Nystatin (Mycostatin) の抗芽生菌性に就いて

伊藤 泰一・桑原 譲
新潟大学医学部細菌学教室

(昭和 33 年 9 月 18 日受付)

抗生物質治療の普及に伴つて *Candida* 症や *Cryptococcus* 症等の真菌性疾患が増加の傾向にあり，之に対しても種々抗真菌性抗生物質が発見せられた。之等の中でも *Streptomyces noursei* から得た Nystatin (Mycostatin) (以下、Nt と略記) は之を文献に徴すれば次に示す如く，各種の乳生菌に対し 1～25 u/cc で発育を阻止する。

Candida 属	報告者	発育阻止濃度u/ml
C. albicans	STOUT, PAGANO (1955～1956)	2—12
	LUTZ, WITZ(1957)	8
	石山 (1958)	25
	伊藤，宮村 (1958)	3—10
C. krusei	伊藤，宮村 (1958)	2—10
C. parakrusei	伊藤，宮村 (1958)	5—6
C. tropicalis	〃	5—6
C. pseudotropicalis	〃	4
C. stellatoidea	〃	7
C. guilliermondi	〃	9
Saccharomyces cerevisiae	石山 (1958)	12.5
	伊藤，宮村 (1958)	3—7
Rhodotorula 属	伊藤，宮村 (1958)	2—20
Cryptococcus 属	〃	1—5

次に生体内実験では，水野等 (1958) は *C. albicans* の腹腔内又は静脈内接種マウスに，Nt 100 mcg (3,000 u/ml) を腹腔内に注射したるに，*Candida* の腹腔内接種群では効を認めたが，静脈内接種群では効を認め難く，高橋等 (1958) は経口的に *C. albicans* を投与したマウスに Tetracycline を内服せしめたるに著明に其の検出期間を延長せしめ得たが，之に Nt を併用したるに排出期間が著しく短縮し Tetracycline による影響を防止し得た。人に於いても高橋等 (1958) は Nt の服用により糞便内 *Candida* の減少を認め，且つ此の際 Tetracycline を併用しても同様で，Nt により Tetracycline の影響を防止し得たが，喀痰中 *Candida* に対する効果は見られず，石山 (1958) は開腹術に際し，胃腸の各部から穿刺によつて得た材料を培養し，胃 35.0%，十二指腸 23%，上部空腸 16.3%，下部廻腸及び盲腸等 20%，横行結腸 28% に *Candida* 陽性を認めたが，開腹前に Nt を内服せしむる時は，之等の陽性率は著減し下部廻腸，盲腸，横行結腸及び直腸等では全く消失し，胃，十二指腸及び上部空腸等でも 1/2—1/4 に減少することを認め，又小山等 (1958) は内科入院患者中喀痰中 *Candida* 排菌者 14 例に投与して其の半数に之が消失乃至は減少を認め，更に臨床的にも皮膚 *Candida* 症，白癬，癜風等に Nt 軟膏の有効なることは，安田及び高橋等 (1958)，高橋及び黒田等 (1958) の研究でも明らかで，又水野等 (1958) は膣，外陰部 *Candida* 症に膣錠，内服錠及び軟膏等を使用して効果を認め，又上下及び矢野等 (1958) は上気道 *Candida* 症に於いて免疫血清に最もよい結果を得，トリコマイシンや Nt 等にも病勢を減弱せしめた例を得た。

而して曩に桑原は健康成熟マウスの糞便内に *Torulopsis*, *Candida*, *Rhodotorula* 及び *Cryptococcus* 属を証明し得たが，之等の中で *Torulopsis* 属が最も多く且つ日による量的変動も極めて少い事実を明らかに，且つ之に対するトリコマイシンの影響等をも検したる結果，抗芽生菌性検査にも好都合なることを知り得たので，余等は一方 Nt の種々なる芽生菌に対する発育阻止作用を検すると共に，之をマウスに経口的に投与し其の糞便内芽生菌特に *Torulopsis* に対する作用をも検し，次の所見を得た。

1. 各種芽生菌に対する発育阻止濃度

実験方法

供試 Nt は 3,000 u/ml の粉末で，本粉末 1 mg，70% エタノール 1 ml の割合に細挫溶解し，数時間室温に放置後滅菌蒸溜水で 300 u/ml の溶液を調製し，之を原液として 1% 葡萄糖加ペプトン水(pH 5.8) で Nt 原液を倍数的に稀釈し，之に，被検菌の SABOURAUD 斜面 2 日培養 1 白金耳を滅菌蒸溜水 10 ml に浮游せしめたもの 1 白金耳を接種し，37°C 48 時間培養後発育陰性を示した最少の濃度を発育阻止濃度とした。

実験成績

各種の菌株 12 株に就いて検したるに，第 1 表に示す如く，*C. albicans* YU 1200, *C. tropicalis* No. 7, *Torulopsis glabrata* J. G. T. No. 3, *T. glabrata* No. 1, *Rhodotorula flava* No. 2, *Rh. mucilaginosa* No. 1 及び *Rh. aurantiaca* No. 7 等は 5 u/ml, *C. parapsilosis* No. 6, *C. solani* No. 4 及び *C. pelliculosa* No. 14 等は 20 u/ml, *C. albicans* No. 3 は 10 u/ml, *Cryptococcus laurentii*

