〔第6回 日本化学療法学会総会宿題報告〕

真菌症の化学療法

教授 樋口謙太郎
九州大学医学部

はしがき

真菌症といえば範囲が広くなるが，ここでは主として皮膚科領域に多発し，われわれの日常診療の対象になる表在性の白癬症と皮膚 *Candida* 症をとりあげたい。したがつて治療には外用療法が主となり，内用療法は従となる。化学療法は元来内用的に利用する療法を意味するのであろうが，広義に解釈して外用療法も含めることとする。この種の疾患に対する治療薬剤としては毎年数種の新薬が提供されつつあり，今までのものを数えあげると夥しい数にのぼる。それにもかかわらず遺憾ながら理想的のものはまだ出ていない。われわれはこの報告において，まずこれら薬剤の効果について試験管内，動物実験的ならびに臨牀的に比較し，いかなるものに期待が持てるかを判定し，併せて附随する 2, 3 の問題に検討を加えてみたいと思う。

I. 白癬治療剤について

（1） 静菌試験 (Fungistatic activity test) SABOURAUD 葡萄糖寒天培地斜面に，白癬菌を 27℃ 10 日間培養し，これに滅菌生理食塩水を加えて振盪し，胞子浮游液 (1,000 万/cc) を作る。一方試験せんとする薬物を適当の溶媒に溶かし，SABOURAUD 培地に種々の濃度に加えて稀釈系列を作つておき，これに前記原液 1 白金耳を接種し，27℃ 10～14 日間培養し，被検菌の発育を完全に阻止する最少濃度を以て力価を表現した。菌株には *Trichophyton gypseum*（石膏様菌），*Trichophyton purpureum*（猩紅色菌），*Microsporum japonicum*（日本小芽胞菌）を使用した。これらは日本における白癬病原菌の主位を占めるものである。試用薬剤は 52 種で，これらを力価の程度より 4 群に分つと次の通りとなつた。なお静菌試験に使用する培地については液体培地と固体培地のいずれを選ぶべきかの問題がある。われわれは糖加ブイヨンと葡萄糖寒天について比較し，ブイヨンの場合は移植菌株の管底沈下により一定条件における実験が困難を来たす点，ブイヨンでは検体が完全に水に溶ける必要があり，寒天では懸濁の状態にても実験しうる場合がある点，さらにブイヨンでは発育抑制の程度の判定に困難を伴う点などより不利と認め，寒天培地を使用することにした。

Aグループ（完全発育阻止濃度 100,000 倍以上）

NM 化合物 (Bis-ethylmercuric sulfide, アルバー)
チメロサール (Sodium ethylmercurithiosalicylate, マーゾニン)

Bグループ（完全発育阻止濃度 10,000 倍以上 100,000 倍以下）

フェニール醋酸水銀，ビタミン K_3 (2-methyl-1, 4-naphthoquinone)，PMH (2-hydroxy-2′-phenylmercurihydroxy-3, 5, 6, 3′, 5′, 6′-hexachlorodiphenylmethan)，PMF（ジナフチルメタンジスルフォン酸ヘニール水銀)，ヘキシールレゾルシン，クロールウンデチレン酸メチール，ヒバ酸性油(アスナロン)，ペンタクロロフェノール，チモール，オーレオスライシン，トリコマイシン，ウナシリン

Cグループ（完全発育阻止濃度 1,000 倍以上 10,000 倍以下）

βナフトール，フタール酸ジエチル，ヨーカオロナイン(逆性石鹸)，石炭酸，サリチル酸，クレゾール，昇汞，メントール

Dグループ（完全発育阻止濃度 1,000 倍以下）

純ニコチン，タバコ浸出液，ベナドリル，ヨードホルム，ラウリールトリフェニールホスホニウムブロミツド(逆性石鹸)，ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛，硫酸銅，過マンガン酸カリ，ツルボエキス，エクチエナマシン，γ-BHC，ウンデチレン酸，色素剤（ゲンチアナ紫，マラカイト緑，ピオクタニン青，メチレン青，塩基性フクシン)，マーキユロクローム，イソニコチン酸ヒドラジッド，ホモスルフアミン，抗生物質（テトラサイクリン，ストレプトマイシン，クロラムフエニコール，オキシテトラサイクリン，エリスロシン，ナイスタチン)，ピチロール，木タール，クリサロビン，硫黄

最も優れているのは NM 化合物の 500 万～2,500 万倍で，10～40 万倍のチメロサールがこれに次ぎ，フェニール醋酸水銀，PMH，PMF など強い抗菌作用を示すものには水銀化合物が多い。

従来より白癬治療薬として広く使用せられているサリチル酸，クリサロビン，色素剤，硫黄，木タールなど，また細菌に使用せられる各種抗生物質の抗糸状菌作用は少くとも試験管内静菌試験では強いとはいえない。

抗白癬剤の静菌試験を行うにあたつては，薬剤自体の抗菌価の誤差を招く因子として，薬剤の溶解性，薬剤と培地成分との化学的変化の有無，培地の pH，薬剤溶解による時間的効力低下の有無，温度に対する安定性などがあり，実験に当つて充分注意を払うべきは常識であるが，他方被検菌側においても問題がある。菌種によつて静菌試験の成績に差異を生ずることはもちろんであるが，たとえ同一菌種を使用しても菌株によつて抗菌価を異にすることがある。たとえば最近分離した猩紅色菌（*Trichophyton purpureum*）と趾間菌（*Tr. interdigitale*）おのおの5株について実験するに，マーゾニンに対する感受性は 10 万倍から 60 万倍の開きが出て来る

第1表　静菌作用に及ぼす菌株の影響　エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム（マーゾニン）

猩紅色菌

菌株番号＼稀釈倍数	5万×	10万×	20万×	40万×	60万×	80万×	対照
No. 204	−	−	−	−	++	+++	+++
No. 206	−	−	−	−	+	+++	+++
No. 214	−	−	−	++	++	+++	+++
No. 208	−	−	−	+	++	++	+++
No. 217	−	−	+	++	++	+++	+++

趾間菌

菌株番号＼稀釈倍数	5万×	10万×	20万×	40万×	60万×	80万×	対照
No. 158	−	−	−	−	++	+++	+++
No. 213	−	−	+	+	++	+++	+++
No. 165	−	−	−	−	+	+++	+++
No. 207	−	−	−	−	+	+++	+++
No. 229	−	−	−	++	++	+++	+++

（第1表）。同様のことは猩紅色菌の場合ゲンチアナ紫にても 200 倍から 600 倍，抗ヒスタミン剤である β-ジエチルアミノエチルベンツヒドリルエーテル塩酸塩（ベナポン）でも 400 倍から 1,600 倍の幅を生じた。したがつて薬剤の白癬菌に対する作用をみるためには菌株を一定にする必要があり，また他方抗菌価を問題にする場合には，そこにある幅を考慮に入れなければならない。

（2）**殺菌試験**（Fungicidal activity test）被検菌は当科外来患者より分離した *Trichophyton interdigitale*（趾間菌）で SABOURAUD 葡萄糖寒天培地で，静菌試験におけると同様の菌浮游液を作製する。この胞子浮游液 0.5 cc を種々の濃度の試験薬物 5 cc 中に加え，接触時間を 5, 10 および 15 分間とし，その1白金耳を SABOURAUD 葡萄糖液体培地（pH 5.6～5.8）で，27°C 1週間培養後，発育の有無を調べ，殺菌濃度を判定した。

なお水に難溶な薬物の溶媒としてエーテル，ポリエチレングライコール，50% 以下のアルコールは用いられるが，クロロホルム，ピリジン，50% 以上のアルコールはそれ自身殺菌作用を有しているので溶媒としては不適である。

WEIDMANN の原法は，被検菌として *Trichophyton interdigitale* No. 9533 A. T. C. C. を用い，この株は 20°C においてフェノールに 1：60 では 10 分間接触で生存し，1：45 では殺菌される性状のものである。また原法は 48 時間培養後発育の有無を判定するようになつているが，試験管の管底で菌が発育するような場合，これでは時間が足りないので，われわれは1週間後に判定した。

試用薬剤は静菌試験に用いた薬剤中より 18 種を選んだ。その結果は大体静菌試験の成績と並行した（第2表）。

（3）**動物実験**　アルビノ種モルモットの背部6カ所を剃毛し，紙ヤスリにて軽くこする。別に動物接種に好適な *Trichophyton asteroides*（星芒状菌）を滅菌水に懸

第2表　殺菌試験

静菌値	供試薬品	稀釈濃度	接触時間 5分	10分	15分
Aグループ	NM 化合物	1:1,000,000	死		
（10万倍以上）	マーゾニン	1:10,000		生	死
		1:100,000			生
Bグループ	フェニール酢酸水銀	1:1,000		生	死
		1:10,000			生
	PMH	1:1,000	生	死	
		1:10,000			生
（1万倍～10万倍）	ヘキシールレゾルシン	1:10,000		生	死
	ヒバ酸性油	1:1,000	生	死	
		1:10,000			生
	ペンタクロロフェノール	1:1,000	死		
	ウナシリン	1:1,000			生
Cグループ	フタール酸ジエチル	1:1,000	生	死	
	ヨーカオロナイン	1:1,000	生	死	
	石炭酸	1:100	生	死	
		1:1,000			生
（1千倍～1万倍）	サリチル酸	1:100	死		
		1:1,000			生
	クレゾール	1:1,000	死		
	昇汞	1:1,000	死		
Dグループ	ベナドリル	1:100			生
	ラウリールトリフェニルホスホニウムブロミッド	1:100			生
（1千倍以下）	ゲンチアナ紫	1:100	死		
	ナイスタチン	1:1,000			生

濁し筆にて背部剃毛部に塗布し白癬症を起させた。菌接種後72時間後より1日1回，8日間試験薬剤を塗布する。塗布を終つた翌日すなわち菌接種より 11 日目に動物を殺し体表面を昇汞水（0.1%，30 分）に浸して洗滌し，各試験箇所の皮膚を無菌的に切り取り，Cycloheximide 培地に入れる。これを 27°C にて 10 日間培養して接種菌の生死を判別する。効果はつぎの式で表わす。動物は各薬剤について 7～10 匹を使用した。

$$治癒率=\frac{治癒動物数}{使用動物数}\times 100$$

抗白癬剤の効果判定の動物実験には，科研法が好んで用いられ，われわれも同法に準じたのであるが，科研法は菌接種後 48 時間後より試験薬品を塗布し，皮膚切片は SABOURAUD 液体培地で培養する。しかし 48 時間後では感染による症状が未だ著明でなく，この時期に治療を始めると感染予防の実験となる場合も考えられ，また SABOURAUD 液体培地では皮膚切片は管底に沈んで発育が不良であり，かつ Contamination により判定を誤ることがあるのでわれわれはこれらの点を改めた。

なお Cycloheximide 培地は SABOURAUD 葡萄糖寒天につぎの物質を加えたもので，他の雑菌の発育を阻止する。

Cycloheximide (Actidione)	0.5 mg/ml
Penicillin	20 units/ml
Streptomycin	40 units/ml

約 20 種の薬剤を用いた実験結果は，静菌試験にてA群に属するアルバー軟膏の治癒率が 89% で最高，0.5% マーゾニン軟膏 78%，B群に属する赤平軟膏（マーゾニンを含む）80%，ジシドリンA液 56%，オーレオスライシン軟膏 43%，ポポ 33%，アスナロン 20%，トリコマイシン軟膏 14%，C群のオロナイン軟膏 25%，強力ベネクサン，ホスカー液それぞれ 11%，その他強力アスレタンは比較的高力価を示し，液と軟膏にてそれぞれ 57% と 43% の成績をあげた。この成績も大体静菌試験のそれと一致し，A群からD群にゆくにしたがい，2～3 の例外を除いて治癒率が下つている。ことにD群では治癒率0のものが大部分であつた（第3表）。

