

イミダゾール系抗真菌剤 miconazole(base) の *in vitro* 抗菌活性

平谷 民雄・山口 英世

帝京大学医学部医真菌研究センター

(昭和 59 年 3 月 26 日受付)

系統的イミダゾール系抗真菌剤 miconazole (塩基) の各種深在性真菌症ならびに皮下真菌症の病原菌に対する *in vitro* 抗菌活性について検討を行なった。寒天平板希釈法により測定した結果、本剤は幅広い抗菌力を有し、試験した保存株 40 菌種 155 株の全株に対し 10  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値を示した。

本剤は臨床分離株に対しても保存株とほぼ同程度の優れた抗菌力を示し、*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, その他の病原菌種 54 株のうち大部分を 1.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で阻止した。臨床分離株の miconazole 感受性は、対照薬剤として用いた既存の系統的抗真菌剤 amphotericin B および flucytosine のいずれよりも高かった。

近年、わが国においても深在性真菌症は増加の一途をたどっているが、抗真菌化学療法に使用しうる系統的薬剤としては、僅かにポリエン抗生物質 amphotericin B およびピリミジシアナログ flucytosine (5-fluorocytosine) があるに過ぎない。しかも前者は毒性の点で、また後者は抗菌スペクトルが比較的狭い上に耐性菌が容易に出現する点でそれぞれ問題があり、新しいタイプのより優れた系統的抗真菌剤の開発が待望されてきた。

Miconazole は、1969 年ベルギー Janssen 社で合成されたイミダゾール系化合物であり、1-[2,4-dichloro- $\beta$ -[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]phenethyl]imidazole の化学式をもつ (Fig. 1)<sup>1)</sup>。本剤は大部分の病原真菌およびグラム陽性細菌を含む広い抗菌スペクトルを有し<sup>1-6)</sup>、現在、硝酸塩製剤が局所的抗真菌剤として白癬、癩風、腔カンジダ症などの表在性真菌症の治療に賞用されている。

一方、miconazole (硝酸塩) は、毒性が低いところから、開発当初からカンジダ症、クリプトコッカス症などの深在性真菌症の治療剤として経口的ならびに非経口的

投与による系統的使用が試みられ、特に近年は miconazole (硝酸塩) よりも miconazole (塩基) が薬力学的性状の点で一層好適であることが示唆されている<sup>7-11)</sup>。

しかしながら、miconazole (塩基) 自体の *in vitro* 抗菌活性に関するデータは乏しく、SHADOMY *et al.*<sup>12)</sup> および MOODY *et al.*<sup>13)</sup> が miconazole (硝酸塩) と比較した実験成績を報告しているにとどまる。

本報では主要な深在性真菌症原因菌に対する miconazole (塩基) の *in vitro* 抗菌活性について、保存株ならびに患者材料からの新鮮分離株を用いて検討した。なお臨床分離株に関しては、amphotericin B および flucytosine を対照薬剤として用いて比較した。

## I. 実験材料および方法

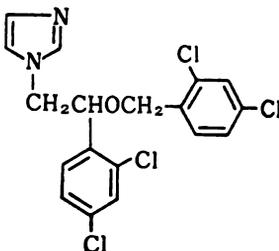
## 1. 薬剤

Miconazole base (MCZ: Lot No. B 43/1, 持田製薬株式会社) および amphotericin B (AMPH: Type 1, Batch No. 22-380-92432-002, 927  $\mu\text{g/mg}$ , 株式会社スクイブジャパン) は、いずれも 100% ジメチルスルホキシドに溶解した。Flucytosine (FC: Lot No. A 329278, 日本ロシュ株式会社) は、蒸留水に溶解した後、汚濁菌を行なった。