No. 1 は 2.5 u/ml を示し，発育阻止濃度は 5～20 u/ml の範囲にあり，之等の芽生菌は Nt に対し極めて鋭敏であると共に，又上記諸家の結果も矛盾のないことを認めた。

第 1 表 Nystatin の各種芽生菌に対する発育阻止濃度

芽生菌	発育阻止濃度(u/ml)
C. albicans YU 1200	5
**C. albicans* No. 3	10
**C. parapsilosis* No. 6	20
**C. solani* No. 4	20
**C. tropicalis* No. 7	5
**C. pelliculosa* No. 14	20
T. glabrata J. G. T. No. 3	5
**T. glabrata* No. 1	5
**Rh. flava* No. 2	5
**Rh. mucillaginosa* No. 1	5
**Rh. aurantiaca* No. 7	5
**Cr. laurentii* No. 1	2.5

備考： *印はマウス糞便より分離

2. 健康マウス糞便内芽生菌に及ぼす Nystatin の作用

実験材料並に方法

供試マウス： 15～20 g の健康成熟獣で，Nt の供試量に応じ 5 頭宛を 1 群とした。

Nt の投与量　内服用（1 錠 50,000 u）のもの 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000, 10,000 及び 50,000 u をマウス各 1 頭 1 回の投与量とした。

実験方法　糞便 1 コ（10～15 g）を 1 日 1 回午後 5 時頃腹部を圧して採取し，之に滅菌蒸溜水 1 ml を加えて乳鉢内で細挫し，其の 3 白金耳を Littman OSCV 培地に塗抹し，37°C 4 日間培養後発生集落数を計算し，更に発育菌の性状を検して菌種を決定した。集落は其の総数並に各菌種別にも之を計算し，之等を常用対数で表した。

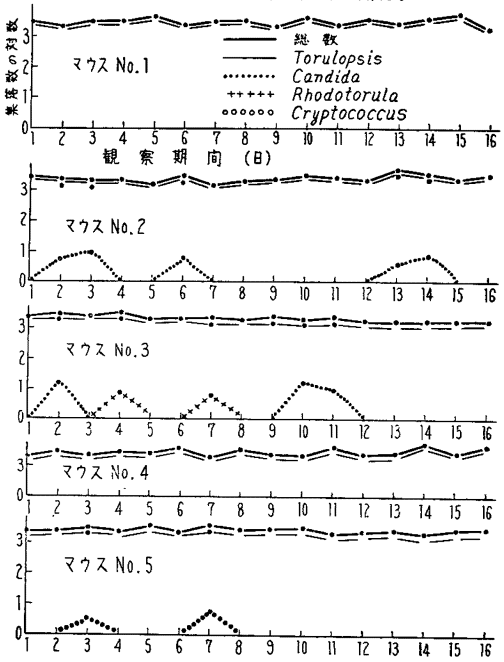
又発生集落数に就いては，Nt 投与前予め 3～5 日間に亘つて其の動揺を検し，其の少いことを確めた後に Nt を投与した。即ち滅菌蒸溜水 0.5 ml に Nt の各供試量を含有せしめ，之を糞便採取後 30 分以内に胃ゾンデで胃内に 1 日 1 回 5 日間連続投与し，之が投与中止後も尚 9～10 日間糞便内芽生菌の動きを検した。

実験成績

1. 正常マウス糞便内芽生菌の種類と其の消長（第 2 表及び第 1 図参照）

5 頭（No. 1—5）に就き 16 日間逐日検したるに，第

第1図 マウス糞便内に於ける芽生菌の消長



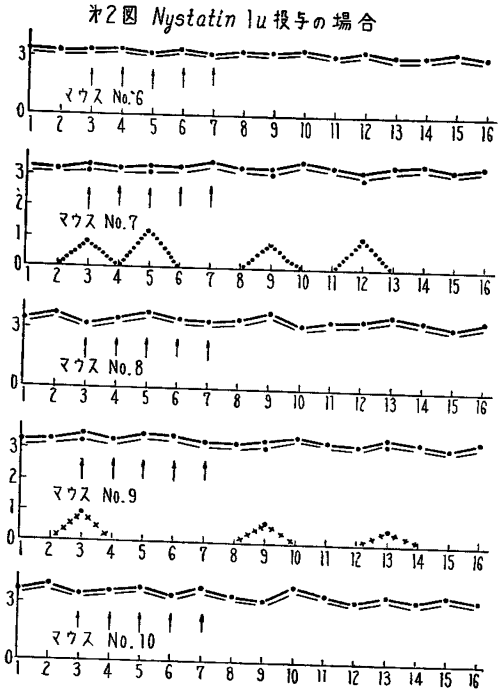
第 2 表 マウス糞便内芽生菌の消長

マウスNo.	芽生菌＼検査日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	T	3,500	2,500	3,000	3,000	3,500	2,500	3,000	3,000	2,300	3,500	3,000	3,500	3,000	3,500	5,000	2,500
2	T	2,500	2,000	2,000	2,000	1,500	3,000	1,500	2,500	2,500	3,000	2,500	2,000	4,000	3,500	2,500	3,000
	C	0	5	8	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	5	0	0
3	T	2,500	3,000	2,000	3,000	2,000	2,500	2,500	2,200	2,500	2,000	2,500	1,500	1,500	1,200	1,500	1,200
	C	0	11	0	0	0	0	0	0	0	11	8	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	T	2,000	3,000	2,000	2,800	2,500	3,500	2.000	3,000	2,800	2,500	3,500	2,500	2,500	4,000	2,500	3,500
5	T	2,500	2,500	2,800	2,500	3,000	2,500	3,500	2,500	2,500	2,800	2,500	3,000	3,000	2,000	3,000	2,800
	Cr	0	0	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0

