

2) 培地の検討

Niger factor の産生能を高めるために培地の検討を行なった。C源には glycerin, starch, glucose の3種を使用し、振盪培養により120時間の経過を観察したところ、2% glycerin が一番よく、次に starch, glucose の順であつた。4%と増加したものに就ても検討したがいずれも2%より劣つていた。次にN源に就て検討した。種々の組成の培地に就てしらべたが、特長のあるものだけを挙げると、主要N源を大豆粉ペプトン、酵母と夫々3.5%に更に酵母、肉エキス、C. S. L. を夫々0.5%づつ添加した培地（基礎培地2% glycerin, 0.5NaCl, 0.35% CaCO₃, pH 7.0）に就て検討したところ、大豆粉、酵母はよく Niger factor を産生していたが、ペプトンを主体とするものは、いずれもが、Fungicidin は多量に生産しているが、Niger factor は全然産生していなかつた。又酵母を主体とするものは、全体の産生度が悪かつた。以上の結果から、大豆粉 3.5%、酵母 0.5%、NaCl 0.5%、CaCO₃ 0.35%、glycerin 2%の培地を使用することにした。

3) 精製法

96時間の培養液を酸性で濾過し、濾液に就てクロロホルム抽出を行なうと、Niger factor と Actinoflocin が移行する。之れを分離するために cellulose 粉末による chromatography を行なう。先ず 20% NH₄Cl 溶液で溶出すると、Niger factor が得られ、その後水で溶出すると Actinoflocin が出る。Niger factor は更に pH 7.8 の phosphate buffer と benzol で15本の tube で向流抽出を行なうと8本から9本目に最高力価の Fraction が得られる。その Fraction の溶媒を溜去後、クロロホルムにて抽出し、クロロホルムをとばした後、少量の醋酸アミルで溶解し、暫時放置すると結晶が析出する。その結晶を更にメタノールで再結を行なうと無色の結晶を得る。

此の結晶に就てメタノール溶液で紫外線吸収スペクトルを測定したところ、258 m μ に最大吸収を示す。又、Niger factor の耐熱安定度試験を各 pH で測定したところ 100°C 10分間加熱では、いずれの pH でも安定のようである。

4) 抗菌スペクトル

抗菌スペクトルを agar streak dilution method によつて測定したところ、一般細菌、及び結核菌には 100 mcg/ml でいずれも無効であり、*Willia anomala* 及び *Saccharomyces sake* には 0.035 mcg/ml で有効であり、*Aspergillus niger* は 4 mcg/ml で有効であつたが *Candida albicans* 及び *Trichophyton interdigitale* には 1,000 mcg/ml でも無効であつた。


5) 毒性試験

Mouse に対して験べたところ、LD₅₀ は 160 mg/kg (I. V) であつた。本物質に近縁な既知抗生物質の中に cycloheximide があるが、この異同に就ては尚検討中である。


(47) 抗微性チオールエステルの研究

宮木高明・山岸三郎

千葉大学薬学部

我々は糸状菌性疾患の治療剤について種々研究してきたが、その中でチオールエステル類の或ものに抗微性のあることを発見して、これら 50 種を合成してその抗微性と化学構造との関係について研究してきた。それらのエステルの寒天平板法によるスクリーニングテストの結果は、まず脂酸チオフェニルエステル類では比較的広い抗菌像を示しており、芳香族カルボン酸チオフェニルエステルは意外なことに Phenyl thiobenzoate (C₆H₅-COS-C₆H₅), Phenyl phenylthioacetate (C₆H₅-CH₂CO S-C₆H₅) はよく微の発育を阻止するが、その他の場合は余り顕著な抗微性を示さなかつた。また異項環カルボン酸チオフェニルエステルは比較的良好に微の発育阻止を示しており、この中ピリジンカルボン酸チオフェニルエステル類は特に強い抗微性を示す。また 10⁻³ M で微の発育阻止を示さない型は C₂H₅SH 等の脂肪族チオール類のエステルであり、その他芳香族カルボン酸エステルではその芳香環に Cl-, NO₂-等を置換したものであり、後者の場合は恐らく溶解度や透過性の問題であろうと推定している。以上の結果を総合してみても結局抗微性を発現する構造としては R-COS- (X) なることが必要であることを確かめることができた。

