若不繼續用藥，則易復發。除化學治療外，並應利用一切診斷方法 (包括 X 光線檢查法在內) 以查出病灶之分佈與部位。並儘可能

施以外科手術，充分排膿，以清其源。

(2) 化膿性骨髓炎——對於急性病例，早期應用大量ST（與敗血症病例之劑量同），並採適當之外科手術（骨髓孔術），頗為有效，局部病變改輕，病期大為縮短。手術創內，亦可置入ST粉末或結晶。對於慢性病例，除採用凡士林紗布充填創內以利引流外，亦可將ST置入創內。ST之全身應用，並無療效。

(3) 瀰漫性蜂窩織炎及淋巴管炎——亦須用大劑量ST治之。

(4) 疔與疽——小疔毋須採用化學治療，冷敷或切開足矣。大疔，多發性疔及疽，則除局部熱敷或切開外，可用普通劑量之ST以防其蔓延。

淋球菌傳染 磺胺類藥物對於淋球菌傳染甚為有效。應用之藥物，主要有三，巰苯磺胺（SN），磺胺嘧啶（SP）與磺胺噻唑（ST）。無論在實驗上或臨床上，均證明ST為三者中之最有效者，SP次之，SN又次之。磺胺噻啉（SD）之療效與ST相仿，但副作用更少。百浪多息與可溶性百浪多息等舊式磺胺類藥物之療效，至多與SN相同。烏利龍之治淋，曾一時風行於歐陸，但經各家之精密研究，已證明其療效遠不如上述三者，於急性病例其效尤劣，且其副作用雖較少而毒性實不輕，易侵周圍神經而發生難治之周圍神經炎，故已在淘汰之列。Albucid之毒性甚低，但其療效並不優於前述三者，而價格甚高，乃其缺點。（詳見作者新著：花柳病之化學治療學）

磺胺類化學治療，對於淋球菌所致之各種疾病，均屬有效。對於尿道淋，不分急性或慢性，單純或複雜，男性或女性，均能奏效。對於女孩之淋菌性陰門陰道炎，亦有滿意之報告。對於淋菌性眼炎，則其效尤屬顯著。

綜合各家報告，對於各種男性尿道淋病例，用標準劑量，住院治

療，則 SN 之治愈率為80%左右，SP，90%左右，ST，95%左右。病人購藥自療或門診病人之不採用標準劑量者，則其治愈率僅為上述三分之一至三分之二。最近據 Turner 與 Sternberg 兩氏(1944)之報告，對於單純之男子尿道淋，採用ST或SD一治程(5—7日)70%左右之病例得以治愈。用第二治程後，又有10—15%之病例可以痊愈。其餘15—20%之病例，採用 Penicillin，幾可全部治愈。下列之軍中數字，足示近年來關於淋病治療之革命的變化。1934至1937年間，淋病病例之平均住院期，每人在50日以上；至1939年，平均住院期降至45日；1940年，35日；1941年，22日。目前之平均住院期，在15日以下，如能採用 Penicillin，此數當更可大為減少。同時期內，合併症之發生率，亦有顯著之減少。1937年，淋病之發生合併症者，有28%。1939年，降至12%；1940年，8%；1941年，6.6%；目前之數字約為2%。

因此類藥物均有毒性，治療中應用主治醫生加以密切注意，以防危險性中毒症狀之發生。故淋病之化學治療方法，因病人之係門診者或住院者而異。對於門診病人，宜用較小劑量，而療期亦較長，此法之療效較低，但為病人之安全計，不得不於效率上讓步。對於住院病人，則宜用大劑量之短期療法，即德國臨床家所稱之突擊療法(St-ostherapie)是也。蓋劑量不足，長期應用，易使淋菌產生藥物抗拒性，以後即用大量，亦難奏效。故對於淋病之化學治療，在可能範圍內，應採用閃擊戰略，於最早期間，給以最重之打擊(Strike hard and strike early)。

但有一小部分病例，即用閃擊療法，其淋菌亦呈抗藥性，而難奏效，無論治療時間如何延長，仍不能使之根治，然若試以他藥，雖屬同類，往往能奏效。大凡一藥用至五日以上而仍不見效者，應立即停止，改試他藥；否則，即繼續使用，亦罕有生效者，而中毒之機會則

大為增加矣。對於特別頑固之病例，Kendell 等（1941）採用發熱與化學合併治療，全部均得根治。Penicillin 對於此種病例，亦甚有效。

一部分病例，於化學治療中或其後，症狀完全消失，但組織內淋菌仍未肅清，且能感染他人，此種淋菌攜帶者危害社會，醫家應對就治病人預加警告，嚴加管理。自採用化學治療後，向所習用之激發試驗（Provocative test）其結果不復可恃為根治之標準；蓋因化學治療而症狀消失之病人，普通之激發試驗如飲酒、性交等恆無反應，然其細菌檢查有仍屬陽性者。Uhle 等（1941）之主張，對於化療之淋病病例，均須根據細菌學的檢查，以決定其究已根治與否。塗抹法遠不如培養法之可靠，故凡塗抹標本陰性之病例，均應行培養試驗。所用之材料為尿中之沉澱，攝護囊精囊及尿道之排泄物。但據 Deakin 與 Atton 兩氏（1941）之報告，採用 ST 治療門診病人，（每日四次，每次一公分，連服五日），不特毫無中毒危險，且呈淋菌攜帶狀態者僅在 5% 左右。最近 Turner 與 Sternberg 兩氏（1944）亦認 ST 或 SD 治療之病例，毋須採用細菌學的檢查，以決定其愈否。其理由有二：（1）據許多月來之經驗，凡無合併症之淋病病例，於 ST 治療後迅速見效已不再發現尿道排膿者，在三星期後，攝護囊液中仍含淋球菌者極少，故認為此種繁複之細菌檢驗在軍隊中儘可省却，以節人力物力。（2）攝護囊按摩，有招致合併症之可能，故應儘可能避免之。但吾人應注意者，以上所述，係指美國軍隊中之淋病病例而言，此種病例絕大多數係尚無合併症之早期前尿道淋，故體內淋球菌易於肅清。至在吾國，常見之病例，概係後尿道亦已波及者，故淋球菌較難肅清，應特別注意攜帶狀態之存在，以免貽害社會。

鼠疫 於動物實驗，磺胺類藥品有預防及治療鼠疫之效。Wagle 與 Sobkey（1941）於印度充分證明 SP 與 ST 對於臨床病例，

亦有優良之療效，至少與抗鼠疫血清相等，或更過之。磺胺類之價廉用便，實際價值更遠勝於血清。詳見各論之鼠疫章。

軟性下疳 軟性下疳桿菌對於磺胺類藥物，亦甚敏感。用SN或ST內服，每日四次，每次一公分，連服5—7日。膿腫之尚未化膿者，毋須切開，能於5—10日內消退。膿腫已化者，亦能吸收而愈。膿腫之大者，只須抽吸其膿液即可，不必切開。用SN或ST之粉末，撒布潰瘍面，亦屬有效，但不如口服法之佳。文獻中有用藥至10—14日者，實屬過長。對於實驗性傳染，用藥二日，即能治愈。對於臨床病例，用藥五日，亦已足夠。

布氏桿菌病 此病又稱波浪形熱 (Undulant fever)，在吾國北方偶有發現，在南方則甚為少見。中等劑量 (每日四公分) 之SN或ST，連用一星期左右，有相當療效。但於一部份病例，停藥後，病仍復發。

炭疽 磺胺類對於炭疽亦有顯著之療效，劑量須大，每日六公分，但並不優於血清或有機砒劑 (新可斯凡納明)。

細菌性痢疾 磺胺類對於細菌性痢疾，療效甚佳。不論為小兒或成人，不論為急性或慢性，不論為志賀氏型，Flexner氏型，Shimizu氏型或其他型桿菌傳染，均可用之。一般而論，化學治療對於慢性病例之療效較不確實。各種磺胺類藥物，均有顯著之抗菌作用，尤以磺胺噻唑 (ST)，磺胺胍 (SG) 及琥珀酸磺胺噻唑 (SS) 為最著。ST易於吸收，故在腸管內較難維持高濃度，且較多副作用；SG與SS之特點，在不易吸收，即加大劑量，在腸管內產生飽和濃度，而極少全身作用，故為腸道之特效消毒劑。SN (即氨基磺酸) 與SP (即磺胺脒) 亦可應用，但其有效劑量，極易發生不快之副作用，為其缺點。SN，SP與ST之劑量，每日4—6gm，分四次至六次內服，二三日後，

如症狀大為減輕，可減至3—4gm。全療程4—7日。SG與SS之劑量則較大，每日可用10—20gm。SN之飽和溶液，亦可用以灌腸，每日四次。詳見第二部之細菌性病疾章下。

目前所知之磺胺類藥物，對於傷寒與副傷寒等症，並無療效。但對於傷寒桿菌與副傷寒桿菌之帶菌者(Carrier)，可用SG、SS(腸道帶菌者)或SN、SP或ST(菌血症)等治之。印度方面報告，SS對於霍亂症有特效，但尚未經證實。

結核桿菌傳染 磺胺類藥物對於實驗性結核桿菌傳染之療效，業經Feldman等加以充分確立，但對於人類之結核病例，雖亦曾試用，迄今尚無滿意之成績。此亦毫不足異，蓋對於動物所用之有效劑量甚大，在臨床病例，決不能辦到，此其一也；於動物實驗，化學治療均在早期，此於臨床病例，亦決難辦到，此其二也。最近英國Tytler與Liapp(1942)採用Promin(在英國稱Promanide)局部應用於結核性潰瘍，膿腫及瘻管等病例，均有相當顯著之療效。足證此類藥物，如能達到相當濃度，對於人類病例，確能奏效。Smith等(1948)於豚鼠之實驗性結核，比較數種Promin衍化物之療效，發現其磷酸化物在各方面均較Promin為佳；毒性較低，血中水準較易維持，而療效亦較大。按此方向進行，結核病之化學治療，當極有前途。

目前Promin尚不易得，故不妨試用SN、SP、ST或SG等磺胺劑，以治表面結核。可用其粉劑，或用粉末混懸於麻油或花生油中，製成5—10%之混懸液，注入瘻管，撒布潰瘍面，或吸出膿液後注入膿腔內。視其吸收之難易，每一日或數日用藥一次。如一病人同時有數處病狀，則至少留一處採用普通治法，以作對照。

Krakower等(1943)對大鼠及小鼠之實驗，證明SN能完全抑制實驗性癩菌傳染之發展。但此藥並不能殺死癩菌，故停藥後，癩腫又

重復長大。臨床上尙未見有效之報告。

嫌氣性梭菌傳染 磺胺類藥物對數種嫌氣性梭菌傳染亦有相當療效。據 McIntosh 與 Selbie 兩氏(1943)之報告，氯苯磺胺(SN)與磺胺噻唑(ST)在試管內對於 Welch 氏梭菌，水腫性梭菌及敗血症性梭菌均有顯著之抑制作用，對於敗血症性梭菌之作用尤著。ST之作用較SN高約二倍至五十倍。於小鼠之實驗性傳染，SN，ST及SD(即磺胺嘧啶)均局部給藥。對於 Welch 氏梭菌傳染，SN與ST之效力相同，但SD之效力較遜。對於敗血症性梭菌傳染，SN之療效甚低，而ST之療效則甚佳，較對 Welch 氏梭菌傳染之效力更佳。對於水腫性梭菌傳染，則目前所知磺胺類藥物之療效均甚低，青黴菌素與 Proflavine 之效力較佳。幸臨床上之氣性壞疽(Gas Gangrene)病例，大多數係 Welch 氏梭菌所致，其他梭菌所致者甚少。

臨床應用，分預防與治療兩方面。對於污染深創，可用 5—10 GM. 之ST或SN填入；如屬可能，先施手術，除去創內異物，並將壞死組織切除，然後用藥，可預防氣性壞疽及其他傳染。同時亦可口服預防劑量(每日8GM.)之ST或SD，連服三天。單用口服法則不如局部應用之有效。用磺胺類治療氣性壞疽，則全身應用與局部應用同時並進。其劑量須將預防劑量至少加一倍；如能獲得多價血清，則應加給血清。局部手術，應徹底清除異物與壞死組織，充分引流，肢體截除，則常可免。

關於氣性壞疽之化學治療，文獻中頗多零星滿意報告。Bohlman 氏(1937)首先應用SN之內服，治療氣性壞疽三例，用藥後24小時內即見減輕。Kennedy 氏(1938)及 Long 氏(1939)均證實之。Love 氏(1940)於西線受傷士兵中，用SP治療氣性壞疽數例，亦得良好結果。Shreus 氏(1943)於陸軍中應用數種磺胺類藥物於氣性壞疽數十例。但最近

在中東英軍內採用化學治療所得結果，似難令人滿意。故尙待改良。

據 Lemere 與 Arnason 兩氏 (1941) 之報告，磺胺類對於破傷風亦屬有效，可與血清與鎮靜劑合用。

濾過毒性傳染 磺胺類藥物對於花柳性淋巴肉芽腫 (Lymphogranuloma venereum) 之有特效，業已確實證明。此症係由濾過毒所致，由肉體之直接接觸而傳佈，可用 Frei 氏試法確實診斷之。用小劑量 (每日 2-4gm.) 之 SN 內服一二星期，病部恆能完全消散，再續用小量一星期左右，可以完全治愈。

對於砂眼，小劑量 (2-4gm.) 之 SN 內服，恆能減輕其症狀，但是否能使之痊愈，多家意見頗多出入。對於感冒，磺胺類藥物並無療效，但於選擇之病例，偶可一用，以預防續發性傳染。最近 Cecil 等 (1944) 之意見，可代表一般意見。

放線狀菌病 自 Poulton 氏於 1937 年首先試用貳苯磺胺 (SN) 治愈腹部放線狀菌病後，文獻中已有同樣報告十多起，除用 SN 外，亦有用 SP (磺胺吡啶) 或 ST (磺胺噻唑) 者。雖有一部分人懷疑其靈效，但磺胺類化學治療之能增高本病之痊愈率降低其死亡率，似無疑義。

據試管中實驗結果，SD (磺胺噻啉) 之效力最佳，因此藥對需氣性與厭氣性之放線狀菌，均呈直接作用。

磺胺劑之間斷應用或早期停藥，或足以促其死亡，文獻已有報告。故長期繼續應用，似有必要。最近 Lyons (1943) 採用下列方法，頗為成功：(1) 膿液之排除，(2) 傳染組織之切除，(3) 磺胺劑之長期繼續應用。共治各種放線狀菌病五例。由厭氣性牛放線狀菌 (*Anerobic actin myce bovis*) 所致者有四人，頸面型，肺型，肺膿型及腹型各一人；臀部膿腫一人，由需氣性非抗酸性放射狀菌所致。採用化學治

療後，三星期內均有進步。但必須繼續用藥，始能保持其效力。同時並須採用外科手術，切除病組織，始克治愈之。

初用普通劑量（每日4—6gm.），約經一星期後，改用半量繼續至治愈乃止。如病者不能忍受，則可將劑量更為減低。

瘧疾 磺胺類藥物對於各種瘧疾，均有相當療效，對於惡性瘧尤然，但目知所知之磺胺藥物中，尚無一足與奎寧或安瀟平相匹敵。

奮森氏咽喉炎 奮森氏咽喉炎 (Vincent's angina) 乃由梭狀桿菌與螺旋體合併傳染所致。據早期報告，磺胺類對於此症無效。Long與Bliss (1940)及Spink (1943)之專書內亦均云磺胺對此症無效。但Felner氏(1941)採用可溶性百浪多息治療一例，獲得良效。Linton氏(1943)採用磺胺噻唑 (ST) 治愈四例。法用ST藥片含化舌上，日間每兩小時用半公分藥片一片，晚間則每四小時含二片。24小時內喉痛即止，48小時內大多數症狀消失，72小時內即可痊愈。用藥二日即可停止。Hirsh與Spingarn兩氏(1943)報告渠等於軍隊中應用ST治療此症之結果，亦認為滿意，法簡而效速，乃其優點。氏等用口服法，一日四次，每次一公分，服藥二至四日即足。

Kaposi氏水痘樣發疹 此症甚為少見，文獻所載，至1943年止，僅有34例。其病原現尚未明。其症狀為發熱與水痘樣皮疹，此疹發生於原有之濕疹上。其死亡率甚高，McLach與Gillespie兩氏報告之16例中，死者5例，而Graves與Downman兩氏報告之2例均死。最近Gannor與Gonce兩氏(1943)報告用氫苯磺胺或磺胺嘧啶治療3例，無一死亡，其中2例之恢復極速，顯因化學治療所致。

其他 磺胺類亦曾試用於絲虫病，紅斑性狼瘡(皮膚結核)，尋常天皰瘡(Pemphigus vulgaris)脊髓灰白質炎(Poliomyelitis)及癩病

(用SN, 恐由酸中毒而致療效)等, 據稱有效, 尙待證實。

磺胺類藥物無效之傳染 文獻中曾屢經報告, 充分證明其無效者, 列舉於下: 傷寒, 斑疹傷寒, 流行性感冒, 白喉, Hodgkin 氏病, 旋毛虫病, 及陰道滴虫病。

泌尿道傳染 磺胺類藥物服用後, 大部分排泄於尿中其濃度可高達血中藥濃度10—100倍之多, 故對於泌尿道之細菌傳染, 能奏直接殺菌之效。過去所用之種種泌尿道消毒劑, 包括 Uva ursi, Salol, Methylene blue, Acriflavine, Hexylresorcinol, Pyridium 及最有效之 Mandelic acid, 不能對於各種細菌所致之泌尿道傳染, 均有療效。磺胺類藥物中, 磺胺噻唑 (ST) 與磺胺嘧啶 (SD) 則對於泌尿道傳染中常見之細菌, 均有顯著之作用; 且與 Mandelic acid 之需要酸性反應始能奏效者不同, 此二藥在鹼性, 中性及酸性之小便反應中, 均能奏效, 在此種病人所常有之鹼性尿中, 其效尤佳。此類藥物之奏效甚速, 普通二三日內即能見效。對於各種急慢性腎盂炎腎盂腎炎及膀胱炎等, 均屬有效。但合併各種器質性病變者, 如腫瘤, 結石及尿道狹窄等, 則其效大減。在此種情形下, 尿流不暢, 利於細菌之繁育, 及磺胺抑制體之蓄積, 故此種藥物自難充分發揮其作用。腎機能障礙者, 則磺胺之排泄亦隨以減少, 故尿中藥濃度自亦降低而療效因以減低; 且藥物在體內積蓄, 易致蓄積性中毒, 故應注意血中水準, 並將所用藥量酌為減低。

尿中最常見之病菌, 係大腸桿菌, 其次為產氣菌, (Aerobacter aerogenes), 金色及白色葡萄狀球菌, 變形菌 (Proteus vulgaris) 及溶血性或非溶血性糞鏈球菌 (Strep. fecalis) 。綠膿桿菌 (Pseudomonas aeruginosa 或 B. pyocyaneus), 傷寒桿菌或副傷寒桿菌等偶亦見之。但普通鏈球菌傳染中所最常見之A類鏈球菌, 於泌尿道傳染

甚爲少見。據 Helmholtz 氏及其他學者試管內之實驗，氯苯磺胺(SN)對於大腸桿菌，白色葡萄狀球菌，產氣菌等之作用甚佳；對於變形菌在酸性反應有效，在鹼性反應時則其效較劣；對於金色葡萄狀球菌之作用較劣；對於糞鏈球菌則幾完全無用。臨床上，對於大腸菌產氣菌或白色葡萄狀球菌所致之泌尿道傳染，儘可用價廉之 SN 治之。其效並不遜於其他較貴之磺胺劑。變形菌所致之病例，因該菌能分解尿素而產生 Ammonia，故尿液恆爲鹼性，極難變爲鹼性，而在鹼性反應中 SN 之作用大爲減低，故應採用 ST 或 SD。ST 對於糞鏈菌，金色葡萄狀菌，產氣菌，大腸菌、變形菌及綠膿桿菌，均有強大之作用，且尿液之 pH，對其療效，影響較小，故臨床上適用於各種泌尿道傳染病例。綠膿桿菌與糞鏈球菌之傳染，對於磺胺劑之抵抗力較大，有時不能奏效；但對於糞鏈球菌之傳染，Mandelic acid 之療效甚佳。

對於大腸菌，葡萄狀球菌及變形菌產氣菌之傳染，每日2—4 gm. 之 SN 或 ST，已能奏效，二三日後，如症狀業已消失，可減用1.5—3gm. 之劑量續用數天，全治程5—10日。應用 SN 時，飲料可略加限制，但每日小便量以不少於一公升爲度。但於 ST 治療時，飲料不但不可加以限制，更須鼓勵多飲，至少每日三公升以上每日排尿量應在一公升半至二公升之間。蓋 ST 及其醋鹽化物之溶解度甚低，尿量小時，則易結晶析出而致刺激腎臟。應用 ST 時，可加服同劑量之酸性碳酸鈉（即重碳酸鈉），以增加其小便中之溶解度，大體上且能增加其抗菌作用。

磺胺類藥物不僅用以治療泌尿道傳染，亦可用以預防之。泌尿道手術前後，膀胱麻痺，及尿菌症（特別於妊娠期內），每日服1.5—2 gm. 之 SN 或 ST，有預防之效。傷寒桿菌之帶菌者（尿菌症），則須用較高劑量之 SN 或 ST（3—4gm.）治之。

文 獻

- Bohlman(1937) J.A.M.A. 109 : 254.
- Bowers(1940) J.A.M.A. 115 : 178.
- Cannor & Gonce(1943) J.Ped. 23 : 385.
- Cecil et al(1944) J.A.M.A. 124 : 8.
- Colebrook et al(1937) Lancet 2 : 1237.
- Committee on Chemotherapeutic Agents(1941) J.A.M.A. 116 : 513.
- Feldman et al(1941) J.A.M.A. 117 : 1066. (1943) Am.Rev. Tbc. 48 : 256.
- Goldberger(1942) A.J.Surg. 56 : 353.
- Hamburger & Ruegsegger(1941) Ann.Int.Med. 14 : 1137.
- Hawking(1941) B.M.J. 1 : 263.
- Helmholtz(1941) J.Urol. 45 : 135.
- Herrell & Brown(1941) J.A.M.A. 116 : 179.
- Hirsch & Spingarn(1943) Military Surgeon 93 : 299.
- Kolmer & Brown(1942) Arch.Int.Med. 69 : 636.
- Kendall et al(1941) J.A.M.A. 116 : 353.
- Krakower et al(1943) J.Inf.Dis. 72 : 1.
- Long & Bliss(1940) Clinical Use of Sulfanilamide, Sulfapyridine and Allied Compounds.
- Long(1943) J.A.M.A. 121 : 303.
- Love(1940) B.M.J. 1 : 903.
- Lemere & Arnason(1941) J.A.M.A. 116 : 2014.

- Linton(1943) J.A.M.A. 123 : 341.
- Lyons(1943) Surgery 14 : 99.
- Marshall et al(1941) J.Pharmacol. 72 : 112. (1942) ditto 76 : 226,
- McIntosh & Selbie(1943) Lancet 1 : 793.
- Pelner(1941) N.Y.State J.M. 41 : 1358.
- Poulton(1937) B.M.J. 2 : 929.
- Pulvertaft(1943) Lancet 2 : 379.
- Schmelkes(1943) Surg.Gyn.Obs. 77 : 69.
- Schreus(1943) Deut.med.Woch. 69 : 73.
- Smith et al(1943) Am.Rev.Tbc. 48 : 32.
- Spink et al(1941) Arch.Int.Med. 67 : 25.
- Spink(1943) Sulfanilamide & Related Compounds in General Practice.
- Turner & Sternberg(1944) J.A.M.A. 124 : 133.
- Tytler & Lapp(1942) B.M.J. 2 : 748.
- Uhle et al(1941) J.A.M.A. 117 : 247.
- Wagle & Sohkey(1941) Ind.Med.Gaz. 76 : 29.

8 應 用 方 法

磺胺類藥物之發明，雖係德國“嘗試與錯誤”式實驗主義之產物，但經英美學者之努力，對其藥理及抗菌作用原理大加闡明後，其應用方法始得完全合理化，使用者在比較安全範圍內能獲得其最大療效。論者每謂磺胺化學治療之成功秘訣，三分藥物，七分方法，實不為過。蓋磺胺類藥物，不僅毒性甚高，且亦易招致細菌之抗藥性，故若應用不當，實無益而有害，甚者喪生，可不慎諸。

原則 (1) 診斷準確——磺胺類藥物之合理應用與適當選擇，有賴於準確之細菌學的診斷。但對於症狀嚴重或臨床診斷較易之病例，自不必拘泥此點，儘可逕予治療，但細菌學檢查所須標本，必須於用藥前採取，否則於檢查時將發生困難，往往得陰性結果。

(2) 治療迅速——應用磺胺療劑之傳染，大都病勢嚴重，而磺胺類藥物之奏效，又須一定時間，自12—48小時，故用藥時貴在爭取時間。診斷確定後，一面採取必要檢查標本，一面即可於門診間內給以第一劑。對於重症病例，不宜等待病人送入病房一切常規檢查完畢後，更不宜等待細菌學檢查得有結果後，始行給藥，蓋如此數小時乃至數十小時之損失，往往使輕症變為重症，重症變為險症，險症變為絕症，即靈丹亦將失效矣。對於險症，則一二小時之時機，亦極寶貴，故第一劑藥不經口給與，而改用靜脈注射法以爭取此時間。若用其溶液經口給與，其吸收亦可較片劑早半小時左右。

(3) 有效水準——磺胺類藥物之全身應用，其血中濃度須達一定水準，始屬有效。對於重症葡萄狀球菌傳染，如敗血症，急性化膿性

骨髓炎及瀰蔓性蜂窩織炎等，磺胺噻唑 (ST) 之有效水準最高，應在 15—20mg.% (即血液每 100cc. 中含藥 15—20mg.) 左右。對於溶血鏈球菌，鼠疫桿菌等所致之敗血症 (Septicemia)，各種菌血症 (Bacteremia)，各種腦膜炎，氣性壞疽 (Gas gangrene)，肺鼠疫等，磺胺類之血中有效水準應為 10—15mg.%。對於肺炎，猩紅熱，鼠疫，炭疽，丹毒，鏈菌性蜂窩織炎，腹膜炎，膿性頰下炎 (Ludwig's angina)，膿性扁桃腺周圍炎 (Quinsy)，乳突炎，急性中耳炎，急性鼻副竇炎等，血中有效水準應為 5—10mg.%。對於扁桃腺炎，奮森氏咽喉炎，急性腎炎，腎盂炎，膀胱炎，淋菌傳染，軟性下疳，花柳性淋巴肉芽腫，布氏桿菌病等，血中水準在 3—6mg.%，已能奏效。

此種有效水準，一旦達到後，即應設法維持之。此類藥物之必須每隔數小時服用一次，即在維持此有效水準也。第一劑用大量 (稱 Loading dose)，或用注射法，其目的即在促使此有效水準之迅速達到。血中或其他體液中此種有效水準，須用化學方法測定之。

(4) 繼續作用——磺胺類藥物撲滅病菌之作用並不甚速，即臨床上已有顯著進步，體內往往仍有病菌餘孽潛存，故切忌停藥太早，以免死灰復燃，膿成復發。一般通例，症狀完全消失後，仍應改用較小劑量繼續至少三天，以保證其肅清餘孽。

(5) 重重打擊——一旦決定應用磺胺類藥物，即應立刻採用充足劑量，重重打擊病菌。若狐疑不決，姑試小量再說，如無效，乃增加劑量；此種辦法，有種種危險，切忌採取。蓋漸增劑量不僅易使病菌產生抗藥性，且亦浪費病人比較安全之服藥期，使繼續服藥時中毒之危險性為之增加。

劑量分配 磺胺類藥物之全身應用，概用口服法。第一劑

稱 Loading dose，須較大，俾血中藥濃度迅速達到有效水準。對於重症病例，可用 4—6gm.，一次頓服，對於中等度病例，則用 2—4 gm.；對於輕症病例，則用 2gm. 特別沉重之病例，則於第一劑後經 2—4 小時，再給同樣大劑量一次。對於一般病例，則於第一劑後，改用較小劑量，約為 1—1.5gm.，每隔 4—6 小時給藥一次，不分日夜，按時服用。

對於一般病例，服藥後 24—48 小時，即見顯著減輕，熱度下降，一般症狀減退。此時可將劑量酌減三分之一至一半。如毫不見效，則須繼續採用全量，但亦不得超過五至七日。如此時仍不見效，則以停藥為妥，蓋即繼續應用，亦難望其見效，但中毒之危險則於服藥一星期後將大為增加。然於許多病例，化學治療確有相當療效，但終不能使傳染肅清，僅使其程度減輕，則治療自不應中斷。此時用藥須特別小心，一方將劑量酌量減低，一方提高對於毒性現象之警覺性，密切注意病人之反應，對於血液小便，皮膚與體溫，尤須注意其有無變化。服藥超過二星期以上，發生危險性中毒（如顆粒性白血球缺乏症）之可能性大為增加，故於白血球之計數，應間日一次，不可忽略。但小劑量（每日 1—2gm.）之長期繼續，即達數月之久，亦相當安全。

各種磺胺劑之劑量，因其藥理性狀之不同，而略有差異。氨基磺酸 (SN)，磺胺吡啶 (SP) 及百浪多息等之劑量大致相似。磺胺噻唑 (ST) 易於排泄，故較難維持其血中有效水準，應略增其劑量，或略增其服藥次數。磺胺嘧啶之排泄較緩，醋醯結合物之產量亦較低，故其劑量可較低，或其服藥次數可酌減。至於磺胺脒 (SG) 與琥珀磺胺噻唑 (SS) 二藥之用作腸道消毒劑，因其難於吸收，故劑量不妨稍大，亦無多大中毒危險。其每日劑量為體重每公斤 0.2—0.4gm. 按吾國成人男子平均體重 60 公斤計算，則其每日劑量為 12—24gm.，即為

普通易吸收磺胺劑量（約在6gm.左右）之二倍至四倍。

各藥之藥理性狀，足以影響其劑量，已如前述。即同一藥物，在各人體內之吸收，結合及排泄情形，亦各各不同；即用同一劑量，在各人體內可致不同之水準；故僅憑劑量之大小，並不能預測其在病人體內能致何種水準。用藥後，測定血中之藥濃度，為調整劑量使產生適當水準之最可靠辦法。然此種測定，在大醫院中尚可辦到，在其他場合則勢難實行，故不可不採用比較標準之劑量法，以作用藥時之參攷。茲將普通常用磺胺類藥物對於各種病症之常用劑量，列表如下。

常用磺胺類藥物之劑量表

病症類別	特重症	重症	中等症	輕症
病症名稱	葡萄狀球菌敗血症，亞急性細菌性心內膜炎，急性化膿性骨髓炎，瀰漫性蜂窩織炎等	溶血鏈球菌鼠疫桿菌及其他細菌性敗血症，菌血症，各種腦膜炎，氣性壞疽，肺鼠疫等	肺炎，猩紅熱，腺鼠疫，炭疽，丹毒，蜂窩織炎，腹膜炎，乳突炎，急性中耳炎，急性副鼻竇炎，膿性頷下炎，膿性扁桃腺周圍炎等	扁桃腺炎，奮森氏咽缺炎，急性腎炎，腎盂炎，膀胱炎，淋菌傳染，軟性下疳，花柳性淋巴肉芽腫等（預防劑量與輕症之劑量同）。
血中有效水準	15—20mg.%	10—15mg.%	5—10mg.%	3—5mg.%

藥苯磺胺與磺胺嘧啶(SM,SP)

按體重每公斤之每日劑量(gm.)	0.1—0.15	0.1	0.05
成人每日劑量(gm.)	6—9	6	3

應 用 方 法

55

第一劑(gm.)	6-4	4	2
第二劑(gm.)	4	1	1
以後各劑(gm.)	1.5	1	1
間隔時間	每四小時 一次	每四小時 一次	每六小時 一次

磺胺噻唑 (ST)

按體重每公斤之 每日劑量(gm.)	0.2	0.15	0.1	0.05
成人每日劑量 (gm.)	12	8	6	3
第一劑(gm.)	6	4	4	2
第二劑(gm.)	4	2	1	1
以後各劑(gm.)	1.5	1	1	1
間隔時數	每三小時 一次	每三小時 一次	每四小時 一次	每六小時 一次

磺胺嘧啶 (SD)

按體重每公斤之 每日劑量(gm.)	0.15	0.1	0.06	0.03
成人每日劑量 (gm.)	9	6	4	2
第一劑(gm.)	6	4	2	1
以後各劑(gm.)	1.5	1	1	0.5
間隔時數	每四小時 一次	每四小時 一次	每六小時 一次	每六小時 一次

預防劑量——可參照輕症病例之劑量。

兒童劑量——兒童之排泄此類藥物較速，而耐受性亦較高，故可按其體重比例，酌量增加。三足歲以下者，可用至成人劑量之1/4至1/3，三歲以上十二歲以下者可用至成人劑量之1/3至2/3，十二歲以

上者，視體重之高低，可用成人劑量或其3/4。

用法 除腸道傳染，數種外科傳染及皮膚病外，磺胺類藥品均須全身應用，換言之，其應用之目的，在吸收後奏全身作用。或由口服，或由注射，或由灌腸，均可達到此目的。但以口服法為最佳，蓋此法最為簡便易行，應為常規用法，注射法僅可偶一行之，有其特殊適應，但不宜常規用之。灌腸法吸收較差，對於SN與SP尚可勉強一用，ST與SD不易自直腸吸收，灌腸法絕對無用。

對於一般病例，以藥片口服為原則。兒童之不能吞藥片者，則可用其溶液，或用藥片研粉混懸於熱糖湯或膠性液體（如阿拉伯樹膠或藕粉等所製成之粘性液體）中給之。對於嘔吐不止或昏迷不醒之病人，則可用鼻管（Nasal tube）插入胃中，按時給藥及其他流質飲食。亦可用磺胺類之溶液作靜脈內灌注（Venoclysis），靜脈內滴入（Intravenous drip），皮下灌注（Hypodermoclysis），或按時反復給以靜脈內或肌內注射。但此種給藥法均甚不便，故一待情況許可時，即應改用口服法。過去習慣，於給SN時，恆同時加給等量之酸性碳酸鈉（Sod. bicarbonate），以預防酸中毒，此舉現已證明為不必要，故已廢止酸性碳酸鈉（即小蘇打或重曹）之服用。但服用ST或SD時，則宜加服等量酸性碳酸鈉使尿液之反應變為中性或輕鹼性，可增進此二藥及其醣甙衍化物之尿中溶解度，而減少其尿結石與腎刺激之副作用。尿之反應對SP及其衍化物之溶解度，並無顯著之影響，故服SP時，不必服酸性碳酸鈉，蓋此藥並無預防泌尿道副作用之效能。

對於重症病例，第一劑 Loading dose 可用注射法給藥，使其迅速達到有效水準。靜脈內注射法最佳，可使血中藥濃度立刻達到有效水準，如用口服法則須一二小時後始能完全吸收。如用磺胺劑之溶液，則半小時後亦可完全吸收。然用以維持此有效水準之其他各劑，則

以用藥片口服爲最佳，蓋緩緩吸收，却可補充排泄之損失，使體內藥濃度保持一定水準，並無顯著之上落變化。反之，如用注射法，或用吸收迅速之溶液劑內服，則體內藥濃度之水準，上落變化極爲顯著，於靜脈內反復注射給藥時尤甚，此種情形恆易引起種種不快之副作用，亦或易產生細菌之抗藥性，實無益而有害。

非經口給藥法 磺胺劑之非經口給藥法之適應症不外兩種：(1)於重症病例，第一劑 Loading dose 之給藥，用注射法，使體內藥濃度迅速達到有效水準，而爭取數小時之時機；(2)於兒童之不肯服藥者及嘔吐不止或昏迷病例之不能服藥者，不得不採用注射法或其他非經口給藥法。

SN 於體溫時，能製成0.8—1%之水溶液，可用作皮下灌注，靜脈內灌注或灌腸。因容量甚大，不能作注射用；且因同時須注入多量之水(給藥 8gm. 須同時給水一公斤)，故於不缺乏水份之病人，或能致肺水腫，於肺炎病例尤不適用。此種溶液之配製，Long 氏採用1/6 molar 乳酸鈉作溶劑，然用生理食鹽水，亦無不可。先以溶劑於無菌之 Pyrex 燒瓶中煮沸二三分鐘，乃離火，待沸騰止息，乃加入預經消毒之 SN 粉適量，略加振搖，使完全溶解，而成0.8%溶液，冷至37°C左右即可應用。此種溶液須每日新鮮配製，置室溫中，不可置冰箱中，蓋溫度太冷，則SN結晶析出。如無預經消毒之SN粉，則此溶液須煮沸五分鐘，或於蒸汽消毒器中於10—15磅壓力下消毒五分鐘。SN 粉之消毒方法見局部應用項下。乳酸鈉溶液之配製：用乳酸鈉18.67gm. 溶於一公升水中，成分子量溶液 (Molar solution)。用此溶液一份，加於五份之生理食鹽水，即成1/6分子量溶液。

SP, ST 及 SD 等於水中之溶解度甚低，但其鈉鹽則在水中甚易溶解，故可用以配製注射用溶液。此種鈉鹽溶液有顯著之鹼性，尤以

SP鈉之溶液爲甚。即0.5%之溶液，SP鈉之Ph爲10，ST鈉爲9.5，SD鈉爲9.2。SP鈉之5%溶液作肌內注射，有時可致組織壞死。故此種濃度之溶液僅可作靜脈內注射。ST與SD之鈉鹽溶液，刺激性較輕。據 Taplin 等 (1943) 於160病人之經驗，用 0.5—0.8% 之溶液（以生理食鹽水作溶劑）作皮下灌注，毫無刺激現象。但SP鈉之溶液用至1%以上，則發生刺激性，甚或引起組織壞死。Nelson 與 Spink 兩氏 (1943) 試用ST與SD之鈣鹽於臨床病例。SD之鈣鹽溶液，鹼性較低，5%溶液之Ph爲8.5；ST鈣之5%溶液，Ph8.8；其鹼性均較其鈉鹽溶液低約十倍。SD鈣之溶液，曾用至4%，作皮下注射，並無不良反應。ST鈣之溶液，在同樣濃度時，則有時可致炎性反應，不宜作皮下注射或皮下灌注用。

不論用任何磺胺溶液作皮下灌注時，不僅有多少痛感，且其吸收甚不規正，無法自劑量預測其血中水準，故應不時測定其血中水準，甚爲不便，乃其缺點。

磺胺類鈉鹽之5%溶液，用作靜脈內注射，甚爲方便。故於需要非經口給藥時，應儘可能採用靜脈內注射法。

SN之0.8%溶液亦可用作脊髓內注射 (Intrathecal injection)。對於重症之腦膜炎病例，於第一次脊髓穿刺中，放出相當量脊水後，灌入較小量之SN溶液，則可於脊髓液中立刻建立有效水準，如此可爭取二三小時之時機，對於危險病例，當甚有益。同時，口服劑量，應仍照常給予。可溶性百浪多息及磺胺類之鈉鹽溶液有刺激性，不適於脊髓內注射之用。

SN與SP鈉之溶液可自直腸吸收而達到血中有效水準。用溫水洗腸後，以藥液作保留性灌腸，或用含藥一二公分之柯柯豆脂坐藥。ST與SD在直腸不易吸收，故不可用此法給藥。

最近 Harris 與 Chapple 兩氏 (1943) 用 ST 之顯微結晶性霧作吸入劑，於小鼠實驗，證明其能自肺吸收而產生血中有效水準，有預防呼吸道傳染之療效。Chapple 氏 (1943) 用此種藥霧實驗於三人，僅深吸此霧三次，即能產生相當之血中水準。

全身應用時之注意事項 磺胺類藥物之全身應用時，劑量近極量，故易發生種種副作用，甚或中毒甚重，有因此喪命者。然若用時注意下列事項，則其危險性可減至極低。

- (1) 服藥病人以住院為原則，蓋易於發現中毒症狀也。對於門診病人，應警告其中毒可能，不可駕駛飛機汽車或從事其他危險工作。
- (2) 普通服藥時間應以一星期至十天為限，如須續服，應停藥二三天，再行開始。或減其劑量續用之。
- (3) 症狀已受控制後，應再用藥至少三天，以免復發。
- (4) 用氨基磺胺期間，飲水應加限制，以免排泄太快而減低其療效。但用磺胺嘧啶磺胺噻唑及磺胺嘧啶時，則否是，飲水應多，每日飲水量至少三公升，尿量至少一公升半，以免二藥之結晶化物，在尿中沉澱而出，刺戟腎臟也。
- (5) 腎機不良，應特別注意以防積蓄作用。
- (6) 白血球計數，血紅素定量及尿之檢查，應間日一次。白血球計數於用藥超過一星期者，尤不可忽略。應用 SN 時，尿之檢查並無必要，但於應用 SP, ST 與 SD 時，則甚為重要，於熱帶或熱季，尤不可不注意之。
- (7) 應用 SN 與 SP 時，飲食中應減少難消化之蛋白質食物，如煮蛋，煮豆，乾豆，鹹魚鹹肉等；服藥期內尤不可用鹽類瀉劑及植物性峻瀉劑。蓋不易消化之蛋白質食物，如於離開小腸時尚未完全消化而吸收，則在大腸內腐敗而產生硫化氫 (H_2S)；鹽類瀉劑及峻瀉劑可以增加食物渣滓進入大腸，而使 H_2S 產量增加。 H_2S 吸收後，經磺胺類作用，易產生硫化血紅素 (Sulfhemoglobin) 而致發紺 (Cyanosis)。

9 局部應用與外科傳染

原理 舊式防腐劑之應用，主要在局部，全身應用恆無療效。磺胺類藥物則反是，主要在全身應用。蓋百浪多息等初期磺胺類藥物，在試管內並無抗菌作用，自難冀其有何局部療效。然文獻中亦有局部應用可溶性百浪多息于傳染創之報告，其療效恐因該藥在創內經創液或細菌作用，還原為氮苯磺胺(SN)而得。自SN之直接抗菌作用大明後，局部化學治療遂得合理之根據。但初期學者，仍對其局部療效，頗為懷疑。如 Long 與 Bliss (1939) 認為 SN 之局部應用，無論在臨床上或實驗上均無若何證據可以提倡之。並謂 SN 溶液之用作潛洗液，雖屬無害，但除清潔作用而外，其他價值，甚可致疑。自 Eisen, Johnson 與 Nelson 等 (1939) 于實驗動物及臨床病例，充分證明 SN 之局部應用能預防創傷傳染後，局部化學治療已迅速發展為極重要之治療方法，其應用之廣與療效之佳，較諸全身應用，毫無遜色。

藥物之選擇 局部應用時，磺胺類藥物之選擇，應注意其溶解度，滲透度，及其對於組織細胞之直接毒性。至於抗菌作用之強弱，反較不重要。蓋抗菌作用較弱之藥物，只須毒性不高，溶解度良好，則提高其局部應用之濃度，仍可獲得良好之療效。例如在全身應用時，SN 對於葡萄狀球菌及肺炎球菌傳染，療效甚低；但在 200mg % 左右之濃度時，對於此種細菌亦有顯著之作用。此種高濃度，用治療劑量時，雖在血內不能達到，但甚易在尿中達到。用其粉劑置于創內，則其創液內之飽和濃度可達 1600mg % 之高，故對於此類細菌，

亦能奏強大之殺菌作用。溶解度較高之藥物，在創內可產生較高之濃度，而其作用亦隨以提高，乃其優點。然一般而言，此種藥物，亦較易吸收，故一次用藥後，在創內停留之時間亦然較短，乃其缺點。吾人選擇磺胺類藥物以作局部應用時，不可不按實際需要，對一方面作相當之讓步，一般而論，英國學者，以 Hawking 氏為代表，主張用磺胺噻唑（ST）；而美國學者，以 Long 氏為代表，主張用氮苯磺胺（SN）。前者之抗菌作用甚佳，溶解度僅及後者之 $1/15$ ，但其粉劑在創內可停留5-6日之久。後者在其飽和濃度時，療效與ST大致相同，價格遠較前者為低，是其優點，但在創內停留時間不足一日，故于不能在短時間內反復用藥之情況下，此藥不如前者之適用。