## 2. 使用菌株

当センター保存の深在性または皮下性真菌症原因菌を中心に選んだ、医学的に重要な真菌 40 種 155 株および 1981~83 年の期間にわが国各地の病院で深在性真菌症患者から分離された原因菌 9 種 54 株を使用した。分離材料は、血液、髄液、膿、喀痰、尿などである。なお保存株は標準株と臨床分離株からなる。

Fig. 1 Structure of miconazole (base)



## 3. 接種菌液の調製

酵母状真菌 (*Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Torulopsis*, *Trichosporon*) については、斜面培地から採取した菌を Sabouraud dextrose broth に移し、30°C 48 時間振盪後、同じ培地で 20~100 倍希釈した。これをさらに 6 時間振盪培養し、対数期に入った培養を  $10^6 \sim 10^7$  細胞/ml の濃度に調整し、接種菌液とした。糸状菌および菌糸形発育を示す二形菌については、分生子形成が充分なされている成熟期 (20~30 日培養) の Sabouraud dextrose agar (SDA 培地) 斜面培養に 3~5 ml の 0.1% (w/v) Tween 80 を含む滅菌生理食塩水を加え、滅菌白金耳で斜面部表面をこすって分生子を遊離させた。これを滅菌ピペットで回収し、2枚重ねの滅菌ガーゼで濾過して菌糸や寒天片を除去した後、得られた濾過液を  $10^6 \sim 10^7$  細胞 (分生子) /ml に調整し接種に用いた。

## 4. 試験培地

MCZ および AMPH の感受性試験には、Sabouraud dextrose agar (SDA) を使用した。また、FC の試験には Yeast morphology agar (Difco) を用いた。

## 5. 試験法

抗菌活性の測定は、われわれが従来用いた寒天平板希釈法<sup>14,15)</sup>に準拠して行なった。試験培地に最終濃度 0.04~80 µg/ml の範囲の 2 倍希釈系列の薬剤を含ませた平板を作製した。MCZ および AMPH 溶液を添加する場合には、溶媒の最終濃度が 1% になるように行なった。標準白金耳を用いて酵母細胞浮遊液または分生子浮遊液を約 0.003 ml 取り、各平板に約 2 cm の長さで画線接種した。接種後、直ちに平板を 30°C でインキュ

ベートし、薬剤無添加の対照平板で当該株の発育が充分肉眼的に観察できるようになった時点で判定を行なった。判定に際しては、コロニー形成が認められない最小薬剤濃度を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

## II. 実験結果

## 1. 保存株に対する miconazole の抗菌活性

酵母状真菌保存株 6 属 13 種 66 株について行なった MCZ 感受性試験の成績を Table 1 に示す。MCZ の MIC 値は  $\leq 0.04 \sim 5 \mu\text{g/ml}$  の濃度範囲に分布した。*Candida* の代表的病原菌種である *C. albicans* の感受性分布は最も広がった。*Candida* 菌種のなかでは *C. pseudotropicalis* と *C. stellatoidea* が特に高い感受性を示す傾向がみられ、試験した全株とも  $\leq 0.04 \mu\text{g/ml}$  で阻止された。*Candida* 以外の酵母状真菌の感受性分布は比較的狭く、すべて  $\leq 0.04 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$  の範囲に入った。医学的に特に重要な *Cryptococcus neoformans* は、*Torulopsis glabrata* と同様、半数以上の株が 0.31 µg/ml 以下で阻止された。*Trichosporon* 2 菌種をはじめ、その他の菌種は、さらに高い感受性を示した。

Table 2 に、通性感染の原因菌となりうる糸状菌 10 菌種 25 株の MCZ 感受性分布を示す。*Aspergillus fumigatus* をはじめとする全 *Aspergillus* 株ならびに *Penicillium* 株に対する MCZ の MIC 値は、1.25~5 µg/ml の範囲に集中した。一方、接合菌の三主要病原菌属 *Mucor*, *Rhizopus* および *Absidia* の菌種はいずれも比較的感受性が低く、全株とも 5~10 µg/ml の値を示した。

