

抗真菌性、抗原虫性抗生物質トリコマイシンに就いて

東大教授 伝染病研究所第1細菌研究部長

細 谷 省 吾

微生物を原因とする疾病は、ペニシリンの発見(1929, FLEMING), その治療薬としての応用(1940, ABRAHAM, CHAIN, FLOREY 等)に続いてストレプトマイシン, クロランフェニコール, クロールテトラサイクリン(オーレオマイシン), オキシテトラサイクリン(テラマイシン), バシトラシン, ポリミクシン, エリトロマイシン, カーボマイシンなど, 抗細菌性ないし抗リケツチア性, 抗大型ビールス性抗生物質の相通ぐ発見と大量生産の成功と臨牀応用の普及とによつて, その治療の様式が一変し, 治療医学に革命的進歩がもたらされた。

抗真菌性抗生物質の研究も熾烈を極め, Actinon⁽¹⁾, Actidion⁽²⁾, Antimycin A⁽³⁾, Ascocin⁽⁴⁾, Aureothricin⁽⁵⁾, Cacaomycin⁽⁶⁾, Candicidin⁽⁷⁾, Chromin⁽⁸⁾, Eurocidin⁽⁹⁾, Flavacid⁽¹⁰⁾, Flaveolin⁽¹¹⁾, Fradycin⁽¹²⁾, Helixin A, B, C, D⁽¹³⁾, Microcin A, B, ⁽¹⁴⁾ Mycelin⁽¹⁵⁾, Nigericin⁽¹⁶⁾, Rimocidin⁽¹⁷⁾, Rotaventin⁽¹⁸⁾, Thioaurin⁽¹⁹⁾, Trichomycin⁽²⁰⁾, など枚挙に遑のないほど発見されたが, 臨牀上俾効を奏しつつあるものはわが Trichomycin に限られているほどの淋しさである。

抗原虫性抗生物質としては, Fumagillin, Achromycin, Flavacid, Trichomycin などが挙げられるが, これらについては近刊の最新医学に記載したので, ここでは述べない。

茲には私共(細谷, 小松信彦, 添田百枝, 山口辰良, 園田洋子)が1951年に八丈島の土から分離し, 新種と決定したために, *Streptomyces hachijoensis* と命名した放線状菌のマイセリウムから抽出精製した新抗生物質 Trichomycin の生産, 精製, 及び試験管内, 生体内抗生作用, 臨牀応用について綜説する。

I. Trichomycin 生産菌^{(19)*}

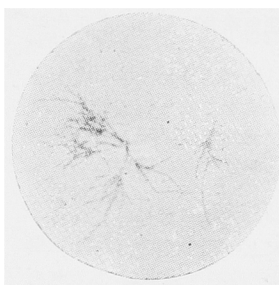
Trichomycin (以下 Tm と略記する)として見出された放線菌4株のうち3株(H-2609, H-2552, H-2635)は八丈島内の2カ処の土から, 他の1株(H-3030)は三宅島の土から分離された。八丈島で分離された3株はいずれも菌学的性状が類似しており, 且つ今まで記載された如何なる放線状菌とも明らかに異なっているから, *S. hachijoensis* n. sp. と命名した。三宅島から分離された H-3030 株は, *S. hachijoensis* とやや菌学的性状を異にしており *S. hachijoensis* と *S. rubrivireticuli* と

* 菌学的研究は山口辰良農学士が主として担当した。

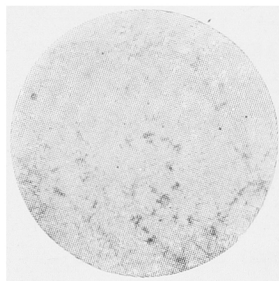
の中間型であると考えられる。

a) *S. hachijoensis* の菌学的性状

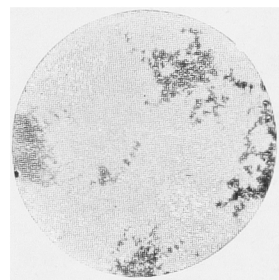
合成培地上に発育した気菌糸は, 幅 0.6~1.2 μ で, 直線状に分枝し, 胞子が第2次輪生枝を形成 (Secondary whirl formation)する(写真1)。



1. *S. hachijoensis*
($\times 1,000$)



2. *S. hachijoensis*
($\times 100$)



3. H-365 ($\times 100$)

培地及び培養条件によつて差がある。CZAPEK 寒天では気菌糸上に 40 μ から 80 μ , 或いはそれ以上の間隔をおいて着生し, 同じく secondary whirl formation をなす H-365 株 (抗結核物質 Reticulin⁽²¹⁾ 生産株) のように多数の輪生枝が無数の菌糸上に連鎖して生ずることはない(写真2, 3)。輪生枝の第1分枝数は平均 3~8 本で, 各々 6~12 μ である。第2分枝数は平均 5~8 本で, 各々 6~25 個の胞子からなる。胞子は円筒形で, 0.8~1.0 $\mu \times 1.5$ ~1.8 μ である。Secondary whirl formation が最もよく認められるのは, egg-albumin agar 上であり, CZAPEK 寒天, Carvayal's oat meal 寒天, 澱粉寒天培地上でもよく認められる。基底菌糸は不規則に分枝し, 幅 0.4~0.8 μ である。

培養上の性状: CZAPEK 寒天上では, 基底菌糸は無色であり, 培地内に侵入して発育し, 裏面は白色から黄色である。気菌糸は 3~4 日目から発生し, 始め白色であるが, 徐々に Pinkish buff (Ridg. XXIX)—Pale pinkish cinnamon (Ridg. XXIX) に変わる。色調の変化と共に輪生枝が形成される。可溶性色素はない。CZAPEK 寒天上に継代培養すると, 第2次輪生枝形成が少なくなり, 不規則な第1次輪生枝 (primary whi-

rls) や不規則な分枝を示すようになる。しかし、この性質は血液加土壌より再分離することによつて元に復歸した。

普通寒天培地では、基底菌糸は無色からクリーム色をなし、集落の辺縁は滑らかで、集落上には小液滴 (droplets) を生ずる。気菌糸は白色粉状で、後に pale ochraceous buff を帯びてくる。可溶性色素は形成されない。

馬鈴薯培地では、基底菌糸はクリーム色から淡黄色で隆起し、褶を生ずる。気菌糸は白色。馬鈴薯はやや淡紫色を帯びる。

ゲラチン培地では、基底菌糸は無色から淡黄色で表面に發育する。気菌糸、可溶性色素共に無し。液化作用は非常に強い。

牛乳培地では鮮明な黄色で、表面に非常によく發育する。気菌糸は培養後期に所々斑点をなして生ずる。可溶性色素は最初はないが、後に桃色を帯び、時として蜜柑色に変わる。培養3日目頃牛乳に凝固し、続いてペプトン化が進む。

硝酸塩還元作用、チロシン-アゼ反応は陰性、蛋白質分解作用は強い。澱粉平板寒天上の水解環は 12~13cm である。液状培地の pH は微アルカリ性に傾く。セルロースを分解しない。

以上のように、*S. hachijoensis* は第2輪生枝を形成するが、可溶性色素をつくらない non-chromogenic である。そして BERGEY, WAKSMAN による唯一種の Secondary whirl-former であり、chromogenic type に属する処の *S. rubrireticuli* とは明らかに異なる。

b) H-3030 の菌学的性状

合成培地上の気菌糸は幅 1μ 前後で、波状、時としては直線状で、Spiral も Whirl をもつてくれない。ただ、Egg-albumin 寒天のみが例外で *S. hachijoensis* に類似した多数の Secondary whirls をつくる。気菌糸の色も薄い桃色味を帯びてくる。基底菌糸の幅は 0.7~1.0μ である。

培養上の性状は次のようである。

CZAPEK 寒天上では、基底菌糸は始め無色、後に淡黄色を帯び、培地中に侵入して發育する。裏面は茶色味を帯びる。気菌糸は白色綿状であり、可溶性色素は産生されない。

Egg-albumin 寒天上では、基底菌糸はクリーム色から淡黄色であり、培地中に深く侵入して發育する。気菌糸は7日目頃から漸く生じ、最初白色であるが、20~40日目頃 Pale pinkish buff に近い色に変つてくる。可溶性色素はない。

普通寒天では、基底菌糸はクリーム色から茶色味を帯び、褶がある。気菌糸は粉状で、灰色がかつた白色である。褐色の可溶性色素を産生する。

ゲラチン培地では、基底菌糸はクリーム色ないし黄色味を帯び、表面に發育する。気菌糸なく、黄色がかつた淡緑の可溶性色素をつくる。

II. *S. hachijoensis* の Cross-streak 法による抗菌、抗真菌スペクトル

Table 1. Antimicrobial spectra of *Streptomyces hachijoensis* by the cross-streak method.

