

腸内 *Candida* に対するトリコマイシン錠の効果

鈴木成美・中沢昭三

京都府立医科大学微生物学教室

(昭和 31 年 3 月 2 日受付)

本論文の要旨は、昭和 30 年 11 月 26 日の化学療法学会関西支部総会に於いて発表した。

抗菌力の強いサルファ剤や Broad spectrum antibiotics を諸種感染性疾患に使用中、又は使用後にいわゆる交代菌現象 (Microbisme substitué) の 1 つとして病巣内のこれら薬剤に対する非感性菌、ことに *Candida* が増殖して遂に病像を支配するに至り、ここに局所性又は全身性 *Candida* 症が成立することは周知の事実である。即ち、これら抗菌剤ないし抗生剤を無意味に連続使用する時は口腔、上気道又は胃腸菌叢の構成が変化し、*Proteus* 又は *Pseudomonas* 群、ブドウ球菌等の薬剤耐性株と共に *Candida* が首位を占め次第に増殖を来す。又病巣内では感染菌が消失し後に *Candida* 等が増殖して局所性 *Candida* 症を惹起し、ますます抗治療性となり、更に他の臓器組織へも伝播し、重篤な全身的真菌症を起すことが認められている。殊に消化器官は *Candida* 感染の最も多い臓器に属しており、*Candida* の腸感染が全身化する危険は常に存在する。

さてトリコマイシン (以下 TRM と略記する) が *in vitro* 並に *in vivo* において *Candida* 並に *Candida* 症に対し強力な抗菌作用を示すことは細谷等 (1952, 1953), 真柄等 (1953), 野嶽等 (1953), 根岸等 (1953), 水野等 (1953), 山元等 (1953) の他吾々の教室においても度々報告して来たところである。最近ドイツでも Würzburg 大学の衛生微生物学教室の TH. DIMMLING (1955) が *in vitro* で TRM の酵母並に酵母様真菌類、ことに *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* 等に対する抗菌作用を検査して認むべき成績を得ている。

今回吾々はラット及び家兎に実験的に多量の *Candida albicans* を経口投与し、人工的に腸管菌叢の構成を変化せしめた場合に TRM 又は TRM 内服錠を投与して腸内 *Candida* に対するその抗菌作用を検討し些か見る可き成績を得たので、以下その概要を報告する。

I. 実験材料および方法

1) 実験動物：体重 200g 内外の白色ラット及び体重 2kg 内外の白色家兎を使用する。

2) 可検薬剤：TRM は 2,560 u/mg のものと藤沢薬工提供による enteric coating を施した TRM 内服錠 (1錠 10,000 u を含むもの) を経口投与する。

3) 実験方法：Sabouraud broth に *C. albicans* M

10 を 37°C 24 時間培養したものを、ラットには 1cc ずつ、家兎には 100 cc ずつ経口投与し、3~6 時間後に各量の TRM 又は TRM 内服錠を経口投与し、一定時間毎に採取した糞便 0.1g 中の *Candida* 数を混積平板法により測定する。

4) 糞便中の菌の消長：糞便中の *Candida* の培養には Sabouraud agar (Penicillin 及び Streptomycin 各 1mg/cc ずつ含有せるもの) を使用し 37°C 72 時間培養後成績を判定した。

5) 血中及び尿中の TRM 濃度測定：測定方法は別に報告するが、主として稀釈法による微量定量法によつた。

II. 第 1 実験ラットにおける経口感染の治療成績

Candida albicans M 10 の 24 時間培養液 1cc ずつを 5 群の白色ラットに経口投与し、次で 6 時間後に TRM (2,560 u/mg 含有のもの) を 5mg, 2mg, 1mg, 0.5mg ずつ投与し、以後 24 時間目毎に糞便を採取しその 0.1g 中の *Candida* 数の消長を混積平板法により追求した。