對於細胞之毒性 磺胺類藥物之全身應用或局部應用，並不妨礙創口之癒合機能，臨床上已予充分之證明。埋入磺胺類結晶後將創口縫合者，產生漿液血性滲液，有時其量甚多，致使縫口裂開者。此種情形，於應用多量之ST結晶時，尤多見之。改用少量之結晶，則其滲液甚少，不足介意。Hawking 氏（1943）于小鼠實驗，將各種磺胺類顯微結晶之混懸液（20%），注射于皮下或肌內，于一定時間將注射部組織，作組織學的檢查，其結果見下表：

混 懸 液	初 期 反 應	後 期 反 應
氮苯磺胺	輕度炎症，偶有限局性組織壞死	迅速吸收，無痕跡可尋
磺胺吡啶	輕度炎症及小量滲液。	藥物結成塊狀，引起巨大細胞性反應。
磺胺噻唑	輕度炎症，及中等量之滲液	餘藥為纖維組織所包圍，六日內吸收淨盡。
磺胺嘧啶	輕度炎症，及小量滲液。	餘藥為纖維組織所包圍，吸收甚緩，須十日。
磺胺噻唑鈉	廣大之組織壞死，由于強鹼性所致。	

由上列結果所示，除磺胺噻唑鈉之強鹼性所致之組織壞死外，各種磺

胺劑本身之組織反應均甚輕微，且于短期內均先後消失，不留痕跡。

據 Russell 與 Falconer 兩氏 (1940) 之報告，SN 或 SP 之細粉，直接施于家兔之軟腦膜或大腦皮質，于四日內並無任何損害。此種結果已由 Hurteau 氏加以證實，並見 SD 自腦吸收雖甚緩慢，並無神經膠質反應，僅有輕微之異物反應。然 Taffel 氏將各種帶用磺胺類施于猴之大腦皮質，均呈輕度之炎性反應。ST 所致之炎症最爲顯著，而 SD 所致之異物反應最著。此種結果或足以說明最近 Watt 與 Alexander 兩氏 (1942) 之觀察。兩氏採用 ST 之粉劑于腦部手術，以預防傳染。大部分用藥病例，于用藥後 2—6 小時內發生癩痢樣發作甚或癩痢狀態。細加分析，此種病例之硬腦膜均經切開，而將 ST 直接施于大腦之前額部分。于貓與犬之實驗，施藥于腦之額額部，枕額部，額葉下面，正中窩等部，均能產生癩痢樣驚厥。SN, SP, SD 及磺胺醋醯 (Sulfacetamide) 等並無此種作用。此種結果業經證實。故于腦部，SN 之局部應用最爲安全，ST 則不適用。

Taffel 與 Harvey 兩氏 (1940) 報告，局部應用 SN 之結晶，並不妨礙大白鼠胃部實驗性創傷之癒合。Harbison 與 Key 兩氏業已證實之，並見 SN 結晶之植入大鼠之腹壁內，並不妨礙手術創之癒合，此藥在腹腔內亦不產生粘連。

SN 之反復應用于局部，足以妨礙創傷之癒合，並預防新骨之生成。據 Bick 氏之報告，癒合時間延長一半，而局部之瘢痕組織亦大見增加。但 Colebrook 與 Francis 兩氏 (1941) 則認爲此種不良影響，甚爲輕微，不足介意。臨床上印像之不同，勢難避免，蓋局部細菌性污染之情形不同，而各藥對於細菌之作用亦不同。

于試管內，高濃度之 SN 對於紅白血球，呈輕微之毒性，但 SP 則無毒性。SN 之濃度在 0.2% 以上時，足以抑制白血球之噬菌現象，

但較低之濃度則無影響。

各種磺胺類藥物對於生活細胞之毒性，曾於組織培養實驗中研究比較之。所用之細胞有胚胎性者，如成纖維細胞及巨大噬細胞等，亦有屬於成熟性者，如上皮細胞。在飽和溶液中，SN 之毒性較其他磺胺類藥物為強，此因 SN 之溶解度最高故也。若以同等之濃度相比較，則 ST 之毒性較 SN 為高。SP 與 SD 之過飽和溶液，並無顯著之毒性。Jacoby 等認為磺胺類藥物之微弱毒性，在選擇局部應用之藥物時，當佔極不重要之地位。ST 之不適用於腦部，似為唯一例外。

吸收，彌散，局部度及其維持時間 一般而論，磺胺劑之溶解度愈高，則其吸收愈速，彌散愈易，而局部濃度愈高，但此局部濃度之維持時間則愈低。SN 之溶解度最高，於37c時，100cc. 之血清中可溶 1,600mg. 之多；ST 次之，184mg；SD 之溶解度較低，為 124mg；SP 之溶解度甚低，僅 61mg。故若用其粉劑置入創口內，則逐漸溶化于創液中而產生飽和濃度，此種濃度較全身應用時之血中有效水準，高十倍（SP）至二百倍（SN）。在此種高濃度中，磺胺類藥物不僅能抑制病菌之繁育，且常呈殺菌作用。全身應用時不能奏效之傳染，局部應用時因濃度之提高恆能奏效，如 SN 之對於葡萄狀球菌傳染是也。此種高濃度，非全身應用所能達到，但如劑量適當，亦決不致產生全身中毒性現象。凡此種種，均係局部應用之特點，亦即其優點。

磺胺類在組織內之彌散率，與其溶解度成正比。Hawking 氏（1941）于動物實驗，將藥置於創口之一端，經一定時間後，測定他端組織液中之藥濃度。在二小時以內，SN 已達其最高水準，ST 則需 2—6 小時，SD 需 6—24 小時，而 SP 即於 24 小時後亦僅呈極低之濃度。由此結果以言，SN 之穿透力最強，用於創內，當最易穿透至

全部創內組織及其間隙。最近 Pulvertaft 與 MacKenzie 兩氏(1943)之實驗所示，ST 之穿透力似較 SN 爲佳，SS (即 Sulfasuxidine) 之穿透力亦不差。局部用藥後6小時及24時，離創口4cm.之肌肉中，含 SN 1.7 及 3.6mg%，ST 1.4 及 6mg%，SS 4.7 及約1mg%。

各藥吸收之情形，與其瀰散情形大致相似。各種形式之磺胺製劑，如粉劑，水劑及油膏劑等，應用於創面，創內或胸腔或腹腔內，均能吸收。但於未破損之皮膚面，僅油膏劑中之磺胺能被吸收。SN 之吸收甚易，如局部應用劑量超過十公分，則可迅速吸收而在血內產生高濃度，而有中毒危險。於廣大火傷面應用磺胺劑，尤易發生此種情形。Pulvertaft 與 MacKenzie 兩氏(1943)曾報告一例第三度火傷，一次應用 SN 17gm.，一小時後血中濃度即達11.4mg%，五小時後達17mg%。此種高濃度維持五小時以上，至26小時後仍有13mg%之高。SG 與 SS 之吸收甚緩，故血中濃度甚低。ST 之吸收速率次於 SN，而 SP 之吸收則更緩。

磺胺類藥物在腹腔內吸收，較在創口內吸收爲速，故所致之血中水準亦較高，此當因腹腔內吸收面積遠較創面爲廣之故。腹腔內吸收之磺胺大部自門靜脈經肝臟而至大循環，故在肝內可產生高濃度。置入較大劑量之 SN (8—10gm.) 於腹腔內，易發黃疸及肝炎，即因此故。爲安全計，SN 之腹腔內劑量，不得超過5gm.。至於普通創口內，置入5gm. 之 SN，則於6—12小時內，血中藥濃度達其最高水準，約自0.5 至 4mg%。腹腔內應用同量後，則門脈內之藥濃度，平均高出40%。

局部藥物之吸收愈速，則其停留之時間愈短，而其局部有效水準亦愈難維持。SN 之結晶置入創內，經6—24小時即行消失，ST 之結晶可維持4—5日，SD 可維持5—7日，而 SP 則可維持7—10日。

若用化學測定法檢查之，則此類藥物在局部均可停留十日以上。

磺胺劑之結晶性粉末，無論在創內或腹腔內，均易結塊。料結晶或此種塊狀物，如停留過久，均能引起局部組織之異物反應，此於創內則可增加癢痕組織之產生，在腹腔內則可產生粘連。SN 之吸收甚速，並無此種不良反應；SP 與 SD 之結晶，則可在腹腔內停留數星期之久，產生粘連之可能性甚大。故腹腔內應用，以 SN 或 SN 與 ST 之混合劑為最妥。

常用磺胺劑結晶或結晶性粉之性狀表

	磺 胺 嘔 啉	磺 胺 嘔 啉	磺 胺 嘔 啉	磺 胺 嘔 啉
血清內溶解度(37°C)	1600mg%	61	184	124
結晶停留時間	6—24小時	7—10日	4—5日	5—7日
化學反應停留時間	11日	84日	17日	
24小時內之排泄量	50%	7%	18%	
創內滯留時間	2小時以下	24小時以上	2—6小時	—24小時
對於創面之毒性	+	0	+	0

磺胺抑制體之作用及其處理 對氨基安息香酸及其他磺胺抑制體之性狀，已於磺胺類藥物抗菌作用之原理章下詳加討論。此種抑制體能減少甚或完全抵消磺胺類藥物之抗菌作用。膿液及壞死組織中含有大量之抑制體，足以妨礙磺胺類藥物之作用。故對於膿腫，務須切開排膿；對於壞死組織，務須切除之（Debridement）；然後磺胺類藥物始能充分發揮其療效。常用磺胺類藥物中，ST與SD二者抵抗抑制體之力量最高，SP次之，而SN最弱，此種效力與其抗菌效力相符合。尿素及其衍化物（如含硫尿素，Thiourea），加氯劑（如Azochloramid）及種種氧化劑（如過氧化鋅，碘及過錳酸鉀等）均能對抗磺胺抑制體而增加磺胺劑之抗菌作用；磺胺劑在鹼性媒質中有較強之作用，亦因此故。尿素過氧化鋅等可與磺胺劑混合成粉劑或泥膏劑用之；Azochloramid，碘或過錳酸鉀等可用其溶液，Azochloramid，尿素與碘亦可用作油膏劑。尿素或硫化尿素一份，可與SN二份或三份混合，作粉劑置入創內。（尿素與含硫尿素，均有刺激性，一待傳染肅清，即應停止其應用，或減低其濃度至5-10%）。或於創內置入SN結晶後，用含有0.03% Azochloramid 溶液之濕敷料填入創內，上蓋硼酸油膏或凡士林紗布封之，以防潤水分之蒸發。用此濕敷料亦可防制SN之結塊。對於嫌氣性梭菌傳染，則用ST與過氧化鋅各等份之混合粉撒布創內。

腹腔內應用 磺胺類藥物之腹腔內應用，現已為腹部外科之重要輔助療法。對於腹腔內任何污染情形，於開腹手術後，對於腹內情形作必要的處理後，留入適當之磺胺劑，可以防止傳染之成立；對於已呈早期腹膜炎之病例，則有顯著之療效。採用此法於闌尾潰裂及腹壁穿孔創病例而得良好結果者，文獻中已屢經報告。Crob氏（1943）報告之闌尾穿孔病例中，在未用局部化學治療以前，640例之

死亡率為16.1%；自採用此法後，100例之死亡率僅為1.6%，即減至原有死亡率之十分之一。

磺胺劑之腹腔內應用，以較易溶解者為佳。Crutcher 等(1948)於犬類實驗，比較SN，ST與SD三種常用磺胺劑之吸收情形。結晶體吸收甚緩，而易引起腹腔之異物反應，有發生粘連之危險。置入後，經37日，仍於一團粘連組織中發現ST一塊；另於他犬，20日後發現SD一塊。SN吸收最易，發生粘連之危險最小。但用乾燥之細粉，仍有結塊(Caking)之可能；用粉末或顯微結晶之混懸液最佳。手術後將此種混懸液(20—30%)勻塗於腹膜面，一次劑量5—10gm.，不得超過10gm.。腹壁各層間於縫合前，可用ST或SD之細粉2—5gm.撒布其中。如用排液管，則應於手術後夾住12小時，使藥液能保留於腹腔內。用藥八小時後，應斟酌情形，給以全量(治療劑量)或半量(預防劑量)之磺胺劑作口服用，以保持局部之有效水準。口服用之磺胺劑中，以SD為最佳；成人之治療劑量為每六時一分，至少連用三日。

對於戰創之有腸穿孔或腹壁穿孔者，Gilchrist 氏(1943)建議如下之處理。救急時，即應用ST鈉之5—10%溶液作靜脈注射，每體重十公斤，用藥1.1gm.。同時給以液體，或血漿或血液以預防Shock。若不靜脈注射ST溶液，亦可改用ST顯微結晶之混懸液作腹腔內注射，或自創孔注入。一有可能，即施開腹術。此時將較難溶解之磺胺劑如ST置入腹腔內。經24小時後，加用磺胺口服以補助之。如用易溶之SN，則8小時後，即須口服磺胺劑。按SN之腹腔內應用較為安全，已述於前；但戰爭中情形特別，運輸及醫護時間均難確定，故以採用較不溶解而作用時間較長之ST為便。至於飲料及尿量之不可疏忽，及其他注意事項，與全身應用時同。

創傷傳染之預防與治療 最近 Long 氏 (1948) 討論應用磺胺類於創傷傳染之一般原則。並指出目前美國一般外科醫生中，產生一種日增之不良傾向，即疏忽外科判斷與技術之基本原則，而一律採用磺胺類藥物。此因用者誤認磺胺類為萬應靈藥，根本不明其作用原理與適用場合所致。

磺胺治療，僅為適當外科治療之良好輔佐，但不能代替其全部。對於污染創傷之能迅速施用適當外科處理者，加用磺胺局部治療後，恆可縫合而作第一期癒合。對於戰創，則因運輸之困難，良好手術處所之遠離受傷地點，故恆間隔相當時日而得施以適當手術，此時創內污染程度已深，傳染有已開始，即加用局部化學治療，亦不宜採用第一期縫合，但胸腹腔之穿孔創則係例外。若於急救時，即用適量之磺胺敷於創內，則經 2—12 小時後施行手術，除去創內異物，切除壞死組織，往往仍能於觀察數日後，加以縫合而作第一期癒合。於珍珠港海難中獲得此種經驗不少。傳染性創傷則不應縫合，須任其開放，而有通暢之引流情況。

內用以 SD 為最佳，外用則以 SN 為最宜，或用 SN 與 ST 之混合粉（各等分）更佳。污染創傷經 Debridement，除去異物與壞死組織後，將磺胺粉均勻撒布於創內各部分，每次劑量，每 10 平方英寸之面積，不得超過 1gm.，一次全部劑量以不超過 12gm. 為妥。用藥後經八小時，加用磺胺類內服，至少三日。

磺胺結晶粉之撒布，可用普通撒粉器撒之。但此種結晶粉甚易在創內結塊；且創內留有死腔 (Dead space) 亦利於滲液之積聚，是以沖淡磺胺濃度，而為細菌之培養基。故於撒粉後，應用生理食鹽水或 0.03% Azochloramid 溶液之濕敷料充填之，其上蓋以凡士林紗布或防腐性油膏紗布封之，使敷料之水分不致蒸發。

雖 Long 氏 (1943) 強調指出 SN 爲磺胺類藥物局部應用之最佳者，但作者不能同意之。據 Caldwell 與 Cox 兩氏 (1942) 以及其他各家之實驗報告，SN 預防氣性壞疽之效力甚低，遠不如 ST，且對數種厭氣性梭菌如敗血性梭菌則完全無用。Campbell 與 Smith 兩氏 (1940)，Johnson (1940) 等之臨床經驗，及 Pulvertaft 氏 (1943) 最近在中東英軍中之經驗，SN 似不能減低氣性壞疽之發生率。對於化膿性傳染之預防，亦有失望之報告。故對深創之有發生氣性壞疽危險者，有改用 ST 之必要。最近 McIntosh 與 Selbie 兩氏 (1943) 之實驗所示，ST 與 Proflavine 之混合粉，對於氣性壞疽之預防，最爲有效。戰創大都屬於此類，自以採用 ST 作預防劑爲佳。其唯一缺點，乃其產量較少，而價格較高，不便大規模應用。

火傷 自 1925 年開始鞣酸療法後，廣大火傷之死亡率自 35.2% 降至 11.8%，近年來加用磺胺類藥品後，此死亡率更降至 2.9%。

Davidson 氏之鞣酸療法，在火傷治療上自係一大進步，但缺點亦多，如其微弱之傳染預防作用；對既發傳染不僅無效，且反有害，其強酸性對於局部細胞有毒性而妨礙表皮之形成，對於肝臟之毒性，所結硬膜足以妨礙末梢部(如手指)之循環，藥液觸及眼部，可致角膜溷濁，故於手足及面部之火傷尤不適用。磺胺類藥物之適當應用，能對傳染作有效的控制，而無鞣酸療法之其他種種缺點，乃其特色。

各種磺胺類藥物之種種製劑，均曾試於火傷病例。SN 粉之撒布火傷面，吸收甚速，有時可致危險之中毒，尤易致肝臟之損害。蓋火傷本身能致肝壞死，而磺胺類亦能致肝炎與黃疸，二者之合併作用，使肝組織特別易於受損。Hooker 與 Lam 兩氏 (1941) 報告之病例中，一例於應用 SN 粉於火傷面後，血中水準達 33mg.% 之高。故美國 NRC 之外科傳染委員會規定 SN 粉之局部應用劑量，每一平方英寸

之面積，不得超過1gm.

Robson 與 Wallace 兩氏 (1941) 報告採用 Eug'amide 治療火傷 (手，面，頭，臂，陰部之第二度與第三度火傷及傳染之病例)，得有良好結果。此劑係一種泥膏，用可溶性磺胺醋醯 (Sodium Sulfacetamide) 5gm.，加入甘油100gm.，於水浴上加熱使完全溶解，乃加入魚肝油10cc.及適量之白陶土 (約80gm.) 充分攪和成泥膏。初用時略有灼痛，但以後即甚舒適。

美國芝加哥大學之 Allen 等 (1941) 採用 20%ST油膏於火傷面，能迅速止痛，減少傳染，保護新生上皮細胞之效。油膏基係含有 5%之 Oxycholesterol 之凡士林。用此軟膏，磺胺之吸收甚少。於二廣大火傷之病例，每日用油膏約一磅，內含ST約 100gm.，但血中藥濃度恆在1.5mg.%以下，而尿中之每日排泄藥量不超過 2gm. Pritchard 等 (1942) 採用5%ST乳劑 (油在水中之乳劑) 塗於一層紗布上，密切貼於火傷面，其上再加消毒紗布與棉花而後略加壓力綑紮之。換敷料時，基層藥紗布 (稱 Sulfamesh) 可不必取下，必要時可於其上再加藥乳。此法簡便易行，治療結果亦佳。此種乳劑，處方甚多，茲將 Pillsbury 等 (1941) 之處方錄下：

ST	5.0
Sod. lauryl Sulf.	1.0
Stearyl alcohol	10.0
Cetyl alcohol	3.0
Spermaceti	10.0
Glycerin	10.0
Water	61.0

所謂 Pickrell 氏噴霧劑者，係 3%之 SD 溶解於 8% Triethano-

amine 之水溶液中。Pickrell 氏 (1941) 首先採用此液治療火傷，得有良好成績。他人採用此法者頗多，如加拿大之 Coloviras 等 (1942) 亦採用此法而證實其結果。局部不必洗滌，將壞死上皮除去後，即可將藥液噴於火傷面。經相當時間後，藥液即於創面結成薄膜，具有顯著之制菌作用。改變噴霧劑之分量，可隨意使藥膜或厚或薄。此膜柔軟而有相當韌性，故並不妨礙局部之循環與肌肉之運動。抗菌作用甚為顯著。不如碳酸液之破壞肉芽組織與孤立上皮細胞。15分鐘內即能止痛。藥物之吸收初甚迅速，但結成藥膜後，吸收即行停止。

Pickrell 氏之病例中，無一產生中毒性血中水準。其最大缺點，乃其結膜之比較遲緩，實為不便。為補救此缺點起見，Pickrell 氏 (1942) 於此溶液中加入 Methyl cellulose 並改用適當溶劑，製成一種藥膜，直接包貼於火傷面，可立奏保護作用，其止痛制菌作用則與上液同。其製備亦甚簡易。先用 3% 之 SD 或 SN, 2.5% 之甲基纖維質 (Methyl cellulose), 3% 之 Triethanolamine 及 0.5% 之 Sorbitol 加於適量之溶劑 (50% 酒精或 Acetone) 中，成 100cc 之乳劑。用噴漆器或其他噴霧器將此液噴於光滑平置之玻面上，放乾即成。如用 Acetone 為溶劑，則揮發甚速；但若用 50% 之酒精，則須於 75c 之溫度中置數小時，始能結成藥膜。此膜甚為堅定，可用乾熱消毒之，內含約 35—50% 之磺胺劑。Andrus 與 Schmelkes 兩氏 (1943) 亦製成相似之藥膜，內含 10% 之 SN 及緩衝物 (碳酸鈣)，一部分另加 Azochloramid 以加強 SN 之抗菌作用。此種透明，輕薄而堅韌之片膜，接觸火傷之潮濕面，因其吸水之性質，能隨意改變其形狀，使密切包貼於皮面。一次應用後，即粘着皮面，始終透明，令人可以繼續觀察其下之痊癒過程，瞭若指掌；除去亦甚容易，祇須潮以水足矣。如局部滲液甚多，而藥膜有破碎危險時，可於其上加包第二層或第三層藥膜以加

強之。若將藥膜製於紗布上，亦可加強之，由此可製成大張以包裹全部軀幹。此藥膜之用法亦甚簡便。在無菌手續下，用食鹽水或硼酸水或含 Azochloramid 之食鹽水洗淨火傷面，剪除壞死表皮後，即可用藥膜包於潮潤之創面，隨其形狀，密切粘貼。其上蓋以乾燥之敷料而包紮之。三四日內創液不斷滲出。每日換敷料一次，若藥膜有破碎情形，可於其上再加一層。偶或須將藥膜除去，露出創液所成之層，此層薄膜極易剝去，剝去後再加新藥膜。此種藥膜之臨床應用，不僅對於火傷，即對於他種表面潰瘍，療效均甚良好。

磺胺類藥粉之消毒 局部應用之磺胺類藥粉常不消毒，但自 Berry 氏 (1942) 報告一例致命之破傷風，可能由 SN 粉之局部應用而得，消毒之重要，不言可喻。Welch 等 (1942) 之動物實驗，亦證明 SN 之局部應用，有時並不能消滅同時輸入體內之破傷風芽胞，因而破傷風仍能發生。故目前英美藥廠，對於局部應用之磺胺藥粉，均用特別包裝而預加消毒。此類藥物並不十分堅定，在高溫度時能變色而呈刺激性，故普通消毒法並不合式。McCartney 與 Cruickshank 兩氏 (1942) 所用之消毒法，似較英國醫藥研究委員會所推薦之三法為佳。其法如下：先將有螺旋蓋之小瓶或其他可以密閉之容器置蒸汽消毒器中，用15磅壓力消毒20分鐘。乃於無菌手續下，將磺胺類藥粉裝入瓶內，密蓋之，外包厚紙，再於10磅壓力下消毒30—60分鐘即可。按此類藥粉中原含相當量水分，故雖密閉，仍能由自身所含水所化蒸汽消毒之。

各種製劑之比較 磺胺類藥物之局部應用於外科，主要用其結晶粉，因其能達最高濃度，而應用方便。但其缺點亦多：(1) 撒布不易均勻，且易結塊，結塊後則其分佈更難均勻；(2) 如創液較多之開放創，則易被沖出；(3) 易溶之SN吸收太快，加入5%之氧化

銻，能使其吸收較緩，而難溶之 SP 等則易致異物反應；(4)用於表面病灶，不易固定；(5)易溶之 SN，有時濃度略嫌太高。

磺胺類之水溶液，濃度較低，且在創內不易維持至相當時間。若採用 Dakin-Carrell 式之連續灌注法，則極不方便，且易吸收太多。用作洗劑，固無不可，但若欲特以維持長時間之有效水準，以奏療效，則不適用。磺胺類之甘油溶液，濃度甚高，但有刺激性，而吸收亦太快。最近 Chambers 等 (1942) 製出一種所謂顯微細晶 (Microcrystals)。由此可配製 20—30% 之混懸液，反性中性，混懸狀態甚為堅定。此種混懸液之物理性狀，與 鎂乳 (Milk of magnesia) 甚為相似。可用以注射，亦可噴成霧狀或煙狀而吸入之。置入創內，可以均勻分佈組織間隙。據 Hawking 氏 (1943) 之動物實驗，ST 之 20% 顯微結晶性混懸液 (Microcrystalline Suspension)，最為合用；對於局部僅引起輕度之炎性反應及滲液，後為纖維組織所包圍，但並無巨大細胞反應，且於六日內完全吸收。SN 之混懸液則在創內，且不堅定，故並不優於普通粉劑。ST 之顯微結晶性混懸液現已廣試於臨床病例：注入創內，腹腔內注射，霧或煙之吸入，及耳鼻之滴入等。用作肌內注射，似有代替鈉鹽溶液之趨勢。Harris (1943) 採用之於表面病灶如膿疱瘡，甚易固著局部，而有良效。粉劑之多種缺點，此液並無之，故 ST 之顯微結晶性混懸液，乃目前最優秀之局部應用製劑，全身應用之前途亦甚有望。

油類製劑，現甚廣用於皮膚科疾患。其性質由油類或油膏基質 (Base) 決定之。動物性油能致顯著之組織反應，魚肝油能產生劇烈之巨大細胞反應，故除慢性表面潰瘍之需要刺激者外，並不適用。植物性油之組織反應較輕，豆油，麻油及棉子油等均甚合用。至於凡士林等不能吸收之礦油類，則遺留於組織內產生 Paraffinoma (石蠟腫)。

，不能用於深創。至於羊毛脂則係動物性脂肪，亦能致組織反應。在試管內，此種油類製劑中之磺胺類不易瀰散而出，故 Waud 與 Ramsay 兩氏 (1943) 以爲不適於局部應用。然於動物實驗，Hawking 氏 (1943) 發現油劑內磺胺之吸收率，幾與水溶性乳劑內者完全相同。但臨床應用，仍以水溶性乳劑爲佳，蓋乳劑能與創液密切混合，故能均勻施用，且無阻礙排液之弊。Pil'sbury 氏等 (1941) 主張用 Oil-in-water 式乳劑，其處方見火傷項下。Strakosh 與 Clark 兩氏 (1943) 於未破之皮膚面，施用磺胺類之油劑或乳劑，均能穿透皮膚而於組織內達相當濃度。此濃度隨用藥時間而增高，一日後即可達有效濃度 (4mg% 左右)，三日後此濃度可以加倍。若將製劑內之磺胺濃度自 1% 加至 10%，組織內之藥濃度僅微增而已。但於破裂之皮面，則其吸收將因藥濃度提高而大形增加。

Arnett 氏 (1943) 將 SD 和入石蠟內 (每錠內含 0.3gm.)，令人咀嚼如用橡皮糖 (Chewing gum)。每分鐘咀嚼二三次，可在唾液中產生 50mg% 左右之高濃度，隨時可留於口內，即嚥下亦無害。此法或可一試於扁桃腺炎，咽喉炎，奮森氏咽喉炎及其他口腔傳染性疾患。

文 獻

- Allen et al (1942) Arch. Surg. 44 : 819.
 Andrus & Schmalckes (1943) Arch. Surg. 46 : 1.
 Gaidwell & Cox (1942) South. M. J. 35 : 789.
 Campbell & Smith (1941) J. Bone & Joint Surg. 22 : 959.
 Chambers et al (1942) J.A.M.A. 119 : 324.
 Crob (1943) Schweiz. med. Woch. 73 : 624.
 Cruicker et al (1943) Ann. Surg. 117 : 677.

- Gilchrist et al (1943) S.G.O. 76 : 689.
- Harris (1943) J.A.M.A. 121 : 403.
- Hawking (1941) B.M.J. 1 : 263, (1943) J.Path. Bact. 55 : 41.
- Holder & MacKay (1943) Surg. 13 : 677.
- Hooker & Lam (1941) Surg. 9 : 534.
- Jensson, Johnsrud & Nelson (1939) Surg. 6 : 1.
- Johnson (1940) A.J. Surg. 49 : 195.
- Key (1941) J.A.M.A. 117 : 709.
- Long (1943) P.A.M.A. 121 : 303.
- Long & Bliss (1939) Clinical Use of Sulfanilamide, Sulfapyridine & Allied Compounds
- Lyons & Burbank (1942) S.G.O. 74 : 571.
- McCartney & Cruickshank (1942) Lancet 2 : 454.
- Molatosh & Selbie (1943) Lancet 1 : 793.
- Pickrell (1941) Bull. Johns Hopkins Hosp. 69 : 217; (1942) 71 : 304.
- Pillsbury et al (1941) A.J.M.Sc. 202:308.
- Fritchard et al (1942) Ann. Surg. 116 : 641.
- Pulvertaft & MacKenzie (1943) Lancet 2 : 391.
- Richards (1943) Surg. 14 : 308.
- Robson & Wallace (1941) B.M.J. 1 : 469.
- Schmalckes (1943) S.G.O. 77 : 69.
- Strakosch & Clark (1943) A.J.M.Sc. 205 : 518.
- Watt & Alexander, (1942) Lancet 1 : 498.

10 血尿中磺胺類藥物濃度之測定

磺胺類藥物在化學治療上之驚人價值，早經公認，毋待贅言。然成功之療法，不僅應使血中產生足夠之濃度，尤需維持此種適當之濃度。不足之濃度固不能達到治療目的，而過高之濃度又易引起危險之中毒現象。由於個人吸收及排泄諸功能之差別，吾人實無法固定某種標準之劑量及服法，惟有隨時測定血中磺酰胺之濃度，作為施藥之參考，以求適當濃度之獲得，而不致毒及病人。自磺酰胺藥物之化學療法一文發表後，作者曾數接來函詢及現時可能採用之磺酰胺在血尿中濃度測定法，國內同人對此點之重視頗為顯著。至血尿中磺胺類藥物濃度之測定法，雖已數見於雜誌，如：Marshall 氏法 Werner 氏法 Schmidt 氏法 Doble 與 Geiger 氏法等，然此數種方法所採用之試劑難於獲得，作者等有鑒於此，乃從事新法之探討，以期從較易購得之化學藥物中覓得可用之試劑，解決國內同人之需要。此法已告成功，因其主要試藥係 Thymol，故即以此名之。其詳細報告將於他處發表，今僅將其方法加以介紹，并附 Marshall 氏及 Werner 氏二法以供參考。

Thymol 法

試劑：

A. 通用試劑：

1. 0.5% Sodium nitrite (NaNO_2) 每日新配一份
2. 0.5% Thymol ($\text{CH}_3 \cdot \text{C}_3 \text{H}_7 \cdot \text{C}_6 \text{H}_3 \cdot \text{OH}$) 於 20% Sodium hydroxide (NaOH) 中

B. 血中磺胺測定時所用之特別試劑：

1. 5% Trichloroacetic acid (CCl_3COOH)
2. 95% Alcohol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 2N Hydrochloric acid (HCl)
(若無 CCl_3COOH 時用之)

C. 尿中磺胺測定時所用之特別試劑：

1. 1N Sodium hydroxide
2. 1N Hydrochloric acid

D. 標準溶液：

配製 1mg% 之氨基磺胺之水溶液(測定其他衍化物時則用相當之藥物之溶液)。

試法：

A. 血中磺胺濃度之測定：

1. 用移液管取出 2 公撮已加有少許草酸之血液，漸次滴入盛有 16 公撮之 Trichloroacetic acid 溶液之小燒瓶中，將瓶搖動數次，靜置，過濾。
2. 用移液管取出 9 公撮之濾液置於試管中；
3. 加 1 公撮 Sodium Nitrite 溶液搖勻；
4. 加 2 公撮 Thymol 溶液，搖勻，即呈紅橙色變。
5. 用移液管取 1 公撮之標準溶液，於含有 8 公撮 Trichloroacetic acid 溶液之試管內，如血濾液同樣處理之。
6. 比色及計算：將標準溶液置比色計左管內，固定於刻度 20 之處，再將血濾液置於右管內求其相當讀數，其計算如下：

$$\frac{20}{\text{血濾液讀數}} = \text{mg}\%$$

因僅有 94% 之磺胺能於血濾液內測出，故應除以 0.94 而

得正確之血中碳酸含量。

若醫院中無法購得 Trichloroacetic acid 時，可用乙醇爲血中蛋白質沉澱劑，其方法如下：

1. 用移液管取出已加入少許草酸之血液 2 公撮，徐徐加入盛有 16 公撮 95% Alcohol 之小燒瓶中，搖動數次，過濾。
2. 用移液管取出 9 公撮之濾液於試管中；
3. 加 1 公撮 2N Hydrochloric acid；
4. 加 1 公撮 0.5% Sodium nitrite 靜置三分鐘；
5. 加 2 公撮 Thymol 溶液；
6. 靜置 20 分鐘，過濾，（因其色需較長時間以達最高濃度，且此液略帶混濁有礙比色，故須過濾）；
7. 取出 1 公撮標準溶液，加入含有 8 公撮之乙醇試管中，如血濾液同樣處理之。
8. 比色計算法如前。

B. 尿中碳酸濃度之測定：

1. 因此法最終之反應在鹼性溶媒中進行，故尿中如磷酸鹽等應先行除去，以免沉澱。故先取 5 公撮之尿液，置於 100 公撮容量瓶中，加 1 公撮 1N Sodium hydroxide 溶液，稀釋至 100 公撮，過濾。
2. 取出 5 公撮濾液，置於試管中，加 2 公撮 1N Hydrochloric acid；
3. 再加 1 公撮 Sodium nitrite 溶液搖勻；
4. 加 2 公撮 Thymol 溶液，紅橙色迅即出現；
5. 取 5 公撮之標準溶液如尿濾液同樣處理之；

6. 比色。

7. 計算。
$$\frac{20}{\text{尿濾液之讀數}} \times 20 = \text{mg}\%$$

C. 尿中醋酸磺胺之濃度測定：

1. 取5公撮之尿濾液，置試管中，加1公撮1N Hydrochloric acid，置於沸水中，加熱三十分鐘，若有部分蒸發，則加蒸溜水補足6公撮。

2. 其他與B同。

所得之數目為尿中總磺胺量，減去游離磺胺之量，即為醋酸磺胺之量。

D. 上述諸法，皆需用比色計。在較小之醫院，比色計無法購置時，可用比較簡單方法：

1. 配製一套含有不同濃度之標準溶液（1mg%，2.5mg，5mg%，7.5mg%，10mg%，15mg%），各取1公撮，如A法處理之，排成一組（此液須每天新配一組）。

2. 將血濾液之顏色直接比較之（一二公絲之差別，至為顯著）。此法固嫌過粗，但臨診方面，吾人僅需知悉血內濃度之大概，若用上述簡法，縱有一二公絲之差，仍可用為施藥之參考。

Marshall 氏法 此處所述者，乃經 Marshall 氏改良後之方法（7），今列述如后：

試劑：

1. 20% Toluenesulfonic acid
2. 0.1% Sodium nitrite
3. Dimethyl-alpha-naphthylamine（溶1公撮之 Dimethyl-alpha-naphthylamine 於250公撮之 95% alcohol 內，

保存於有色瓶中)。

4. 0.05% Saponin 水溶液。
5. 標準溶液，配製 0.4mg% 之氮苯磺胺水溶液。(溶 200mg 之氮苯磺胺於 1000 公撮蒸餾水內。用時，取出 2 公撮，加 18 公撮 Toluenesulfonic acid，再稀釋至 100 公撮，此溶液每 100 公撮含 0.4mg 溶質)

方法：

A. 血中磺胺濃度之測定

1. 置 14 公撮之 Saponin 溶液於小燒瓶中；
2. 用移液管取出已加有少量草酸之血，2 公撮，漸次滴入 Saponin 溶液中，將瓶搖動數次，靜置 2 分鐘後，以待血球完全溶解；
3. 加 4 公撮之 Toluenesulfonic acid 溶液，將瓶搖動數次，然後靜置 10 分鐘，過濾；
4. 用移液管取出濾液 10 公撮，置於小燒瓶中，加 1 公撮之 Sodium nitrite 溶液，搖勻，靜置 3 分鐘；
5. 加 5 公撮 Dimethyl- α -naphthylamine 溶液，有顯著之紅色產生。
6. 取 10 公撮標準溶液，如血濾液同樣處理之。
7. 比色，其計算如下：

$$\frac{20}{\text{血濾液讀數}} \times 0.04 \times 100 = \text{mg\%}$$

B. 尿中磺胺濃度之測定

試劑：與 A 同

- 方法：
1. 將尿液稀釋至 100 倍。
 2. 取 10 公撮之稀釋尿液加 1 公撮之 Toluenesulfonic acid；

3. 加1公撮 Sodium nitrite 靜置3分鐘；
4. 加5公撮 Dimethyl-alpha-naphthylamine 溶液。
5. 取10公撮之標準溶液，與稀釋尿液同樣處理之。
6. 比色，計算如下：

$$\frac{800}{\text{尿液之讀數}} = \text{mg\%}$$

Werner 氏法

試劑：

1. Ehrlich 氏試劑：

P-dimethylaminobenzaldehyde	3公分
Concentrated Sulfuric acid	8公撮
Water	加至100公撮

2. 5% Trichloroacetic acid
3. N Hydrochloric acid
4. N/4 Sodium hydroxide

方法：

A. 血中磺胺濃度之測定：

1. 用移液管取2公撮已加少許草酸之血液，漸次滴入盛有8公撮 Trichloroacetic acid 溶液之小燒瓶中；
2. 待血蛋白質沉澱，過濾；
3. 取4公撮之濾液，加入3公撮之 N/4 Sodium hydroxide，再加1公撮 Ehrlich 氏試劑，黃色之形成至為迅速，而達最高度；
4. 取7公撮含有0.08mg之磺胺標準溶液，加1公撮 Ehrlich 氏試劑；

5. 比較其顏色，並計算血中磺胺之濃度。

B. 尿中磺胺之測定：

將稀釋1:100或1:200之尿液9公撮，加1公撮 Ehrlich 氏試劑，即呈黃色再與標準液比較。

結論

本文在介紹數種比較重要之磺胺濃度之測定法，此數種方法各有優劣，今略加檢討：Marshall 氏法可謂標準方法，其靈敏度最高（1:10,000,000），其色為紅色，較易比較，然此法操作時間較長（50分鐘），顏色極不穩定，試劑又不易購得。Werner 氏法則需時較短（約12分鐘），顏色穩定；然其劣點在於靈敏度較小（1:500,000），色黃不易比較。反觀 Thymol 法操作時間約30分鐘，靈敏度為1:1,000,000，色紅橙穩定，其主要試劑極易購得；作者更建議比較簡單之比色法，似較能滿足現環境中國內各小醫院之需要。

文 獻

張昌紹（1942）醫學文摘第一卷第一期第十二頁

Marshall, E. K., Jr., Emerson, Kendall, Jr., & Cutting, W. C., (1937) J. A. M. A. 108: 953.

Werner, A. E. A. Quoted From Andrews & Strauss (1941) J. Lab. & Clin. Med. 26: 887.

Schmidt, G. G. (1939) J. Lab. & Clin. Med. 24: 982

Doble, J. & Geiger, J. C. (1938) J. Lab. & Clin. Med. 23: 651.

Jang C. S. & Cheng W. S. Chinese M. J. (美國版在印中)

Marshall, E. K., Jr., (1937) J. Biol. Chem. 122: 262.