Test organism	Inhibition zone in mm
<i>Candida albicans</i>	8
<i>Penicillium chrysogenum</i>	11
<i>Saccharomyces sake</i>	10
<i>Botrytis bassiana</i>	12
<i>Staph. aureus</i>	11
<i>E. coli</i>	13
Streptomycin-fast <i>E. coli</i>	11.5
Streptothricin-fast <i>E. coli</i>	12
<i>B. subtilis</i>	15
<i>B. agri</i>	15
<i>Sarcina lutea</i>	12
<i>B. anthracis</i>	17
<i>Br. bronchiseptica</i>	15

常法によつて H-3609 株の Cross-streak method による抗菌、抗真菌スペクトルを見ると、種々のグラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌の發育を抑制するが (Table 1)、好気性細菌類に有効な抗生物質と、*Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum* のような原虫及び真菌類に作用する抗生物質とは別個のものであつて⁽²⁰⁾、ここに述べる Tm は後者、即ち原虫、糸状菌に有効な物質であり、「Rickettsia tsutsugamushi に無効であることが緒方 (規雄) 教授等⁽²¹⁾によつて実験され」た。一般好気性細菌に対して Tm は無効であるが、真柄教授等⁽²²⁾によると、嫌気性球菌 (*Staphylococcus anaerobius*, *Streptococcus anaerobius*)、及び嫌気性桿菌では *Clostridium welchii*, *Clostridium ramosus* の發育を抑制することが見出され (Table 2 & 3) たことは、この物質によつて強く滅殺される原虫たるトリコモナス及びトレポネーマが嫌気性であることと関聯があつて興味が深い。また現在実験中ではあるが、トリコマイシンは淋菌にもある程度の抗生作用を示す (馬場)。

S. hachijoensis を通気培養すると、抗細菌性抗生物質

Table 2. Amount succeeding in bactericide (48 hour).

	Homosulfamine	Trichomycin	
Anaerobic bacteria	<i>Staphylococcus anaerobius</i>	0.12	0.5
	<i>Streptococcus anaerobius</i>	0.25	0.5
	<i>Bacillus ramosus</i>	0.25	
	<i>Bacillus Welchii</i>	0.25	0.5
Aerobic bacteria	<i>Staphylococcus (Terashima)</i>	2.5	15 (ineffective)
	<i>Staphylococcus haemolyticus (I type)</i>	1	5 (<i>n</i>)

Table 3. Amount succeeding in bactericide (96 hour).

		Homosulfamine	Trichomycin
Anaerobic bacteria	<i>Staphylococcus anaerobius</i>	0.12	1.5
	<i>Streptococcus anaerobius</i>	0.25	1
	<i>Bacillus ramosus</i>	0.25	1
	<i>Bacillus Welchii</i>	0.25	0.5
Aerobic bacteria	<i>Staphylococcus</i> (Terashima)	2.5	15 (ineffective)
	<i>Streptococcus haemolyticus</i> (I type)	1	5

は培養液中に生じ、原虫及び糸状菌、淋菌、嫌気性菌に有効な抗生物質は主としてマイセリウム中に含まれる。

III. Trichomycin の生産

培養液は Corn steep liquor, 肉エキス, 大豆粉, 綿実粉, カゼイン, ペプトンなどを窒素源とし、澱粉, 葡萄糖, 蔗糖などを炭素源とし、ほかに無機塩類を含む液状培地を使用するが、この物質の生産に最適の培養液は、黒屋氏が Aureomycin の工業生産のために記載した“きな粉”培地 [きな粉 3.5%, 澱粉 2.5%, 乾燥麦酒酵母 (エビオス) 0.5%, MnCl₂ 0.0007%, CuSO₄ 0.0007%, ZnSO₄ 0.003%, CaCO₃ 0.35%, pH 修正せず, 高圧滅菌] で、25~28°C, 2~4 日間振盪培養または通気タンク培養をおこなつて、培養液から分けられた Mycelium に最も多量の Tm が含有されている。

力価の検定*

1) 培養試験における *T. vaginalis* TV 49~1429 株 (浜田義雄氏 分与) の完全運動停止, 滅殺に要する Tm 1 mg/ml 溶液の最少稀釈倍数を以て Tm の 1 トリコモナス単位と定める。即ち、滅菌した 5% 馬血清加 F ブイヨン⁽²⁵⁾ を各滅菌小試験管十数本に 0.5 ml づつ無菌的に分注し、その第 I 管に可検 Tm 試料の 1 mg/ml 溶液 0.5 ml を加え、型のように混和したのち、倍数稀釈法 (時には十進法稀釈) をおこない、各々に *T. vaginalis* TV 49~1429 株の 37° 24 時間 F ブイヨン培養 (毎視野に活潑に運動している数十匹の原虫を認めた) を 0.5 ml づつ接種し、37° 24 時間培養ののち、位相差鏡見によつて、原虫の片影はあるが、運動を完全に停止させるのに要した試料 1 mg/ml の最少稀釈倍数を以て Tm の 1 トリコモナス単位と定める。

2) *Candida albicans* の SABOURAUD broth に於ける完全発育阻止に要する Tm 1 mg/ml 溶液の最少稀

* 検定は主として添田百枝博士が担当した。

積培養を以て 1 Candida 単位と定める (37°C 48 時間)。

カンディダ単位とトリコモナス単位とは殆んど同じ値であるが、前者のほうが後者より少し辛い値が出る。Tm の培養濾液中の含量と、マイセリウム中の含量との比は、培養液の組成によつてちがうようであるが、きな粉培地の場合は菌体における含量はその時の培養濾液中に含まれる量より約 100 倍も大きい。

IV. Trichomycin の精製**

タンク培養からとり出した全培養を Filterpress で圧濾して菌体をあつめ、80% アセトン (またはメタノール) で抽出をくり返すが、1 回目の抽出は菌体が水を含んでいるから、アセトンそのままを加えて攪拌抽出すればよいが、2 回目からは 80% アセトン (メタノールの時は含水でなくてよい) を使用し、pH 7.5~8.0 の微弱アルカリ性で抽出する。抽出液を合併し、減圧でアセトンを溜去すると水が残るから、冷却して pH 5.5 ぐらいにする黄色の沈澱が多量生ずるから、すばやく陽圧で Seitz 濾過をおこなつて沈澱をあつめ、少量の冷水で洗つたのち沈澱を凍結乾燥して Tm の粗粉末とする。

これを更らに精製するために、向流抽出法をおこなう⁽²⁶⁾。即ち、ブタノールなどの水と混合しない溶媒と水との間ではうまく分配しないので、クロロホルム・メタノール・水の混液からなる phase を案出した。pH は分配にあまり影響がないようであるが、Tm は酸性では不安定であり、弱アルカリ性で安定、且よりよく溶解するのでクロロホルム : メタノール : pH 8.5 Sørensen 緩衝液 = 1 : 1 : 0.4 の混合液を phase として使用した。10 plates でカウンターカレントをおこない、peak fractions 4, 5, 6 を合併し、有機溶媒を減圧で溜去して水部を pH 5.5 とすると、黄色沈澱を生ずる。冷却後、沈澱を集めて微アルカリ性の水に溶かし凍結乾燥すると、黄色の精製粉末が得られる。この粉末は 1% ペプトン加葡萄糖 CZAPEK 培地を用いて *Candida albicans* に対して検定すると、6,000~8,000 units/mg の力価を示す。

その他、精製の別法として菌体のアセトン抽出液から有機溶媒に転溶する法、または吸着溶出法による精製も可能であるが、工業生産上での精製法が最適であるかは現在まだ研究中であるから、決定後に発表し度い。

Tm の 1 誘導体は結晶するが、遊離の状態ではまだ結晶状に得られない。協同研究者である平田教授等は、後述するように Tm を水素化して原虫などに不活性の白色針状晶とし、本年 4 月の日本化学会で発表の予定である。

** 精製は主として小松信彦博士、緒方幸雄、浜村憲克理学士が担当研究した。

V. Trichomyin の諸性質

1) Tm は窒素, 硫黄, ハロゲンを含んでいない。昇華する性質もない。

2) Tm は弱酸性物質であるから、アニオン交換樹脂 IRA 400, 410 を用い、硼酸緩衝液で種々の pH によつて、またアルコール、アセトンなどの親水性溶媒を種々の濃度に加えて、交換を試みたが、Tm は交換しなかつた。

3) Tm はピリジン、ベンツアルデヒド、氷醋酸、含水アルコール類、含水アセトン、弱アルカリ水に可溶性であり、エーテル、クロロホルム、デオキサン、テクロヘキサン、ベンゼン、石油エーテル、弱酸性、又は中性の水に不溶性である。

4) 吸着クロマトグラフィーは、Tm が酸、アルカリに不安定なために CaO, MgCO₃ などの吸着剤は使用できないが、Al₂O₃, ZnCO₃ は吸着力が大きく、普通の溶媒では溶離困難である。

5) スターチ、シリカゲルなどによるパーチションクロマトグラフィーは長時間を要し、力価の低下が起るので適当でない。濾紙片を用いて分配させると、短時間に分配し、ピリジン・水・ブタノール (1:2:4) で溶出可能である。