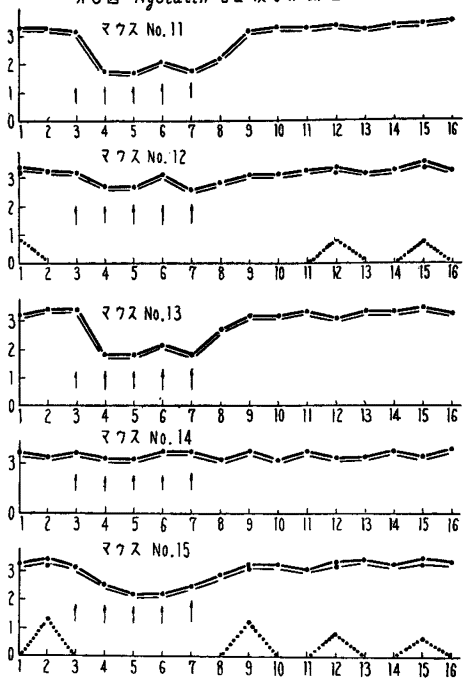
備考： T…*Torulopsis*, C…*Candida*, R…*Rhodotorula*, Cr…*Cryptococcus*

2 表に示す如く，殆んどが *Torulopsis* で，No. 1 2,300～5,000，No. 2 1,500～4,000，No. 3 1,200～3,000，No. 4 2,000～3,500，No. 5 2,000～3,500 を示し，マウスにより稀に *Candida* (No. 2, 3), *Rhodotorula* (No. 3) 或は *Cryptococcus* (No. 2, 3) 等が少数出現するに過ぎず，*Torulopsis* が其の代表的位置を占め曩に桑原が得たと同様の結果を得た。以上の集落数を対数で示せば第 1 図の如く芽生菌総数，殊に *Torulopsis* の数は極めて動揺の

第2図 *Nystatin* 1u 投与の場合



第3図 *Nystatin* 5u 投与の場合



第3表 Nystatin 1u 投与の場合

マウス No. ＼ 検査日 ／ 芽生菌		1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
6	T	2,500	2,000	2,500	2,500	2,000	2,500	1,500	2,500	1,800	2,500	1,500	2,000	1,100	1,200	2,500	1,100
7	T	2,500	2,500	3,000	3,000	2,000	2,500	3,500	2,500	2,500	3,500	3,000	2,500	3,000	3,500	2,500	2,800
	C	0	0	8	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	T	2,500	3,500	2,000	2,500	3,500	2,200	2,500	2,500	4,000	1,600	2,200	2,200	3,500	2,500	1,500	2,500
9	T	2,500	2,500	3,500	2,500	3.500	3,400	2,500	2,000	2,000	3,500	2,800	2,000	3,600	2,800	1,850	3,000
	R	0	0	8	0	0	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0	0
10	T	2,500	4,000	2,500	3,000	3,500	2,500	4,000	2,500	2,000	5,000	3,500	2,000	3,000	2,000	3,000	2,500

第4表 Nystatin 5u 投与の場合

マウス No. ＼ 検査日 ／ 芽生菌		1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
11	T	2,500	2,500	2,000	75	68	152	72	180	1,300	2,500	2,000	2,500	1,800	2,800	2,500	3,600
12	T	2,500	2,000	1,500	540	560	1,100	420	780	1,400	1,300	2,500	3,000	1,200	2,600	2,500	1,800
	C	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	5	0
13	T	2,500	3,000	3,000	74	58	125	78	550	2,500	2,200	2,500	1,600	2,700	2,500	3,000	2,000
14	T	3,000	2,000	3,500	2,000	1,800	3,000	3,000	1,300	3,500	1,600	3,000	2,000	2,100	3,500	2,500	3,500
15	T	2,000	3,500	1,800	380	220	180	350	720	2,500	2,500	1,050	2,500	3,000	2,500	3,000	2,800
	C	0	22	0	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	6	0

少いことが分る。

2. Nt 投与がマウス糞便内芽生菌の種類並に其の消長に及ぼす影響

1) Nt 1u 投与の場合（第3表及び第2図参照）

マウス5頭（No. 6-10）何れも芽生菌総数並に *Torulopsis* 数に変化なく，即ち非投与の場合と同様で，1u では効果が見られない。特に No. 7 では投与中にも *Candida* が検出せられた。