第3表 動物試験（外用療法）

使用薬剤	主剤	グループ	使用匹数	治癒匹数	治癒率（%）
アルバー軟膏	NM 化合物	A	9	8	89
マーゾニン親水軟膏（0.5%）	チメロサール	A	9	7	78
赤平軟膏	チメロサール，ペンタクロロフェノール	B	10	8	80
PMH 軟膏	PMH	B	10	1	10
アスナロン	ヒバ酸性油	B	10	2	20
オーレオスライシン軟膏	オーレオスライシン	B	7	3	43
ポポ	ペンタクロロフェノール	B	9	3	33
ペネトン軟膏	PMF，チメロサール	B	10	3	33
ジシドリンA液	チモール	B	9	5	56
トリコマイシン軟膏	トリコマイシン	B	7	1	14
ウナシリン軟膏	ウナシリン	B	8	0	0
強力ベネクサン	フタール酸ジエチル，ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛	C D	9	1	11
オロナイン軟膏	ヨーカオロナイン	C	8	2	25
サリチル酸ワセリン	サリチル酸	C	9	0	0
ホスカー液	ラウリールトリフェニールホスホニウムブロミッド	D	9	1	11
ホスカー軟膏			9	0	0
ナイスタチン軟膏	ナイスタチン	D	8	0	0
ゲンチアナ紫液（100×）	ゲンチアナ紫	D	10	0	0
アンデシン	ウンデチレン酸	D	10	0	0
タールパスタ	木タール	D	10	0	0
強力アスレタン液	2,4,6 トリブロムフェールカプロン酸エステル		7	4	57
強力アスレタン軟膏	2,4,5 トリクロルフェールカプロン酸エステル		7	3	43

（註 使用薬剤中の濃度を示さないものは市販のものを用いた。）

また静菌作用があつて内服で投与しうる5種の薬剤については，前記の方法による実験白癬モルモット（500～600g）を用いて塗布するかわりに内用してみた。

試験薬剤はネオイスコチン（1日 20 mg），ビタミン K_3（0.6 mg），トリコマイシン（1,000 TE），カプロン酸（1日 25 mg），ナイスタチン（2万単位）で，15 日間投与した。その結果は遺憾ながら無効の結果であつた。すなわち感染症状は対照と比して差異なく，また治療終了時全例ともなお菌陽性状態を維持した。

（4） **臨牀治療成績** すべて外用剤として使用し，1日 2～3 回病巣部に塗布せしめ，大部分の症例には太陽燈照射を併用し，汗疱状白癬ではリゾール浴を併用したものが多かつた。18 種の薬剤を 445 例に試用し，有効率は全体を通じて 79% となつた（第4表）。

一般に白癬治療剤による臨牀成績はつぎの諸点で左右されることが多い。

i）症例による相違，すなわち一般に頭部白癬，汗疱状白癬，爪白癬は難

第4表 臨牀治療成績

製剤名(静菌価)	主剤	臨牀有効率		刺戟作用(例数)
アルバー軟膏(A)	NM化合物	24/29	83%	−
マーゾニン軟膏(A)	チメロサール	18/21	86%	+(8)
赤平軟膏(B)	チメロサール, ペンタクロロフェノール	16/20	80%	+(1)
PMH 軟膏(B)	PMH	15/19	79%	+(2)
ペネトン軟膏(B)	PMF, チメロサール	43/54	79%	+(8)
ヒデゾール(B)	ヘキシールレゾルシン	19/26	73%	+(1)
アスナロン(B)	ヒバ酸性油	13/18	72%	+(2)
オーレオスライシン軟膏(B)	オーレオスライシン	18/24	75%	+(3)
ポポ(B)	ペンタクロロフェノール	20/23	87%	−
トリコマイシン軟膏(B)	トリコマイシン	18/21	86%	+(2)
強力ペネクサン(C)	フタール酸ジエチル, ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛	17/20	85%	−
オロナイン軟膏(C)	ヨーカオロナイン	18/24	75%	−
ホスカー液,軟膏(D)	ラウリールトリフェニールホスホニウムブロミッド	12/16	75%	+(2)
アンデシン, ユーメチル(D)	ウンデチレン酸	48/51	94%	+(3)
ニコチン軟膏(D)	タバコ浸出液	18/25	72%	+(2)
強力アスレタン液	2,4,6 トリブロムフェニルカプロン酸エステル 2,4,5 トリクロルフェニルカプロン酸エステル	16/21	76%	+(3)
トリコピン	チメロサール, ウンデチレン酸	15/25	60%	−
CS_2	3-ノニルピラゾール, *p*-ニトロベンゾイルエチル酢酸エステル	6/8	75%	−

治であり，小水疱性斑状白癬，輪廓状白癬は比較的治癒しやすい。

ii) 発病後早期なほど成績がよい。

iii) 治療時期は春より夏にかけてより，秋より冬にかけての方が成績がよい。

iv) 病巣の範囲は，一般に広いほど治癒しにくい。

v) 2次的感染や皮膚炎を合併している場合には治癒は遷延するし，とくに汗疱状白癬で毎年再発を繰り返し，慢性湿疹化して皮膚の肥厚が認められる症例はすこぶる難治である。

vi) 患者の治療に対する熱意も効果を左右する。

かかる多くの因子が治療成績に影響を及ぼすので，薬剤の有効率を出すのは容易ではない。

われわれの治療成績には，これら難治性白癬も含まれているので，有効率をそのままただちに比較することはできないが，しかし静菌試験，殺菌試験，動物実験，臨牀試用の成績を綜合してみると，やはり抗菌価の高いものの方が治療剤としてはすぐれている。ただ臨牀成績は上記の判定上の困難性から各薬剤間に著しい差異を見出すことはできない。そして試験管法にて抗菌価の低いものでも臨牀的にはかなりの効果をあげている。すなわち抗白癬剤の作用機序としては薬剤の菌に対する直接作用のほかに間接的に，角質溶解作用により，あるいは真菌の発育環境（たとえばpH）を変化させることにより，あるいは醋塩形成による触媒作用の障害（たとえばヒバ酸性油）を惹起させることなどによつて治癒を促すものもあると考えられる。その他病巣清浄作用，薬剤浸透作用なども関係する。角質溶解剤としてのサリチル酸，クリサロビン，硫黄剤などは静菌力による分類ではC, Dグループに属するものであるが，それでもなお臨牀的には良い成績を収めている。最近抗白癬剤の研究がますます盛んで，抗菌力のより高いものを求めようとする努力がつづけられていることは結構であるが，それと同時に作用機序の全く異つた角質溶解作用その他について一層の注意を払うことも大切である。なおこれら抗白癬剤を2種以上併用して，より強力な治療剤を作らんとするならば，同じ作用機序をもつ薬剤を合併するほかに，作用の全く異つたものを併用することも賢明ではないかと思う。刺戟症状を呈した症例は多くの試用薬剤について1～3例あてに認めたが，高度の副作用を呈したものはなかつた。

他の用法として，注射を試みたものもある。たとえば1,000倍ヘキシールレゾルシンにプロカインを少量混じて，病巣部皮内に注射し，ことに皮膚の肥厚を伴う汗疱状白癬に対してはその肥厚を除く目的でスプラーゼを併用した。症例は汗疱状白癬が大部分で，一部は頑固な輪廓状白癬にも使用した。注射回数は平均12～13回で週3回実施した。成績は汗疱状白癬8例中有効6例，無効2例，輪廓状白癬3例ではいずれも有効で，注射時にある程度の疼痛を訴えるが，止痒効果はことに著明であつた。

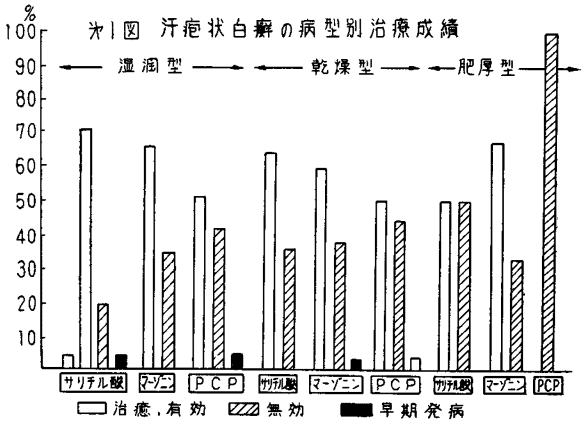
内服療法については，われわれ[27]のトリコマイシンの試用例がある。種々の外用治療に抗した姉（16才），弟（12才）の汎発性輪廓状白癬（猩紅色菌性）の2例に1日2錠（1錠1万単位）あて，計125錠を内服せしめ

たところ，著効をあげることができた。ただし完治するには至らなかつた。

附 1. 冬期における汗疱状白癬の治療について 白癬症のうちで，最もしばしば遭遇し，ことに戦後激増を来し（昭 31 以来白癬中約 77% を占める），そして頑症に属する汗疱状白癬ないし趾間白癬（いわゆる水虫）の治療については世界をあげて注目しているところである。本症は盛夏時（7月）に症状の悪化を来すが，気温，湿度の低下とともに，症状は軽快し，患者数も急激に減少するのが普通である。試みに夏季において汗疱状白癬および趾間白癬と確認された自衛隊員 600 名について調査すると，冬季においても，症状が不変または新に皮疹を生じて増悪したものはわずかに 13% に過ぎず，残りの 87% は気温の低下とともに症状が軽快していることを知つた。ゆえに病巣がもつとも軽快した時期をねらつて治療を行えば治療効果が向上し，完治せしめうるのではないかと考え，われわれは自衛隊員の患者 499 名を選び，冬期における治療を実施した。

使用した薬剤は抗菌価の高い 0.5% マーゾニン親水軟膏，3% ペンタクロールフェノール・パウダー（滑石末と混和）と角質溶解剤である 10% サリチル酸アルコールの3種を選んだ。昨年1月中旬より3カ月間，係官の監督のもとにて薬剤を使用せしめ，8月に入つて治療効果を判定した。

その成績は第5表のとおりで，もつとも効果的であつたのはサリチル酸アルコールで有効率 63.8%，ついでマーゾニン軟膏の 58.7%，ペンタクロールフェノールは粉末剤の形で使用したためかもつとも劣り 50.6% の有効率にすぎなかつた。しかも全治例は 499 例中マーゾニン，サリチル酸をおのおの使用した症例計2例にすぎず，所期の目的は完全に失敗に終つた。さらに有効率を病型別にみると，趾間白癬では湿潤型（62.2%）がもつともよく治療に反応を示し，ついで乾燥型（55.2%）となつているが，肥厚型では有効率は 33.3% にすぎず，かついずれの薬剤も大差のない成績を示している。汗疱状白癬について病型別にみた成績も同様の傾向を示し，湿潤型（63.9%）がもつとも良く，ついで乾燥型（57.8%），肥厚型（25.0%）の順であるが，肥厚型ではペンタクロールフェノール・パウダーはまつたく無効，マーゾニンの治効率がもつとも高かつた（第1図）。



第1図 汗疱状白癬の病型別治療成績

なお菌種別の効果の比較では，趾間白癬乾燥型で趾間菌，猩紅色菌性のものの有効率がほぼ同率であるのを除き他の病型ではすべて趾間菌性のものが有効率は大で，猩紅色菌によるものは抗療法を示した。

附 2. 爪白癬の治療 汗疱状白癬にしばしば合併する爪白癬の治療は甚だ困難である。種種の抗白癬剤を外より塗布しても，厚い角質内に存する菌には到達しない。幸に本邦では爪白癬の発生が少いが，欧洲では頻発している。治療としては爪摘出術が賞用される。そして手術の予備処置に用いる Keratolyticum に抗白癬剤を混じた処方がいくつか発売されている。角質溶解剤としては，Nat. thioglycolate, Sod. proprionate+Sod. caprylate, Borotannic complex (Tannic acid+Boric acid) など，もちろんこれらには Salicylic acid も混合する。この処方のもので爪を軟化しておいて摘出するのであるが，1回では菌陰性化を期待することはむつかしく，同じ方法を数回繰返さなければならない。

