



劉 鈐 教 授

蒞校演講記略

● ● ● 杜 錦 照 筆 記 ● ● ●

引言：醫科學生會很榮幸地請到美國 Kansas 大學劉鈐教授光臨本學院做第一次的專題演講，這天教學大樓第一教室盛況空前，每一排坐位都擠滿了同學，甚至於有數十位同學只好站在後面聽講，情緒高昂，真是一個令人激奮的會場。今以拙筆簡記劉教授所講，謹此表示對劉教授的崇高敬意。

Antimicrobial therapy 所用之 antimicrobials 可分兩類：

①Antibiotics: One group of antimicrobials synthesis by another living organism 此種藥本身乃由微生物產生者，而對他種微生物有治療效用。

②Chemotherapeutic agents：非由 organism 產生者例：Sulfonamid, Arsphenamine 等。
茲先述發現 antimicrobial drugs 之 history:

①1906年 Paul Ehrlich ——德國化學家，想發明 certain kind of chemical method 以治療細菌病，稱之為“Magic Bullet” 首先發現 syphilis 可用 arsphenamine 來治療，後人稱譽 Ehrlich 為“Father of Chemotherapy” 但 arsphenamine 很毒，且只對 Syphilis 有效，30年來並無改進。

②1929年 Fleming 在其所培養 streptococcus 之，有 plate 上 fungus contamination 之處即不能長出細菌由此而發明了 penicillin。但可惜他並沒有進一步去研究其用途，僅是記下結果即擱置不顧。故此時只是一種 laboratory antibacterial。

③1935年 Dogmak 想以 Certain kind of dye 治傳染病並殺死 microbic，他以為 prontosil 是以其色素的作用進行殺菌，其實 Prontosil

乃是 Sulfonamide 之一。有的細菌殺不死，有的俱有毒性。

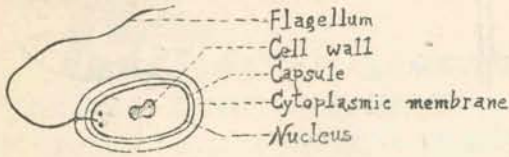
④1940年 Florey & Chain 首先注意到 Fleming 的實驗，但是此1929年之 mold 很難，必須經過一番提煉才能用到人體，結果以 organism chemistry 之方法將之提煉出僅有的 2000 units. 首次用到一個嚴重的 streptococcal toxemia 病人身上，神奇且迅速地，fever 下降了，General condition 亦馬上改善。他們知道此物經由尿中排出，因而將病人所解之 urine Collection 後再次提煉，而再度使用。可見此 Penicillin 得來不易。如今美國每年賣出100噸的 Antimicrobials，但其中50% 以上的病人並不需用，故用 antimicrobials 時要有一原則，注意要使對病人“get better Molecular Biology 分子生物學——

要探討每一-cell內之 biochemical & biophysical change 才能了解 genetic change, congenital defect.

Antimicrobials 無論是經由打針或口服終歸是對人體輸入 Foreign substance，雖可治病，但究非人本體之物，一定產生 side reaction 多少俱有毒性。

Selective toxicity：乃對微生物之毒性較對人之毒性為大，在打死 micro-organism 時，可尚未致人於死。用每一樣藥時要考慮各個人對 drug 的反應各有不同，要想是“kill the person first or kill the bacteria first?” 且 antimicrobial 主要對 bacteria, fungus 及 rickettsia 有效，而對 Virus 無效，故兩者要仔細 Differential Diagnosis.