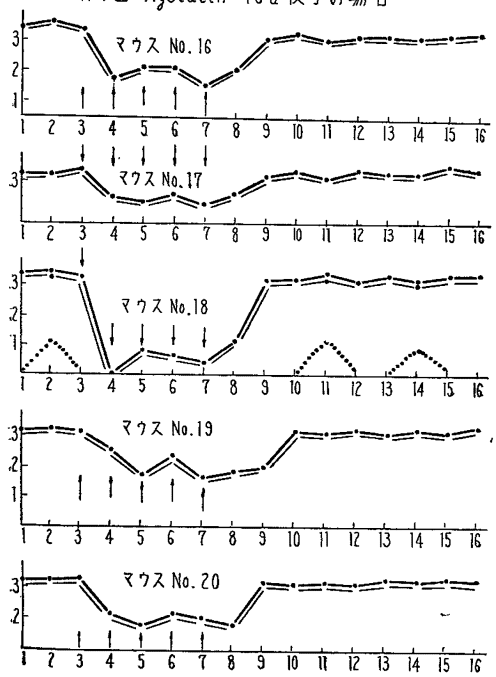
2) Nt 5u 投与の場合（第4表及び第3図参照）

5頭中3頭（No. 11, 13, 15）に於いて明らかに投与中芽生菌総数及び *Torulopsis* 数は減少し No. 14 にも其の傾向が窺われた。尚 No. 12 及び 15 に於いては *Candida* も投与中出現が阻止せられた。

3) Nt 10u 投与の場合（第5表及び第4図参照）

5頭何れも芽生菌総数及び *Torulopsis* の数は著明に減少し，就中 No. 18 では芽生菌陰性の日も7回見られ且つ此の例では *Candida* も投与期間は陰性を示した。

第4図 *Nystatin* 10u 投与の場合



4) Nt 50u 投与の場合（第6表及び第5図参照）

5頭中2頭 No. 21 及び No. 22 では芽生菌総数及び *Torulopsis* の数は著明に減じ集落陰性の日も4回及び2回存し，他の3頭でも投与間は最少 5～225 を示した。又 *Candida*（No. 24）及び *Rhodotorula*（No. 22）等も Nt 投与間は陰性を呈した。

5) Nt 100u 投与の場合（第7表及び第6図参照）

5頭中4頭に於いて芽生菌総数並に *Torulopsis* 数は著減し，特に No. 26 では陰性が2回存し，No. 30 でも *Torulopsis* 数は 216 に迄減じた。又 No. 27 及び 30 に於いては *Candida* は少くとも投与期間は陰性を示した。

6) Nt 500u 投与の場合（第8表及び第7図参照）

何れでも芽生菌総数及び *Torulopsis* が著減し，殊に No. 33, 34 及び 35 等では陰性の日が 2～3 日認められた。其の他のマウスでも集落数が最少 5～32 に減じた。又 *Candida* も No. 34 及び 35 等に於いて Nt 投与期間は陽性に現われなかつた。

7) Nt 1,000u 投与の場合（第9表及び第8表参照）

芽生菌総数及び *Torulopsis* の数は更に著しく減少し No. 36, 37, 38 及び 39 等では芽生菌陰性の日が 2—6 回を示し，他の1頭 No. 40 でも芽生菌数は最少5コに迄減少し，Nt の強い作用が窺われた。尚 No. 30 及び No. 40 等では *Candida* も投与期間中は陰性を示し，其の中止後再び出現すると認めた。

8) Nt 5,000u 投与の場合（第10表及び第9図参照）

5頭中 No. 41, 42, 43 及び 44 の4頭では芽生菌陰性の日が 2～5 回存し，他の1頭も4個に迄減少し Nt の強力な抗芽生菌性が見られた。尚 *Candida*（No. 41, 44 及び 45）及び *Rhodotorula* 等も投与間は陰性を示した。

9. Nt 10,000u 投与の場合（第11表及び第10図参照）

Nt 作用が極めて顕著で5頭を通じ，芽生菌陰性の日が 5～6 日認められ，又 *Candida*（No. 47, 49）も投与

第5表 Nystatin 10u 投与の場合

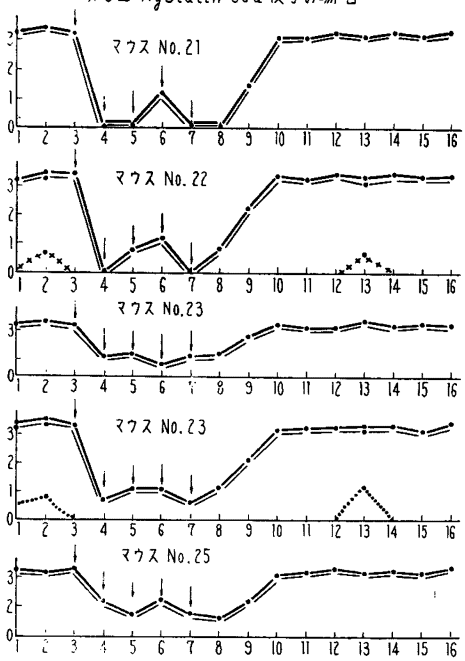
マウス No.	芽生菌 \ 検査日	1	2	3↓	4↓	5↓	6↓	7↓	8	9	10	11	12	13	14	15	16
16	T	3,500	4,000	2,500	72	125	133	38	124	1,200	2,500	1,200	2,000	2,500	1,800	2,500	2,500
17	T	2,500	2,000	3,000	3,800	310	415	228	450	2,500	3,000	2,000	3,000	2,500	2,000	4,000	3,000
18	T	2,500	3,000	2,000	0	7	5	3	15	2,000	2,500	3,000	2,000	2,500	1,800	2,500	3,000
	C	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	8	0	0
19	T	1,500	1,800	1,500	360	76	420	48	92	106	2,000	1,500	2,000	1,200	1,500	1,500	2,500
20	T	2,000	2,200	2,500	115	82	156	58	59	2,000	1,500	2,000	1,500	2,500	2,000	3,000	2,500

