

Isoconazole の抗真菌作用に関する研究

第3報 実験的真菌感染に対する治療効果

岩田和夫・内田勝久

明治薬科大学微生物学教室

(昭和56年12月28日受付)

モルモット皮膚に白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) を感染させ、polyethyleneglycol に1%の割合に混和した Isoconazole を2週間連続塗布した結果、症状の改善、治癒において対照の Clotrimazole 1%による同一の投与方法に比較して優るとも劣らない効果を発揮し、逆培養所見もそれと平行的に菌陰性化が促進された。

Candida albicans の静脈内接種によるマウスの致死性系統感染に対して Isoconazole 20 mg/kg/day もしくはそれ以上の量の経口または腹腔内2週間連続投与は Miconazole と同等の抑制効果を示した。ただし、腎臓の逆培養試験においては、菌数の著減は認められたが、完全な陰性化は投与終了1週間までの観察に関する限りは認められなかった。

著者らは第1報¹⁾においてイミダゾール系抗真菌剤 Isoconazole(以下 IS と略す)が *in vitro* において病原真菌に対し強力な広域抗菌スペクトルを有するのみならず、一部の細菌にも比較的強い抗菌作用を示すことを述べた。次いで第2報²⁾において IS の *Candida albicans* に対する *in vitro* 抗菌活性、特にその発育阻止ならびに殺菌作用は、接種菌量、培養時間、血液成分に影響されることが少ないこと、培地 pH が酸性側よりもアルカリ性側で強いこと、また *C. albicans* ならびに *Trichophyton mentagrophytes* の休止期の細胞よりも発育期の細胞に対しより強く殺菌的に作用することを報告した。

本報においては、上述のような IS の *in vitro* 抗真菌活性が *in vivo* ではどのように発揮されるかを知るために、モルモット皮膚の *T. mentagrophytes* による実験的感染に対し局所投与により、またマウスの *C. albicans* 静脈内接種による致死性系統感染に対し経口または腹腔内投与により、同じイミダゾール系抗真菌剤である Miconazole^{3,4)} および Clotrimazole⁵⁾ とそれぞれ比較検討した。

I. 材料と方法

薬剤: IS は日本シエリング(株)より分与された硝酸塩 (Isoconazole nitrate) の精製原末標品 (SHK 265 CB) を用いた。また対照薬剤としての Miconazole nitrate (以下 MI) および Clotrimazole (以下 CL) の精製原末標品は、それぞれ持田製薬(株)およびバイエル薬品(株)より分与を受けた。

菌株: *T. mentagrophytes* MTU 19031, *C. albicans* MTU 12019 の2株を使用した。ともに臨床分離株である。

培地: 0.3% 酵母エキス(大五栄養)加 Sabouraud dextrose agar(ブドウ糖3%, pH無修正)(以下 SDA と略す)、これより寒天を除いた0.5% 酵母エキス加 Sabouraud dextrose broth(以下 SDB と略す)、SDA に Cycloheximide 500 µg/ml, Kanamycin 100 µg/ml を添加した培地、および Bacto Yeast Morphology Agar(YMA と略す)(Difco)を用いた。

実験動物: Hartly 系モルモットの雄性、体重約500g および DDY 系マウスの雄性、4週令体重約15g を 25±1°C、相対湿度 50±2% の実験室で固形飼料(日本クレー)および水を ad-lib に摂取させ、1週後に同一飼育条件下で実験を行なった。

感染の方法: *T. mentagrophytes* のモルモット感染の方法としては、モルモットの背部中央の毛を電気バリカンでほぼ正方形に比較的広く(径約5cm²)刈った後、直径2cmの円形に切り取ったスコッチテープを中央部1か所に貼りつけ、直ちに勢いよく剥がし、この操作を4~6回繰り返すことにより抜毛し、皮膚の角質層を剝離した後、接種菌液をツベルクリン用注射器を用いて各接種部位に0.05mlずつ滴下した。

接種菌液の調製は、*T. mentagrophytes* を YMA 斜面に27°C、6週間培養後、0.1% Tween 80 加生理食塩水を適量入れ、全体を電動ミキサーで振盪して胞子を浮遊させ、ガーゼ濾過し、一部を Thoma 血球計算板

を用いて孢子数を算定し、それに基づいて残りの浮遊液を生理食塩水で希釈し、 3×10^7 /ml の接種菌液を得た。菌液の接種量は上述のように各接種部位ごとに 0.05 ml としたので、接種菌量は孢子の絶対数として 1.5×10^6 個ずつであった。

