

有關之化合物，亦同時存在于 maytenus ova-tus 之抽出液中。

maytansine 最初之來源不能完全確定。因無法再由植物中分離出其他 ansa 化合物出來。因此懷疑一種微生物可能是此化合物真正的來源。為了要核對此點與細菌研究室合作來分析產生 maytansine 植物附近的泥土。Dr. Kupchan 聲稱分離到一種能產生 maytansine 之微生物，其發現將有助於大量 maytansine 的製備。

他們目前已在衣索匹亞和肯亞收集許多 maytenus 屬之植物，將可產生足夠之 maytansine 以備作長時期之毒性試驗和後來之臨床試驗。每公斤乾燥之植物只產生 0.2 毫克之 maytansine，但因此化合物具有強大之抗癌作用，Dr. Kupchan 判斷收集 2 公克即可。

分離出純的 maytansine 再加上動物試驗將花費幾年的時間。以 Thalicarpine 一種由 Purple meadow rue of wisconsin 分離出來的生物鹼為例，Dr. Kupchan 於 1966 年 (C&E.N. Dec. 12, 1966) 已確認為腫瘤抑制劑，到目前才預備做臨床試驗。Dr. Kupchan 在 1966 年指出另外一種生物鹼 tetrandrine 亦可抑制腫瘤之生長，直到幾年後才收集足夠量之材料準備做更進一步之毒性試驗。Acer Saponin. P 于 1967 年分離出來，Acer Saponin P. 亦在毒性試驗階段。

Dr. Kupchan 和其他科學家正從事製造和研究這些腫瘤抑制劑及衍生物，並且 Dr. Kupchan 和 Dr. A. J. Liepa 最近已完成 Thalicarpine 的全部合成工作。他說此種努力是否有效，尚未可知，必需等到此等新的化合物經過繁複的生物試驗及臨床試驗才能證實。

Virginia 大學教授已發現“選擇性烴化作用 (Selective alkylation)”為抑制腫瘤作用之理論依據。此種理論主要是根據他們實驗分離出的許多腫瘤抑制劑有類似的化學構造 (C & EN July 20, 1970 Page 42) 這些化合物均為嗜核性 (Nucleophilic) 基團攻擊的目標。參加細胞分裂反應之酶分子中可能含有游離之硫醇基 (Sulphydryl group) 或胺基 (

amino group) 可與腫瘤抑制劑結合，腫瘤抑制劑結合，腫瘤抑制劑能將酶烴化而阻止癌細胞的迅速分裂。假設此抑制劑的分子之特有形狀只允許作用于特殊酶之特有接受器 (receptor)，是故此種烴化作用 (Alkylation) 乃具有選擇性。

Dr. Kupchan 指出 maytansine 之整個構造如同 ansa 化合物一樣可供給嗜電子基團 (electrophilic target group) 與腫瘤細胞之特殊位置結合。在 maytansine 分子中之 Aryl chloride, epoxide, 和 Carbinolamine 可做為酶之嗜核基 (cleopilic) 接合之目標。以 Aryl chloride 為例，可能代謝為 arene oxide 迅速與酶之 Sulphydryl group 反應。

Datiscoside 與 maytansine 比較起來並非是一種突出的腫瘤抑制劑，但以生化學觀點而言是非常有趣的。Datiscoside 係由 Datisca glomerata 之根分離出來，此植物為產於美國西部之多年生草本植物，一般稱為 Durango root。此化合物係由 Dr. C. W. Sigel, Mrs. L. J. Guttman, Dr. R. J. Restivo, 和 Dr. R. F. Bryan 與 Dr. Kupchan 共同分離和鑑定，並包括其衍生物 di-p-iodobenzoate 之 X 光分析。

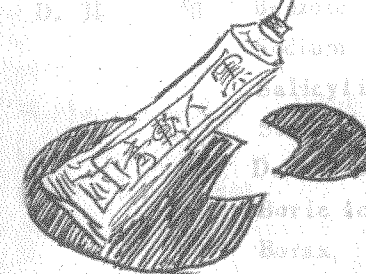
Datiscoside 之配糖體部分為一新奇之糖 2'-O-acetyl-6'-deoxy- $\alpha$ -L-glucopyranoside。其他部分具有 Cucurbitacin 之核。Cucurbitacins 為一群三萜類 (triterpenes) 化合物具有弱的抗腫瘤作用，大部分結構均已決定，但例外的是其第二個碳原子之絕對構型 (absolute Configuration) 有矛盾之證據。Datiscoside 之結構證明此碳原子之配位同時亦證明了其配位與第 20 位碳相同。

本文摘譯自 Chemical Engineering News, Feb. 28, 1972.