11 磺胺類所致之病理變化

磺胺類之臨床應用時，副作用甚為常見。此種毒性作用概屬輕微，而暫時性質，停藥後恆迅速消退；然因此致命者亦偶一見之，如 Sutliff 等氏（1943）所報告者，紐約市于 1941 年全年中，因用磺胺類而死者計 28 名。對於磺胺類毒性反應之早期報告，概係臨床之觀察，有病理研究者甚少。但自較新磺胺類問世後，對於動物之毒性，均加以系統之研究；而中毒致死病例之經病理研究者，亦漸見增多，故現有充分之材料，足以證明磺胺類之應用，確有產生病理的變化之可能。

心臟 French 氏于大鼠與小鼠之實驗，用可溶性百浪多息，苯磺胺，磺胺嘧啶鈉，或磺胺噻唑鈉等注入動物腹腔內，能產生一種間質性心肌炎（Interstitial myocarditis）。此種心肌炎之特徵為多數單核細胞與較少之伊紅嗜好細胞之積聚心肌內。Nelson 氏亦于一組之實驗動物中，發現一鷄呈間質性心肌炎。

French 與 Weller 兩氏檢查 283 例屍體之心臟，此種病例生前均曾受有磺胺類藥物之化學治療。除去生前所用磺胺類之劑量甚小者，心肌變化微不足道者，及曾患易致心肌炎之疾病者後，尚餘 126 例（即全數之 44.5%）均呈顯著之間質心肌炎病變。心肌變化見于血管外及肌細胞間組織，心房與心室均有之，偶亦見于心外膜。其滲出物中含無數大單核細胞，伊紅嗜好細胞及許多未成熟之中性嗜好細胞。肌纖維中偶見 Zenker 氏玻璃樣壞死病灶之散點，但未見化膿性病灶。于對照組之心臟中，並未發見此種伊紅嗜好細胞性心肌炎之病變。

停藥已逾一月後死亡之病例中，並未發現此種心肌炎之存在，或因此種病變僅屬暫時性，一月後即能消失故耳。兩氏並于人類及實驗動物之肺，肝，腎，骨髓，脾及淋巴結中，亦發現伊紅嗜好細胞性浸潤。

最近 Rich 氏報告三例，生前曾用磺胺類與特效血清。各例均呈間質性心肌炎，並有單核細胞，中性嗜好細胞及伊紅嗜好細胞之浸潤。雖 Clark 與 Kaplan 兩氏曾于未用磺胺類之血清病患者亦發現同樣之心肌炎病變，Apitz 氏于異性蛋白所致過敏性之實驗動物，產生同樣之心肌炎病變，Rich 氏報告之心肌炎病變，仍有磺胺類過敏反應所致之可能。Davis 氏已指出磺胺類化合物能與蛋白質結合，或能因此變為特殊性抗體元。Wedum 氏將磺胺嘧啶與入血清混合後，能于豚鼠引起過敏性。Rich 認為應用磺胺後所見之間質性心肌炎或係磺胺過敏性之結果。Duff 氏曾觀察一例，經一治程之磺胺嘧啶治療後，隔 30 日受第二治程之磺胺嘧啶治療，即死于結節性動脈周圍炎 (Periarteritis nodosa)，屍體剖驗時發見瀰漫性之伊紅嗜好細胞性間質性心肌炎。

Lederer 與 Rosenblatt 兩氏于磺胺嘧啶致死之四例中，發見一例之左心耳部呈伊紅嗜好細胞性心肌炎病變。Simon 氏亦報告磺胺嘧啶致死者一例，呈心外膜之散點性壞死與輕度之間質性心肌炎。

血管 Lebr 與 Antopal 兩氏于小白鼠之實驗，腹腔內注射磺胺嘧啶之一次致死量後，經 5—7 日後死亡，其血管呈顯著之硬化。胸部大動脈之硬變尤著。大動脈之內面，作白色而呈皺襞。顯微鏡下檢查之，血管中層呈壞死與石灰變性。Churg 與 Sprinz 兩氏以磺胺嘧啶，磺胺噻唑或磺胺甲基噻唑之鈉鹽，腹腔內注射于大鼠後，亦發現動脈之中層呈顯著石灰變性，于大動脈尤為顯著。

Rich氏最近報告曾受磺胺類與血清治療之血清病患者五例，均呈特殊之血管病變，與結節性動脈周圍炎之病變甚為相似，無法加以區別。另于單用磺胺噻唑之二例，亦見同樣之血管病變。Duff氏亦見一例，死于二治程之磺胺類後，有結節性動脈周圍炎之病變。Rich氏認為結節性動脈周圍炎乃過敏現象之一，而磺胺治療病例之有這種病變者，恐亦由于過敏作用。

肺 Merkel 與 Crawford 兩氏報告磺胺噻唑致死之四例。剖驗時發現其肺之各葉中，均有灰色壞死小點，在顯微鏡下觀之，此種壞死小點由多少不等之中性嗜好細胞圍繞之。但無一呈反應性纖維組織變，而細菌染色時亦不見結核桿菌或其他細菌。Lederer 與 Rosenblatt 兩氏報告磺胺噻唑治療後死亡之四例，其中一例肺部呈壞死小點融合成之病灶，其中心係無定形性物質，其中可見纖維素與細胞核碎片。壞死組織，由中性嗜好細胞與大小單核細胞圍繞之。細菌染色時不能發見細菌。在四例中之另一例，作者等于氣管壁發現壞死病灶。

肝 黃疸為磺胺類中毒現象之一。此類藥物于實驗動物所致之肝組織變化，其程度與性質頗有不同。Molitor 與 Robinson 兩氏于大白鼠產生氮苯磺胺之慢性中毒時，除多少變性變化而外，並未發現其他之肝組織病變。Davis, Harris 與 Schmeisser 氏等注射氮苯磺胺于大白鼠之腹腔內，注射三月後，僅發現肝細胞之粗糙顆粒性變化。但于 Machella 與 Higgins 兩氏之大鼠實驗，經給不同劑量之氮苯磺胺達相當時間後，發現壞死病灶者佔 80%，然于對照組鼠內，亦有 25% 之動物呈同樣病變。Antopol 與 Robinson 兩氏于猴之實驗，經口服磺胺噻唑後，肝內之毛細血管自肝細胞索分開，兩者間隔以顆粒性物質。渠等以為此種病變，與 Roessler-Epinger 氏之

“滑液性肝炎”(Serous hepatitis)相似。Feinstone 等氏于猴類研究磺胺吡啶之慢性毒性時，在其肝內發現肝細胞內發生空泡，Kupfer 氏細胞內色素沉着，但無壞死病變。Rake, Van Dyke 與 Corwin 三氏用含有 2% 磺胺吡啶之食料喂小白鼠後，在其肝內發現壞死病灶；用含有 1—2% 磺胺噻唑喂飼之小鼠，肝內除壞死病灶而外，並有瀰漫腫脹，脂肪浸潤及玻璃樣壞死等變化。若用 0.5—1% 之磺胺吡啶或磺胺噻唑食料飼大鼠與猴，則肝內並無此種病變。Antonol 等氏用一劑或數劑之磺胺噻唑，磺胺噻唑鈉或磺胺甲基噻唑注射于大鼠之腹腔內，每發現肝內有高度之變性現象。此種肝內病變恆與腎內結石同時存在。Nelson 氏以致死量之氯苯磺胺給與鷄 2L 只，其中 17 只之肝內呈瀰漫性脂肪變性，而對照組之動物則毫無此種變化。于大多數之實驗動物，其 Kupfer 氏細胞中含有異常量之 Hemosiderin 色素。一鷄之肝呈凝固性壞死。

臨床上因磺胺類而致死者之肝內病變，亦略有不同之報告，然最普通之變化為廣大之限局性壞死。Cline 氏報告一 18 歲之青年，因淋病之氯苯磺胺治療而死，病理剖驗時，發現其肝臟縮小，重僅 1.200 公分。顯微鏡下檢查之，發見肝細胞索之分離，與肝細胞之大量破壞。餘剩之肝細胞則呈脂肪變性。無炎性滲液。全部病變類似急性黃色肝萎縮 (Acute Yellow Atrophy)。Russell 氏亦報告一例，生前于六週內共服氯苯磺胺 80 gm，十日後發生黃疸。死後剖驗所見：肝縮小甚著，重僅 600 gm，被膜皺縮，而肝臟本身變軟。鏡檢所見，肝細胞呈廣泛之壞死。Ginzler 與 Chesner 兩氏報告一新生兒，其母親曾服氯苯磺胺，新生兒生後即有重症黃疸而死，剖驗時發現急性黃色肝萎縮。氏等相信此因磺胺穿透胎盤而于胎兒發生中毒所致。Tragerman 與 Goto 兩氏于一死于氯苯磺胺之淋病病人，發現肝細胞之限局性

壞死與變性。Berger 與 Applebaum 兩氏報告一例，初于三日內服氣苯磺胺 6.6gm 經二週後又于十日內服 20gm，一月後死于進行性黃疸。其肝縮小，堅硬而作細粒狀。肝細胞呈變性，並有限局性壞死。

由磺胺所致之急性溶血性貧血而死之病例中，亦發現肝之病變。Ravid 與 Chesner 兩氏報告一例，于服用磺胺嘧啶 8gm 後死亡。其肝細胞呈空泡形成而 Kupfer 氏細胞內有高度之 Hemosiderin 色素沉着。Fox 與 Ottenbery 兩氏，亦報告磺胺嘧啶所致之急性溶血性貧血死亡例一例，肝內呈限局性壞死。

然最嚴重之肝壞死，則見于磺胺嘧啶治療致死之病例。Lederer 與 Rosenblatt 兩氏所報告之磺胺致死四例，Merkel 與 Crawford 兩氏報告之四例及 Simon 氏報告之一例，均呈廣大面積之凝固型肝壞死，此種壞死病灶見于肝小葉之各部分，偶見有少數中性嗜好細胞浸潤圍繞之。細菌染色時，均無細菌發現。

骨髓與血液 磺胺治療中所見之溶血性貧血，于停藥後恆迅速恢復。此種溶血作用似屬周圍性，但于骨髓及血球本身均呈種種變化。Hageman 氏報告小鼠經磺胺注射後，骨髓中伊紅嗜好細胞增加。Kreutzman 與 Carr 兩氏亦于給百浪多息之兔骨髓中，見伊紅嗜好細胞之增加，氏等認為此種增加，乃骨髓機能早期抑制之現象。French 與 Weller 兩氏于磺胺致死之人骨髓中亦見同樣之伊紅嗜好細胞之增加。反之，Richardson 氏于小鼠實驗，用氣苯磺胺產生貧血後，骨髓中並未見伊紅嗜好細胞之浸潤，其他器官中亦無此種現象。Osgood 氏報告鏈球菌傳染之骨髓培養實驗，亦稱氣苯磺胺對於有核細胞並無直接之毒性作用。Machella 與 Higgins 兩氏用氣苯磺胺使大鼠產生貧血後，于骨髓中發現網織血球增多，巨大細胞增多，及赤血球大小不均等變化。給氣苯磺胺四日後，骨髓細胞產生機能

之刺激，較赤血球產生機能之刺激為顯著，但于六日後，當貧血已著時，則赤血球產生機能之刺激較甚。此種轉變，恐係血球破壞增加之結果。

Paul 與 Linarzi 兩氏于應用治療劑量氨基磺胺之病人中，發現其胸骨髓呈通常造赤血細胞 (Normoblast) 之反應。Kolotsky 氏報告一例死于溶血性貧血之病人，其骨髓呈赤血球生成性增殖現象。Olesner 氏報告之一例，係服用 8gm. 之磺胺吡啶後發生溶血性貧血致死，亦有同樣增殖現象。

赤血球本身之病理變化，曾由 Mieschlin 氏加以報告。于發紺最顯著時，赤血球之邊緣部，呈一種所謂“內體” (Inner body) 之小體。此種小體僅能用 Brilliant Cresyl blue 染色之。骨髓中之網織血球中有少量之此種小體。Richardson 氏研究氨基磺胺所致之小鼠貧血時于赤血球中發現所謂 Heinz 氏體之小體。

磺胺類所致顆粒性白血球缺乏症之病理，現已大體確定，乃骨髓中顆粒性細胞之成熟機能停止，同時並有成熟之顆粒性白血球之破壞。臨床上，磺胺後顆粒性白血球缺乏症致死之病例，其骨髓之變化，自顆粒細胞發育完全停止至輕度之發育抑制。Young 氏報告氨基磺胺所致之顆粒性白血球缺乏症一例，其骨髓中顆粒性細胞之發育完全停止，而顆粒性白血球則完全消失。磺胺吡啶與磺胺嘧啶後之顆粒性白血球缺乏症，亦呈相似之病理變化。

Greenwald 等報告一例真性赤血球增多症 (Polycythemia Vera) 于氨基磺胺治療後，呈貧血與白血球減少症。于白血球發育抑制達其最高度時，活體胸骨剖驗所見，白血球發育完全停止于過渡髓細胞 (Metamyelocyte) 階段。磺胺類對於白血球或有直接毒性，可由 Combs 氏之實驗知之：在氨基磺胺之稀溶液中，白血球之阿米巴樣運動

完全停止。

Lederer 與 Rosenblatt 兩氏之四例，與 Merkel 與 Crawford 兩氏之四例，共計八例中，有五例之骨髓內呈壞死病灶。此係全身性壞死病變之一部分，其他器官中亦有同樣之壞死變化。但並未見顆粒性細胞發育之抑制現象。

脾 關於脾內病變之大多數報告，均係毒性實驗時，自動物所觀察者。此種病變恆係輕性，且其性質並不相同，恐各種動物對於同一藥物之反應，並不一致。脾內變化之大部分，似積發於貧血症。於人類病例，Lederer 與 Rosenblatt 兩氏及 Merkel 與 Crawford 兩氏報告脾內之廣泛性壞死病灶。大多數之病灶均見於 Malpighi 氏小體之周圍部或其附近，其他部分亦偶一見之。Simon 氏在其報告之一例中，亦見脾內之壞死病灶。

淋巴結 Merkel 與 Crawford 兩氏所報告之磺胺噻唑致死者四例中，淋巴結之腫大與多液，乃全身性壞死病變之一部分。

腎上腺 Antopol 等氏於大鼠實驗，磺胺噻唑磺胺甲基噻唑及磺胺噻唑鈉中毒後，腎上腺腫大，束狀帶作伊紅嗜好性染色，髓質中偶見壞死病變。但 Merkel 與 Crawford 兩氏，Lederer 與 Rosenblatt 兩氏及 Simon 氏等報告之磺胺噻唑致死病例，均於皮質中發現壞死病變，髓質中則無之。

腎 早在 1937 年 Orkley 氏用百浪多息於小鼠實驗時，已發現腎小管中有結石。並見腎腫大，腎曲小管與直小管擴張。氏信腎閉塞為其致死之因。1938 年 Kolmer 氏等用氮苯磺胺實驗於家兔，僅見腎上皮之瀰漫性腫脹，於腎小管中並未發現結石。Davis 等氏於大鼠經氮苯磺胺注射後，亦未見腎小管中之結石。Nelson 氏將致死劑量之氮苯磺胺與雙磺胺 (Disulfanilamide) 給予家兔後，發現腎小管之

上皮變性，腎小管內有管型及壞死細胞殘片等，並見腎小管擴大。鑒於鼠羣磺胺中毒後，腎小管之上皮呈高度之脂肪變性。

1939年磺胺吡啶問世後，Antopol 與 Robinson 兩氏用大鼠，家兔及猴作實驗，Gross, Cooper 及 Lewis 三氏，用大鼠作實驗，同時報告磺胺吡啶中毒時，有尿石之形成。腎腫脹而擴大，腎盂與輸尿管亦均擴大。於腎盂，輸尿管及膀胱中常見黃色或白色棘刺狀結石；並偶所見之腎盂炎，輸尿管炎，腎積水症，及輸尿管積水症等，均係鑄成於尿石症。此種尿石係自較難溶解之醋醜磺胺吡啶所組成。Marshall 與 Lichtfield 兩氏用磺胺吡啶鈉靜脈注射於動物時，腎小管中亦有結石形成。Toomey 氏等於猴類實驗，即於略小於嬰孩用治療劑量之磺胺吡啶後，亦發現尿石症，此種結石見於腎小管，腎盂，輸尿管及膀胱中，並伴以炎症與輕度之壞死性病變。

Van Dyke 氏等比較磺胺吡啶與磺胺噻唑對於猴之毒性時，用磺胺噻唑之七猴中，僅一猴因泌尿道閉塞而死於尿中毒；但於磺胺吡啶之七猴中，六猴均呈泌尿道閉塞之現象，兩側均有腎積水症與輸尿管積水症。於猴與大鼠，磺胺吡啶顯較磺胺噻唑為易致尿石症，但於小鼠則反是，磺胺噻唑較易致尿石症。此種尿石症，Gross 等氏名之曰藥物性尿石症 (Urolithiasis medicamentosa)。氏等於大鼠實驗，發現磺胺噻唑後腎小管內結石者較磺胺甲基噻唑後者多三倍，而磺胺甲基噻唑後腎盂，輸尿管及膀胱內結石者，較磺胺噻唑後者多二倍。Antopol 等氏於大鼠實驗，發現磺胺噻唑能於腎直小管內產生石灰化性腎病，於腎皮質中亦見同樣之石灰變性。

其他磺胺類亦能產生同樣之尿石症。Feinstone 等氏用磺胺噻唑於猴類產生腎與膀胱內之結石。Gross 氏等報告磺胺噻唑於小鼠所致之尿石症，並指出此藥所生之結石並無銳刺，故不易發生血尿症。

Corwin 於家兔作磺胺類之慢性中毒實驗時，亦於腎小管，腎盂，輸尿管及膀胱中發見結晶體。

於人類應用磺胺類而發生泌尿道閉塞致死者，無論肉眼或顯微鏡檢查，常難發現尿石。Antopol 報告一死於磺胺吡啶所致腎合併症者，不能見到其尿石。腎內之變化與實驗動物之腎部所見者相同，即非特殊性之變性病變。氏意尿石或於製備標本時溶去或沖去。Koletsky 與 King 兩氏磺胺吡啶後尿中毒致死之一例，有嚴重之壞死性化膿性及出血性輸尿管炎及腎盂炎，但亦未查得結石。Stryker 氏則於磺胺吡啶致死之一小兒，發現腎盞，腎盂及膀胱均有微黃色之結石。顯微鏡下檢查時，腎小管中亦有沉澱物。Pepper 與 Horack 兩氏所報告之死亡例，係於磺胺噻唑後發生尿閉症，其腎小管亦見有磺胺噻唑之結晶性沉澱物。Sadusk 等氏報告磺胺吡啶所致尿閉而死亡之一例，除輸尿管閉塞外，腎盂壁有廣泛之壞死病變。Hanson 氏報告一例，於閉塞輸尿管之渣滓中發現磺胺吡啶之結石。並以為磺胺類自溶液中沉澱之前，腎組織已先有損害。

自 Merkel 與 Crawford 兩氏，Lederer 與 Rosenblatt 兩氏，及 Simon 氏等之病理剖驗所見而論，磺胺類除能產生尿石症及其續發性腎損害而外，原發性腎組織之病變恐亦發生。腎內之結石雖不多，但氏等所見之壞死病變則甚廣泛，實難視作續發性。但最近 Sobin, Aronberg 與 Rolnick 三氏(1943)用實驗方法，證明磺胺類對於腎組織並無原發性損害。氏等用尿素與醋醯磺胺吡啶同時給予大鼠，因尿素能增加磺胺吡啶及其醋醯化物於尿中之溶解度，故能防止其在泌尿道中結晶沉澱，如磺胺類確能產生腎組織之原發性損害，在此情形之下，當亦能發見其病變，而不致與結石所致之續發性病變相混。但實驗結果，僅有結石者，腎內有病變，無結石者，雖磺胺類之劑量甚高，

亦無任何病變。故氏等認為醋醯磺胺吡啶對於大鼠腎臟之毒性，完全係結晶沉澱所致之機械的損害，由此種損害隨以石灰與鐵質之沉著。

畢丸 Jauber 等氏檢查磺胺治療中病人之精液謂精虫之數目，活動力及生命力均見減少。但 Heckel 與 Hori 兩氏於氯苯磺胺病例，並不能證實之。Shettles 氏於試管內將精液置於氯苯磺胺與磺胺吡啶之溶液中，其濃度高於體內所能達到者，亦未見任何不良影響。Nelson 氏於家兔之氯苯磺胺及雙磺胺毒性實驗時，發見畢丸之損害甚著，但他人於家兔，豚鼠及小鼠之實驗，並不能證實之。

神經系統 磺胺類之臨床應用，能致種種神經症狀，文獻中已屢見報告矣，但無論於人類或於實驗動物，關於神經系之病理變化，則尚少報告。Custer 氏等用每公斤 0.67 公分之氯苯磺胺給予家犬，發現中樞神經性中毒反應。病理剖驗時，大腦脹大，柔軟而水腫。顯微鏡下檢查之，水腫於血管之周圍最為顯著，神經節細胞呈多少不等之變性，於海馬部（Hippocampus），基節及小腦部尤甚。於脊髓及周圍神經，全部動物均呈髓鞘腫大，運動束中有呈一部或全部髓鞘脫失者。前角細胞之變化，與腦內神經節細胞之變性相似。作者等認為此種變化，乃氯苯磺胺損害毛細管內皮後發生水腫與缺氧症之結果。

Hawking 氏用大劑量之氯苯磺胺腹腔內注射於家兔與貓，產生斷腦強直（Decerebrate rigidity）。剖驗時，發見中樞神經系統之變性變化，例如脊髓前索內神經細胞之染質分解，大腦皮質與中腦中之一部分神經細胞亦呈同樣變化。Feinstone 等氏於磺胺吡啶中毒之六猴中，發見二猴之脊髓內神經纖維腫脹，並有淋巴球浸潤。

雞之神經系統，似對磺胺類之作用甚為敏感。Bieter 等氏用

數種磺胺類藥物給予雛鷄口服，均能產生神經系統之損害，其程度則各藥間頗有上下，氣苯磺醯胺所致之損害最輕，產生周圍神經之髓鞘濃縮，軸突之輕微腫脹。其他磺胺類則產生腦，脊髓與周圍神經之損害。周圍神經之變化，自髓鞘濃縮以至髓鞘與軸突之截斷(Truncated Cones)，空泡形成及斷裂成片。脊髓內之損害則有神經纖維之髓鞘脫失、空泡形成及縮小，及神經細胞之緻密化變性。腦內則有神經細胞之緻密化(Pyknosis)與斷裂成片，神經膠質小節及腦血管內皮之增殖等變化，腦血管內皮之增殖達於極度者，可使血管完全閉塞。Nelson氏用氣苯磺醯胺之致死劑量，於鷄類產生大致相同之病變。家兔於氣苯磺醯胺或雙磺胺之致死劑量後，亦可產生同樣之神經系統病變，但較不常見。

磺胺類於臨床病例產生之神經病理變化，文獻中尙少見報告。Fisher與Gilmour兩氏報告氣苯磺醯胺所致之腦脊髓炎兩例。其一於死後作病理剖驗，其主要病理變化為脊髓之軟化，及各種血管性病變，伴有出血及小動脈與小靜脈中之血栓形成。軟化伴有髓鞘之作氣球狀及神經膠質小細胞之增殖。作者等認為軟化或係血管閉塞之結果。Santo氏報告一例，曾服烏利龍60公分，病理剖驗時發現脊髓內廣泛之髓鞘脫失，限局性壞死，膠樣變性(Gliosis)，及空泡形成等。Roseman與Aring兩氏描述一曾服磺胺甲基噁唑之黑種青年，呈出血性腦病，限局於大腦皮質及基節灰白質。其病變係血管周圍出血及限局性壞死，均見於中央毛細管或毛細管前小動脈，其內皮或增殖或壞死。一部分血管已為血栓所閉塞。此種神經損害，係血管變化之結果。

由以上各家之報告觀之，磺胺類對於神經系統之最初毒性，乃於腦之小血管內皮組織，產生損害；由此產生之水腫與缺氧症，恐為神

經組織本身病變之原因。

局部施用 Solutasine 溶液，固體磺胺嘧啶或固體氨基磺酸於家兔之腦部，則據 Russel 與 Falconer 兩氏之報告，並不損害腦組織。然若所用固體磺胺量太多，則因其不易溶解，可產生異物性反應。Hurteau 氏用磺胺噻唑，磺胺嘧啶，磺胺嘧啶及氨基磺酸於貓之腦部，獲得大致相同之結果。但 Pilcher 氏等將氨基磺酸，磺胺噻唑及磺胺嘧啶移植於犬之大腦表面，均產生 Jackson 氏癲癇之典型發作。用等量白陶土移植之對照組動物，無一發生此種現象。Watt 與 Alexa 兩氏報告磺胺噻唑之移植於硬膜內，可使實驗之貓發生搖蕩，但用氨基磺酸，磺胺嘧啶，磺胺嘧啶及磺胺噻唑時則否。兩氏亦報告臨床病例五例，於顱腦剝內置入磺胺噻唑後，發生搖蕩。

皮膚 磺胺治療後發生之種種皮疹業已週知。但此種病變之組織學的研究，則殊少報告。Tedder 氏於氨基磺酸所致之皮疹六例，作顯微鏡的檢查。各種皮疹之組織變化乃炎症之各期，與普通之過敏性皮炎不能區別。磺胺治療中，暴露於日光中或能促使皮炎之發生。此種皮炎之病理變化與砒劑所致之皮炎或急性紅斑性狼瘡 (Lupus erythematosus) 相似。Loveman 與 Simon 兩氏於氨基磺酸治療例中發現與結節性紅斑 (Erythema nodosum) 相似之皮疹。此種皮疹於停藥數日後即自行消失，但再給磺胺時，能再發生。自一例之皮疹部取下標本檢查之，與普通結節性紅斑難以區別。

創傷及滑液腔 目前外科上通行之磺胺局部療法，以粉劑直接撒布於創內或滑液腔內。此種藥物本身，是否損害局部組織，為隨以發生之問題。

Mellon 與 Mc Kinney 兩氏研究磺胺類對於雞胎心組織培養中成纖維細胞之影響。氨基磺酸能早期抑制成纖維細胞之發育，而使之轉

變為巨噬細胞。Glynn 氏於家兔體面作標準切開創，創內埋入磺胺粉劑，而於五、七及十四日後觀察其局部組織之反應。磺胺吡啶與磺胺噻唑對於成纖維細胞之增殖，作輕度之抑制，氨基磺酰胺則全無作用，但氨基磺酰胺對肌組織能致輕度之壞死變化，磺胺吡啶之作用較少。磺胺類對於肌組織之此種毒性作用，Nelson 氏亦作同樣之觀察。但 Glynn 氏認為此種輕度之抑制作用與毒性作用，不足為反對磺胺類局部應用於創內之理由。

Bricker 與 Graham 兩氏謂氨基磺酰胺之口服，足以抑制創傷之痊癒機能。但 Mueller, Jackson, Harbison 及 Key 等氏之實驗觀察，並不能證實之，此粉用於創內，並不影響其痊癒機能。傳染創之施行氨基磺酰胺局部治療者，其痊癒遠較不用藥之創為速。

於滑液腔內，各種磺胺類均有輕度之刺激作用，或能產生異物反應。Hagemen 氏將氨基磺酰胺注射於小鼠之腹腔內，見有異物反應。Throckmorton 氏於大鼠施行開腹術後，置入各種磺胺粉劑，而研究其細胞反應與局部變化。細胞反應之性質，與一般刺激所致者無異。反應之輕重，似與磺胺類藥物之溶解度及刺激性有關。刺激性最強者為磺胺吡啶。粉劑易結成塊，迅速為內臟或大網膜所包圍，十四日後發見此種藥塊已為巨大細胞所圍繞矣。粘連甚為常見，但發生腸閉塞者僅見一例，閉塞並不完全。腹腔呈顯著之刺激現象，腹腔並有血色之液體。磺胺噻唑雖能於胸腔與腹腔內產生大量之澄明液體，但其刺激注則較輕。

腫瘤形成 Haerem 氏皮下注射氨基磺酰胺於 20 頭小鼠，其中二鼠於注射部發生梭形細胞性肉腫。但 Zameonik 與 Koletsky 兩氏用氨基磺酰胺或百浪多息混懸於油中，反復注射於小鼠皮下，經一年之久，仍不能證實之。Lewis 氏之實驗，亦未能於小鼠產生任何

腫瘤。亦不能使小鼠對於移植之腫瘤增加其抵抗力。

總括 自動物實驗與臨床觀察所見，磺胺類能致種種之病理變化。於心臟之主要變化，為間質性心肌炎，偶或伴以少數壞死病灶。人類之血管或呈炎性變化，與結節性動脈周圍炎不能區別。腦部之血管內受有損害而引起發達性之神經組織變化。肝中有廣泛之壞死病變。其他器官組織，如肺，氣管，淋巴結，脾及腎上腺等，或有限局性壞死病灶。腎與泌尿道或因尿石而發生組織損害，伴以泌尿道閉塞與繼發性炎症。顆粒性白血球缺乏症病例之骨髓，呈顆粒性細胞成熟之停止與成熟白血球之急速破壞；於溶血性貧血病例，則赤血球形成機能呈刺激現象。皮膚之病變係非特殊性炎症狀變化。磺胺類置入滑液腔內，則能引起異物反應。但目前尚無充分之證據，證明其能產生腫瘤。凡此種種病變可信為磺胺類所致，蓋均能於健康動物，用實驗方法產生之。

本章之目的，並非將磺胺類之危險過加重視，而故抑其超越之價值。作者之意，無非使一般臨床家熟知其毒性現象之解剖學的基礎，則於臨床觀察時當有助於各種現象之說明。同時並促使醫界同仁，於應用此種藥物時，特加審慎。

文 獻

Antopol & Robinson (1941) Arch. Path., 29 : 67.

Duff & Murray (1943) A.J.M.Sc. 205 : 439.

French & Wellër (1942) A.J.Path. 18 : 109.

Gross et al (1942) A.J.Path. 18 : 101.

Lederer & Rosenblatt (1942) J.A.M.A. 119 : 8.

Merkel & Crawford (1942) J.A.M.A. 119 : 770.

Rich (1942) Bull. Johns Hopkins Hosp. 71 : 123, 375.

Sobin et al (1943) A.J. Path. 19 : 211.