期間は陰性を呈した。

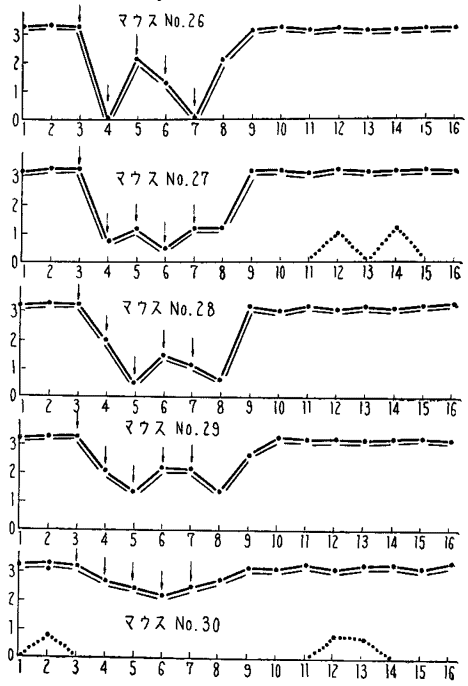
10. Nt 50,000 u 投与の場合（第 12 表及び第 11 図参照）

10,000 u 投与の場合に比し更に Nt の作用が顕著で，何れのマウスでも芽生菌陰性を示し，之は 6～9 日存し，又 *Candida* (No. 54 及び 55) 並に *Rhodotorula* (No. 52) 等も Nt 投与前陽性を呈したものが，投与によつて陰性となり，之を中止後再び出現した。

第5図 *Nystatin* 50u 投与の場合



第6図 *Nystatin* 100u 投与の場合



第6表 Nystatin 50 u 投与の場合

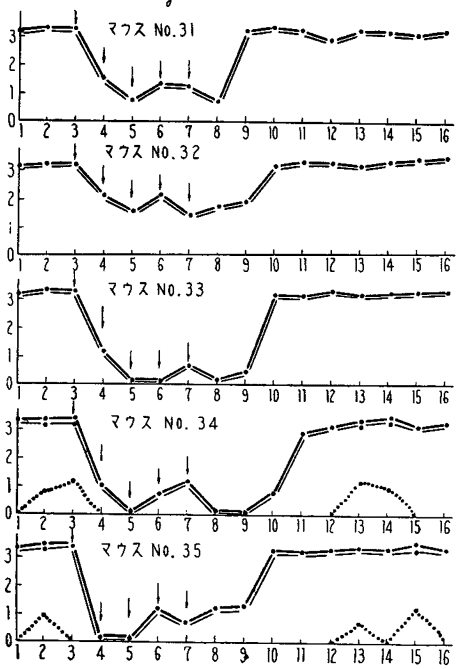
マウス No.	芽生菌 \ 検査日	1	2	3↓	4↓	5↓	6↓	7↓	8	9	10	11	12	13	14	15	16
21	T	2,000	3,500	2,500	0	0	15	0	0	38	1,200	1,500	3,000	2,000	2,500	2,000	3,000
22	T	2,000	3,000	2,500	0	7	22	0	7	220	3,000	2,500	3,500	2,500	3,500	3,000	3,000
	R	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0
23	T	2,000	2,500	2,000	145	180	85	210	190	760	1,500	1,200	1,200	3,000	2,500	2,500	2,000
24	T	3,000	3,500	2,500	6	11	10	5	18	210	2,000	2,000	2,500	2,000	2,000	1,500	2,500
	C	4	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	0	0
25	T	2,500	1,500	2,000	210	78	225	58	45	250	1,500	1,500	2,500	1,500	1,500	1,100	2,500

第7表 Nystatin 100 u 投与の場合

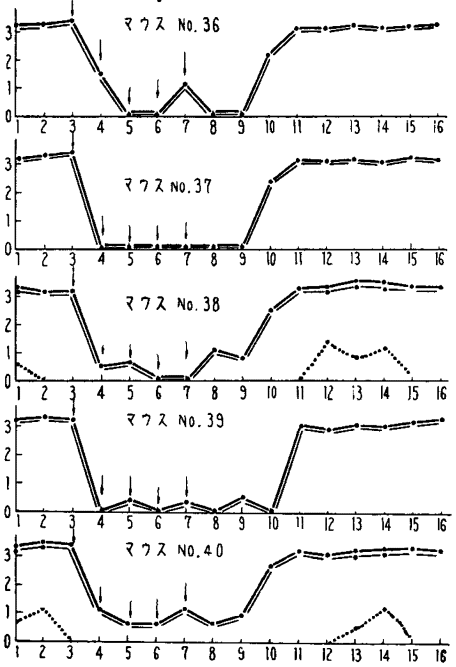
マウス No.	芽生菌 \ 検査日	1	2	3↓	4↓	5↓	6↓	7↓	8	9	10	11	12	13	14	15	16
26	T	2,000	2,500	2,000	0	115	24	0	152	1,500	1,500	1,200	1,500	1,100	1,500	1,500	1,500
27	T	1,500	2,000	2,000	6	21	3	18	19	1,500	1,500	1,100	2,000	1,500	1,200	1,500	1,500
	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0	0
28	T	1,500	2,000	1,500	98	3	38	16	4	1,500	1,200	1,800	1,200	1,500	1,200	1,500	2,000
29	T	1,300	1,500	2,000	135	36	165	154	32	560	2,000	1,500	2,000	1,500	1,800	1,500	1,200
30	T	1,800	1,500	1,200	425	365	216	380	582	2,000	2,000	2,500	1,300	2,200	2,500	1,200	2,500
	C	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0