6) カウンターカレント法でクロロホルム-メタノール・水 (2:2:1) の溶媒を用いると、分配係数 $K=0.92$ で、高度に精製される。約 12,000 units/mg となる。

7) 紫外線吸収曲線測定によつて、吸収極大 385 m μ を中心に 20 m μ の間隔をおいて多数のピークがあり、Tm は多数の共軛 2 重結合をもつていると考えられる。

8) 赤外線吸収曲線測定 (in nujor) の結果、OH 基 (28 μ)、 δ または γ -ラクトン (57.5 μ)、2 重結合 (6.2 μ) の存在があることがわかる。

9) 滴定曲線測定の結果、Tm には遊離のカルボン酸やフェノール性 OH のような強酸基はなく、OH、2 重結合の弱い酸性基が集まつて Tm は弱酸性を呈するものと考えられる。

9) Tm のアセチル化合物は 274 m μ に吸収の極大を示し、P-ニトロベンゾイル化すると油状のベンゾイル化合物が得られる。また、Tm をエーテルに懸濁し、ジアズメタンのエーテル溶液で処理すると、トリコマイシン-メチルエーテルが得られる。これは種々の溶媒に溶けるが重合性に富んでいる。

11) Tm を塩化白金を触媒として接触還元すると、無色の針状結晶として水素化合物が得られる*。

* 以上の化学的研究は主として教員 関正弘 理学士 (現在三洋化学株式会社研究員) が名古屋大学理学部 平田義正教授の指導下で行つた。

Tm の定性反応は、過クロール鉄、ニンヒドリン、ピウレット、フェーリング、ベネディクト、モーリツシュ、銀鏡、キノン反応など全部陰性だが、Tm の固体に濃硫酸または、濃塩酸を加えると、青色を呈し、放置すると紫色にかわる。

CARR-PRICE 反応陽性 (試薬: 五酸化磷で乾燥させたクロロホルム 100 ml に乾燥した三塩化アンチモン 20 g を溶解させる。Tm の溶液にこの試薬を滴加すると、緑青色を呈し、暫らくたつと黒緑青となる。また溶液の Tm の呈色には、その 1 滴を濾紙に滴加し、水分を除いてから試薬を滴加すると呈色する。

VI. トリコマイシンの毒性

溶血性: Tm は溶血性が強く、2,000 トリコモナス単位/mg の試料 0.5 ml を用い、洗滌兔赤血球の生理食塩水における 1% 懸濁液に、37° 2 時間作用させると、0.97 units/ml (即ち 0.48 mcg) まで完全溶血を示したが、美甘教授等が見出したように、人の赤血球は兎血球よりも約 10 倍ほど抵抗性が強く、同じ条件で、3.9 mcg (即ち 7.8 units/ml) まで完全溶血を起した。

また 8,000 u/mg の Tm 溶液を用いて兎赤血球に対して同一条件で実験すると、0.06 mcg (0.48 u/ml) まで完全溶血を起したから、溶血性の強さは試料の力価に比例する。

毒性 (20 g 内外の ddD 系純系マウスに対する):

- 1) 静脈内注射の場合: 100 mcg (256 units) \cdots 1 分以内に 6 匹全部斃死。
50 mcg (128 units) \cdots 1 分以内に 6 匹中 3 匹斃死、残りの 3 匹は 10 日以上健存。
25 mcg (64 units) 6 匹とも 10 日以上健存。
12 mcg (32 ") 同上。

即ち、急死毒作用 acute toxicity は強いが、即死を免れたものに遅く現われる毒性 latent toxicity はない。LD₅₀ は 6,400 トリコモナス単位/kg、即ち 2.5 mg/kg である。

- 2) 腹腔内注射の場合:

- 200 mcg (512 u) \cdots 6 匹共注射後 6 時間と 24 時間との間に斃れた。
100 mcg (256 u) \cdots 6 匹中 4 匹は 24 時間内に斃れ、2 匹は 10 日以上健存。
50 mcg (128 u) \cdots 6 匹中 3 匹は 6~24 時間の間に斃れ、3 匹は 10 日以上生存。
25 mcg (64 u) \cdots 6 匹共 10 日以上生存。

静脈内注射と腹腔内注射との LD₅₀ は同じである。

- 3) 皮下注射の場合:

- 2.5 mg (6,400 u) \cdots 3 匹共 24 時間内に斃死。
1.0 mg (2,560 u) \cdots 6 匹中 3 匹は 3 日以内に斃れ、3 匹は 10 日以上生存。
0.5 mg (1,280 u) \cdots 6 匹共生存。

この場合の LD₅₀ は、128,000 u/kg (50 mg/kg) である

(観察期間は 10 日間)。

4) 経口投与の場合: 胃ゾンデを用い Tm 水溶液を食道内又は胃の中に静かに注入した場合の毒性は比較的弱い。

- 10 mg (25, 600 u)……3 匹とも 24 時間内に斃死。
 5 mg (12, 800 u)……同上
 2.5 mg (6, 400 u)……3 匹とも 10 日以上生存。
 1.25 mg (3, 200 u)……同上

VII. トリコモイシンの抗生作用

Tm は *Trichomonas vaginalis* に対して他の抗生物質, 合成剤に類例を見ないほど強大な *in vitro* activity をもち, マウスに対する *in vivo* activity の強いことは, 既に吾々によつて記載されたのみならず臨牀的に陰錠として使用されると, *Trichomonas vaginalis* を原因とする陰炎に対して *Trichomonas* を速かに滅殺し, 治療効果を奏することは吾々自身⁽³⁴⁾及び真柄教授等⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾, 野嶽助教授等⁽²⁸⁾, 山元助教授等⁽²⁹⁾, 水野教授等⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾, によつて記載された。これらの詳細を紹介し, 或いは陰トリコモナス症の再発または再感染, 自家再感染 (autogeneous reinfection) に関しては, 本誌と殆んど同時に発行される筈の“最新医学”に執筆したから茲には省略する。Tm は *Treponema pallidum* に対して強力な *in vitro* activity を有するのみならず, 家兎の家験梅毒症⁽³⁵⁾において顕著な *in vivo* activity を有することが吾々によつて記載されている, “最新医学”に一括記載される予定である。

Tm が赤痢アミーバ (*Endamoeba histolytica*) に対して Emetin と同じ程度の *in vitro* activity のあることは, 群馬大学の沢田教授によつて証明され (未発表), 目下臨牀実験がおこなわれているからその成績は近く発表されるであろう。

VIII. Trichomycin の真菌に対する抗生作用

サルファ剤その他の合成剤による化学療法, 殊に抗細菌性, 抗リケッチア性, 抗大型ビールス性抗生物質による治療法の普及によつて, 微生物を原因とする疾病に対する治療医学は劃期的進歩を遂げたが, その反面, 抗生物質の長期連用, 濫用によつてこれらの抗生物質に対して感受性がないのみならず却つて増殖が促進される真菌類, 殊に *Candida* 属 (genus *Candida* 即ち 旧称 *Monilia* 属) を原因とするカンディダ症 (Candidiasis, 旧称 Moniliasis) が続出する傾向にあることが内外多数の綜説または業績⁽³⁶⁻⁴⁹⁾によつて肯定された。しかも, 内科領域に於けるカンディダ症, 即ち深部諸臓器カンディダ症, 菌血症, 敗血症に対しては有効な治療剤も治療法も未だ発見されず, 患者の大多数は慢性的経過をとりつつ, 悪化の一途を辿り, 不幸の転帰をとるのに対して, 臨牀医家には対症療法以外に途がないと云う現状にあ

る。近來 Candidiasis 治療の問題が世界の医学界の真摯な研究対象に迄のし上つて来たことは当然の帰結と見るべきであろう。

この困難な治療問題を開拓して行くためには, 綿密周到な基礎的動物実験が必要であり *Candida* に属する各 species の諸菌株の実験動物に対する病原性, 感染経路 (route) 及び感染様式 (modus) を明らかにすること, そしてできるならば, 実験動物を人工的に長期保菌者として, 保菌病態に於けるカンディダを消滅させるような抗生物質, 合成薬剤を見出すことが先決問題であろう*。しかし, このような基礎実験は寥々たるもので, 美甘教授等⁽⁶³⁾と螺良⁽⁶⁴⁾の業績を見たに過ぎない。

カンディダ症の治療には, (1) 目で見える皮膚, 粘膜カンディダ症の治療, (2) 内科的カンディダ症の治療, この 2 つに区別して考えるほうが理解しやすい。可視性粘膜カンディダ症の主なものは, カンディダ性陰炎と嚙口瘡などであり, 皮膚では intra-trigineous areas [腋, 両股間の内側, 鼠蹊, 指趾間] の皮膚, 爪, 爪の周囲, 乳房 (所謂乳房嚙口瘡⁽⁶⁵⁾) 及び肛門などのカンディダ症である。

これらに対する従来の治療剤としては, ゲンチアナ紫, マラヒット緑, リヴァノールなどの色素, 水銀剤, などが用いられて来たが, 血清の存在において作用が著しく低下することや, 色素であるため外観上使用を嫌悪されるなどの大きな欠点がある。