クロモミコーシスの原因となる黒色酵母の主要 6 菌種 24 株に対する MCZ の MIC 値は、Table 3 に示される

Table 1 *In vitro* antifungal activity of miconazole against medically important yeastlike fungi

Organism	No. of strains tested	Cumulative % of strains inhibited at drug concn. (µg/ml) of :											
		≤0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80
<i>Candida albicans</i>	14	29			36		43	50	100				
<i>C. tropicalis</i>	6						17	67	100				
<i>C. pseudotropicalis</i>	5	100											
<i>C. krusei</i>	4				25	50	100						
<i>C. parapsilosis</i>	3					33	100						
<i>C. stellatoidea</i>	2	100											
<i>C. guilliermondii</i>	3			67			100						
<i>Torulopsis glabrata</i>	8	13		25	75	100							
<i>Cryptococcus neoformans</i>	12	8		33	58	92	100						
<i>Trichosporon capitatum</i>	2		100										
<i>T. cutaneum</i>	2	50	100										
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	100											
<i>Rhodotorula rubra</i>	2	100											

<sup>1)</sup> *Candida* spp. (except for *C. pseudotropicalis*) were read after 2 days and others after 4 days.

Table 2 *In vitro* antifungal activity of miconazole against aspergilli, penicillia and zygomycetes

Organism	No. of strains tested	Cumulative % of strains inhibited at drug concn. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of :											
		$\leq 0.04$	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7							29	100				
<i>A. flavus</i>	3						67		100				
<i>A. niger</i>	3						100						
<i>A. nidulans</i>	2						50	100					
<i>Penicillium notatum</i>	2						100						
<i>Mucor</i> spp.	3								33	100			
<i>Rhizopus oryzae</i>	1											100	
<i>R. nigricans</i>	1											100	
<i>R. equinus</i>	1											100	
<i>Absidia lichtheimi</i>	2								50	100			

All organisms were read after 3 days.

Table 3 *In vitro* antifungal activity of miconazole against dematiaceous fungi

Organism	No. of strains tested	Cumulative % of strains inhibited at drug concn. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of :											
		$\leq 0.04$	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	6		33	50	100								
<i>F. compactum</i>	3		33		100								
<i>Phialophora verrucosa</i>	5	20	40	60	80			100					
<i>P. dermatitidis</i>	6	17			50	100							
<i>Cladosporium bantianum</i>	2					50	100						
<i>C. carrionii</i>	2		100										

All organisms were read after 7 days.

Table 4 *In vitro* antifungal activity of miconazole against pathogens of eumycotic mycetomas

Organism	No. of strains tested	Cumulative % of strains inhibited at drug concn. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of :											
		$\leq 0.04$	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80
<i>Madurella grisea</i>	2			100									
<i>M. mycetomatis</i>	2			100									
<i>Petriellidium boydii</i>	4			25	50	75				100			
<i>Microsporium apiospermum</i>	3				33	67	100						
<i>Phialophora jeanselmei</i>	2					100							

All organisms were read after 4 days.

Table 5 *In vitro* antifungal activity of miconazole against dimorphic fungi of medical interest

Organism	No. of strains tested	Cumulative % of strains inhibited at drug concn. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of :											
		$\leq 0.04$	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80
<i>Sporothrix schenckii</i>	9					11	78	100					
<i>Histoplasma capsulatum</i>	6	100											
<i>H. duboisii</i>	2	100											
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	4	100											
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	3					33	67			100			
<i>Geotrichum candidum</i>	3					67	100						

*S. schenckii* was read after 3 days and others were after 7 days.