このような型のチオールエステル類の抗微性の機構はどうであろうか。我々はそれについて検討しているが、現在までのところ、C₆H₅COS-C₆H₅を例にとればこのエステルが安息香酸及びチオフェノールに分解して作用するのではないように思われること、そのアシル基がアミノ酸やアミンの NH₂-基に転移してそれをアシル化すること即ち transacylate すること、而もその反応性と抗微性との間に平行関係が認められること等を確かめることができた。即ち一応このアシル転移反応 transacylation が抗微機構に関係があるものと推定されるのである。例えば事実 C₆H₅COS-C₆H₅ に cysteine を添加して抗微テストを行なうと明かに拮抗を示しており、これはエステルのベンゾイル基が cysteine の -SH-基または NH₂-基へ transacylate する反応と関係があるためと推定される。またこれらチオールエステルとアニリンとの有機

化学的反應に於ける反應率を生成するアセトアニリドの取率によつて比較してみると、抗黴力の強いエステル類例えば $C_6H_5COS-C_6H_5$,  $COS-C_6H_5$ 等は何れも反應率がよいことを示している。

次に我々は別に報告する新しい抗黴試験法によりこれらエステルの抗黴性を詳細に調べてみた。即ち *Aspergillus niger* を供試菌としてその菌糸及び胞子に対して抗菌性 Myceliostatic activity, 抗胞子性 Sporostatic activity 及び殺菌糸性 Mycelicidal activity, 殺胞子性 Sporocidal activity を夫々検討した。その結果 1 例を $C_6H_5COS-C_6H_5$ の場合について示せば、縦軸に阻害度、横軸にモル濃度の対数をとつた場合これらの各阻害曲線を描くことができ、これらの間に夫々の菌糸及び胞子に対する作用に違いのあることが明らかにされた。例えば殺胞子性等はかなりの高濃度を必要とすること等が分る。このような方法によつて求められる 50% 阻害濃度によつてまず脂肪酸チオフェールエステル類の抗黴力を比較してみると、マロン酸のようなジカルボン酸エステルが抗菌糸性と抗胞子性の濃度に大きな差があることを除けば、何れも大体抗菌糸阻害濃度と抗胞子阻害濃度とが近接しており、従てこれらの相互の比の値はいずれも比較的小さいことが分る。且つその値が 1 以上でこのことは抗胞子阻害の濃度が抗菌糸阻害濃度に較べてより高濃度を必要とすることを示しており、この逆の例は如何なる場合にも認められなかつた。また芳香族及び異項環カルボン酸等の場合では一般に更に抗黴力が強く、抗胞子阻害濃度と抗菌糸阻害濃度との差が前の場合より幾分開いていることが認められた。

我々はまた試験管内の有機化学的実験によりピリジン等の添加がチオールエステルの transacylation 活性を増大せしめることを見出したが、 $CH_3COS-C_6H_5$ の抗胞子阻害に及ぼすピリジン添加の影響はかなり顯著で、ピリジン $10^{-4}M$ 添加により 50% 阻害濃度に於て約 2 倍の抗黴力の増強が認められた。

このような抗黴試験法によりチオールエステル類の菌糸及び胞子に対する作用を別々に定量的に知ることができ、且つその値とチオールエステル類の反応性ととの間に密接な相関関係のあることが更に確められるに至つた。

尚これらのエステルの中特に抗黴性の強いニコチン酸チオフェニルエステルについて千葉大学医学部薬理学教室萩原助教の毒性試験の結果ではマウスの背部皮下の場合 $LD_{50}=175 \text{ mg/kg}$ であつた。同助教に感謝する。

(48) *Candida* 症に関する実験的研究 (第 3 報)

八田 貞義・酒井 雄学

日本医科大学衛生学教室

中村 正夫・青山 好作・宮沢 文雄
佐久間 英子

国立衛生試験所衛生細菌部

抗生物質の進歩普及に伴ない、交代菌現象の 1 つとして特に注目されてきた *Candida* 症の化学療法剤について、色素剤を中心に検討をしたが、この中で Triphenylmethan 系塩基性色素は Sabouraud bouillon 中で 100 万~500 万倍稀釈濃度に抗菌性がみられたが、血清中では Malachite green, Brilliant green は 1 万倍以下、Gentian violet, Crystal violet, Methyl violet は 5 万倍と大幅に抗菌作用の低下するのがみられた。この際その發育状態を観察すると、血清中では大部分 (86%, clump count method による) が菌糸をもつた所謂糸状菌様形態をなしているのに反し、これに前記色素を添加すると、抗菌性を示さない濃度に於て色素濃度が高い程酵母菌様形態で發育するのがみられた。又これと同時に Trichomycin, Merzonin についても実験を行なつたが血清中抗菌力は 10 万倍稀釈濃度にみられ、この發育像は抗菌濃度外で総て対照 (血清) と同様に糸状菌様形態をなしているのが認められた。