吾々⁽³⁴⁾は 90 例の街娼及びマンサーの陰穹隆部分分泌液を生食塩水 3ml で洗い, 洗液を滅菌試験管にとり, 約 30 分間静置し沈澱部分をストレプトマイシン (1,000 units/ml) 加浜田 F ブイオンに接種し 37°C 3 日間培養し, 陰トリコモナスの証明に努めたのち, サブロー寒天斜面に移植して 37° 4, 5 日間培養して 24 例 (26.66%) に *Candida* を証明した。

また別に吾々⁽⁶⁶⁾は, 126 例の街娼の陰分泌液を同様に処理して 47 例 (37.30%) から *Candida* を分離し, うち 40 株を DUBOS の著書記載に従つて分類した結果

<i>Candida albicans</i>	37 株
<i>C. parakrusei</i>	2 株
<i>C. stellatoidea</i>	1 株
	40 株

と決定した。このカンディダ陽性例 (カンディダ性陰炎及びカンディダ潜伏例を含む) 15 例と, 治療開始前にはカンディダを証明し得なかつたが, 治療中これを証明するに至つたもの 2 例, 計 17 例に, Tm ベニシリン陰錠を毎日 1 個づつ使用し, 毎日錠剤挿入前に分泌液と陰内

* カンディダ症治療の基礎的研究は添田, 中沢, 岡田氏等がこれを担当した。

洗滌液とをストレプトマイシン加Fブイオン→サブロー寒天斜面に培養したが、全例悉くカンディダ陰性となつた。しかし、この病院には4~7日以上入院が許されないで、遠隔成績は不明であるが、Tm錠によつて尠くとも一時的には腔内からカンディダを消滅させることができた。また、腔カンディダ症を多年研究された水野教授^(30~32)等はトリコマイシン腔錠の臨牀効果について、次のように記載した。即ち、さきに水野等⁽³³⁾はTmが試験管内に於いて*C. albicans*の発育を強く阻止することを知つたので、今回腔、外陰のカンディダ症、*C. albicans*腔内潜伏例並びにカンディダ及び腔トリコモナス併存例に対する臨牀実験をおこなつたところ、優秀な治療効果を挙げる事ができた。(1)6回以上連続治療を受けた患者54例のみについて現在までの治療成績を見ると、治癒52例、再発1例、無効1例で95.3%の治癒率に達した。但し、5回以内の治療、または回数は6回以上に達しても治療間隔のはなれ過ぎたものには再発例が見られるから、尠くとも6~10回連続治療が必要で、これを厳重に守れば上記のような成績が得られる。(2)カンディダ陰性化は4回以内に起り、早いときは1回の治療で陰性となるものがある。(3)Tm腔錠の使用によつて帯下感が先づ去り、次いで外陰癢痒感、炎症線の順に消退する。1回2錠使用すれば、1錠使用の場合よりもカンディダの陰性化がやや速かのである。(4)Tm軟膏は特に炎症や外陰癢痒感の強い場合、腔錠と併用すれば卓効を示す。(5)肛門ないし外陰カンディダ症で、直腸から*C. albicans*の証明される場合、Tmの内服は治療上欠くべからざるものである。(6)Tm・ペニシリン腔錠は腔トリコモナスが併存した場合は効果を示したが、ペニシリンカンディダ症発生の可能性を考慮して本剤の使用の問題に関しては向後多数例について検討して見るつもりである。(7)副作用は腔錠及び軟膏ではなんら認められない。内服錠は嘔気、嘔吐、食欲不振などの副作用があるので、服用に際して若干の工夫(メチオニン錠の同時内服など)が必要である、と結論した。

水野氏はその後も⁽³¹⁾婦人科領域カンディダ症に対するTm錠の効果について記載した。日本医大真柄教授等⁽²⁷⁾、慶大安藤教授等⁽²⁸⁾、名古屋大山元功教授等⁽²²⁾も腔カンディダ症、カンディダの腔内潜伏例の治療上Tm腔錠の卓効あることを報じた。また、貴家⁽³⁰⁾氏は黒屋、高橋氏の発見したFlavacid⁽¹⁰⁾の有効性を記載した。

耳鼻咽喉科領域において、三辺氏等⁽⁶¹⁾は、100万単位以上のペニシリンの筋肉内注射または局所適用、aureo-thricin、醋酸フェニール水銀、昇汞アルコール洗滌にも拘わらず耳漏が停止しないで鼓膜の穿孔は益々大きくな

り、慢性化した中耳カンディダ症の2例にTm 1mg/mlの水溶液を3日連続して中耳内に注入し、カンディダは培養陰性となり、ガントリジン、ブドー球菌トキソイドなどによつて耳漏はとまり、鼓膜穿孔も著明に縮少し、5カ月後に於ける塗抹染色及び培養上カンディダは陰性だつた。また、耳糸状菌症5例中2例は*Absidia*、他は*Aspergillus niger*を培養証明した。前者は2例ともTm 1mg/ml水溶液5~7回の局所適用で治癒し、1カ月後においても培養陰性に終つた。*Aspergillus*による3例に対し、三辺氏等⁽⁶¹⁾はTm療法は無効だつたが、細谷、小松、添田、岡田によつて発見された結晶性抗カビ性抗生物質H-3206物質^(未発表)の局所適用は顕著な効果を示し、全く治癒することができた。

以上の諸事実によつて、腔カンディダ症、カンディダの腔内潜伏例、中耳カンディダ症、*absidia*による耳糸状菌症、または、まだ公表されてはいないが、私に個人的に発表された諸家の臨牀経験によれば、驚口瘡、皮膚カンディダ症に対してもTmの局所的応用が著効を奏するようである。

一方、消化管内、呼吸気道、肺臓または深部諸臓器を侵したカンディダに対して、Tmが少しでも治療効果を發揮出来るかどうかを知るための予備実験として次に述べるような動物実験をおこなつた。

カンディダ症治療の基礎的研究

カンディダによる内科的疾患は、現在治療困難と考えられているが、このような困難な問題を開拓するためには綿密な基礎的動物実験が必要である。美甘教授等⁽⁵³⁾、阪大螺良氏⁽⁶⁴⁾の基礎実験が報告され、前者はTmがある程度効果あることを認めている。

今回吾々⁽⁶²⁾は、ddD系純系マウスを用いての動物実験によつて、*C. albicans* 5株、*C. stellatoidea* 1株、*C. parakrusei* 2株、計8株のうち5株は静脈内注射すると、病原性が強く、微量(サブローブイオン 37° 2日培養 0.001~0.01 ml)で2週間以内に体重が著減して敗血症死するが、他の3株も同じ条件の培養 0.5 mlを静脈内注射すると、これを斃し、マウス通過によつて菌力が増強するらしい(目下実験中)こと、腹腔内、筋肉内、皮下接種、経口投与では静脈内接種の時の最少致死量の250倍というような大量を用いても感染を起さないのみならず、接種後3~4日以内に体内の何処からも培養証明できなくなること、淋巴道をつたわつて伝播することはないことを明らかにし、遂にマウス睾丸実質内に微量の本菌を接種すれば、尠くとも1カ月以上は局所に多数のこの菌が存在することを立証して、この法によつて実験的保菌者をつくり得ることを立証した。

WAKSMAN から贈られた抗生物質Candidin⁽⁷⁾、黒

屋教室の Flavacid⁽¹⁰⁾、武田薬工の緒方、中沢氏等の Eurocidin⁽⁹⁾ のカンディダ各株に対する試験管内抗生作用を Tm と比較したが、Tm が最もすぐれ、Candididin, Flavacid, Eurocidin の順の成績が得られた (Table 4)。これら 4 種の抗生物質の抗生作用に及ぼす血清添加の影響を見たが、Flavacid が最大の阻止をうけ、Eurocidin はこれに次ぎ Candididin と Tm とはその影響はある

にはあるが、その程度は最も低いことが証明された (Table 5)。

Table 4. 各種抗カビ物質の *Candida* 属に対する *in vitro* activity —完全発育阻止濃度 mcg/ml—

<i>Candida</i> 属	Trichomycin	Candididin	Eurocidine	Flavacid
	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
<i>C. albicans</i> M ₁₀	0.015	0.097	1.53	0.31~0.15
〃 細谷室	0.007	0.097	3.12	0.31
〃 子研 3147	0.003	0.097	1.56	0.31
腫より分離の <i>C. alb.</i> H-2	0.015	0.39	3.12	0.31
<i>C. alb.</i> H-3	0.015	0.39	3.12	0.31
〃 H-22	0.007	0.195	1.53	0.15
〃 H-28	0.007	0.39	3.12	0.15
<i>C. stellatoidea</i> H-89	0.0015	0.097	0.78	0.15
<i>C. parakrusei</i> H-143	0.031	0.39	3.12	0.31
<i>C. parakrusei</i> H-49	0.003	0.195	3.12	0.15