一方、*C. albicans* の場合は、SDA 斜面上に 37°C 、48 時間前培養し、SDB で 37°C 、48 時間振盪培養し、生理食塩水で 2 度洗浄した後、同液に再浮遊し、*T. mentagrophytes* の場合と同様に菌数を算定し、 1×10^6 /ml の接種菌数を得た。これを 0.1 ml ずつマウス尾静脈内に注射した（接種菌数は従ってマウス当たり 1×10^6 個）。

治療実験：*T. mentagrophytes* のモルモット皮膚感染 5 日後より IS を polyethyleneglycol に 1% の割合に混和したものを 1 日 1 回、14 日間連続局所に塗布した。薬剤の対照として CL の同量 (polyethyleneglycol に 1% 混和) を同様に投与し、また無処置感染の対照をとった。各群 10 匹ずつを使用した。

治療効果の判定は、局所症状の改善と接種菌の陰性化を指標とした。局所症状、すなわち感染・発症の程度は、WEINSTEIN ら⁶⁾、GORDEE と MATTHEWS⁷⁾ の記載に準じ、病変の認められない状態を 0 とし、その強くなる程度により +1~+4 のスコアでもって表現した。すなわち、病変の程度は少数個の紅斑性小丘疹のみが認められ、あるいは病変が治癒に向かい、新しい体毛が生長してくる段階を +1、紅斑が島状に散在し、または発毛が認められるが、周辺になお発赤が認められる段階を +2、紅斑が接種部位全面に広がり、豊富な鱗屑を伴い、ないしは厚い痂皮の形成が認められる段階を +3、病変が出血を伴う極期の段階を +4 とした。菌接種後より薬剤投与期間、さらに投与終了後、観察終了時（菌接種 22 日後）まで症状の発現、経過をこのようにして記録した。

治療による接種菌の局所における減少もしくは陰性化のチェックは、逆培養試験によった。すなわち、観察終了日に各モルモットをエーテル麻酔した後、菌接種部位全域の皮膚を切り取り、10 個の組織片に細切し、上記抗生物質加 SDA の平板 1 個につき 5 個ずつをピンセットを用いて軽く圧しておき、 27°C 、14 日間培養し、発育の有無、程度を、計 100 個につき観察した。発育が無処置感染群と同程度もしくはそれに近いものを \pm 、これとは明らかに劣るものを $+$ 、全く認められないものを $-$ として表現した。

C. albicans のマウス系統感染に対する IS の治療実験では、IS を一定量のメタノールで溶解し、生理食塩水で希釈し、20, 40, 80 mg/kg/day を 14 日間経口投与（胃ゾンデを用いて直接胃内へ）または腹腔内投与を

行なった。投与開始は、感染の 3 日前、直後、および 3 日後と 3 通りに分けた。薬剤対照としての MI は経口、腹腔内投与ともに 40 mg/kg/day を感染直後に投与を開始し、同様に 14 日間連続投与した。なお、無処置感染の対照をとった。各群いずれも 20 匹ずつのマウスを使用した。観察期間は感染後 3 週間とし、生死と腎臓における接種菌の消長を指標として効果を判定した。接種菌の消長は、死亡マウスおよび耐過マウスについて両側の腎臓を乳鉢で一定量の生理食塩水 (g 当たり 1 ml) とともにホモジナイズし、その 1 白金耳量ずつを抗生物質加 SDA 平板 1 個につき 12 検体を放射状に塗抹し、 37°C 、3 日間培養して集落形成の有無、程度を観察した。集落数が無処置対照群と比較して同程度に多数のものを \pm 、やや少ないものを \pm 、著しく少ないものを $+$ 、集落形成の全く認められないものを $-$ とした。

II. 成 績

1. *T. mentagrophytes* のモルモット皮膚感染に対する IS の治療効果

Table 1 に示すように、モルモット皮膚の *T. mentagrophytes* 感染に対する IS 1% の局所連続 2 週間の投与は明らかな治療効果を示した。すなわち、無処置感染群が感染 17 日後の観察で全例スコアの激しい症状を示したのに対し、IS 治療群ではスコア 4 を示すものは 1 例もなく、感染 13 日後にスコア 3 を示したものが半数以下 (10 匹中 4 匹) であり、感染後 3 週 (治療後 1 週) ではほとんど全例に症状の治癒が認められた点が注目される。