# 軟膏劑添加物的使用

## 及其理由

林忠平



使用於軟膏劑的添加物

大体上可分為三類 1、針對軟膏劑所使用者 2、使用在製造過程中者 3、為了提高商品價值而使用者 茲分述於後：

### 1、針對軟膏基劑所使用的添加物：

一般使用動、植物油，尤其是以豚脂或牛脂為原料所做的軟膏比較容易發生變化，而且帶有酸敗油臭味，還有含水之基劑較易生長黴菌，尤其是用 Bentonite, methyl cellulose, Carboxy methyl cellulose, Pectin 或 Gum 等所做者微生物之繁殖更容易。因此為了防止微生物之繁殖必須添加適當的物質。而為此目的所使用之保存劑大致可分為 a) 安定劑 (抑制藥品之物理的或化學的變化之物質)。b) 防腐劑 (防止藥品腐敗發酵之物質)。

a) 安定劑：油脂類軟膏放置於空氣中時，因空氣及微生物的存在，可使之引起酸敗現象。這乃是由於在油脂成分中有 Glycerite 之不飽和酸受空氣或本身自動酸化所發生之鏈鎖反應。在反應的初期，首先生成過氧化化合物，然後分解生成 carbonyl compound 或者較低級的脂肪酸。接着這些生物物再分解，重合反應而產生了更複雜的形態。針對這種現象較好的方法是添加適當之酸化防止劑。所謂酸化防止劑就是防止藥品酸化分解等化學變化的物質也。這些有酸化防止作用之物質可參見表 1。

表 1. 氧化防止劑分類表

- A. Phenol type:
  - Amyl gallate; Butylated hydroxyanisol (BHA);
  - Ethyl ester of Protocatechuic acid; Gallic Acid;
  - Butylated hydroxytoluene (BHT); Guaiacol;
  - 2,5-Di-tert-Butyl hydroquinone; Gum Guaiac;
  - Nor-dihydroguaiaretic acid (N.D.G.A); methyl p-hydroxybenzoate;
  - Butyl p-hydroxybenzoate; Propyl-p-hydroxybenzoate;
  - Propyl gallate; Dihydroxy Phenols.



- B. Quinone type :
  - Hydroxychromans ; Tocopherols ;
  - Hydroxychromarans ; Solvent-extract wheat germ oil .
- C. Amine type :
  - Casciin and edestin ; Kephilir ;
  - Ethanolamine ; Lecithin ;
  - Glutamic acid ; Plant and animal phosphatides
  - Hydroxyamic acid ; Purines (Xanthine and Uric acid) .
- D. 有機酸, Alcohol, ester :
  - Ascorbic acid ; malonic acid ;
  - Citric acid ; mannitol ;
  - Dilauryl thiopropionate ; Oxalic acid ;
  - Distearyl thiopropionate ; Propionic acid ;
  - Galactaronic acid ; Sorbitol ;
  - Glucuronic acid ; Tartaric acid
  - Isopropyl citrate ; Thiopropionic acid ;
  - malic acid ;

在表1裡對油脂之氧化防止較有效之物質為 Phenol type 或 Quinone type 等。而 Amine type 因其會與金屬 ion 生成 Complex，雖然能抑制 metal ion 之促進酸化作用，但是由於生成 complex 有時會使油脂發生着色現象，為其缺點。

又 Ascorbic acid ; citric acid ; malic acid ; malonic acid ; succinic acid ; Propionic acid ; fumaric acid ; Aconitic acid 等本身並無多大之氧化防止力，但若與氧化防止劑併用時，則其活性將會增強，此稱為 Synergist。(協同作用劑)