ように、 $\leq 0.04 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$  の範囲に分布した。なかでも *Fonsecaea* 2 菌種は感受性が高く、 $0.08 \sim 0.31 \mu\text{g/ml}$  の薬剤濃度で全株が阻止された。

Table 4 の成績から明らかなように、真菌性足菌腫の原因菌 5 菌種 13 株に対する MCZ の活性は比較的強く、 $0.16 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$  の濃度で *Petriellidium boydii* 1 株を除く全株が阻止された。

Table 5 は、主要病原二形菌 6 菌種 27 株に対する MCZ の MIC 値分布を示したものである。*Histoplasma* 2 菌種および *Blastomyces dermatitidis* は最も感受性が高く、全株に対し MIC 値は  $\leq 0.04 \mu\text{g/ml}$  であった。その他の菌種においては、*Paracoccidioides brasiliensis* の 1 株が  $10 \mu\text{g/ml}$  という高い MIC 値を示した以外は、いずれも  $0.63 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$  の範囲で阻止された。

## 2. 患者由来新鮮分離株に対する miconazole, amphotericin B および flucytosine の抗菌活性

深在性真菌症患者材料より分離された原因菌と推定される真菌 9 菌種 54 株について行なった MCZ ならびに対照薬剤としての主要抗真菌 2 剤 AMPH および FC の

感受性試験の成績を Table 6 にまとめた。

*Candida albicans* 24 株の MCZ 感受性は、 $\leq 0.04 \sim 10 \mu\text{g/ml}$  と比較的広く分布したが、大部分の株は  $0.16 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$  の範囲で阻止された。AMPH 感受性もほぼ同様の分布を示した。FC に対しては約 1/3 の株が  $80 \mu\text{g/ml}$  で阻止されない耐性株であった。一方、残りの株は、MCZ または AMPH と類似の感受性分布を示した。*C. albicans* 以外の *Candida* 3 菌種 *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* および *C. parapsilosis* 合わせて 5 株の MCZ, AMPH, FC 感受性は、各薬剤に対する *C. albicans* の感受性分布範囲内に入った。なお FC 耐性株は 1 株もみられなかった。

*T. glabrata* 3 株は、いずれも  $0.16 \mu\text{g/ml}$  の MCZ で阻止され、高い感受性を示した。他の 2 剤に対する感受性はこれより低く、AMPH の MIC 値は  $1.25 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$  であった。FC は  $0.63 \mu\text{g/ml}$  以上の濃度でなければ阻止せず、しかも 3 株中 1 株は  $> 80 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した。

*C. albicans* とならんで最も重要な病原菌である *C.*

Table 6 *In vitro* antifungal activities of miconazole (MCZ), amphotericin B (AMPH) and flucytosine (FC) against isolates of pathogenic fungi from human cases of deep-seated mycoses

Organism (no. tested)	Antimycotic	Cumulative % of strains inhibited at drug concn. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of :												
		$\leq 0.04$	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5	10	20	40	80	$> 80$
<i>Candida albicans</i> (24)	MCZ	8		13	21	38	63	96		100				
	AMPH		4		13	46	92	96						
	FC	4	17	25	46		54	58	100	63		67	100	
<i>C. tropicalis</i> (3)	MCZ							100						
	AMPH						67	100						
	FC				33		100							
<i>C. guilliermondii</i> (1)	MCZ						100							
	AMPH				100									
	FC					100								
<i>C. parapsilosis</i> (1)	MCZ			100										
	AMPH					100								
	FC						100							
<i>Torulopsis glabrata</i> (3)	MCZ		33	100										
	AMPH						33	100						
	FC					67							100	
<i>Cryptococcus neoformans</i> (15)	MCZ	20	60	93			100							
	AMPH				20	47	87	93	100		60			
	FC					33	47	53				67	73	
<i>Trichosporon beigelli</i> (2)	MCZ		50	100										
	AMPH						100							
	FC							50					100	
<i>Aspergillus fumigatus</i> (3)	MCZ			33				67	100					
	AMPH							33					100	
	FC												100	
<i>Geotrichum</i> sp.(2)	MCZ	100												
	AMPH		50											
	FC			50		100	100							

