

Candida の発育曲線に及ぼすトリコマイシンの影響

中沢昭三・永井勝次・初田毅也・潮田敏康

京都府立医科大学微生物学教室（主任 鈴木成美教授）

（昭和 31 年 3 月 2 日受付）

本論文の要旨は、昭和 30 年 6 月 18 日日本抗生物質学術協会の関西支部研究会に発表した。

1. 緒 言

最近いわゆる Broad spectrum antibiotics の濫用によりこれら薬剤に対して感性の弱い真菌類の増殖を促し、いわゆる交代菌現象の 1 つとして *Candida* 症の発生を見ることが多い。

先ず KEENEY, et al. (1944), RABINSON, et al. (1944) は Penicillin や Streptomycin が *Cryptococcus neoformans* の発育を阻止出来ぬと迷べ KEENEY 等は Sodium sulfadiazine は或る程度阻止作用を有するが、全血液又は血清が存在する時はその作用が失われるのを見た。

その他 KLIGMAN & WEIDMAN (1949), SCHMIDT, et al. (1952) を始めとして多くの研究者が多数の抗生物質並に化学治療剤を用い真菌類に対する抗菌作用を検討したが優れた効果を示すものは発見出来なかつた。

WHIFFEN (1948) は Actidione が試験管内実験では最も阻止作用が強い事を知つたがこの製剤は生体内では極めて有毒なことが欠点である。

SOLOTOROUSKY & BUGIE (1948) は Streptothricin (100 units per animal) が *Candida* 感染マウスに対し延命効果を示すのを認めた。その後抗真菌性抗生物質の研究が盛んとなり多数の製剤が発表せられたがまだ理想的なものはない。

細谷博士が発見したトリコマイシンは従来の抗生物質に感をもたない原虫や真菌類に対し極めて強力な滅殺作用ないし抗菌作用を有し、しかも比較的毒作用が少いことが知られている。

吾々はトリコマイシン（以下 TRM と略記する）の *Candida* に対する抗菌作用の機序の面に就て実験を続けているが、今回は先ず基礎実験として *Candida albicans* の発育曲線に及ぼす TRM の影響に就て実験したので、実験成績の概要に就て報告する。

2. 実験方法

1) 濁濁度測定 日立製光電光度計 EPO-A 型及び日立製分光光度計 EPB-V 型を使用する。

2) 使用培地：4% 葡萄糖加 Sabouraud 培地（液体培地）を使用する。

3) 可検菌：伝研から分与せられた *C. albicans* M 10 株を使用し、本菌を上記培地 5cc に接種し 37°C 24

時間培養したものを接種用菌液とする。

4) TRM は 2,500 u/mg のものを使用した。

5) 実験方法：上記 Sabouraud 培地 100cc に *C. albicans* M 10 菌液 0.2cc を加え更に所要濃度の TRM を種々の発育時期に添加し 37°C に培養しその間の *Candida* の発育曲線に及ぼす TRM の影響を光電光度計で検討し更に TRM 添加後 24 時間に於て新しい Sabouraud 培地に移植し菌の発育の有無を調べその作用の静菌的なるか殺菌的であるかに就ても検討した。

実験の順序としては次の如く 6 通りの実験を行なつた。

(i) *Candida albicans* M 10 の正常発育曲線

(ii) TRM を培養当初に添加した場合

(iii) TRM を培養当初及び 6 時間後に添加した場合

(iv) TRM を対数期の初期 6 時間目に添加した場合

(v) TRM を対数期の途中 12 時間目に添加した場合

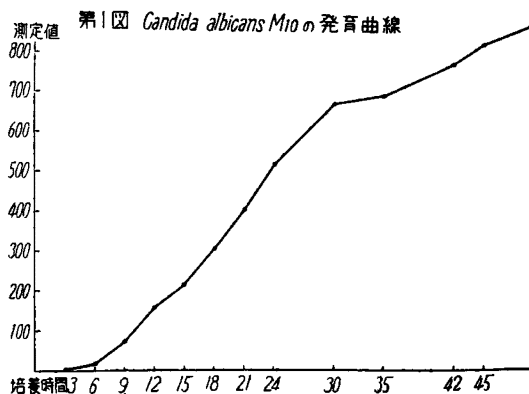
(vi) TRM を対数期の後期、定常期に近い 24 時間目に添加した場合

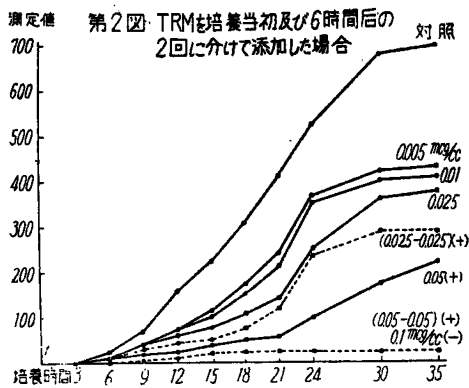
3. 実験成績

C. albicans M 10 の正常発育曲線は第 1 図の如く大体 3 時間迄が誘導期で 6 時間頃より発育は対数期になり 24, 30 時間まで続くようであり以後は発育は弱くなつて定常期に入る。

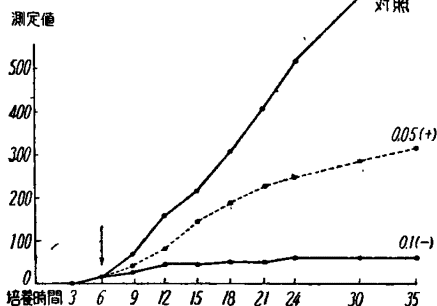
次に各濃度の TRM を添加した時の発育曲線の変化は第 2~5 図に示す如く濃度の高い時には誘導期及び対数期の完全阻害、低濃度での発育抑制が見られた。