Bacteria 之結構



- ① Flagellum 爲 locomotic organ。
- ② Capsule: 具保護作用。
- ③ Cell wall, 硬物, bacteria 藉此可以保持其本身的形狀圓即圓, 長即長。動物之 cell 則無 cell wall。
- ④ Cell membrane: 有無數小 folds, 皆有排泄, 吸收……等功用針對 bacteria 之結構, 用 drug 破壞之。

例如破壞或除去其 capsule 及 cell wall 時, 因 bacteria cell 內之 osmotic pressure 較其外界環境大20倍, 就會脹破, 達到殺菌的效果。或者除去其 cell membrane 之 fold, 使其排泄, 吸收等功用不能進行, 或使其 protein 不能再 synthesis 或破壞其 nucleus 使之不能維持平衡及繁殖等皆是。

Penicillin 即 inhibit cell wall formation, Tetracyclines 及 Chloramphenicol 即 inhibit protein synthesis.

Sulfonamides 即破壞 folic acid formation.

由 Biochemical 來看, bacteria 如何形成 cell wall? 形成的過程有 ATP, UTP……等形成一 ring, Penicillin 即在其 ring 上某處予以破壞, 使之不能形成 cell wall 故 Penicillin 對 Staphylococcus 有效。

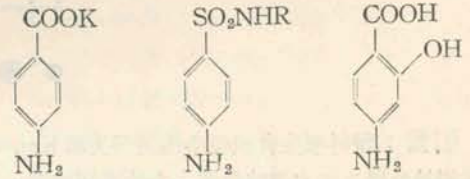
C^{14} lysin 乃是一種 amino acid, bacteria 及人皆需要。以此 radioactive substance 測 bacteria 之 cell wall 及 cell 內 protein synthesis 情形:

	cell wall	protein
培養 bacteria	34,800	5100
penicillin + bacteria	3290	4960
	91%	2%

由上表試驗所得, 知道 PC 對 bacteria 的作用, 主要是 broke down 其 cell wall 的形成。若將除去 cell wall 之 bacteria 放於 10% 或 5% sucrose 溶液內則可維持其 osmotic pressure, bacteria 即不會脹破, 此時看 E. Coli 本長形現成圓形之

protoplasm, 若將它放在 normal saline 內馬上就脹破。

Chloromycetin 的作用爲 inhibit protein synthesis, 不但可抑制 bacteria, 同時對人類亦有毒性, 產生 blood deficiency。Sulfa drug 作用的 mechanism: bacteria 所需的 folic acid 乃由 PABA 造成, 而 Sulfonamide 之構造與 PABA 相似, bacteria 用錯時, 即得不到 folic acid。



同理 PAS 與 PABA 亦相拮抗, 而能用以治 TB。

Antimicrobials 可分兩類:

- | | |
|--------------------|------------------|
| (→) Bacteriostatic | (⇐) Bacterocidal |
| Tetracycline | Penicillin |
| Chloramphenicol | Cephalosporin |
| Erythromycin | Streptomycin |
| Oleandomycin | Kanamycin |
| Sulfonamide | Polymyxin |

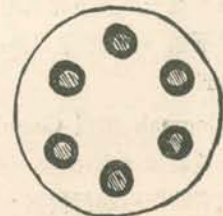
第一類 Bacteriostatic 的好處是都能口服, 且毒性不若 bacterial 那樣強, 故用起來較安全, tetracycline 會造成 enterocolitis。

第二類 Bactericidal 除了 Penicillin 和 Cephalosporin 外, 其他三種皆有劇毒, 其中 Streptomycin 及 kanamycin 使用過多時, 會造成 deafness, 而 polymyxin 會造成 renal failure。且此類除了 penicillin 可以口服外, 其他都要用打針的方法故較不方便。

Laboratory tests

(→) Disc method

醫院臨床上用, 以吸水紙吸入 antibiotics 後, 一小張貼在 disc 上, 看對於 bacteria 是 kill or static 以證實其效用, 且一次可貼 6 種 antibiotics。

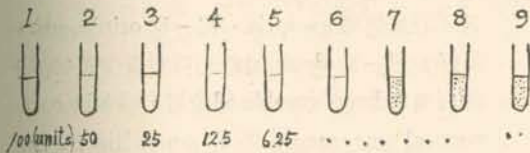


優點：簡單易做

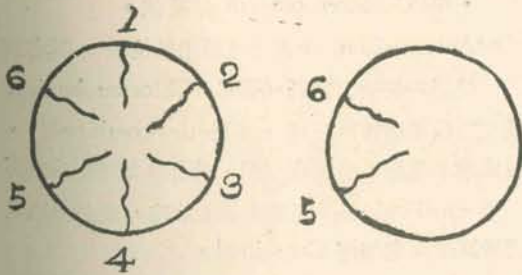
缺點：沒有表明 How sensitive of bacteria or How good is the antibiotics?