要之，マウスで糞便内の芽生菌総数特に其の代表的な *Torulopsis* の数を基礎として Nt の効果を判定した以上の成績に鑑みれば，1u 投与では効なく，5u では供試マウスの半数以上に芽生菌の減少を来し，10u では全試獣に芽生菌の著明な減少を招き，芽生菌陰性の日のあつた例も認められ，50u では更に効果が発揮せられ，5頭のマウスに於いて共に芽生菌の減少が著しく，就中2頭には芽生菌陰性の日が 2～4 回見られ，100u に至れ

第7図 *Nystatin* 500u 投与の場合



第8図 *Nystatin* 1,000u 投与の場合



第8表 Nystatin 500u 投与の場合

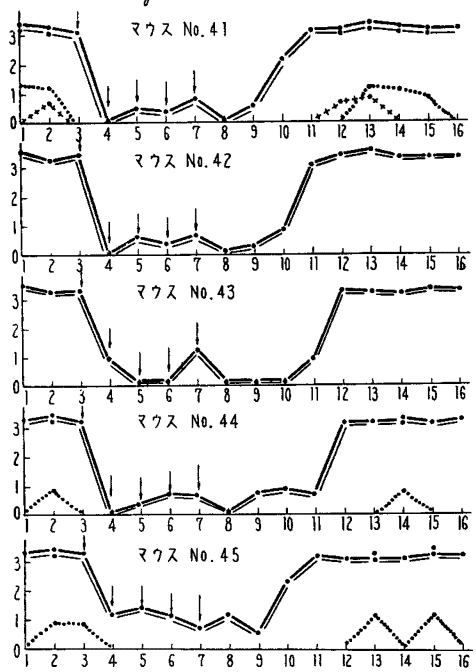
マウスNo.	芽生菌＼検査日	1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
31	T	2,000	2,500	2,000	38	5	28	21	5	1,800	3,000	2,500	1,000	2,500	2,000	1,500	2,000
32	T	1,500	2,000	2,000	158	42	165	32	55	78	1,200	1,500	1,500	1,200	2,500	2,500	2,500
33	T	1,500	2,000	1,500	152	0	0	4	0	3	1,500	1,200	2,500	1,500	2,000	2,000	1,800
34	T	2,500	2,500	3,000	10	0	5	16	0	0	5	780	1,200	2,500	3,000	1,200	2,500
	C	0	5	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	8	0	0
35	T	1,500	3,000	2,500	0	0	24	5	21	20	1,500	1,200	1,500	2,000	2,000	3,500	2,500
	C	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	23	0

第9表 Nystatin 1,000u 投与の場合

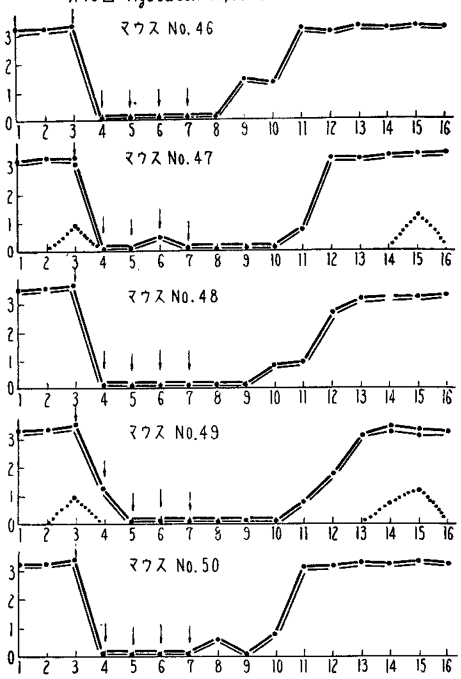
マウスNo.	芽生菌＼検査日	1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
36	T	2,000	2,500	3,500	38	0	0	19	0	0	268	1,500	1,100	2,500	1,500	2,000	2,000
37	T	2,500	3,000	3,500	0	0	0	0	0	0	380	1,500	1,500	2,000	1,100	2,000	1,500
38	T	2,500	1,500	1,500	4	5	0	0	23	7	410	2,500	2,500	4,000	3,500	2,500	2,500
	C	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	7	16	0	0
39	T	2,500	3,000	2,500	0	3	0	3	0	4	0	1,500	1,000	1,200	1,200	2,000	2,500
40	T	3,000	3,500	2,800	18	5	6	18	5	8	550	1,500	1,200	1,500	2,000	2,500	2,000
	C	5	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	18	0	0