例如 Phenol type 之氧化防止劑，除了自身所具有之氧化防止作用外，對於已生成之過酸化合物之分解能加以促進，但此時若有 Synergist 存在，則能抑制已生成之過酸化合物之分解作用。故共同使用時較單獨使用之效果大大提高，(其使用之濃度可見表2)。

另外，Synergist 大多會與 metal ion 生成螯合物 (chelate)，而對含有金屬 ion 之油脂之酸化促進作用有防止之功效，因此目前氧化防止劑大多傾向於使用有 chelate 生成者。

b) 防腐劑：製成之軟膏基劑由於油脂類中有殺菌作用或細菌之發育阻止作用(尤其是植物油，其作用更強)。因此用油脂及原料做成之軟膏基劑，雖不經過滅菌，使用於皮膚疾患時，其引起化膿或使病更擴大，或引起二次感染之情形，可說是幾乎沒有。但是，像乳劑性基劑，因其中含有水分為強烈吸濕性的基劑，則細菌或黴菌之污染極為容易，故為了防止這種現象之發生，可酌予添加適當之防腐劑。

一般所使用之防腐劑及其使用濃度。可見表2：

表 2 防腐劑之種類及其使用濃度

分類	防腐劑名稱	使用濃度 (%)
A. Phenol 性物質	Cresol	0.1~0.5
	Thymol	0.04~0.1
	Phenol	0.1~0.5

	Methyl p-hydroxybenzoate	0.1~0.2
	Ethyl p-hydroxybenzoate	0.05~0.2
	Propyl p-hydroxybenzoate	0.02~0.2
	Butyl p-hydroxybenzoate	0.01~0.1
	Benzyl p-hydroxybenzoate	0.01~0.1
B. 中性物質	Chlorobutanol	0.3~0.5
	Benzyl alcohol	2.0~5.0
	formalin (40%液)	0.1~0.2
C. 界面活性劑	Benzalkonium chloride	0.01~0.02
	Benzethonium chloride	0.01~0.02
D. 其他	Benzoic acid	0.1~0.2
	Sodium benzoate	0.1~0.2
	Salicylic acid	0.2~0.3
	Sorbic acid	0.1~0.2
	Dehydroacetic acid	0.05~0.1
	Boric acid	0.1~0.2
	Borax	0.9
	Vitamin K	0.1

今舉一代表性之水中油型乳劑性基劑之親水軟膏之處方說明之：

親水軟膏：

R	Vaselin (white)	250 gm
	Stearyl alcohol	250 gm
	Propylene glycol	120 gm
	Sodium lauryl sulfate	10 gm
	Ethyl p-hydroxybenzoate	0.25 gm
	Propyl p-hydroxybenzoate	0.15 gm
	Purified water	q.s
	全量	1000 gm

〔製法〕：(1)將白色 Vaselin 及 stearyl alcohol 在水浴上充分混合均勻，保持 75°C (2)其他藥品溶於精製水中加溫至 75°C。將水相加入油相攪拌均勻至固化即得。

(i)防腐劑為 p-hydroxybenzoic acid 之 ester，由於其在油相中之量完全溶解，而水相中幾乎不溶解，因此其抗菌力之有效濃度無法達到。

(ii)調製時，因為加熱冷卻時水汽變成水滴而使軟膏之表面被水稀釋，使防腐劑之濃度降低。

為了以 (i) (ii) 兩種原因，欲使其能達到有效濃度，通常可配合 glycerin 及使用 Propylene glycol (能與水自由混合) 而使防腐劑之溶解度對應地增加。