(二) Minimal inhibitory

用以測知 bacteriostatic 及 bactericidal 時 antibiotics 之 concentration 如何，例 Tubes 內放 Penicillin，具各種不同 units，以牛肉湯等 broth 為 media，而後滴一滴 staphylococcus。



第七支以上 Staphylococcus 長得很好，而第一~六支很 clear，表示 bacteria sensitivity to 3.125 unit of penicillin，而將 1~6 支沒有生長的 tubes 拿來種到 Disc 上，1~4 支者仍不長而 5, 6 支可以在 disc 上長出，表示 1~4 支乃 killing bacteria 而 5, 6 支乃 state bacteria，若是 100 units 為 kill 到 0.001 unit state，其間有 relative 關係，能够使其愈小之 units 即能 state bacteria 乃愈好之 drug。



(三) Staphylococcus toxic

測血清中有無足夠量的 antibiotics，若 1:4 即大於 $\frac{1}{4}$ 可以阻止 bacteria 之生長，一病人用了一週之 antibiotics fever 仍沒有下降，測血清中 antibiotics 為 $\frac{1}{32}$ ，可知仍可再加 dose，再繼續用。若有 abscess 很大時，則要先 drainage，否則 antibiotics 用許久仍不生效，一直加量不知要用到何時停止。

Penicillin 有多種，其中 PC-G 不可以口服，因為對胃酸敏感。且 Staphylococcus 能造出 Penicillinase 以破壞 PC，故要造出抗 Penicillinase 的 PC。現在都用 chemical synthesis 造 PC 而不用 fermentation method，故造出一千萬 units 之 PC 才費 1 元美金。

(一) Biosynthetic Penicillin

Benzyl PC, PC-G：主對 Gram (+), Pneumococcus,

(二) Acid-resistant Penicillin

α -Phenoxyethyl-PC 等可以口服。

(三) Penicillinase-resistant penicillin

4-Isoxazolyl-PC 等似 staphylococcus，可以產生 Penicillinase 者亦不能破壞之，故主對 staphylococcus 好。

(四) Broad spectrum penicillin

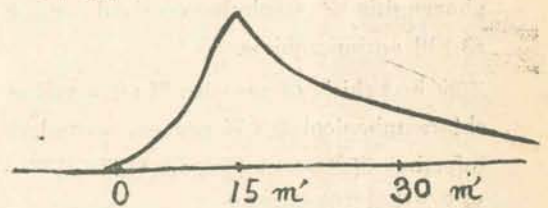
α -aminobenzyl-PC 對 Gram negative 之 E. Coli, influenza 亦有效。

Penicillin 之用量。

若是 inject PC 到人體，則大部分的 tissue 都可到達，只有 connective tissue, pleura, CNS 之較難到達。故所用的 dose 要多，而像 throat 之 staphylococcus 用低 dose 即行。

Human volunteer — —

先以 Incurable disease 之 patient 做試驗，打 PC 後抽血算其 concentration 例 I.V. 1,000,000 units 之 PC 測知 15 分後 blood 中 PC 之濃度最高，半小時即 minimal，而 4~6 小時後可自尿中測得了。



有的 PC 是長效的。

300,000 units 打入，4 小時後收集小便，renal excretion: 60%。但是一種藥入人體後的，作用不只看 serum concentration，serum activity 且與人體內 protein 之作用如何，亦有很大關係。

Principle of antimicrobials therapy:

(一) Selective toxicity and side reaction; 要經常考慮到。

(二) Establishment of etiology of infection:

病人有 fever 並非表示一定有 infection，可能採用過很多種不同的 antibiotics: 例 tetracycline, chloramphenical, PC, kanamycin 等等，最後迷失了。故要 good physical examination，例 sputum culture, blood

culture及lumbar puncture等。否則像 Gallstone infection, cholangitis 用 chloramphenical 吃了兩週，只是壓下 bacteria 之 activity，以為好了，去掉 chloramphenical 後則 bacteria 又能生長且更形猖獗。

(三)Sensitivity test—Sensitivity of microorganism: 要考慮 tube 與 disc 之 sensitivity 不相同。

(四)Proper dosage and duration of therapy: Pneumococcal meningitis PC 之 dose 要多。chronic case 像 septicemia 則 drug 要用久些。

(五)Surgical drainage & debridement: abscess 時一定要先 drainage，否則藥一停，bacteria 跑出來病就更趨嚴重。

(六)Host resistant:

衡量各人的 sensitive 情形，抵抗力及營養狀況。

Precautions of side reactions — —

(一)Use antimicrobials with clear indications: 通常 upper respiratory infection 無論有無用藥都要七天才能好，故要確定 tonsillitis, pharyngitis 有 staphylococcus culture 出來時才用 antimicrobials。

有的 bronchitis of measles 用 tetracycline, chloramphenicol 說是要 prevent secondary infecting 實在多餘，因為不知病原菌是哪一種？怎能適當的預防呢？

又解小便困難的人放Foley's catheter, 3, 4 天後一定會 urinary infection, 有的先給 tetracycline, chloramphenical 如此反而糟了，因長出之 bacteria 產生對用過的藥 resistance 了。故要等 urin 能通暢，才能用 antimicrobials

(二)Previous history of patient's hypersensitivity.

(三)Duration & dosage of medication: 要防 antimicrobials 之 side effects.

(四)Route of administration:

除了 Diagnosis, selective drugs 外，給法也要注意，例 PC 乃 protein 要空腹吃才有效，methicillin 在 buffer 中 15 gm 30 分鐘即失效。

(五)Alteration in bacteria flora & Superinfection.

(六)Futile prophylaxis:

Antibiotics 用時要 proper amount 若超過程度，則反而成 Gram negative bacteria or fungal infection.

(七)In accessible lesion.

(八)Drug resistance.

若不知是何種 bacteria，那一種 etiology 時，最好先用一種 drug 治療，只有很少數病例才須以兩種 drugs combined 使用，例如 Pneumococcal pneumonia 可用 penicillin + tetracycline.

兩種 Drugs Combined 後之關係 — — 有四種：

(一)Indifference: 彼此間毫無相關。

(二)Addition: $1+2=3$ 兩者之效力可以加起來，其效力等於各別使用時效力的總和。

(三)Synergism: $1+1 \rightarrow 4$ 兩種藥配合後的效力較兩者各別效力之總和為大。

但此種情形很少，例 enterococcus (bacterial enterocolitis) 只用 single antibiotics 不行，要 PC + Streptomycin 才有效。

(四)Antagonism: 兩者之效用相拮抗較，其各別使用時的效力為低，例 PC + Chloramphenical 現在有些藥廠將兩三種 antibiotics combine 後，做成藥來推銷，我實在反對，若是有某種疾病需要二種 antibiotics 一齊用才能奏效時，應該是由我們醫師來決定如何 Combined。

(附記)：劉鈞教授答同學所問：「美國的醫院現分那幾類？」

(一)Teaching hospital.

(1)Univ. hospital: 就如同我們這裏的大學醫學院，能進入此種醫院是最好的了。有一流的講授與設備。

(2)Affiliated hospital: 此種醫院與大學有連絡，能進入此種醫院尚稱不錯。

(三)Approved hospital: 有訓練 intern 的醫院。

(四)Unapproved hospital: 此為美國醫師個人在醫院執業的場所，進入此種醫院就糟了。

— Medicine is a practical art. —