又血清に色素溶液を添加すると急速に色調が消褪し、これと同時に抗菌力も消失する様なので、血清 Albumin 及び血清 Globulin と該色素の褪色度の関係を検べてみたところ、前者によつて特に強く褪色された。

更に各分画中に於ける *Candida albicans* の發育形態について観察すると、血清 Globulin よりも、血清 Albumin の方が、より強く糸状菌様形態をとらしめるものと窺われた。

(49) *Candida albicans* の薬剤耐性 について

村上 精次・宮本 薫・池本 秀雄
塩川 優一・浪久 利彦

順天堂大学第 1 内科学教室

真菌、特にカンジダの薬剤耐性に関する実験は甚だ少いようである。これはまだ汎発性カンジダ症に対する有効な薬剤がないからでもあろうが、局所的には、特に気管支、肺カンジダ症等に対しては既に発表された如く、ポリミキシン B の気管支内注入等の種々の治療法がある。従つてこれ等の薬剤に対する耐性を検査することは臨床的にも有意義であると考え、実験を行なつたので報告する。

実験方法。菌は *Candida albicans* Duke 株 No. [2] を

使用し、薬剤としてはマーセタート、ポリミキシンB、トリコマイシン、ブリラント緑、の4つを選んだ。耐性菌の作成方法は、第1段階として先ず、サブロー氏液体培地による各薬剤の倍数稀釈系列を作り、これに48時間培養の0.2 mg/cc菌浮遊液を1滴接種し、37°C、48時間後、肉眼的判定により全く清澄なものを発育阻止とし、その最大の薬剤濃度に発育せる菌浮遊液の1滴を最低阻止濃度の試験管に接種し、48時間後発育陽性の場合、同様に順次高濃度に移植培養を反復した。第2段階では、その最大の薬剤濃度に発育せるものを略同様の薬剤濃度を有するサブロー氏平板寒天培地に開き、発育せる集落の中央表面部より慎重に植菌し、これをサブロー氏液体培地に純培養し、第3段階に於て再び第1段階と同様に原株と共に其の最低阻止濃度を測定し、両者を比較した。

実験成績。マーセタートでは前記第1段階に於て最低阻止濃度が 2^5 倍上昇し、平板寒天培地にも原株の発育阻止濃度以上の濃度に於て発育したが、第3段階では原株との差異は認められなかつた。ブリラント緑では殆んど変化なく、トリコマイシンでは、第1段階で 2^3 倍の上昇を見たが、第2段階で原株との差異は認められなかつた。従つてかかる場合は耐性獲得はないと判断した。之に反し、ポリミキシンBでは第1段階で 2^4 倍の上昇を認め、第2段階でも高濃度に発育し、大小2つのコロニーを作り、このコロニーを純培養し、次いで最低阻止濃度を見ると、特に後者に於て原株に比し最低阻止濃度に 2^3 倍の上昇が認められた。なお、この現象は約1ヵ月後の検査に於ても認められた。即ち、4薬剤中、ポリミキシンBに対してのみ、低耐性ではあるが耐性株の作成に成功した。

因にマーセタート、トリコマイシン、ブリラント緑等は濃度、時間等の多少の差異こそあれ、何れも殺菌効果が認められたのに反し、ポリミキシンBのみは10 mg/ccの高濃度で6時間後も尚お、殺菌作用が認められなかつた。これ等よりしても、ポリミキシンBに対するカンジダの耐性獲得の可能性が考えられる。

次にポリミキシンB耐性株の他の薬剤に対する感受性の変化を検討すると、興味あることには、トリコマイシンには感受性が強くなり、最低阻止濃度は原株に比し 2^{-3} 倍となつた。ブリラント緑及びマーセタートでは変化は軽度であつた。

次にポリミキシンB耐性株を用い、前述の実験方法と同様にして、更に本菌株のトリコマイシン、ブリラント緑、マーセタート等に対する耐性獲得の有無を検討したが、トリコマイシンに対しては、第1段階に於てその最低阻止濃度は原株の 2^4 倍の上昇を見たが、第2段階では

原株との差異は認められなかつた。ブリラント緑に対しては、第1段階に於て既に原株との差異が認められなかつた。マーセタートに対しては、第1段階で原株最低阻止濃度の 2^6 の上昇を見、第2段階でも原株より高濃度に発育したが、第3段階で、ポリミキシンB、トリコマイシン、マーセタート、各薬剤系列でその発育阻止濃度を原株と比較すると殆んど差異は認められなかつた。