第5表 冬期における白癬の治療成績

病型	治療薬	マーゾニン 治癒	有効	無効	悪化	サリチル酸 治癒	有効	無効	悪化	P. C. P 治癒	有効	無効	悪化	計
趾間白癬	乾燥型	1	34	28	1		40	23	2		31	29	3	192
	湿潤型		27	15	1		29	13	1		23	18		127
	肥厚型		1	2			1	2			1	1	1	9
小計		1	62	45	2		70	38	3		55	48	4	328
汗疱状白癬	乾燥型		21	13			20	12	1		18	16	1	102
	湿潤型		13	7		1	14	4	1		11	9	1	61
	肥厚型		1	2			1	1				2	1	8
小計			35	22		1	35	17	2		29	27	3	171
総計		1	97	67	2	1	105	55	5		84	75	7	499
有効率		58.7%				63.8%				50.6%				57.7%

われわれも従来同様の方法を用いているが，Keratolyticum の特別のものを必要とせず，術前にリゾール浴をやや長目に用いると充分に爪は軟くなる。ただ後療法として Radium 照射および抗白癬剤含有軟膏（主としてアルバー軟膏）を使用した。成績の判つたのは 64 本の摘出例で，その中1回切除例 52 本，2回切除例 12 本である。1回切除後新生する爪中の菌は 25% 陰性となり，2回切除すると 42% 減少する。再生爪の形態は1回では正常のもの 35% に過ぎないが，2回切除後には 59% に上昇する。ただし正常に近い爪が発生しても，なお菌陽性のものがあり，安心はできない。

II. 抗カンジダ剤について

（1） **静菌試験** 36 種の薬剤を用いた。白癬の場合と同様の実験方法を実施し，抗菌価により A, B, C, D の4群に分つた。

Aグループ（完全発育阻止濃度 100,000 倍以上）

NM 化合物 (Bis-ethylmercuric sulfide)

Bグループ（完全発育阻止濃度 10,000 倍以上 100,000 倍以下）

クリスタル紫，ゲンチアナ紫，ブリラント緑，ピオクタニン青，ダイアモンド緑，カプリル酸，カプリン酸，カプロン酸，マーゾニン，ブチルパラベン，ヘキシールレゾルシン，オロナイン，ナイスタチン

Cグループ（完全発育阻止濃度 1,000 倍以上 10,000 以下）

マラヒット緑，チモール，V. K_3，アスナロン原油，トリコマイシン

Dグループ（完全発育阻止濃度 1,000 倍以下）

コトン青，ダーリア，インジゴカルミン，メチール紫，メチレン青，トリパン青，エオジン，マーキュロクローム，トリパフラビン，グワノフラシン，モナフラシン，クロラミン，ヨードカリ，フタリック酸ジエチル，ジエチルチオカルバミン酸亜鉛，ナイトロミン，レゾルシン

すなわち白癬菌の場合と同様に NM 化合物（有機水銀化合物，アルバー）が 1,000 万倍以上 2,500 万倍の飛抜けた抗菌価を示し，A群に入り，B群には従来抗カンジダ剤として賞用されてきた Triphenylmethan 属色素，有機水銀化合物，脂肪酸，抗生物質 (Nystatin) が編入された。またC群には抗生物質の Trichomycin および V. K_3 その他が登場した。

第6表 静菌作用に及ぼす菌種の影響

1. クリスタル紫（Bグループ）

菌種＼稀釈度	1000×	5000×	1万×	5万×	10万×	20万×	30万×
C. albicans	−	−	−	−	+	+	++
C. krusei	−	−	+	+	+++	+++	+++
C. parakrusei	−	−	+	+	++	++	++
C. tropicalis	−	−	−	+	+	++	+++
C. pseudotropicalis	−	−	−	−	−	−	++
C. stellatoidea	−	−	−	+	++	++	++
C. guillermondi	−	−	−	+	+	++	++

第7表 静菌作用に及ぼす菌種の影響

2. ビタミン K_3（Cグループ）

菌種＼稀釈度	1000×	2000×	5000×	1万×	2万×	5万×	10万×	20万×
C. albicans	−	−	++	++	+++	+++	+++	+++
C. krusei	−	−	−	−	−	+++	+++	+++
C. parakrusei	−	−	−	−	++	++	+++	+++
C. tropicalis	−	−	±	+++	+++	+++	+++	+++
C. pseudotrop.	−	−	±	±	+++	+++	+++	+++
C. stellatoidea	−	−	+	+	+++	+++	+++	+++
C. guillermondi	−	−	−	−	+++	+++	+++	+++

これらの抗菌価は，白癬菌の場合と同様に菌種によつて差異を生じ，たとえば色素剤に対しては病原性を有する *Candida albicans* が感受性高く，非病原性の *C. krusei* は抵抗を示し，V. K_3 に対しては *C. krusei* の方がかえつて *C. albicans* よりも高い感受性を示した（第6,7表）。

（2） **殺菌試験** 11 種の薬剤を用いて *C. albicans* に対する殺菌力を調べた。方法は白癬菌の場合と同様であ

第8表 殺 菌 試 験

抗菌価	抗カンジダ剤	浸漬濃度	時間 5分	10分	15分
Aグループ（10万倍以上）	NM 化合物（アルバー）	10万倍	死		
Bグループ（1万倍〜10万倍）	マーゾニン	1,000倍		死	
	ヘキシルレゾルシン	1,000倍	死		
	カプリル酸	1,000倍	死		
	ゲンチアナ紫	100倍			死せず
	ナイスタチン	100倍			死せず
Cグループ（1,000倍〜1万倍）	トリコマイシン	1,000倍	死		
	PMH	1,000倍	死		
	ビタミン K_3	100倍			死せず
Dグループ（1,000倍以下）	マーキュロクローム	100倍			死せず
	ベナドリル	100倍			死せず

る。その結果は概して静菌試験に似るが，ただBグループに属するゲンチアナ紫とナイスタチンの効力が比較的に弱く，Cグループのトリコマイシン，PMH が割合に優秀な成績をあげた（第8表）。

（3） **動物実験** 外用療法については，モルモット（500～600 g）を用い，背部皮膚2カ所に *Candida albicans* を接種し，20% 葡萄糖液にて 12 時間湿布を施し，接種後 72 時間して治療を開始した。1日1回あて8日間にわたりおのおの 10 匹あてに9種の薬剤を用いた。11 日目病巣皮膚を昇汞水にて消毒の上，皮膚を切除してサブロー培地に培養した。10 日間集落の発生を観察して使用動物匹数に対する治癒動物匹数の比に 100 を掛けて治癒率を出した。その結果は第9表に示すとおりで，静菌試験でえた抗菌価にほぼ一致した結果であつた。ただしAグループとBグループの間の治癒率には大差を認めなかつた。刺戟症状は4種の薬剤にて認められた。

第9表 抗カンジダ剤の動物治療実験（外用療法）

使用薬剤	抗菌価	使用匹数	治癒匹数	治癒率%	刺戟作用
アルバー	A	10	8	80	—
0.5% マーゾニン水膏	B	10	8	80	—
0.01% ゲンチアナ紫液	B	10	6	60	—
オロナイン軟膏	B	10	6	60	++
ナイスタチン軟膏	B	10	8	80	—
強力アスレタン	B	10	8	80	++
トリコマイシン軟膏	C	10	5	50	—
5% サリチルワセリン	D	10	1	10	+
ヨードカリ＋甘汞液	D	10	3	30	+++

（註 含有量を示さないものは市販のもの。）

第10表 抗カンジダ剤の動物治療実験（モルモット－内服）

使用薬剤	抗菌価	投与量	治癒率
カプリル酸	B	25 mg	10%
ゲンチアナ紫	B	1 mg	10%
ナイスタチン	B	200 u	20%
トリコマイシン	C	30 u	20%

（註 おのおの 10 匹あてを用いた）。

内用療法については，やはり上記の方法でモルモットの皮膚に *Candida* 症を発生せしめ，内用可能な薬剤4種を第10表の用量で8日間内服せしめた。治癒率は 10～20% で，外用に比すると甚だしく劣つた。副作用はみられなかつた。

またマウス（10～15 g）の *Candida* 症についても実験した。この場合には菌浮游液 0.2 cc（菌量 1.6×10^6）を尾静脈に接種した。接種24時間後6種の薬剤を第11表の用量で3日間腹腔内に注射した。おのおの 10 匹あてを使用したのであるが，対照は4日目に全部斃死したのに反し，V. K_3 を除いて，ほかは4日目までは 26～60% 生存し，6日目に至るとマーゾニン，ナイスタチン，トリコマイシンの3種使用のもののみ 10～20% 生き残つて効果をあげた。ことにナイスタチンが最も優秀であつた。薬剤自身による障害はこの用量では生じなかつた。

第11表 抗カンジダ剤の動物治療実験（マウス→腹腔内投与）

使用薬剤	腹腔内毒性（マウス LD_{50}）	投与量	マウス生存率 4日目	マウス生存率 6日目	抗菌価
ゲンチアナ紫	0.1 mg/g	1 mg	50%	0%	B
マーゾニン	0.03 mg/g	0.2 mg	50%	10%	B
ヘキシルレゾルシン	0.1 mg/g	1 mg	20%	0%	B
ビタミン K_3	0.2 mg/g	2 mg	0%	0%	C
ナイスタチン	40 μ/g	300 μ	60%	20%	B
トリコマイシン	0.4 μ/g	3 μ	50%	10%	C

（註 10 匹あてを用いた。対照は4日目全部斃死。）

（4） **臨牀治療成績**

a） 外用療法 臨牀効果のはつきりみられる表在性皮膚 *Candida* 症および粘膜病変を対象とした。ただし白癬に比すると症例は少い。すなわち 14 種の薬剤を 131 例に試用した。その結果は治癒率 60% で，白癬の場合に比するとやや劣る。しかして大体のところ試験管内抗菌価とほぼ一致するようであるが，グループ別の差は僅少となる。たとえば A, B グループを用いた皮膚症例 68 例では治癒率 65% に対し，C, D グループのもの 49 例では 55% であつた。しかし1つ1つの薬剤についてみると，抗白癬剤におけると同様に，その臨牀効果は試験管内における抗菌価とは必ずしも一致しない結果が得られた。なお粘膜疾患では 14 例中 71% の効果をあげ，外皮における病巣よりも治癒率は高かつた。刺戟症状や再発については極く一部にて認められた（第12表）。

b） 内用療法

i. 皮膚粘膜疾患 皮膚表在性カンジダ症および口腔カンジダ症 45 例にゲンチアナ紫のほか抗生物質のナイスタチン，モニレジン，トリコマイシンを内用した。用法は1日量はゲンチアナ紫 0.01 g，モニレジン 4～6 錠（1錠 250 mg），ナイスタチン2錠（1錠 50 万単位），トリコマイシン 3～6 錠（1錠1万単位）であつた。

効果は治癒率 55% になり，外用の場合に比すると劣るが，それでも病巣に対する治癒促進効果が認められた（第 13 表）。そして皮膚および粘膜疾患両者の治癒率は

第 12 表 抗カンジダ剤の臨床使用成績

I. 外 用 療 法

A. 皮膚カンジダ症

薬剤	臨床成績(例数)	刺激	再発	判定	抗菌価
アルバー	10/14	—	—	有効	A
0.1% クリスタル紫液	1/2	—	—	有効	B
1% ゲンチアナ紫液	8/14	—	—	有効	
ピオクタニン青液	10/15	+(2)	—	有効	
0.5% マーゾニン水膏	8/12	—	+(1)	有効	
オロナイン軟膏	1/3	+(1)	—	やや有効	
ナイスタチン軟膏	4/8	—	—	有効	
アンデシン軟膏	4/9	—	—	やや有効	C
トリコマイシン軟膏	4/5	—	+(1)	有効	
オーレオスライシン軟膏	1/2	—	—	やや有効	
ヒデゾール	2/4	—	—	やや有効	
1% リマオンチンク油	8/14	—	—	有効	D
マーキュロチンク油	6/11	—	—	有効	
モナフラシンソルベース	2/4	—	—	有効	