至於對水滴之稀釋之防止，依製造方法規定，在固化時要不時攪拌，而且已全固化時仍要繼續攪拌均勻。這些都是添加防腐劑為使其充分發揮效果所必須注意之事。

## 2、軟膏製造過程中所使用之添加物：

一般軟膏之調製方法，大體上可分為機械研合法及融解法二種。因此在調劑方法之選擇所配合之



藥品及基劑 必須物理性質十分適當之物質。且其在製造時用來補助之添加物亦是十分重要。

a) 溶解劑：在機械研合法中，水中難溶而在揮發性有機溶媒中可溶之藥品，如 Ethylaminobenzoate, Camphor, Salicylic acid, Thymol, 1-menthol 等在 Ethanol, (Acetone 或 ether) 中可溶。因此在與基劑研合前，可先將這些藥品放入乳鉢中，加入少量之 Ethanol (Acetone 或 Ether) 溶解混勻之後，溶劑揮發後成爲白色微細之粉末，然後加入少量基劑中研勻，再逐漸加入基劑至定量研合而成。這是一種添加上列藥品考慮使用之方法，但是在大量製造軟膏上并不方便，爲其缺點。

b) 研合補助劑：主藥爲水中難溶之藥品時，這些難溶性之藥品粉末在與基劑研合之前，必須加入適當的研和補助劑，例如 liquid paraffin, Vegetable oil, glycerin, Propylene glycol, 液狀 Polyethylene glycol, 液狀界面活性劑等少量與主藥研成均一之糊膏 (Paste) 之後，再加入基劑研合而成。這些研合補助劑屬於添加物之一，而且亦爲軟膏劑中之成分，因此其性質必須與基劑之成分相近方可。例如基劑爲 Vaseline, 親水 Vaseline 等可用 liquid paraffin; 單軟膏、硼酸、氧化鋅軟膏等之使用 glycerin, Propylene glycol。而 Polyethylene glycol 軟膏之使用 Pdyethylene glycol 400 或 300 等，均爲常見的例子。

再者，油脂性基劑配合硫黃的研合補助劑亦有使用 lanolin, 及 liquid paraffin 者。而抗生素中有些在水中不安定之物質，因此在這些軟膏之調配時，首先使用少量 liquid paraffin 研和之後，再用無水吸水軟膏研成。亦有用其他的油脂性基劑研和成極佳之軟膏。

這些研和補助劑使用之優點爲主藥等藥品均爲微細粒子，因此能均一研合而成。但使用界面活性劑時，這些物質之性質，對皮膚及粘膜是否有影響，亦是必須加以考慮檢討之處。

c) 乳化劑：乳劑性基劑之調製是先將油脂性物質一同融解成油相，而其他水溶性物質溶液作爲水相，利用乳化劑之性質使油相及水相互相溶解，因此將此二相在同溫度 (75 °C) 時互相混合良好而乳化，然後繼續不停地攪拌至固化而製成軟膏。此時之添加物爲乳化劑也。

例如前述之親水軟膏 (O/W 型) 之處方中，使用之 Sodium lauryl sulfate 爲陰離子界面活性劑，因此與大部分之陽離子性之藥品 (如 Acrinol, Acriflavin, Quinine hydrochloride, Diphenhydramine hydrochloride, Procaine hydrochloride, Penicillin 等) 不能相互配合，而應使用 Polyoxy 40 Stearate (non-ionic)，以解決調製上之問題。

又乳化劑與 Phenol 類化合物 (如 Phenol, Tannic acid, Pyrogallol, Salicylic, β naphthol 等) 配合對皮膚之刺激性，并不減少，爲其缺點。因此使用乳化劑與主藥的關係是否恰當爲必須加以檢討，是不容忽視的。

另外，吸水軟膏 (W/O 型) 之處方，亦有使用 Polyethylene lauryl alcohol ether, sorbitan sesquioleate 等乳化劑者，如：

R Ethyl p-hydroxybenzoate (或 methyl p-hydroxybenzoate)	1 gm
Butyl p-hydroxybenzoate (或 Propyl p-hydroxybenzoate)	1 gm
Polyethylene lauryl alcohol ether	5 gm
Sorbitan sesquioleate	50 gm
Cetyl alcohol	180 gm
Vaseline (white)	400 gm
Purified water	q. s
全量	1000 gm