次にポリミキシンB耐性株の生物学的性状を調べると、検微鏡的検査では菌の形態には殆んど差異が認められなかつた。

各培養基上の発育形態を見るとサブロー氏寒天上では両者共 creamy growth であつたが、耐性株の方が稍 dry で rough な発育を示した。サブロー氏液体培地及び血液寒天上では両者に特別な差異を認めなかつた。

又、耐性株の糖分解能について見ると、耐性株は酸形成度が少く、又酸形成に要する時間が延長し且つガス発生が不明瞭であり、糖分解能の低下が認められた。

次に耐性株と原株との発育を光電比色計を用い、その濁濁度と比較したが両者の発育度には大した差異が認められなかつた。この点に関しては更に検討する予定である。

なお、動物病原性の比較、巨大孢子形成の有無、抗原性の変化、耐性の復帰状態等については更に検討し、次回に報告したいと思う。

(50) 続発性肺カンジダ症の発生機転に関する研究

邱 光 聰・佐 須 孝 之

東京医大篠井外科

江 本 俊 秀

国立相模原病院外科

肺カンジダ症は続発性のものが多く、堂野前教授の全国統計でも約80%にあると述べられ、教室の6例も総て肺化膿症に続発しておる。そこで我々は続発性肺カンジダ症の発生機転を、共棲細菌の面より追究した。

既に報告したが、肺膿瘍形成家兎に対し、糖尿病、抗生剤投与、コーチゾン投与、レ線照射等の諸条件を加えると、続発性肺カンジダ症が発生し易い。無毒性の *C. alb.* を動物に何代か通過させると、毒性を獲得すると言う事は、文献にもみられるが、我々の追試実験でも同様に4代、5代目の菌では20~40%が死亡し、毒性の獲得が認められる。

さて、共棲細菌と *C. alb.* の関係について、葡萄菌、肺炎双球菌及 θ 桿菌を用いて、この関係を検討した。先づ *C. alb.* を一定量入れたブイヨン葡萄菌を混入すると、*C. alb.* の発育は抑制されるが、これに *Pc* を加えると、

C. alb. の発育が旺盛になり、Pc のみの注加ではみられない発育増加が認められる。これはこの様な条件下の葡萄菌が、*C. alb.* の発育に好影響を与える様に思われ、更にこれを生体的実験で追及すると、*C. alb.* 葡萄菌の混注では *C. alb.* の発育率が悪いが、これに Pc を加えると、*C. alb.* 単独接種よりも発育率が高くなる。肺炎双球菌の場合も同様で、弱炎性で且つ Pc に抵抗性の θ 桿菌でもこれが僅か乍ら認められる。次に腹膜炎を起さない微量の葡萄菌を *C. alb.* と同時に感染させると、*C. alb.* の結節数が単独接種の場合より少々減少しておるが、葡萄菌感染後日において *C. alb.* を接種すると結節数は増加し、特に14日~21日目に *C. alb.* を接種した群には、対照の 2.5倍の結節がみられ、これが腎、肝臓器等にも波及し、中には *C. alb.* による膿瘍も見られ、明らかに *C* 菌の発育が良好である事が推定される。

さて、葡萄菌と *C. alb.* の共棲関係は試験管内及び生体内でも共に微妙な関係を有し、葡萄菌の存在は *C. alb.* の発育に対し或る時は抑制的に、或る時には促進的に作用している様に思われる。そこで培地に於ける葡萄菌と *C. alb.* の混合培養での状態を、糖消費の点より検討した。先づ細菌の糖消費量を Hagedorn-Jensen 氏法によつて測定すると、葡萄菌は2日目より急激に糖を消費し、*C. alb.* の発育にも相当量を要する。そこで *C. alb.* を一定量入れたペプトン水に毎日糖を 100 mg/cc 宛7日間加えると、葡萄菌を混入しても対照より *C. alb.* の発育が良好である。

さて、微量の葡萄菌を感染した 14日~21 日後は、感染菌の抗体形成維持期に相当する。そこで家兎抗体血清をブイオンに加えて見るが、*C. alb.* の増殖は正常血清加ブイオンの場合と略々同様な成績で、抗体血清が発育を促進させているとは思えない。併し葡萄菌を混入したブイオン中に、抗体血清を注加すると *C. alb.* の発育は稍良好となる。又、抗体形成維持期には血清中の γ -グロブリンが増加する事より、 γ -グロブリンを注加して見たが、血注加ブイオンより好影響を与えてはいないが、相当な発育促進作用を認める。最後に炎症を起している病的組織より *C. alb.* の発育を促進させる物質が滲出されるのではないかと想定されるので、家兎に肺膿瘍を形成させたその膿瘍肺組織の抽出液を一定量のブイオンに加えると、非常に *C. alb.* の発育を促進させており、この事は興味ある成績で目下研究を進めておる。