B. 粘膜カンジダ症

ピオクタニン青液	3/4	—	—	有効	B
1% ゲンチアナ紫液	3/6	—	—	有効	
0.1% マーゾニン水	4/4	—	—	有効	

同率で，副作用はとくにみられなかつた。しかし一部では再発を生じた。

ii. 尿路カンジダ症 従来肺あるいは腸カンジダ症についてはヨード剤，パラベン，V. K_3 などの使用例があり，深在性皮膚カンジダ症についても同様である。最近はトリコマイシンの使用経験例が多く，堂野前氏の報告によると，肺カンジダ症にトリコマイシン使用例は 10 数例で，その中大部分の例に効果をあげたという。われわれは尿路カンジダ症の 3 例に本剤を試用した。前立腺肥大症に併発した尿路カンジダ症 2 例，淋疾後の尿道カンジダ症 1 例である。

第 1 例 (70 才男) は前立腺肥大症に併発した尿路カンジダ症で，尿混濁し，カンジダ陽性，1 日 4～6 錠 (1 錠 1 万単位含有) あて総量 100 万単位を前後期の 2 期にわけて投与し，52 万単位で尿中の *Candida* 芽胞は著減，尿の清澄化をみ，再度の投与で尿中に一時的に鏡検上芽胞を見なくなつており，前立腺手術が施行できている。しかしながら菌の完全消失には至つておらず，退院時にも尿培養により僅少ではあるが，菌陽性を保つていた。第 2 例 (68 才男) は前立腺剔出後に口腔粘膜に鵞口瘡偽膜を発生，ついで尿中にも偽膜様破砕物の排出をみており，40℃ の発熱を来した。尿中および口腔の偽膜にカンジダを豊富に証明した。5 万単位投与で翌日は下熱し，25 万単位投与で尿は清透化した。口腔内偽膜はなお残存したが，50 万単位内服のころには尿中には一時的にしろ完全に菌陰性となつた。第 3 例 (32 才男) は頑固な下腹部痛と微熱を主訴とした尿道炎であるが，尿中カンジダ陽性。1 日 2 錠あて 10 万単位の内服で平熱となり，尿混濁度と尿中芽胞数の減少，下腹部の不快感の消失を来した。

第 13 表

II. 内 服 療 法

A. 皮膚カンジダ症

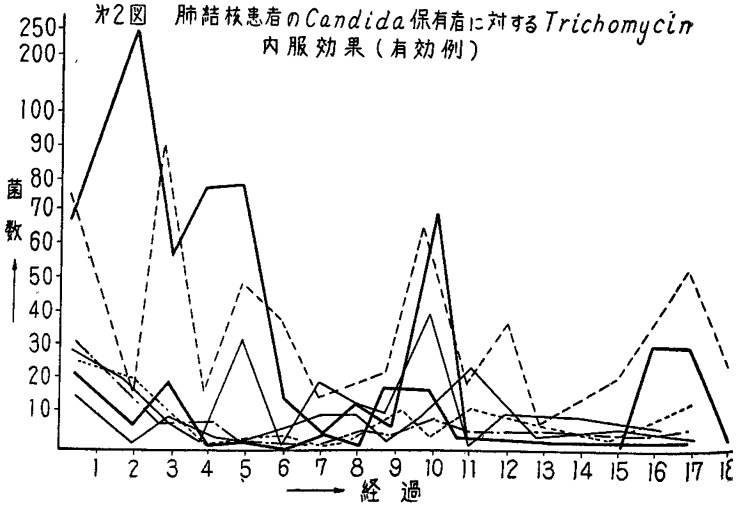
薬剤	臨床成績(例数)	判定	抗菌価
ゲンチアナ紫 0.01 g	2/4	やや有効	B
モニレジン	2/5	やや有効	
ナイスタチン	4/6	有効	
トリコマイシン	3/5	有効	C

B. 粘膜カンジダ症

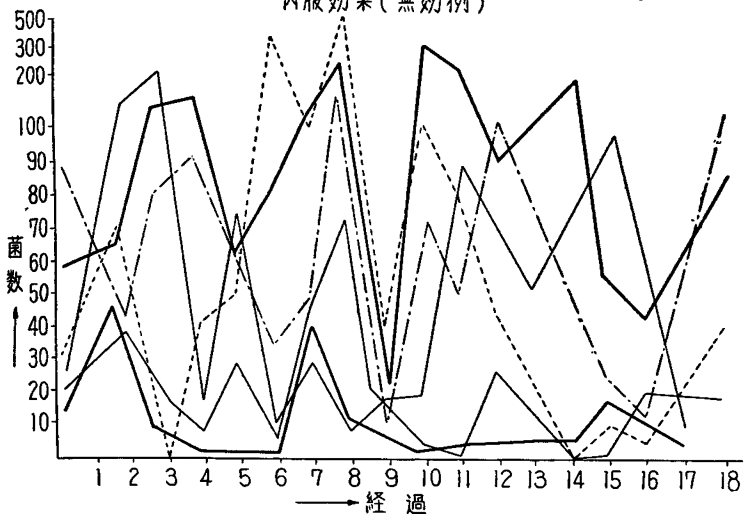
薬剤	臨床成績(例数)	再発	判定	抗菌価
ナイスタチン	3/5	—	有効	B
モーレジン	4/9	—	やや有効	
トリコマイシン	7/11	+(3)	有効	C

iii. *Candida* 保有者に対するトリコマイシン内服効果 福岡清光園入院中の結核患者について喀痰中 *Can-*

第2図 肺結核患者の *Candida* 保有者に対する *Trichomycin* 内服効果 (有効例)



第3図 肺結核患者の *Candida* 保有者に対する *Trichomycin* 内服効果（無効例）



dida を培養で連続3回以上多数に証明した16例（男10，女6）にトリコマイシン内服錠を投与し，内服中および中止後の一定期間中の *Candida* の消長と臨牀効果とを併せて観察した。投与量は1日2万単位より漸増し，1日15万単位まで10～14日間使用して，総量58～96万単位に及んだ。1例は25日間にわたり240万単位を使用した。

その結果16例中6例にはカンジダの消長に一定の傾向がみられ，内服期間終了時菌数は著減し，なかには0となつたものもある。しかし内服を中止すると再び出現，増加しほぼ使用前の菌数にもどる傾向がみられた。ほかの症例では効果を認めず不定で，かつ一部では使用前より増加したものもでてきた。臨床的には咳嗽，喀痰の減少が16例中6例にみられ，うち1例には，あらゆる化学療法剤によつて無効であつた発熱を下降せしめることができた。このような臨床症状の改善をみたものは，カンジダも減少しており，これらの間に平行関係がみられたのは興味深い。このことから肺結核の混合感染菌としてのカンジダは肺結核患者の臨床症状に関与していることがわかる（第2，3図）。

副作用としては，錠剤を用いるかぎり大したことはなく，わずかに投与2日目に軽度のメマイを訴えたもの2例をみたが，間もなく消失した。

III. 治療剤に対する耐性獲得について

（1） **白癬菌の薬剤に対する耐性獲得** 治療面でさらに考慮すべきことは，菌の薬剤に対する耐性獲得の問題である。真菌ことに白癬菌方面については比較的この方面の関心が少かつたように思われる。ただわずかに GÖTZ らが考慮を払つているに過ぎない。われわれは10種の薬剤を用い，4種の白癬菌の耐性獲得試験を行つた。方法は被検薬剤を加えたサブロー寒天斜面培地を用い，10～20日の間隔で移植を行い，5～7代移植した結果を観察した。その1例を示すと，鼠径表皮菌は第14表のごとくゲンチアナ紫に対して階段的に抵抗力を獲得している。

第14表 鼠径表皮菌のゲンチアナ紫に対する耐性獲得

移植および判定月日	稀釈倍数 200	400	800	1,600	3,200
1/6～20/6				++	++
21/6～10/7			+	++	++
11/7～31/7	+	++	++	+++	+++
1/8～20/8		+	+	++	+++
21/8～10/9		+	+	++	+++
11/9～20/9		+	+	++	++
21/9～30/9		+	+	++	++

その成績を一括表示すると，第15表のごとくマーゾニン，ゲンチアナ紫，ペンタクロロフェノール，チモール，クリサロビンが比較的耐性を生じやすいようで，サリチル酸，V. K_3，レゾルシン，フエノールでは，いかなる菌種に対しても耐性はほとんど発生しない。一般に菌種別による耐性獲得の差異は明かでないが，薬剤の種類による差異が甚だしいようにみうけられる。耐性獲得は通常1～2回の移植によつて完成し，その後もその状態を続けるものが多いが，ときに多少変動し，あるいは逆に感受性を増すごとき現象を呈するものも観察される。

第15表 白癬菌の薬剤に対する耐性獲得試験

	マーゾニン	ゲンチアナ紫	ペンタクロールフェノール	チモール	トリコマイシン	サリチル酸	ビタミン K_3	レゾルシン	フェノール	クリサロビン
日本小芽胞菌	+	+	+++	−	±	±	±	±	−	±
鼠径表皮菌	+	+++	−	+	+	±	−	−	±	+
石膏様菌	++	+	+	+	±	−	−	−	−	±
猩紅色菌	++	±	−	+	−	±	±	−	±	±

以上の実験成績からみて，われわれは臨床的に患者を治療する場合に薬剤に対する白癬菌の耐性発生の面も考慮しなければならず，そういう意味からも，場合によつては薬剤を変更する必要があり，同一の薬剤のみを惰性的に使用するのは良策とはいえない。

さらに動物皮膚面を借りて耐性試験を実施した。すなわち科研法に準じて石膏様菌をモルモット背部皮膚に接種し，接種後 72 時間より第 16 表に示す4種の薬剤を漸次濃度をあげて1日1回塗布した。8日間治療後屠殺し，皮膚より菌を培養した。3代にわたり同様の方法を繰返し，同一薬剤によるもの3株を試験管内試験にうつし，果して耐性を得ているか否かをしらべた。その結果は本法による3代までの試験では著明の耐性を得ることができなかつた。ただサリチル酸においては試験管法で獲得しえなかつた耐性が本法によると他薬剤よりもやや著明に現われたようにも見受けられる。その辺のことはさらに検討を加えないと何ともいえない（第 17 表）。

第 16 表　動物実験白癬による耐性試験（使用薬剤）

	基剤	1代	2代	3代
ゲンチアナ紫	水	0.5%	0.7%	1%
サリチル酸	ワセリン	5%	7%	10%
トリコマイシン	吸水軟膏	10万TE/g	15万TE/g	20万TE/g
マーゾーン	〃	0.1%	0.2%	0.4%

第 17 表　実験白癬による耐性獲得試験
（石膏様菌—サリチル酸）

菌＼濃度	500×	1000×	1500×	2000×	2500×	3000×
試験前	—	—	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
1代	—	±	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
2代	—	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
3代	—	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋

（サブロー葡萄糖培地 27℃ 10 日間培養）

（2）***Candida*** **の薬剤に対する耐性獲得**　*Candida* 属についての耐性問題は未だとりあげられずに来たが，最近になつてはじめて藤川[41]，中村[47]氏らの研究が出た。

われわれは *Candida* 属の標準株7種につき，10種類の薬品に対する耐性獲得試験を行つた。薬剤は Methyl-naphthoquione, Salicyl 酸, Butyl-paraben, Capryl 酸, Mercurochrom, Thymol, Merzonin, Gentiana 紫, Nystatin, Trichomycin で，倍数稀釈してサブロー葡萄糖寒天に加え，菌を移植，37℃, 6 日間観察，第7日目に次代へ順次植え換えを行い9代に至つた。植え換えに用いる菌は充分に発育をみた最高濃度の培地上の菌叢から採つた。