Sutliff (1943) J.A.M.A. 121 : 307.

~~~~~

天花之氨苯磺胺治療 Cottrell & Knights (1943年7月), J. Roy  
Army Med. Corps 58 : 7.

作者等於中東戰區試用磺胺劑於成人天花11例。於該處流行中，報告之天花病例計444例，據估計此數僅為全數三分之一，其死亡率，據估計，約在20%左右。此11例中，無種痘之疤者有4例。此4例中，3例死亡。其餘各例均有幼時種痘之疤痕。由此足徵幼時種痘成功者，20—30年後尚留相當之免疫力，足以改變其所發天花之過程。除一般治療外，各例均服氨苯磺胺，一旦水疱期既到，即開始化學治療，六日中平均劑量為22.5gm。其主之療效，係在減少化膿性細菌所致之合併症；對於濾過性毒則並無作用。皮膚病灶之化膿顯著減輕，眼症狀減少而肺部合併症之發病率降低。即於死亡之病例，水疱期亦不轉入膿疱期，水疱中之漿液變乳狀而不作黃色。其後即乾燥而脫皮，不留顯著之疤痕。

## 12 毒性反應及其處理

磺胺類藥物之治療中，往往發生形形色色之毒性反應。輕者甚為普通，如惡心嘔吐等，僅增加病人之不適，或使服藥增加困難；重者雖不多見，但處理不當，或足危及生命。故吾人對於此類藥物，不可不審慎用之；對其可能發生之種種毒性反應，尤不可不具有高度之警覺性，俾毒性反應一旦發生時，得以立刻發現，而迅速予以有效之處理。

數年前，當其危險甚或致命之毒性反應，在文獻中逐漸多見時，一般臨床醫師對於此類藥物，咸存戒心，不敢多用。此種態度實亦不妥，蓋此類藥物之危險性，較諸其適應之數種危險傳染，究屬渺不足道；故對於適應之重症傳染，務須放胆應用，以奏起死回生之偉大療效，決不可因噎而廢食。但近年來，臨床醫家，一反過去過慮之態度，頗有流於濫用之趨勢，則更屬不智。例如普通感冒，磺胺類顯無療效，屢經充分證明，但醫家與病家，一致喜用磺胺類，以預防可能性極微之肺炎或其他合併症。對於皮膚瘡癤微癢，普通治療極易奏效，但大勢所趨，亦多改用磺胺化學治療。當此抗戰期間，磺胺藥物奇缺，一方面創傷傳染與危險疫症，在在需用磺胺類藥物以救性命而不可得，而他方面任意濫用，不知珍惜，實屬違反民族利益，且亦不合人道。即對病人本身，此種濫用亦然無益而有害。以本無危險之『疥癬小疾』，而冒此烈性藥物之相當危險，其害一也。於一部分病例，用藥後能使病人產生過敏性，以致將來萬一發生磺胺有效之危險性傳染時，用藥發生嚴重之毒性反應，甚或雖有藥可治而不能應用，其害二也。

1937年之九十月間，美國人民之因用一種稱 Elixir of Sulfanilamide-Massengill 之新藥劑而慘死者，據 Geiling 與 Cannon 兩氏 (1938)之統計，至少有73人。但此與磺胺本身無關，乃因所用之溶劑—Ethylene Glycol 所致。至於直接因磺胺類藥物之毒性反應而喪命者，文獻中亦數見不鮮。據 Long 氏於1943年一月份之統計，此種死亡例約在二百左右。然吾人應知此種報告之病例，僅代表實際死亡率之一小部分。據 Long 氏之調查，死亡總數約在五千人左右。由此觀之，磺胺治療之代價，似屬不小；然觀其應用之廣，則其死亡病例恐較常用藥品如阿斯凡納明類所致者為少矣。而其救活之人命，則又數百倍於是。故藥之毒性反應，不足懼也，可懼者乃『玩火之小孩』，待火焚其身而尚不知自救，終為愚昧之犧牲。

**毒性反應之分類** 磺胺類所致之毒性反應種類甚多，茲為便於記憶起見，按組織系統分類之。

(1)神經系統——中樞方面之障礙，有精神錯亂，眩暈，頭痛，發熱等。惡心嘔吐亦係中樞神經作用。周圍方面，有種種神經炎，如運動神經炎，視神經炎，耳鳴，重聽，味覺不清及手足發麻等。

(2)皮膚——各種皮炎，紫斑，發紺等。

(3)五官——視神經炎，近視，結膜炎，鞏膜表面炎，耳鳴，重聽，味覺不清等。

(4)造血系統——白血球減少，顆粒性白血球減少症，血小板減少症。

(5)血液——溶血性貧血，發紺，變性血色素，硫化血色素，過量之 Porphyrin 產生，酸中毒。

(6)消化系統——食慾不良，惡心，嘔吐，腹瀉，肝炎，胃腸出

血。

(7)泌尿生殖系統——尿石症，血尿症，腎絞痛，尿閉，尿中毒  
一時性精子減少或精子活動減少。

(8)循環系統——心肌炎。

(9)運動系統——關節炎。

### 各種磺胺類毒性反應之比較

據目前所知，磺胺嘧啶所致之毒性反應最多，而磺胺噻啉所致者最少，故於臨床應用上，以後者最為安全。數種較新之藥物，如磺胺甲基噻啉，磺胺雙甲噻啉及磺胺嘧純等，似較磺胺噻啉更為安全，尙待證實。茲將四種常用磺胺藥物之重要毒性反應表列如下：

| 毒性反應        | 氯苯磺胺   | 磺胺嘧啶  | 磺胺噻啉  | 磺胺噻啉 |
|-------------|--------|-------|-------|------|
| 嘔吐          | 20-30% | 39.9% | 13.9% | 2.1% |
| 尿石症         | —      | 0.9   | 1.4   | 0.9  |
| 皮疹          | 1.9    | 2.1   | 4.0   | 1.6  |
| 結膜炎         | —      | —     | 2.1   | —    |
| 發熱          | 10.0   | 4.0   | 7.0   | 2.0  |
| 肝炎          | 0.6    | —     | —     | —    |
| 白血球減少症      | 0.3    | 2.1   | 1.9   | 1.3  |
| 急性顆粒性白血球減少症 | 0.1    | 0.3   | —     | —    |
| 急性溶血性貧血     | 1.8    | 0.8   | 0.1   | 0.1  |
| 精神錯亂        | 0.6    | 3.1   | 1.8   | 3.0  |
| 病例總數        | 1000   | 1538  | 1058  | 1113 |

上表係綜合 Long 等(1940) Flippin 等(1943)及 Dowling (1943)三方面報告之數字彙集而成。有負號者，乃指三種報告中均未提及

者，並無該種毒性反應絕不發生之意，但即偶有發生，當亦甚為罕見。○氮苯磺胺所致之嘔吐，雖無準確數字可得，亦係常見；表內所載數字，係作者根據一般印像，杜撰加入，以表示其發生率頗為可觀，僅次於磺胺嘔吐而已。

### 毒性反應發生之時間

第一星期——(1)發紺(2)頭痛(3)惡心(4)嘔吐(5)眩暈(6)急性溶血性貧血。

第二星期——(1)發熱(2)皮疹(3)肝炎(4)脾腫大(5)腎機能障礙。

第三星期——(1)輕度進行性貧血(2)急性顆粒性白血球減少症。

### 毒性反應之一般處置

(甲)輕度之中毒症狀，如惡心，嘔吐，頭痛，眩暈等，甚為常見，毋須停藥。

(乙)中等度之中毒症狀，如呼吸困難，顯著之發紺，劇烈之腹痛，發熱及皮疹等發生時，應斟酌原病之情形，減少藥量，或完全停止。

(丙)嚴重之中毒症狀，如急性溶血性貧血，顆粒性白血球缺乏症，黃疸及腎合併症等，一旦發現，應立即停藥，大量飲水。水能促進體內磺胺藥物之排泄，故為此類藥物之唯一解毒劑。

關於毒性反應之預防要點，已於『應用方法』章之『全身應用時之注意事項』項下述之。

**磺胺解毒劑之實驗** 醋醯基衍化物之產生，乃代表身體組織對於磺胺類之解毒作用，已於藥理章下論及。除加醋醯基作用(

Aedtylation) 外，組織細胞亦有他種解毒作用之能力。但在正常情形下，他種解毒作用並不重要，加醋醯基作用乃其主要之解毒機構。據 James 氏(1940)之報告，醋醯鈉與氯苯磺胺同用，可減少後者之毒性。氏認為磺胺劑之急性毒性，乃因體內醋醯基及其前期化合物（如乳酸等）之突然減少不及補充所致。暫然，對於不形成醋醯基衍化物之動物如犬等，不能用此說解釋其毒性。最近 Martin 等(1942)於犬貓及鼠等動物實驗，比較各種普通解毒劑之單用與合用，對於氯苯磺胺，磺胺吡啶，及磺胺噻唑急性毒性之療效。醋醯鈉確有減少毒性之效，但其效不著。最有效之解毒劑為葡萄糖鈣，而葡萄糖鈣與丙種維生素，氨基醋酸之混合劑奏效尤確。此種解毒劑能將動物之中毒死亡率減低40%。對於鏈球菌傳染之療效非特不見減少，且略有增加。據氏等之解釋，葡萄糖鈣或其混合劑之作用，在增加磺胺與葡萄糖之結合，因而減少體內醋醯基之損失。此種中毒劑均係無毒之藥物，亦甚易得，故於臨床上值得一試。

**神經系統之毒性反應** SN與SP之治療中，眩暈為常發之副作用。對於門診病人之服用此類藥物者，必須預先警告病人，此種副作用能隨時發生，故服藥期間，不可駕駛飛機，汽車，船只等及管理機器等工作，以免發生危險。服藥者從事於此類工作時，突然發生眩暈，因而出事者，業已屢經報告矣。但服用ST或SD者，則極少此種反應，故仍可繼續執行其日常工作，尤以淋病病人之服用小劑量藥物者為然。酒精能增加磺胺類所致之眩暈，故服藥期內，以禁酒為妥。發生眩暈之病人應臥床休養，但藥物則可繼續服用。

少數病人於服用磺胺期內，發生頭痛。頭痛本身，雖不關重要，但有時頭痛為較嚴重毒性反應（如發熱，皮疹，急性溶血性貧血等）之先兆，故應加以注意。有時亦有耳鳴，甚或發生耳性眩暈及半聾者

精神錯亂之發生率約為1-3%，有為發揚性，有為抑鬱性，常伴以視聽幻覺。一旦發生，以立即停藥為妥；對於躁狂性者，尤須防其發生傷害。

惡心嘔吐於SP治療中極為普通，常使服藥難以繼續，乃此藥之主要缺點。SN亦易發之。ST與SD之主要優點，即在少發此種副作用，故用藥時病人較為舒適，亦少間斷。據Flippin等(1941)於肺炎病例之觀察，比較SP與ST之致吐作用如下：

|         | 磺胺吡啶  | 磺胺噻唑  |
|---------|-------|-------|
| 病例數     | 203   | 200   |
| 惡心      | 84.0% | 26.0% |
| 嘔吐，全部   | 60.0  | 22.0  |
| 三次以下者   | 12.0  | 14.0  |
| 三次以上者   | 44.0  | 7.5   |
| 劇吐而需停藥者 | 4.0   | 0.5   |

磺胺劑所致之惡心嘔吐，並非由於胃部之局部刺激，乃中樞神經刺激之結果。故改用注射給藥，仍能發生，然可防制其吐出藥物。此種副作用，並無危險性，故應繼續用藥。如不能採用注射法，則每次吐藥後，應補給之。SN與SP二藥亦可由直腸給藥。

周圍性神經炎，於普通磺胺劑後甚為罕見，但於烏利龍及磺胺甲基噻唑後，較多發見，於服藥較久者尤易見之。此類藥化學構造中之甲基似能增加磺胺劑對於周圍神經之毒性。作者曾見服用普通劑量SN或SP之病人，於最初數日內，亦有手足發麻，皮膚呈蟻走感，亦有在口唇部發麻者；此種神經炎之早期症狀，於停藥後迅速消失。但文獻中所載，最初症狀，多係腿或臂之疼痛，有時作神經痛狀應即立

刻停藥，亦有一部分病例雖經治療，病勢仍繼續進行，而發生手足麻痺；有一例竟致斃命，死後剖驗時，有脊髓軟化之現象。烏利龍與磺胺甲基噻唑所致之周圍性神經炎約在1%左右，常極難治，故二藥現已罕見應用矣。

視神經有時亦被侵，而致視神經炎。文獻中已有四例之報告。停藥後須經若干時日，始得恢復。

神經炎之治療，與一般神經炎療法同，即乙種維生素之注射與酵母粉之內服，劑量須大。

**藥熱** 藥熱(Drug fever)於SN與ST治療中，甚為常見，約佔10%左右，SP與SD之治療例中較少此種副作用。SP本身有相當之退熱作用。藥熱於治療期內隨時可以發生，最普通者為第五至第九日間。各種熱型均可發生，有伴以惡寒之弛張熱，有逐漸上昇之高度稽留熱，有低度之稽留熱。其發生之原因現尚不明，恐係過敏性之結果，反復用藥時可以反復發生。

藥熱與傳染本身之發熱或傳染再發或加重時之發熱，應加區別。凡化學治療後臨床反應佳良，熱度下降或已退清，一般症狀亦已減輕後，體溫忽又上昇，而疾病本身之各種症狀並不隨以加重者，即應疑及藥熱。伴隨藥熱以俱來者，恆為頭痛及全身違和。

藥熱之本身，雖無危險性，但因發藥熱之病人，恆易發生皮疹等其它過敏性副作用，危險性較大，故以立即停藥為妥。停藥而增加飲料後，12—72小時內體溫即恢復正常。

**皮疹** 普通磺胺類藥品中，ST最易致皮疹，約佔4—5%。隨時可以發生，有於服藥後數小時內發生者，有於停藥數日後發生者。皮疹之種類甚多，有蕁麻疹，血管神經性水腫，丹毒狀，紅斑狀，麻疹狀，猩紅熱狀，或類似結節性紅斑(Erythema nodosum)。麻疹樣

皮疹最爲多見。係暗紅色微微隆起之皮疹，或遍佈全身，或僅限局於臀部與下肢或其他部分。多突然發生，伴以惡寒與全身症狀，於二三日內消退。據 Hageman與Blake 兩氏（1937）之報告，SN治療例之發生此種皮疹者有6.7%之多。危險之剝脫性皮炎（*Dermatitis exfoliativa*）與天疱瘡（*Pemphigus*），偶亦發生。於若干病例，皮疹之發生，由於皮膚對日光發生過敏反應（*Photosensitisation*）所致，故用藥期間，以避日光爲妥。ST所致之皮疹病例，常併發結膜炎。皮疹有演變爲危險性合併症之可能，故一旦發生，以立即停藥爲妥。

**對於眼之毒性反應** 磺胺類藥品對於眼部，可發生種種毒性反應。除視神經炎業已於神經系統項下提及外，有臉浮腫，結膜炎，鞏膜表面炎，眼水中細胞增加，虹膜炎，白內障，瞳孔放大，網膜溢血，網膜水腫，視野縮小，視力減少，一時性折光變化及動眼神經之不完全麻痺等。折光變化恆致一時性近視，其原因現尙未明。

Thorne 氏所倡毛樣肌痙攣之說，現已證明爲不確實，大多數學者現信水晶體內之水腫，爲折光變化之原因。結膜炎恆由 ST<sub>2</sub>所致，停藥後二三日內即消退。據 Reynolds 等（1943）之報告，即用小劑量之 ST 或 SD 亦有降低視覺效能之可能，故用藥期內，不應從事於需要最高視力之活動，如駕駛飛機，汽車與火車，及瞄準目標等。

**發紺** 磺胺類對於血液與造血系統能致危險之毒性反應，文獻中屢見報告，業爲醫界所週知。茲分述之。

發紺（*Cyanosis*）於 SN 之治療中極爲普通，於 SP 治療時較輕亦較少，ST 與 SD 二藥則罕有產生發紺者。發紺有時甚深，但罕有招致危險情形者。據目前所知，磺胺類所致之發紺，原因甚爲複雜，或由於定氧血色素（*Methemoglobin*），或由於硫化血色素（*Sulfhemoglobin*）或由於某種不知名之色素。於大多數發紺病例，用目前常用

檢查法，檢查其血液，不能發見任何異常色素。即發現異常之色素，其量亦微，不足以解釋臨床上常見高度發紺之產生，至多為其來源之一部分。故 Long 氏 (1940) 與 Marshall 氏 (1937) 等，對於定氧血色素與硫化血色素之重要性，甚表懷疑。但英國方面，文獻中頗多此二種異常血色素之記載，並頗加注意。Paton 與 Eaton (1937) 於 20 例之 SN 治療中發現硫化血色素所致之發紺四例，均甚嚴重，其中一例幾致喪命；另有四例則由於定氧血色素，停藥後 24 小時即能消退。大體言之，磺胺所致之發紺，有時甚為高度，令人驚懼，但無多大危險性，故恆無停藥之必要。若血內查出定氧血色素之存在，有時或須停藥，或可用次甲藍 (Methylene blue) 內服，每四小時一次，次 0.06gm.，甚為有效。最近 Barcroft 等 (1943) 每日靜脈注射丙種維生素 100mg，治療原發性定氧血色素症，一月內使定氧血色素自 43% 降至 6%。對於磺胺所致者，亦可一試。

如於血中查出多量硫化血色素，則頗為嚴重，因此物甚為堅定，可使血液之氧化能力減少至嚴重程度，一旦發生，恆須大量輸血以供給正常之血色素。Archer 與 Discombe (1937) 認為硫化血色素乃因腸內吸收之硫化氫與血色素結合而成，此種結合由 SN 之接觸作用促成之。腹瀉時，蛋白質分解物在小腸內之消化大為減少，一部分進入大腸而發生腐敗作用，因而產生多量之硫化氫 ( $H_2S$ )。鹽類瀉劑如硫酸鈉與硫酸鎂均能發生此種情形，植物性峻瀉藥亦然，均利於硫化血色素之產生。故此類瀉藥應在禁用之列。蛋類含硫甚多，亦以少用為妥。便秘者可用灌腸法或服大劑量之流動石蠟。Long 氏頗不信此種說法。但 Richardson (1941) 於動物實驗，充分證明 SN 與 SP 能於小鼠產生硫化血色素，而 ST 與 SG 則否，此與臨床觀察頗相符合。鼠食中增加蛋白或數種硫化物，能增加其發紺及硫化血色素之生

成。Parodi 與 Foa (1942) 報告一例因同時服 SN 與硫酸鈉而死。故吾人於 SN 與 SP 治療中，對於煮蛋或煎蛋與煮豆（均易產生  $H_2S$ ，因消化時易留殘渣）及鹽類瀉劑，以不用為妥。

**酸中毒** Southworth (1937) 首先於 SN 治療例發現血漿之  $CO_2$  化合力降低，而尿中酸性碳酸鹽之排泄量增加。Marshall 等 (1938) 實驗證明之。故臨床上服用 SN 時，恆加用等量之  $NaHCO_3$ （重碳酸鈉）以預防酸中毒 (Acidosis)。但 Hartman 等 (1938) 則發現血清之 pH 或無變化，可反增高而呈 Alkalosis 傾向，故認為鹼性物之服用不僅不必要，或反有害。其後 Marshall 等 (1941) 之實驗，雖仍主張採用鹼劑以補充尿中鹼性物之損失，亦承認服 SN 後經相當時間，血之 pH 可略上升。故 Long 氏 (1941) 現亦認為 SN 治療中，無加用重碳酸鈉之必要。

**急性顆粒性白血球缺乏症** 急性顆粒性白血球缺乏症 (Agranulocytosis) 雖係罕見之毒性反應，但極為危險，故頗受注意。SP 治療中此症之發生率最高，由此藥所致之死亡病例中，因此致死者約佔一半。ST 與 SD 偶亦能致此症，但遠較 SP 與 SN 為少。據 Colebrook (1940) 分析文獻中報告之五十餘例，此症之死亡率約為 50%，平均之發病期乃在化學治療之第二十日（自第七日至第二十七日），全部藥量平均為 50gm。用藥二星期以上，發生此症之危險最大，劑量之大小較不重要，有時停藥後數日內仍能發生，如錢德氏 (1942) 所報告之一例。偶亦有服藥僅數日，劑量不大，而亦能發生者，如 Spaim 氏 (1940) 報告之一例，四日內僅服 SN 與 SP 各 4.5gm。但停藥後第三日發熱與喉痛，查血時發現顆粒性白血球缺乏症及續發性貧血，雖加積極治療，終於發病第五日死亡。Amidopyrine (即 Pyramidon) 等藥之產生此症，恆需敏感劑 (Sensitizing dose) 之

作用，使組織發生過敏，以後再用此藥時即可發生此症。於磺胺類則不然。據 Long 氏 (1943) 之報告，第一次用藥發生此症之病例，因必要而不得不再度用藥時，竟不發生此症。因此症之死亡率甚高，故預防為重。用藥期內，須間日作白血球計數一次，第十二日後，應改為每日計數一次。如發現白血球數減少，而顆粒性白血球減少更著，或係此症之開始，應即停藥而多給飲水。若已發生此症，則尚須另給 Pentnucleotide, 肝醬或輸血。

磺胺治療中，白血球減少症較為多見，於兒童中較多。隨時可以發生，但顆粒性白血球減少症則多在二星期後始見之。中等度之白血球減少症，並無危險，仍可繼續用藥，但若顆粒性白血球之百分率降低時，則應停藥。嚴重傳染如肺炎之呈白血球減少者，並非磺胺之禁忌症，已於肺炎章內加以討論。Livingston 與 Moore (1940) 及 Amidon (1943) 等利用磺胺之抑制白血球生成之作用，試治各種白血病 (Leukemia)。對於淋巴性白血病，無論急性與慢性，小劑量之 SN 或 SP (每劑 1—2gm.) 能於數日內使白血球數逐漸降低，臨床症狀亦能多少減輕，有時甚為顯著。有時一種磺胺無效，試以他種即效。對於骨髓性白血病則無效。

**溶血性貧血** 作者 (1942) 於試管內證明 SN 有溶血作用。Richardson (1941) 於小鼠實驗，能用 SN, SP, ST 與 SG 等產生顯著之溶血性貧血。臨床上，輕度之溶血性貧血，約佔 SN 病例之 3%，於 SP, ST 及 SD 之病例，則較為罕見。於最初十日內。血色素之含量逐漸降低，約減 20% 左右，同時伴以脾腫。急性溶血性貧血，恆於最初五日內發生，於 SN 與 SP 病例，約佔 1—2%，於 ST 與 SD 病例，則殊少報告。恆突然發生，皮膚粘膜忽變蒼白並有中等度之黃疸，於重症病例有血色素尿。對於於輕度之溶血性貧血，毋庸介意，服藥仍

可繼續；但於長期服藥之病例，貧血或可進行至相當程度，須加服鉄劑以預防之，必要時可行輸血術以補充之。但急性溶血性貧血一旦發生，極嚴重，應立即停藥，增加飲水量，輸血，並給鹼性藥物（如重碳酸鈉）使尿液變成鹼性，以免血色素在尿中沉澱而閉塞腎細管。如原有之傳染甚為嚴重，則可繼續用藥，同時反複輸血，以維持其紅血球數。較新之磺胺類如 ST 與 SD，罕有產生此種副作用，故亦可改用此類藥物一試。

**紫斑** 出血性紫斑或血小板減少性紫斑 (Thrombocytopenic Purpura) 一症極為罕見，Long 等於 1588 磺胺治療例中，未見一例。Markel 與 Rike (1939) 首先報告之。截至現在為止，文獻中已有十數例之報告，死亡者約佔其半數。任何劑量及任何時間均可發生，其發生顯然由於過敏性。一旦發現，應立即停藥，飲水，並行輸血。

**腎合併症** 除 SN 外，目前常用之磺胺類藥物，如 ST, SP, SD 及 SG 等，因其本身及其酯鹽化物，在水中之溶解度甚低，故於排泄時，易在尿中析出結晶，刺激甚或閉塞腎細管及其他泌尿道，發生血尿症，尿石症，腎絞痛，尿閉及尿毒症等。尿液之反應能影響此類藥物及其酯鹽化物之溶解度；酸性尿中，溶解度甚低；鹼性尿中則較易溶解。凡足以減少尿量之情形，如高熱，炎熱及脫水等亦均能使結晶之析出，而易致此種合併症。故於應用此類藥物時，應每日登記病人飲水量與尿量，飲水量須在二三公升左右，尿量應保持於一公升半左右。同時並應加給同劑量之酸性碳酸鈉，於臨睡前其量須加倍。每日亦須檢尿一次，注意尿內之結晶及有無紅血球。如有多量磺胺結晶，則應增加飲水量及鹼劑量。如顯微鏡下查得紅血球，即應考慮停藥；若發生肉眼能見之血尿症或其他腎合併症，應立即停藥。必要時，用尿管插入輸尿管，以除去結石，或用溫葡萄糖溶液沖洗之。

**過敏性反應** 磺胺類藥物均能引起組織之過敏性，尤以 ST 爲甚。據 Lyons 與 Balberor 之報告，ST 之治療例中，約有三分之一病例產生過敏性，再給藥時能發生過敏反應。即用小劑量之藥物一次，亦能於數小時發生寒熱及皮疹等，有時可致嚴重之毒性反應如剝脫性皮炎等。故於處方時，應探詢病人過去有否服過此類藥物，發生何種反應。如有過敏性可能，則最初二三劑應試用較小之劑量，確定無過敏性反應，始可改用充足劑量。

### 文 獻

- Amidon (1942) J. Lab. Clin. M. 28 : 1689.  
 Anon (1943) Lancet 1 : 339.  
 Archer & Discombe (1937) Lancet 2 : 432.  
 Colebrook (1940) B. M. J. 1 : 450.  
 Dowling & Lepper (1943) J. A. M. A. 122 : 1190.  
 Flippin et al (1941) J. A. M. A. 117 : 514. (1943) J. A. M. A. 121 : 236.  
 Flynn (1943) Lanet 1 : 648.  
 Fox et al (1943) J. A. M. A. 121 : 1147.  
 Gilligan et al (1943) J. A. M. A. 122 : 1160.  
 Kracke & Townsend (1943) J. A. M. A. 122 : 168.  
 Long (1943) Conn. State M. J. 7 : 6.  
 Long et al (1940) J. A. M. A. 115 : 364.  
 Longcope (1943) Medicine 22 : 351.  
 Lyons & Balberor (1942) J. A. M. A. 118 : 955.  
 Marshall et al (1941) J. Lab. Clin. M. 26 : 1154.  
 Murley (1943) J. Roy. Army Med. Corps 80 : 182.  
 Paton & Eaton (1937) Lancet 1 : 1159.  
 Parodi & Foa (1942) Arch. am. de Med. 18 : 75.  
 Richardson (1941) J. Pharmacol 71 : 203; 72 : 99.  
 Stiles (1941) J. A. M. A. 117 : 1378.  
 Spaim (1940) B. M. J. 1 : 930.  
 Wagener (1943) A. J. M. Sc. 206 : 261.

# 磺胺類化學治療學

第二部

各論

## 13 肺炎之化學治療

肺炎一症，在歐美乃最常見傳染病之一，亦高死亡率疾病之一。美國人死亡原因中，肺炎佔第三位。在特效療法發明以前，其病例死亡率可達50%左右。在我國，因其他傳染病之流行，肺炎退居次要地位。然將來公共衛生設施普遍改進後，此病重要性當亦日見其增加。

**細菌性肺炎與濾過毒性肺炎** 自病原上言之，肺炎雙球菌乃肺炎之最主要病原，據美國方面一個統計，自1936年至1940年間所見肺炎三萬餘例中，由肺炎雙球菌所致者，佔四分之三以上。本文內肺炎兩字，即指肺炎雙球菌所致者，至於其他病原體所致者，則另加說明。自1942年起，濾過毒所致之肺炎病例數，大見增加，於數地，較肺炎雙球菌所致者為多。有稱此為濾過毒性肺炎 (Viral Pneumonia)，以與細菌性肺炎 (Bacterial Pneumonia) 相區別。此種區別，於肺炎之化學治療上實極重要，蓋對於濾過毒性肺炎，磺胺類化學治療之完全無效，業已充分證明，若加以積極化學治療，不特無益，且反有害。

臨診上，對於非大葉性肺炎之急性肺病，恆喜稱為非典型肺炎 (Atypical Pneumonia)。最近有以非典型性肺炎與濾過毒性肺炎混為一談者，實更不妥。蓋非典型性肺炎於嬰兒尤為多見，各種細菌均可為其病原，即在成人恆產生大葉性肺炎之肺炎雙球菌，於嬰兒亦可致非典型性肺炎；至於其他細菌，則於成人亦可產生非典型性肺炎。於嬰兒之肺炎，葡萄狀球菌恆為普通之致病菌。鏈球菌亦為最重要致病菌之一，尤多見於濾過毒性傳染 (如麻疹) 後之肺炎，亦見於種

種鏈球菌傳染如猩紅熱，扁桃體炎及 Septic throat (鏈菌性咽炎)等之後。鏈球菌性肺炎之症狀甚為沉重，急速加劇，伴以嚴重之血中毒症狀及胸內滲液急速積聚。葡萄狀球菌性肺炎亦係重症，但病勢較緩，而逐漸加重，痰作膿狀或略帶粉紅色。常伴以嚴重之氣管支氣管炎。肺內形成多數小空洞，易變為膿腫，或向肺膜壁穿孔而成膿氣胸 (Pyopneumothorax)。此症最常見於流行性感冒後，或於衰弱之嬰孩或幼童，因吸入唾液所致。流行性感冒桿菌亦能致肺炎，亦甚嚴重，於流行性感冒流行時尤然。氣管與支氣管均有病變，肺內呈出血性支氣管性肺炎之病變。濾過毒方面，流行性感冒之濾過毒亦能致肺炎，或誘致細菌性傳染，如流行性感冒桿菌，葡萄狀球菌及鏈球菌等。鸚鵡病 (Psittacosis) 之濾過毒亦能致肺炎，病史中若無與鳥類接觸之情形，則斷診不易。其他種種濾過毒亦能致肺炎，如於小鼠能致腦脊髓膜炎之濾過毒，能自接種之棉鼠 (Cotton rat) 分得之濾過毒，能自 Jamaica 特產之一種嚙齒類 Mongoose 接種而分離之濾過毒等。能致 Q 熱之立克次小體，在澳洲能致流行性感冒樣之傳染，在美國則亦可致肺炎。其他疾病如流行性斑疹傷寒，南非洲壁蝨熱及 Lymphocytic choriomeningitis 等亦能產生肺炎，與濾過毒性肺炎相似。

最近臨診界有一種傾向，凡磺醯胺類藥物不奏效之肺炎，即診斷為濾過毒性肺炎，此舉實屬不妥。蓋細菌中，有對磺醯胺類藥物產生抵抗力者；而鏈球菌與葡萄狀球菌所致之肺炎，均需大量之磺醯胺類藥物長期治療，故所謂“無效”病例中，因劑量與時間不足者，當不在少數。

**濾過毒性肺炎** 濾過毒性肺炎之明確認識，不過近數年事。事實上恐早已存在，臨床上所謂非典型性肺炎，或即此病。近年來因診斷技術之改進，X 光線檢查之普遍應用，遂認識此種非典型性肺

炎，乃係一種獨立性疾病。Gallagher 氏 (1934) 報告一種青年期之支氣管肺炎；Reiman 氏 (1938) 於醫院職員中發現一種非典型性肺炎，並指出其病原體恐係一種濾過性毒。自 1939 年後，報告者甚多，此病在美國各地頗為流行，歐陸與英國亦多此病之報告。雖其名稱不同，但其症狀，物理徵，X 光所見及細菌學檢查結果，則大致相似。非典型性肺炎與濾過毒性肺炎二名最為普通。其他名稱甚多，如“Pneumonitis,” “Acute influenzal pneumonia,” “Atypical Pneumonia with leukopenia,” “Acute diffuse bronchiolitis” 等等。此種名稱之不當，Campbell 氏等 (1943) 已加以指摘，但渠等所創之新名 “Acute bronchiolitis with associated Atelectasis,” 實更不高明。

本症喜侵青年與壯年，醫院中醫護人員，大學學生及軍營中兵士尤易得之。最近在軍營中甚為流行，而病期較長，故對於作戰人力之影響，殊非淺鮮，因此引起醫界之深切注意。據各方報告所示，其發病率常遠高於已知之各種肺炎。最近紐約衛生局已規定此病亦在必須報告之列。

從其流行病學上與臨床上觀察，此種肺炎，可大別為兩種；(1) 散發性或小流行性，傳染性輕微，潛伏期較長之全身性病；(2) 大流行性，傳染性較大，潛伏期較短而局部病變甚為沉重之呼吸系病。前者不分季節，終年發現；後者則恆於秋盡冬來之暴寒季節開始流行，至聖誕節附近乃達其頂點。根據此種分類，Reiman 氏 (1943) 將其病原表列之 (第一表)

### 第一表 濾過毒性肺炎之病原體

(1) 散發性非季節性型

水痘 (Varicella)

(2) 流行性冬季型

A 型流行性感冒

|                                                  |              |
|--------------------------------------------------|--------------|
| 牛痘(Vaccina)                                      | B型流行性感冒      |
| 鸚鵡病及其他鳥病(Psittacosis,<br>Ornithosis, Aileurosis) | 棉花鼠能感性濾過毒(?) |
| 天花(Variola)                                      | 麻疹           |
| 花柳性淋巴肉芽腫(Lympho-<br>granuloma venereum)          | 豚鼠能感性濾過毒     |
| 淋巴球性絨毛膜腦脊膜炎<br>(Lymphocytic choriomeningitis)    | 其他           |
| Mongoose 鼠能感性濾過毒                                 |              |
| 棉花鼠能感性濾過毒                                        |              |
| 貓肺炎濾過毒                                           |              |
| 豚鼠能感性濾過毒(?)                                      |              |
| 其他                                               |              |

除上表所述者外，最近又報告四種新濾過性毒，亦能致肺炎。凡此種種濾過性毒，均係自少數病人之痰液中分出，而用動物接種實驗證明者；但於大多數之病例，特別是流行性冬季型病例，其病原尚未發現。

本病之潛伏期自一星期至三星期。其長短似與病之輕重成反比，已如前述。於大多數病例，起病徐緩，伴以乾咳，低熱，肌肉疼痛，全身違和，頭痛等初期症狀，偶作喉痛。乾咳乃最常見之初期症狀，漸變有痰，常作陣發性。病勢漸進，常訴胸骨下疼痛，冷感，偶亦作寒戰與流汗。胸痛不多見，呼氣期喉鳴（如豬叫）則無之。除極少數例外，無血毒症，發紺及呼吸困難。腹肌常因多咳而作酸痛，但腹痛與壓痛甚或伴以惡心嘔吐，僅偶或一見。檢查所見，病勢中等，並不十分沉重，皮膚潮紅，眼發紅，舌被苔，咽部僅有微炎。胸部早期物

理徵之最常見者，僅呼吸音之抑低而已。吸氣末期，常可聽得微細乾性捻髮音 (Crackling rales)，於咳嗽後尤易得之。實驗室檢查所得，與細菌性肺炎鑑別診斷時，甚有價值。於大多數病例，白血球數正常；顯著之白血球減少症則殊少見。嗜中性白血球數恆有微增傾向，達 75—85% 者並不少見。痰中恆無一種細菌佔特別多數。高熱病例有暫時性蛋白尿。血液培養均為陰性。

X光檢查所見甚為特殊，可據以作本病之診斷。於大多數之病例，肺基部線條影加重，其方向自肺根部向兩旁分出，相當於支氣管及其分枝。配合病理方面觀察，此種條影乃支氣管炎，微支氣管炎及支氣管周圍炎性浸潤與滲液所致。此外，肺之各部散佈斑狀影，據 Campbell 等 (1943) 之解釋，此種斑狀影，由於支氣管閉塞所續發之小葉性肺萎縮 (Atelectasis)。有時肺影之變化在於肺尖，則與肺結核之變化難加區別，偶有誤診為後者而施行人工氣胸術者，不可不特別注意。

本病之熱候，並不甚高，平均約在 102F 左右。常於起病後 48 小時左右達其頂點，至第五日乃逐漸退熱。甚少復發病例。合併症甚少。完全恢復，需時 10—14 日。死亡率極低，在 1% 以下。

此症並無特效治療，磺胺類完全無效。但一般臨床家仍喜濫用磺胺類藥物於此種例，實屬不當。蓋磺胺類於少數病例，能引起過敏性，一旦變為細菌性肺炎時，則反無藥可用，豈不冤哉。至於浪費藥物，冒中毒之危險，尙其餘事。或謂化學治療，雖對濾過毒性肺炎無效，對於細菌性肺炎，當可奏預防之效。但據 Robertson 氏 (1943) 之報告，無論於實驗動物，或於臨床病例，磺胺類似不能預防細菌性肺炎。

## 第二表 濾過毒性肺炎與肺炎雙球菌肺炎之

## 鑑別診斷

|         | 肺炎雙球菌性    | 濾過毒性                    |
|---------|-----------|-------------------------|
| 起病      | 急突        | 徐緩                      |
| 發紺與呼吸困難 | 常見        | 罕見                      |
| 口唇疱疹    | 常見        | 罕見                      |
| 脈搏      | 速         | 正常或微速                   |
| 呼吸      | 速         | 正常                      |
| 物理徵     | 濁音，支氣管呼吸音 | 清音之變化極微，偶有支氣管呼吸音，捻髮音則常見 |
| 痰之肉眼所見  | 銹色        | 微綠色粘液性                  |
| 痰之細菌學檢查 | 肺炎雙球菌     | 無一菌類佔多數，或偶有高數型雙球菌       |
| 白血球數    | 常高        | 正常或略減少                  |
| 多核形白血球數 | 常高        | 略微增加                    |
| X光線檢查   | 實變濃影      | 條線狀及斑狀濃影                |
| 熱度驟降    | 多見        | 少見                      |
| 病勢      | 沉重        | 輕                       |
| 合併症     | 多見        | 罕見                      |
| 死亡率     | 約在10%左右   | 幾無                      |
| 磺胺類之療效  | 佳良        | 毫無                      |

肺炎雙球菌之分型 臨床上及病理上肺炎有大葉肺炎與

支氣管肺炎之分，但其致病細菌，均以肺炎雙球菌為最多見，於大葉肺炎尤然。據 Cecil 氏之統計，十年中於紐約 Bellevue 醫院收住大葉肺炎四千餘人中，由肺炎雙球菌所致者計 96.8%，溶血性鏈球菌所致者 2.4% 而 Friedlaender 氏桿菌所致者僅 0.7%。同醫院之兒童肺炎 1362 例中，肺炎雙球菌所致者佔 88.4%，其餘 11.6% 之病例，則由於鏈球菌或葡萄狀球菌。按其生物學的性質，肺炎雙球菌可分為若干型 (Types)，現今確知者有 33 型，以數字表示之。更細分之，則得次型 (Subtypes)；兩者合計共 68 型。肺炎之抗菌血清，亦按型而分；某型特效血清，僅對該型雙球菌所致之肺炎有特效，對他型所致者，其效甚微，或完全無效。故雙球菌之定型，於臨床上甚為重要。且球菌之型別，與病例之性質與預後之良惡，亦有密切之關係。於大葉肺炎病例，其最多見之肺炎雙球菌為 1, 2, 3 等低數之型，其中 1 型尤為多見。但於支氣管型肺炎，則 1, 2 型較為少見，而 3 型最為多見，6, 7 及 14 等高數之型較為多見。1, 2 兩型雙球菌喜侵年青力壯之成人，除帶菌者外，健康人之鼻咽部甚少發見之。其侵襲力甚高，2 型毒性尤烈，其病例死亡率恆較 1 型病例死亡率至少高一倍。3 型最喜侵襲中年與老年人，其毒性甚烈，易致菌血症，死亡率恆達 50% 左右。

於兒童肺炎病例，各型之分佈，與成人病例大異。Heffron 氏根據 2745 例之統計，列成第三表。

第三表 兒童肺炎病例之球菌型別

| 型 別 | 百分數  |
|-----|------|
| 14  | 12.0 |
| 1   | 11.2 |
| 6   | 7.7  |

|    |      |
|----|------|
| 19 | 32.9 |
| 5  | 3.6  |
| 4  | 3.1  |
| 3  | 2.7  |

1型肺炎，多係大葉性，多見於較大之兒童，易發膿胸（此點於成人亦然）。6型肺炎多見於幼兒，此型球菌亦係健康者咽部常見之細菌。14型肺炎最為多見，佔二歲以下幼兒大葉肺炎之86%。19型，亦多見於幼兒，較易致支氣管肺炎，亦常見於健康帶菌者之咽部。

肺炎雙球菌之型別，與肺炎之流行病學，亦有關係。1,2兩型雙球菌，在正常人咽部極少發見，此種傳染之來源為帶菌者。反之，3,6,9,19及其他高數型之肺炎雙球菌，則於正常人之咽部常能發見之；其中除3型外，均係毒性甚低之細菌。此類肺炎病例，支氣管肺炎居多，恆因宿主之全身或局部抵抗力顯著減低，便利病菌入侵而致。

**磺胺類化學治療** 自1938年發現磺胺嘧啶對於肺炎球菌性肺炎之特效後，六年來文獻中是項報告之多，不勝枚舉。不僅此藥對於肺炎之卓越療效，業已充分證實；且類似之磺胺新藥年有發明，其奏效之佳，毒性之低，與應用之安全方便，或更過之。抗肺炎雙球菌性血清對於此種病例之特效，早經充分證明。據 Cecil 氏 (1941) 之統計，血清治療之4,428例中，死者787例，其死亡率為17.7%；但對照例之2,931例中，死者1,004例，其死亡率為34.2%。換言之，抗肺炎雙球菌性血清治療，能使全部肺炎雙球菌性肺炎死亡率降低一半。磺胺類之療效，至少與此相等，且與血清療法較，尚有下列種種優點：(1) 各型血清僅對同型肺炎有效，對異型者無效，但磺胺類藥物對各型肺炎均屬有效。(2) 3型血清對於3型肺炎，奏效不著；而磺胺類藥物則亦有著效。(3) 血清應用不便，且多屬忌；而磺胺類藥

物之應用，則甚簡便。(4) 血清價格奇昂，產量不足，不易保存，流質量大不便運輸等缺點，磺胺類藥物均無之。故磺胺類實為目前肺炎之最佳療劑，毫無疑義。

在磺胺吡啶問世以前，舊式之磺胺類藥物，如百浪多息與氫苯磺胺等，已試諸少數之肺炎病例。於小鼠之實驗性肺炎球菌傳染，Domagk 氏 (1935) 發現百浪多息僅對 3 型肺炎球菌略有療效，對於 1, 2 兩型，則完全無效。翌年同氏報告氫苯磺胺之療效較佳。英美法等國學者之實驗結果，大體上與此相同。此類磺胺類藥物之臨床試用，多限於少數 3 型肺炎病例。Heintzelmann 氏等 (1937) 用氫苯磺胺治療 3 型肺炎 9 例，另以 10 例，不施特效治療以作對照。治療組死者僅 2 例，係 60 與 70 歲之老人。但對照組除生存 2 例外，餘均死亡。然肺炎球菌傳染化學治療之真正成功，乃始於磺胺吡啶 (Sulfapyridine)。

○ **磺胺吡啶之療效** 磺胺吡啶係英國化學家 Ewins 氏 (1938) 所首先合成，由 Whitby 氏 (1938) 於小鼠之肺炎球菌傳染，研究其化學治療作用。體重每公斤用藥 0.25—2gm，已屬有效，此種劑量，僅為小鼠平均致死量之 1/8 至 1/6。對於 1, 7 及 8 型特別有效，但對 2, 3 與 5 型之作用亦著。此藥對於球菌之莢膜似有作用，使其腫脹，邊緣作鋸齒狀，終則消失不見。(即所謂 Quellung 反應)。恢復之小鼠能抵抗高至一百萬倍之球菌致死量。同年 Telling 與 Oliver 兩氏於少數臨床病例，試用此藥而得驚人之療效。三例於用藥後痰中肺炎球菌失去莢膜 (Decapsulation)，次則失去其型別特徵，終則完全消失。此即所謂 Quellung 反應，於小鼠實驗時亦已發現，但 Long 與 Wood 兩氏 (1939) 於 139 例之臨床實驗時並不能證實之。Evans 與 Gaisford 兩氏 (1938) 試用此藥於較多之病例，磺胺組 100 例大葉肺炎之死亡率僅 8%，而對照組 100 例之死亡率則為 27%。對於最初 60 例之劑量僅

爲目前通“標準劑量”之一半，即每四小時 0.5gm.，三至四日後減爲每日兩次，每次 0.5gm.。二至三日後乃停藥，全部劑量平均僅 12gm.。改用標準劑量後平均全劑量爲 25gm.。用藥後熱度之低降，中毒性症狀之迅速消失，均甚顯著。自此報告發表後，引起極大之注意，各國臨床界爭相採用，自1939年後，文獻中此類報告之多，令人舉不勝舉。例如 Long 與 Wood 兩氏 (1939) 用此藥治療成人肺炎139例，死亡率爲7.2%，較用他法治療之死亡率爲低。Pepper 等氏 (1939) 治療400例，全死亡率爲7%，其中1型者爲 5.8%，3型者16.4%。最著之療效，乃最初24小時內降熱。發膿胸者僅5例，有大量胸液滲出者1例，並未受傳染。Don 氏等 (1940) 用藥於119例，其死亡率僅6.7%，而對照組78例之死亡率爲27%。對照組中血液培養呈陽性者，死亡率甚高，15例中死者 9 例；但於磺胺嘧啶治療例中，此種病例之死亡率，大爲減低。治療例之合併症發生率亦較低。於大多數病例，用藥後24—36小時內，熱度即降至正常，但肺部病變之消失，並不因用藥而加速，退熱數天內，病人仍吐銹色痰。Marriot 氏 (1939) 綜合文獻中採用此藥治療肺炎之報告一百餘，全部病例1,991例，其平均死亡率爲 5.5%；Cecil 氏 (1941) 綜合美國文獻中之956例，得平均死亡率7.1%。同時期內不施特效治療之病例死亡率恆在 25—30% 之間。但據美國波士頓 Finland 等 (1941) 報告之磺胺嘧啶治療組518例中，死亡率爲17.4%，而美國費城 Flippin 等 (1943) 報告之733例中，死亡率爲 9.7%。大體說來，此藥治療組之死亡率，隨各地各次流行及病例性質之不同，約自5%至15% 左右，相當於對照例死亡率之1/4至1/2。

**磺胺噻唑之療效** Fosbinder 與 Walter 兩氏於1939年合成磺胺噻唑 (Sulfathiazole) 與磺胺甲基噻唑 (Sulfamethylthiazole)

，並報告其對於實驗性鏈球菌與肺炎球菌傳染之療效。Barlow 與 Hamburger 兩氏 (1940) 試於 1, 2, 3 三型肺炎球菌之實驗性傳染，發現此兩種噻唑化合物之療效，至少與磺胺吡啶相等，或更過之。Flippin 等 (1940, 1941) 將肺炎 400 例，分作兩組，比較磺胺噻唑與磺胺吡啶之療效。第一劑均為 3gm.，以後每四小時 1gm.；但於磺胺噻唑組，第二劑之劑量與第一劑同，亦為 3gm.。蓋磺胺噻唑之排泄較速，血中藥濃度水準較難保持，故加用此劑以資補救也。游離磺胺噻唑之血中濃度平均為 5.56mg/100cc.，而游離磺胺吡啶之濃度則為 8.20mg/100cc.。磺胺噻唑之退熱作用顯較磺胺吡啶為緩；24 小時內熱度急降者於吡啶組佔 67.1%，噻唑組佔 50.6%，體溫降至正常者佔 25.9% 與 10%；48 小時內熱度急降者於吡啶組佔 93.6%，於噻唑組佔 88.8%，體溫降至正常者為 71.1% 與 51.6%。然於吡啶組病例體溫第二次上昇者佔 15.9%，噻唑組病例則僅 9%。至於兩組病例之病期則幾完全相等，前者為 13.42 日，後者為 13.43 日。兩組之死亡率則略有不同，吡啶組為 11.9%，噻唑組為 7.8%。磺胺噻唑之最顯著優點，乃其惡心嘔吐等副作用較輕，故病人較易忍受之。此種結果，已為其他許多報告所證實。Cutts 等 (1940) 報告大葉肺炎 60 例，用磺胺吡啶與磺胺噻唑二藥輪替治療之。兩組死亡率均為 10%，磺胺吡啶之退熱作用亦較磺胺噻唑為速。據兩氏之意見，磺胺吡啶退熱作用較速，或因此藥在血中濃度較高所致。但此說不能成立，蓋 Garxin 氏 (1940) 雖採用加倍之劑量，使血中游離磺胺噻唑之濃度較磺胺吡啶略高（前者為 5.8mg/100cc，後者為 5.4mg/100cc.），其退熱作用，仍較磺胺吡啶為緩。因此藥之副作用較少，故人多樂用之。據 Sutliff 等 (1943) 之調查，1941 年中紐約市肺炎病例之經磺胺類治療者 645 例，其中磺胺噻唑治療例佔 51% 之多，磺胺吡啶治療例佔

26%；另據 Long 氏之估計，同年中美國之磺胺噻唑全部產量與氮苯磺胺之產量大致相等，即在一百二十萬磅左右，而磺胺嘧啶之產量則在七十五萬磅左右。足證此藥之風行矣。

磺胺甲基噻唑對於實驗性肺炎球菌傳染之療效，已如前述。Kammerer 等 (1941) 應用此藥於肺炎病例 22 例，所得結果與磺胺噻唑頗為相似。但各家之臨床報告，此藥能致周圍神經炎，雖其發生率少於 1%，但其中少數病例甚為嚴重而難治，故美國方面製葯商自動將其撤回，不再發行。但在歐陸與英國，此藥仍在市面流行。Telegdi 氏 (1942) 採用此藥 (商品名 Ultraseptyl) 治療流行性感冒性肺炎 (?) 166 例，其死亡率為 9.6%，而對照組 158 例之死亡率為 24.1%，對於此種病例及其他傳染 1310 例，並未發現任何嚴重毒害現象。