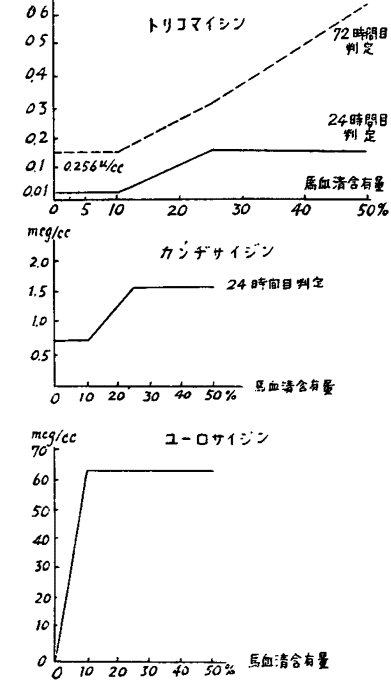
判定は 37°, 24 時間目 TM は 2,530 u/mg 使用

Table 6. 各種抗カビ物質による *Candida* M₁₀ の感染防禦力の比較 [静注及び皮下注]

物質	投与方法	接種後毎日の体重 (接種後 1 及び 3 時間目にトリコマイシン注射)											体重変化	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11日		
トリコマ	静注 mcg 各 20	21	20.5	19.5	19	19.5	20	21	21	20.5	20.5	21	21.5 ^g	21→21 g 19.5→20 17→16.5 18→17
		19.5	18	17.5	17	18	18.5	19.5	19.5	19.5	10.5	20	20	
		17	16.5	15.5	15	13	16.5	16.5	16.5	15.5	15.5	16.5	16.5	
イン	皮下 mg 各 0.5	17	15.5	14	13.5	13.5	14	14.5	15	14.5	14.5	15.5	15.5	17→15.5 17.5→17
		17.5	16	14.5	14	14	15	15.5	16	15.5	15.5	17	17	
		15.5	14.5	13.5	13	12.5	12.5	12.5	12	(10.5)				
カンヂサ	静注 mcg 各 50	18	17.5	15.5	14.5	14	13	13	13	13	12	(12)	19.5→15.5	
		19.5	19.5	17	16.5	17.5	16.5	15.5	15.5	14.5	13.5	14.5		15.5
		18.5	17.5	17	16	15.5	14.5	13.5	13.5	13.5	(12.5)			
イジン	皮下 mg 各 0.5	19.5	17	18.5	17.5	17.5	16.5	17.5	18	17.5	18	18	19.5→18 19.5→19	
		19.5	17.5	18	18	18	18	17.5	18	17.5	18	19		19
		24	21	20.5	20	18.5	16.5	15.5	14.5	13.5	13.5	(13.5)		
ユーロサ	静注 mcg 各 50	20.5	19.5	17	15.5	14	12.5	(12.5)						
		18.5	17.5	13.5	(13.5)									
		23	20.5	17	15.5	(14)								
イジン	皮下 mg 各 0.5	18.5	16.5	14.5	14	14	13.5	14	13.5	12.5	(12)			
		21.5	20.5	17	16	(16)								
		24	22	17.5	16	15	14.5	(14)						
		17.5	16.5	14.5	13.5	13	12	(11.5)						

() 内は斃死後の体重 (g)

Table 5 各種抗カビ物質の効力に及ぼす血清の影響 (*C. albicans* M₁₀ 株による発育阻害の変化 (表 3))



対照群	21.5	21	17.5	16	(14.5)							
	20.5	18.5	14.5	(13.5)								
	22.5	21.5	19.5	18.5	17.5	16	(14.5)					
	17.5	(16.5)										

これら4種の抗生物質の *C. albicans* M₁₀ (美甘内科より分与) に対する生体内抗生作用を比較したが、血清添加による影響の程度に比例し、Eurocidin, Flavacid は静脈注射でも、皮下注射でも無効、Candicidin は両法とも死期延長を見たに止まつたが、Tm は両法とも有効で、感染を悉く防ぐことができたし、治療後13日目に殺して脾、肝、肺、心臓片をサブローピオンに投じて5日間培養してもどこからも本菌の増殖を認めなかつた (Table 6 及び 6')。

M₁₀ 株の同じ培養 0.01 ml を静脈注射してから1時間目と4時間目及び翌日2回、計4回 Tm (2,560 u/mg) 20mcg づつを静注した場合、対照は9日目までに4匹とも感染死したが、治療群は5匹とも18日までは体重

の著減を見ることなく健存し、19日目に殺して各臓器片を増菌培養を試みたが全部陰性に終つた。また、菌の静注と同時に Tm 20mcg を静注し、2日間同量を1回づつ静注した場合も3匹中2匹は感染死を防ぎ、且つ諸臓器の培養は陰性だった (Table 7)。

次に M₁₀ 株2日間液状培養 0.01 ml を前注してから4時間目と6時間目に、Tm 20mcg を注射した場合も、5匹とも感染死を防ぎ得たが、菌を静注してから24時間目から治療を開始した場合には、死期延長を見ただけで、感染死を防ぐことはできなかった (Table 8)。

Tm 内服による治療実験

上述したように、Tm は溶血性が強いから (美甘氏等の報告では Tm の人のO型血球の生理食塩水 1% 浮遊液

では1,250倍以下、家兔血球では10,000倍で完全溶血という)、静注による治療は避けなければならないから、Tm の内服による治療の予備実験として Tm の内服による毒性を見たが、10mg 又は 5mg の Tm (2,560 トリコモナス単位/mg) では翌日マウス (20g) は死亡し、2.5 mg または 1mg の内服では健存し

Table 6'. フラバシッドによる *Candida* の感染防禦力の比較

物質	投与方法	1. 3. ↓ ↓	接種後毎日の体重									
			1	2	3	4	5	6	7	8日		
フラバシッド	静注 mcg 各50	15 g 18	13.5 15	(12.5) 13.5	(12.5)							
	皮下注 mg 各0.25	12.5 15.5 20.5 17	12.5 16 20 17	13 15.5 19 15.5	12 14.5 18 14	11 14 16.5 13	11.5 15 16.5 13	11 14.5 16.5 12	10 12.5 15.5 (11)	(9.5) (13.5) (14)		

Table 7. Trichomycin による *Candida* M₁₀ の感染防禦実験 (I) [静注による治療]

(1) (感染後 1.4 時間目及び翌日午前、午後の計4回各 20mcg を静脈注射)

物質	20mcg ↓ ↓ 体重	接種後毎日の体重											
		↓ ↓ 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	18	
トリコマイシン	15.5	15.5	14	14	14.5	13.5	13.5	15	15.5	13	14.5	14.5	
	17	17	15	16	16	16.5	17	17.5	17	17	17	17	
	19	20	18.5	19	19	19.5	20	20.5	21.5	21.5	22	23	
	15.5 18	15.5 17	14.5 16	14 16.5	14 16.5	15 16.5	15.5 16	15 17	15.5 17	16 17	16 17	16 19	
対照	18.5	19	17.5	15.5	15	15	15	15.5	15	(14.5)			
	18.5	18.5	18	18	18	18	16	16	16	(16.5)			
	17	18	16.5	16	16	16	15	16	15	14.5	(14)		
	21	22	21	19	17	15.5	(14)						

(2) 菌と同時に 20mcg, 翌日、翌々日各1回づつ 20mcg 静注

物質	併用 ↓	接種後毎日の体重											
		↓ 1	↓ 2	3	4	5	6	7	8	9	10	18	
トリコマイシン	22	22	21	20.5	20	17.5	18.5	18.5	18	18	17.5	19	
	19.5	19.5	18	18	17.5	18	18.5	18	17	16	14	15日目	
	16	16	17	17	17	18	18.5	18.5	17	16.5	15.5	(10.5 死亡) 15	
対照	17.5	17.5	15.5	15	14	13.5	12.5	11.5	(11.5)				
	20	20	19.5	17	17	16	14	14	14	(14.5)			
	16	15.5	13.5	13	12.5	(12)							

() 印は死亡を示し、いずれも各臓器の培養により菌を証明した。

た。
0.5~5mg を16~21g のマウスに経口投与し1~5時間までの間に、5回下腹部を押し排出させた尿と尾の先端を少しづつ切で切つて出血させた血液について、Pulp 法を用いて *Candida* を混合したサブロー平板上に阻止円をつくらせ

Table 8. Trichomycin による *Candida M₁₀* の感染防禦実験 (Ⅲ)
(1) 感染後 4 及び 6 時間目に 20 mcg づつ静注

	時間 4. 6. ↓ ↓	接種後毎日の体重											
		1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
トリコ マイシ ン	20 20 19.5 19.5 19			17.5 17.5	15.5 16	15 15.5	14 15.5	13.5 15	13 13.5	13 13.5	13.5 (12.5)	15	14.5
対 照	19 19.5 18.5	→(17.5)		→(15.5)									