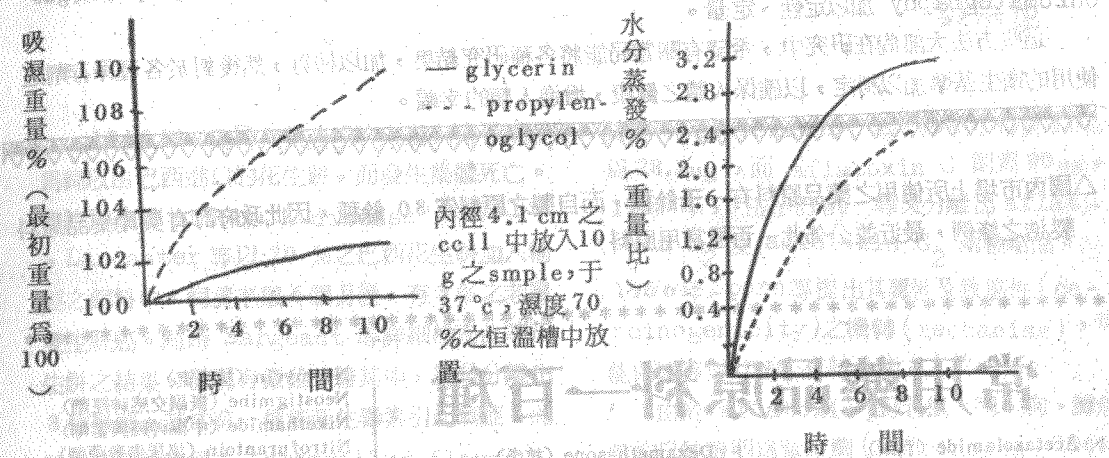
d) 保濕劑：乳劑性之軟膏，由於其水分會蒸發致使軟膏之使用不便，因此爲了防止水分之蒸發

，必須使用保濕劑，尤其是 O/W 型之軟膏劑中，保濕劑之添加更屬必要。例如 glycerin, Propyleneglycol, Sorbitol 等加入水相中，而使水相之蒸氣壓下降，而達到了抑制水分蒸發之目的。亦有使 Calcium lactate (或 Sodium lactate) 當保濕劑者。

Propylene glycol 有殺菌作用，尤其在 O/W 型中，其作用會加強，并有保濕性，但是這種物質本身有揮發性，因此與 Sorbitol 併用時常較單獨使用時爲佳。

至於 glycerin, Propylene glycol 之保濕性之結果及親水軟膏用 glycerin, Propylene glycol 爲保濕劑時，其水分蒸發量可分別由圖 1 及 2 得知，且明顯地看出使用 Propylene glycol 之水分蒸發較 glycerin 來得少。

圖 1. Propyleneglycol 及 glycerin 圖 2. 親水軟膏之水分蒸發曲線



提高商品價值而使用之添加物

這些與藥效沒有直接的關係；因爲了提高軟膏製劑之價值而使用香料爲添加物。例如防止雀斑、黑斑之漂白 cream, 防止日晒用之防止日晒 cream, 抑制發汗之制汗 cream 等多種化粧品爲主之軟膏劑中，常加有無刺激性的香料。這些香料之加入是在調配終了溫度低時添加。

(1) 制汗用 cream

R Glyceryl monostearate (酸安定型)	16 gm
Spermaceti wax (鯨臘)	5.0 gm
Sodium lauryl sulfate	1.5 gm
Propylene glycol	5.0 gm
Purified water	49.0 ml
Titanium dioxide	0.5 gm
Urea	5.0 gm
Aluminum Sulfate	18.0 gm
Perfume	q. s

(2) 防晒 Cream

R 對氨基苯甲酸異丁酯	1.5 gm
胡麻油	15 gm
(含水) 羊毛脂	3.0 gm
吸水基劑	25 gm
精製水	55.5 ml
氧化防止劑	q. s
香料	q. s

此外複方 Resorcin 軟膏中 Sodium metabisulfite 之添加爲防止 Resorcin 之着色變色而使用者，此亦爲維持製劑之價值也。

(3) 複方 Resorcin 軟膏

R Vaseline (yellow)	54.8 gm	Water	4.0 gm
Starch (sieve, fine powder)	10.0 gm	Zinc oxide (sieve, fine powder)	10.0 gm



Ianolin (Purified)	10.0 gm	er)	4.0 gm
Bismuth subnitrate (Sieve, fine powder)		Juriper oil	3.0 gm
	8.0 gm	Paraffin	2.0 gm
Resorcin	4.0 gm	Sodium metabisulfite	0.2 gm

