

多くを占めるので、薬剤の相違による効果の相違が現れていると思う。

以上、臨床では化膿の要因が複雑で、個々の症例によつても異り、仲々一概には申し難いが、化膿例をよくみると、未だ化学療法上の失敗で改善し得るものがかかなりある。然しこれは化膿の結果からみた事で、実際に予防投与の場合は相手の正体が解らないので非常に難しくなつて来る。従つて現在の段階では種々の薬剤を併用して、しかも長期、少くとも5日以上投与する方法が安全性があることになる。

Nystatin の *Candida* の増殖感染に及ぼす影響に就いて

中沢 進・岩田正昭・村山義治

昭和医科大学小児科教室

新井 蔵 吉

同中央研究検査所細菌部

Streptomyces norusei の作る抗微生物性抗生剤 Nystatin (Mycostatin) は、1949年 HAZEN, BROWN によつて得られた抗生剤であり、本剤の抗微生物性の特徴が各種の真菌性疾患の治療に各種剤型(錠剤, 乳剤, 広域性抗生剤との混合剤, 陰錠)として使用され、治療効果のあることが各方面から報告されている。私等は主として *Candida albicans* を対照としての生体内に於ける増殖並びに体内侵入に及ぼす Nystatin の効果に就いて臨床的, 基礎的の検討を行なつてみたので、其等の結果に就いて一括報告したい。

Nystatin の *Candida* 属に対する *in vitro* の発育阻止濃度は 1~30.0 u/ml 間の株が多いとされているが、私等が最近分離した *Candida* 属 42 株の SABOURAUD 寒天平板法による Nystatin の発育阻止濃度は 4~20.0 mcg/ml 間にあつた。

次に私等が使用した Nystatin 製剤は第1表に示した

第1表 実験に使用した Mycostatin (Nystatin) 製剤

- | | | |
|--------------------------|-------|--|
| 1) Mysteclin | | { 1カプセル中 Tetracycline hydrochloride 250 mg, Nystatin 250,000 u |
| 2) Chlorostatin | | { 1カプセル中 Chloramphenicol 125 mg, Nystatin 125,000 u |
| 3) Achrostatin V | | { 溶解液 5.0 cc 中に Achromycin V 125mg, Nystatin 125,000 u |
| 4) Mycostatin suspension | | 1.0 cc 中 Nystatin 100,000 u (小児用製剤) |
| 5) Mycostatin 錠 | | 1 錠中 Nystatin 500,000 u |

5種類であり、実験に供した製剤は Chloramphenicol 並びに Tetracycline と Nystatin との合剤である。

広域抗生剤の連続投与時には咽頭粘液並びに糞便中 *Candida* は増殖傾向を辿るのが一般的な現象とされているが、Nystatin 含有広域性抗生剤の投与時には糞便並びに咽頭粘液中の *Candida* は如何なる態度をとるかを SABOURAUD 平板を使用して追日培養法によつて検討してみた。

投与開始時 *Candida* 属の陰性の症例では Chlorostatin 250 mg 1日3回, 5日間の連続投与によつて (Nystatin 1日75万単位計 375万単位) 又 Mysteclin も同様に使用して投与中並びに投与中止後も糞便, 咽頭粘液中の *Candida* の増殖を認めていない(第2, 3表)。

第2表 Chlorostatin 連続投与時に於ける小児咽頭粘液並びに糞便中の *Candida* 属の消長

年 令 性 別	培 養 材 料	<i>Candida</i> 属 培 養 成 績					
		投 与 後					
		投 与 前	2 日 目	3 日 目	5 日 目	7 日 目	10 日 目
1) 4年3カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
2) 5年4カ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
3) 6年6カ月♂	R K	—	—	—	—	7	2
4) 6年8カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
5) 7年2カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
6) 8年2カ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
7) 8年8カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
8) 9年2カ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
9) 10年4カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
10) 11年2カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—

Chlorostatin 1日750 mg 5日間
R...咽頭粘液 K...糞便

Achrostatin V 5.0 cc 迄1日4回 (Nystatin 1日50万単位) 5日間の連続投与によつては3例に投与中の糞便, 咽頭粘液中に *Candida* の増殖をみた例があつたが、この場合は前2者に比較して Nystatin の使用量が少なかつた為かと思ふ(第4表)。