ば更に芽生菌数は著減し，500 u では5頭中3頭に芽生菌陰性の日が 2～3 日存し，1,000 u 及び 5,000 u に於いては特に効果が顕著に発揮せられ，芽生菌陰性を示すマウス数が増加すると共に芽生菌陰性の日も延び，之等

第9図 *Nystatin* 5,000 u 投与の場合



第10図 *Nystatin* 10,000 u 投与の場合



第 10 表 Nystatin 5,000 u 投与の場合

マウス No.	芽生菌 \ 検査日	1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
41	T	3,000	2,500	2,000	0	3	2	8	0	4	215	1,500	2,000	3,500	3,000	2,000	2,500
	C	26	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	16	8	0
	R	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8	0	0	0
42	T	4,500	2,000	2,500	0	4	2	5	0	2	7	1,200	3,500	4,000	2,500	3,000	2,500
43	T	3,000	2,000	3,000	8	0	0	18	0	0	0	7	1,500	1,200	1,100	2,000	1,500
44	T	1,500	2,500	1,500	0	3	5	4	0	5	9	5	1,500	1,500	2,500	1,200	2,000
	C	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5		0
45	T	2,000	3,000	3,500	18	33	14	5	19	4	280	1,500	1,200	2,000	1,200	3,500	3,500
	C	0	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	21	0

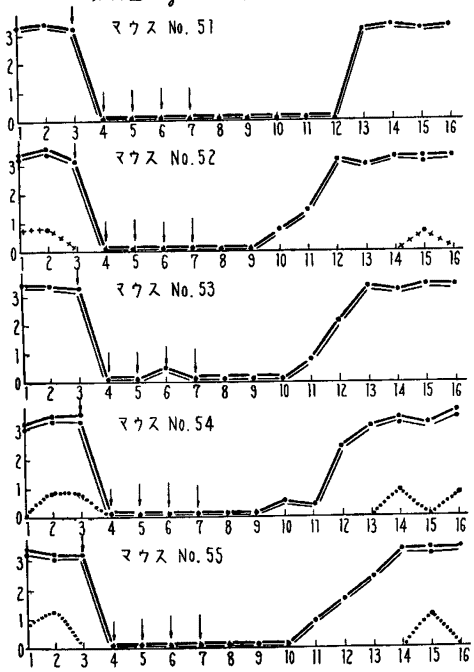
第 11 表 Nystatin 10,000 u 投与の場合

マウス No.	芽生菌 \ 検査日	1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
46	T	1,500	1,300	1,500	0	0	0	0	0	36	24	1,200	1,100	2,000	1,500	1,500	1,200
47	T	1,200	2,000	1,500	0	0	3	0	0	0	0	5	1,500	1,500	2,000	2,500	2,500
	C	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0
48	T	3,500	3,500	5,000	0	0	0	0	0	0	5	7	550	1,500	1,500	1,500	2,000
49	T	1,500	1,500	3,000	28	0	0	0	0	0	0	5	64	1,200	2,500	1,500	1,500
	C	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	18	0
50	T	1,500	1,500	3,000	0		0	0	4	0	7	1,500	1,500	2,000	1,500	2,500	2,000

第 12 表 Nystatin 50,000 u 投 与 の 場 合

マウスNo.	検査日 / 芽生菌	1	2	↓3	↓4	↓5	↓6	↓7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
51	T	2,500	3,500	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,500	2,500	1,500	2,000
52	T	3,000	4,000	1,500	0	0	0	0	0	0	5	38	1,500	1,000	2,500	2,000	2,500
	R	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
53	T	3,000	2,500	1,500	0	0	4	0	0	0	0	5	162	2,500	1,500	3,000	2,500
54	T	1,500	2,500	3,500	0	0	0	0	0	0	3	2	355	1,200	2,500	1,500	3,500
	C	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	5
55	T	2,500	1,500	1,200	0	0	0	0	0	0	0	7	46	315	3,000	2,500	3,000
	C	5	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0

第11図 *Nystatin* 5,000 u 投与の場合



2 群の何れに於いても 4 頭には陰性の日が見られたが，前者では 2～6 日，後者では 2～5 日を示し，更に 10,000 u 及び 50,000 u では 5 頭全例に陰性の日が見られ，又同時に之が長く続き，前者では 5～6 日，後者では 6～9 日を示した。即ち Nt の投与量が増すと共に糞便内芽生菌の減少乃至は消失も亦著しきを認めた。又 *Candida*, *Rhodotorula* 及び *Cryptococcus* 等は *Torulopsis* と異つて検出結果が不定で，従つて之によつて Nt 効果を云々することは早計かも知れないが，*Torulopsis* が Nt 1 によつて減少乃至は消失を示す時には，常に之等も陰性で此の事実から判断すれば，又試験管管内に於ける感受性の検査成績からも判断すれば，之等の芽生菌も亦 *Torulopsis* と同様に，生体内でも Nt の作用を受け易いことを知つた。