成績は菌株により，また薬剤によつてまちまちであるが，一般に2倍ないし 32 倍に至る耐性を獲得するものが多い。この場合2代，3代にてすでにかなりの耐性をみるもの，5代あるいはそのあとで獲得するもの，代を重ねるに従い漸次抵抗を得るもの，あるいは一旦獲得した耐性がまたもとに戻るもの，耐性獲得と復原現象が交互に現われるものなど種々の結果を得た（第 18, 19, 20 表）。中には全く耐性を生じないものもある。試験成績

第 18 表　*Candida* の耐性獲得試験　（1）
C. albicans-Trichomycin

代＼稀釈度(u/cc)	1860	930	465	232.5	126.25
1	·			＋＋	＋＋＋
2	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
3		＋	＋	＋＋	＋＋
4			＋	＋	＋
5				＋	＋＋
6			＋	＋	＋＋
7		＋	＋	＋	＋＋
8		＋	＋	＋	＋
9		＋	＋	＋	＋＋

第 19 表　*Candida* の耐性獲得試験　（2）
C. pseudotropicalis-Mercurochrom

代＼稀釈倍数	200	400	800	1600	3200
1					＋
2				＋＋	＋＋＋
3				＋	＋＋
4				＋	＋＋
5				＋	＋＋
6			＋	＋＋	＋＋
7				＋	＋＋
8		＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋
9	＋	＋	＋	＋	＋＋

第 20 表　*Candida* の耐性獲得試験　（3）
C. stellatoidea-Butylparaben

代＼稀釈倍数	2000	4000	8000	16000	32000
1				＋	＋＋＋
2				＋＋	＋＋
3				＋	＋
4			＋	＋＋	＋＋＋
5			＋	＋＋	＋＋
6		＋	＋＋	＋＋	＋＋＋
7	＋	＋	＋	＋＋	＋＋
8			＋＋	＋＋＋	＋＋＋
9			＋＋	＋＋	＋＋

第 21 表 *Candida* 属の薬剤に対する耐性獲得試験

薬剤＼菌株	*C. alb.*	*C. krus.*	*C. parak.*	*C. trop.*	*C. pseud.*	*C. stell.*	*C. guill.*
メチルナフトキノン	±	±	−	±	±	±	−
サリチル酸	±	±	±	±	±	±	−
ブチルパラベン	−	−	±	±	±	++	−
カプリル酸	+	±	+++	±	±	+++	+
マーキュロクローム	++	+++	++	±	+++	+++	+
チモール	++	±	+	±	±	++	+
マーゾニン	+	±	±	±	+	−	−
ゲンチアナ紫	±	+	±	−	++	+	+
トリコマイシン	++	++	++	++	++	++	++
ナイスタチン	+	±	−	−	−	+	−

第 22 表 単胞子と菌叢とによる抗菌価の相違

使用薬剤	マーゾニン		
使用菌株	*Tr. purpureum*	*Tr. gypseum*	*C. albicans*
単胞子	80万< <100万	40万< <60万	100万< <120万
菌叢	10万< <20万	10万< <20万	10万< <20万

使用薬剤	サリチル酸		
使用菌株	*Tr. purpureum*	*Tr. gypseum*	*C. albicans*
単胞子	1000< <2000	1000< <2000	500< <600
菌叢	800< <1000	800< <1000	500< <600

（註 単胞子は1菌株よりそれぞれ30個あてを用いた。）

第 23 表 単胞子による耐性獲得試験 （1）
猩紅色菌 — マーゾニン

代＼釈稀(万倍)	10	20	40	60	80	100	120	160
I	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	15/30	17/30	18/30
II	0/20	0/20	0/20	3/20	6/20	13/20		
III	0/20	0/20	3/20	14/20	16/20			
IV	0/10	0/10	2/10	3/10	6/10			
V	0/20	0/20	4/20	3/20	5/20			

を一表にまとめると，第 21 表のようになる。10 代の観察中全く耐性獲得の気配を認めなかつたもの（−），2倍まで耐性を得たもの（±），2〜4 倍のもの（+），4〜8倍のもの(++)，8 倍以上のものを(+++)の符号で示した。すなわち最もよく耐性獲得がみられたものは Mercurochrom および Trichomycin で，つぎに Capryl 酸，Thymol である。Methylnaphthoquinone，Salicyl 酸では各菌種ともほとんど耐性を生じないか，または獲得の兆を認めても，ごく軽微であつた。他の薬剤については菌種によつて成績を異にした。菌株については大差を認めないが *Candida albicans*, *C. stellatoidea* では耐性を生じやすく，*C. krusei*, *C. tropicalis* では比較的困難のように思われた。藤川[11]氏は耐性の上昇につれて著しい退行変性を示し，変形細胞の出現すること，感性株と比較して熱に対する抵抗を異にすること，耐性株では Chlamidospore の形成困難や Maltose 非分解の態度を示すこと，酸素消費量が多くなることなどの特徴をあげた。しかし，一旦耐性を獲たものの感性復帰は困難としたが，われわれの実験ではこの耐性は不安定のもののような印象を受けた。中村[47]氏は耐性株での形態染色性には変化を認めないが，解糖作用に変化をみた。そしてわれわれと同じように耐性は不安定なることを述べている。

IV 単胞子による抗菌価と耐性獲得試験

前述の実験はすべて集落より採つた菌叢を以てしたもので，単胞子個個別の真の価とはいえない。われわれは Micromanipulator (P. DE FONBRUNE 式) により単胞子を分離し，試用薬物を添加したサブロー寒天膜面に培養して，発芽，発育能により検索を進めた。

（1） **単胞子による抗菌試験** 使用薬剤としてはマーゾニン，サリチル酸を用い，菌株には *Tr. gypseum*, *Tr. purpureum*, *Candida albicans* を採用した。

マーゾニン 5 万倍より 320 万倍に至る稀釈系列培地に単胞子 30 個あてを培養して 4 日間観察すると，まず *Tr. gypseum* では，40 万倍までは発芽伸長をみず（絶対的発育阻止），60 万倍より 160 万倍の間では発育するが濃度の順に発芽数を減じ，かつ遅延した（比較的発育阻止）。200 万倍より 320 万倍では対照 (27/30) におけると同様に発育した。

Tr. purpureum については，80 万倍まで発芽成長せず，100 万倍より 240 万倍までは発芽遅延をみる。ただしこの遅延状態は，第 4 日目に急速に好転し，発育を促進した。このことは *Tr. gypseum* においても同様であつた。また両菌株とも第 2 日，第 3 日に盛んに厚膜胞子を形成した。

Candida albicans では，100 万倍までは分芽の兆なく 200 万倍以下は対照 (30/30) と同程度であるが，120

万～180 万倍では約半数が発芽生長する。しかしその状態は不良であつた。第3日目に厚膜胞子を発生し，第4日目より生長抑圧状態が解けた。

サリチル酸 500 倍より 5,000 倍の稀釈系列培地を用意した。絶対的発育阻止濃度は，*Tr. gypseum*, *Tr. purpureum* ともに 1,000 倍，*C. albicans* 500 倍，比較的発育阻止濃度は，その順でそれぞれ 2,000～4,000 倍，2,000～3,000 倍，600 倍で，後者では第 3～4 培養日に至つて生長状態が好転した。

以上の成績を同一菌株の菌叢による集団試験と比較すると，かなりの懸隔を生じ，単胞子培養の方が薬剤に比して鋭敏である(第 22 表)。薬剤の作用比率の点で両者の間に差異があることと，集団では胞子のみならず，より抵抗の強いと思われる菌糸や厚膜胞子などの菌要素が含まれているためであろう。正確を期するには単胞子培養によらねばならない。

(2) **単胞子による耐性獲得試験** 方法は抗菌価試験の場合と同様で，*T. gypseum*, *Tr. purpureum* と *Candida albicans* につき，比較的発育阻止域の最高濃度において発育した胞子を2週後にとり出して次代に植えついで，5代に及んだ。薬剤としてはマーゾニンを用いた。

Tr. gypseum では，初代培養 40 万倍以上 0/30，60 万倍 3/30，60 万倍培養のものを第2代に植えつぐ。2代，3代，4代は 20 万倍以上 0/20～10，40 万倍ではそれぞれ 8/20，6/20，2/10 の発育が観られた。第5代も大体4代に似た結果であつた。

Tr. purpureum では第 23 表の通りで，完全発育阻止濃度は初代の 80 万倍より，第 3，4 代および5代では 20 万倍に上昇した。

C. albicans では同じく，100 万倍より 10 万倍に上昇した(第 24 表)。

この成績は菌集団試験に比較すると，大体相似の成績であつた。しかし植えつぎうる単胞子が漸次減少してきて，実験を困難にする欠点を認めざるをえない。

第 24 表 単胞子による耐性獲得試験 (2)
Candida albicans—マーゾニン

稀釈(万倍) / 代	10	20	40	60	80	100	120	160	320
I	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	13/30	18/30	28/30
II	0/20	0/20	0/20	8/20	16/20	16/20	18/20	18/20	
III	0/30	2/30	21/30	26/30	27/30				
IV	0/20	10/20	14/20	19/20					
V	0/20	8/20	15/20	18/20					

第 25 表 注射薬の白癬菌に対する直接作用

	注射薬	濃度/サ・ブイヨン 1 cc	発育阻止作用	発育促進作用
1	シエロソン(コーチゾン)	0.3 mg	(−)	(−)
2	アクサー・Z (ACTH)	1/15 単位	(−)	(−)
3	プレホルモン(脳下垂体ホルモン)	33 ラッテ単位	(−)	(−)
4	チラージン (甲状腺ホルモン)	13 mg 甲状腺相当	(−)	(−)
5	エナルモン (男性ホルモン)	0.3 mg	(−)	(−)
6	オバホルモン (女性ホルモン)	667 単位	(−)	(−)
7	チヨコラ A (ビタミンA)	3,333 単位	(−)	(−)
8	強力ビスラーゼ (〃 B_2)	0.7 mg	(−)	(−)
9	ビロックス (〃 B_6)	0.7 mg	(−)	(−)
10	チヨコラ B_{12} (〃 B_{12})	3.3 mcg	(−)	(−)
11	ビタミン C	6.6 mg	(−)	(−)
12	チヨコラ D_2 (ビタミン D_2)	6,666 単位	(−)	(−)
13	ユベラ (ビタミンE)	6.6 mg	(−)	(−)
14	ハービタ (ビタミンH)	33 mcg	(−)	(−)
15	ウインタミン(クロールプロマジン)	0.7 mg	(+)	(−)

(註 濃度は1日家兎投与量の注射薬をサブロー・ブドウ糖ブイヨン 15 cc に混和した。)

V 各種ホルモン，ビタミンおよび Chlorpromazine の真菌感染に及ぼす影響

従来ビタミン類，ことにB群欠乏時に真菌感染を容易ならしめることが説かれている。われわれ[2]の研究によつて交代菌症としての *Candida* 症の発現は抗生物質投与によるB群の欠乏状態がその1因として働くことを知つた。またホルモンについては，年令，性別による真菌症発生の相違，たとえば頭部白癬が児童に限り，成人にみられないこと，輪廓状白癬が男子に多発し，女子に少い事実など，ある程度の関連性が窺われる。ゆえに過去においても各種ホルモン，ビタミンを培地に添加して真菌発育に及ぼすそれらの影響を検した実験が報告されている。なお最近登場した治療界の花形となつた冬眠療法剤 Chlorpromazine と感染症との間にも一定の関係が存すると説かれ出した。これらは真菌の化学療法の際の併用療法として意義を持つものである。われわれは培養試験および動物実験にて，その間の消息を探つてみた。