投与開始時の糞便, 咽頭粘液に多数の *Candida* の証明された症例に Chlorostatin を投与した際には、1回 250 mg, 1日4回, 5~10日間の使用で投与中は明らかに *Candida* は減少, 中止後3日目に於いても減少の傾

向を保持しているが、5日目になると投与前の成績に近く増殖して来る。投与前に Colony 数の多かつた症例には10日間同量の Chlorostatin を投与してみたが、10

第3表 Mysteclin 連続投与時に於ける小児咽頭粘液並びに糞便中の *Candida* 属の消長

年令性別	培養材料	<i>Candida</i> 属培養成績					
		投与前	2日目	3日目	5日目	7日目	10日目
1) 5年2ヵ月♀	R K	—	—	16	—	—	—
2) 6年4ヵ月♀	R K	—	—	11	—	—	—
3) 6年8ヵ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
4) 7年2ヵ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
5) 8年4ヵ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
6) 9年6ヵ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
7) 11年3ヵ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
8) 11年6ヵ月♂	R K	—	—	—	—	—	—

Mysteclin 1日 750 mg 5日間

日目になつて始めて *Candida* は減少の傾向を辿ることが解つた。Colony 数の多かつた4例には比較的大量の Nystatin (1日 150~300万単位) を3~8日間投与してみた。投与開始後3~4日目から減少の傾向を辿り、陰性となることもある。又投与中止後3~4日目から増殖傾向を示して来るが、投与前の Colony 数迄には復帰せ

第4表 Achrostatin 連続投与時に於ける小児咽頭粘液並びに糞便中の *Candida* 属の消長

年令性別	培養材料	<i>Candida</i> 培養成績					
		投与前	2日目	3日目	5日目	7日目	10日目
1) 6ヵ月♀	R K	—	—	6	5	16	10
2) 7ヵ月♂	R K	—	—	—	—	5	4
3) 8ヵ月♀	R K	—	—	8	+	+	+
4) 8ヵ月♀	R K	—	—	—	—	13	16
5) 9ヵ月♂	R K	—	—	+	+	+	+
6) 11ヵ月♂	R K	—	—	—	—	—	—

Achrostatin 5.0 cc (375 mg) 5日間

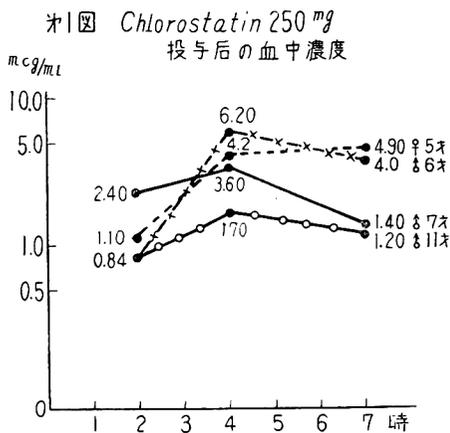
第5表 Chlorostatin 並びに Nystatin 投与による小児咽頭粘液並びに糞便中の *Candida* 属の消長

年令性別	材料	<i>Candida</i> 属培養成績												
		投与前	2日目	4日目	6日目	8日目	10日目	12日目	14日目	16日目	18日目	20日目		
1) 4年6ヵ月♂	R K	+	5 7	125 5	13 1	+	7							
2) 4年8ヵ月♂	R K	1 24	—	—	—	—	—	15						
3) 7年♂	R K	6 +	—	14	4	—	3	+						
4) 10年♂	R K	1 24	—	—	—	—	—	15						
5) 5年♂	R K	+	+	+	+	+	18	+	—	—	—	—	—	
6) 8年2ヵ月♂	R K	+	+	+	+	+	8	5	—	2	1			
7) 9年4ヵ月♂	R K	+	+	+	+	+	10	16	5	2	—			
8) 4年♂	R K	+	+	—	+	5	+	+	Nystatin 150万単位3日間					
9) 6年2ヵ月♂	R K	+	+	—	—	8	+	+	Nystatin 300万単位4日間					
10) 8年6ヵ月♂	R K	+	+	10	—	—	—	—	6	12	4	3	Nystatin 4300万単位8日間	
11) 10年2ヵ月♂	R K	+	2 7	—	1 2	—	—	—	3 6	1 8	— 3	—	2 Nystatin 4300万単位8日間	