以上の実験成績より、続発性肺カンヂダ症の発生機転は、先づ第1に *C. alb.* の増殖に好適である全身的抵抗減弱が起る事、第2は抗生剤の使用や炎症等によつて常住 *C. alb.* が毒性を獲得する事、第3は局所病巣の病原菌の毒力が減退し、肺病巣組織より *C. alb.* に対する炭

養素が滲出される事、この3条件が成立した時期に、口腔より管内性に運ばれた *C. alb.* が繁殖し、続発性肺Ca症を発生させるのではないかと思われる。

質問 宮沢文雄 (国立衛生試験所)

1) 血清アルブミンを添加した培地の発育状態は、どうか。私達の実験では、血清アルブミンにも発育を促進するように思えた。

2) 私達の実験では、50% 血清を用いたとき菌糸形の *C. albicans* が多くみられるので、基礎培地での発育状態 (促進性) とは比較できなかつた。20% 血清でも相当数の菌糸をもつて発育するのではないか。

回答 邱光聰

1) 目下検討中である。

2) 20% 加血清ブイオンでは菌糸数は僅かながら認められるが大部分は孢子なので、余り考慮していない。

(51) 医真菌症 (Aspergillosis 及び Moniliasis) に関する研究

大和人士・人見 泰・前川清玄
三村宏二

済生会岡山病院内科

重篤なる急性肺炎症状に、主として四肢末端の一見白癬様の汚穢な皮疹を伴う1症例に遭遇し、喀痰及び所皮膚屑の菌検索から、これを *Candida*、及び *Aspergillus* の共生的混合感染と認め、Trichomycin 単独療法により、殆んどこれを治癒せしめ得たが、更に同患者より分離した両真菌について、Trichomycin 投与に関する若干の知見を得たので、ここに報告する。

患者は 53 才男子。家族歴及び職歴に特記すべきものはない。前病歴として、約 15 年前から気管支喘息と云われ、5~6 年前から主として頭部に湿疹を認め、種々治療を受けたが全治に至らず消長を繰返していた。

昭和 30 年秋、当院にて急性脾臓壊死で開腹手術を受けたが、爾来全身倦怠、羸瘦等不定の訴えで外来治療を受け、原因不明のまま対症療法を行なつていたところ、昭和 32 年 1 月 9 日、高熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の急性肺炎症状を発して入院した。

入院当日の胸部レ線像では、右下野及び左中野に気管支肺炎様陰影を認める。血沈は 84×96 と高度の促進を見た。臨床所見としては、呼吸促進し全肺野に笛声音及び水泡音を聴取し、肝を2横指径に触れる他、特別の所見を認めないが、四肢末端の汚穢な皮疹が目目された。臨床検査成績は、尿、便に著変なく、血液像に中等度貧血と白血球増多を認め、肝機能は高田 (+) Gros (++) 種床に障碍を見た。

入院後、油性 Penicillin 筋肉内注射と Sulfa 剤内服

を行なつたが、殆んど効果なく、喀痰検査にて結核菌陰性であり、直菌を疑わせる小体多数を認めたため、Trichomycin 1日6万単位内服させたところ、5月後には自覚症の好転を見、9日後の胸部レ線像は著明な改善を示し、同時に四肢末端の皮疹も著しい軽快を見た。以後Trichomycin 1日12万、15万、30万単位と漸次増量せる強力な投与により、総量1,400万単位、3月20日現在の胸部レ線像と局所皮疹は、殆んど治癒と認められる軽快を示した。この間、入院当初3日間、油性Penicillin 筋肉内注射とDomian内服を行つた他、全くTrichomycin 単独療法を行なつた。

この病原菌について、喀痰、局所皮膚、尿、便、血液よりの培養を試み、これを *Candida albicans* 及び *Aspergillus* と同定確認したが、その経過中の培養成績は、比較的速かに培養陰性化しているが、一時投与を休止したところ、又陽性となる点、相当長期大量投与が必要と考えられる。

更に両菌の病原菌なることを確めるために、再度気管支鏡検査洗滌液の培養を行なつたが、2回共に *Candida albicans* のみを培養した。よつて、その培養株によりマウスに於ける毒性を検したが、腹腔内注入により、マウスの体重減少を認めた。

一方、分離同定せる *Candida albicans* 及び *Aspergillus* について Trichomycin の治療効果の試験管内実験を行ない、前者については著効を認めたが、後者については全く無効と認められた。