(2) 感染後 24 時間目から Tm を注射する。即ち、翌日午前午後、翌々日も同じく午前、午後計 4 回 20 mcg づつ静注

	↓ ↓	接種後毎日の体重											
		1	2	3	4	5	6	7	10				
トリコ マイシ ン	18.5 19 20	18.5 17.5 20	17.5 17 18.5	16.5 15.5 17.5	17.5 15.5 18.5	17.5 16.5 19	17.5 16 18.5	17 14.5 19				14.5(14) (14) 15.5(14.5)	
対 照	16 14.5 20.5	15.5 14 20	14.5 13.5 19	12.5 11.5 18	12.5 10.5 10	12.5 10 16.5	(11) (9) (14.5)						

たところ、9 図のような成績を得たので、内服させた Tm は尿には明らかに活性の状態て排出することが立証された (Table 9)。

Table 9. (1) 経口投与時に於ける Trichomycin 毒性 (Tm 2,530 u/mg, 体重 20 g マウス)

投与量	10 mg	5 mg	2.5 mg	1.0 mg
毒 性	翌日死亡	翌日死亡	生 存	生 存

(2) 経口投与後の尿中排泄 (パルプ法による)

投与量	体重	尿 中 排 泄 阻 止 帯 (mm)					血 液 阻 止 帯 (mm)					
		1時	2時	3時	4時	5時	1時	2時	3時	4時	5時	
		1	5 mg	16	14	13	10	20	23	0	0	0
2	3	17.5	10	13	9	19	14	0	0	0	0	0
3	2	18	8	8	10	8	10	0	0	0	0	0
4	1	21	9	17	8	8	9	0	0	0	0	0
5	0.5	20	10	12	9	13	10	0	0	0	0	0

Table 10. Trichomycin による *Candida M₁₀* の感染防禦実験 経口投与による治療 (Tm 3,200 u/mg) 感染後 1 時間目及び翌日から毎日 0.5 mg 1 回経口投与

	体重	接種後毎日の体重													体重変化
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	30	
トリコ マイシ ン	13.9 14.5 17.5 18	13.5 13.5 15 18	13 13.5 15.5 17.5	13 13.5 15 15.5	13 13 15 15.5	12.5 13 15 15	12.5 13 15 14.5	12.5 13.5 15 14.5	12.5 13.5 15 14.5	12.5 13 15 15	13 13 15 15	13 13.5 15 15	13 13.5 15 15	14.5 14.5 16.5 16.5	13.9→14.5 14.5→14.5 17.5→16.5 18→16.5
対照群	16 11 13.5	15.5 10.5 13	(15.5) (9.5) (12.5)												

そこで、M₁₀ 株の 37°24 時間液状培養 0.01ml を 7 匹に静注し、うち 3 匹を対照としてそのまま観察し、他の 4 匹に接種後 1 時間目及び翌日から 1 週間毎日 1 回 0.5 mg づつを内服させたところ、対照 3 匹は 2 日目に悉く斃死したが、Tm 投与群は 1 カ月後までいずれも健存し、体重も減少せず、

犠牲死解剖後、各臓器片の増菌培養はいづれも陰性に終った (Table 10)。

VIII. Trichomycin の試験管内抗糸状菌作用

(細谷, 添田, 今村, 岡田, 中沢, 小松)*

Tm は各種の糸状菌に対する試験管の抗生作用を有し (2% 葡萄糖加サプローブイオンを検定用培地とした場合)、*C. albicans* に対し 0.6 mcg/ml まで発育を阻止するのみならず、殺菌的に作用し、*Saccharomyces sake* (0.15 mcg/ml まで完全阻止)、*Torula rubra* (9.37 mcg/ml まで完全阻止)、に対し強大な抗生作用を示し、*Aspergillus niger*, *Botrytis bassiana*, *Trichophyton mentagrophytes* に対してある程度の発育阻止を示すが

* 1) 本年 9 月 23 日 西日本皮膚科泌尿器科連合地方会
2) 第 8 回日本細菌学会関東支部総会 昭 28, 11 月 6-7 日
3) Bacterial and Mycotic Infection of Man, 2 nd Ed. p. 646

Table 11. Trichomycin のカビ類に対する *in vitro* activity

カビ類	培養 日数	u/ml															K	
		600	300	150	75	37.5	18.75	9.37	4.68	2.34	1.17	0.6	0.3	0.15	0.075	0.037		
<i>Tr. mentagrophytes</i>	2	-	-	±	±	±	++	++	++	++	++						++	
	3	-	±	±	+	++	++	++	++	++	++						+++	
	4	-	±	±	+	++	++	++	++	++	++						+++	
	5	-	+	+	+	++	++	++	++	++	++						+++	
																		+++
<i>Bot. bassiana</i>	2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+						+	
	3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+						++	
	4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+						++	
	5	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+						++	
																		++
<i>Saccharomyces sake</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
																		++
<i>Candida albicans</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	
																		++
<i>Aspergillus niger</i>	2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+						++	
	3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+						++	
	4	-	-	-	-	+	++	++	++	++	++						+++	
	5	-	-	+	+	+	++	+++	+++	+++	+++						+++	
																		+++
<i>Aspergillus brevis</i> LINK	2	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++						+++	
	3	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++						+++	
	4	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++						+++	
	5	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++						+++	
																		+++
<i>Mucor mucedo</i>	2	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++						+++	
	3	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++						+++	
	4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++						+++	
	5																	+++
																		+++
<i>Torula rubra</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+						+	
	3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+						++	
	4	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+						++	
	5	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+						++	
																		++
<i>Penicillium chrysogenum</i>	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						+	
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						+	
	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						+	
	5	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++						++	
																		++

Aspergillus brevis LINK, *Mucor mucedo*, *Penicillium chrysogenum* には僅かしか作用しないか、或いは全く無効である (Table 11)。

昨年の夏、協同研究者の小畑(辰治)、池永氏等によつて汗疱性白癬の病竈から分離された *Trichophyton* 24 株を吾々が Contant, N. F. (Dubos, Bacterial and mycotic infection of man, 2nd ed., p. 646) の分類に従つて同定をおこない、*Trichophyton mentagrophytes gypseum* 11 株 *T. interdigitale* 11 株, *T. purpureum rubrum* 1 株, *Achorion schönleinii* 1 株と決定し、これら新鮮分離菌株に対するトリコマイシンの試験管内抗生作用を見た (Table 12)。

その結果、菌株によつてはすこしは感受性に相違はあ

るが、2% glucose-SAEOURAUD-bouillon 27° 5 日培養の成績によれば、どの species の *Trichophyton* も Tm に対し感受性を示し、250~1,000 トリコモナス単位/ml まで完全に発育を阻止され、*T. purpureum rubrum* の 1 株も 32.5 トリコモナス単位/ml まで完全阻止された。この培養日数が進むにつれて、次第に Tm の比較的高い濃度まで発育が進んで行くのは Tm の *in vitro* activity が比較的弱いためか、或いは培養液中に含まれている Tm が 37°C におかれると時間がたつにつれて不活性化して行くためか、いずれとも決し難い。

Tm の糸状菌に対する *in vivo* activity

糸状菌専攻の高橋吉定教授等は、従来の水虫に対する薬は多数あるが、*in vitro* では有効だが *in vivo* では無

Table 12. Trichomycin の病巣から新たに分離された Trichophyton に対する *in vitro* activity Tm : 2,000 u/mg

No.	患者	菌種	培養日数	Trichomycin 濃度 u/ml								対照	完全発育阻止濃度 u/ml
				2,000	1,000	500	250	125	62.5	31.25	15.62		
1		<i>T. mentagrophytes gypsum</i>	3日目	-	-	±	±	±	±	++	++	+++	1,000
			4	-	-	+	+	+	+	++	++	+++	
			5	-	-	+	+	+	+	++	++	+++	
2		"	3	-	-	-	-	-	±	++	+++	+++	125~250
			4	-	-	-	-	+	+	+++	+++		
			5	-	-	-	-	+	+	+++	+++		
3		"	3	-	-	-	-	-	++	+++	+++	+++	125~500
			4	-	-	-	-	+	++	+++	+++		
			5	-	-	-	+	++	+++	+++	+++		
4		"	3	-	-	-	-	-	++	++	++	+++	125~250
			4	-	-	-	-	+	++	++	+++		
			5	-	-	-	-	+	++	++	+++		
5		"	3	-	-	-	-	+	+	++	++	+++	250
			4	-	-	-	-	+	+	++	++		
			5	-	-	-	-	+	+	++	++		
6		"	3	-	-	-	-	±	±	±	±	+++	250
			4	-	-	-	-	±	±	±	±		
			5	-	-	-	-	±	±	±	+		
7		"	3	-	-	-	-	-	+	++	++	+++	125~250
			4	-	-	-	-	-	+	++	++		
			5	-	-	-	-	+	+	++	++		
8		<i>T. interdigitale</i>	3	-	-	-	±	±	++	+++	+++	+++	500
			4	-	-	-	+	+	+++	+++	+++		
			5	-	-	-	+	+	+++	+++	+++		
9		"	3	-	-	-	-	±	+	+	++	+++	250
			4	-	-	-	-	+	+	+++	+++		
			5	-	-	-	-	+	+	+++	+++		
10		"	3	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	125~250
			4	-	-	-	-	+	+++	+++	+++		
			5	-	-	-	-	+	+++	+++	+++		
11		"	3	-	-	-	-	-	+	+	++	+++	125
			4	-	-	-	-	-	+	+	++		
			5	-	-	-	-	-	+	+	++		
12		"	3	-	-	-	+	+	+	+	++	+++	500
			4	-	-	-	+	+	+	+	+++		
			5	-	-	-	+	+	+	+	+++		
13		"	3	-	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++	250
			4	-	-	-	-	+	+++	+++	+++		
			5	-	-	-	-	+	+++	+++	+++		
14		<i>T. "</i>	3	-	-	-	-	±	++	+++	+++	+++	250~500
			4	-	-	-	-	+	++	+++	+++		
			5	-	-	-	-	+	++	+++	+++		