Chloro-
statin
1日
750 mg

ず少い状態で停止している(第5表)。

次に乳児に多い *Candida* 症である驚口疳並びに舌炎を Nystatin 及び Achrostatin V の乳液で治療してみた。Nystatin 乳液では1回10万単位1日3~4回、4~10日以上で使用で9例中3例は全治し、6例は局所所見並びに培養所見が改善されたが投与中後再発をみている。Achrostatin V 乳液の治療成績も略々以上に類似しており、Nystatin 乳剤の投与は表在性 *Candida* 症の治療に有効であり、この際 Tetracycline と併用しても治療効果をさまたげないという事が解つた。又広域性抗生剤と Nystatin の併用が服用後の血中濃度の消長並びに治療効果に就いて悪影響を及ぼすか否かに就いて Chlorostatin を使用して検討してみたが、無影響である結果が得られた(第1図)。



次に消化管からの *Candida* の体内侵入に対して Nystatin の投与が阻止的に働くか否かに就いてモルモットを使用しての *Candida albicans* と Chlortetracycline, Oxytetracycline, Tetracycline, Chloramphenicol と同時経口並びに盲腸内接種法によつて検討してみた。私等は Tetracycline 系抗生剤をモルモット経口並びに盲腸内に接種した場合、抗生剤に抵抗する諸菌による敗血症によつて死亡する現象(交代菌症による敗血症)を観察しており、*Candida albicans* と同時接種には *Candida* も敗血症死の原因となることも認めているので、この際 Nystatin 含有の Tetracycline (Mysteclin) 並びに Chloramphenicol (Chlorostatin) と *Candida albicans* を同時に接種した場合、*Candida* の体内侵入が阻止されればその作用は Nystatin の投与に帰すべきが当然のこととなるわけであるが、実験の結果、Mystecline 並びに Chlorostatin と *Candida albicans* 同時接種群に於いては予測したと略々類似の結果が得られ、消化管からの *Candida* の体内侵入に Nystatin の投与が阻止的に作用する一面を明らかにすることが出来た。猶広域性抗生

剤と *Candida albicans* を同時にモルモットに経口並びに盲腸内感染を行なつた際の敗血症による死亡率は(広域性抗生剤抵抗性の *Candida albicans*, *Krebsiella*, 葡萄球菌)Chlortetracycline→Oxytetracycline→Tetracycline の順に高く、Chloramphenicol では最も低かつた。

既に私等は Chlortetracycline のモルモット盲腸内接種時に腸管壁に薬物によると思われる病理組織学的変化(粘膜下の浮腫、細胞浸潤、並びに筋層中の細胞の浸潤と断裂)を発見しており、この種病変部位から以上の広域性抗生剤抵抗性の諸菌が浸入し、敗血症死を誘発す



る原因の一部になるものと察していたのであるが(写真1)、敗血症による死亡率が低ければ、それだけ腸管壁に対する障碍作用が少いことになり Nystatin と広域抗生剤の併用によつて *Candida* 属の体内侵入を阻止するためには、腸管壁に対する障碍作用の少い広域抗生剤との併用を選定すべきであるかと思うのであるが、この観点からすれば Chlorostatin は以上の目的に沿う製剤ということになるかと思う。

以上、Nystatin は使用量の如何によつては内服によつても腸管内 *Candida* の増殖を阻止し、又 Nystatin 含有広域抗生剤の使用によつても Nystatin 本来の抗菌性の作用が障碍されず、*Candida* の発育に阻止的に働き、人体に経口的に使用した場合明らかに *Candida* の増殖を阻止し、又広域抗生剤の連続投与により交代菌現象の結果増殖した *Candida* の発育も Nystatin の併用によつて阻止されることを臨床的、実験的に認めることが出来た(第6表)。腸管内に於ける *Candida* の増殖を阻止するためには小児でも1日75~100万単位の Nystatin の連続投与が望ましく、4~5日間の使用で減少せぬ場合には10日間以上の連続投与が必要であるかと思う。

第6表 Tetracycline 系製剤並びに Chloramphenicol と *C. albicans* 同時経口投与成績(モルモット)

抗生剤の種類 投与量(mg)	<i>C. albicans</i>	AM	TC	CM
100 mg	10 mg	●●● 2 3 5	●●● 3 4 5	○○○○