即ち、本症例は、Candidiasis の上に *Aspergillus* の重複感染を来たしたもので、Trichomycin が前者に卓効を示したため、後者も共生的感染状態が失われて、両者の速かなる軽快が見られたものであり、一方前者も又後者の重複感染により、その毒性をより強力とし、急性症状を呈したものと考えられる。

特異なる *Candida albicans* 及び *Aspergillus* の共生的混合感染の1治験例を報告し、一方にのみ有効なる Trichomycin が、あたかも両者に卓効を有する如き、臨床像を呈した点、抗生物質治療適応選択の上からも注目すべきことと考え、ここに報告する。

質問 大久保新也(徳島市大久保病院)

1) 只今の症状は好酸球の増多もあるので、レフラーの症候と考えられないか。

2) *C. alb.* の動物実験では、マウスの死亡数はどうか。

回答 三村宏二

1) 演題の通りと考える。

2) 死亡しないが、著るしい衰弱と体重減少を示した。

(52) ナイスタチンの膣・外陰カンジダ症に対する治療効果

水野重光・吉元昭治・長峰敏治
木ノ上豊

順天堂大学医学部産婦人科教室

カンジダは膣内に高率に検出され、saprophytic に存在するものもあるが、カンジダ症症状を現わすものも少ない。吾々は各方面よりこの問題を採り上げて研究を続行しており、膣・外陰カンジダ症の治療法としてはトリコモイシンを初めとする各種薬剤の成績を発表しているが、最近ナイスタチン(Squibb: マイコスタチン)につき実験する機会を得たのでここに発表する。

I) 基礎的実験

a) ナイスタチン・ディスク

ナイスタチン・ディスクは100単位のものを使用し、Duke 大学標準カンジダ株7種、当教室保存カンジダ株2種及び *Torulopsis glabrata* 2株につき検索した。菌浮遊液をサブロー平板上に塗布し、氷室に12時間、その後37°Cの孵卵器に24時間置き、その阻止円の直径を測定したが、*C. krusei*, *C. guilliermondii* に対しては阻止力を示さず、*C. stellatoidea* は同一実験条件では発育しなかつたが他の *C. albicans*, *C. para-krusei*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *Torulopsis glabrata* では9~14mmの発育阻止を示した。

b) 試験管内発育阻止作用

前と同じ試験菌について、サブローグイオンを使用培地とし、1mg当り3,000単位のナイスタチンを使用した。48時間後の成績は10~50mcg/ccの発育阻止作用を認めた。

c) 感染防禦実験

実験動物は18~21gのdd系マウスを選び、当教室で分離同定した *C. albicans* (伊勢谷株)を使用した。菌液6mgを腹腔接種後種々の方法でナイスタチンを注入した群では、菌液のみを注入した対照群に較べて明らかに斃死時間の遅延を認めた。

II) 臨床実験

当教室外来を訪れた膣・外陰カンジダ症患者22例に本剤を投与し、カンジダの消長並びに病状の推移を追跡観察した。膣錠及び内服錠を使用した。治療に先立つて逐日的にサブロー平板培地に膣内容を塗抹しカンジダの分離を行ない、外陰・膣の肉眼的性状を観察し、同時に膣内容pH、グラム染色標本による膣内容清浄度、RAKOFFの迅速法による膣内容角化係数、MACKの沃度蒸発法によるグリコゲン指数を測定し、又患者の自覚症状についてもその経過を観察した。

実験成績

a) 陰錠

1錠 10万単位の陰錠を16例に使用し、1日1錠宛、0.5%リゾール水で陰内洗滌後に陰門蓋部に挿入した。投与回数は4~14回で、培養上カンジダが陰性になる迄の投与回数は1回 10例、2回 5例で大部分のものは2回投与迄に培養陰性となったが、6回の投与を必要としたものが1例あった。

自覚症状として掻痒感・帯下感は大部分のものが3回治療後には消失乃至減少し、陰・外陰の発赤・湿润も4回治療後にはほぼ消退した。

陰内容の性状も治療と共に改善され、白苔状の陰内容は1~2回の治療により白色粘性性となり、陰内容 pHも改善され、角化係数 グリコゲン指数も上昇の傾向を示し、陰内容清浄度は治療前にも良好のものが多かったが、治療前に不良のものは漸次改善された。なお清浄度について本剤に特異なことは、含有されるラクトーゼのためか、デーデルライン氏陰桿菌が治療と共に増加することを認めた。