効のものが多から、薬として有効であるかどうかは動物実験によらねばならぬ」と云い、小堀博士も「従来の水虫薬の *in vitro* activity と臨床効果とは一致しない」ことを力説している。そこで、吾々はモルモットに於ける実験的自癬症の病竈に Tm 軟膏を塗布することにより白

癬菌が消滅するかどうかを慎重に追求することにした。

予備実験：Tm は水分を含む時不安定であるのに鑑み、これを軟膏薬として外用療法をおこなう前に基剤の種類と Tm の安定性との関係を研究した。使用した基剤6種は小堀、宮崎氏から贈られたもので、10% サリ

チラミン親水軟膏, 親水軟膏, 吸水軟膏, Carbowax 軟膏, ワゼリン, 親水ワゼリン (これらの基礎膏の組成については「新しい膏薬療法」小畑, 宮崎, 山田, 高野, 久木田著, 日本医書出版株式会社, 昭和27年に記載されている)であるが, 親水ワゼリン独り Tm 軟膏の基剤として妥当であることが証明された (詳細は原著に譲る)。この基剤でつくられた Tm 軟膏は, 室温に1ヵ月放置しても力価は $\frac{1}{3}$ に減じ, 冷蔵庫に貯蔵すれば半減する程度であった(軟膏の安定化については目下研究中である)。

IX 実験的白癬症の治療実験

白色のモルモットの背部の数カ処の毛を抜き, アルコールで清拭し, 外科用のメスで血の出ない程度に基盤の目状に傷つけ, 滅菌食塩水1白金耳を落して, *Trichophyton asteroides* (高橋教授及び田辺研究所から分与された2株)のサブロー寒天斜面 27° 3日~3週間培養の孢子浮游液の1白金耳を加え塗擦すると, 約3日後から

局所の発赤がはじまり, 5~3日目頃から境界鮮明な強度の発赤, 落屑及び腫脹を認める。局所の鱗屑をサブロー寒天斜面の中央部におき, 27° に培養すると, 3~4日目から *Trichophyton* が発育して, 定型的集落を形成する。

モルモット No. 11 の背部3カ所づつに, *T. asteroides* の2株を接種すると, 5日目頃から感染発症を認めた, 接種後15日目から両株1カ所づつを対照として治療を加えずにおき, 他の1カ所づつの病変部に10万単位/g の Tm を含む軟膏を, また他の1カ所づつに4万単位/g の Tm 軟膏の小許づつを毎日午前, 午後の2回26日間連用した。治療の前日と治療開始後 4, 6, 9, 10, 11, 13, 16, 19, 21, 23, 25 日目と 31 日目に培養をおこなった。対照部位に4日~31日の間におこなわれた12回の培養は毎回 *Trichophyton* 陽性であったのに対し, 治療された部位は4カ所とも12回の培養は全部陰性に終わった(第13表)。

Table 13. 実験的白癬菌症の治療 (モルモット No. 11)

	21/8 53 感染菌	治療開始 日から	<i>T. asteroides</i> (高橋教授)			<i>T. asteroides</i> (田辺研)		
			A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂	B ₃
症状出現	24時							
	48							
	3日							
	4							
	5		15×20	16×19	16×20	25×25	24×26	25×26
	6		22×15	23×19	18×22	21×23	23×26	26×29
	7		22×19	24×30⊕	30×25	31×23	32×27	32×25⊕
	8		治療せず			治療せず		
	9							
	10							
	11							
	12							
	13							
	14							
治療開始	(15)		25×30⊕	25×20⊕	25×20⊕	35×25⊕	25×25⊕	35×25⊕
	16	1日目		50 mg/g	20 mg/g		50 mg/g	20 mg/g
	17	2			(10万u/g)			
	18	3						
	19	4	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
	20	5						
	21	6	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
	22	7						
	23	8						
	24	9	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
	25	10	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
	26	11	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
	27	12						
	28	13	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
29	14							
30	15							
31	16	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	
32								
33								
34	19	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	
35								
36	21	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	
37								
38	23	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	
39								
40	25	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	
41	治療中止							
46	31	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	

その他の9匹の実験的白癬症も全く同様の結果に終わり、4万または10万単位/gの潤水ワゼリンの1日2回3~4日の連用で白癬菌は感染部位から消失することが確認された。

X. Trichomyacin 軟膏の臨床成績

昭和28年の夏、東京通信病院皮膚科において小堀辰治池永実氏が私共との協同研究として臨床応用した成績を略記して見よう。

臨床結果の判定には

治癒	臨牀的に完治し自覚症状も消失し、相当期間再発の見られなかつたもの
著効	臨牀的に殆んど治癒し、自覚症状の見られないもの
有効	臨牀症状または自覚症状の一部が残るが良好な経過をとるもの
軽快	臨牀症状の好転がある程度で止まりその後進展しないもの
増悪	本剤の使用により明らかに病変の悪化を来したものの

(1) 1g中に5,000トリコモナス単位(カンディダ単位とだいたい一致する)を含有するTm軟膏を14例(小水疱性斑状白癬5例、頭癬2例、汗疱状白癬5例、指間性白癬1例、顔面白癬1例)の皮膚白癬症に試みたが、治癒6例、著効5例、有効2例、無効1例の結果を得た。この臨床結果はかなり良好であるが、平均治療日数は約30日を要している。この経験からTm軟膏が皮膚白癬症に有効であることが確認されたが、その効果はこの位の単位含有量では特に他の製剤に比してすぐれたとは云い難く、平均治療日数が30日前後を要する結果となつた。これはTm含有量がすくな過ぎるためと考へて、その含量を高めて実験を進めた。

(2) 1g中に50,000単位のTm軟膏を49例(小水疱性斑状白癬10例、頭癬7例、汗疱状白癬22例、指趾間白癬7例、頭部白癬2例、爪白癬1例)の皮膚白癬症を治療したところ、治癒13例、著効23例、有効11例、無効2例の成績を得た。この成績を5,000単位/gのTm軟膏のそれと比較すると、その効果は著るしく促進され、その治療日数も平均20日前後と云う好成績を示した。特に、汗疱性白癬にこのことが著明に認められたので、一挙に250,000単位を1g中に含有するTm軟膏を使用した。

(3) 250,000単位/gのTm軟膏を16例の皮膚白癬症(小水疱性斑状白癬3例、頭癬4例、汗疱性白癬9例)に治療を試み、その臨床効果の非常に顕著であり、治療期間も著るしく短縮され、皮膚白癬症の治療の目的に十分副うものとの結論が得られた。そこで、この臨床効果を保持する最低単位を決定するための実験として100,000単位/gのTm軟膏においても、なお同程度の

効果のあることを確認できた。

(4) 100,000単位/gのTm軟膏を8例(小水疱性白癬1例、頭癬4例、汗疱状白癬3例)に試み、治癒日数10日前後と云う好成績が得られた。

以上の臨床成績を小堀博士は、次のように総括した。即ち、各種濃度のTm軟膏による皮膚白癬症に対する臨床成績からTmは極めて強力な白癬症に対する治療薬であることが証明された。即ち、5,000単位/gのTm軟膏で14例、50,000単位/gのTm軟膏で49例、250,000単位/gのもので16例、100,000単位/gのもので8例に治療をおこない、全症例87例中、爪白癬の1例を除いては顕著な効果を認めることができた。5,000u/gのTm軟膏では、治療日数の平均は約30日前後を必要とするが、50,000u/gのTm軟膏では20日後に短縮され、250,000u/gのものでは10日前後に短縮され、この効果は100,000u/gのTm軟膏でも同様によく保持されていたことを知ることができた。この軟膏により増悪した例は1例も経験されなかつたし、また1例も刺戟症状を示したものもなかつた。Tm軟膏は直接真菌に作用して病変を好転させるものと考えられる。従がつて、含有単位数が少ない時は効果が緩慢で、不十分であることを免がれない。その結果、病変の治癒には個々には長短があるが、低単位/gの軟膏ほど治療日数が長くなつている。このことは一面本剤の治療においては継続的にある期間の使用が必要であることを物語る結果となる。