対照の CL 処置群も IS とほとんど同様の治療効果を示した。

感染局所における接種菌の陰性化に対する IS の効果は、逆培養成績として Table 2 に示した。各個体につき 10 個の局所組織片について動物個体数でみると、無処置対照群で全例が培養陽性であったのに対し、IS 投与群では 4 例が陰性、CL 投与群で 3 例が陰性であり、両投与群ではかなりの程度に菌の陰性化が認められた。

これを局所組織片別に接種菌の減少もしくは陰性化の程度を半定量的に調べた結果を集計してみると、無処置対照群も感染 3 週後では、治癒化の傾向があり (上述の症状のスコアからもそれが認められる)、局所の部分的な菌の陰性化がみられた (100 個中 7 個が陰性、陰性化 7%)。これに対し IS 投与群では 100 個中 80 個が陰性、陰性化 80%、CL 投与群では 100 個中 76 個が陰性、陰性化 76% であり、明らかに菌の陰性化も促進される傾向が認められ、それは IS において CL よりも優っていた。なお、処置群では培養陽性例でも菌数の顕著な減少を示す例が相当数認められた。

2. *C. albicans* のマウス系統感染に対する IS の治

Table 1 Comparison of the therapeutic effect of isoconazole and clotrimazole on experimental infection of the guinea pig skin with *T. mentagrophytes*: Influence on the development of lesion

Experimental group		No. of animals tested	Days after infection	No. of animals and lesion score (0~4)				
				0	1	2	3	4
Administered with	(None infection control)	10	5	0	7	3	0	0
			9	0	0	5	4	1
			13	0	0	0	1	9
			17	0	0	0	0	10
			22	0	0	0	8	2
	Isoconazole, 1%	10	5	1	6	3	0	0
			9	0	1	7	2	0
			13	0	2	4	4	0
			17	1	6	2	1	0
			22	8	2	0	0	0
	Clotrimazole, 1%	10	5	0	8	2	0	0
			9	0	0	9	1	0
			13	0	1	5	4	0
			17	0	5	4	1	0
			22	7	3	0	0	0

Table 2 Comparison of the therapeutic effect of isoconazole and clotrimazole on experimental infection of the guinea pig skin with *T. mentagrophytes*: Influence on the fluctuation of organisms upon culture

Experimental group		No. of animals tested	No. of animals yielding negative culture 3 wks after infection	No. of sectioned skin tissues yielding negative culture and the grade of their growth			
				+	+	-	
Administered with	None (infection control)	10	0	7/100* (7%)	65	28	7
	Isoconazole 1%	10	4	80/100 (80%)	18	2	80
	Clotrimazole 1%	10	3	76/100 (76%)	15	9	76

The strain used.: *T. mentagrophytes* MTU 19031

a): No. of sectioned skin tissues tested.

†: vigorous growth, +: poor growth, -: no growth.

療効果

C. albicans をマウス静脈内に注射して IS を所定量連続 2 週間経口または腹腔内に投与した場合の治療効果は、Table 3 にみるとおりである。IS の経口投与は、感染前 3 日より投与を開始した場合の方が、感染直後もしくは 3 日後より投与を開始した場合よりも、いずれの投与量に関してもより有効であり、20 mg/kg/day の投与でもある程度感染死を救助したが、40 mg/kg/day では半数 (20 匹中 10 匹) を救助した。ただし、80 mg/kg/day に増量した場合は、かえって効果がやや減ずる傾向が認められた。対照の MI 40 mg/kg/day の感染直後投与群では、IS の同量投与群とはほぼ同様の治療効

果を示した。

IS の腹腔内投与は、いずれの量の投与群においても感染直後より開始されたが、20 mg/kg/day 投与は 40 mg/kg/day もしくは 80 mg/kg/day 投与の場合と同様の救助率を示し、増量の効果は特に認められなかった。MI 40 mg/kg/day はこの実験系においては、IS を上回る効果を示した。しかしながら、*C. albicans* の系統感染に対しては、上述の *T. mentagrophytes* 局所皮膚感染に対する効果と比較するとき、それら両抗真菌剤の治療効果はかなりの程度に低いことが認められた。

腎臓の逆培養試験の結果も、これを反映して陰性化を示す個体は両薬剤とも経口投与の場合も腹腔内投与の場

Table 3 Oral and intraperitoneal effectiveness of isoconazole in experimental invasive *C. albicans* infection of mice in comparison with miconazole