又 Nt 投与の中止後も尚其の効果の持続が窺われるも，芽生菌数の減少乃至は其の消失の持続日数は，第 13 表に示す如く，投与量が多くなるに連れて効果の持続日数も延長し，5 u では 1 日，10～100 u では 1～2 日，500～1,000 u では 1～2 日，500～1,000 u では 1～3 日，5,000 u では 3～4 日，10,000 u では 3～5 日，50,000 u では 4～6 日を示した。要之 Nt 投与の量が増加すると従つて，其の効果も顕著となり，更に芽生菌集落数が投与前に復することも遷延することが窺われた。

第 13 表 Nt 効果の持続日数

Nt 投与量 (u)	持続日数 1	2	3	4	5	6
5	3					
10	4	1				
50		5				
100	4	1				
500	1	3	1			
1,000			5			
5,000			3	2		
10,000			2	1	2	
50,000				1	3	1

尚 Nt の内服による副作用に関しては，之を 1～50,000 u 5 日間連続的に投与するも何等異状なく，供試マウスは何れも終始健在を示した。

考 按

抗芽生菌性薬剤の生体内作用検査にも屢々マウスが供せられ，例之人為的に *Candida* 感染を惹起せしめ，之に Nt 等を投与し其の効果が判定せられる。而して曩に桑原は正常成熟マウスの糞便内に *Torulopsis*, *Candida*, *Rhodotorula* 及び *Cryptococcus* 等 4 属の芽生菌を証明し，就中 *Torulopsis* 属は極めて多数に検出せられ，然も之は *T. glabrata* であることを確め，加之本種は日に

よる変動が極めて少く，マウス糞便中の代表的芽生菌と見做し得ることを認めた。又，余等は本 *Torulopsis* は *Candida* 殊に *C. albicans* と同様に Nt には極めて高感性であることを知り得たので，之等の点を合せ考え，Nt の生体内効果即ち内服効果を，正常マウスに於ける芽生菌就中 *Torulopsis* の集落数から判定せんと試みた。因に Nt の芽生菌に対する発育阻止濃度は *C. albicans* 5～10 u/ml，*T. glabrata* 5 u/ml，*Rhodotorula* 属 5 u/ml，*Cryptococcus laurentii* 2.5 u/ml を示した。而して Nt の 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000, 10,000 及び 50,000 u をマウス1頭1日1回の投与量となし，経口的に1日1回連続5日間投与し糞便内芽生菌，特に *Torulopsis* の集落数の動揺を逐日検したるに，1u では作用を認め難く，5u より効果を発揮し，後濃度の上昇と共に Nt の抗芽生菌性も著明となり，特に 10,000～50,000u では何れのマウスにも芽生菌陰性の日が必ず見られ，又 Nt 投与中止後も其の効果が持続し，殊に投与量の増加と共に其の効果の持続も長くなり，特に 50,000 u 投与例では 4～6 日を示した。*Candida*, *Rhodotorula* 及び *Cryptococcus* 等は *Torulopsis* に比すれば検出菌数は遙かに少く，且つ検出も不定であるが，*Torulopsis* が Nt の作用を蒙つて減少乃至消失を示した時には，之等は常に陰性であることからすれば，之等の芽生菌も等しく Nt 作用を受けるものと見做される。尚 50,000 u 投与迄はマウスに何等副作用は認められない。

要之以上の事実に鑑みれば，抗芽生菌剤例えば Nt 等に於いて，其の生体内効果判定に，マウスの腸管内に常存する *Torulopsis* を目安とする時，之が動揺によつて判定出来ることを知ると共に，本法により Nt には試験管内のみならず，生体内では抗芽生菌性の著しいことを認め得た。

結　論

1) Nystatin の各種芽生菌に対する発育阻止濃度は，*Candida albicans* 5～10 u/ml，*C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula flava*, *R. mucilaginosa* 及び *R. aurantiaca* 等 5 u/ml，*C. parapsilosis*, *C. solani* 及び *C. pilliculosa* 等 20 u/ml，*Cryptococcus laurentii* 2.5u/ml を示した。

2) Nystatin をマウスに経口的に投与し，其の糞便内芽生菌数を目安に生体内効果を判定するに，5u より効果が現われ，其の量の増加と共に抗芽生菌性も著明となる。

3) Nystatin は試験管内のみならず，生体内に於いても *Torulopsis*, *Candida*, *Rhodotorula* 並に *Cryptococcus* 等に対し，強い抗芽生菌性を発揮する。

文　献

1) STOUT, H. A. & J. F. PAGANO : Antibiotic Annual, 704, (1955/1956).
2) LUTZ, A. & A. WITZ : Société française de Microbiologie, 62 : 272, (1957).
3) 石山：J. Antibiotics, Ser. B 11(2) : 58, (1958).
4) 伊藤及び宮村：Ibid. Ser. B 11(2) : 90, (1958).
5) 水野，吉元，長峰及び木ノ上：Ibid. Ser. B 11 (2) : 55, (1958).
6) 高橋，螺良，田中及び平尾．Ibid. Ser. B 11(2) : 70, (1958).
7) 小山，古屋，小酒井及び矢野：Ibid. Ser. B 11 (2) 65, (1958).
8) 安田及び高橋：Ibid. Ser. B 11(2) : 43, (1958).
9) 高橋及び黒田：Ibid. Ser. B 11(2) 44, (1958).
10) 山下及び矢野：Ibid. Ser. B 11(2) 64, (1958).