*neoformans* は、MCZ に対し、*C. albicans* を上回る高い感受性を有していた。本菌 15 株に対する MIC 値は、1.25  $\mu\text{g/ml}$  を示す 1 株を除き、すべて  $\leq 0.04 \sim 0.16 \mu\text{g/ml}$  の低濃度域にあった。AMPH の MIC 値は、これよりも高い 0.63 $\sim 5 \mu\text{g/ml}$  の範囲にあった。FC の MIC 値は 0.31 $\sim >80 \mu\text{g/ml}$  の広い範囲に分散し、しかも 30% 弱の株は  $>80 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した。*Trichosporon beigelli* 2 株も MCZ、AMPH に対し同様の感受性を示したが、1 株は FC 耐性であった。

糸状菌 *A. fumigatus* は、酵母状真菌に比べて各薬剤に対する感受性が低かった。分離株 3 株の MCZ 感受性は 0.16 $\sim 5 \mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、そのうち 2 株は FC のみならず AMPH に対しても耐性を示した。二形菌 *Geotrichum sp.* 2 株は、各薬剤に高度感受性であり、MCZ の MIC 値は  $\leq 0.04 \mu\text{g/ml}$ 、AMPH および FC でも 0.63  $\mu\text{g/ml}$  以下の値をそれぞれ示した。

### III. 考 察

病原真菌または潜在的病原真菌の保存株について、今回われわれが SDA 培地を試験培地とする寒天平板希釈法により測定して得られた MCZ (塩基) の MIC 値は、同じ薬剤について SHADOMY *et al.*<sup>12)</sup> が SDA 培地での同様の方法によって得た成績と基本的に一致する。しかし、一部の菌種については彼我の成績の間かなりの相違がみられ、特に *C. albicans*、*T. glabrata*、黒色酵母などに対する彼らの MIC 値は、本報に示される値よりも数倍から数十倍高い。一方、*C. albicans* に関しては BANNATYNE & CHEUNG<sup>16)</sup> が多数の臨床分離株について調べた成績は、われわれのそれとほぼ一致している。また、MOODY *et al.*<sup>13)</sup> の報告でもこれに近い値を提示しているが、その反面 *T. glabrata* については SHADOMY *et al.*<sup>12)</sup> による MIC 値よりもさらに高い値がみられる。MCZ を含めて一般にイミダゾール剤の感受性試験の成績が測定条件によって大きく変動することはよく知られているところである。しかし、これらの研究者が SDA 培地を用いた寒天平板希釈法という点では同一条件を採用しながら、それぞれの得られた測定値にかなりの相違がみられることは、それ以外の条件特に接種菌液の性状と量、培養時間、判定の厳密さなどにも大きく依存していることを示唆するものである。われわれは、すでに MCZ (硝酸塩) について、その MIC 値に及ぼす諸条件の詳細を報告した<sup>17)</sup>。

MCZ (塩基) と MCZ (硝酸塩) とは抗菌活性の点で基本的に相違しないことが従来の報告からうかがわれる<sup>2,12,13)</sup>。われわれが以前に MCZ (硝酸塩) について SDA 培地上で得られた種々の真菌に対する MIC 値は、今回 MCZ (塩基) について SDA 培地を用いて測定し

た値よりも全体的に高い傾向を示し<sup>17)</sup>、また MCZ (硝酸塩) の抗菌力は培地 pH の影響を受けにくいことが示唆された<sup>17)</sup>。一方、イミダゾール塩基化合物である bifonazole の *C. albicans* などの真菌に対する MIC 値が SDA 培地上で測定した場合よりも ESDA 培地を用いたときの方が有意に低いこと、しかも後者における高い感受性が培地の中性化に起因することを認めている<sup>19)</sup>。同じイミダゾール化合物でも塩基と硝酸塩とは当然 pKa 値は異なるはずであり、おそらくそのために培地 pH に対する応答が異なってくるものと考えられる。皆川ら<sup>18)</sup>は、低い pKa 値をもつイミダゾール剤である ketoconazole が培地 pH を 3 から 8 に上昇することにより抗 *C. albicans* 活性が約 1,000 倍増強されると報告している。したがって、pKa 値の低い薬剤について感受性試験を行なう場合には、培地 pH に充分配慮する必要がある。また、*C. albicans* のようにもともと菌株間で感受性が広く分布する菌種では、かなり多数の株を用いない限り、測定値が偏って誤った評価を下す危険があることにも留意すべきである。