Administration route	Drug dose	Start of administration (at day)	Period of administration (day)	No. of animals survived within 3 wks after infection	Animals yielding negative kidney culture	Degree of recovered organisms from the kidneys in colony number			
						‡	†	+	-
Oral	Isoconazole 20 mg/kg/day	-3	14	6/20 ^{a)}	0/20 ^{a)}				
		0	14	4/20	0/20				
	40 mg/kg/day	-3	14	10/20	0/20	7	4	9	0
		0	14	8/20	1/20	11	6	2	1
	80 mg/kg/day	+3	14	5/20	0/20				
		-3	14	8/20	0/20				
		0	7	2/20	0/20				
		0	14	5/20	0/20				
	Miconazole 40 mg/kg/day	+3	14	2/20	0/20				
		0	1	7/20	0/20				
Intra-peritoneal	Isoconazole 20 mg/kg/day	0	14	7/70	0/20				
		0	14	4/20	0/20	2	11	7	0
	80 mg/kg/day	0	14	6/20	0/20				
		0	14	11/20	2/20	4	1	13	2
	Miconazole 40 mg/kg/day	0	14	11/20	2/20	4	1	13	2
No treatment (infection control)		-	-	1/20	0/20	18	2	0	0

The strain used: *C. albicans* MTU 12019.

a): No. of animals tested.

‡: very numerous, †: moderately numerous, +: scarce, -: zero.

合も例外的少数例にとどまった。これを腎臓内菌数の消長からみれば、明らかに両処置群において減少の傾向が認められた。ただし、IS と MI との間で特に有意の差は見出されなかった。

III. 考 察

近時、抗真菌剤の開発はイミダゾール系化合物を一つの大きな中心として研究が進められ、臨床的にも実際に諸種真菌症に適用されて効果が証明されつつある。IS もこのカテゴリーの抗真菌剤として内外で基礎的にも臨床的にも研究開発が行なわれている⁸⁻¹³⁾。

著者ら¹⁾は、さきに IS の *in vitro* の抗真菌活性を諸点より検討した結果、広域の抗真菌スペクトルを有し(一部抗細菌活性をも示す)、かつ抗真菌活性に影響すべき諸因子による影響が比較的軽度であることを認めたところから、本薬剤の *in vivo* 抗真菌活性を検討した。

In vitro で IS は *T. mentagrophytes* と *C. albicans* に対して強い発育阻止作用 (MIC はそれぞれ 0.10 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ および 0.20 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) ならびに殺菌作用 (MCC はそれぞれ 0.10 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ および 1.56

~ 25 $\mu\text{g/ml}$) を示すところから¹⁾、*T. mentagrophytes* のモルモット皮膚感染に対する局所投与による治療効果を調べる一方、*C. albicans* の系統感染に対する治療効果を検討し、臨床的適用に対する基礎資料を提供することを企図した。したがって使用菌株は前々報の試験で IS に対する感受性が最も強いことが明らかにされ、かつ以前より著者らの研究室で上記の感染実験系でビルレンスも最も強いと認めている *T. mentagrophytes* MTU 19031、*C. albicans* MTU 12019 の 2 株を選んだ。前者の IS に対する感受性は、MIC、MCC とともに 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり、モルモット皮膚に対し、上述の条件で 3 週間以上にわたり感染が持続する(ただし、3 週間には症状が消退し始める)株である。後者は IS に対し MIC 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、MCC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、上記の感染実験系で 2 週間後の累積死亡率 90~100% を示す株である。

両株についての IS に対する *in vitro* の感受性の差は MIC 値については僅かであるが、*T. mentagrophytes* による局所の比較的緩やかな感染と、*C. albicans*

による激しい系統的な感染とを比較するとき、*in vivo* ではその差は大きく増幅された結果となり、IS の局所 *T. mentagrophytes* 感染に対する治療効果は、*C. albicans* 系統感染に対するそれよりも優に上回る成績を示した。これは実験系の基本的な相違に加えて IS の強力な殺菌作用が局所の菌 (*T. mentagrophytes*) に直接的な影響を反復投与により顕著に与えたためと解される。局所症状の顕著な改善は、菌の局所における陰性化の促進としても反映された。それらの効果を CL と比較するとき、症状の改善の点では全く同等といってよいが、菌の陰性化に関しては、むしろ優るとみるべき所見であった。