(1) **白癬感染に及ぼす影響**

a) **試験管内試験** 第 25 表に示す通り，注射用のホルモン6種，ビタミン8種，ならびに Chlorpromazine (Wintermin) を一定量の割に培地に添加し，*Tr. gypseum*, *Tr. purpureum* および *Microsporon fulvum* の3株を培養するに，Wintermin のみ 4,000

倍まで発育阻止を示したほかは，ビタミン，ホルモンに関するかぎり，この程度の濃度では促進も阻止も齎さなかつた。Wintermin の注射薬については，薬剤そのものの作用か，あるいは溶媒の作用かは不明であるゆえ，原末のみについて別に抗菌試験を行うと，320×～20×の高濃度においても発育し，溶媒（成分は不明）に基因することが判つた。つぎに内服用ビタミン5種（B_1, B_2, B_6, C, E）についても検索を加えたが直接作用を認めることができなかつた(第 26 表)。

第 26 表　経口投与ビタミン剤の白癬菌および *Candida* 発育におよぼす影響

	濃度 mg/サ・ブ・培地 1cc	影響
ビタミン B_1（オリザニン末）	0.1	対照と同じ
〃 B_2（強ビスラーゼ末）	0.2	〃
〃 B_6（ビタミン B_6 末）	0.1	〃
〃 C（アスコルビン末）	5	〃
〃 E（ユ　ベ　ラ）	5	〃

第 27 表　動物に投与した薬剤の種類

	薬品名	注射名	1回投与量
1	コーチゾン	シェロゾン	5 mg コーチゾンアセタート
2	ACTH	アクサー Z	1 単位
3	脳下垂体ホルモン	プレホルモン	500 ラッテ単位
4	甲状腺ホルモン	チラージン	甲状腺 0.2 g相当
5	男性ホルモン	エナルモン	5 mg テストステロンプロピオネート
6	女性ホルモン	オバホルモンペンツアート	1 万単位
7	ビタミン A	チヨコラ A	5 万単位
8	〃 B_2	強力ビスラーゼ	10 mg
9	〃 B_6	ビロックス注	10 mg
10	〃 B_{12}	チヨコラ B_{12}	50 mcg
11	〃 C	ビタミン C	100 mg
12	〃 D_2	チヨコラ D	10 万単位
13	〃 E	ユベラ注	100 mg
14	〃 H	ハービタ	500 mcg
15	クロールプロマジン	ウインタミン	10 mg

b）**動物接種実験**　家兎背部皮膚を剃毛しSandpaperにて磨砕した上に *Tr. gyseum*, *Tr. purpureum* および *Microsporon fulvum* を接種した。ビタミン8種，ホルモン6種，それに Chlorpromazine を加えたものをそれぞれ第 27 表の通り連用し，投薬開始3日目に菌接種を実施した。なお睾丸摘出をも試み，この場合は摘出後 2 カ月を経て接種した。

病巣の発赤，分泌，痂皮，経過，菌生存期間などの諸点について対照病巣と比較するに，感染を容易にするものとして，コーチゾン，ACTH，プレホルモン，甲状腺ホルモン，V. D_2，クロールプロマジン，除睾術をあげることができる。ことにコーチゾン，V. D_2 の2者の場合著明であつた。抑制するものには男性ホルモン，V. A があり，他はすべて対照と差異を認めなかつた。要するに抑制するにしろ，促進するにしろ，実験白癬に及ぼす影響は組織液中の薬剤の直接作用でなく，薬剤投与による生体の変化に基く2次的のものと考えられる。

（2）**カンジダ感染に及ぼす影響**

a）**試験管内試験**　第 28 表に示す通り，3種の *Candida* 属の発育に対する8種のビタミンおよびホルモンの影響をみた。すなわち SABOURAUD 培地に表の通りの濃度に添加し，24～72 時間集落の発育状態を対照と比較しながら観察すると，発育を明かに促進するものはなく，V. C., V. H. にてやや発育の阻止がみられた程度で，この方法では直接の影響を認めることができなかつた。

b）**動物接種実験**　マウスを用いたが，まずホルモン，ビタミンそのものの連続投与がマウス死亡率に及ぼす影響をみた。使用薬剤はビタミン7種，ホルモン6種

第 28 表　ビタミン，ホルモン混有培地における *Candida* の発育

	培養基	含有量	*Candida albicans*			*C. krusei*			*C. tropicalis*			発育阻止作用
			24時	48時	72時	24時	48時	72時	24時	48時	72時	
対照	SA 2 代		+	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	
チヨコラ A	〃	0.34 万 u/cc	+	++	+++	+	+++	+++	+	+	++	(−)
ビスラーゼ	〃	0.67 mg/cc	+	++	+++	++	+++	+++	+	+	++	(−)
ビタミン C	〃	6.67 mg/cc	+	+	++	+	++	++	−	+	++	(±)
ハービタ	〃	33.34 mcg/cc	−	+	++	+	+++	++	−	±	+	(+)
チヨコラ B_{12}	〃	3.34 mcg/cc	+	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	(−)
チラジン	〃	0.014g/cc	+	++	+++	+++	+++	+++	±	+	++	(−)
コーチゾン	〃	0.34 mg/cc	+	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	(−)
プレホルモン	〃	0.34 mg/cc	+	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	(−)

第 29 表　各種ビタミン，ホルモン剤の連続投与実験（14 日間）

薬剤名	投与量	薬剤のみ投与時の斃死率	毒性判定	*Candida* 感染の場合の斃死率	効果判定
対照（食塩水）	0.2 cc 皮下	1/15	—	10/10	
チョコラA	2.5万 u/K 〃	2/10	—	8/10	—
〃 B_{12}	25mcg/K 〃	1/10	—	10/10	—△
ビスラーゼ（B_2）	5mg/K 〃	0/10	—	8/10	—△
V.C.	50mg/K 〃	2/10	—	10/10	—△
V.E.	50mg/K 筋注	2/10	—	10/10	—
V.H.	250 mcg/K 皮下	1/10	—	10/10	—
V.D.	5万u/K 〃	10/10	卅	10/10	—△
コーチゾン	2.5mg/K筋注	2/10	—	7/10	—△
ACTH-Z	0.5u/K 〃	2/10	—	10/10	—△
プレホルモン	200R. E/K 皮下	0/10	—	8/10	+○
エナルモン	2.5mg/K 〃	1/10	—	10/10	—△
チラジン	0.1g/K 〃	5/10	卄	8/10	—△
オバホルモン	0.5万u/K 筋注	2/10	—	10/10	—△

（註　効果判定欄中△印は対照群に比し早期死亡をみるもの。○印は死亡時期遅延のもの）

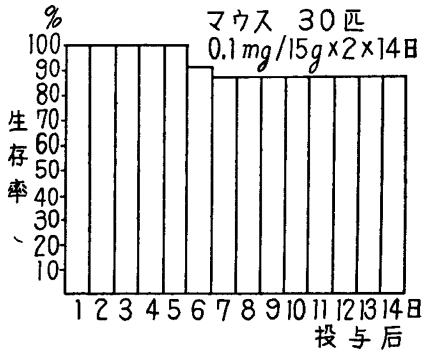
である。用量は第 29 表に示す通りで，対照においても 14 日間観察中 2/10 の斃死例を出している。すなわち注射そのものの影響が考慮されるので，試みに生理食塩水 0.2 cc あて連日注射してみると，皮下注射の場合 15 日間に 1/15，腹腔内注射の際には 5/20 の斃死例を出した。ゆえにこのことを考慮に入れて，薬剤のみを 14 日間連用してみると，対照に比して明かに斃死率高度かつ早期に死亡するものは V.D. で，つぎにチラジンであり，他は対照に比して，大した差異を認めなかつた。本実験に移り，薬剤投与開始 3 日目に *Candida albicans* 5.0×10^{10}/0.1 cc を腹腔内に接種すると，第 29 表の通りで，対照と大差ないものに，V.A., V.E., V.H. があり，斃死率には有意の差はないが，早期斃死を来したものに，V. B_{12}, B_2, C, コーチゾン，ACTH，エナルモン，チラジン，オバホルモンがある。V.D はことに作用強く，投与 2 日目に全例死亡，接種実験は実施できなかつた。用量も関係することと思われる。プレホルモンのみは，8/10 の斃死率を出したが，対照は 9 日目に大体全例斃死するのに反し，この場合は 11 日を要し，効果が認められた。なおコーチゾン使用の際の結果が後述するものと差があるが，使用量が甚だ少いので，影響が少かつたものと思われる。要するにこのような実験方法では，ホルモン，ビタミンの効果は期待できず，かえつて不利な条件を賦与する傾向が窺われる。

附　Chlorpromazine および Cortisone の *Candida* 感染に及ぼす影響　Cortisone，ACTH など副腎皮質に関係あるホルモンが感染症に悪影響を及ぼす事実は，その作用機転に不明の点があるとしても，周知のことである。他方自然冬眠動物が感染に抵抗することも従来説かれてきた。ことに最近登場した Phenolthiazin 系化合物は人工冬眠に成功するとともに，そのもの自身副腎皮質機能を抑制する作用（actual chemical adrenalectomy）を有することを主張する人もある（COURVOISIER）。新顔の治療界の花形たる 2 者は直接的には病原菌に作用するところがないが，このような相反する感染に対する生体反応を示す点に興味を覚え，実験 *Candida* 症にて少しく検索を試みた。白癬菌に対するこれら薬剤の影響については前章にて触れた。

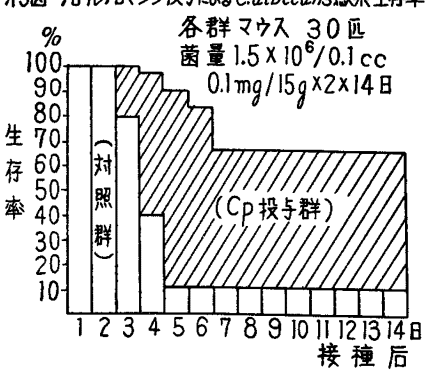
まず Chlorpromazine についてみるに *Candida* 標準株 7 株（DUKE and HARVARD 株），患者よりの分離菌（口腔および膣 Soor），健康者唾液よりの分離菌をマウスに接種し，Chlorpromazine としては Wintermin 純末および 0.5% 同注射液を 1 日 2 回 0.1 mg/15 g 使用した。

予備試験として，念のため Chlorpromazine の試験管内における直接抗菌作用をしらべた。その結果は第 30 表に示す通り，100～300 mcg/cc の濃度までは菌発育抑

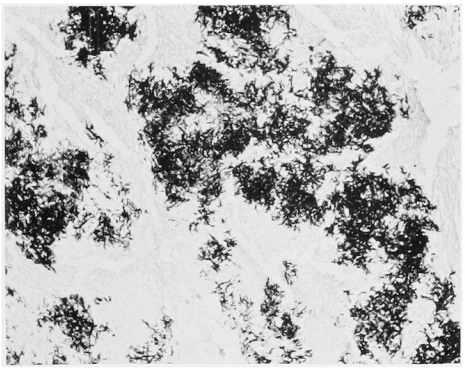
第4図　クロールプロマジンの連続投与によるマウス生存率



第5図　クロールプロマジン投与による *C.albicans* 感染生存率

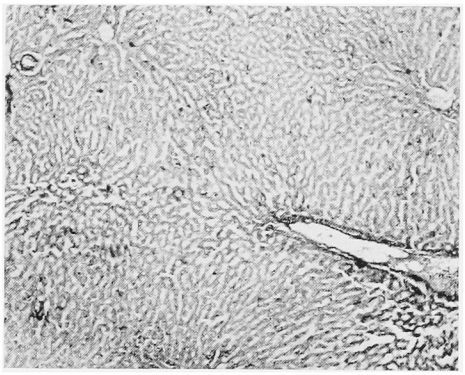


第6図 対 照 (肝)