本剤による治癒率であるが、治療中止後2週間以上経過後、又は次回月経終了後に検索したが、現在迄に追跡し得た11例中6例は培養陰性であったが、5例では8・13・14・67・109日後にカンジダが出現した。

b) 内服錠

4例に50万単位の内服錠を1日2錠投与したが、1例は7日間服用後に陰よりカンジダを分離し得なくなつたが、他の3例では14日、5日3日の内服後になおカンジダを培養証明した。

c) 併用療法

前2者の併用を陰錠単独7回使用後に菌の再出現した例と、トリコマイシン陰錠による治療に拘らず菌の反覆出現した例に試みた。陰錠10回、内服錠10日間20錠の投与を行なつたが、2回治療後には陰及び直腸内よりの菌分離は陰性となつたが、1例は治療中止後18日に再び分離陽性となつた。他の1例は追跡中である。

以上の如く内服錠単独使用による場合はあまり有効と思えないが、陰錠には認むべき効果が有ものと思う。

尚本剤使用中に副作用を認めなかつた。

(53) Nystatin 剤内服と胃腸管内 *Candida* の消長

石山俊次・隅田正一・水谷嘉夫

関東通信病院外科

我々は昨年の本学会において、開腹手術に際し、胃腸管内容を穿刺培養して *Candida* の検出率を報告したが、今回は Nystatin, Mysteclin 及び Enterobiotic

等の抗生物質のこれに対する影響について報告する。

1) 抗生物質の術前投与による胃腸管内カンジダの消長

開腹手術患者 35 例に対し術前に Nystatin を4時間毎或は6時間毎に1錠(50万単位)宛5錠、7錠、12錠、20錠服用せしめたもの、Mysteclin (Terramycin 50mg, Nystatin 25万単位)を5錠或は12錠服用せしめたものの成績を総括すると、*Candida* の検出率は、胃では、29例中3例、十二指腸 28例中3例、空腸上部 29例中2例であり、廻腸下部、盲腸、横行結腸等では全くみとめない。従つて今回の *Candida* の検出成績を術前に Nystatin, Mysteclin を投与しないものと比較すると胃ではほぼ1/4、十二指腸、空腸上部では1/2に減少し、廻腸下部以下では全く消失した。すなわち Nystatin の抗真菌作用は下部腸管において顕著である。

Enterobiotic 錠 (Oxytetracycline (Terramycin) 50mg, Fradiomycin (Neomycin) 250mg) を術前4時間毎に2錠宛4回計8錠或は4錠宛7回計28錠投与すると腸内細菌は著しく減少する。Enterobiotic を長期間連用すると *Candida* が増加するといわれるがこの程度の短期間の投与では特に増加しない。

2) Nystatin の抗真菌作用について

常用標準ナイスタチンをホルムアミドで5,000 u/cc になるように溶解し、*Saccharomyces*, *C. albicans* の感受性を稀釈法で測定すると、Nystatin に感受性が高いといわれる *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763 は最小阻止濃度 12.5 u/cc, *C. albicans* Yu 1200, その他の *Candida* では何れも 25 u/cc であつた。Cup 法では *Saccharomyces* は阻止円が大きく、*Candida* 群では小さいが、*Candida* の菌株相互間にはほとんど差をみなかつた。しかし Squibb 製100単位の Disk の阻止円の大きさと、Cup 法の 100 u/cc のそれと比較すると Disk の方が大きい。そこでホルムアミドの量を5倍に増加し1,000 u/cc とするとほぼ同じ阻止円をしめし、*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763 に対する最小阻止濃度は 6.25 u/cc であつた。

我々は Nystatin の血中濃度を Cup 法、重層法で試み、また糞便中の濃度を Cup 法で測定しようと試みたが、現在のところ成功していない。

以上を要約すると、(1) Nystatin の術前投与は胃腸管内における *Candida* を減少せしめる効果があり、特に下部腸管において顕著である。(2) 我々のしらべた *Candida* 7株の Nystatin 感受性はすべて 25 u/cc, *Saccharomyces* は 12.5 u/cc (ホルムアミドを増量したばあいは 6.25 u/cc) であつた。(3) Nystatin の定量には *Saccharomyces* を試験菌とするのがよいと思われる

が、血中濃度等はまだ測定できるまでに至らない。

(54) 入院患者における *Candida* の分布とナイスタチンの効果について

矢野成敏・古屋暁一・小酒井望
小山善之

国立東京第一病院

当院入院患者について、口腔よりの *Candida* の分布を調べ、一部の患者にナイスタチンを使用したので、その結果を報告する。*Candida* は各科入院患者の口腔より、サブロー培地を用いて、分離した。検査患者 539 例中 *Candida* 陽性は 231 例で 4 割強の分布を示した。