**磺胺嘧啶之療效** Roblin 等 (1940) 合成之磺胺嘧啶 (Sulfapyrimidine 或 Sulfadiazine) 對於肺炎球菌傳染亦甚有效。據各家之報告，此藥吸收甚易而排泄較緩，故其血中藥濃度較高，亦較易保持，毒性作用則較上述各磺胺劑為少。Dowling 等 (1941) 用磺胺嘧啶治療肺炎 115 例，其劑量與磺胺嘧啶之劑量同。其死亡率為 11.3%，與磺胺嘧啶治療例之死亡率 11.5%，磺胺噻唑治療例之死亡率 13.3%，大致相同。Finland 等 (1941)，Flippin 等 (1941) 亦得同樣之結果。最近 Flippin 等 (1943) 綜合二年內磺胺嘧啶治療例 455 例，其死亡率為 10.3%，與上述兩種磺胺類治療組之死亡率，亦無不同。此藥之優點，現已充分認識，且一致公認此藥為目前所知治療肺炎球菌性肺炎之最佳藥劑。

磺胺嘧啶之優點，可自其療效，毒性與藥理性狀三方面討論之：

(1.) 療效——磺胺嘧啶，磺胺噻唑，與磺胺嘧啶三藥對於各型肺炎病例死亡率之影響，大致相同。而三組之菌血症發生率為 10.9

，15.0 與 22.2%。夫菌血症之肺炎病例恆甚嚴重，死亡率甚高，為決定預後之重要條件。此三組之時間有先後之分：磺胺吡啶組於1939—1940年間，磺胺噻唑組於1940—1941年間，而磺胺嘧啶組則於1941—1942年間所觀察。雖三個時期之病例輕重，容有不同；然據作者之意見，其主要原因，恐因輕病例之留家由開業醫生治療者逐年增加，因而發生自然選擇作用，其結果入醫院診療者多係病勢沉重之病例。故三組之死亡率，雖在表面大致相同，實際上磺胺嘧啶之療效或較佳，蓋該組中菌血症病例較其他兩組均多至半倍至一倍以上。且對於此種菌血症病例之死亡率，三藥之影響顯然不同：32.5, 43.3 及 25.5%。見第四表

第四表 磺胺類治療組之死亡率

|            | 磺胺吡啶 | 磺胺噻唑 | 磺胺嘧啶 | 對照組   |
|------------|------|------|------|-------|
| 全部病例數      | 733  | 447  | 455  | 1,904 |
| 死亡百分率      | 9.7  | 12.1 | 10.3 | 40.1  |
| 菌血症病例數     | 80   | 67   | 102  |       |
| 菌血症病例死亡百分率 | 32.5 | 44.3 | 25.5 |       |

三組之合併症發生率均甚低，且大致相似，見第五表。

第五表 合併症發生率

| 組別    | 對照組   | 磺胺吡啶 | 磺胺噻唑 | 磺胺嘧啶 |
|-------|-------|------|------|------|
| 全部病例數 | 1,469 | 733  | 447  | 455  |
| 合併症   | 百分率   | 百分率  | 百分率  | 百分率  |
| 大量胸水  | 28    | 2.2  | 2.7  | 2.4  |
| 膿胸    | 33    | 1.9  | 1.8  | 2.2  |

|       |    |     |     |     |
|-------|----|-----|-----|-----|
| 心內膜炎  | 4  | 0.5 | 0.7 | 1.8 |
| 肺膿腫   | 4  | 0.3 | 0.7 | 0.7 |
| 遷徙性膿腫 |    | —   | 0.4 | 0.2 |
| 腦脊髓膜炎 | 5  | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| 中耳炎   | 12 | 0.1 | 0.4 | —   |
| 靜脈炎   | 3  | 0.1 | —   | 0.2 |
| 心包炎   | 3  | —   | 0.2 | 0.2 |

註：對照組數字係根據 Moore 等 (1949)，治療各組根據 Flippin 等 (1949) 之觀察。

三藥治療組之最顯著臨床觀察乃其退熱之迅速。磺胺吡啶與磺胺噻啶之退熱作用，較磺胺嘧啶為速。但平均治療時間與平均住院日數則三組間並無不同。

(2) 毒性——磺胺吡啶治療所致之毒性現象，顯較其他兩組為少。其特點在胃腸刺激症狀與泌尿道合併症之發生率較低，見第六表。

第六表 三種磺胺類用於肺炎病例之毒性反應

| 治療組別       | 磺胺吡啶 | 磺胺嘧啶 | 磺胺噻啶 |
|------------|------|------|------|
| 病例數        | 733  | 447  | 455  |
| 毒性反應       | 百分率  | 百分率  | 百分率  |
| 嘔吐         | 52.2 | 19.7 | 3.1  |
| 血尿症：顯微鏡下可見 | 10.1 | 9.6  | 4.4  |
| 肉眼可見       | 1.2  | 0.9  | 0.2  |
| 腎絞痛        | 0.5  | 0.4  | —    |
| 尿石症        | 0.4  | 0.4  | —    |

|          |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|
| 尿閉       | 0.1 | —   | —   |
| 皮疹       | 1.9 | 3.8 | 1.1 |
| 結膜炎      | —   | 0.9 | —   |
| 外鞏膜炎     | —   | —   | 0.2 |
| 急性溶血性貧血  | 0.1 | —   | —   |
| 白血球減少症   | 3.0 | 2.5 | 2.0 |
| 嗜中性細胞減少症 | 0.8 | 0.7 | —   |
| 藥熱       | 5.0 | 5.4 | 2.2 |
| 精神障礙     | 4.8 | 3.1 | 5.5 |

(3)藥理性狀——三種磺胺類中，磺胺嘧啶之吸收最易而排泄最緩；磺胺噻唑之吸收亦易，但其排泄最速；而磺胺吡啶之吸收最為困難亦最不規則。至於醣醯結合物之生成，以磺胺吡啶為最多，磺胺嘧啶最少。故用同等劑量時，磺胺嘧啶所致之血中濃度最高，而保持亦最久；磺胺噻唑之血中濃度最低，保持最難。如以磺胺吡啶之劑量為標準，則磺胺噻唑須用加倍之劑量，始能產生相等之血中濃度；而磺胺嘧啶之劑量，只須一半足矣。

**其他磺胺類新藥物** 磺胺嘧啶之優點，已如上述，但於少數病例，仍不免發生泌尿道合併症，蓋此藥及其醣醯化合物之水中溶解度甚低，尿量稍少或酸度未加糾正時，頗易結晶而出。故學者仍在努力覓求較易溶解，而療效相埒之藥物，以增進其安全性。磺胺嘧啶之甲基衍化物及其醣醯化合物之水中溶解度較高，故曾受各方積極研究之對象。此種衍化物有二；一為單甲基衍化物（磺胺甲基嘧啶），一為雙甲基衍化物（磺胺雙甲嘧啶）。

磺胺甲基嘧啶 (Sulfamerazine) 之水中溶解度，較磺胺嘧啶高二倍半；其醣醯基化合物較醣醯磺胺嘧啶高約二倍。磺胺雙甲嘧啶 (

Sulfamethazine) 之溶解度更高，較諸磺胺甲基噻啉，又高二倍半，換言之，較磺胺噻啉之溶解度高出六倍以上。動物與人類實驗所示，磺胺甲基噻啉之吸收較磺胺噻啉為速，而其排泄則較緩，故同劑量之磺胺甲基噻啉在血中能迅速產生較高濃度，且能維持較久之時間。對於小鼠之肺炎球菌傳染，亦甚有效。Flippin 等(1941)觀察肺炎160例，分作兩組，磺胺噻啉與磺胺甲基噻啉治療者各80例。從血中藥濃度之水準，病例死亡率，退熱之速度及肺炎合併症之發生率等各方面比較之，磺胺甲基噻啉均較磺胺噻啉為優。但二組之毒性反應發生率，則並無高低之分。Hall與Spink兩氏(1943)試用磺胺甲基噻啉於各種傳染116例，其中肺炎47例。此藥對於肺炎之療效與磺胺噻啉甚為相似，但副作用則較少。Hageman 等(1943)亦試用磺胺甲基噻啉於臨床病例共103例，其中肺炎17例，除一例併發腦脊髓膜炎與菌血症，於13小時內死亡外，均得痊愈；但全例中之發生中毒現象者似並不減少。此三初步報告所示，磺胺甲基噻啉在所用之劑量，雖已較磺胺噻啉之劑量為低，仍能產生較高之血中水準。對於毒性反應方面，似與磺胺噻啉相似，但觀察病例數不多，尚難作統計的比較。如將其劑量再行降低，至產生類似磺胺噻啉之血中濃度而比較之，或能獲得更準確之結果。

關於磺胺雙甲噻啉，文獻中報告更少。於英國方面，Marcartney 等及 Jennings與Paterson 兩氏於1942年已試此藥於臨床病例，認為對於肺炎有效。Laughlin 等(1943)試於大鼠之1型肺炎球菌傳染，認其療效優於磺胺噻啉。Rose與Martin 兩氏(1943)於動物及人類研究其藥理性狀，發現種種優點。於人類其治療量並不產生泌尿道之合併症。

磺胺吡喃(Sulfapyrazine) 於1941年合成，係磺胺噻啉之同質異

性體，對於肺炎球菌之實驗性傳染與臨床病例，均極有效。據 Raiziss 等 (1943) 之報告，此藥對於小鼠之毒性，較磺胺嘧啶為低；對於 1, 2 與 3 型肺炎球菌之實驗性傳染，其療效較磺胺嘧啶略高。Schmidt 與 Sesler 兩氏 (1943) 於小鼠實驗，證實其對於溶血鏈球菌傳染之優良療效；小劑量時，此藥在血中之濃度與磺胺嘧啶相同，但較高劑量時，則其濃度稍低。最近 Ruessegger 等試用此藥於肺炎球菌性肺炎 105 例，所用劑量與磺胺嘧啶略同，即第一劑 2-4gm。以後每 4 小時 1gm。但其後病例改為每 6 小時 1gm。全部死亡率僅 4%，對於菌血症病例之死亡率為 17%。唯一之中毒現象為腎臟刺激現象，每 4 小時 1gm。劑量之病例中，呈暫時性腎臟刺激現象者佔 9%；經改為每 6 小時 1gm。之劑量後，此種副作用之發生率大為減少，顯微鏡下可見之血尿症，僅偶一見之。其他副作用則罕有發見，僅有麻疹樣皮疹一例，惡心嘔吐一例。

**肺炎球菌之抗藥性** 各型肺炎球菌，對於磺胺類藥物之敏感度，各各不同，業經提及。然即同型之球菌，其對於藥物之敏感性，亦有顯著之不同。有少數亞種 (Strain)，對於磺胺類，呈抗藥性 (Drug-fastness)。此種抗藥性細菌在含制菌濃度磺胺類之培養基中仍能繁育。此種抗藥性，除少數先天性者外，亦能於化學治療中，後天的產生，亦能用實驗的方法於動物體內產生。Mac Lean 等 (1939) 首以實驗方法，證明細菌能於宿主 (Host) 體內發生抵抗磺胺類之作用。染病小鼠體內之肺炎球菌於磺胺嘧啶治療中，對於該藥之忍受性逐漸增加。Finland 等 (1940) 於磺胺類治療之病人痰中，分出抗藥性之肺炎球菌。在二例肺炎病人之化學治療前，分出之球菌對於磺胺劑頗為敏感；但經數日之磺胺治療後，並於一例肺炎復發時，分出同型之肺炎球菌，呈抗藥性。Carpenter 氏 (1942) 於試管內逐

漸增加磺胺劑之濃度，亦能使其中之細菌產生抗藥性。磺胺類之療效高低，與其引起細菌抗藥性之難易有關。Frisch 氏(1940, 1941, 1942) 發現氨基磺胺治療例中，痰內肺炎球菌初失而復現者佔17%之多，雖復現時血中藥濃度仍保持有效水準。於磺胺吡啶治療例中，此種情形佔6%，磺胺噻唑治療例中，約3—4%，而磺胺噻唑治療例中，此種情形發現最少，僅2%。此種再現之肺炎球菌，對於各該藥物，均具強大之抵抗力。最近 Hamburger 等(1943) 亦就多數肺炎病例之化學治療前後，研究肺炎球菌，對於磺胺之敏感性。168例之肺炎球菌，於治療前均無顯然抵抗磺胺之性質。治療不足三週之72例中，球菌變為抗藥性者有4例。但長期治療(47日或更久)之3例，其球菌均呈顯著之抗藥性。由此觀之，應用一藥而不迅速奏效者，若長期繼續應用，徒然使細菌產生抗藥性，而無裨實際，實屬有害。

此種抗藥性細菌之產生，不僅在治療上甚形棘手，將來於公共衛生上亦可致嚴重之後果。凡對一種磺胺類產生抗藥性之細菌，對於他種磺胺類，亦恆呈多少抗藥性，但亦有仍保持其對於他種磺胺類之敏感性者。故應用一藥治療肺炎，於24—36小時內，毫不見效者，懷疑抗藥性細菌之存在，即改用特型血清，或青黴菌素(Penicillin)，如無此種療劑，則不妨一試他種磺胺類藥物。Moore 氏等(1941) 採用一種生物試法，以查出肺炎球菌之抗藥性，於臨床上有相當價值。其法預用磺胺類混懸液注射於甲組小鼠腹腔內，二小時內再用病人痰液注入，同時亦將同樣痰液注入對照組小鼠之腹腔內。以後每隔相當時間，採取腹腔內滲液作抹片而於顯微鏡下檢查之。有抗藥性之細菌於預先注射磺胺類之腹腔中仍能繁育，抹片中細菌甚多，如對照組；對藥敏感之細菌則不能繁育，抹片中細菌甚少，或竟不能找得。此法前後所須時間平均約18小時，每次須用小鼠7頭(磺胺組4頭，對照組3

頭)。

肺炎球菌一旦獲得此種抗藥性後，能久久不失。Schmidt等(1940)報告，此種抗藥性球菌，雖通過正常之小鼠達二百次以上，仍能保持其抗藥特性。Hamburger等(1943)發現肺炎球菌攜帶者，於肺炎痊愈後經四月，仍能於鼻喉中分出抗藥性之球菌。如此長期存在之抗藥性細菌，當有充分機會，散佈而傳染他人，仍為抗藥性病例，實為公共衛生上嚴重之問題。最近Frisch等(1943)報告一例肺炎病人，其致病菌於磺胺嘧啶治療過程中，產生抗藥性，並傳染其隣床之病人，發生抗磺胺嘧啶性肺炎。此種抗藥性，均於試管中加以證明。對此二例，均改用血清與磺胺嘧啶而得治愈。目前此種情形雖尚不多，然將來此類抗藥菌勢必逐漸增多，不免令臨床家與公共衛生當局為之蹙額也。

### 磺胺類與血清合併治療 Finland等(1940) 養培肺炎

球菌於各種濃度之磺胺嘧啶中，在四小時以前，無論養培基中有無磺胺嘧啶，球菌繁育如常，毫無不同。但經過四小時後，此藥乃表現其制菌與殺菌作用；至於作用之大小，視藥之濃度與接種球菌之數目而定。但在磺胺嘧啶表現其作用以前，球菌恆能繁育良好。加入小量之特型血清，則能顯著增加藥物之制菌作用。同型炎膜之可溶性物質，並不減少其藥效。對於動物之實驗性肺炎，藥物與血清之合併應用，文獻中意見雖不完全一致，然多數認為確有更佳之療效。Gross與Cooper兩氏(1937)於大鼠之I型肺炎，比較氯苯磺胺與特型血清之療效。氯苯磺胺之效力較血清為佳，而兩者合用時則其效更佳。Kepf與Gunn兩氏(1939)以磺胺嘧啶作同樣實驗。在球菌接種後四小時以內即用血清，則合併療法之效力，較單用任何一物為佳。但若傳染業已充分成熟，則血清之療效較磺胺嘧啶為佳，而合併治療之結果，並

不更佳。改試於3型肺炎球菌之傳染，Wright與Gunn 兩氏（1940）獲得稍稍不同之結果。當接種之球菌劑量小時，磺胺嘧啶與血清之療效相若，如增加球菌劑量使對照組動物之死亡率達100%時，則磺胺嘧啶之療效較血清為佳，但合併治療並不能增加其療效。Laughlin等（1941）於大鼠之1型肺炎球菌傳染，發現各鼠之血液培養均呈陽性，血清之療效較磺胺嘧啶為佳，用二者之一半劑量合併治療時，並不優於全劑量之血清。最近岡氏等（1943）用磺胺雙甲噻啶（Sulfamethazine）作同樣之實驗，並與其他磺胺類（包括磺胺嘧啶，磺胺噻唑及二者之鈉鹽）與血清作比較試驗。磺胺雙甲噻啶單用時，其血清血流中細菌之作用，較血清單用或其他任何磺胺劑單用時為速。磺胺雙甲噻啶與血清合用時，效力最佳，較二者分別應用時為佳。此二者分別應用時，其效力較其他任何磺胺劑為大。

夫化學治療與血清治療之機構，並不相同。藥理上，凡藥物之作用方向相同而機構並不相同者，合併應用時往往有協同作用（Synergism）。故磺胺類與血清合併治療之能增加效力，實至可能。動物實驗之結果，尚難完全一致，已如上述；而臨床報告更難下確定之結論。

Kneeland與Muliken 兩氏（1940）研究化學治療之肺炎病例及其抗體生成之情形。測定磺胺嘧啶治療者19例之血中抗體濃度，與不施特效治療者比較之。19例中，抗體量之足與對照例相比較者，僅4例；其他各例體內雖有少量抗體產生，但遠不如對照例之高。Finland等（1942）就其他磺胺劑治療之肺炎病例，作同樣之研究。肺炎球菌性肺炎之用磺胺噻唑者48例，用磺胺嘧啶治療者48例，在治療中及治療後，採取其血清而測定其凝集素及保護小鼠之抗體量（對於同種之球菌），及其沉澱素量（對於相當之特殊多糖體）。全體病人均未接受

血清或菌苗之注射。約在退熱時或稍後，兩組病人幾均產生保護小鼠之抗體。多數病人，抗體濃度逐漸增高，於二三日內達其最高點；迅速上升者則居少數，血清中之凝集素則與保護小鼠之抗體同時出現或稍後。病例之缺乏保護小鼠之抗體者，亦無凝集素；反之，有保護小鼠之抗體而缺乏凝集素者則並不少見。大體上用此二藥所得之結果，與用磺胺嘧啶者並無不同。至於沉澱反應，則為所用三法中最不敏銳者。除單用化學療法之96例外，另有14例，於應用磺胺噻唑或磺胺嘧啶一至五日後，加用抗肺炎球菌血清。在給血清以前，血中呈抗體反應者僅三例。但於血清治療後，全部病人均呈高度之三種抗體反應。

根據此種抗體研究，加以動物實驗所得之結果，臨床上遂頗多研究化學與血清合併治療之療效者。茲首述血清與磺胺類單用時療效之比較。據各家之報告，肺炎之單用血清或化學治療者，其死亡率大致相同，見第七表。

第七表 血清與磺胺嘧啶之療效比較

| 報告者               | 特殊血清 |     |      | 磺胺嘧啶 |     |      |
|-------------------|------|-----|------|------|-----|------|
|                   | 病例數  | 死亡數 | 死亡率  | 病例數  | 死亡數 | 死亡率  |
| volini等(1939)     | 153  | 15  | 9.8  | 60   | 2   | 3.3  |
| Dowling等(1940)    | 96   | 16  | 16.7 | 136  | 15  | 11.0 |
| Finland等(1940)    | 211  | 28  | 13.3 | 225  | 40  | 17.8 |
| Ruegsegger等(1940) | 45   | 2   | 4.4  | 49   | 6   | 12.0 |
| Bullowa等(1940)    | 111  | 19  | 17.3 | 124  | 10  | 8.1  |
| 總計                | 616  | 80  | 13.0 | 594  | 73  | 12.3 |

Laughlin等(1941)應用兔血清於1,2,5,7,8及14型肺炎320例，雖其中菌血症病例佔27%之高，全部死亡率僅4.7%。血清退熱作用

，亦較磺胺類為速，12小時內恢復正常者65%，24小時內恢復正常者80.6%，48小時內者95.4%。此種結果，顯較磺胺治療例之結果為佳。但對於一般肺炎病例，實無繼續採用血清之理由，其種種缺點已詳述於前。

但主張血清與磺胺之合併治療者，則頗不乏其人。但第八表所列之數字，實不能據以說明合併治療之並無優點，蓋合併治療之病例大多數較單用磺胺類治療例為嚴重，或化學治療不能奏效者。

第八表 磺胺類與血清合併治療之療效

| 報告者              | 磺胺劑單用 |      | 磺胺與血清合用 |      |
|------------------|-------|------|---------|------|
|                  | 病例數   | 死亡率  | 病例數     | 死亡率  |
| Finland 等 (1940) | 225   | 17.8 | 129     | 24.0 |
| Dowling 等 (1940) | 80    | 12.3 | 82      | 9.8  |
| Bullcwa (1940)   | 124   | 8.1  | 89      | 11.2 |
| Bullowa (1943)   | 232   | 8.3  |         | 14.3 |
| Flippin 等 (1943) | 1,635 | 10.6 | 124     | 37.9 |

一般主張，化學治療應為一般肺炎之常規治療，但於下列情形時，則有考慮改用或加用血清之必要：(1)化學治療開始18—24小時後，病情尚無改善之徵象，(2)病人之年齡在40歲以上者，(3)妊娠婦或產褥早期之婦人，(4)二大葉或更多大葉發炎者，及(5)血液培養陽性者。據目前所知，最合理之血清適應症，乃抗藥性球菌之病例。至於菌血症之存在，加用血清似並不能增善其預後。Flippin等(1943)報告之合併治療病例中，有菌血症者124例，死亡率為49.1%；而單用三種磺胺劑之病例中，菌血症病例之死亡率自25.5至44.3%。

**影響肺炎死亡率之各種因素** 採用化學治療之肺炎病

例，其預後之決定，有多種因素。(1)年齡恐為最重要之因素。年齡之兩盡頭，死亡率最高。據 Scherlis 氏 (1942) 之報告，二歲以下之幼嬰。雖用磺胺嘧啶治療，仍有41%之高死亡率。Flippin 等 (1943) 用化學治療之1,635例成人肺炎中，50歲以下病例之死亡率為5.7%，但50歲以上者，死亡率高達 21.9%。其詳細之分析見第九表。又據 Anderson 氏 (1943) 之分析；40歲以下之病例死亡率，在採用化學治療前為14%，採用化學治療者為4%；40歲以上之病例死亡率，則為32%與26%。由此觀之，化學治療雖已使年輕病例之死亡率大為降低，但對高年病例之死亡率，則降低較少。

第九表 年齡與磺胺治療肺炎病例之預後

| 病人年齡  | 病例百分率 | 死亡率  |
|-------|-------|------|
| 12—19 | 7.7   | 0.8  |
| 20—29 | 17.4  | 2.4  |
| 30—39 | 22.9  | 5.2  |
| 40—49 | 22.2  | 10.7 |
| 50—59 | 15.4  | 16.3 |
| 60—69 | 10.6  | 20.8 |
| 70及以上 | 3.8   | 39.6 |

70.2      5.7  
 29.8      21.9

(2) 型別與本病預後，亦大有關係。Flippin 等 (1943) 報告，9, 15, 17, 25, 28等型肺炎之死亡率均在20%以上，其中17與28型之死亡率達25%左右。此種病例，臨床上較為少見。臨床上常見之病例中，以3與6型較為嚴重，死亡率在19%以上。第5型之死亡率為2.4%，1型為5.3%，均較輕。

型別與病人之年齡亦有關係。第1型喜侵年輕力壯者，第3型病人

，則多係年老而衰弱者。(8) 菌血症之存在恆示嚴重之預後。在 Flippin 等 (1943) 之病例中，無菌血症病例之死亡率為6.5%，但菌血症病例之死亡率為32.5%，適為前者之五倍，其嚴重可知。3, 4, 5, 7等型肺炎之有菌血症者恆在10%以上，而1型之發菌血症者則僅約2%。(4) 治療時期之早晚，與其預後亦有顯著之關係。據 Flippin 等 (1941) 之報告，發病第四日以前開始治療者之死亡率為5.6%，發病第四日以後治療者之死亡率則為18.4%，較前者高出三倍有餘。(5) 合併症與同時存在之疾病，亦使本病之預後較劣，老年人之心臟病尤然。(6) 大葉肺炎與支氣管肺炎之解剖上區別，對於本病預後，在未行化學治療前，恆為重要之因素，今則已較不重要。二大葉以上發炎者，預後當亦較劣。(7) 性別與種族對於本病預後並無影響。(8) 磺胺類藥物之易得與普遍應用於肺炎病例，對於醫院收治之病例性質有顯著之影響，蓋較輕之病例多留家治療，而入院者概屬重病者矣。此種情形，使肺炎之全部死亡率降低，而醫院內肺炎死亡率反見增加。影響本病預後之其他因素為：地理的區域，市區或鄉區，經濟狀況，職業，未診或未治病之存在，就診之時間及飲酒與其他習慣。

**決定退熱遲速之因素** Scherlis 氏 (1942) 用普通劑量之磺胺嘧啶治療各種年齡之各種肺炎病人241例，其中死亡者21例，恢復者220例。服藥後48小時內退熱至正常者173例，屬於“驟退”(Crisis) 組，其餘47例則漸漸退熱，似不受化學治療之影響，屬於“漸退”(Lysis) 組。將二組病例，加以分析，得三個因素，似與退熱之遲速有密切之關。(1) 病理型別——大葉肺炎經化學治療後，約90%屬於驟退組，約10%屬於漸退組；支氣管肺炎病例中，約70%屬於前者，約30%屬於後者。由此可知化學治療對於大葉肺炎之奏效較速。(2)

病原——肺炎球菌所致者，84%屬於驟退組；葡萄狀球菌或鏈球菌所致者，則熱度驟退者較少，僅61%。(3)合併症——合併症之存在，亦足以影響化學治療之療效。

**實施化學治療時應注意事項** (1) 早期治療——待臨床診斷決定，採取痰液及血液標本以供細菌學檢查後，不待送入病房，立即給予第一劑“飽和劑量 (Loading dose)，普通為維持劑量 (Maintenance dose) 之一倍或二倍。如病勢十分沉重，第一劑可用肌內或靜脈內注射法給藥。如將第一劑配成溶液後給予，則其吸收可加速約半小時。(2) 充分治療：即包括(A)第一劑用大量，此於磺胺吡啶與磺胺嘧啶為2—3gm., 磺胺噻唑為3—4gm.; (B) 以後較小劑量，應按一時間給藥，磺胺吡啶每四小時1gm., 磺胺噻唑每三小時1—1.5gm., 磺胺嘧啶每六小時1gm., 磺胺甲基嘧啶，磺胺雙甲嘧啶，每八小時1gm.; (C) 繼續給藥至完全恢復為止，約在五日左右，如係葡萄狀球菌或鏈球菌所致之病例，則恆需七日至十日。(3) 須保持充足之排尿量，每24小時之尿量應在1,200cc. 以上，以免磺胺類排滯時沉澱而刺戟腎臟。為達到此目的，必須鼓勵病人多多飲水，每日飲水量 (包括流質食物在內) 應在 3,000cc. 以上，必要時應採用 Murphy 氏食鹽水滴入法或皮下灌注法以給液體。(4) 應加服鹼性藥，使尿液之反應保持於 PH 7.5 或以上，以增加磺胺類及其醃醃化合物在尿液中之溶解度。與磺胺類等量之酸性碳酸鈉或檸檬酸鈉，給予每一化療之病人，恆能達到此目的。(5) 迅速發覺其中毒現象——每日鏡檢尿液中有無紅血球，每兩日作血球計數一次，俾能迅速發覺任何嚴重性中毒現象。一旦發覺，應即採取適當之處置。(6) 確定肺炎球菌之特殊型，俾必要時得採用特型血清。(7) 維持體力之一般療法，不可忽略。如良好之護理，身心之完全靜息，充分之新鮮空氣，易消化

飲食及適度之便通。嗎啡之適當應用，亦恆有益處，用以減少病人之恐懼與焦躁並解除其痛苦，腹部膨脹一症，自採用化學治療後，已大見減少；但一旦發現，應用瀉腸，直腸通氣管，局部加熱或腦垂體後葉浸膏或 Prostigmine。鹽類瀉劑應加避免。心機能障礙時，則應採用洋地黃。Barach 氏 (1942) 採用胸腔正壓之產生 (人工氣胸)，氧氣混合氣體之吸入，腎上腺素與 Neosynephrine 水溶液霧氣之吸入等生理療法，治療支氣管肺炎四例及大葉肺炎一例，對於缺氧症 (Anoxia)，氣道阻塞及肺水腫等症象，均有顯著之價值。對於化療無效之肺炎病例，應採生理療法以保持其呼吸之機能，常能使病人得救。(8) 血清療法之適應症已討論於前，主要為 (A) 化學治療於 18—24 小時內不奏效者，(B) 抗藥性病原菌之存在，(C) 菌血症病例，(D) 50 歲以上者。兔血清較馬血清為佳：效力大而反應少。兔血清之第一劑為十萬單位，不加稀釋，作靜脈注射，必要時，24 小時內可再給一至二次，總量可達三十萬單位。第一次靜脈注射前應作敏感反應，及試驗劑量之靜脈注射或除去敏感性等。(9) 外科療法於膿胸及其他化膿性合併症時，不應避免，蓋此類藥物在化膿性病狀中不能發揮其抗菌作用。

**他種劑量法** 上述之劑量，係一般通行者，但是否即係最佳之標準，目前尚未十分確定。故他種劑量給藥法，亦值得一題，以供參考。Platt 氏 (1940) 採用磺胺嘧啶一次劑量給藥法，治療兒童肺炎 41 例。所用劑量為體重每公斤 0.3gm。混懸於牛奶中或調製於合劑中。最大之劑量為 4gm。服藥後不給任何飲食，經四小時後可給任何食物，並須多給飲料，以防腎性副作用。服藥 24 小時內退熱者 34 例。40 小時後熱仍不退者 5 例，其中 2 例終致不救，但此外並無其他死亡病例，故全組之死亡率僅約 5%。14 例之體溫經治療下降後，又作第

二度上昇，此恆見於治療後第二日或第三日，其中有 2 例則於第六日發生。此時體溫雖上昇，但病兒之病勢並無加重之徵象，除 2 例外，均於 24 小時內又恢復常溫。其中 3 例，給以第二劑磺胺嘧啶，對於退熱之速度，似無影響。此種第二度體溫上昇之原因尚不明瞭，但於臨床上並不重要。併發輕度胸水症者一例，但不久即自愈。無膿胸病例。一例雖於治療後迅速奏效，但於第四日肺炎蔓延至他葉，即給第二劑磺胺嘧啶，亦迅速奏效。

於 35 例，血中游离性磺胺嘧啶之濃度亦經測定，其在 4mg.% 以上者有 26 例。於大多數病例，此種水準至少維持 18 小時，於一部分病例，有效濃度維持至 30 小時以上。濃度在 4mg.% 以下者 9 例，其最低者為 1.9mg.%。除一例死亡外，8 例之治療結果與濃度在 4mg.% 以上者並無二致。治療例中並未發生皮疹，血變化或中毒性精神反應。顯微鏡下查得短暫性血尿症一例。嘔吐一次者 12 例，嘔吐多次者 8 例。此於病兒服藥後第一次飲流質時發生，故已在 4 小時後，並不影響治療，蓋此時藥已離胃入腸，且已大部吸收矣。嘔吐不止者僅 2 例，其中一例患百日咳。同一時期內，作者用通常之多劑給藥法治療包房病人 24 例，其病勢並不較 41 例為重。一歲下之嬰孩 9 人中，死者 4 例，雖磺胺嘧啶每日之劑量自 0.8 至 2 公分。嘔吐頻發，吐一次者 3 例，吐多次者 18 例，其中吐十次以上者 4 例，而始終未吐者僅 3 例。但第二度體溫上昇者僅一例，遠較單劑治療組為少。由此觀之，單劑給藥法之療效與通常之多劑給藥法較，似無遜色，但方法簡單而副作用較少。對於病兒之睡眠與休息亦較少妨礙，對於護理工作亦稍減輕。

Dowling 等 (1943) 比較低劑量與高劑量之磺胺嘧啶對於肺炎之療效。於 81 例成人肺炎，第一劑給磺胺嘧啶 2gm. 以後每四小時 0.5 gm. 至恢復為止。另於 79 例，用較高劑量，第一劑用 6gm.，以後每四

小時 1gm。此兩組病例之死亡率及合併症發生率，均無顯著之差別。但於高劑量組，熱度之下降較低劑量組略速，而平均住院期亦較少。4日；復發率，蔓延至他葉之病例數及實變之緩解 (Slow dissolution) 等，較高劑量組少一半。中毒現象兩組均甚少，並無不同。作者等之結論，較普通劑量低一半之磺胺嘧啶，對於肺炎之療效，僅較高劑量者略遜，但並不影響其死亡率及合併症之發生率。在戰時藥物時虞不足，此種劑量必要時或可一試。

上述兩種劑量法，文獻中尚未見其他報告充分加以證實，故仍在實驗期中；且所試病例數均嫌太少，故其結論尚甚脆弱，不可盡信。但按照吾國目前情形，磺胺類藥物萬分缺乏，價格之高更屬駭人聽聞，此種化學治療非富者無福享受；故對於減少藥量仍能奏效之報告，特別歡迎，希望吾臨床家能於設備良好之大醫院中，就多數之病例，作同樣之實驗，如能證實，則不妨採為戰時之標準劑量，向之能救一人之藥量，今則可分救二人，其價值當非淺鮮。

**肺炎化學治療時之中毒反應** 三種常用磺胺類之中毒反應已詳於‘磺胺嘧啶之療效’節下。大體言之，肺炎時採用磺胺治療，劑量不高而時間較短，罕有超過一星期者，故比較上嚴重毒性反應甚少。但偶亦有因此致死者，應用時不可不加以注意。據 Sutliff 氏 (1943) 之報告，1941年中，紐約市民之死於磺胺毒性反應者共計 28人，其因肺炎之化學治療而死者 14人，恰佔全部死亡病例之一半。所用之磺胺類，依次數多少為序，為磺胺噻唑，磺胺嘧啶與磺胺嘧啶。致死之原因中，以腎臟合併症佔第一位，共計 9例，血液病（再生障礙性貧血與出血性紫斑各一例）2例，皮疹 2例，抽風 1例。按腎臟合併症，係完全可以預防者，如能注意病人之飲料量，脫水症狀之解除與輸液之應用，則此幾達 3/4 之致命合併症，可不發生。據估計肺

肺炎死亡病例每685人中，死於磺胺者僅1人；而因磺胺得救之肺炎病人至少與目前之肺炎死亡數相等，故磺胺每毒死1人，即救活肺炎病例685人，功歟罪歟，事屬顯然。另據化學治療之肺炎死亡病例統計，645例中死於磺胺者4例；雖用磺胺噻唑者佔51%，用磺胺吡啶者僅26.1%，但死於前者僅1人，而死於後者反有3人之多，足證磺胺噻唑之安全性較磺胺吡啶為高。

**肺炎之化學預防** 磺胺類，對於創傷傳染，流行性腦脊髓膜炎及淋病等之預防療效，已經確實證明。但其對於肺炎之預防療效，各家意見尚不一致。Blankenhorn 與 Gross 兩氏 (1939) 主張用磺胺吡啶以預防感冒病人發生肺炎。凡感冒病人之有輕熱者，可給磺胺吡啶，每日四次，每次 0.25gm，連給四日。二日後如感冒仍未愈，可再給藥一治程。此種劑量甚為安全，可減少感冒病人鼻喉中之肺炎球菌。但最近於兵營中作精確之實驗，不能證明其有任何預防療效。

Robertson 氏 (1943) 將670名兵士之患感冒者，分作兩組，甲組服磺胺噻唑，乙組則否，作為對照組。兩組之肺炎發病率大致相等。

Rusk 與 van Ravenswaay 兩氏 (1943) 於軍營中作同樣之實驗。甲組317名，均給以磺胺噻唑。其中 15% 之病例發生肺炎，於未發肺炎之病例，平均發熱期2.7日，住院期平均7.2日。對照組314名，僅給以A.P.C.散（內含醋柳酸，非那色汀，咖啡鹼）。其中 14% 之病例發生肺炎，於未發肺炎病例之平均發熱期3.1日，住院期平均7.4日。此兩組之結果幾完全相同。對於麻疹病例，磺胺劑則顯有預防肺炎之療效。蓋麻疹後之肺炎，多由溶血鏈球菌所致，而磺胺劑對於溶血鏈球菌傳染，則確有預防療效。Telgdi 氏 (1942) 於未加選擇之512例，自入院之初，即給以磺胺甲基噻唑（商品名Ultrasseptyl）。另於對照組516例，則不給藥。對照組中發生肺炎者 8.1%，死亡者佔4.3%

；而磺胺組中發生肺炎者則僅0.6%，死亡率僅0.2%。其他合併症所  
受之影響較少。每日劑量：三歲以下，1.5gm.；四歲至十歲，2—2.  
5gm.；十歲以上，3gm.。服藥愈早，則其效愈佳。此種小劑量，並無  
毒性反應。

**溶血性鏈球菌所致之肺炎** 對於溶血性鏈球菌所致之  
肺炎以及葡萄狀球菌或流行性桿菌性肺炎，化學治療不如對於肺炎球  
菌性肺炎之佳，恆須較高之劑量與較久之治療。Keefer 等 (1941)  
分析溶血鏈球菌性肺炎39例，及膿胸16例，膿胸之續發於肺部傳染者  
14例。肺炎或係原發性，或續發於上氣道傳染，或合併於先存之慢性  
肺部傳染。肺炎之死亡率為17%，其不良預後之因素為高齡（50歲以  
上），菌血症及損傷體力之原發病。膿胸之死亡率為18%；10—40歲  
間病例之死者僅一人。12%之病例呈菌血症。50歲以上病人之呈菌血  
症者較多。菌血症病人之死亡率為57%，不呈菌血症者則僅7%而已  
。氯苯磺胺，磺胺嘧啶並不減少膿胸之發生率，似亦不能縮短其病程  
，但兩種病例之死亡率則似減少。膿胸之經多次抽液及化學治療者4  
例，但最佳之結果，則於合用化學治療與胸腔排液術之病例見之。

**Friedlaender 氏桿菌性肺炎之化學治療** Friedlaen  
der 氏桿菌性肺炎，約佔肺炎病例中之1—10%，但死亡率甚高，恆  
在50—90%之間。Perlman 與 Bullowa 兩氏 (1941) 報告之2,450例  
肺炎中，Friedlaender 氏桿菌所致者僅37例，即1.5%；其中由甲種  
桿菌所致者29例，乙種桿菌所致者8例。此種肺炎多見於老人，男性  
遠較女性為多，37例中32例係男子。菌血症病例平均約佔70%，但於  
本組病例中，菌血症之發病率為32.5%。其死亡率與他人所報告者，  
大致相同，甲種桿菌病例之死亡率為86%乙種桿菌病例之死亡率為75  
%。菌血症似與死亡率無大關係。本症之治療，目前尚無良法。血清

療法之結果，令人甚為失望。磺胺類之化學治療，仍在實驗時期，未臻完美。

Buttle 等 (1937) 於小鼠之實驗性傳染，證明氨基磺胺對於此菌傳染，並無著效。Bliss 等 (1939) 與 Kolmer 與 Rule 兩氏 (1939) 發現磺胺嘧啶之療效，較氨基磺胺略佳。Feinstone 等 (1940) 於小鼠實驗，發現氨基磺胺，磺胺嘧啶與磺胺噻唑三藥之療效，均不顯著，但磺胺嘧啶則否，具有顯著之療效。用同樣之劑量，磺胺嘧啶組之死亡率為94%，而磺胺噻唑組之死亡率則僅27%，故後者之療效實遠勝於前者，甚為顯然。謝毓晉氏 (1943) 在 Prague 時，就小鼠之福氏桿菌傳染，比較可溶性百浪多息，Chinfortan (含有氨基磺胺與 Solvochin)，Amonal-A (Bayer 試驗品)，Albucid，磺胺噻唑，磺胺嘧啶等六種磺胺類藥物之療效，各用 10mg 與 1mg 兩種劑量實驗，所得結果如下：一萬倍致死量福氏桿菌傳染之小鼠，如不施治療，則於40小時內死亡。磺胺嘧啶治療組，不論其劑量之為 10mg 或 1mg，如於病菌接種後經一小時，即開始治療，則不僅無一死者，且亦未發症狀。如於八小時後開始治療，則僅一部分獲愈，其餘則延長其生命，終仍病死。Albucid 與磺胺噻唑二藥，亦有相當療效，但不如磺胺嘧啶。其他三種無效。最近 Sesler 與 Schmidt 兩氏 (1943) 於小鼠實驗，比較磺胺嘧啶 (Sulfapyrazine) 與其他磺胺類之療效。其結果所示，在同等劑量時，及在同等血中濃度時，磺胺嘧啶與磺胺噻唑之療效，遠較磺胺嘧啶與磺胺噻唑為佳，而後二者則較氨基磺胺為佳。磺胺嘧啶與磺胺噻唑之效力，大致相等。四亞種 (Strain) 所致之傳染，對於各藥之反應頗有不同，但其療效大小之次序，則無不同。玻器內之實驗，則各藥效力之次序，受培養基性質之影響。於牛心肉湯內，磺胺嘧啶之效力最高，磺胺嘧啶，磺胺嘧啶與磺胺噻唑次之，

而氨基磺酸之效力最低。但於合成之培養基中，則磺胺嘧啶，磺胺噻唑與磺胺嘧啶之療效最佳，磺胺嘧啶次之，氨基磺酸之效力亦最低。

臨床上，Perلمان 與 Bullova 兩氏 (1940) 試用 4-氨基磺酸，或磺胺嘧啶，或血清，或血清與藥物合併治療，並無著效。甲種桿菌肺炎23例中，死者20例；未治之6例中死者5例。單用血清治療之13例中，無一獲救。但單用化學治療之8例中，3例獲愈。至於乙種桿菌所致之病例，血清，化學治療，或兩者合用，均屬無效。Hyde 與 Hyde 兩氏 (1943) 報告其採用磺胺類治療福氏桿菌性肺炎51例之結果。全部死亡率為51%，但甲種與乙種桿菌傳染之死亡率，並無不同。根據小鼠實驗結果，雖以磺胺嘧啶為最佳；但作者臨床實驗所得印像，似以磺胺嘧啶為佳。應用磺胺嘧啶後，熱度屢於24—48小時內降至99F或正常。但充其量，目前所知之磺胺劑，對於急性病例，僅有不確實之療效，最後決定，尚待繼續之研究。對於慢性期病例，以保守療法為佳，恆毋須施行手術，蓋其病灶恆纖維性變而獲痊愈。

**伴有白血球減少症之大葉肺炎之化學治療** 磺胺類藥品對於肺炎之特效，早經確立，無待贅言，但此類藥品有時可致危險之白血球減少症，特別是顆粒性白血球缺乏症，故於伴有白血球減少症之大葉肺炎死例，化學療法之應用，頗費躊躇。然大葉肺炎之伴有白血球減少症者，恆係沉重之傳染，預後常極不良，故格外需要奏效迅速之化學療法。據 Middleton 與 Gibbon (1930) 之報告，大葉肺炎病例之白血球數在5,000以下者，全部死亡。即白血球數在5,000與10,000間者，其死亡率亦遠較白血球增多者為高。Meninger (1925) 曾報告一白血球極度減少之肺炎死亡例，白血球數低至150/C. mm. 至於磺胺類藥品招致白血球減少症之危險，究屬甚小。且化學療法所致之白血球減少病例，幾全部由於服藥二星期以上，而總量超過

50gm。治療肺炎之藥量與時間，普通均較此為低。夫肺炎病例之白血球減少症乃傳染之結果，故任何抵抗或清除傳染之治療，如磺胺嘧啶論理應於白血球減少症有益。Freiberg (1941) 根據此種理論，用磺胺嘧啶治療此種病例二例，結果甚為滿意，不僅一般狀況改善，且白血球數亦增高。此二例之年齡為40與66：均係多葉性大葉肺炎；其病原菌一係第二型，一係第三型肺炎球菌；菌血症甚重，培養中細菌聚落極多；最低之白血球數係700與2,900；一般情形甚為嚴重。均因白血球減少症而不敢續用化學療法，改用血清療法無效，乃用磺胺嘧啶一例大量，一例常量，於12—24小時內，一般狀況大見改善，而一例之白血球數一度昇至58,000，然後低降至正常。足見大葉肺炎之伴有白血球減少症者，不僅不是化學療法之禁忌症，實為其特殊適應症。

## 文 獻

- Anderson (1943) B. M. J. 2: 717.  
 Barach (1942) Ann. Int. Med. 17: 812.  
 Barlow & Hamburger (1940) P. S. E. B. M. 43: 317.  
 Baakenhorn & Gross (1939) 23: 416.  
 Bliss et al (1939) P. S. E. B. M. 20: 416.  
 Buttle et al (1939) New Eng. J. Med. 223: 762.  
 Campbell et al (1943) J. A. M. A. 122: 723.  
 Cutts et al (1940) New Eng. J. Med. 223: 762.  
 Don et al (1940) Lancet 1: 311.  
 Dowling et al (1940) J. A. M. A. 115: 2125.  
 Dowling et al (1941) J. A. M. A. 117: 824.  
 Dowling et al (1943) A. J. M. Sci. 205: 197.

- Feinstone et al (1940) Bull. Johns Hop. Hosp. 67 : 427.
- Findland et al (1942) Ann. Int. Med. 16 : 1.
- Flippin et al (1941) Ann. Int. Med. 14 : 1969. J. A. M. A.  
. 116 : 683.
- Flippin et al (1943) Am. J. M. Sci. 206 : 216. J. A. M.  
A. 121 : 280.
- Freiberg (1941) J. A. M. A. 116 : 270.
- Frisch et al (1943) Ann. Int. Med. 18 : 271
- Gallagher (1943) Yale J. Biol. & Med. 7 : 23.
- Garvin (1940) Arch Int Med. 66 : 1246.
- Gross & Cooper (1937) P. S. E. B. M. 86 : 587.
- Hageman et al (1943) J. A. M. A. 123 : 325.
- Hall & Spink (1943) J. A. M. A. 123 : 125.
- Hamburger (1943) J. Inf. Dis. 73 : 1211.
- Hsieh Yuh-Ching (1943) 中華醫學會第六屆大會報告。
- Hyde & Hyde (1943) A. J. M. Sci. 205 : 660.
- Jennings & Paterson (1942) Lancet 2 : 303.
- Kepl & Gunn (1939) P. S. E. B. M. 42 : 305.
- Kneeland & Muliken (1940) J. Clin. Invest. 19 : 307.
- Kolmer & Rule (1939) P. S. E. B. M. 42 : 305.
- Krammerer et al (1941) Arch Int. Med. 67 : 855.
- Laughlin et al (1941) J. Clin. Lab. Med. 26 : 1181.
- Laughlin et al (1943) J. Clin. Lab. Med. 28 : 12, 1455.
- Long & Wood (1939) Ann. Int. Med. 13 : 487.
- Lowell et al (1940) Ann. Int. Med. 14 : 1001.

- MacLean (1939) *Lancet* 1 : 562.
- Marcartney et al (1942) *Lancet* 1 : 689.
- Marriot (1939) *B. M. J.* 2 : 944.
- Moore et al (1940) *Arch Int. Med.* 16 : 1290.
- Moore et al (1941) *J. A. M. A.* 117 : 487.
- Pepper et al (1939) *Am. J. M. Sci.* 198 : 22. A
- Perlman & Bullowa (1941) *Arch Int. Med.* 67 : 895.
- Platt (1940) *Am. J. Dis. Child.* 60 : 1018.
- Raiziss et al (1943) *J. Clin. Lab. Med.* 28 : 1580.
- Reimann (1938) *J. A. M. A.* 111 : 2377.
- Reimann (1940) *Arch Int. Med.* 66 : 478.
- Reimann (1943) *Arch Int. Med.* 72 : 388.
- Rueggsegger et al (1943) *A. J. M. Sci.* 206 : 323.
- Rusk & Von Ravenswaay (1943) *J. A. M. A.* 122 : 8.
- Schmidt & Sesler (1943) *J. Pharmacol.* 77 : 277.
- Scherlis (1942) *Ann. Int. Med.* 16 : 666.
- Sesler & Schmidt (1943) *J. Pharmacol.* 79 : 117.
- Sutliff (1943) *J. A. M. A.* 121 : 307.
- Telegdi (1942) *Klin. Woch.* 21 : 303.
- Wright & Gunn (1940) *P. S. E. B. M.* 44 : 523.

## 14. 腦膜炎之化學治療

**流行性腦膜炎** 腦膜炎亦分細菌性與濾過毒性兩種。磺胺類化學治療對於濾過毒性腦膜炎（如淋巴細胞性絨毛膜腦膜炎）並無療效。細菌性腦膜炎中之結核性腦膜炎至今仍係不治之症；至於各種化膿性腦膜炎之預後，則自採用磺胺類化學治療後，已根本改觀，死亡率大為降低。

化膿性腦膜炎中，以腦膜炎球菌所致者最為常見，且為流行性，故又稱流行性腦膜炎，在本章內即簡稱腦膜炎。此病亦以散發性發生，但散發性腦膜炎較難診斷。在流行中，則診斷甚易。其死亡率在各次流行中頗為不同，即在同一流行中，在流行初期，其死亡率常較流行末期為高。一般之死亡率，約在60至90%之間；採用血清治療後，其死亡率仍高達30%左右；自採用磺胺類藥物後，已降至5—10%。

Buttle 等 (1936) 最初發現氨基磺胺 (SN) 對小鼠之腦膜炎球菌性傳染有顯著之療效，其後 Proom (1937) 及其他學者均加以證實。無論在實驗上或在臨床上，學者一致承認腦膜炎球菌乃一般細菌中對於磺胺類藥物最為敏感者。據作者所知，此種球菌之呈抗藥性者，文獻中尚未見報告。Long 氏 (1939) 於小鼠之實驗性鏈球菌性及腦膜炎球菌性傳染，研究二百種以上之磺胺類化合物。此類化合物之對於鏈球菌傳染之略有療效者，對於腦膜炎球菌傳染之療效甚為顯著。但對後者之療效甚微者，則對鏈球菌傳染之療效並不較佳。