実験成績は第 1 表に示す如くである。すなわち、対照

第 1 表 ラットにおける経口感染の治療成績

実験種別	実験動物	投与前	投与後 24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
非投与群	♀ 190 g	0	1,000,000	200	0	0	
	♂ 200	0	900,000	300	0	0	
	♂ 190	0	190,000	210	0	0	
TRM 群投与	5mg	♂ 200 g	0	20	0	0	0
		♂ 210	0	215	0	0	0
	2mg	♂ 180	0	500	0	0	0
		♂ 210	0	300	0	0	0
	1mg	♂ 200	0	6,000	0	0	0
		♂ 190	0	19,000	0	0	0
0.5 mg	♂ 190	0	55,000	0	0	0	
	♂ 210	0	7,000	0	0	0	

使用した TRM 2,560 u/mg

の TRM 非投与群では 24 時間後の糞便の *Candida* 数は最高値 (190,000~1,000,000) を示し、48 時間目には急激に減少し、(200~300), 72 時間目には、更に減少し

(0~2), 96 時間目には全く消失する。これに対し TRM 投与群では 24 時間後の糞便中の *Candida* 数は著しく減少しており、ことに大量投与のもの程菌数の減少が顕著である。次で 48 時間目になると、2 mg 及 5 mg の大量投与群では *Candida* は糞便中より全く消失するのを認む。1 mg 投与群の菌数は対照に比し著しい減少を示すが、0.5 mg 投与群の菌数は対照のものと大差がない。しかし 72 時間目には TRM 投与群のすべてに於て *Candida* は糞便中で証明出来なかつた。

吾々が行つたラツテにおける *Candida* の経口感染実験においては長時間に亘る腸感染を惹起せしめ得なかつたが、対照群においては少くとも 24 時間目迄は腸内菌叢の構成を一時的に変化せしめ、糞便中に *Candida* が多数増殖出現するのを認めることが出来た。TRM 投与群、ことに 2 mg 以上の大量投与群では 24 時間目には対照群に比し著しい菌の減少が見られ、48 時間目には全く菌が消失するのを知つた。

II. 第 2 実験：家兎における経口感染の治療成績

次に吾々は体重 2 kg 内外の白色家兎を用い第 1 実験と同様な方法で経口的 *Candida* 感染に対する TRM 内服錠の効果を検査した。即ち、第 1 実験に使用した同一菌液 10 cc づつを 3 群の家兎に経口投与して 3 時間後に TRM 内服錠 (1 錠 10,000 u を含むもの) 5 個又は 10 個を 1 回投与し、投与後 24 時間目毎に糞便を採取しその 0.1 g 中の *Candida* 数の消長を第 1 実験と同様の方法で検査した。

実験成績は第 2 表に示す如くである。すなわち、対照

第 2 表 家兎における経口感染の治療成績

実験種別	実験動物	投与前	投与後24時間	48時間	72時間	96時間
非投与群 (対照)	♂ 2.2 kg	0	1,500,000	70,000	125	0
	♂ 2.0	0	1,900,000	55,000	75	0
T R M 内 服 錠 投	10 錠	♂ 2.0	0	0	0	0
		♂ 2.1	0	0	0	0
	5 錠	♂ 2.2	0	150,000	0	0
		♂ 2.2	0	500,000	0	0

使用した TRM 1 錠中 10,000 単位を含むもの

の TRM 非投与群では糞便中の *Candida* 数は 24 時間目のものが最高 (1,500,000~1,900,000) で 48 時間目にはその約 $\frac{1}{30}$ (55,000~70,000) に減少し、72 時間目には急激に減少し (75~125)、96 時間目には全く消失している。これに対し TRM 内服錠投与群ではラツテの場合におけるように糞便中の *Candida* 数は対照に比し著しい減少又は速かな消失を示した。10 錠 (10 万単位) 投与群では 24 時間目には菌は全く消失し、5 錠 (5 万単位) 投与群では 24 時間目には対照群の約 $\frac{1}{6}$ (150,000

~500,000) に減少し、48 時間目には対照群の $\frac{1}{67}$ (850~1,000) に減少し、72 時間目には全く消失するのを認めた。

要するに、家兎の経口的 *Candida* 感染に対する TRM の治療実験もラツテのものとはほぼ同様の成績を示し、1 回投与量が大なるもの程糞便中よりの菌の消失が速かなのを知つた。以上吾々のラツテ及び家兎の治療実験から人の腸 *Candida* 症に対する TRM 内服錠の効果を類推することは早計と思われるが、少くとも TRM は *in vitro* のみならず *in vivo* に於ても *Candida* に対し偉れた抗菌作用を有することがわかる。