以上為軟膏劑使用添加劑之淺見，而關於這些添加物之定性、定量（尤其是1項所言之保存劑）之試驗法必須及早建立制定。由於從軟膏中分離此種物質，因其所含之物質，甚多而且複雜，因此分離法十分困難。不過目前可行之法為①添加有氧化防止劑者，其檢液之製備是用有機溶媒加以抽出或行蒸氣蒸餾法。之後定性定量可用Gas Chromatography或Colorimetric method。②含防腐劑者，其檢液之製備為用organic solvent extract, 再用Thin layer chromatography或gas chromatography加以定性、定量。

這些方法大部尚在研究中，希望有關當局能將各種研究結果，加以檢討，然後對於各種保存劑之使用的衛生基準加以制定，以確保人體之健康，增進人類的幸福。

△國內市場上所使用之藥品原料有一千餘種，而自製之原料僅 30 餘種，因此政府訂有獎勵藥品原料製造之條例，最近並公佈此一百種常用原料。

### 常用藥品原料一百種

Acetazolamide (利尿)	Dexamethasone (抗炎)	Neomycin (抗生素)
Acetohexamide (降血糖)	Dextran (血漿代用品)	Neostigmine (擬副交感神經劑)
Aluminum Hydroxide (制酸)	Dextrose (營養劑)	Nikethamide (中樞神經興奮劑)
Aminosalicilic Acid (抗T.B)	Diazepam (寧神劑)	Nitrofurantoin (泌尿道殺菌劑)
Aminophylline (利尿)	Digitoxin (強心劑)	Nitroglycerin (血管舒張劑)
Amphotericin B (抗生素)	Diphenhydramine (抗組織胺)	Nystatin (抗生素)
Ampicillin (抗生素)	Diphenhydantoin (治大發作)	Oxytocin (促子宮收縮劑)
Amobarbital (鎮靜劑)	Epinephrine (擬交感神經劑)	Oxytetracycline HCl (抗生素)
Ascorbic Acid (維生素)	Ephedrine Sulfate (擬交感神經劑)	Phenobarbital (安神劑)
Aspirin (解熱)	Ergonovine Maleate (子宮收縮劑)	Phenolsulfonphthalein (診斷用藥)
Atropine Sulfate (散瞳)	Ergotamine Tartrate (治偏頭痛)	Piperazine Citrate (驅蟲)
Benzalkonium Chloride (殺菌)	Erythromycin (抗生素)	Potassium Chloride (祛痰劑)
Benzatine Penicillin G (抗生素)	Estrodiol (女性素)	Prednisolone (抗炎、抗過敏)
Calcium Gluconate (營養劑)	Folic Acid (補血劑)	Primidone (抗痙攣)
Carbarson (殺阿米巴劑)	Griseofulvin (抗生素)	Prochlorperazine (寧神止吐)
Caster Oil (輕瀉劑)	Guanethidine Sulfate (降血壓劑)	Progesterone (女性素)
Chlorambucil Cepussopidape (抗癌)	Halothane (麻醉劑)	Pyridoxine (維生素)
Chloramphenicol (抗生素)	Heparin Sodium (抗凝血劑)	Reserpine (降壓劑)
Chlordiazepoxide (寧神藥)	Hydrocortison (腎上腺皮質素)	Riboflavin (維生素)
Chloroquine Phosphate (殺阿米巴劑)	Insuline (降血糖劑)	Lactated Ringer's (血漿代用品)
Chlorotetracycline Hcl (抗生素)	Iodine (預防甲狀腺腫)	Secobarbital (鎮靜劑)
Chlorpheniramine Maleate (抗組織胺)	Isoniazid (抗T.B)	Sodium Bicarbonate (制酸劑)
Chlorpromazine Hydrochloride (寧神藥)	Isoproterenol Hydrochloride (治氣喘)	Sodium Oxacillin (抗生素)
Colchicine (治急性痛風)	Kanamycin Sulfate (抗生素)	Sodium Salicylate (解熱鎮痛)
Colistin Sulfate (抗生素)	Mannitol (利尿)	Spiroolactone (利尿劑)
Corticotropin (腦下垂腺素)	Menadione (維他命)	Streptomycin Sulfate (抗生素)
Crystalline Penicillin G Sodium (抗生素)	Meprobamate (寧神、骨骼肌鬆弛劑)	Sulfisomezole (磺胺類)
Cyanocobalamine (維生素)	Mercaptopurine (抗癌)	Sulfisoxazole (磺胺類)
Cyclophosphamide (抗癌)	Methimazole (抗甲狀腺劑)	Testosterone (男性素)
	Metaraminol Bitartrate (升血壓劑)	Tetracycline (抗生素)
	Methenamine Mandelate (泌尿道殺菌劑)	Thiamine Chloride (維他命)
	Methocarbamol (骨骼肌鬆弛劑)	Trichlormethiazide (利尿劑)
	Methyldopa (降血壓劑)	Thyroide (甲狀腺素)
		Tolutamide (降血糖劑)
		Triamcinolone Acetonide (腎上腺素)
		Trihexyphenidyl HCl (副交感神經解劑)
		Tubocurarine Chloride (骨骼肌鬆弛劑)
		Vitamin A (維生素)