**各種磺胺類之療效比較** 據目前所知，對於腦膜炎之

療效最佳者，當推磺胺嘧啶(SD)，其次為磺胺噻唑(ST)，磺胺嘔啶(SP)及氯苯磺胺(SN)。SN之療效，僅較其他三者略遜，但因其副作用較高，故用者漸少。然美國國立研究院之化學治療研究委員會(1941)仍以SN為流行性腦膜炎之標準療效，因其價廉易得，最宜於流行時大規模治療，且其副作用亦較SP為少，危險性亦不多，故於較新磺胺劑甚感缺乏之我國，尤應儘量採用之。

Campbell (1942) 從文獻中彙集報告之治療病例 2,747例，比較各種藥劑之療效，列表如下：

| 治 療 方 法          | 病例數   | 死亡數 | 死亡率(%) |
|------------------|-------|-----|--------|
| 1. 磺胺嘧啶(單用)      | 13    | 1   | 7.6    |
| 2. 磺胺噻唑(單用)      | 70    | 3   | 4.3    |
| 3. 磺胺嘔啶(單用)      | 588   | 23  | 3.9    |
| 4. 氯苯磺胺與磺胺嘔啶(合用) | 214   | 17  | 7.9    |
| 5. 氯苯磺胺(單用)      | 588   | 66  | 11.2   |
| 6. 血清與氯苯磺胺(合用)   | 165   | 20  | 12.1   |
| 7. 血清(單用)        | 1,109 | 349 | 31.4   |
| 總計               | 2,747 | 478 |        |

ST 全身應用後，出現於腦脊髓液中之濃度，較其他常用磺胺類藥物為低，僅為血中濃度之15%左右，故一般臨床家以為此藥不適於治療各種腦膜炎之用。但英國之 Banks (1941) 獨排衆議，試用此藥於流行性腦膜炎96例，獲得料想不到之良效。此種結果業經充分證實，不僅於流行性腦膜炎，抑且於肺炎球菌性，鏈球菌性及葡萄狀球菌性腦膜炎。Cooper 等 (1942) 亦於大鼠之肺炎球菌性腦膜炎，證實其療效與SP並無不同。Davis (1942) 發現磺胺類藥物吸入體內

後，一部分與蛋白質結合，而此種給合之磺胺類似無療效；故血中藥濃度與脊髓液中藥濃度之比例，實不足為選擇腦膜炎磺胺療劑之因素（詳見藥理章下）。

最近 Flippin 等（1943）報告磺胺甲基噁啉（SN）對於流行性腦膜炎45例之療效，其死亡率為6.7%。

**劑量與用法** 流行性腦膜炎係一極嚴重之傳染病，故務須於早期給以充足之劑量。雖普通劑量即所謂“肺炎劑量”（一日六公分），亦常能奏效，但以採用較高劑量為妥。Banks（1941）特別強調指出採用大劑量之必要，因普通劑量雖對大部分病例亦甚有效，但於小部分病例，往往不能迅速奏效，或於短期內復發。目前一般公認之血中有效藥濃度，應為10—15mg.%。第一劑應用大量，SN, SP, ST及SD等均可用至4gm。二小時後可用2gm。以後每四小時1—1.5gm。經二至三日後，如症狀減輕熱度下降，可將劑量減至一半，待體溫恢復正常後經三日，始可停藥。停藥過早，可致復發。

用藥以口服為原則，但第一劑可用磺胺劑之鈉鹽溶液作靜脈注射，俾於血中能立刻達到有效水準，以奏速效。對於重症病例，尤須採用注射法。但以後各劑，則仍以口服法為便。如病人呈昏迷狀態或嘔吐不止，則可用鼻管或胃管給藥。其他注意各點，詳見應用方法章。

本病之磺胺治療較長，劑量較大，全劑量恆在40gm。以上，故用藥期間，毒性反應較多，應特別注意。用SN時，應特別注意血液之檢查；用ST, SP及或SD時，則應特別注意飲水量與尿量。

**腰椎穿刺與椎管內注射** 應用血清療法時代，反復腰椎穿刺為本症治療時之必要手續，一因血清之須椎管內注射，一因排膿之需要（用以排膿之穿刺，謂之治療用穿刺）。當磺胺類化學療法初用於本症時，亦沿用椎管內注射法及治療用穿刺。但今則大多數學

者均已停用之。磺胺類經口或靜脈內給藥時，亦能迅速出現於腦脊髓液中，而能奏效，故無椎管內注射之必要。但作者認為對於重症病例，當第一次診斷用腰椎穿刺時，放出20—30cc腦脊髓液後，注入10—20cc之0.8%SN溶液，同時按常法口服之，則可在腦脊髓液中立刻產生有效水準之藥濃度，當屬有益。蓋用口服法，使在腦脊髓液中產生有效水準，須經數小時之久。此數小時之耽誤，對於嚴重傳染，或足大損其治療結果。據 Neter 等 (1939) 之報告，用SN溶液10cc，注入非腦膜炎病人之椎管內，經四小時後，其濃度仍達10—16mg%之高，須經18—24小時後始行消失。可溶性百浪多息及磺胺鈉鹽之溶液，均富刺激性，不宜於椎管內注射之用。僅用椎管內注射法以治腦膜炎，則並不合理；因流行性腦膜炎係全身性傳染之轉徙於腦膜組織者，故僅蜘蛛膜下腔局部用藥，不足以治療全身傳染，此其一。用椎管內注射法以保其有效水準，須反復行之，極為不便，此其二。

至於治療用腰椎穿刺，則於化學治療之病例並不必要，僅於顛內壓過高時用以減壓。Williams 與 Brinton (1940) 比較SP對於兩組病例之療效：甲組僅於診斷時穿刺一次，乙組則於治療期內每日穿刺一次。乙組之治療結果反略差。此種較劣之成績當因其脊髓液內之藥濃度較低所致（見下表）。

| 組別 | 腰椎穿刺     | 脊髓液內平均藥濃度 |
|----|----------|-----------|
| 甲組 | 僅一次      | 4.0mg.%   |
| 乙組 | 多次(每日一次) | 1.9mg.%   |

### 化學治療對於腦膜炎病程之影響 自採用磺胺化學

治療後，不僅腦膜炎之死亡率大為降低，其病程亦大為縮短，茲將楊栗二氏(1943)之結果列表於下：

| 治療方法  | 人數 | 恢復常溫日期 | 白血球恢復正常日期 | 脊髓液恢復正常日期 | 恢復日期 | 改正死亡率 |
|-------|----|--------|-----------|-----------|------|-------|
| 磺胺類   | 67 | 約5日    | 5.5日      | 5日        | 5.5日 | 9.5   |
| 血清與磺胺 | 26 | 12日    | 6日        | 7日        | 8日   | 11.5  |
| 血清    | 7  | 10.5日  | 10日       | 7日        | 10日  | 14.2  |

**化學血清合併療法** 於動物實驗，化學與血清合併療法之療效，較任一單獨療法為佳，但臨床結果不能證實之，加用血清不特不能增進化學治療之療效，且反減少之。據英國方面之統計，血清治療例之死亡率為36.6%，磺胺治療例之死亡率為9.2%，而磺胺與血清合併治療例之死亡率為13.8%。楊梁二氏之結果亦與此相似。故血清療法，無論單用或與磺胺合用，已於本症之治療上失去其地位。最近美國醫學會之化學藥物委員會已決定將抗腦膜炎球菌性血清，自其“New & Non-Official Remedies”一書中加以刪除。

**預後之決定因素** 自下表所示，年齡仍為本症預後之最重要決定因素，一歲以下及45歲以上之病人預後仍屬不良，雖較血清時代已大見改善矣。

英國腦膜炎病例之死亡率

| 組別    | 歲以下   | 1-4歲  | 5-14歲 | 15-24歲 | 24-44歲 | 45歲以上 |
|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| 血清    | 67.2% | 38.6% | 22.7% |        |        |       |
| 血清與磺胺 | 32.5  | 16.5  | 8.4   | 4.8    | 4.1    | 32.5  |
| 磺胺    | 22.4  | 12.3  | 5.5   | 2.3    | 6.6    | 28.8  |

高急性流行性腦膜炎，不問其有無腎上腺出血，仍極危險，蓋其病勢甚急，即用化學治療亦往往不及奏效。發生紫斑之高急病例，恆有腎上腺出血，稱為 Waterhouse-Friderichsen 症狀綜合，尤為危險。除靜脈內給藥外，並須靜脈內灌注生理食鹽水，小劑量之腎上腺

及腎上腺皮質素等以救治其循環衰弱。於老年病例，其他疾病如心臟病等，亦足影響本病之預後。

**流行性腦膜炎之化學預防** Fairbrother (1940) 鑑於本病化學治療上之成功，試用小劑量之 SP 於腦膜炎球菌之攜帶者，甚為有效。Gray 與 Gear (1941) 及 Kuhnas 等 (1943) 於軍隊中分別試用小劑量（每日 2—3gm，共用 2—3 日）之 SP 與 SD，不僅將帶菌者體內之細菌肅清，且能控制腦膜炎之流行，確有預防之效。

**其他化膿性腦膜炎** 鏈球菌，葡萄狀球菌及肺炎球菌等所致之腦膜炎，在化學治療時代以前，其死亡率幾為 100%。自採用磺胺類藥物，其死亡率已大為降低。據 Martin (1939) 之報告，溶血性鏈球菌腦膜炎佔各種細菌性腦膜炎之 6%。多係繼發於中耳炎，死亡率每在 97% 以上，自用化學療法後，死亡率降至 20% 附近。常用之磺胺藥物如 SN，SP，ST 及 SD 等均屬有效。葡萄狀球菌腦膜炎係極罕見而極危險之病症，據 MacNeal 等 (1943) 之報告，自 1893 至 1941 年間，恢復者僅 48 例。在化學治療前 45 年中，恢復例共計 35 例；在最近 4 年中恢復者 9 例。蜘蛛膜下腔灌洗，局部全身採用 ST 及病灶之清理等似可得最大之療效。最近 Pilcher 等 (1943) 於實驗動物，Fleming (1943) 於一臨床病例，採用青黴菌素治療，甚為有效。肺炎球菌性腦膜炎之死亡率亦極高。據 Mertins 等 (1937) 之報告，磺胺時代前之 15 年中，文獻中之恢復病例僅得 30 例；但據 Cooper 等 (1942) 之統計近四年中，由 SN 而得救者 55 例，由 SP 而得救者 88 例，最近一年內，由 ST 而得救者計 8 例。此類藥物之療效，甚為顯然。據 Steele 與 Gottlieb (1941) 之統計，磺胺類已使本病之死亡率自 100% 減至 30—40%。SN 對於肺炎球菌性肺炎之療效遠不如 SP 等，但對此症之療效似並不稍遜於 SP 及 ST 等，其故何在，現尚不明。對於流行

性或桿菌性腦膜炎，磺胺類藥物之療效，尚無定論。

## 文 獻

- Banks (1931) Lancet 1:104.
- Brinton & Williams (1940) Lancet 2:482.
- Battle et al (1936) Lancet 1:1286.
- Campbell (1942) Ann. Int. Med. 16:694.
- Cooper et al (1941) J. Clin. Invest. 21:281.
- Flippin et al (1943) A. J. M. Sc. 206:211.
- 樊培祿等 (1943) 中華醫學雜誌29:41.
- Jordan (1940) B. M. J. 1:1005.
- Long (1939) Clinical Use of Sulfanilamide, Sulfayridine & Allied Compounds.
- Neter et al (1939) P. S. E. B. M. 40:164.
- Proom (1937) Lancet 1:16.
- Subcommittee (1941) J. A. M. A. 117:513.
- Thomas (1943) J. A. M. A. 123:264.
- 楊顯素等 (1943) 中華醫學雜誌29:23.

## 15 細菌性痢疾及其他腸部傳染之化學治療

細菌性痢疾，爲吾國主要傳染病之一，其流行之廣，死亡之衆，僅次於傷寒。此病於兒童及士兵中，其死亡率尤高。據湯澤光氏（1943）之報告，此病在士兵中之死亡率，在50%以上。在此抗戰時期，此病之防治，實爲當前要務之一。血清療法之功效止於中和毒素，用於早期，或能防制腸壁壞死，然缺點甚多，尙難令人滿意。且價值尙昂，亦不易得，更難普遍應用。噬菌體（Bacteriophage）之臨床應用，尙不甚多。雖 Compton 氏極力稱賞其療效，然試用者罕有認爲滿意者。至於常用之瀉劑治療，對於輕症，尙有相當療效；對於較重者則難於奏效，遷延時日，往往變爲難治之慢性痢疾。余雲岫氏曾試用國產藥材馬齒莧於細菌性痢疾病例，認爲滿意，但所試病例均加用瀉劑（蓖麻油），且無對照病例，故其結果尙難確實證明其特效。

自磺胺類問世後，學者卽自試管內，動物身上及臨床病例三方面加以實驗，證明此類藥物確有相當療效，但因其易於吸收，腸內難於保持較高濃度，故其安全劑量之療效，尙不十分滿意。美國約翰霍布金大學之 Marshall 教授及其同僚（1940）發現磺胺脒（Sulfaguanidine）一藥，難於吸收，故能於腸內產生高濃度，而奏強有力之消毒作用。臨床實驗，對於細菌性痢疾，有驚人療效。翌年，Poth 等氏又發現琥珀醣磺胺噻唑（Sulfasuxidine）之療效亦佳，而更難吸收，故其安全性實更勝之。近年來因戰事關係，細菌性痢疾在英美等國，亦多流行，軍隊中尤多，故試用此類藥物之報告甚多，均一致稱賞其療效。卽其他較易吸收之磺胺類，亦多試用之報告，其價值似亦不惡。

**試管內之實驗** 最初於試管內試驗磺胺類對於腸內致病菌之作用者，似為英國之 Britton 氏（1938）。氏用氨基磺胺及數種衍化物，試於傷寒桿菌，甲型及乙型副傷寒桿菌，腸炎桿菌（*S. enteritidis*），亞替氏桿菌（*Bact. aertrycke*）及志賀氏型，Flexner 氏型及 Sonne 氏型痢疾桿菌（*S. dysenteriae*），但未得任何殺菌或抑制繁殖之作用。然以目前之智識觀之，則此陰性結果，殊不足怪，蓋其所用之培養基中實含多量之磺胺類抑制體（Sulfonamide inhibitors），致其抗菌作用，無由表現。

Libby 與 Joyner 兩氏（1940），用較佳之培養基，於試管內證明三種磺胺類藥物，即氨基磺胺（Sulfanilamide），磺胺吡啶（Sulfapyridine）及磺胺噻唑（Sulfathiazole），對於大腸桿菌（*E. coli*），傷寒桿菌，甲型副傷寒桿菌及 Flexner 氏型痢疾桿菌等，均有多少之抗菌作用，而尤以磺胺噻唑之作用為最強。

同年，Lawrence 氏將六種磺胺類藥物試於大腸桿菌，傷寒桿菌及痢疾桿菌屬菌類，所得結果，與 Libby 與 Joyner 兩氏所得者大致相同，亦以磺胺噻唑之效力最大，氨基磺胺之效力最小。依其效力之強弱為序，則六種磺胺類可排列如下：磺胺噻唑，磺胺甲噻唑（Sulfamethylthiazole），磺胺吡啶，磺胺苯噻唑（Sulfaphenylthiazole），及氨基磺胺。

磺胺胍治痢疾特效發表後，Bernstein 與 Strauss 兩氏（1941）於試管內，將此藥試於各種腸內病菌屬，發現此藥除對痢疾桿菌有效外，對於豬霍亂桿菌及甲型副傷寒桿菌亦效，對於大腸桿菌，傷寒桿菌及腸炎桿菌則其作用較弱，但對其他沙門氏菌（*Salmonella*）則無作用。據兩氏之意見，對於此種傳染，採用此藥不僅無益，或反有害；蓋大

腸菌之繁育既受抑制，則致病菌反易乘機猖獗。茲將其結果表列如下：

| 細菌                       | 藥之濃度mg%： |     |    |    |    |    |
|--------------------------|----------|-----|----|----|----|----|
|                          | 200      | 100 | 50 | 25 | 10 | 無藥 |
| 甲型副傷寒桿菌                  | —        | —   | —  | —  | +  | +  |
| 乙型副傷寒桿菌                  | +        | +   | +  | +  | +  | +  |
| 鼠傷寒桿菌 (S. Typhi murium)  | +        | +   | +  | +  | +  | +  |
| 猪霍亂桿菌 (S. cholerae suis) | —        | —   | —  | —  | —  | +  |
| Thompson氏桿菌              | +        | +   | +  | +  | +  | +  |
| Newport桿菌                | +        | +   | +  | +  | +  | +  |
| 傷寒桿菌                     | —        | —   | +  | +  | +  | +  |
| 腸炎桿菌                     | —        | +   | +  | +  | +  | +  |
| 大腸桿菌                     | —        | —   | —  | +  | +  | +  |
| Flexner氏痢疾桿菌             | —        | —   | —  | —  | —  | +  |

附註：表中+號係指細菌繁育，—號係指細菌不繁育。

〔動物實驗〕 Cooper 與 Keller 兩氏 (1940) 用 Flexner 氏痢疾桿菌 (Shigella paradyenteriae Flexner.) 注射於小鼠之腹腔內，使產生菌血症。乃試以氨基磺胺，磺胺吡啶與磺胺噻唑，而比較其療效。如於注射桿菌之前二日或二日以上及注射後七日內，飼以含有 1% 磺胺噻唑之食料，則感染之動物，全部均可不死而完全恢復。如於注射桿菌後，立即給以含有 1% 氨基磺胺，磺胺吡啶或磺胺噻唑之食料，則染病小鼠 18 頭中，7 頭得免於死。如於注射病菌後即用胃管結以 2—0.1mg 之磺胺類藥物，共給四次，則 72 鼠中 57 鼠得免於死。另於 72 鼠，於注射後經 2—5 時，用胃管給磺胺噻唑或磺胺吡啶四次，每次 2mg；則不問所經時間之長短，各鼠無一死亡。至於不給藥之對照組小鼠 48 頭中，得免於死者，僅 9 頭而已。兩氏得此良好結果後，乃於 1941 年更作進一步之研究。用一個最低致死量之 Flexner 痢疾桿菌

注射於小鼠腹腔內後，其腹腔液及血內之桿菌數即迅速增加，直至鼠死。如以胃管同時給以磺胺噻唑 2mg，則三小時後，腹腔液及血液中之桿菌仍見增加，但六小時後，則桿菌數即見銳減，終至病鼠完全恢復。小鼠服用磺胺噻唑 1mg 後，注射一個最低致死量 (M.L.D.) 之病菌，95% 之病鼠可以復原；注射十個最低致死量者，78% 復原；注射一百最低致死量者，38% 復原；而注射一千個最低致死量者則僅 8% 復原。如用磺胺吡啶，其結果相同。磺胺甲噻唑之療效較微，而磺胺嘧啶則幾完全無效。又以 Sonne 氏型痢疾桿菌及驗性痢疾桿菌 (Salkalescens) 作實驗，磺胺噻唑亦有顯著之療效。

此種實驗性痢疾桿菌傳染之病理，與人類之細菌性痢疾實大異其趣，蓋於前者菌血症與血中毒同時並存，於後者則細菌局限於腸管內繁殖，並產生毒素，毒素吸收後乃發生血中毒 (Toxemia)。據 Penner 與 Bernheim 兩氏 (1942) 之病理研究，如用志賀氏痢疾桿菌之毒素注射於動物體內，則產生休克狀病態，小腸內血管收縮，並於腸粘膜面產生假膜樣壞死。若以毒素直接用於腸粘膜面，則局部並無任何病變。此種結果，說明血中毒或可致腸壁之局部病變。磺胺類之作用，在病菌本身，對於毒素恐無作用。人類之痢疾，病菌在腸內，故理論上，腸內不易吸收之磺胺類，因可致較高之局部濃度；其療效應較易吸收者為佳。但 Reimann 氏 (1943) 根據上述兩氏之實驗結果，遂下論斷，謂全身作用性磺胺類或較腸內局部作用之磺胺嗪等，更為適宜之藥物，實屬錯誤。

### 易吸收磺胺類之臨床應用

自試管內實驗及動物實驗所得結果觀之，普通磺胺類藥物對於痢疾桿菌，多少有抵抗作用。故在磺胺嗪之療效發明以前，易吸收之磺胺類藥物業已應用於臨床病例，而獲得多少滿意之結果。Jones 與 Abse 兩氏 (1939) 於精神病

院中試用氯苯磺胺，治療 Flexner 氏型桿菌痢疾21例，療效均甚良好。Drummond 氏（1940）於非洲試用 Soluseptasine 與 Proseptasine 於菌痢7例。每日注射 Soluseptasine 5cc，內服 Proseptasine 6片，用藥5日，病者於10日內治愈。病菌之種類：Flexner 氏型3例，Morgan 氏型2例，此外志賀氏型與假性 Carolina 型各1例。此組病例數甚少，且無對照病例可資比較，自難確定其療效，但作者對此治療方法之印像甚佳。此二藥均須在體內分解為氯苯磺胺後，始能奏效，故其性質與後者相同。Bulmer 與 Prest 兩氏（1942）於中東之英國軍隊中，用磺胺脲治療各種細菌性痢疾76例，結果滿意，但其中一例係重症之 Sonne 氏型桿菌傳染，用藥後並無進步，改用氯苯磺胺溶液灌腸後，始獲痊癒。Wilson 氏（1943）亦於中東採用磺胺脲治療細菌性痢疾。曾於一部分中等病例，概係 Flexner 氏型桿菌傳染，採用氯苯磺胺治療，但欲其療效佳良，必須應用大量。第一劑為2gm.，以後24小時內每二小時給藥 1gm.，24 小時後，改為每四小時給藥 1gm.，又24 小時。但此時恆已發生中毒現象。其療效大體佳良，但亦有少數病例毫不見效，而不得不改用磺胺脲。重慶中央醫院內科朱益棟氏及其同僚，自1941年8月起採用氯苯磺胺治療成人之急性與慢性細菌性痢疾，至1942年底共得120例。其中70例，用口服治療，第一劑為2gm. 以後每日四次 1gm.，遇重病或輕病，或略加增減。待糞便如常後，終止服用。另於31例，用此藥之1%溶液 50—300 cc. 作保留灌腸，每日一次。此化學治療組病例之平均痊癒率為82.5%，而同時間內不用化學治療之對照組 93 例之痊癒率為57%；就痊癒例言，前者之就痊日期亦較後者為短，於起病一二星期內使用口服法者尤然。至於灌腸法與口服法相較，除前者用藥較省外，療效上似尚難分軒輊。同院小兒科之陳翠貞氏及其同僚於1941年11月起，亦採用氯苯磺胺治療兒童之

細菌性痢疾57例，亦認為結果滿意，另詳於後。

磺胺嘧啶對於菌痢之療效更佳，有二點可以解釋之。第一，此藥較氯苯磺胺難於吸收，故糞便內之藥濃度較高；第二，對於痢疾桿菌之作用較強。Ching氏等1940用以治療傳染性腹瀉7例，結果滿意。

Villani氏(1940)用以治療傳染性腹瀉之重症病例16例，除1例因不能忍受該藥，中止治療而死亡外，均於服藥一二日後奏效。Welch氏等(1940)曾用此藥治癒急性菌痢13例，對於此藥之恆能突然止瀉，減輕血中毒症狀，印像頗為深刻。Bell氏(1941)用此藥治療 Flexner氏型與 Sonne氏型痢疾，劑量較小。每四小時給藥一次，每次0.5gm，全劑量平均5gm。用此劑量，毫無中毒現象。服藥後36—72小時內各種症狀迅速消失；其退熱作用尤為迅速，24—48小時內恢復正常。含血與粘液之腹瀉停止後，經2—4日之便秘後，大便始恢復正常。此種結果，大體上與 Reitler 與 Marberg兩氏(1941)於 Haifa 用此藥治療菌痢20例所得者相同。Paulley氏(1942)於中東用磺胺嘧啶與磺胺脒治療細菌性痢疾病例，頗富經驗。據渠之意見，磺胺嘧啶較磺胺脒為合適，而血中藥濃度較腸中藥濃度更為重要。對於輕症病例，第一劑用2gm，以後每四小時1gm，至全量達20gm為止。痊癒所需時間，平均為4.2日。最近 Swyer氏(1943)亦用磺胺嘧啶治療 Sonne氏型痢疾57例，另以普通瀉劑治療之33例用對照。化學治療組之糞便培養，平均於5日內變為陰性，對照組則平均需21日之久。糞便完全恢復正常所需之時間，於化學治療組平均為9日，於對照組平均為20日。於對照組，連續三天糞便均呈陰性後，有6例重複變為陽性；但於化療組則無一例發生此種現象。

磺胺噻唑與磺胺嘧啶，亦均曾應用於細菌性痢疾，而得良好之結果，於兒童病例尤然。Hardy氏等(1942)謂對於 Sonne氏型痢疾

之重症病例，磺胺嘧啶之奏效甚速，較不易吸收之琥珀酸磺胺嘧啶為佳。後者對於恢復期及被動性帶菌者之療效最佳。

**磺胺胍之臨床應用** Marshall 氏及其同僚 (2940) 首先設想腸內難吸收之磺胺類藥物，可用作腸道消毒劑。並製出磺胺胍，而報告其毒性，吸收，排泄及其對於小鼠腸內細菌之作用，認為此藥頗合腸道消毒劑之條件。翌年 (1941)，渠等報告臨床應用磺胺胍於 17 例兒童菌病患者之結果。得病後三日內即施化學治療之 7 例，結果甚佳，於 28 小時內體溫恢復正常，12—36 小時內一般狀況均有進步，多半患者於 24 小時內幾完全恢復，而腹瀉次數亦於一日至三日內減至正常。其餘 10 例，於起病後四日至二星期內始行用藥，其結果較不規則，有奏效迅速者，有奏效甚慢者，並有完全無效者一例。故氏等認為病期超過一星期者，此藥療效平平，不甚適用。17 例中，Sonne 氏型有 4 例，其餘均為 Flexner 氏型。用藥後，10 例之大便培養變成陰性；5 例於治療末期或停藥後二日內變為陰性；1 例於治療中及治療後有時陽性，有時陰性；1 例則於治療前已變為陰性。磺胺胍之第一劑為體重每公斤用藥 0.1gm.，以後每四小時 0.05gm./kg. 或每八小時 0.13gm./kg. 至大便次數減至每日五次以下，乃減至每八小時 0.05gm./kg.，連用三日。血中藥濃度：遊離者 1.9—3.26mg.%，全部藥濃度為 2.5—2.8mg.%。大便中之藥濃度，大多在 200mg.% 左右。尿中藥之排泄量為口服量之 13—25%。全部兒童病例之用藥者，未發任何副作用。Lyon 氏 (1941) 用此藥治療成人之急性菌痢 23 例，與同數之對照例作比較。對照例病人於第一週內體溫 102—105F，沉重之血痢，惡心嘔吐，腹絞痛，裏急後重，直腸脫出；第二週，熱度略低。繼續下痢，但大便內膿液增加血液減少，體力減弱，體重減少；第三週起乃入恢復期。治療組中 5 例，毫不生效，其他 18 例則均有效；用藥

後24—48小時內，體溫下降，白血球數減低；下痢次數減少，大便性質亦改善，大便中血膿或粘液均不見。起病後三四日內，此藥療效最佳，用藥稍遲則結果較劣。

Anderson與 Crutickshank 兩氏（1941）於英國試用此藥於成人 Flexner 氏型菌痢41例，與對照組55例作比較。所用劑量較小，每日9gm.，分三次服，經二日後，減為每日4gm.，分兩次服。血中藥濃度平均為2.57mg.%，尿中藥濃度平均為150.2mg.%，最高者達300mg.%。治療結果頗稱滿意。僅一例呈副作用，於治療第13日發生麻疹狀皮疹。

1942—1948年間關於磺胺嘧啶之臨床報告甚多，將前人對於此藥之意見，充分加以證實。特別於中東方面，英軍中大規模試用，其結果更有價值。Bulmer 與 Priest 兩氏（1942）報告，1941年中，中東兵士之得腹瀉而求治者共2,066人，其中證明為細菌性痢疾者有544例，採用磺胺嘧啶者76例，其中死者二人。最初24小時內不給食物，僅給飲水，不給鹽類瀉劑。於重症則輸血或輸血漿，其效甚著。磺胺嘧啶之劑量根據一般標準，第一劑用6mg.，以後每四小時給3gm.。待瀉出物呈糞便狀而一般情形進步達二至三日後，改為每日三次，每次3gm.。連服三日至四日時。全劑量自18萬至350gm.，平均有效劑量在59gm.以上，恆在100—200gm.之間。並未發見任何中毒現象。病例中急性者54例，慢性者15例。二死亡例，於入院時已甚危篤，故不能歸罪於此藥之不效。作者等對於此藥之療效，有良好之印像。用藥24小時後，發熱腹痛及血中毒症狀即顯著減輕；此種效力常極顯著，病人恆稱道不止。大便性質之變化，最足令人注意。於大多數病例，48小時內即呈粥樣而作糞便狀。此種速度，誠非鹽類瀉劑治療組所可比擬者也。

Wilson 氏（1942）報告係在中東治療菌痢二年來之經驗。全部

病例達三千以上，其中經細菌學證明者計1,978例。分重、中、輕三類。此種分類與其病原菌之分類大致符合。輕症恆由於 Sonne 氏桿菌，中等症由於 Flexner 氏桿菌，而重症則由於志賀氏桿菌。起病在三日以內者，立即給以蓖麻油半英兩，停給飲食，僅給大量之飲水。硫酸鈉療法限於輕病例，蓋重症病例恆已有顯著之脫水現象，毫無益處。一旦瀉出物呈糞便狀，即給白陶土二英錢，每日三劑，十日內即可完全恢復。磺胺胍對於中等病例，療效甚佳，即對重症亦效。其結果與硫酸鈉治療病例比較，實有霄壤之別，其平均恢復期自對照組之10至16日縮短為7日。所用劑量，採用 Marshall 氏等（1941）所建議者。全劑量自62—90gm，於3—4日內服訖。並未發現任何中毒現象。

Fairley 與 Boyd 兩氏（1948）於英國熱帶病學皇家學會席上亦報告在中東用磺胺胍治療細菌性痢疾之經驗。最初治療之病人中，有二人曾用他種方法治療達三月之久，但大腸內潰瘍依然，毫無進步。用此藥治療後，二週內潰瘍痊愈而各種症狀完全消失。第三例之病期達六月之久，經磺胺胍治療後，亦於二週內潰瘍完全長好，霍然而愈。因此初試之驚人成績，乃廣用於五百例以上之急慢性細菌性痢疾。採用標準劑量。若干例於用藥後訴頭痛或惡心，少數病例發疹或發熱。對於135例之志賀氏型菌痢用藥後常得迅速奏效，早期恢復。其中82例，於起病6—10日後始給磺胺胍。於3—5日內，大便次數自平均每24小時21.7次，降至四次；於5.4日內，降至二次或更少。糞便於7.15日內變成固體。另於病期更長之慢性病例12列中，由S狀腸鏡檢查而證明其完全治療者有9例。腹瀉繼續而潰瘍痊愈徐緩者有2例。

美國方面，Lyon 氏（1942）繼續於佛羅里達州觀察300例以上，仍能充分證實1941年所得之結果與結論。磺胺胍對於急性病例甚為有

效，但對起病5—10日後之亞急性病例，反復發作之病例及慢性病例，則其效稍差。Lyons氏(1943)，亦得相同之結果。湯澤光氏(1943)在軍隊中用此藥試治菌痢5例。

**磺胺胍之美中不足** 綜上所述，磺胺胍對於細菌性病疾之療效，在其他各種磺胺類藥物之上，已無疑義；但經近數年來之積極研究，已發現其美中不足數點。其最基本之點，乃磺胺胍並不如一般人設想之難於吸收。Marshall氏等(1941)於兩兒童病例，測出小便可中之磺胺胍之排泄量，為口服量之13—25%。假定此藥吸收後，在體內除一部分與醋醯結合外，並不發生多大變化，則尿中排泄之磺胺胍量，即可代表吸收之量。故據上述結果，口服磺胺胍後，吸收者僅佔全量1/6至1/4。因此，即服四倍乃至六倍於普通易吸收磺胺類之劑量，亦不致中毒。但據Anderson與Cruickshank兩氏(1941)於三人病例之觀察，知此藥之吸收量，至少為口服量之1/3至1/2。Firor與Poth兩氏(1941)之實驗與臨床觀察，充分證實磺胺胍之腸內吸收相當容易，於特殊情形下，與易吸收之磺胺類可相比擬。據兩氏之觀察，此藥在小腸內吸收甚易，若腸道閉塞，則吸收更多。若腸內有廣大之潰瘍面，則吸收亦易，而奏效較難。急性病疾之早期，腸內倘無潰瘍，或潰瘍面甚小，其奏效之佳，或即因吸收較少而大便內藥濃度較高之故。亞急性或慢性病例，恆有較廣之潰瘍面，藥物之吸收自亦較多，而其療效隨以減少。據Scott氏(1943)之觀察，腸內有潰瘍之病例，易發中毒症狀，即因此故。

自其毒性方面言之，則除吸收外，排泄更係重要之因素。磺胺胍之標準劑量，恆較普通磺胺類高出三倍乃至四倍以上，然血中藥濃度之水準常甚低，恆在3mg%以下，故其臨床應用，副作用極少，中毒現象罕有報告。血中此藥之低水準，大部由於排泄之迅速，吸收後隨

即排泄，故僅有小量之藥物留積於血液及組織內。然若腎機能不足時，則此藥可在體內產生危險之高水準。Smyth 氏等(1943)報告一例之血中藥濃度高達 $16.6\text{mg}\cdot\%$ 。按重症痢疾病例，體內缺水現象恆著，故其腎機能恆有相當之障礙。對於此種病例，若不積極補充其體內水分，而驟投大量磺胺脒，則仍有相當之危險。Poth 等氏(1941)有鑑於此，研究多種酸醣基磺胺類之結果，發現琥珀醣磺胺噻唑，更勝於磺胺脒。此點現已經各方加以證實，而琥珀醣磺胺噻唑成爲1942年磺胺類藥物中『紅人』之一。

**琥珀醣磺胺噻唑** 琥珀醣磺胺噻唑在腸內極難吸收。據 Firor 氏(1942)之報告，即在腸道閉塞之病例，其吸收亦不多。血中此藥與游離磺胺噻唑之濃度，罕有超過 $2\text{mg}\cdot\%$ 者。尿中之平均排泄量，爲內服量之 $4.85\%$ ，遠較磺胺脒爲少。此藥對於大腸菌及各型痢疾桿菌之作用最爲強大，但對傷寒桿菌，變鏈菌及變形菌則無甚作用。腸內潰瘍僅略增其吸收，但仍能奏效。腹瀉甚劇或頑固便秘之病例，則此藥難於奏效。故於治療痢疾時，概用鴉片劑以減少腹瀉次數。用藥後腸內細菌之繁育大受抑制，使糞便中之大腸菌數自正常之 $2,000,000/\text{gm}$ ，減少至 $1000/\text{gm}$ 以下，常有達 $100/\text{gm}$ 以下者。糞便之性質亦有改變，服藥後1—7日內，糞便變爲半流質狀，量小，呈膠凍狀，常無甚臭氣。故此藥廣用於大腸部手術之病例，以預防及治療傳染。Poth 氏(1942)用於約計 250 例之腸部外科病例，作手術傳染之預防劑，頗有成效。凡大腸部需施手術而腸道尙未完全閉塞之病例，於手術前數日，改用易消化而渣滓甚少之飲食，並給此藥。第一日之劑量爲 $0.5\text{gm}/\text{kg}$ ，以後每日 $0.25\text{gm}/\text{kg}$ ，分作六次服，每四小時一次。服藥期內不可灌腸或用瀉劑。經3—7日，大便即呈上述之性狀，待大便中大腸菌數降至 $1,000/\text{gm}$ 以下時，即可施行大腸部之手術。●手術

後尚須繼續服藥10天。Firor 氏(1942)亦作同樣之報告。兩氏並未發現任何中毒現象。

Poth 氏等(1942)亦試用此藥於細菌性痢疾，結果甚為滿意，疾而安全過之。其平均血中濃度僅為磺胺胍之半。最近 Smyth 等氏(1943)於28例 Flexner 氏型痢疾，比較磺胺胍與琥珀醣磺胺噻唑之療效。前者之劑量：第一劑為 0.1gm./kg，以後每日劑量為 0.3gm./kg 分六次服。後者之劑量：第一劑為 0.2gm./kg，以後每日劑量為 0.5gm./kg 亦分六次服，每四小時一次。兩組之療效大致相同，但琥珀醣磺胺噻唑之血中濃度恆較低，故較安全，應為細菌性痢疾之最佳療劑。於磺胺胍組中，發現藥熱者有3例，1例於第一次服藥至第五日發熱，其他二例於第二次服該藥時迅速發熱。琥珀醣磺胺噻唑組中則無此現象。

最近 Roberts 與 Daniels 兩氏(1943)試用此藥於兵士之細菌性痢疾，係 Boyd 氏型。但琥珀醣磺胺噻唑治療組89例與對照組136例之病程並無不同。然此型病菌傳染，甚為溫和，對照例之病程平均僅4日，則此藥之不能表現其良好影響，亦屬意中事。且化療組之帶菌率僅為2.6%，與對照組之18.2%相比較，已顯示琥珀醣磺胺噻唑對於痢疾桿菌，確具顯著之抗菌作用矣。

雖琥珀醣磺胺噻唑所致之血中濃度較低，但仍不絕對安全。且因此藥之奏效，由於游離磺胺噻唑之逐漸釋出，持久應用時，有引起過敏性之可能。最近 Johnson 氏(1943)報告一例由服用琥珀醣磺胺噻唑，而得顆粒性白血球缺乏症致死。此例於服用琥珀醣磺胺噻唑之前，曾服磺胺噻唑兩次，兩次均有發熱之反應。因同時亦自靜脈注射傷寒桿菌苗液，故其發熱反應亦可用菌液解釋之。然第二次發熱至6日之久，非菌液注射所能解釋。經數月後，因腹瀉改服琥珀醣磺胺噻唑，

於16日內共服159gm。於服藥第15日，因注射菌液而惡寒發熱，翌日忽發喉痛，嚥下困難，顆粒性白血球急速減少，雖作輸血及五烷核素之注射，仍不救而死。

**小兒之細菌性痢疾與小兒腹瀉** 小兒腹瀉之主要原因為痢疾桿菌傳染。身體他部之傳染，特別是呼吸道上部傳染，亦能致腹瀉。前者可直稱為小兒菌痢，後者可稱為腸道外傳染性腹瀉 (Par-enteral diarrhea)。不問其原因如何，小兒腹瀉症常甚嚴重，幼嬰尤甚，其死亡率甚高。所謂小兒夏季腹瀉，嬰兒霍亂等，概係一種細菌傳染，其危險性更為人所熟知。

磺胺類藥物對於此兩種腹瀉均屬有效。磺胺噻唑與磺胺胍之療效均佳，但對於腸道外傳染性腹瀉，則磺胺噻唑之療效較佳。氮苯磺胺之療效稍遜。

Turnbull 氏 (1942) 應用氮苯磺胺於嬰兒霍亂5例，結果甚為滿意。每次劑量為 0.1—0.2gm，每日四次，連服兩日後，減為每次 0.1 gm，再服兩日。同時並用葡萄糖食鹽水作靜脈內注射，以糾正其缺水現象。各例均告痊癒。重慶中央醫院小兒科陳翠貞唐逸玲兩氏 (1943) 因磺胺噻唑價昂，亦採用氮苯磺胺治療小兒菌痢52例，其中由細菌培養證明者約佔50%，然臨床上均係典型之菌痢，大便中有血膿及粘液。其中重症病例約佔50%，多屬三歲以下之幼兒；中等病例，約佔40%，而輕症病例僅10%。所用氮苯磺胺之每日劑量：按體重每公斤 0.1—0.15gm 計算。第一劑用每日劑量之1/4至1/3，以後每四小時一次，每次用每日劑量之1/6，至病况確有進步，乃酌減其劑量，繼續用藥四五日，始完全停藥。兩氏基於臨床之觀察，認為在目前情形下，氮苯磺胺確為治療兒童急性痢疾之良藥。其功效最著者，為一般情形之進步，迅速之退熱，中毒及神經症狀之消失，腹痛與裏急後

重之減輕，大便次數之減少與其性狀之改善。惟大便中之粘液存留較久。因此病程縮短，恢復迅速，住院日期大為減少。即慢性痢疾，功效亦著；尤其患者在外纏綿數月，經各種方法治療無效，一旦採用此藥，霍然而愈，病家與醫師，同為稱快。

Taylor氏(1940)用磺胺噻唑治療小兒腹瀉9例，Flexner氏型菌痢4例，均得良好之成績。平均於三日內，每24小時內大便次數減至四次以下。無一死亡。另於小兒腹瀉9例，同型菌痢5例不用化學治療，留作對照。其中有二例死亡（菌痢與腹瀉組各一）。平均須經15.5日，每24小時內大便次數始減至四次以下。Tudor氏(1942)於同醫院之小兒腹瀉病例，交替試用磺胺噻唑與磺胺脲兩藥而比較其療效。大體言之，二藥均甚有效，惟對於腸道外傳染所致之腹瀉，則磺胺噻唑之效較佳。同氏(1943)又於87例之小兒腹瀉，比較磺胺噻唑與磺胺吡嘧（Sulfapyrazine）之療效。二藥之劑量相同，每日0.1gm/kg。第一劑用一日量頓服，以後將一日量分為六劑，每四小時一劑。磺胺噻唑組15例中，顯微鏡下查出血尿症者有3例。磺胺吡嘧組22例未發任何中毒現。各病例痊癒所需時間，於磺胺噻唑組平均4日，於磺胺吡嘧組平均3.3日。Rubens等(1943)於美國Cook縣兒科醫院，亦採用磺胺噻唑於小兒痢疾17例，另以29例不施化學治療者作對照。每日劑量為0.1gm./Kg.，分作六劑，每四小時一次。大便培養陽性之痢疾8例之治療結果，較培養陰性之痢疾病例為佳。其平均痊癒所需時間，於前者為2.9日，於後者為4.7日。成都公立醫院之樊培祿與陶榮鎰兩氏(1943)報告用磺胺噻唑治療小兒菌痢22例，磺胺脲治療1例：死亡者7例，但6例均於治療開始後24小時內死亡，故不足為治療無效之證，第7例於28小時內死亡，亦難歸咎於藥石之不靈，恐亦治療太晚所致。其餘病例幾皆於一二日有顯著之進步：大便次數銳減，一

星期內糞內完全不帶膿血，病菌迅速消失。所用磺胺噻唑劑量，為每公斤每日0.1gm。

最近 Twyman 與 Horton 兩氏 (1943) 報告流行性新生兒腹瀉症 (Epidemic Neonatal Diarrhea) 22 例，其中一半用琥珀醯磺胺噻唑治療，一半用普通療法。此病之病原現尙未明，恆犯生後一月以內之新生兒，死亡率約在 50% 左右。其症狀為腹瀉，綠色水樣大便，嘔吐，發熱。所用琥珀醯磺胺噻唑之劑量甚大，每日劑量為體重每磅 2gm，分作六次服，每四小時一次；第一次用一日量頓服。治療例中死亡二人，恐因劑量不足所致；對照例中死者四人。治療例之大便次數減少甚速，24 小時內即見減少，於對照例，則其次數逐漸減少。前者之住院時間為後者之一半。治療組 8 日內之體重總增加，較對照組 17 日內之體重總增加尙多。雖用大劑量，並無中毒症狀。Henderson 氏 (1943) 在英國亦得同樣結果。

**菌痢流行之化學控制** 在若干菌痢流行中，帶菌者恆為傳佈病菌造成流行之主角。磺胺類對於菌痢攜帶者甚為有效，故於特殊情形下，如於小範圍之固定人口中，可利用此類藥物治療全部帶菌者，以控制流行。Eisenoff 與 Goldstein 兩氏 (1943) 最近於一收容兒童 145 名之孤兒院中，採用磺胺類治療全部帶菌者，於短期內完全控制 Sonne 氏型菌痢之流行。此次流行中得病兒童 50 名，但作細菌學普查時，大便培養陽性者有 88 名之多。乃分別試用四種磺胺劑，磺胺噻唑與磺胺嘧啶之每日劑量，為體重每公斤用藥 0.14gm；磺胺胍與琥珀醯磺胺噻唑之每日劑量，為每公斤 0.28gm；平均用藥四天為一治程。一治程後，大便培養變為陰性佔 90%；其餘仍呈陽性之 10%，再經一二治程，亦變為陰性。在此實驗之前，Scott 氏 (1943) 已採用磺胺胍作預防用，在一低能兒病院中阻遏菌痢之流行。因低能

兒童之不易養成清潔習慣，故菌痢病例發現後，即採用普通隔離及治療方法，仍不能阻遏病菌之散佈，該病之流行。乃將院內全部未得痢疾之兒童及醫護人員，一律施以磺胺派之預防治療。不問成人或兒童，每日均給藥三次，每次0.5gm。給藥後，除二兒於開始治療後一二時內發行遂得生痢疾不能歸咎於藥物無效外，並無新病例發生，而流迅速控制。

**潰瘍性大腸炎之化學治療** 所謂非特殊性潰瘍性大腸炎 (Non-specific ulcerative colitis) 者，在臨床上與慢性菌痢毫無區別，但大便培養中並無特殊性病菌如痢疾桿菌等，故名。目前一般意見，均認此係菌痢一種，痢菌之所以難於培養者，或因菌數太少，或因該菌在培養基中之性格有所改變。然自痢菌之慢性帶菌者並不多見，及腸中其他細菌不利於痢菌繁育之兩點觀之，作者認為此症或係菌痢之遺後症，潰瘍之遷延不愈，毋須痢菌之繼續存在，腸內之大腸菌及糞鏈菌等亦可致之。且病人全身及局部之營養情形，亦可影響潰瘍之痊愈。

前述各家之菌痢病例報告中，亦有將非特殊性潰瘍性大腸炎病例包括在內者。此種病例甚難治愈，在未用化學療法以前，往往有經年累月，遷延不治者。自採用磺胺類後，此種病例之預後，已大見改善。Collins氏(1939)用氨基磺胺於潰瘍性大腸炎31例。初用口服法，以保持血中藥濃度在8mg%左右，毒性症狀甚為多見。後乃改用氨基磺胺溶液作保留性灌腸，其效以較口服法為佳，而無毒性症狀，每日劑量為氨基磺胺3gm，溶於1品脫(約等於500cc.)水中，分作四份。每四小時用一份作保留灌腸，一日四次。灌腸一星期後，休息一星期，如是輪迴行之，約二三月後可得治愈。

Svartz氏(1942)試用柳酸醯磺胺吡啉(Salicylsulfapyridine)于

潰瘍性大腸炎 5例。一日四至六次每次服 1gm., 至症狀改輕, 乃逐漸減少其劑量, 繼續服用約一月。發熱與皮疹等副作用, 比較常見。據作者之意見, 此藥為目前所知潰瘍性大腸炎之最佳療劑。按此藥於化學上, 與琥珀酰磺胺噻唑甚為相似, 其腸內吸收亦不甚多。最近 Crohn氏 (1948) 用琥珀酰磺胺噻唑於潰瘍性大腸炎28例, 其中5例之症狀迅速消失, 11例之症狀大見減輕。對於急性病例, 療效更佳。每日劑量為 0.25gm./kg., 十日為一治程, 休息五日, 再給第二治程。

**磺胺類與傷寒副傷寒及霍亂** 據試管內實驗所示, 磺胺類不對於痢疾桿菌有抗菌作用, 對於傷寒桿菌, 副傷寒桿菌以及其他沙門氏菌屬 (Salmonella) 之細菌, 亦有多少之作用。Buttle 等 (1937) 於小鼠實驗, 發現氨基磺胺能保護小鼠, 使能抵抗傷寒桿菌及乙型副傷寒桿菌之致死量數倍。Kolmer 等 (1939) 於小鼠之實驗性傷寒桿菌傳染, 亦發現氨基磺胺有相當療效, 磺胺吡啶之效力較小。

雖然, 人類之傷寒, 與小鼠之傳染, 大不相同。文獻中有傷寒 7例, 試用氨基磺胺, 可溶性百浪多息或磺胺吡啶而結果認為滿意者。但均無對照病例, 且於 3 例用藥甚晚, 其他各例用藥後須經 5—10日始見症狀之減輕。故究係自發, 抑係藥效, 殊難作任何結論。

磺胺胍之試用於傷寒, 有 Watt 與 Peterson 兩氏之 6例, Hal 氏之 5例, 雖劑量甚大, 亦不能發見任何療效。

最近夏威夷之 Hoagland 氏 (1943) 於較多之傷寒病例, 試用磺胺噻唑, 並不能影響其病程, 亦不能減輕其症狀, 減少其合併症發生率, 死亡率或帶菌率。所試病例係年在 12—15 之兒童。用磺胺噻唑者 21例, 對照組 37例, 另有 9例, 係於入院前由開業醫師試用磺胺胍而無效者。

作者認為試用磺胺胍或琥珀酸磺胺噻唑等腸道局部消毒劑於傷寒病例，毫無合理的根據，蓋人類之傷寒，係一種全身傳染，早期之菌血症可為明證，稍後雖桿菌集中於腸部及腹腔內其他組織，亦非作用限於腸管內之磺胺類藥物所能奏效。

磺胺胍對於傷寒桿菌及副傷寒桿菌之帶菌者，似有相當療效。

Levi 與 Willen 兩氏(1941)報告一例傷寒桿菌帶菌者，經磺胺胍之治療而得痊愈。Loewenthal 與 Corfield 兩氏(1943)副傷寒桿菌慢性帶菌者一例，採用標準劑量之磺胺胍治療，前後四次，大便內病菌始得完全肅清，繼續觀察約六月，並無復發。至於帶菌者之由於胆道或泌尿道傳染者，則應採用易吸收之磺胺類，或更有效。據 Hubbard 等(1941)之研究，服用磺胺胍後，胆汁中之藥濃度甚低，較尿中及血中之水準均低。反之，Bettman 與 Spier 兩氏(1939)報告，易吸收之磺胺類排泄於胆汁中，且於膽囊中濃縮而產生高於血中水準之濃度。Lynn 等(1943)於犬類用氯苯磺胺，磺胺吡啶，磺胺噻唑及磺胺嘧啶實驗，亦得同樣之結果。Barer 氏(1937)報告傷寒桿菌性腎盂炎及菌尿症一例，初用烏羅脫羅品與孟德立酸銨無效，改用小劑量氯苯磺胺，每日兩次，每次 0.5gm。用藥五日後，尿即變為無菌。但第九日又復發菌尿症，乃給小劑量藥凡二星期，始得痊愈。

霍亂之磺胺治療，尙少見報告。Carruthers 氏(1942)試用磺胺胍於霍亂50例，與對照組88例比較，其病程與病勢毫無不同。

**摘要與結論** 磺胺類對於細菌性痢疾，確有特效。不論為小兒或成人，不論為急性或慢性，不論為志賀氏型，Flexner 氏型，Sonne 氏型或其他型桿菌傳染，均可用之。各種磺胺類藥物，均有顯著之抗菌作用，尤以磺胺噻唑，磺胺胍及琥珀酸磺胺噻唑為最著。目前所知之磺胺類藥物，對於傷寒，副傷寒及霍亂等症，並無療效。

但對傷寒桿菌及副傷寒桿菌之帶菌者，如用相當劑量，或能奏效。茲將臨床應用時應注意各點，摘述如下：

1. 劑量——易吸收磺胺類，如氯苯磺胺，磺胺吡啶，磺胺噻唑及磺胺嘧啶之口服劑量，按體重計算，每公斤每日 0.05—0.1gm。磺胺脒與琥珀酰磺胺噻唑之劑量則較大，每公斤每日 0.2—0.4gm。每日劑量均分作四至六份，每四小時服一次。在此範圍內，劑量之高低，視病人之年齡，及病勢急慢輕重而定。幼兒病例及急性與重症病例，劑量應高。對於急性病例，第一劑應用大量，可用每日劑量之 1/4 至 1/2，一次頓服。

症狀顯著減輕後，大便次數減至日夜五次以下，或體溫降至常溫，則可將劑量減半，或將服藥間隔時間自四小時改為八小時，續服三四日（急性症）乃至三四星期（慢性症）。對於急性病例，全部服藥時間約為四至七日；對於慢性病例，則恆需一月之久。預防劑量，可用治療劑量之一半。

2. 藥劑選擇——不易吸收之磺胺類之療效最佳，毒性亦最低，但須用大量，因而價格亦高，乃其缺點。易吸收之磺胺類中，以磺胺吡啶與磺胺噻唑為最佳，但副作用較著，乃其缺點。對於亞急性，慢性及非特殊性潰瘍性大腸炎病例，磺胺吡啶與磺胺噻唑之療效，或較磺胺脒為佳。對於腸道外傳染所致之小兒腹瀉，亦以易吸收之磺胺類為宜。氯苯磺胺之療效較差，且副作用較多，但其價格最廉，故尚有採用者，在戰時中國尤然。