III. 第 3 実験：TRM 経口投与動物の血中、尿中及び腎臓組織における TRM 濃度

TRM 内服錠を経口投与した場合大切なのは副作用の有無と血中及び尿中濃度の問題であろう。仍つて吾々は前実験においてラツテ又は家兎に内服せしめた量の TRM で血中、尿中又は腎臓組織中に TRM が果して証明出来るかどうかを知ろうとした。

a) 第 1 回の実験はラツテ実験で、体重 200 g 内外のラツテ 8 匹を約 1 週間程同一環境に飼育した後、TRM 5 mg づつを内服せしめた後各時間毎にラツテを屠殺し、その心血及び腎臓組織エキス (腎臓組織 0.5 g に生塩水 2.5 cc を加え乳剤としたもの) について TRM 濃度を微量定量法 (稀釈法) により測定したものである。TRM を経口投与せるラツテにおいては血中にも腎臓組織中にも如何なる時期にも TRM を定量することが出来なかつた。

b) 次に第 2 回の実験は家兎実験で、体重 2 kg 内外の家兎 2 匹に 10 個づつの TRM 内服錠 (1 錠中 10,000 単位) を経口投与した後各時間毎に採血又は採尿し法の如く血中及び尿中の TRM 濃度を測定した。この場合もラツテ実験におけると同様何れの場合にも陰性の成績を示した。その後吾々は家兎に更に大量の TRM を経口投与した場合始めて極めて微量の TRM が尿中のみに証明出来たが、家兎は TRM の毒作用 (溶血作用) の為斃死するのを認めた。これは要するに、TRM は経口投与の際の腸管吸収は一般に軽微であつて、血中に出現する量は非常に微量でその大部分は糞便中に排泄せられるものようである。最近 Squibb 社より発売せられた Mycostatin 錠も腸管よりの吸収は極めて僅かであつて、血中への出現が見られないので、主として腸 *Candida* 症の予防及び治療用として推奨されている。今後 TRM 錠と Mycostatin 錠との比較実験も試み度いと思う。

IV. 総 括

吾々は腸 *Candida* 症に対するトリコマイシンの治療実験に関するモデル実験としてラツテ及び家兎に大量の *Candida* を経口投与し、人工的に腸内菌叢中の *Candida*

数を増加せしめた動物に各量の TRM を内服せしめて腸内 *Candida* の消長を対照と比較して観察したところ大量投与の場合には特に優秀な治療効果を納めることが出来た。

次に吾々は TRM を前同様内服せしめたラット又は家兎の血中、尿中ないし腎臓組織中の TRM 濃度を測定したが、極めて大量の経口投与時以外は TRM の腸管吸収は殆んど見られず、血中又は尿中では TRM の出現を認めることが出来なかつた。然しこの血中尿中排泄量の測定は更に詳細に実験を進め次回に報告したい。

終に臨み、種々御援助を賜わつた細谷教授、多数の TRM 内服錠を供与された藤沢薬工に満腔の謝意を表すると共に、京都薬科大学微生物学教室員の方々の御協力

を感謝する。

主要文献

- 1) 細谷, 小松, 添田, 山口, 園田: J. Antibiotics 5 (10): 564, 1952
- 2) 細谷, 添田, 岡田, 渡辺, 小松: 臨床 6 (3): 182: 同誌 6 (4): 298, 1953.
- 3) 真柄, 横内, 網野: 日産婦誌 5 (3) 46, 1953.
- 4) 水野 日産婦誌 5 (3): 329, 1953.
- 5) 野嶽: 日産婦誌 5 (3) 117, 1953.
- 6) DIMMLING, TH.: Z. f. Bakt., Originale, 163, 530, 1955.
- 7) MAGARA, M., et al.. Antibiot. & Chemoth. 4 (4) 433, 1954.
- 8) HOSOYA, S., et al.. J. Antibiotics, Ser. A, 6 98, 1953.