KESSLER ら⁹⁾も実験的に、*T. mentagrophytes*, *C. albicans* によるモルモット皮膚感染、*C. albicans* によるラットの腔感染、マウスの消化管感染、同じくマウスの系統感染、さらに *Aspergillus flavus* によるマウスの系統感染などに対する IS の治療効果を MI, CL のほか Econazole (EC) とも比較し (上記の IS 投与量についてはその一部が含まれている)、皮膚および腔感染に対する局所療法はこれら同系統の抗真菌剤と同等に有効であるが、IS の非経口投与では真菌による系統感染に対する効果は軽度であり、*C. albicans* の消化管感染に対する IS の経口投与は、糞便内に排菌する動物個体数を僅かに減少するに過ぎないと報告している。CL²⁾, MI^{3,4)}, EC^{14,15)} に関し、実験的真菌感染に対する同様の効果が報告されている。

IS の投与量については、動物実験では、KESSLER ら⁹⁾はモルモット皮膚の *T. mentagrophytes* 感染に対し IS 硝酸塩の 5% ならびに 1%, IS 遊離塩基 1%, 0.5%, 0.1% の各クリーム剤 (Tween 6 と Span 60 を主とする O/W 型乳剤性クリーム)、さらに 96% エタノールによる IS 硝酸塩 1%, 同遊離塩基 1%, 0.5%, 0.1% の各溶液について MI (遊離塩基) の同様のクリーム剤またはエタノール溶液による感染防御効果を培養所見から比較し、IS クリーム剤では、その遊離塩基 0.1% は無効で、1% 以上では硝酸塩、遊離塩基ともに有効、アルコール溶液では IS の遊離塩基は 0.1% でも有効であるが、その 1% は硝酸塩の 1% よりも有効であると述べている。なお、MI も遊離塩基のみについてであるが、同様の濃度関係を示すという。WENDT と KESSLER¹⁰⁾はヒトの皮膚における諸種の細菌と真菌に対する IS の抗菌作用 (菌減少を指標とする) について、硝酸塩と遊離塩基の差はないこと、硝酸塩については 1% 以上に増量した場合により有効に作用し得るから症例によっては 2%, 4% の製剤を適用すべきことを示唆し、1% 硝酸塩は 1% CL クリームよりも有効であること、

さらに corticosteroid の添加は硝酸塩の効果に影響しないと述べている。

皮膚の *T. mentagrophytes* 感染に対する IS の治療効果は、一面この薬剤が局所皮膚から比較的高濃度に吸収されるとの TRÄUBER と RZADKIEWICZ¹¹⁾, TRÄUBER¹²⁾ の実験成績が一つの重要な根拠を与えらると思われる。

最近、系統的真菌感染症に対して amphotericin B に代わるべき抗真菌剤の研究開発が進められつつあるが、ketoconazole¹³⁾ も IS と同じイミダゾール系薬剤として、また系統の異なる 5-flucytosine¹⁷⁾ などの系統的投与が試みられ、現に適用されている。MI も局所的適用のほか最近 Miconazole I. V.¹⁸⁾ として、その静脈内投与による系統真菌症への適用が試みられつつある。このような背景で IS についても *C. albicans* の系統感染に対する治療もしくは予防の効果を検討する意味において、MI との比較で経口ならびに腹腔内投与による実験的マウス系統感染に対する効果を調べたが、上述のようにある程度の感染防御効果が認められ、菌の陰性化もある程度の促進にとどまり、臨床的適応には距離の大きいことを示唆した。なお、静脈内投与を試みなかったのは一般に既存のイミダゾール系抗真菌剤については、静脈内適用は軽々しく試みるべきではないとする著者らの動物実験の成績 (未発表) や諸家の意見 (私信など) による。

IS 単独の局所、経口、腹腔内投与について上記の諸条件で急性毒性に関する予備実験をおこなったが、モルモット皮膚に対する刺激症状は極めて少数例に認められたにすぎず、経口、腹腔内投与を含めて全身的影響として認むべき所見はなかった。

以上の成績を総合して、IS は *T. mentagrophytes* のみならず、本剤に対し感受性の強い *Trichophyton* 属の他の菌種や、その他の菌属の皮膚糸状菌によるヒトの皮膚感染に対して臨床的に充分奏効し得るであろうことを示唆するものと思われる。

<謝辞> Isoconazole, Clotrimazole および Miconazole の各精製原末標品を分与されたそれぞれ日本シエーリング(株)、バイエル薬品(株)および持田製薬(株)のご厚意に深謝する。