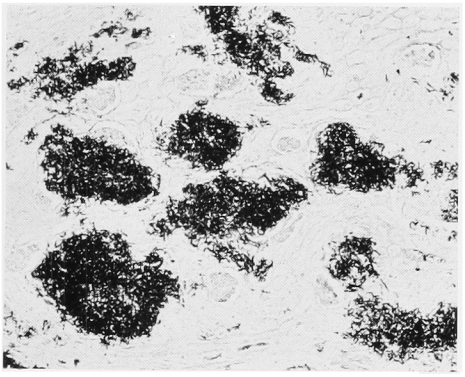
著明な膿瘍形成 (PAS 染色)

第7図 クロールプロマジン投与群(肝)



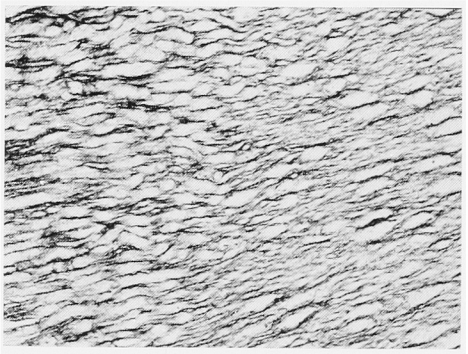
変化なし (PAS 染色)

第8図 対 照 (腎)



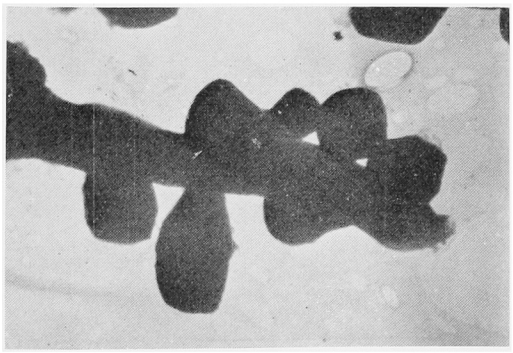
膿瘍形成 (PAS 染色)

第9図 クロールプロマジン投与群(腎)



変化なし (PAS 染色)

第 10 図 *Tr. grypseum*

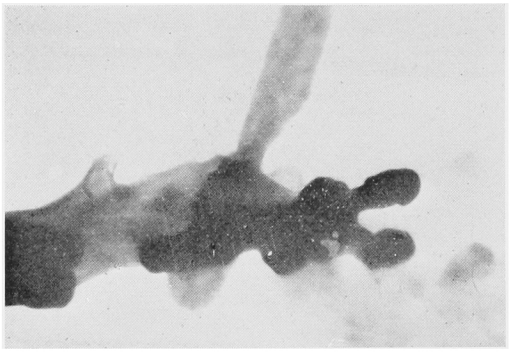


無 処 置 4,000×

第 11 図 *Tr. grypseum*–Salicylic acid

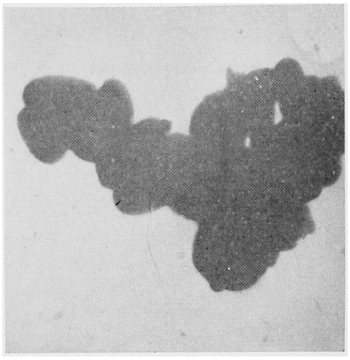
24 時 間 後 7,500×

第 12 図 *Tr. gypseum*-V. K_3



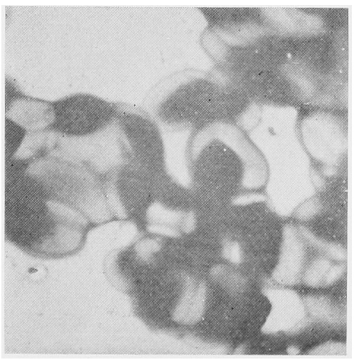
24 時 間 後 8,000×

第 13 図 *Candida albicans*



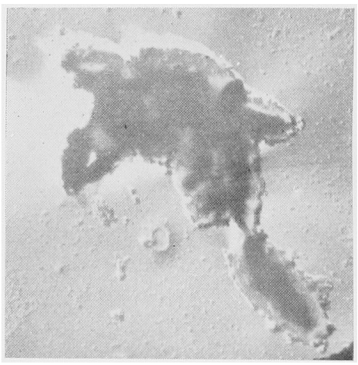
無 処 置 4,000×

第 14 図 *C. albicans*-Nystatin



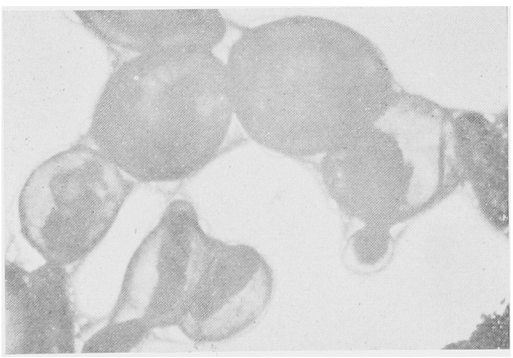
72 時 間 後 4,000×

第 15 図 *C. albicans*-Nystatin



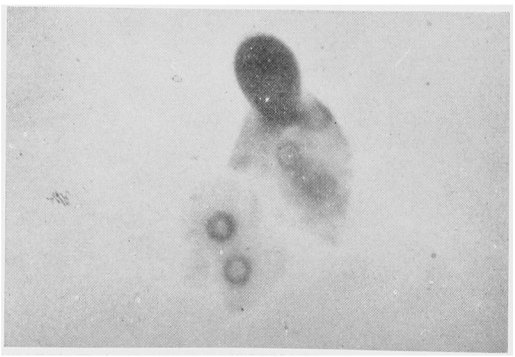
1 週 後 4,500×

第 16 図 *C. albicans*-マーゾニン



24 時 間 後 5,300×

第 17 図 *C. albicans*-マーゾニン



24 時 間 後 7,000×

第 30 表 クロールプロマジンの *Candida* 属に対する試験管内抗菌価

菌株＼濃度mcg/cc	300	100	33.1	11.1	3.3	1.1～0.39	0.13	0.04
C. albicans	+	+	++	++	++	++	++	+++
C. tropicalis	+	+	++	++	++	++	++	++
C. pseudotrop.	+	+	++	++	++	++	++	++
C. krusei	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
C. guillermondi	+	+	++	++	++	++	++	+++
C. parakrusei	+	+	++	++	++	++	++	+++
C. stellatoidea	+	+	++	++	++	++	++	++
C. albicans（健康者唾液分離株）	+	+	++	++	++	++	++	++
C. albicans（口腔鵞口瘡分離株）	+	+	++	++	++	++	++	++
C. krusei（肺カンジダ症分離株）	++	++	++	++	++	+++	+++	+++

制作用はおこらないことを知つた。それ以上の濃度は臨牀的の薬用量において生体内にて達しえられない。ゆえに薬用量にての直接抗菌作用は考慮の要を認めない。次に Chlorpromazine 自身の毒性を，連用によるマウスの斃死率によつてみた。30 匹を用い，Wintermin 0.1mg/15g 1日2回あて 14 日間連用すると，斃死率は 4/30，すなわち 13% ということになつた（第4図）。第3実験は *Candida* 感染による斃死率であるが，5öse/cc（1.5×10^6/0.1 cc）の菌浮游液 0.5cc あてを腹腔内に接種すると，14 日間に 27/30＝90% に達し（第5図），剖検するに実質臓器よりの逆培養も陽性であり，ことに5日以後に斃死した例では腎，大網などに著明な粟粒膿瘍を形成した（第 6，8 図）。

最後に本実験として，*Candida* 接種と同時に Wintermin を投与すると，はじめの 4～7 日間に 10 匹の斃死例をみたに過ぎず，斃死率は 33% となり，かつ一部に腎に所見を認めたほか，斃死例においても臓器に変化を生じなかつた（第 7，9 図）。すなわち Wintermin 併用によりマウス斃死率は約3分の1に減少する。この結果は実験白癬の場合と逆になつたが，菌の種類というよりも生体反応が重視されることから接種方法に関係を持つものと思われる。

Cortisone の影響についてはすでに述べたが改めて実験を繰返した。*Candida albicans* 接種（菌量は第 30，31，32 表参照）と同時にコーチゾン 2.5～5.0 mg を筋肉内に投与した。少量菌接種群にては，対照群 10 匹中 14 日間観察にて斃死例をみないが，コーチゾン使用群では 13/30 の斃死例を生じ，5 日目以後死亡のものには腎に多数の粟粒膿瘍を認めた。大量の菌量をもつて処理した場合は対照群にもすでに死亡例があるが，コーチゾン処置群の死亡率はより高度で，かつ腎のみならず，肝，大網などにも著明な粟粒性膿瘍を形成したものが多かつた。また非病原性菌である *Candida krusei* の接種の場合，コーチゾンを添加しないときには死亡例を出さないが，コーチゾン 2.5mg 添加に際しては 10 匹中5匹が斃死し，腎被膜に数個の白苔様菌集塊を認めた。すなわちコーチゾン投与により，*C. albicans* に対する感受性が高められ，非病原性種である *C. krusei* においても相当の毒性を示すようになることが判つた。

第 31 表 *C. albicans* 少量腹腔内接種時のコーチゾンによる死亡率の影響（接種後各日死亡匹数）

C. alb. dosis	Cortisone mg	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	計
6×10^6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
3×10^6	2.5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3/10
3×10^6	5	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	6/10
6×10^6	5	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	4/10

第 32 表 *C. albicans* 大量腹腔内接種時のコーチゾンによる死亡率の影響（接種後各日死亡匹数）

C. alb. dosis	Cortisone mg	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	計
1.6×10^{10}	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4/10
1.6×10^{10}	2.5	0	1	0	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	7/10
1.1×10^{10}	2.5	0	0	0	2	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0	8/10

第 33 表 *C. krusei* 大量腹腔内接種による死亡率，コーチゾンによる影響（接種後各日死亡匹数）

C. krusei dosis	Cortisone mg	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	計
3×10^{10}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
3×10^{10}	2.5	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	5/10

VI 治療剤による真菌の形態的変化

治療剤ないし菌体に直接に障害を加えると思われる物質による形態の変化を電子顕微鏡によつてのぞいてみた。

白癬菌としては石膏様菌 *Trichophyton gypseum*，それと *C. albicans* をサブローブイヨン中で1週間培養したものを用い，それに対するサリチル酸，ビタミン

K_3, 抗ヒスタミン剤, チモール, ゲンチアナ紫, マーゾニン, ナイスタチン, それに加えて参考のために P^{32}, HCl などの影響をみた。最少発育阻止濃度の 2～4 倍の濃度に 24 時間培養し, 10% ホルマリン液にて洗滌したのち観察した。ただし P^{32} は 60 μc, 2 時間, HCl は 1% とし, やはり 2 時間とした。

白癬菌および *Candida* ともに 1～2 の例外を除き薬剤の種類に限らず, 大体一定した変化, すなわち Cytolyse の形で, 細胞内に透明な部分が発生してくるのが常であつた。

2, 3 図示すると, 白癬菌について, 第 10 図は正常像, 第 11 図はサリチル酸の影響で Cytolyse 所見である。第 12 図は V. K_3 によるもの, Cytolyse のほか, 被膜の破壊および離断が認められる。P^{32}, HCl の作用はこれら薬剤によるものに比し高度でとくに後者では蛋白質の凝固現象を呈した。

C. albicans の場合の変化はトリコマイシン 2,500 倍, ゲンチアナ紫 500 倍の濃度のとき最も著明で, マーゾニン 25,000 倍, ナイスタチン 200 mcg/cc(2 mcg＝1 u) などでも一定の変化がみられた。第 13 図は正常像で, これに Nystatin を作用させると, 24 時間より Cytolyse の所見が現われ出し, 第 14 図に示すように 72 時間後は最も著明となり, 1 週を経過すると, 被膜は破損し, 原形質も逸出して破壊を来す(第 15 図)。マーゾニンの場合も同様で, 第 16 図に示すように, まず, Cytolyse と被膜の変化を生じ, 24 時間経過すると, 第 17 図のような細胞も出現して来る。すなわち被膜は破損し, 原形質の逸出をみる。ただ母細胞より出芽した娘芽胞は母細胞の死滅にかかわらず正常である。これらの変化は濃度がうすく, かつ作用時間が充分でないときは可逆性で, またもとにもどりうる。ゆえに電子顕微鏡像より考えられる適切な治療には, 不可逆性の変化, すなわち高度の Cytolyse を生ぜしめるか, または被膜の破壊を来す程度以上の抗菌性を有する薬剤の選択と濃度および作用時間が要求される。