保存株と新鮮臨床分離株との間で MCZ 感受性試験の成績を比較すると、基本的には相違しないことが認められる。わが国における深在性真菌症の原因菌として最も重要な *C. albicans* および *C. neoformans* の大部分の分離株は、1  $\mu\text{g/ml}$  の薬剤濃度で阻止されることは注目値する。予備的研究から、健康者に MCZ 500 mg を静脈内点滴投与した場合の最高血中濃度は 2 $\sim 9 \mu\text{g/ml}$  に達し、8 時間後には 0.1 $\sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  のレベルに低下するという成績が報告されている<sup>19,20)</sup>。したがって、現在常用量として推奨される 200 $\sim 1,200 \text{ mg}$  の 8 時間間隔投与を実施するならば、かなりの時間にわたって 1  $\mu\text{g/ml}$  以上の血中濃度が確保され、カンジダ症やクリプトコッカス症などの多くの症例で治療効果が充分期待できるものと考えられる。

最近分離された株に対する MCZ の抗菌活性を従来の系統的抗真菌剤 AMPH および FC のそれと比較すると、まず AMPH については *C. albicans* その他の *Candida* 菌種に対してはほぼ同等の抗菌力を示したものの、*C. neoformans*、*T. glabrata* をはじめとする *Candida* 以外のすべての菌種に対しては明らかに活性が低かった。特に注目されるのは *A. fumigatus* 3 株中 2 株が AMPH 80  $\mu\text{g/ml}$  に耐性であったことである。一方、FC は本来の抗菌スペクトルからみて *A. fumigatus* などの糸状菌に対して活性が比較的低いことは当然としても、高い感受性をもつはずの酵母状真菌に対する抗菌活性も予想されたほど強いものではなかった。加えて、*C. albicans*、*C. neoformans* といった主要病原菌となら

んで *T. glabrata*, *T. beigelli* においてさえ全分離株の 1/3 が FC 耐性であったことは、本剤の適用範囲がさらに狭められつつあること、また使用に際しては必ず感受性試験を行なうべきことを示唆している。FC 耐性株が分離された症例のなかには FC 前投与歴のないものも少なくなく、FC 耐性株蔓延の可能性という疫学の問題を提示しており、今後充分監視する必要がある。

今回、臨床分離株について得られた成績は、MCZ が抗菌力、抗菌スペクトル、耐性菌誘導のいずれの点でも従来の系統的抗真菌剤にまさる優れた臨床的效果を発揮することを期待させるものである。

<謝辞> Miconazole, amphotericin B および flucytosine の精製標品をそれぞれご分与頂いた持田製薬株式会社、株式会社スクイブジャパン、日本ロシュ株式会社 に深謝します。