(1) 疾患別にみると、腫瘍の患者に陽性例が多く割合に明瞭なる差をみたが、その他の疾患では分布に特別な関係はみられなかつた。尚、重軽症別と *Candida* 検出との間に特別な関係はみられなかつた。

(2) 抗生物質使用患者と未使用患者別にみると、前者では 54% の陽性率を示し、後者では 45% を示した。

(3) 陽性例について、各抗生物質別及びその使用期間別に検出状態をみたが、特別な関係は得られなかつた。

(4) 使用された抗生物質別に陽性・陰性の割合をみると、テトラサイクリン系の薬剤に比較的陽性例が多くみられ、その他の薬剤では差がみられない。

(5) 入院患者中 14 例にマイコスタチン及びマイステクリンを使用した。これらの患者は喀痰中にも鏡検・培養で *Candida* を証明したもので上記の薬剤で喀痰中の *Candida* の消長を調べた。抗真菌性抗生物質の投与により、菌減少或は消失をみた例を得たが、これらは薬を中止すると再び増量或は再検出をみた。血清反応は 100 倍を示したものが只 1 例あつたが *Candidiasis* と思われる症例はなかつた。

(6) 分離した *Candida* のマイコスタチン感受性は、その大部分が 12.5 u/cc で発育を阻止される。検査方法は平板割線法で行なつた。ブイヨン 24 時間培養の 1 白金耳を接種し、48 時間後判定した。培地は肉水寒天 (pH 7.2) を用いた。尚ナイスタチン使用の 14 例から証明された *Candida* はすべて 12.5 u/cc 感受性であつた。

(55) *Candida albicans* における菌体内グルタミン酸の消長について 第 3 報

結合グルタミン酸の増加に及ぼす各種薬剤の影響について

日 紡 青 葉 荘
阪 大 三 内

菅 野 忠 彰
伊 藤 文 雄

第 4 回日本化学療法学会総会において、菌体内の結合グルタミン酸 (結グ酸) の増加に関する諸条件について報告し、結グ酸は葡萄糖とグルタミン酸 (Glu) のみを含む反応系に incubate しただけでは増加せず、これに Glu の相手としてアスパラギン (Asg) 又はチステイン (CySH) を加えて始めて著明に増加することを報告した。

今回はこの結グ酸の増加に及ぼす各種薬剤の影響を Asg 附加時と CySH 附加時につき比較実験した成績を報告する。

まず、Asg 附加時及び CySH 附加時の結グ酸の増加の本態を知る目的で、growth に及ぼすこれら両アミノ酸の影響を Spectrophotometer で濁度を測定し検討した所、葡萄糖と Glu に Asg を附加した場合に典型的な growth curve が描かれるが、CySH を附加した場合には殆んど growth が認められなかつた。この結果、本実験において Asg 附加時に 1 時間の incubation で認められる結グ酸の増加は initial stationary phase における蛋白合成と考えられる。一方 CySH 附加時の結グ酸の増加は蛋白合成とは考えられず、むしろ特殊な glutamyl compound、即ち r-glutamylcysteine 又は Glutathione の合成と思われる。

すでに MANDELES & BLOCH らは 1955 年に豚肝臓の精製酵素を用いて r-glutamylcysteine の合成を報じ、又 WEBSTER は 1953 年に bean (豆) seedling で Glutathione の合成を報告しているが、*Candida albicans* においてもかかる合成機序の存在が充分察知される。しかし本実験ではこの様な compound そのものを擱んでいないので断言は出来ない。

阻害剤の影響について：Sodium fluoride 以下 5 種薬剤について M/100 濃度の影響を検したが、Monojodoacetic acid は Asg 附加時と CySH 附加時の結グ酸の増加を共に完全に阻害し、8-Hydroxyquinoline は Asg 附加時の増加を中等度に阻害するが、Sodium fluoride, Sodium azide, 2, 4-Dinitrophenol 及び KCN は軽度か又は殆んど影響を及ぼさなかつた。

抗生物質の影響について：Tetracycline 系の Chlorotetracycline (Aureomycin) 及び Tetracycline (Achromycin) は前者は 10 mcg, 1 mcg/ml で、後者は 1 mcg/ml で Asg 附加時の結グ酸の増加を促進し、一方 CySH 附加に対しては逆にこれを抑制する。Dihydrostreptomycin は Asg 附加時の結グ酸の増加を強く抑制するが、CySH 附加時の増加には殆んど影響なく、Chloramphenicol は Asg 附加時の増加には殆んど影響せず、CySH 附加時に対しては強く抑制する。

抗カンジダ剤の影響について Merzonine 以下 3