Tm軟膏は病蝕から分離した白癬菌のspeciesの差による臨床効果の相違は見られなかつた。たとえば、*Trichophyton mentagrophytes interdigitale*による症例11例のうち治癒6例、著効5例の結果を産み、*T. mentagrophytes gypsum*による症例11例中治癒7例、著効4例の結果を得ている。

しかし、乾燥性病変と湿潤性病変とに対する効果の相違はかなり明らかで、湿潤性の症例では特に卓効を示した。このことは臨床効果が趾指間白癬の場合に最も効果的であり、次いで汗疱状白癬、小水疱状斑状白癬、頭癬、顔面白癬、頭部白癬、爪白癬の順序であることも肯定された。即ち、湿潤面ではトリコマイシンの水に可溶性であることと相俟つて卓効を示すと考へてよい。従がつて、乾燥面でも温浴後に塗布すると効果が顕著となる。たとえば汗疱性白癬でも糜爛型では速効するのに対し、落屑型では効果の発現が遅いが、温浴の直後に塗布すれば糜爛型に劣らない効果が見られる。従がつて、頭癬などでも温浴後に塗布すれば、対照例よりも効果が判然として来た。モルモットに於ける実験的白癬の部位を、Tm軟膏で治療する前に生理食塩水を予め1滴たらしておいてから軟膏を塗布するほうが、そうしない場合より

も白癬菌が早く消滅するようである (Tm 軟膏の臨牀応用の項は小堀氏の手記によつた)。

む す び

私共の研究室において発見された抗生物質 Trichomycin 生産菌の菌学的研究, Trichomycin の生物学的化学的性状, 精製分離法並びに真菌性疾患治療の基礎的実験, 臨牀応用に就て記載した。

この研究は文部省科学研究費, 厚生省厚生科学研究費に負うところ大なるものがある。日本抗生物質学術協議会 八木沢書記長の御援助を深謝し, トリコマイシン試料の製造を担当され供給された三洋化学株式会社 小林専務, 並びに社員各位, トリコモナスの菌株を分与された浜田義雄氏に謝意を捧げる。実験的白癬症は高橋教授一門の御教示を仰いだ。

主 要 文 献

- Actinone; 池田, 平井, 西巻 1950 J. Antibiot. 3, 726.
- Actidione; WIFFON, A. J., *et al.* 1946 J. Bact. 52, 620.
- Antimycin A; DUNSHEE B. R., *et al.* 1949 J. Am. Chem. Soc. 71, 2, 436.
- Ascospin; HICKEY, R. J. *et al.* 1952 Antibiot. & Chemoth. 2, 472
- Aureothricin; UMEZAWA, H., *et al.* 1948 Japan. Med. J. 1, 1512
- Thiolutin (5 と同一物質); TANNER, F. W., Jr, *et al.* 1950 118 th Meeting A. C. S.
- Cacaomycetin; WAKAKI, S. *et al.* 1951 J. Antibiotics 4, 1951
- Candicidin; LECHEVALIER, *et al.* 1953 Mycologia 45, 115
- Chromin; WAKAKI, S., *et al.* 1952 J. Antibiotics, Ser. B, 5, 677 *et al.* 6, 247. 1953
- Eurocidin; 中沢, 緒方 1953 日本抗生物質学術協議会研究会, 昭和 28, 7 月
- Flavacid; TAKAHASHI, I. 1953 J. Antibiotics, Ser. A, 6, 117, 1953
- Flaveolin; TAKAHASHI, B. 1953 *ibid.* Ser. A, 6, 11, 1953
- Fradicin; LEACH, B. E.; *et al.* 1947 J. Am. Chem. Soc. 69, 474
- Helixin A, B, C, D.; LEBEN, C., *et al.* 1952 Mycologia 44, 159
- Microsin A, B.; 平, 藤井 1952 J. Antibiotics. 5, 184
- Mycelin; 相磯 *ibid.*
- Nigericin; HARNED, R. L.; *et al.* 1951 Antibiot. & Chemoth. 1, 1954
- Rimocidin; DAVISSON, J. W.; *et al.* 1951 *ibid.* 1, 289. 1954
- Rotaventin; HOSOYA, S.; KOMATSU, N., SOEDA, M. 1952 *ibid.* 5 525 *et al.* 564. Japan. J. Exp. Med.
- Thioaurin; BOLKOFER, 1953 Antibiot. & Chemoth. 3, 382.
- Trichomycin; HOSOYA, S.; KOMATSU, N., SOEDA, U., SONODA, Y.; 1952 Japan. J. Exp. Med 22, 505., 1952, 細谷, 小松, 添田, 山口, 園田 1952 J. Antibiotics. 5, 564. 1952
- Reticulin; HOSOYA, S. *et al.* 1949 Japan. J. Exp. Med, 02, 327.
- 水野, 山田 1953 日本抗生物質学術協議会研究会発表
- 緒方, 正古 未発表
- 真柄 1953 昭和 28 年 10 月四水会講演会発表
- 浜田 1953 大阪大学医学雑誌 5 (3) 429
INOKI, S. & HAMADA., Y. 1953 J. Infect. Dis. 192, 1
- MAGARA, M., AMINO, E., & YOKOUCHI, E. 1953 J. Trop. Med. & Hyg. 2, (2), 267
- 真柄, 横内, 網野 1953 日産婦誌 5 (3) 46
1953 産婦人科の実際
- 安藤, 野嶽, 田谷, 中田 1953 日産婦誌 5 (3) 117
- 山元 1953 同上 5 (3) 112
- 水野 1953 同上 5 (3) 193
- 水野, 吉元 1953 産婦人科の実際 2 (9) 1325
- 水野 1953 日本医事新報 No. 1546, 4829
- 水野, 吉元 1953 第 9 回日本産科婦人科学会関東連合部会発表 (自抄)
- 小野田, 細谷, 添田, 小松, 渡辺 1953 J. Antibiotics, Ser. B, 6 (1), 38. 1953, *ibid.* Ser. A, 6 (2) 92. 1953
- HOSOYA, S.,; SOEDA, K., OKADA, K., WATANABE, S. & ONODA, Y. 1953 J. Antibiotics. Ser. A, 6 (2), 92. 1953
細谷, 添田, 小松, 渡辺, 岡田, 小野田 1953 *ibid.* Ser. B 6(1), 49, 1953
" 臨牀 6 (3) 昭和 28 年 3 月
- 水野 1936 日本産婦人科学会雑誌 31 (6) 129, 昭和 11 年
- 福島, 池本 1952 森永薬報 42, 4, 昭和 27 年
- 増淵, 柳原 1952 産科と婦人科 19 (10), 616,
- 加藤, 青木, 井上, 小池 1952 治療 34 (12) 32,
- 東郷 1952 医学の歩み 14 (1), 37
- 横山, 東郷 1952 総合医学 10 (1), 794
- 美甘 1952 日本臨牀 10 (2), 1
- 久保, 東郷, 横山, 竹本 1953 日本医学 11 (5), 350, 昭和 28 年
- 久保 1953 治療薬報 506, 15, 昭和 28 年
- 谷奥 1953 同上 506, 15, 昭和 28 年
- 詫摩, 本間, 諸橋, 庄司, 秋葉 1953 小児科診療 16 (4), 4, 昭和 28 年
- 竹本 1953 最新医学 8 (4), 130, 昭和 28 年
- 美甘 1953 治療薬報 503 (6), 1, 昭和 28 年
- 藤野, 宮下, 南部 1953 日本臨牀 11 (2), 142, 昭和 28 年
- 松浦 1953 産婦の世界 5 (1), 50, 昭和 28 年
- 堂野前, 松本 1953 診療室 5 (1), 22, 昭和 28 年
- 堂野前, 蝶良 1953 最新医学 9 (1), 55, 昭和 28 年 (36~52 の本邦学者による綜説又は原著にカンディダ, カンディダ症に関する外国文献の多数が紹介されている)。
- 美甘, 池本, 進藤, 福島, 金児 1953 日本化学療法学会雑誌 1 (2), 77, 昭和 28 年
- 蝶良 1953 日本化学療法学会雑誌 1 (2), 58, 昭和 28 年
- 朴, 玄, 崔 1953 皮膚と泌尿 15 (5), 37, 昭和 28 年
- 小野田, 細谷, 添田, 岡田, 渡辺, 小松 1953 J. Antibiotics. Ser. B, 6 (1), 38
- DUBOS, J. R. Bacterial and Mycotic Infection of Man, 2nd ed. p. 662
1952, J. B. Lippincott Co. Philadelphia.
- 水野 1953 産婦の世界 5 (2), 193,
- 貴家 1953 日産婦誌 5 (3), 56
- 三辺, 福島, 山崎, 石川 1953 日本化学療法学会雑誌 1 (2), 76
- 三辺 1953 個人的発表
- 細谷, 添田, 中沢, 岡田 1952 伝研, 予研学術集談会 昭和 28 年 12 月 17 日発表