今これ等の誘導期の延長を田宮、柳田、鈴木氏等による誘導期阻害度 $H_A = 1 - \frac{T}{TG}$ （但し T 及び TG は対照

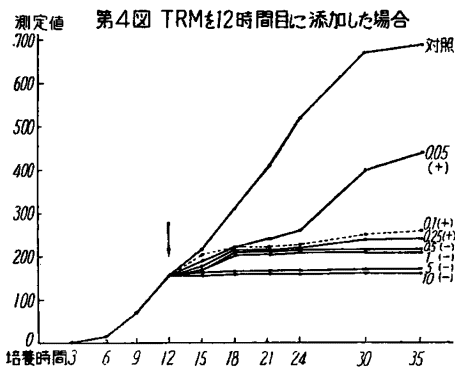




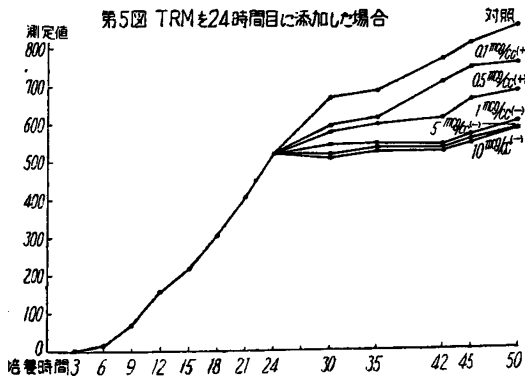
第2図 TRMを培養当初及び6時間後の2回に掛けて添加した場合



第3図 TRMを6時間目に添加した場合



第4図 TRMを12時間目に添加した場合



第5図 TRMを24時間目に添加した場合

及び薬剤添加の際の誘導期の時間である) 対数期の延長を $H_0 = 1 - \frac{KG}{K}$ (但し K, KG は対照実験及び或る濃度の薬剤が添加された場合の対数期の發育速度であり、対数期の直線部分の横軸に対する傾斜である) で表わして見ると第1表の如くなる。

第1表 トリコマイシンの誘導期及び対数期阻害度

$$H_A = 1 - \frac{T}{TG}, \quad H_0 = 1 - \frac{KG}{K}$$

TRM含有濃度 mcg/cc	当初誘導期	当初及び6時間目対数期	6時間目誘導期	6時間目対数期	12時間目誘導期	12時間目対数期	24時間目誘導期	24時間目対数期
0.005	%	42.8+	%	%	%	%	%	%
0.01	0	49.3+						
0.025	0	71.4+						
0.05	50	89.2+	50	85.7+	50	57.1+		
0.1	100	100	50	94.6-	97.9-	85.7+	9	+
0.25						89.3+		
0.5						97.9-	39.4+	
1.0						97.9-	77.3-	
5.0						100	80.3-	
10.0						100	80.3-	

4. 総括

吾々は *Candida* の發育曲線に及ぼす TRM の影響を光電光度計により検討した結果、従来の抗生物質が諸種細菌に対して及ぼした作用と同じく極く低濃度に於ては誘導期の延長、対数期の阻害作用が見られ特に發育の盛んな対数期の 12~24 時間後に添加した場合に於てもわずかに 1mcg/cc 内外の低濃度で完全に殺滅的に作用した事実は興味深く今後 *Candida* の呼吸に及ぼす影響その他作用機序の面に就ても深く研究を進めたいと思う。

最近ドイツの Würzburg 大学の TH. DIMMLING (1955) は Warburg 試験で *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* の 3 株に 10.0~20.0 mcg/cc の TRM を加えて検査し常に酵素消費量の著しい減少を認めたが 6 時間に亘る実験では酵素消費量は零までは下降しなかつたと述べているが、これに関しても多くの追試が望まれる次第である。

終りに臨み、御懇篤な御指導御校閲を賜わつた恩師 鈴木教授に深甚の謝意を表する。

参考文献

- 1) 中沢, 岡村, 八木: 京都医学会雑誌 4 (5): 6 (1952).
- 2) 細谷, 中沢, 添田: Chemotherapy 3 (1): 10 (1955).
- 3) 細谷: Chemotherapy 2 (1): 1 (1954).
- 4) 田宮, 柳田, 鈴木: J. Penicillin 1 (5): 257 (1947).
- 5) 大島: J. Antibiotics 3 (6): 374 (1950).
- 6) 内藤: J. Antibiotics 5 (7): 401, 404 (1952).