3. 灌腸——氯苯磺胺可作灌腸劑以代替口服，副作用甚少而療效或更佳。用藥 1.5gm。溶化於沸騰之生理食鹽水 150cc. 中，待冷至 40c 時，即可用以灌腸，並令病人儘量保留之。每日四次，每四小時一次。急性病例四五日即愈，慢性病例則每二週中灌腸一週，約需一

月。用藥液灌腸前，應先用大量之2%重碳酸鈉溶液洗淨之。藥液配製時用2%重碳酸鈉溶液代替生理食鹽水，亦無不足；或能增加其療效，蓋磺胺類於鹼性媒質中作用較強。對於急性重症病例，第一劑及第一日之治療似以口服法為佳，以後可改用灌腸法繼續之，腹瀉甚類或有裏急後重之病例，灌腸藥液難於保留時，可加鴉片酊 0.5—1cc 於灌腸液內，或用同劑量於灌腸前半小時內服。腹瀉亦足妨礙琥珀酸磺胺噻唑之療效，故對腹瀉甚類而擬採用琥珀酸磺胺噻唑之病例，亦應內服適當劑量之鴉片劑以控制其腹瀉。

4. 抗痢菌血清——磺胺類藥物雖然抑制痢菌之繁育而減少甚或完全停止毒素之產生，但對體內既存之毒素，則並無作用。故對於重症病例之血毒症甚著者，應加用血清，以中和體內之毒素。最新之血清製劑，係濃縮之志賀氏抗毒素 (Concentrated Shiga antioxin)，作靜脈內注射，每劑50,000至100,000 單位。此種抗毒素係利用蛋白酶素加以精製者，用後幾全無血清反應。

5. 水分之補充——急性病例，恆有多少之失水現象；於小兒病例，失水尤著，更應迅速予以補充。皮下或靜脈內灌注生理食鹽水，5%葡萄糖或2%重碳酸鈉，可斟酌情形選用。採用磺胺噻唑，磺胺吡啶，磺胺密啶或磺胺胍等較難溶解之磺胺類藥物時，如失水較多而尿流不暢，則易致中毒，更須加以注意。

6. 瀉劑——採用磺胺類治療時，不可採用硫酸鎂或硫酸鈉等鹽類瀉劑，蓋此類瀉劑可增加其毒性。Parodi 與 Foa 兩氏(1942)曾報告一婦人，因同時服用氨苯磺胺與硫酸鈉而於24小時內昏迷不醒而死。

## 文 獻

- Aranyon(1940) *Canad. Med. Ass. J.* 42:66.
- Barer(1937) *Lancet* 2:638.
- Bell(1941) *Lancet* 2:101.
- Bornstein & Strausz(1941) *Proc. Soc. E. Biol. Med.* 47:112.
- Brewer(1943) *B. M. J.* 1:36.
- Bulmer & Priest(1942) *J. Roy. Army Med. Cor.* 79:277.
- Carruthers(1942) *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 36:89.
- Ching et al(1940) *Memphis M. J.* 15:152.
- Clay(1943) *B. M. J.* 2:35.
- Collins(1939) *Surg. Clin. N. Am.* 19:1089.
- Cooper & Keller(1940) *Proc. Soc. E. Biol. Med.* 45:111. (1941) *J. Ped.* 18:458.
- Crohn(1943) *Gastroenterology* 1:140.
- Eisenoff & Goldstein(1943) *J. A. M. A.* 123:624.
- Fairley & Boyd(1943) *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 36:253.
- Firor(1942) *Ann. Surg.* 115:829.
- Firor & Poth(1941) *Ann. Surg.* 114:663.
- Gallerio(1938) *Biochem. Therap. Sper.* 25:500.
- Hall(1941) *New Orleans Med. Surg. J.* 94:233.
- Henderson(1943) *B. M. J.* 1:410.
- Hoagland(1943) *J. A. M. A.* 122:653.
- Hubbard et al(1941) *Proc. Soc. E. Biol. M.* 47:132.
- Kolmer & Rule(1939) *Ditto* 40:615.
- Lawrence(1940) *Ditto* 44:62.
- Levi & Willen(1941) *J. A. M. A.* 116:2258.

- Libby & Joyner(1940) *J. Inf. Dis.* 17:67.
- Loewenthal & Corfield(1943) *B. M. J.* 2:105.
- Lynn(1943) *Surg.* 13:447.
- Lyon(1941) *West. Virg. M. J.* 37:54. (1942) *U. S. Navy M. Bu*  
*Il.* 40:601.
- Lyons(1943) *J. Clin. Lab. Med.* 23:645.
- Marshall et al(1940) *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 67:163. (1941  
) 68:94.
- Muir et al(1940) *Proc. Soc. E. Biol. M.* 45:31.
- Parodi & Foa(1942) *Arch. Am. de Med.* 18:75.
- Paulley(1942) *Lancet* 2:592.
- Penner & Bernheim(1942) *J. Exp. Med.* 76:282.
- Poth(1942) *J. A. M. A.* 120:265.
- Poth et al(1942) *J. Clin. Lab. Med.* 23:162.
- Reimann(1943) *Arch. Int. Med.* 72:388.
- Rubens et al(1943) *J. Ped.* 22:70.
- Schmidt(1936) *Muench. Med. Woch.* 83:2122.
- Scott(1943) *J. A. M. A.* 122:588.
- Smyth et al(1943) *J. A. M. A.* 121:1325.
- Subbararo(1938) *B. M. J.* 2:638.
- Svartz(1942) *Gastroenterologia* 66:342.
- Swyer(1943) *Lancet* 2:7.
- Taylor(1940) *J. Ped.* 18:469.
- Tudor(1942) *J. Ped.* 20:707. (1943) ditto 22:632.
- Turnbull(1942) *Revista Mexicana de Pediatría* 12:201.

Twyman & Horton(1943) J. A. M. A. 123:138.

Villani(1940) West. Virg. M. J. 36:414.

Welch et al(1940) J. M. A. Alabama 10:198.

陳翠貞與唐逸玲(1943) 中華醫學會第六屆大會論文

朱益棟與郭鶴然(1943) 同 上

湯澤光(1943) 同 上

樊培祿與陶榮錦(1943) 同 上

女性淋病之化學治療 Leineweber (1942年4月10) Munch. Med.

Woch 89 : 324.

作者報告對於女性淋病 38 例之觀察。其中 29 例並無合併症，Bartholin 氏腺發炎者 7 例，喇叭管發炎者 1 例及陰門陰道炎者 1 例。全部病例均用磺胺噻唑治之。連續服藥二日，每日五次，每次二片（即一公分）。治療後第一，第四及第七日，各取塗抹標本而檢查之，如均係陰性，則於第八日作挑撥試驗。如於挑撥試驗後，抹片仍係陰性，則令病人出院；如變為陽性，則再給以二日之磺胺噻唑治程。病例中需要此第二治程者僅三例，均係有合併症之病例。治療後繼續觀察達許多星期。38 例之平均觀察為 76 日，最久者有 143 日之多。繼續觀察結果，發現全部病例均告全治，無一例復發。由此可知二日之磺胺噻唑治療，確能根治淋病，而無復發之虞。此法治療不僅使淋病之療期大為縮短，且亦最為可靠。

## 16 鼠疫之化學治療

鼠疫一症，流行之速，死亡之多，盡人皆知。中世紀時猖獗於歐洲，疫跡所到，閭舍爲墟；至今追述，猶令史家爲之戰慄。本世紀來，曾一再流行於吾國東北數省，幸經衛生當局之努力，得以遏止。其他各地，如廣東，福建，雲南，綏遠等省，時有局部之流行，迄未撲滅。最近浙江之寧波，衢縣，與湖南常德，先後發現鼠疫，似由敵機傳播，爲細菌戰之嘗試，一時人心惶惶，談鼠變色，幸經各方之努力防遏，疫勢暫得救平。乃一波方平，一波又起，福建各地疫勢又熾，蔓延二十餘縣，患者數千人，如火燎原，死亡甚多。故鼠疫之防治，實衛生當局當前要務之一。

吾人對於鼠疫之恐怖，乃因其高死亡率所致。肺鼠疫與敗血性鼠疫之死亡率，幾爲百分之百。近世文獻中，肺鼠疫之獲救者，僅六十餘人，且多係用大劑量血清所救治者。腺鼠疫之死亡率較低，自百分之十至百分之五六十不等，視地域與流行之性質而定。大抵局部屢屢流行之區域，當地民衆體內具有多少之免疫力，故其死亡率較低，如海南島之腺鼠疫局部不斷流行，而其死率僅在10%左右。吾國除東北四省之鼠疫流行中肺鼠疫佔多數外，各地流行者多係腺鼠疫病例，但流行初期之病例，恆較爲沉重，多有合併敗血症。

鼠疫之特效治療，不僅可以減少死亡，亦可減少人民之恐怖。但比較有效之抗鼠疫血清與噬菌體，不易製造，價格奇昂，且不易久藏，運輸困難，故實用上價值較低。自磺胺類問世後，亦有關於鼠疫病例而得相當滿意之成績；復經嚴格管理之動物實驗，證明磺胺類對於

實驗性鼠疫確有特效。最近在印度 Bihar 流行中，得以試用於較多病例，已確實證明其療效矣。吾國衛生當局現亦備儲大量磺胺噻唑，專供治療鼠疫之用。惜湘閩浙各地之流行中，除一二零星報告外，未能利用機會，作有系統之治療實驗，良可惋惜。

**動物實驗** 法屬突尼斯之 Durand 氏 (1939) 於小鼠實驗，證明磺胺嘧啶有抵抗鼠疫菌之效力。氏用磺胺嘧啶飼鼠，按小鼠體重，每日每公分給藥二公絲 (2mg./gm.)，至第五或第六日注射鼠疫桿菌，注射後，繼續給藥6—17日。服藥之小鼠，能抵抗一萬倍致死量之桿菌。如用二萬至三十萬倍致死量，則大多數之小鼠均死，但培養其體液，結果陰性，獲救之小鼠，均呈免疫性，其免疫性之大小與所用細菌劑量之高低成正比。藥量減半，則其效大減。Schutze (1939) 於大鼠與小鼠實驗，試驗數種磺胺藥物之療效，亦以磺胺嘧啶為最效，大劑量之抗鼠疫血清，亦有效。作者認為化學與血清合併治療，其效或更偉大。印度 Haffkine 研究所之 Sohkey 與 Dikshit 兩氏 (1940)，於嚴格管理之小鼠實驗中，比較血清，磺胺嘧啶與較新磺胺類——磺胺噻唑對於實驗性鼠疫之療效。

小鼠經皮下注射鼠疫桿菌後，敗血症常在48—72小時內發生。基于此種事實，二氏按治療之先後，將小鼠分為四組：(1)與注射桿菌同時給藥，(2)注射後24小時給藥，(3)注射後48小時給藥，及(4)注射後72小時給藥。每組實驗用小鼠20頭。在磺胺噻唑治療期內死亡者之內臟塗片及血液培養，均屬陰性；但停止服藥後死亡者，則細菌檢查，均為陽性。在磺胺嘧啶治療期內死亡者，則有數例呈陽性塗片或培養。染病後48小時內或在敗血症發生以前，開始磺胺噻唑治療，藥劑量小至每鼠10mg，日給兩次，連給十日，可使感染鼠之80%免於死亡，藥量倍之，則結果更佳。此種早期治療，磺胺嘧啶

之療效，與磺胺噻唑大致相仿。如將磺胺噻唑劑量增至20mg，則48小時後治療者，可保證80%，72小時後治療者，可保證65%之鼠。若再將藥量加倍，每次40mg，則前者可增至90%，後者可達80%。此種優良結果，與同研究所所產之抗鼠疫血清，可相媲美。對於已發敗血症之實驗動物，磺胺噻唑之療效，遠勝于磺胺吡啶。用相等之劑量，每次40mg，于感染後48小時開始治療，受磺胺噻唑保護之動物可達90%，而受磺胺吡啶保護者則僅10%。人類之鼠疫尚不如小鼠鼠疫之嚴重，故氏等相信化學治療之療效，可能較好。

**臨床實驗** 據作者所知，Carman氏(1938)乃試用磺胺類藥物於人類鼠疫之第一人，氏於東非洲，採用可溶性百浪多息於腺鼠疫6例，每日注射二次，每次2.5cc，治療結果，3人得救。但未用化學療之9例，則無一倖免於死。Moreau氏(1940)用血清與氨基磺酸之合併治療，治愈腺鼠疫2例。最初三日內所用血清總量達250cc，及260cc，氨基磺酸則連用至9日至10日，總量為13gm。及15gm。按此二例之恢復恐與化學治療無關，蓋其所用劑量甚低，按目前一般通行標準，此種劑量遠在最低有效劑量以下。

最近Wagle, Sohkey與Dikshit三氏(1942)報告較有系統而規模較大之臨床實驗。於印度Bihar省鼠疫流行中，臨時防疫醫院內，前後共收治700例以上。除腺腫及其他臨床症候以外，並取血液0.5cc，培養兩個洋菜斜面上，以決定有無敗血症及敗血症之程度。培養如為陰性，則穿刺腫大之淋巴腺，而培養其穿刺液，以證明之。所有病例中，將不能證明為鼠疫者，到院不及治療而死者，或治療未終不聽勸告而離院者除外，所餘718例為此報告之根據。全部病人分為五組，不加選擇，輪流編入各組。第一組用抗鼠疫血清；第二組用磺胺吡啶；第三組用磺胺噻唑；第四組血清與磺胺噻唑合用；第五組不

用特效治療，僅用磺溶液作靜脈注射，作為對照例。其結果列於第一表：

第一表 全部腺鼠疫病例之治療結果

| 組別 | 治療      | 病例數 | 死亡數 | 死亡百分率 |
|----|---------|-----|-----|-------|
| 一  | 抗鼠疫血清   | 157 | 37  | 23.5  |
| 二  | 磺胺吡啶    | 122 | 33  | 27.0  |
| 三  | 磺胺噻唑    | 230 | 48  | 20.8  |
| 四  | 血清與磺胺噻唑 | 60  | 12  | 20.0  |
| 五  | 磺溶液靜脈注射 | 149 | 80  | 53.6  |

根據上表，磺胺噻唑之療效，至少與血清相等，而磺胺吡啶則略遜。血清與磺胺噻唑合併應用，却並不能再減低其死亡率。但細加分析，則第一組第二組與第三組之死亡病例，幾全係合併敗血症者；而第四組中之死亡病例，亦大部係合併敗血症者。敗血症之存在，實為預後惡劣之最大因素，故另列第二表以示之。

第二表 開始治療時已呈敗血症之腺鼠疫病例

| 組別 | 治療      | 病例數 | 死亡數 | 死亡百分率 |
|----|---------|-----|-----|-------|
| 一  | 抗鼠疫血清   | 62  | 32  | 51.6  |
| 二  | 磺胺吡啶    | 62  | 31  | 50.0  |
| 三  | 磺胺噻唑    | 92  | 40  | 43.4  |
| 四  | 血清與磺胺噻唑 | 25  | 8   | 32.0  |
| 五  | 磺溶液靜脈注射 | 75  | 68  | 90.8  |

第二表中各組病例較少，但各組死亡率之關係，與第一表略有出入。血清與磺胺吡啶之療效相等，磺胺噻唑之療效似較佳而血清與磺

皮膚合併應用，則奏效更佳。

作者等又按每0.25cc血液，于洋菜培養基上所得桿菌聚落數之多寡，分敗血症病例為輕，中，重三等。按此輕重分類，比較各組之死亡率，則得第三表如下。

第三表 輕重敗血症病例

| 組別 | 治療      | 輕等敗血症 |         | 中等與重等敗血症 |         |
|----|---------|-------|---------|----------|---------|
|    |         | 病例數   | 死亡數 死亡率 | 病例數      | 死亡數 死亡率 |
| 一  | 抗鼠疫血清   | 29    | 7 24.1  | 42       | 29 69   |
| 二  | 磺胺吡啶    | 26    | 5 19.2  | 35       | 26 72.2 |
| 三  | 磺胺噻唑    | 27    | 4 14.8  | 65       | 36 55.4 |
| 四  | 血清與磺胺噻唑 | 4     | 0 0     | 21       | 8 38.1  |
| 五  | 碘溶液靜脈注射 | 19    | 14 73.7 | 56       | 54 96.4 |

輕重敗血症，按菌之數與血清可殺菌數之關係，按此三級血

與磺胺吡啶爲優，而血清與磺胺噻唑之合併療法，似更有效。

茲再將全部病例數，減去敗血症之病例數，則得未合併敗血症之腺鼠疫病例數，列成第四表，以資比較。

第四表 未合併敗血症之腺鼠疫病例

| 組 別 | 治 療     | 病例數 | 死亡數 | 死亡百分率 |
|-----|---------|-----|-----|-------|
| 一   | 抗鼠疫血清   | 95  | 5   | 5.3   |
| 二   | 磺胺吡啶    | 60  | 2   | 3.5   |
| 三   | 磺胺噻唑    | 138 | 8   | 5.8   |
| 四   | 血清與磺胺噻唑 | 35  | 4   | 11.5  |
| 五   | 磺溶液靜脈注射 | 74  | 12  | 16.2  |

據第四表所示，對於單純腺鼠疫病例，血清與兩種磺胺類之療效，大致相同，均能使其死亡率減至三分之一。血清與磺胺噻唑合用，則其死亡率反較任一單用時爲高。此種情形，於流行性腦膜炎與肺炎病例，亦有類似報告。

總之磺胺噻唑確是鼠疫之最佳療劑。對於敗血性病例，如與血清合用，則其效更佳；但對單純之腺鼠疫病例，則加用血清反屬有害。磺胺吡啶之療效僅略遜，但與血清較，則可相埒。

氏等於1941年發表之初步報告中，提及肺鼠疫 6例，雖經特效治療，無一獲救。但其所用劑量，較一般所定標準爲小；如用足量，則其結果或可較佳。

法屬馬達加斯加之Girard氏(1941)于豚鼠與小鼠之實驗性鼠疫，比較血清與磺胺類藥物之療效。對於豚鼠之鼠疫，所試各種磺胺類中，以磺胺吡啶爲最佳，毒性亦最低。於人類之腺鼠疫病例，僅試磺胺噻唑與對苯磺胺兩種。應用磺胺噻唑治療之成人鼠疫19例中，治愈15

例，每日劑量 6—10gm，並無中毒現象。病狀改善時，即減低其劑量。體溫恢復正常後，仍應繼續服藥 12 天，每日 1—2gm。在苯磺胺組 11 例中，治愈者 9 例。但所治之肺鼠疫病例，則無一獲救。此報告中，並無對照病例以資比較，且氯苯磺胺之劑量較低，全劑量僅為 99—25 gm。

又據 Plum 氏 (1942) 在東非 Nairobi 之經驗，認磺胺嘧啶為腺鼠疫之特效藥。腺鼠疫 574 例中，死者 342 例，其死亡率為 63%。但鼠鼠疫與敗血性病例 131 病例中，除二人獲救外，全部死亡。此種結果，自不能與 Schkey 氏之結果相比較，蓋地域不同，病勢輕重亦然不同。氏之印象，認為治療例之死亡率確已顯著減少，惜未備對照組以供比較，故其結論較為虛弱。且觀察未死病例，多於第二日或第三日恢復，則究竟得力於化學治療多少，亦甚難說，蓋此種病例均係傳染最輕者。

王翰伯氏 (1942) 於常德之鼠疫流行中，試用磺胺嘧啶於鼠疫 11 例。最初 5 例無一得救。其中腺鼠疫 3 人，敗血性鼠疫 1 例，肺鼠疫 1 例。用藥劑量較小，且在 24 小時內死者 3 例，36 小時與 47 小時內死亡者各 1 例，故其不良結果，似不能歸咎於該藥之無效。第 7 例，腺鼠疫，用藥足量，初則病勢大見減輕，後忽轉惡，於開始治療後第六日病故。自第 8 例至第 10 例之 4 例，均係腺鼠疫，用藥足量。但均於得病前曾受預防注射多次，故其恢復，究因體內之自動性免疫力（自預防注射所致），抑因化學治療，實難決定。第 12 例係肺鼠疫，經積極化學治療，亦得獲救。渠於得病第三日起開始磺胺嘧啶治療，11 日內共服藥 121gm。服藥後第八日體溫驟降至正常。此例病勢極為凶險，竟然得救，不可不歸功於此藥。按肺鼠疫之預後極為惡劣，百例中難得一例倖免。本例雖於起病前一日注射菌液，其不能發生免疫作用，

毫無疑義。故除自然痊愈之極少可能外，此例似可證明磺胺噻唑對於鼠疫或有起死回生之療效。

劉宗欵氏（1943）於民國三十年曾在浙江衢縣義烏二地，試用磺胺噻唑於鼠疫42例。所用劑量，亦嫌不足。大部病例初次服4gm，四小時後再給2gm，隨即每四小時服藥1mg，日以繼夜，待至體溫轉趨正常後24小時為止。因病例記錄簡略不全，故不知其中有肺鼠疫與敗血性鼠疫若干例，僅知42例中死者16例，合38%。因無對照病例，且病例數太少，故難作統計的比較。然按過去各地腺鼠疫之死亡率，約在50%左右，若包括肺鼠疫與敗血性鼠疫在內，則當更高；此組死亡率較低，或可證明此藥之療效。

總之，以上各家報告，除Sohkey氏報告外，均不能確實證明磺胺類對於鼠疫之特效。而Sohkey氏所報告之化療病例，亦尚嫌不足。鼠疫在吾國各地尚時常流行，固係吾人之恥；然若能利用此種寶貴之機會，加以精密之研究充分建立其化療標準，其造福人羣，當亦不淺。

**磺胺噻唑之應用方法** 作者於民國三十年曾為戰時防疫聯合辦事處，編著“磺胺噻唑治療鼠疫之用法”小冊一種，所定劑量，

### 劑量分配

尚覺合用，茲略加修改，附錄於後。

(1) 用藥愈早愈好，一俟初步診斷決定，不待送入病房，立即給以第一劑，以後不分晝夜，按時服藥。(2) 服藥時間，務求準確，提前移後至一小時以上，均足影響治療結果。(3) 成人之劑量分配如下列二表。(4) 嬰兒與三歲(足歲)以下之幼童，用成人劑量之 $1/4$ 至 $1/3$ ，三歲以上十二歲以下之兒童用成人劑量之 $1/3$ 至 $1/2$ 。十二歲以上者，用成人劑量或其 $3/4$ 。(5) 全部用藥時間，以十日為度，如欲續用，須改較小劑量，審慎行之。

## (甲) 普通腺鼠疫病例之劑量表

| 日期         | 每次劑量                                                                                     | 全日量          | 總量    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
| 第一日        | 第一劑4gm. 以後每3小時1gm.                                                                       | 11gm.        |       |
| 第二日        | 每三小時1gm.                                                                                 | 8gm.         |       |
| 第三日<br>及以後 | (1) 如體溫下降病情有顯著<br>進步，則每6小時1gm. 連<br>服三天。<br>(2) 如無顯著進步，則每4小<br>時1gm. 至發生效力，乃按<br>(1)項劑量。 | 4gm.<br>6gm. | 30gm. |

## (乙) 肺鼠疫與敗血性鼠疫病例之劑量表

| 日期         | 每次劑量                                                                                    | 全日量          | 總量    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
| 第一日        | 第一劑4gm.，三小時後再服4<br>gm. 以後每3小時1.5gm.                                                     | 17gm.        |       |
| 第二日        | 每3小時1.5gm.                                                                              | 12gm.        |       |
| 第三日<br>及以後 | (1) 如血變無菌，體溫下降，<br>則每4小時1gm.，連服3<br>天。<br>(2) 如無顯著進步，則每4小時<br>1.5gm. 至發生效力，乃<br>按(1)項劑量 | 6gm.<br>9gm. | 47gm. |

上列劑量表，係按磺胺噻唑之藥理性狀，與鼠疫傳染之嚴重性，參照該藥治療其他重症傳染之劑量而擬定，固無實際臨床經驗為其根

據。但發表後二年餘之今日，細察文獻中之臨床報告，充分證明此劑量表之合理與適當。吾國王瀚伯氏(1942)於常德鼠疫流行中，初用之劑量係根據氨基磺胺之普通標準，即一劑2gm.，以後每4小時1gm.。後因治療屢屢失敗，乃改用較大劑量，而其治療成績果然改觀。其全日量為12gm.，適與(乙)表中所列者相等。

印度之 Wagle 等氏(1941)初用磺胺噻唑劑量甚少，第一劑用1gm.，以後每4小時用0.5gm.，連服七天。英國醫學雜誌編者(1941)亦指出其劑量或感不足。1942年 Wagle 氏於鼠疫專修班上所授劑量已大為提高。第一日劑量為10gm.，第二日及以後為7.5gm.。4至5日後則減為每日6gm.，至於服藥次數，王氏主張每2小時一次，而 Wagle 等採用普通之每4小時一次法。作者鑑於此藥之排泄甚速，4小時一次，難於維持其血中水準，故主張每3小時給藥一次，適為其折中辦法。

再作者對於腺鼠疫病例之劑量與肺鼠疫敗血性鼠疫病之劑量加以區別，其理由如下：單純腺鼠疫之病狀在於局部，故用藥之主旨，在預防其侵入血流，而較低劑量即能達此目的；局部化膿者，仍應手術切開，排除膿液，蓋此藥於化膿病狀中為效較微也。至於肺鼠疫與敗血性鼠疫，則均係全身傳染，而細菌所製造之磺胺抑制體亦遍佈於全身，自應採用較高之劑量，其理甚明。

Girard 氏於非洲，Wagle 等於印度，應用普通劑量治療肺鼠疫多例，無一得救；而王瀚伯氏於常德用大劑量救活一例，或可說明劑量充分之重要。Brown 氏等報告其應用此類藥物治療各種敗血症之經驗，亦曾強調此點。

## 用 法

(1)以藥片口服為原則，因此法最易使體內藥濃度保持有效之水

準。(2)對於兒童之不能服藥片者，可將藥片磨粉，和於加糖膠性液體內(阿拉伯樹膠或藕粉等所製之澱粉漿均可)製成懸垂液(Suspension)。(3)對於嘔吐不止或昏迷不醒之病人，則可用鼻管(Nasal Tube)或胃管(Stomach Tube)，按時給藥。法將藥片磨成細粉，倒入漏斗然後用溫開水送下。如能得純潔之磺胺噻唑鈉，則可製成5%溶液，作靜脈注射，較稀溶液亦可作皮下或肌肉注射。(4)同時加服等量之酸性碳酸鈉，以防其在尿中沉澱。(5)服藥期間，忌服硫酸鎂，硫酸鈉及其他含硫之藥物，忌多食蛋類食物。(6)服藥期內應令病人多多飲水，每日應在三四公升左右，俾磺胺噻唑排泄時不致刺戟腎臟。(7)服藥期內，應每日檢查小便內有無微量血液及磺胺噻唑之結晶，間日作血色素定量及白血球計數一次，其意義於副作用一節內討論之。

## 其他治療

除用特效藥外，應採適當之對症治療。對於臃腫之經化膿者，務須早期切開，排膿洗淨後，可置入磺胺噻唑結晶1—2gm.，便秘者可服氯化低汞(甘汞)及大量食鹽水灌腸。嘔吐不止者，可給碎冰，含化口內，或服沸騰散及輕量之嗎啡。

## 副作用

磺胺噻唑之副作用，與其他磺胺類藥物大致相同。可分輕性，重性及危險性三類：

(1)輕性副作用如頭痛，眩暈，結膜炎及惡心嘔吐等均屬常見，約佔服藥例之20%，不必介意，可繼續用藥。

(2)重性副作用。如藥熱皮疹，白血球減少及血尿症等，一旦發現，應斟酌副作用之程度及原病之情況，考慮減少劑量或完全停藥。

此種發熱，常在服藥後第五日至第九日內發現，應密切注意，不可與原病之發熱相混。皮疹以結節性紅斑 (Erythema Nodosum) 爲最普通。其最危險者爲剝脫性皮炎 (Dermatitis Exfoliativa)。白血球減少，往往爲顆粒性白血球缺乏症 (Agranulocytosis) 之前驅，應加嚴密注意，血尿症乃用此藥排泄時在尿中析出結晶所致。如僅微量須藉顯微鏡查出者，則應立即增加病人之飲料數公升，並檢查其每次之小便。如仍無效，或係肉眼能見之血尿症，則應暫時停藥，並增加飲水，用導尿管插入輸尿管內以放出之。

(3) 危險性副作用，有急性溶血性貧血，顆粒性白血球缺乏症及剝脫性皮炎等，往往有生命危險，幸臨床上甚爲罕見，一旦發生，應立即停藥，並給大量飲料以促藥物之排泄。必要時應行輸血及戊糖核酸 (Pentnucleotide) 療法等。

**其他磺胺類之應用** 缺乏磺胺嘧啶時，其他磺胺類亦可一試。磺胺嘧啶對臨床病例之療效，較諸磺胺噻唑無大遜色。其劑量較小，可用磺胺噻唑劑量之  $\frac{2}{3}$ 。第一劑用 2gm，以後每四小時 1gm。對於敗血症及肺鼠疫病例，可加給 2gm。劑量一次。退熱後之劑量，按磺胺噻唑劑量表酌減。服此藥時，亦須多多飲水，以免發生腎合併症。若用  $\alpha$ -苯磺胺，其劑量與磺胺嘧啶同，但飲水宜少，以增加藥效，蓋此藥甚易溶解，不致引起腎合併症也。

### 參 考 文 獻

- Carman (1938) *E. African Md. J.* 14:362.  
 張昌紹 (1942) 醫學文摘一卷三期十頁。  
 Durand (1929) *Arch. Inst. Pasteur Tunis* 78:36.  
 Editor (1941) *B. M. J.* 2:621.

Girard (1941) Bull. Soc. Path. exot. 34 : 37.

劉宗欽與薛慶煜 (1943) 衛生報導六期三十八頁。

Moreau (1940) Bull. Soc. Path. Exot. 33 : 289.

Plum (1942) B. African Med. J. 19 : 23.

Schutze (1939) Lancet 1 : 266.

Sohkey & Dikshit (1940) Lancet 1 : 1040.

Wagle et al (1941) Ind. Med. Gaz. 76 : 29.

Wagle (1942) 鼠疫專修班講義

王瀚伯 (1942) 醫學文摘一卷三期八頁。

容榮榮 (1943) 實驗衛生一卷一期七頁。

---

實驗性瘧疾之磺胺類與奎寧合併療法 Terasak. Sugimoto與Kinos

ita(1941). Folla Pharmacol Jap. 31 : 180.

磺胺類單用時，對於金絲雀之瘧疾，並無療效，但與奎寧合用時，則確有加強之作用。五種磺胺類對於金雀絲之毒性，以磺胺吡啶為最低，體重10g.之致死量為75mg.；氨基磺醯胺與磺胺吡啶為最毒，致死量為15mg.對於小鼠之比較致死量，五種藥物之互相關係，亦大致相仿，其次試驗於傳染之金絲雀。磺胺類與奎寧分別注射於胸部與背部，每日一次，共注射五日，單用磺胺類時，病鳥均於二星期左右死亡，與對照例相似。單用奎寧可以治愈之，但需四星期之繼續治療。二者合用，則療效顯然增加，或則血內瘧蟲數始終甚低，或病程縮短一星期以上。

## 17 瘧疾之磺胺類治療

抗戰以來，沿海人口西遷瘧瘧之區，瘧疾不斷流行，而抗瘧藥品甚感缺乏，吾醫藥界奮起研究國產抗瘧藥材，以謀補救。自太平洋戰事爆發，佔全世界奎寧產量百分之九十之荷印淪于敵手，而太平洋中島嶼間之爭奪，大陸上之反攻，又多在瘧區中進行，故抗瘧藥之研究，更爲英美盟邦學者所積極從事者。

磺胺類之試用于瘧疾，實驗與臨床兩方，均已有了相當之業績。雖其實際應用，缺點尚多，如其毒性與價格，均使其不能與目前所知之標準抗瘧藥品（奎寧，安滌平與撲瘧母星）爭一日之短長，然鑑于磺胺類之進步極速，故其前途仍屬有望焉。

**對於鳥瘧之療效** coggeshall 氏 (1938) 首試氨基磺胺於絲金雀之 *P. Cathemerium* 傳染，未得任何療效。Buttle 氏 (1939) 及 Manwell 等 (1941) 於金絲雀之 *P. relictum* 與 *P. nucleophilum* 傳染證實之，並發現磺胺嘧啶亦無作用。Walker 氏 (1940) 合成多種磺胺類衍化物之含有 Plasmoquine 側鏈者，試於金絲雀之 *P. relictum* 傳染，對復發率毫無影響。Coggeshall 氏 (1938) 於雛雞，Hegner 等 (1941) 於小鴨之 *P. lophurae* 傳染，試以氨基磺胺及數種衍化物，亦得完全陰性之結果。反之，Africa 等 (1939) 發見可溶性百浪多息，能於爪哇禾雀 (Java Sparrow) 之 *P. precox* 傳染，使病原蟲完全消失；而對照組之原蟲，則長久繼續存在。Manwell 氏等 (1941) 試用磺胺嘧啶於金絲雀之 *P. circumflexum* 傳染，亦獲得良好之影響。Coggeshall 氏 (1941) 發現 Rodilone 對於金絲雀之 *P. cat*

hemerium 傳染，亦有相當療效。但 Promin 則無效。此種相反之結果，固可以動物與原蟲種類之不同解釋之，但其他因素，如藥物之劑量與用法等，亦可能大大影響實驗之結果。按習用之鳥瘧給藥法，係 Roehl 氏法，即每日給藥一次，共計六日。鑑於細菌性傳染之磺胺類化學治療時，體內有效濃度之維持至相當時間，乃奏效之必要條件，對於鳥瘧，或有同樣之需要。最近 Marshall 等 (1942) 將此原則應用於鳥瘧之磺胺治療研究，所用之實驗動物，係 10—18 日大小之北京小鴨，接種之瘧原蟲係 *P. lophurae* 用磺胺類藥物和入食料中而飼之。結果，所試之普通磺胺類藥物，均有多少療效。磺胺吡，純磺胺嘧啶及磺胺噻唑等療效最佳，幾可與奎寧相衡；磺胺吡啶與 Rodilone 之療效次之；氯苯磺胺又次之。對氨基安息香酸 (*p*-Aminobenzoic acid) 本身亦具微弱之抗瘧作用，亦能抑制磺胺類藥物對於鳥瘧之療效。由是以觀，則磺胺類抗瘧原蟲之作用機構，實與其抗細菌之作用機構，並無不同。

**對於猴瘧之療效** 猴瘧 (Simian malaria) 為研究抗瘧藥之最佳實驗對象，蓋猴 (Rhesus) 之 *P. knowlesi* 急性傳染，甚為猛烈，病程甚短，如不早治病猴無不死亡。若於薄血片中初見原蟲時，即施奎寧治療，則變為慢性症。磺胺類對於猴瘧之療效，甚為顯著，各家報告，頗為一致。Chopra 與 Das Gupta 兩氏 (1938) 曾先後用 Soluseptasine 及可溶性百浪多息治愈瘧猴四只，但須用大量，始能奏效。Coggshall 氏 (1938) 於猴類之實驗，證明 Disulfanilamide 早期應用時，有相當療效；並證明氯苯磺胺能完全消滅猴體內之瘧原蟲，愈後能用同一亞種之瘧原蟲使之再感染；氯苯磺胺對於急性與慢性之猴瘧均有根治之效。Chopra 與 Das Gupta 兩氏 (1939) 又研究磺胺吡啶對於猴瘧之療效，即用較小之劑量，亦有永久肅清猴體瘧原蟲

之作用；此種成績顯較其他標準抗瘧藥爲佳，蓋奎寧與安潞平均不能完全肅清瘧體內之瘧原蟲。Singh 與 Singh 兩氏（1939）亦試用磺胺嘧啶於猴瘧八例，獲得同樣之結果。磺胺噻唑及磺胺嘧啶對猴瘧亦有同樣療效。Coggeshall 氏（1941）曾比較各種普通磺胺類對於猴瘧之效力。

此種根治之效力，僅見於猴之 *P. knowlesi* 傳染。對於猴之他種瘧原蟲傳染，則氨基磺胺與磺胺噻唑僅能使原蟲暫時消失，經相當時間後又復出現於周圍血液中。

Coggeshall 氏（1941）亦試驗磺類化合物（Sulfones）對於猴 *P. knowlesi* 傳染之療效。用十萬個 *P. knowlesi* 注射於二猴腹腔中；其中一猴即隨以 Rodilone (Diacetyldiaminophenylsulfone) 0.3gm, 用胃管給藥，以後每日給藥一次，共給六日。他猴則不施任何治療，留作對照。對照猴自第五日始，薄血片中即見原蟲，四日後死亡。給藥之猴於六星期觀察期中，毫無異狀。再接種以同一亞種原蟲，產生典型之急性傳染，足徵第一次接種於未發症狀前，已爲 Rodilone 所完全治愈，體內毫無原蟲遺留，故無妨碍再感染之免疫力。此藥之效力，與氨基磺胺及其他磺胺類相等，而遠較奎寧與安潞平之效力爲強。另於一猴於接種原蟲後，即由靜脈注射 0.5gm. 之 Promin, 以後每日給藥，共計六日。於六星期之觀察期中，此猴亦未發瘧疾，且再感染亦產生典型之急性瘧疾。二猴於接種後已於薄血片中查出原蟲時，始給 Promin；其一每日給 1gm. 共計二日，原蟲數即降至血片中不能查得；一星期後復發，再給以每日 2gm. 二日，其傳染即變爲慢性。他猴則開始即給每日 2gm. 之劑量，亦二日；原蟲即迅速消失，經數月之觀察，不再復現。Promin 對於猴之 *P. inui* 與 *P. cynomolgi* 傳染，亦屬有效，但難根治之。大體上，Rodilone 與 Promin 對於猴瘧之瘧

效，與氨基磺胺及其他磺胺類頗為相似。

**臨床實驗** 磺胺類及礬類對於瘧疾之療效，顯較奎寧與安潑平為佳；但對於人類瘧疾則不然，雖有相當之療效，但難與標準抗瘧藥相比擬。蓋其較高之毒性，使吾人不能試用大劑量；若能應用毒性較低之新磺胺劑，增其劑量，或能獲得較佳之結果。

文獻中各家報告之臨床實驗結果，頗有出入，但大體上，其前途仍可樂觀。Leon氏(1937)最初試用百浪多息於間日瘧15例，均獲痊愈。Hill與Goodwin兩氏(1937)用可溶性百浪多息之肌肉注射，治愈間日瘧5例及惡性瘧95例。翌年，Motzfeldt氏(1938)用Proseptasine治愈瘧疾2例，認有相當療效。Farinaud與Ragiot兩氏(1938)觀察Soluseptasine之療效，發現此藥能消滅間日瘧之無性與有性原蟲；但對惡性瘧與三日瘧之作用甚微，且僅限於無性原蟲，對有性者則完全無效。Wielen氏(1937)及Pakenham-Walsh與Pennie兩氏(1938)亦均信磺胺類對於瘧疾確有相當療效。但Read與Rino兩氏(1938)，Hall氏(1938)，Frget等(1938)及Coggeshal氏(1938)對於磺胺類治療瘧疾之效力與其實用價值，頗為懷疑。

Niven氏(1938)於馬來試用氨基磺胺於急性瘧疾80例，另用奎寧治療68例以作對照。全體病例均係成人，屬於苦力階級。體溫在99F以上，周圍血液每100cc，中含有無性原蟲一千個以上。氨基磺胺之治療例中，惡性瘧34例，間日瘧38例，三日瘧8例。氨基磺胺之每日劑量為2gm.分兩次服，奎寧之劑量，每體重一百磅，每日用藥2gm.兩藥均連服七日。氨基磺胺對於瘧原蟲有殺滅之作用，但較奎寧為弱。最有趣味者，此藥對於惡性瘧原蟲反較對間日瘧原蟲之作用為強，但對兩者之有性體，則作用均微。用此藥治療完畢之半月體攜帶者5例，仍能感染瘧蚊。作者作如下之結論；氨基磺胺對於

瘧疾之療效，不如奎寧，而價格較貴，且毒性較強，故尙無實際應用價值。Farinaud 與 Eliche 兩氏（1939）於安南採用 Soluseptasine 之靜脈注射治療產婦發瘧疾者 15 例，或更佐以 Proseptasine 或奎寧或安滌平之內服。渠等認為此藥能滅分瓣原蟲（Schizont），3—5 小時後血中即不見之；但對惡性瘧之有性原蟲則完全無作用。然此藥並無退熱作用，故實為不完全之抗瘧藥物。按此組病例有加用其他抗瘧藥品，故其結論殊為可疑。且抗瘧藥之退熱作用直接由其抗原蟲作用有關，非特效的退熱作用，實無多大助力。

巴拿馬之 Barreras 氏（1939）于急性瘧疾 8 例，採用 Rubiazol 之肌內注射與口服。病人曾服過其他抗瘧藥品。但此藥似能增加其他抗瘧藥之作用，使原虫迅速消失而寒熱早退。對於惡性瘧之半月體，完全無用。印度之 Chopra 與 Das Gupta 兩氏（1939）採用百浪多息之口服或肌內注射，治療並無自愈傾向之瘧疾 19 例。每日劑量為 3—4 gm，連服 5 日。此種劑量能消滅間日瘧與三日瘧之無性與有性原虫，但對惡性瘧，僅能消滅其無性原虫。對於瘧疾之症狀，則均能控制之。較小之劑量，能使症狀減輕，而血中原虫消失；但二星期內，病又復發。

張昌紹與余南庚兩氏 1941 細察前人報告，發見其所用劑量均低，與其療效，或不無關係，乃於民國三十年三四月間，就中央醫院住院病人 5 例，採用每日 6 gm 之標準劑量，加以試治。均係間日瘧。所得療效，遠不如奎寧。服藥期間，病人仍按期發熱二次乃至三次；嗣後熱停，血片及骨髓片亦呈陰性；但有二例停熱數日後復發。各例經過情形大致相同，故未續試於他例。此組病例所服之藥量雖已加倍，但所得結果，並不優於 Niven 氏所得者。由此觀之，氯苯磺胺對於人類瘧疾之療效甚低，遠遜於奎寧或安滌平，已無疑義。一部分報告

，對於此藥之抗瘧作用，過於樂觀，或因所試病例管理未臻嚴密，於事前，或同時，加服奎寧或安潞平，故能較佳之成績。

磺胺吡啶，磺胺噻唑及磺胺啞啉等較新磺胺劑，亦曾試用瘧疾病例，療效似較佳，但仍不如奎寧。Pakenham-Walsh 氏(1941)初試磺胺噻唑於間日瘧病例。Schwartz 等(1941)亦試用磺胺噻唑於人工接種之間日瘧9例。任其發作3—15次後，乃用磺胺噻唑治之。第一劑為3gm，四小時後再給3gm，以後每四小時1gm，至全量達25—50gm。用藥後各例均得退熱，但6例中，僅5例之血中原虫消失。此5例中，除1例於停藥15日後復發外，各例均經繼續觀察90日，並無復發徵象。至於血中原虫未全消失之4例，則於停藥後12—20日中復發。各例均未發嚴重中毒現象。Coggeshall 等(1941)試用磺胺啞啉於黑人之急性瘧疾13例，其中間日瘧7例，惡性瘧5例及三日瘧1例。各例所用劑量相同，第一日用6gm，以後五日，每日4gm，於日間每四小時給藥一次。用藥後平均兩日內退熱，兩日半內原虫消失。但有3例無效，係間日瘧1例，惡性瘧2例。除1例發生藥熱外，毫無中毒現象。此種療效，似與奎寧相近。最近 Johnson 氏(1943)報告其試用磺胺噻唑與磺胺啞啉於三日瘧數例。前者試於2例，雖有療效，但不久又復發。後者試於13例，均能使血中原虫消失，所需退熱時間與 Coggeshall 氏所報告者相近；復發者僅3例，於治療後33—150日始發生。根據兩氏之報告，磺胺啞啉顯為目前所知磺胺類藥物中最佳之抗瘧藥，且對於三型瘧疾，均屬有效，實有繼續研究之必要。

Coggeshall 等(1941)亦研究嘔類化合物對於人類瘧疾之療效。所試之嘔化合物係 Promin，每日靜脈注射10—40gm，大多數連用三日，連用四日者亦有數例。人工接種間日瘧5例中，用 Promin 後均於13小時內退熱，4例之血片約於同時變為陰性。其中1例於第四日復發，

其他4例則於六日內並無復發，六日後則按醫院規定給以奎寧，故未得繼續觀察。另於天然瘧疾17例，其中間日瘧12例，惡性瘧5例。間日瘧病人中，黑人4名，白人8名。用藥後黑人之反應良好，僅發寒熱一次，（於每日熱則發二次），血片於三四日內變為陰性，僅1例因劑量不足而於短期內復發。白人之反應則較差，完全滿意者僅1例。6例之症狀雖已消失，但厚血片中有時仍能發現原虫，後改用奎寧治療。其餘1例則症狀減輕甚著，但仍有低熱，血片有時陽性，且於治療後第十四日復發，乃給以第二治程之 Promin，遂得完全恢復，一月後血片仍為陰性。此8名白人中，有5名服用預防劑量之奎寧（每日1gm，服藥5日，休息7日），但仍發瘧，可見當地（巴拿馬運河地帶）瘧疾之難治，至於惡性瘧5例，除一白人外，均係黑人，病勢均重。用藥後24—48小時內退熱，血片亦變陰性。對於無性及有性原虫均有作用。此藥之毒性現象甚輕，注射時有惡心者3例，中等度發紺者2例。數例之血中藥濃度，曾加以測定。注射後血內水滲甚高，但迅速降落，於短時間內至低水準。由以上結果觀之，Promin 對於間日瘧與惡性瘧，均屬有效，對於後者奏效尤佳。

**摘要** 磺胺類藥物，對於鳥瘧，猴瘧及人瘧，均有多少之療效。但各藥之抗瘧效力，頗有出入，並隨原虫之種類與動物之種類而異。氨基磺胺及其氨基替代之衍化物，對於猴瘧雖有卓越之療效，較奎寧與安蘇平之療效為佳，但對鳥瘧及人瘧，則其效遠不如奎寧。磺胺基替代之磺胺類藥物，如磺胺嘧啶，磺胺噻唑及磺胺密啶等，對於各型人類瘧疾之療效較佳，其中磺胺密啶之治療成績尤為特出，幾足與奎寧相匹敵。磺胺類藥物亦有抗瘧作用，Promin 對於人類間日瘧與惡性瘧之療效，與磺胺密啶相若。頗感興趣者，氨基磺胺與 Promin 對於惡性瘧之療效反較間日瘧為佳；而磺胺嘧啶則對間日瘧奏效較

佳。

## 文 獻

- Africa et al (1939) *Rev. Filipina Med. Farm.* 30 : 217.
- Barreras (1939) *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.* 18 : 753.
- Battle (1939) *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 33 : 141.
- Chopra & Das Gupta (1933) *Ind. Med. Gaz.* 73 : 305 ; 333. (1939) ditto 74 : 201 ; 321.
- Chopra & Basu (1939) *J. Malaria Inst. India* 2 : 153.
- 張昌紹與余南庚 (1941) *醫學文摘* 1 : 7.
- Coggeshall (1939) *Proc. Soc. E. Biol. Med.* 33 : 763. (1940) *A. J. Trop. Med.* 18 : 715. (1940) *J. Exp. Med.* 71 : 13. (1941) *J. A. M. A.* 117 : 1077.
- Faget et al (1928) *U. S. Pub. Health Rep.* 53 : 1364.
- Farinaud & Ragiot (1938) *Bull. Soc. Path. Exotique* 31 : 907.
- Hall (1938) *J. Pharmacol.* 68 : 353.
- Hegner et al (1941) *A. J. Hyg.* 34 : 132.
- Hill & Godwin (1937) *South. Med. J.* 30 : 1170.
- Johnson (1943) *A. J. M. Sci.* 206 : 327.
- Leon (1937) *U. S. Pub. Health Rep.* 52 : 1460.
- Manwell et al (1941) *Proc. Soc. E. Biol. Med.* 46 : 523.
- Marshall et al (1942) *J. Pharmacol.* 75 : 69.
- Motzfeldt (1938) *Norsk. Mag. Laegevidensk.* 99 : 872.
- Niven (1938) *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 32 : 413.