VII まとめとかんがえ

抗真菌剤としては実に夥しい数の薬剤が使用されて来た。ヨード剤, クリサロビン, チモール, タール剤, サリチル酸, 硼酸, 石炭酸, 昇汞, 色素などの古いものから, 最近の有機水銀化合物, 抗生物質に至るまでである。主なるものをあげると, 色素類の効果は夙に認められ, ことに *Candida* 属に対する Triphenylmethan 属色素の効果については著者[3]も推賞したことがある。ヨード剤は内科的疾患あるいは深在性皮膚真菌症に用いられて来た。殺虫剤, 防腐剤のフエノール誘導体(Hexylresorin, Pentachlorphenol) も相当の効果をあげた。フエニール類, キノン誘導体(たとえば V. K_3), 安息香酸およびそのエステルも問題になり, 有機酸類, ことに脂肪酸類は米国より紹介された。また強力な殺菌機転を示す各種の逆性石鹸も賞用されたものの 1 つである。スルフオン剤, たとえば Salfathiazol, Sulfadiazine なども真菌の種類によつては効果をあげうることが判つた。抗ヒスタミン剤も一定の抗菌価を有している。予想外の高い抗菌価に驚かされたものは有機水銀化合物で, われわれの実験結果でも判明するように, マーゾニン, アルバーの種類が A グループに属するものである。さらに抗生物質のうちにも抗真菌性のものが次々に発見され, すでに Candicidin, Furacidin, Aureothricin, Thiolutin, Chromin, Trichomycin, Polymyxin B, Nystatin (Mycostatin) などがある。本邦にては Trichomycin が脚光を浴び一時広く使用された。Nystatin は最も新しく抗 *Candida* 剤として注目を受けている。われわれの使用経験でも効果は著明であつた。一般に抗生物質は内外両用に供せられて便利である。その他抗真菌剤としてはアンチモン剤, キノリン誘導体, フランないしニトロフラン化合物, 感光色素, あるいは植物抽出物など枚挙に遑のないほどである。

もちろん真菌症の治療には免疫血清, ワクチン療法も効果がある場合もあり, また他の併用療法も必要である。ことに皮膚の場合には理学的療法, 温泉療法の効果も無視できない。

抗菌価の高いものへ高いものへの努力は絶えず払われて, 毎年いくつかの抗真菌剤のニューフェースが登場している。将来如何なる興味ある薬剤の出現をみるかは判らないが, 現在までのところ多数の抗真菌剤の中では有機水銀化合物と抗生物質に期待が持てるようである。ただ問題になることは抗菌価と臨牀効果とは必ずしも平行しないということである。もちろん全然抗菌価のないものは別としても, 一定の抗菌価を示すもの, たとえばわれわれの分類では B または C グループのものの臨牀効果はほとんど A グループのものに匹敵する。その理由は皮膚に関するかぎり菌は角質中に存するため薬剤の効果は角質透過性にも左右される。ゆえに抗菌価は低くとも角質溶解性を有するもの, あるいは皮膚の pH その他の条件を変化せしめて菌の発育を不利にするものも一定の効果をあげうることとなる。肝要な点は一定の抗菌価を有する薬剤を如何に上手に使用するかにかかわる。すなわち皮膚では角質溶解剤の併用, 浸透性基剤の使用, 注射, イオントフオレーゼなどによる薬剤の皮内移入などの工夫が必要である。内科的疾患では, 内服, 注射可能のもので直接病巣の菌まで到達しうるものでなければならない。そしてその際血清蛋白質または組織蛋白質と結

合して効力を失うものでは無効である。この点有機水銀化合物は不利で，抗生物質の方により多く期待がもてる。もちろん生体に障害を与えるものは駄目である。

真菌症，ことに *Candida* 症の発生機転について最近問題になつたことは抗生物質使用による菌交代現象によるもの，それに関連するアビタミノージスが発生素因となるということである。このことについてはわれわれ(2)も論じたことがある。同じく *Streptomyces* 属よりとり出した抗生物質が一方には真菌の発生を促し，他方には治療効果をあげるという相反した面がある。また真菌症ことに白癬の発生については年令および性別によつて差異を生ずる。すなわち性ホルモンとの関連性が疑われる。ゆえに各種ビタミンおよびホルモンと真菌との関係も少しくしらべてみた。その結果は試験管内法では著しい影響を示さず，動物接種実験においては薬剤の種類によつて，ある程度の影響が現われた。ことにホルモンに属し，しばしば炎症性疾患に使用されるコーチゾンは *Candida* の感染を助長することを知つた。それとはちようど反対にクロールプロマジンの併用は効果を有利に導く。

実際の治療についてさらに留意すべきことは耐性獲得の問題である。真菌の耐性についての研究は今までほとんど手をつけられていず，最近になつてやつと 1，2 の文献が出たに過ぎない。われわれの実験からも真菌にて耐性を獲る可能性は充分認めねばならない。したがつて長期間同一薬剤を使用することは当を得た治療とはいえない。難治のものでは薬剤転換が必要である。それでもごく短期間の加療にて効果があがらないからといつて投出してもいけない。抗菌価と作用時間が充分でないと一旦発育を阻止された菌はまたもとにもどることのありうることをわれわれは電子顕微鏡的検索によつて知つた。

治療医学において予防は治療に優先することは常道であり，ことに頑固に再発を繰返す場合には症状の発現をみるまえから治療を加えるのが理想である。しかしその意味でのわれわれが自衛隊の汗疱状白癬群にて実施した冬季予防の結果は遺憾ながら好成績をあげるに至らなかつた。

むすび

最近の化学療法のめざましい発達によつて，伝染性疾患の多くが征服されるに至つた。しかしそれにもかかわらず頑強な抵抗を示しているものにビールスと真菌の分野がある。治療薬剤は相踵いで提供されるが未だ満足なものには遭遇しない。われわれは皮膚真菌症である白癬と表在性 *Candida* 症について，多数の薬剤を試験管法，動物実験的，臨牀的に比較して，期待を持てるものとして有機水銀化合物と抗生物質を選んだ。さらに治療に際して注意すべき事項，たとえば耐性の問題，併用療法剤について，あるいは菌体に対する薬剤の直接作用などについても記述した。要するに年々抗菌価のより高い試品が作製されることは結構なことであるが，臨牀的には一定の抗菌価があれば充分であつて，あとは使用法の改良工夫こそ大切なことではないかとの考えを抱くものである。ことに皮膚真菌症についてその感を深くする。

（稿を終るに臨み，この宿題報告の栄誉を与えられた日本化学療法学会に対し敬意を表する。本研究は当教室にて，占部助教授，坪井講師，その他西尾，多山，徳永，利谷，井上，中野，植松，安部，阿部，藤，松田氏らの協力によるものである。）

九大皮膚科教室における真菌治療に関する業績

1) 樋口，岩崎：皮膚科全書．10，2 冊，昭 31，金原書店(分芽菌症の治療)．
2) 樋口，岩崎：福岡医誌．44，629，昭 28（菌交代現象)。
3) 樋口：皮尿誌．45，456，昭 14（色素剤)．
4) 樋口，岩崎：日内会誌．42，11 号，昭 28（抗生物質)．
5) 樋口，他．臨牀と研究．31，656，昭 26（カンジダ症)．
6) 樋口：医人．4 号，昭 28（白癬治療)．
7) 樋口，他：大塚薬報．39 号，昭 28（逆性石鹸)．
8) 樋口，坪井：診療．6，7 号，昭 28（水虫の治療)．
9) 樋口，他：新薬と臨牀．2，6 号，昭 28（ニコチン軟膏)．
10) 樋口，坪井：皮と泌．14，6 号，昭 27（ウンデシレン酸)．
11) 樋口，他：皮と泌．13，6 号，昭 26（ガントリジン剤)．
12) 樋口，他：皮と泌．12，1 号，昭 25（ツルボニキス)．
13) 樋口，占部：医人．8 号，昭 32（抗療性白癬)．
14) 樋口，他：臨牀皮泌．10，8 号，昭 31(白癬治療)．
15) 樋口，他：大塚薬報．39 号，昭 29（オロナイン)．
16) 樋口，坪井：臨牀皮泌．8,13 号，昭 29（白癬治療)．
17) 占部，坪井：皮と泌．13，6 号，昭 26（ヒデゾール)．
18) 占部：皮と泌．20，2 号，昭 33（白癬)．
19) 坪井，多山：皮と泌．16，5 号，昭 29（マーゾニン)．
20) 坪井，利谷：皮と泌．16，4 号，昭 29（ヒバ酸性油)．
21) 坪井，多山：皮と泌．16，1 号，昭 29（ホスカコーワ液)．
22) 坪井，和田：臨牀皮泌．8，2 号，昭 29（ウンデシレン酸)．
23) 坪井，麻生：皮と泌．15，6 号，昭 28（オロテイン)．
24) 岩崎，徳永：皮と泌．17，1 号，昭 30，九大結研紀要．1，61，昭 28（コーチゾン)．

25) 岩崎，徳永，利谷：皮と泌．17，5 号，昭 30(カンジダ症)．
26) 岩崎，他：臨牀皮泌．7，3 号，昭 28 (脂肪酸エステル)．
27) 岩崎，他：皮と泌．18，6 号，昭 31 (トリコマイシン)．
28) 森本：皮と泌．13，3 号，昭 26 (白癬新薬)．
29) 中尾，局：皮と泌．16，1 号，昭 29 (デルモーヂンチンキ)．
30) 菊池：皮と泌．14，3 号，昭 27(抗ヒスタミン剤)．
31) 多山，井上．皮と泌．19，1 号，昭32(ペネクサン)．
32) 多山，利谷：皮と泌．19，2 号，昭 32(PMH 軟膏)．
33) 多山，利谷：皮と泌．18，4 号，昭 31 (アルバー軟膏)．
34) 多山，他：皮と泌．17，1 号，昭 30 (トリコマイシン軟膏)．
35) 西尾．皮と泌．18，2 号，昭 31 (赤平軟膏)．

その他の文献
36) 浅野：診療．7，926，昭 29．
37) 阿多，他：綜合医学．12，788，昭 30．
38) 堂野前：診療．8，295，昭 30．
39) 堂野前，河盛：臨牀と研究．32，4 号，昭 30．
40) DROUHET, E.: Antifongiques et therapeutique des mycoses. Institut Pasteur Paris, 1957.
41) 藤川：医研究．26，8 号，昭 31．
42) 福地：薬研．28，2 号，昭 31．
43) GÖTZ, H.: Hautarzt, Jg. 7, H. 10 u. H. 11, 1956.
44) GÖTZ, H.: Fortschritte der parkt. Dermatologie u. Venerologie. II. Spinger Verlag, Berlin, 1955.
45) GÖTZ, H.: Heutiger Stand der Therapie der Hautkrkhten. Springer Verlag, Berlin, 1956.
46) HAZEN and BROWN: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 93, 1951.
47) 中村　日大医誌．17，2 号，387，昭 33．
48) 野口　薬局．7，7 号，昭 31．
49) 西海枝，他：薬研．28，5 号，6 号，昭 31．
50) SAKAI, *et al.* J. Sci. Res. Inst. 46, 113, 1952, 50, 181, 102, 175, 1956.
51) 高橋，他：臨牀皮泌．8，5 号，昭 29．
52) 山本，他：奈良医誌．3，4 号，昭 27，6，4 号，昭 30．