文 献

- 1) 岩田和夫, 内田勝久: Isoconazole の試験管内抗真菌作用に関する研究。第 1 報 試験管内抗菌活性。Chemotherapy: 29: 409~413, 1981
- 2) 岩田和夫, 内田勝久: 同第 2 報 試験管内抗菌活性におよぼす諸因子の影響。Chemotherapy 30: 1149~1153, 1982
- 3) VAN CUSTEM, J. M. & D. THIEUPONT: Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with an-

- tibacterial activity. *Chemotherapy* 17 : 392~404, 1972
- 4) 江川朝生, 岩田和夫: モルモットの実験的白癬に対する Miconazole の治療効果. *真菌誌* 20 : 10~19, 1979
 - 5) PLEMPER, M. & K. BARTMAN : Experimentelle Untersuchungen zur antiketischen Wirkung von Clotrimazole *in vitro* und bei lokaler Applikation *in vivo*. *Arzneim.-Forsch.* 22 : 1280~1289, 1972
 - 6) WEINSTEIN, M. J.; E. M. ODEN & E. MOSS : Antifungal properties of tolnaftate *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1964 : 595~601, 1965
 - 7) GORDEE, R. S. & T. R. MATTHEWS : Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of pyrrolnitrin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1967 : 378~387, 1968
 - 8) KESSLER, VON, H. J.: Mikrobiologische Untersuchungen mit Isoconazolnitrat, einem Breitspektrum-Antimykotikum aus der Gruppe der Imidazol-Derivate. *Arzneim.-Forsch.* 29 : 1344~1351, 1979
 - 9) KESSLER, VON, H. J.; D. HAUDE & C. SCHÜBEL : Tierexperimentelle Prüfung des neuen Breitspektrum-Antimykotikums Isoconazolnitrat. *Arzneim.-Forsch.* 29 : 1352~1357, 1979
 - 10) WENDT, VON, H. U. & J. KESSLER : Antimikrobielle Wirksamkeit des Breitspektrum-Antimykotikums Isoconazolnitrat im Humanversuch. *Arzneim.-Forsch.* 29 : 846~848, 1979
 - 11) TRÜBER, U. & M. RZADKIEWICZ : Bioverfügbarkeit von Isoconazol in der Haut. *Mykosen* 22 : 201~216, 1979
 - 12) TRÜBER, U.: Perkutane Resorption von Isoconazol beim Menschen. *Mykosen* 22 : 223~232, 1979
 - 13) 渡辺昌平, 他: Isoconazole の皮膚真菌症に対する臨床効果と試験管内抗菌価実験. *皮膚科紀要*, 73 : 209~214, 1978
 - 14) QADRIPUR, S. A. & K. ROSEN : Econazole, ein neues Breitbandantimykotikum. *Z. Hautkr.* 49 : 769~773, 1974
 - 15) 山崎良治, 内田勝久, 岩田和夫: Econazole の抗真菌活性に関する研究. 第3報 実験的白癬菌感染に対する治療効果. *真菌誌* 19 : 332~343, 1978
 - 16) DIXON, D.; S. SHSOMY, H. J. SHADOMY, A. ESPINEL-INGROFF & T. M. KERKERING : Comparison of the *in vitro* antifungal activity of miconazole and a new imidazole R-41, 400. *J. Inf. Dis.* 138 : 245~248, 1978
 - 17) GRUNBERG, E. E.; E. TISWORTH & M. BENNETT : Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine. *Antimicrob. Agents. and Chemother.* 1963 : 566~568, 1964
 - 18) 私信

STUDIES ON THE ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF ISOCONAZOLE

III. THERAPEUTIC EFFECT ON EXPERIMENTAL FUNGUS INFECTIONS

KAZUO IWATA and KATSUHISA UCHIDA

Department of Microbiology, Meiji College of Pharmacy

The topical consecutive administration of a 1% isoconazole nitrate cream for two weeks resulted in a marked therapeutic effect on cutaneous infection of guinea pigs with a *Trichophyton mentagrophytes* strain, in terms of improvement of lesions and of negative culture of the inoculated organisms, in a degree similar to clotrimazole.

The oral or intraperitoneal administration of 20 mg/kg/day of isoconazole nitrate for two weeks also caused a considerable suppressive effect against a systemic lethal infection of mice with a *Candida albicans* strain in a degree similar to miconazole nitrate.

A complete elimination of the organisms from the kidneys was not attained in any animals, but a more or less considerable decrease in number of the organisms was observed in the majority of the animals.