- Pakenham & Rennie (1933) *Lancet* 2 : 79.

Read & Pino (1938) Arch. Schiffs-u. Tropenhyg. 42 : 132.

Schwartz et al (1941) A. J. Hyg. 34 : 141.

Singh & Singh (1939) J. Malaria Inst. India 2 : 281.

Walker (1940) J. Chem. Soc. 1 : 682

Wielen (1937) Med. Tydschr. Genesk. 81 : 2905.

#### 氣苯磺醯胺與磺胺吡啶對於亞急性細菌性心內膜炎之治療用途

Friedman(1941). Arch Int. Md. 67 : 921.

細菌性心內膜炎之化學治療時，首應解答之問題為所用之藥物究係直接作用于細菌，或增加組織之抵抗力。如用氣苯磺醯胺或磺胺吡啶而希其奏效，該藥必須藉組織細胞之助而能直接殺滅草綠色鏈球菌或抑制其繁育，且亦須具穿透纖維素血小板之凝塊而產生有效濃度之能力。如一種藥物之作用，在增加生活組織之抵抗力，或不能穿透此種阻礙物，則對於細菌性心內膜炎難望其奏效，蓋此種阻礙物，係細菌之堡壘，不僅阻擋藥物之接近，即組織細胞亦不能施以直接之攻擊。作者實驗所示，此二藥並不易穿透纖維素血小板之凝塊。於家兔之腹腔內產生保護性之草綠色鏈球菌之病灶，同時注射二種之任一種，其效與試管中之作用相似，但若接種之細菌量甚小，而病勢發展尚未十足時，則有相當療效。若接種經 6 小時始用磺胺類，則雖用高劑量，亦毫無作用。草綠色鏈球菌所致之細菌性心內膜炎 12 例，應用二藥之一或合併應用，其療效幾等於零。其中 8 例，同時採用大量之 Heparin 治療，其結果亦然惡劣。作者等雖最初提議試用 Heparin 於本病之治療，而 Kekon 與 White 曾報告滿意之結果，作者等今已不信 Heparin 單用或與磺胺吡啶合用，對於本病治療之有何價值。

# 磺胺類化學治療學

## 第三部

## 附論

感冒之耳與副鼻竇合併症預防 Dolowitz等 (1943年10月30日)。

J.A.M.A. 123:534.

耳與副鼻竇之傳染幾均發於急性鼻炎或鼻咽炎，乃細菌侵襲之結果。感冒之最初病原係濾過性毒，但症候之延長與合併症之發生，乃由化膿性細菌所致。乙種溶血性鏈菌 (Beta hemolytic streptococcus)，肺炎球菌及流行性感冒桿菌三者，乃感冒病人鼻鼻咽部最常見之細菌。當感冒時，局部抵抗力因濾過性毒之侵襲而降低，細菌乘之，乃發生種種合併症。作者之一 (Pickrell) 曾於1941年採用2.5%磺胺嘧啶 (Sulfadiazine) 之 Ethanolamine 溶液，噴霧於火傷局部，其殺菌之效力，遠較口服同藥為佳。作者等乃採用此法於感冒之早期病例，噴霧此液於鼻喉部，最初三日，每日8—12次，次三日減為每日5—8次，夜間則免之。另於對照病例，僅用此液之溶劑，即 Ethanolamine，如法噴霧，以資比較。其結果列表如下：

|                 | 治療組(59例) | 對照組(44例) |
|-----------------|----------|----------|
| 副鼻竇炎(Sinusitis) | 9.7%     | 30%      |
| 耳炎(Otitis)      | 1.8%     | 4.5%     |
| 喉炎(Laryngitis)  | 無        | 2.3%     |
| 喉痛              | 無        | 10%      |
| 咳嗽              | 8%       | 44%      |

據上表，磺胺嘧啶之噴霧於鼻喉部，頗能減少感冒之合併症。若合併症既已發生，如副鼻竇炎，耳炎，喉炎及喉痛等病例，用此法治療，亦能迅速治愈。但細菌學的檢查，則除乙種溶血性鏈菌偶能為清除外，鼻喉部之其他細菌仍然留存。從臨床上觀之，此種細菌之毒性恐亦減少。

## 18 青黴菌素 (Penicillin)

細菌性傳染之化學治療，自磺胺類藥物發明，似已登峯造極，然細加考察，缺點尚多。(1)外科及皮膚科傳染中，葡萄狀球菌係最主要之病原；但磺胺類對於此菌之抑制作用不甚顯著；雖磺胺噻唑(Sulfathiazole)現已賣用於葡萄狀球菌性傳染，然其結果究不若對鏈球菌傳染之滿意。(2)且磺胺類藥物之抗菌作用，易為對氨基安息香酸(P-Aminobenzoic acid)所抑制。膿液及壞死組織中含此酸甚多，故對此種病狀，如不先採用外科手術清理之，即用大劑量之最強磺胺類藥物，亦難奏效。(3)再者，磺胺類藥物之有效劑量，與中毒劑量甚為接近，故其臨床應用，難免發生或輕或重之種種中毒現象，重者甚或危及生命。(4)最後，應用此類藥物時，有一部分病例之致病菌，產生抗藥性(Drug-fastness)，以致藥物失效，此於淋病之化學治療時尤多見之。

最近發明之青黴菌素，對於葡萄狀球菌之傳染，有卓越之療效，且其作用不受對氨基安息香酸之影響，毒性極低，而不易產生細菌之抗藥性，故適足補救磺胺類藥物之缺憾，使細菌性傳染之化學治療，更臻完美，後來居上，已儼然磺胺類藥物之勁敵矣。

**歷史** 青黴菌素之最初發現，遠在1929年，係英國倫敦大學細菌學教授 Fleming 氏自一種青黴菌(Penicillium notatum)之培養液中提出，故名。氏研究各種葡萄狀球菌變種時，留置一部分培養玻皿於桌上，不時檢查之。因時時打開其蓋，故難免為空氣中種種微生物所污染。某次發現一微菌大聚落，在其周圍之葡萄狀球菌聚落變

爲透明，呈『溶解』狀態。氏乃從事於此種黴菌之研究，以確定此種細菌溶解物質 (Bacteriolytic substance) 是否由黴菌產生。其結果乃發現此奇異之新抗菌素。於試管中實驗，氏發現此素對於葡萄狀球菌，鏈球菌及肺炎球菌之繁育，呈強大之抑制作用。惜因產量甚少，製造困難，且提煉未精，極易變壞，故未能廣作臨床試驗，不久即爲人所遺忘矣。

在文獻中埋沒十一年後，青黴菌素忽於1940年又與世人見面，不久即引起醫界之極大注意。今日公認爲葡萄狀球菌傳染之最有效特效藥。於遍地烽火之今日，抗葡萄狀球菌之特效藥物，最感迫切需要，此藥對於受傷軍民之貢獻，將甚偉大。此藥療效之被發現，應歸功於英國牛津大學細菌學教授 Florey 氏及其同僚。氏等自青黴菌之培養液中，提出一種黃色粉，於試管中，呈奇強之抗菌作用，即於一萬萬六千萬倍之溶液中，亦能抑止細菌之繁育。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。但其製備極爲困難，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。即選用最佳之菌種，在最佳生產環境下，每 cc. 之培養液中僅含此素二單位左右；而一病人所需之藥量，恆達二至三百萬單位，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治療劑委員會主席 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，試用青黴菌素於數種傳染於500例，充分證實前人所得之結果。

**培養與提煉** 青黴菌素之提煉，需用大量之培養液，一人所需劑量之青黴菌素，恆需一千公升左右之培養液。故其製造需要廣大之容器與房屋，而培養液必須擇其簡單而價廉者方切實用。Fleming氏原用肉湯培養，青黴菌 (*P. notatum*) 之繁育甚佳，但其成本太高，且提煉時亦感困難，故現已改用種種副產品或其他較廉之材料，以製備其培養液。美國農業試驗所之 Coghill與 Meyer 兩氏發現玉蜀黍水浸母液 (Corn Steep liquor) 可用作培養液。按此液乃製造澱粉時之副產品。氏等亦發現數新亞種，能產生較高量之青黴菌素。此種研究結果，現已能使其產量較英國原法所得者，增加數百倍之多，較大規模生產之可能，現已在望。除美國外，加拿大現亦設廠開始製造，至1944年四月中可達每星期五萬萬單位之產量，加政府已為軍隊訂購二百六十萬萬單位。

美國哥倫比亞大學之 Hobby 等(1942)採用改良 Czapek-Dox 氏合成培養基，其成分如下：

|       |        |
|-------|--------|
| 硝酸鈉   | 3.5gm. |
| 酸性磷酸鉀 | 1.5    |
| 氯化鉀   | 0.5    |
| 硫酸鎂   | 0.5    |
| 硫酸亞鐵  | 0.015  |

|     |             |
|-----|-------------|
| 赤糖  | 20.0        |
| 蒸餾水 | ·加足 1公升(L.) |

15磅蒸汽消毒15分。

氏等先用蜂蜜洋菜培養基於室溫時，培養 Fleming 氏原種青黴菌 3-5 日。取其芽胞之食鹽水懸垂液，種入含上述培養液 400cc. 之 2-L. 錐形燒瓶中。培養 8 日，培養中之青黴菌素達其最高濃度。最適溫度為 24C，白色菌絲繁育而表面有水滴者，產量較高。過量芽胞產生，恆使產量減低。約翰霍布金大學之 Crowe 等 (1943) 所用之培養液，含有 3% 之氨基酸混合物及 2% 之赤糖，其反應調整至 pH 4.50 於室溫 (22-25C) 中培養之。至 5-7 日，其產量最高，此時 pH 已達 7 至 8。乃使 pH 降至 6.5-7。通過 Seitz 瓷濾器，濾液中含有青黴菌素。此濾液即稱粗製青黴菌素，置入滅菌之燒瓶中而凍結之。在此凍結狀態，其效力可保存 2-5 月，臨用時融化之，用後即再凍結。在普通冰箱中，僅能保存一星期左右，以後逐漸喪失其效力；若置入備有橡皮帽之瓶中，則可保存其一部分效力至一月左右。如將凍結之品融化時，則暗黃色之液體沉入瓶底，而上層則為淺黃色液體。下層之液體中青黴菌素之濃度較高，可用玻管吸出以供應用，每 cc. 中約含青黴菌素 40 牛津單位。此種粗製青黴菌素不能用作靜脈內注射，但可作外用，必要時可用食鹽水稀釋之。

供靜脈注射用之青黴菌素，則須再加提煉。先於低 pH (3-4) 時，用氯仿，醋酸戊酯 (Amyl acetate) 或其他有機溶劑提出之，再自有機溶劑之溶液中，於高 pH (7.2) 時用磷酸鹽緩衝液 (Phosphate buffer) 重提出之。如此重複提煉以精製之，並用氯仿提去效力較小之部分，或通過動物炭吸著分去之。最後尚可用 Chromatogram 再加精製，此係容有 Brockman alumina 之長玻管，導入青黴菌素溶液後，因

Alumina 之吸着作用，青黴菌素在其中分成四層，因其純度之不同，其色各異。可用鹼洗出其最純粹部分而復用水再提出之。據美國科學研究推廣局醫學研究委員會主席 Richards 氏 (1943) 之報告，目前最佳之產量，為每 20 公升之培養液中，可得精製品 1 公分。重症病人所需之全部劑量，恆需十倍於此。

最近 Foster 氏 (1943) 研究培養時影響青黴菌素產量之種種因素，如接種黴菌之狀況，培養基之成分，接種時間，微量重金屬（鋅）等。

**性狀** 青黴菌素係一種黃色含氮之有機酸，其純品可成結晶，其化學式恐為  $C_{14}H_{19}NO_6$  或  $C_{14}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$ 。易與鈉，鐵，鎂，鋇等化合成鹽類。其鈉鹽甚易潮解，靜脈注射時用之。鎂鹽則不潮解。外用時可用鐵鹽，較不潮解。游離酸易溶于氯仿，酳及其他溶劑。粗製品甚不穩定，易失其效力，於鹼性反應時尤然。但較強之酸如胃酸亦能破壞之，故此素不能口服。此素之抗菌效力，用牛津單位 (Oxford unit) 表示之。結晶品一公絲中約含 240-250 牛津單位。目前因提煉之困難，臨床上所用者多係半精製品；故其效力須用生物鑑定法定量之。

**生物鑑定法** 生物鑑定所用之單位，沿用 Florey 氏所用者，稱為牛津單位，在美國方面，亦有稱為 Florey 氏單位。一牛津單位之青黴菌素，於 50cc. 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，有能抵抗青黴菌素之作用者；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，則此種單位即毫無意義。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菌素作標準，鑑定時與未知品互相比照而獲知其單位數。

此外亦有採用傳統之稀釋度以表示其效力者。Hobby 等 (1942) 用溶血鏈球菌作試驗對象，而其有效濃度則用每cc. 中之 gamma (Microgram) 數表示之。氏等所製出之結晶青黴菌素鈉鹽，具有 0.03-0.1 gamma/cc. 之效力。0.03 gamma/cc. 之效力相當於 240-250 牛津單位/mg。

最近 Merck 公司之 Foster 氏等 (1943) 比較各種生物鑑定方法，結果，認為稀釋法 (Serial dilution method) 並不可靠。Squibb 公司之改良肉湯法則尚佳而切實用。混濁計法 (Turbidimetric) 極為準確，但僅於需要高度準確性之研究時適用之。牛津大學所用之方法 (Oxford cup method) 最為良好，亦最切實用。

**試管中對於各種細菌之作用** 於試管中，青黴菌素對於多數 Gram 氏染色反應陽性之細菌，均有作用，對於多種嫌氣性細菌亦屬有效。但其抗菌效力，不僅對於各種細菌間，大有不同，即對同一種細菌間之各種亞種，亦有顯著之差異。大體言之，所試之數種肺炎球菌及溶血鏈球菌，對於青黴菌素之敏感度，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。其詳細數字，見第一表 (據 Hobby 等)。

第一表 Oxford 實驗室之標準青黴菌素

對於各種細菌之有效濃度比較

| 細菌種類    | 有效濃度 (gamma/cc.) |
|---------|------------------|
| 溶血鏈球菌   | 0.46             |
| 白色葡萄狀球菌 | 0.93             |
| 草綠色鏈球菌  | 0.9 (間接算出)       |

不溶血性鏈球菌 460.0

茲復將青黴菌素有作用之各種細菌及曾試無作用之細菌列成第二表(據Hobby)等。

第二表 青黴菌素有作用及無作用之細菌

| 有作用之細菌                               | 無作用之細菌                           |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| 肺炎球菌                                 | 流行性感冒桿菌                          |
| 溶血鏈球菌                                | 大腸桿菌                             |
| 葡萄狀球菌                                | 傷寒桿菌                             |
| 腦膜炎球菌                                | 痢疾桿菌                             |
| 淋球菌                                  | 變形菌( <i>B. proteus</i> )         |
| 草綠色鏈球菌                               | 甲種副傷寒桿菌                          |
| 枯草桿菌( <i>B. subtilis</i> )           | 腸炎桿菌( <i>B. enteritidis</i> )    |
| Welch氏梭菌( <i>Cl. welchii</i> )       | 綠膿桿菌( <i>B. pyocyaneus</i> )     |
| 腐敗弧菌( <i>V. septique</i> )           | 螢光桿菌( <i>B. fluorescens</i> )    |
| 溶組織梭菌( <i>Cl. histolyticus</i> )     | 靈桿菌( <i>B. prodigius</i> )       |
| 惡性水腫桿菌                               | Friedlaender氏桿菌                  |
| 產芽胞性桿菌( <i>B. sporogenes</i> )       | 白色葡萄狀球菌——一亞種                     |
| Sordell桿菌                            | 白色念珠菌( <i>Monilia albicans</i> ) |
| 乳桿菌( <i>Lactobacillus</i> )          | Krus氏念珠菌                         |
| 人類囊球菌( <i>Cryptococcus hominis</i> ) | 鵝口瘡菌( <i>Monilia candida</i> )   |

青黴菌素對於葡萄狀球菌之作用，遠較磺胺類藥物為強，對於肺炎球菌及溶血鏈球菌之作用，亦較強大。據Hobby等之報告，此素之抗菌作用，較磺胺類至少高一千倍。其試管內之殺菌作用，僅於細菌繁育時有之。其作用不被細菌所破壞或吸着，但對細菌並無溶解作用

。血液與血清能增加其殺菌作用，但與血球之噬菌作用無關。據 Ram-melkamp 與 Keefer 兩氏(1943)之實驗，用各種方法將青黴菌素給予正常人後，其血液與血清即對金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為強大。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。

青黴菌素之抗菌作用，不受對氨基安息香酸及其他磺胺類抑制物之影響，故於膿液及壞死組織中仍能發揮其作用。

**青黴菌素之衍化物** 除其鹽類外，青黴菌素亦能與醇類化合成酯類 (Ester)。Meyer 等(1943)研究其數種脂肪性酯，試管內之抗菌力約為25gamma/cc。此種效力約當青黴菌素本身五十分之一，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。

Duffin與Smith 兩氏(1943)於 pH<sub>2</sub> 之青黴菌素水溶液中獲得一種強度右旋性有機酸，其物理與化學性狀，與青黴菌素大不相同。兩氏名之曰青黴菌酸(Penicillic acid)。此酸易溶于水，但不溶于醚，故易與青黴菌素分離，蓋後者能溶於醚。此酸能溶於丁醇 (Butyl alcohol)，能由此溶劑中結晶之。於紫外線中，此酸呈淡綠色螢光。

Abraham 等 (1943) 報告青黴菌素之一種分解產物，稱青黴菌胺 (Penicillamine)。於100C時用 N/10 硫酸處理青黴菌素銀一小時，則得一種鹽基，能用氯化高汞沉澱，用 H<sub>2</sub>S除汞，再於真空中蒸發而結晶之。其化學式為 C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>HCl。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，與氨基糖及三種維生素有關。

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 等氏於 1942 年自 *P. notatum* Wrestling 中提出一種新抗菌物質，稱為 N. tatin。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 z*) 提出 Penatin。此三種物質，均與青黴菌素不同。(1) 有機溶劑中不能溶解，可用醚抽出法以與青黴菌素分開後，此等物質留於水溶液中。自其水溶液中，Birkinshaw 等用安息香酸吸著法，Kocholaty 氏用白陶土吸著法，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，於 1:6,000,000,000 之極稀薄溶液中，已能於試管中抑制金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。但於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 aerodehydrogenase。其 Prosthetic group 恐係 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：

$$R \cdot CHO + H_2O + O_2 \longrightarrow R \cdot COOH + H_2O_2$$

其試管內之抗菌作用即由於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去其抗菌效力。於試管內時，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。對於各種 Gram 氏染色反應陽性之細菌，均有殺菌作用。

**抗藥性細菌** 磺胺類之能產生細菌抗藥性，於臨床治療上，可引起嚴重問題。此種抗藥性細菌，對於青黴菌素仍屬敏感。Mckee 與 Rake 兩氏 (1942) 報告四亞種之肺炎球菌，抵抗磺胺類之作用，但對青黴菌素之作用甚為敏感。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菌素甚為敏感，1:100,000, 至 1:200,000 之濃度能於四小時內完全抑制其繁育。用青黴菌素治之，三例均得痊愈。

雖然，青黴菌素本身，無論在試管內或在動物體內，亦能使細菌產生抗菌性。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色葡萄狀球菌產生抗青黴菌素性。氏等取新分離之數亞種金色葡萄狀球菌，試以青黴菌素，均甚敏感；但培養於逐漸增加濃度之青黴菌素中後，可對該素產生抵抗力。於人類之金色葡萄狀球菌局部傳染，採用青黴菌素治療時，亦能增加其對於青黴菌素之抵抗力。Schmidt 與 Sesler 兩氏 (1943) 發現肺炎球菌亦能產生抗青黴菌素性。氏等將二亞種依次通過許多青黴菌素治療之小鼠以產生之，其抗藥性之程度及其產生之速度，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。但抵抗青黴菌素之細菌，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，三亞種葡萄狀球菌及一亞種化膿性鏈球菌之抗青黴菌性。一亞種之葡萄狀球菌通過逐漸增加青黴菌素濃度之肉湯六十次後，對於青黴菌素之抵抗力，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。兩氏將產生抗青黴菌素之 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，青黴菌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，故於治療上係一嚴重之問題；反之，抗青黴菌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，對於青黴菌素之作用則仍敏感；而抗青黴菌素之細菌，對於磺胺類及其他抗生性物質 (Antibiotic Substances) 如 Gramicidin, Gliotoxin 及 Aspergillie acid 等，仍保留其敏感性。

**毒性** 青黴菌素毒性之低，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能力。最近Robinson氏(1943)於小鼠研究其毒性。用體重每公斤0.5—2gm.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，當因青黴菌素滲入所致。較高之劑量使體溫下降甚著。較為精製之青黴菌素，呈更輕之毒性。小鼠能忍受每日皮下注射1.6 gm./kg.之青黴菌素，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，粗製青黴菌素之中毒劑量，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)於試管內之實驗，亦證明青黴菌素對於淋巴細胞之毒性甚低，其毒性濃度相當於其試管內抗菌濃度之一百倍以上。

**吸收，排泄與分配** 青黴菌素口服後，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。青黴菌素在體內之變化情形，目前尙不甚明瞭。吾人所確知者，注射之青黴菌素，僅約60%可以收回。一部分之青黴菌素在體內或變無效，或被破壞。

最近 Rammelkamp 與 Kee'er 兩氏 (1943) 就臨床病例，研究青黴菌素之吸收，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菌素定量測定，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。同時用標準青黴菌素配成各種濃度，同樣處理，以作對照。血球溶解為鏈球菌繁育之指標，據此以測算試液中青黴菌素之濃度。

將青黴菌素之鈉鹽，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，血清中之青黴菌素濃度迅速升高，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。體腔內之吸收亦甚徐緩。由此種種用法，尿內排泄之全量較靜脈內注射者略低。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菌素。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菌素之猛烈破壞所致。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，血中青黴菌素之濃度甚高，且可長期維持。

二氏亦研究青黴菌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。於一常人，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，除輕微頭痛及脊液中白血球略增外，並無其他症狀。於腦膜炎病例，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菌素之效力，但胃液則於濃溫中迅速破壞之。此種破壞作用，似與胃液素 (Pepsin) 無關，完全由於鹽酸。於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菌素之濃度，較血中濃度為高，足見肝臟亦能排泄此素。

**臨床應用** Fleming 氏于 1929—1930 年間已試用粗製青黴菌素于傳染創局部，嗣因產量太少而病例不多遂告中輟。1941 年牛津大學之 Florey 等始用較純之品，全身應用於沉重之病例，獲得驚人之療效。共治溶血鏈球菌或金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，除一例死亡外，均得痊癒。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 等 (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 例係放射狀菌病，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，全部均得痊癒。溶血鏈球菌性腦脊髓膜炎亦得恢

復。放射狀菌病病例之結果，則不顯著，恐因劑量太低。亞急性心內膜炎病例於治療中病情頗有進步，但停藥則又復發。骨部傳染在治療中之經過情形，甚為別緻。病情改善時，骨質反呈稀疏狀。故治療結束時，X光檢查所見，骨部情況反不如治療前。然此不能視作傳染之蔓延，應視作病骨之清除，蓋當病菌消滅後，局部組織細胞開始清理病灶，此種清潔勤務恐由巨噬細胞擔任。此後，病部逐漸石灰化而恢復其原狀。於5例，在治療前，治療中及治療後比較病菌對於青黴菌素之敏感度。其中2例之病菌，於治療中產生輕度之抗藥性。故於治療初期，即應採用充足之劑量以免此弊。作者等因全身應用之劑量甚大，而此藥難得，故於172例局部試用之，以研究其治療價值。青黴菌素之鈣鹽，不易潮解，最適於用。應用前恆須施相當外科手術，俾藥力可以充分達到全部病組織。但所謂外科手術，並非一律採取正統的方式，須斟酌辦理。例如通暢之排液術，可將所用之藥沖出，不宜採用。所試之病例中，有眼部傳染，乳突炎，瘻管及雜類化膿性病灶。經過足量之治療後，病部之病菌多迅速消失，而得痊癒。為保持其局部有效濃度起見，用藥間隔時間宜短；治療必須繼續至創液培養陰性為止。

Pulvertaft 氏 (1943) 於中東之英軍中，亦採用青黴菌素以作傳染戰創之局部治療。共計15例。用藥方式，或為粉劑，或用溶液噴霧，或以濕布充填後蓋以凡士林紗布。用藥前，用食鹽水繼續灌洗法以清潔局部。用藥後24小時內，創內各種 Gram 氏染色陽性之細菌數迅速降低，有完全消失者。但 Gram 氏染色陰性之細菌則不受影響。治療結果甚佳。曾於腦膿腫1例，以此素之粉劑，直接置入膿腫腔內，未見任何不良反應。

Colebrook 等 (1943) 用青黴菌素之乳膏劑於54例之火傷傳染。五

日內鏈球菌消失而不再出現者佔41例，即76%，其中7例曾經應用磺胺類而無效者。對於其他病例，青黴菌素亦有多少療效，完全無效者並無一例。葡萄狀球菌亦大多消失。痊愈迅速而無不良現象。對於創內之大腸菌，變形菌及綠膿桿菌等，則並無作用。

美國方面，最初應用青黴菌素於臨床者，係哥倫比亞大學之 Dawson 氏 (1941)。1943年春 Mayo Clinic 之 Herrell 氏報告試用青黴菌素於重症傳染10例之結果，充分證實此藥對於葡萄狀球菌性敗血症之卓效。對於慢性葡萄狀球菌傳染2例，以此素用於局部；對於亞急性之多發性膿腫1例，則將其溶液注射於膿腫腔內，均屬有效。其餘7例則採用靜脈內滴入法。重症之葡萄狀球菌傳染5例中，有咽部蜂窩織炎3例，腎盂腎炎1例及手術後創部傳染1例。其餘2例，一係非溶血性鏈球菌所致之口舌蜂窩織炎，一係亞急性細菌性心內膜炎。自臨床上觀之，各例之預後均極不良；葡萄狀球菌所致之咽部蜂窩織炎3例中，有2例呈顯著之白血球減少症，按常法治之，當難免死亡。但應用青黴菌素後，除亞急性細菌性心內膜炎1例外，各例均經過良好而得迅速治愈，且並未發現任何毒性反應。對於細菌性心內膜炎病例，治療中僅暫使血流變為無菌，但並不能治愈之，此與 Florey 氏之經驗正相同。

自1942年，美國國立研究院之化學治療研究委員會開始作青黴菌素之臨床實驗。最近由 Keefer 等 (1943) 報告其試用於500例之結果，見第三表。

第三表 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        | 28  | 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 |

因青黴菌素之產量尙少，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類無效者，(4) 肺炎球菌性，鏈球菌性及葡萄狀球菌性腦脊髓膜炎或膿胸，(5) 肺炎球菌性肺炎之曾試磺胺類無效者，(6) 抗磺胺性淋菌性傳染，(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。不用磺胺類或青黴菌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，即應用充足之青黴菌素，使血液培養變為陰性，而使傳染局限化，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%)。茲按其病例性質分別討論之。

骨髓炎——55 例中，痊愈或減輕者 48 例 (89%)，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菌，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，多次靜脈注射或肌內注射外，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 3 星期之幼嬰，且僅僅用青黴菌素二次，注射於胸腔內，全部劑量，僅二萬八千單位，故難歸罪於此藥之無效。於痊愈及減輕之病例，注射此藥 4—5 萬單位於胸腔內後，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期間之接觸。即於滲液已變無菌後，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，須每日注入青黴菌素溶液，以保持其無菌。據臨床經驗所示，肌內或靜脈注射此素，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。少數病例僅用青黴菌素之局部治療，係用每 cc. 含青黴菌素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，受青黴菌素之治療。

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例，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

肺炎球菌對於青黴菌素之作用，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，其他各例亦多僅用小量，且有未用脊管內注射者。吾人現知血中青黴菌素不能穿透蛛網膜下隙而

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入胸腔內。

## 淋球菌傳染

淋球菌染傳染之青黴菌素治療，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，極易受青黴菌素之作用。然因磺胺類對於此種傳染之療效極為顯著，故需用青黴菌素之病例甚少，僅得5例。其中死者1例，此死亡例未用脊管注射法，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。

綜合全部臨床文獻，共計約八百例左右，均曾經試用青黴菌素，或全身應用，或局部應用，或全身與局部，同時並進。其對於葡萄球菌，淋球菌，肺炎球菌及溶血鏈球菌所致之各種傳染，均有良好之療效。但對亞急性細菌性心內膜炎，則殊為失望。據 McIntosh 與

Selbie 兩氏 (1949) 之動物實驗報告，青黴菌素對於三種細菌所致產氣性壞疽之療效，遠較磺胺類藥物為優，故臨床上實有一試之價值。

**用法** 此藥臨時配成溶液。或用生理食鹽水或 5% 葡萄糖溶液配製之。口服無效。全身應用時，或由靜脈內，或由肌內注入。靜脈內注射，每二小時 10,000—25,000 單位。若用靜脈內滴入法，每小時約 10,000 單位，肌內注射，每四小時 15,000—20,000 單位。對於葡萄狀球菌傳染，應用高劑量，且於退熱後，再繼續用藥約七日，全療程約 10—14 日。肺炎球菌與淋球菌傳染所用劑量較低，治程亦短，前者 3—7 日，後者則一二日即足。對於膿胸病例，應以含有青黴菌素 10,000—40,000 單位之生理食鹽水溶液，直接注入胸腔內，每日一二次。對於腦膜炎病例，除靜脈內或肌內注射而外，應加用每 3 c.c. 中含青黴菌素 1,000 單位之食鹽水溶液 10 c.c. 作脊管內注射，每日一二次。對於局部傳染，則可用每 c.c. 含藥 250 單位之食鹽水溶液作濕敷，或濕布充填創內。青黴菌素之鈉鹽有刺激性不能用粉劑直接施諸創部。

**副作用** 青黴菌素之毒性極低，臨床應用時，副作用甚少。且目前臨床上應用者，僅含純粹青黴菌素 10—15%，故目前所見之少數副作用，一部分實由雜質所致。茲將 500 例中所見之副作用略述於下：

惡寒發熱僅見於 12 例，發熱見於 5 例。此種反應恐非全部由於青黴菌素。並不嚴重，為時亦暫，故並無關係。蕁麻疹見於 14 例，注射副腎素後，常能使之暫時消失。靜脈注射時有訴靜脈痛者。於 19 例發生血栓性靜脈炎。故無論靜脈內注射或滴入，宜常換所用之靜脈，以減少其反應。肌內注射後，局部作灼痛約三十分，但第二日注射則恆無此痛。

## 文 獻

- Abraham et al (1940) *Lancet* 2 : 226.  
Abraham et al (1941) *Lancet* 2 : 177.  
Abraham et al (1943) *Nature* 151 : 107.  
Anon (1943) *Bull. U. S. Army Med. Dept.*, No. 70.  
Birkinshaw & Raistrick (1943) *J. Biol. Chem.* 148 : 459.  
Catch et al (1942) *Nature* 150 : 633.  
Challiner (1942) *Nature* 150 : 638.  
Crowe et al (1943) *Ann. Oto. Rhin. & Laryn.* 52 : 451.  
Couthard et al (1942) *Nature* 150 : 634.  
Dawson et al (1941) *J. Clin. Invest.* 20 : 434.  
Duffin & Smith (1943) *Nature* 151 : 251.  
Fleming (1929) *Brit. J. Exp. Path.* 10 : 226.  
Fleming (1941) *Proc. Roy. Soc Med.* 14 : 337.  
Fleming (1942) *Lancet* 242 : 732.  
Florey & Florey (1943) *Lancet* 1 : 387.  
Foster & Woodruff (1943) *J. Bact.* 46 : 187.  
Herrell et al (1943) *J. A. M. A.* 122 : 289.  
Hobby et al (1942) *J. Bact.* 43 : 11.  
Hobby et al (1942) *P. S. E. B. M.* 50 : 277.  
Keefer et al (1943) *J. A. M. A.* 122 : 1217.  
Kocholaty (1943) *Science* 97 : 186.  
Kocholaty (1942) *J. Bact.* 44 : 469.  
McIntosh & Selbie (1943) *Lancet* 1 : 798.

- McKee & Rake (1942) P. S. E. B. M. 51 : 257.
- McKee & Houck (1943) P. S. E. B. M. 53 : 83.
- Meyer et al (1942) Science 96 : 20.
- Meyer et al (1943) Science 97 : 205.
- Pulvertaft (1943) Lancet 2 : 341.
- Pilcher & Meacham (1943) J. A. M. A. 123 : 330.
- Rammelkamp & Keefer (1942) P. S. E. B. M. 51 : 95.
- Rammelkamp & Helm (1943) P. S. E. B. M. 54 : 81.
- Rammelkamp & Keefer (1943) J. Clin. Invest. 22 : 425, 649.
- Rammelkamp & Keefer (1943) A. J. M. Sci. 205 : 342.
- Rammelkamp & Maxon (1942) P. S. E. B. M. 51 : 336.
- Richards (1943) J. A. M. A. 122 : 236.
- Robinson (1943) J. pharmacol. 77 : 70.
- Roberts et al (1943) J. Biol. Chem. 147 : 47.
- Schmidt & Sessler (1943) P. S. E. B. M. 52 : 353.
- Schnittser et al (1943) P. S. E. B. M. 54 : 75.
- Tung Tsun (1943) A review.
- Van Bruggen et al (1943) J. Biol. Chem. 14 : 365.

## 19 其他抗生性物質

除青黴菌素外，其他微生物之產物，亦有呈抗菌作用者。Garrod (1943) 統稱之為生物學的防腐劑，但目前通行之名為抗生性物質 (Antibiotic Substance)。

**Gramicidin** 此係Dubos(1937)自一種土壤細菌培養液中提出之抗生性物質，對於 Gram 氏染色陽性之細菌呈顯著之抗菌作用，故名。粗製品稱酪桿菌素 (Tyrothricin)，其有效成分，除 Gramicidin 外，尚有 Tyrocidine。二物均係 Polypeptide，但前者呈中性，而後者則呈鹼性反應。Tyrocidine 雖有直接殺菌作用，但其有效濃度遠較 Gramicidin 為高，毒性亦甚低，故酪桿菌素之抗菌與毒性作用，主要由其所含之 Gramicidin 成分。二物對於高等動物之毒性甚著，故不能作全身應用。對於局部組織，則並無顯著之不良影響，故局部應用於鏈球菌，葡萄球菌及肺炎球菌等之傳染，甚為有效。Protamine, Methylthionine 及 Acriflavine 等能增加其抗菌作用，並能更對 Gram 氏染色陰性之細菌亦發生作用。

**其他** 麴菌科之青黴菌屬與麴菌屬之菌類，現為學者集中研究之對象。Waksman 等 (1942) 於土壤及糞便中分離得抗生性菌類在 160 亞種以上。Wilkins 與 Harris (1942) 亦試一百種菌類之抗生作用，有此作用者大多屬於青黴菌屬與麴菌屬。自煙色麴菌中，現經英美學者分出三種抗生性物質，其中結晶性之 Helvolic acid，體外呈顯著之抗菌作用，但對動物之實驗性傳染，缺乏良好之療效。自黃色麴菌中分出 Aspergilliac acid 與 Citrinin，自棒狀麴菌中則得 Clavacin。自棒狀青黴菌中分得之一種結晶性抗菌物質，毒性甚大，故亦無實用價值。Patulin 係另一種青黴菌中提得之結晶性物質，用其溶液洗鼻，對於一部分感冒病例，或有著效。數種放線狀菌中，分得 Streptothricin, Actinomycin 及 Actinomycetin 等抗生物質。紫菌中提得之一種色素，稱 Iodinin，亦呈抗菌作用。(本章係“抗生性物質研究之最近進展”一文之摘要，全文載中華醫學雜誌 29 卷 5 期)

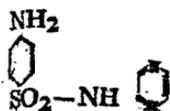
## 20 其他新防腐劑

據上次大戰中創傷治療經驗所得，一般防腐劑對於組織毒性甚大，應用後害多益少，故毒性極低之 Dakin 氏液雖應用極不方便頗為人所樂用。磺胺局部療法之成功，使外科家對於全部防腐劑之懷疑態度為之一變。一法已告成功之所在，他法亦得公平之嘗試，不問其為新法抑係舊法。此種成功之浪花，遂亦波及於其他防腐藥物。

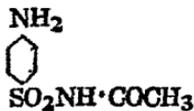
**黃色素類** 黃色素類 (Flavine) 類藥物，如 Acriflavine Proflavine, Rivanol 等早經用為防腐劑，但因應用方法之不合，選擇之不當，故無大成就，磺胺類一出，即漸被遺忘。最近發現 Proflavine 對組織毒性甚低，用其粉末 (0.5—2gm.) 置入創內，不僅能預防且亦能治療種種化膿菌及厭氣性菌傳染，磺胺不能奏效者，此藥或能奏效。過去外科家喜用 Acriflavine, 今則知 Proflavine 較為優越。過去用其溶液，作用甚暫；今則改用小量粉末 (不超過 2gm.)，其防腐作用可維持數日。

**Propamidine** Propamidine 及其他 Diamidine 類化合物，不僅對匯眠病及黑熱病有特效，且亦具強大之殺菌作用。對於細菌傳染，雖無全身療效，但 Propamidine 之局部應用則頗著成效。應用時將 0.1% Propamidine 之水溶性凍膠充填創內，或塗布創面，上覆凡士林紗布以防逸失蒸發，隔日換藥一次，治療不超過十日。對於化膿菌傳染之療效，與 Proflavine 頗為相似，亦不受膿液及壞死組織中對氯安息香酸之抑制。

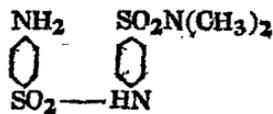
**清潔劑** 常用之綜合性清潔劑 (Detergent) 有二；即 Zephiram (Lauryl benzyl-dimethyl ammonium chloride) 與 Phemerol (P-tertoctylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzylammonium chloride) 亦係長鏈之極性化合物。在表面上其分子轉成一定方向，一極為嗜水性，他極為厭水性，故能增加油脂類之水溶性，具強大之清潔作用。具顯著之防腐作用而無刺激過，可適用於傳染污創為防腐性清潔劑。



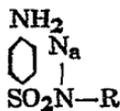
Sulfapyrazine



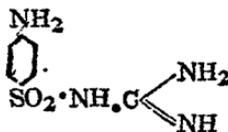
Sulfacetamide



Uleron

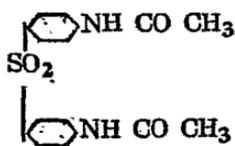


Sodium-salt

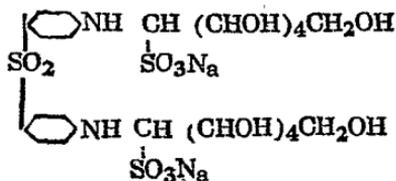


Sulfaguanidine

### III. Sulfones :



Rodilone



Promin

# 現代醫學叢刊三種預約

本叢刊係季刊性質，除第一種‘磺胺類化學治療學’外，本年內擬

如下：

第二種 淋病梅毒及其他花柳病之化學治療學

第三種 實用藥理學

第四種 現代治療學

預約辦法：暫定每種四百元，本年九月底以前預約，一律對折，每種  
，掛號郵費在內。

## 現代醫學社出版

預約及經售處：中華醫學會售書部

重慶：歌 樂 山

軍事委員會政治部印刷所代印

重慶：磁器口斧頭岩五號

實價三百元