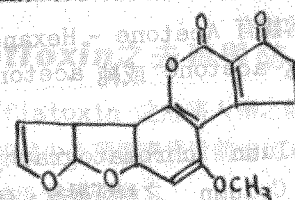
## 本省食品中產生 Aflatoxin 之

### Aspergillus flavus

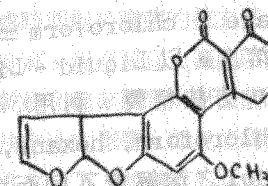
#### 污染情形之檢討

吳宗也

1960年，英國有些農場的火雞與鴨子，因為飼以由巴西進口的花生餅，而發生集體死亡。當時稱其為turkey "X-disease"。1961年，Lancaster等以20%之巴西花生餅加入精製之飼料中，飼養老鼠6個月後，有3%之老鼠發生肝癌。同時Sargeant等詳細檢查此等花生餅之結果，發現有黴菌滲雜其中，於是分離出8種黴菌，其中有一種能產生毒素引起病症。此種黴菌經檢定為：Aspergillus flavus Link et Fries。1962年，Nesbitt等由此Aspergillus flavus的培養物提出兩種毒素結晶：aflatoxin B及aflatoxin G。在紫外光下分別呈藍色及黃色之螢光。



Aflatoxin B<sub>1</sub> (mp. 268-269°)



Aflatoxin G<sub>1</sub> (mp. 244-246°)

其中 aflatoxin B 經口服對小鴨其LD<sub>50</sub>為28.2ug，而 aflatoxin G 則為90ug。1963年，Hartley等又分離出aflatoxin B<sub>2</sub>及aflatoxin G<sub>2</sub>兩種結晶。1966年Sporn等提出其毒性及致癌性(carcinogenicity)之機轉(mechanism)，可能係彼等對DNA有結合能力之故。

由於aflatoxin對老鼠、鴨、狗、鱒魚等均已證明為致癌劑(Carcinogen)1964年Oettle提出非洲人肝癌罹患率比較高之原因可能係該地區人民攝取之食物含有aflatoxin或其他mycotoxins之污染所致。

據台大醫學院病理教授張曙於1966年之報告，本省肝癌之罹患率亦比其他之地區為高。由於本省地處亞熱帶及熱帶，無論溫度或濕度均適合於黴菌之生長。其中Aspergillus flavus在本省即廣泛地存在於穀類作物及其他食品之中。由於本省以稻米為主食，且人們普遍地食用醱酵食品，這些食品在製造過程中往往採用天然醱酵法，因此極有可能被Aspergillus flavus或其他之菌株所污染。1965年，董大成教授即曾提出aflatoxin可能係本省肝癌罹患率高之原因之一。由於此說，在本省醱酵工業界曾引起一陣之波動。1966年，台大農化系教授劉伯文等即針對本省醱酵工業用黴菌類產生毒素問題加以研究並著文發表。結果顯示出，用於製造清酒、味噌、醬油、豆豉之Aspergillus oryzae；用於製造檸檬酸、葡萄糖酸之Aspergillus