#### 文 献

- 1) GODEFROI, E. F.; J. HEERES, J. VAN CUTSEM & P. A. J. JANSSEN: The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethyl-imidazole. *J. Med. Chem.* 12: 784~791, 1969
- 2) VAN CUTSEM, J. M. & D. THIENPONT: Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy* 17: 392~404, 1972
- 3) HOLT, R. J.: Recent developments in antimycotic chemotherapy. *Infection* 2: 95~107, 1974
- 4) SCHÄR, G.; F. H. KAYSER & M. C. DUPONT: Antimicrobial activity of econazole and miconazole *in vitro* and in experimental candidiasis and aspergillosis. *Chemotherapy* 22: 211~220, 1976
- 5) 江川朝生, 山口英世, 内田勝久, 平谷民雄, 山本容正, 岩田和夫: Miconazole の *in vitro* 抗菌活性. *真菌誌* 18: 65~72, 1977
- 6) DIXON, D.; S. SHADOMY, H. J. SHADOMY, A. ESPINEL-INGROFF & T. M. KERKERING: Comparison of the *in vitro* antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R 41,400. *J. Inf. Dis.* 138: 245~248, 1978
- 7) SAWYER, P. R.; R. N. BROGDEN, R. M. PINDER, T. M. SPEIGHT & G. S. AVERY: Miconazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 9: 406~423, 1975
- 8) STEVENS, D. A.: Miconazole in the treatment of systemic fungal infections. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116: 801~806, 1977
- 9) HOLT, R. J.: The imidazoles. *Antifungal Chemotherapy* (SPELLER, D. C. F. ed.), John Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto, pp. 108~147, 1980
- 10) HEEL, R. C.; R. N. BROGDEN, G. E. PAKES, T. M. SPEIGHT & G. S. AVERY: Miconazole: a preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections. *Drugs* 19: 7~30, 1980
- 11) GRAYBILL, J. R. & P. C. CRAVEN: Antifungal agents used in systemic mycoses. Activity and therapeutic use. *Drugs* 25: 41~62, 1983
- 12) SHADOMY, S.; L. PAXTON, A. ESPINEL-INGROFF & H. J. SHADOMY: *In vitro* studies with miconazole and miconazole nitrate. *J. Antimicrob. Chemother.* 3: 147~152, 1977
- 13) MOODY, M. R.; V. M. YOUNG, M. J. MORRIS & S. C. SCHIMPF: *In vitro* activities of miconazole, miconazole nitrate, and ketoconazole alone and combined with rifampicin against *Candida* spp. and *Torulopsis glabrata* recovered from cancer patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 871~875, 1980
- 14) YAMAGUCHI, H.; T. HIRATANI & M. PLEMPER: *In vitro* studies of a new oral azole antimycotic, BAY N7133. *J. Antimicrob. Chemother.* 11: 135~149, 1983
- 15) YAMAGUCHI, H.; T. HIRATANI & M. PLEMPER: *In vitro* studies of a new imidazole antimycotic, bifonazole, in comparison with clotrimazole and miconazole. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 33(I): 546~551, 1983
- 16) BANNATYNE, R. M. & R. CHEUNG: Susceptibility of *Candida albicans* to miconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 1040~1041, 1978
- 17) 江川朝生, 山口英世, 岩田和夫: Miconazole の *in vitro* 抗菌活性 第2報 MIC 値ならびに MCC 値におよぼす諸因子の影響. *真菌誌* 19: 303~315, 1978
- 18) 皆川治重, 北浦皓三, 峯浦和幸, 丸茂博大: Ketoconazole(KW-1414) の抗菌活性に関する研究 第1報 試験管内抗菌活性. *真菌誌* 22: 171~180, 1982
- 19) BOLAERT, J.; R. DANEELS, H. VAN LAUDUYT & J. SYMOENS: Miconazole plasma levels in healthy subjects and in patients with impaired renal function. *Chemotherapy* 6: 165~170, 1976
- 20) LEWI, P. J.; J. BOELAERT, R. DANEELS, R. DE MEYERE, H. VAN LAUDUYT, J. J. P. HEYKAUTS, J. SYMOENS & J. WYNAUTS.: Pharmacokinetic profile of intravenous miconazole in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 10: 49~54, 1976

LABORATORY ASSESSMENT OF A SYSTEMIC  
ANTIMYCOTIC MICONAZOLE(BASE) : *IN VITRO* ACTIVITY

TAMIO HIRATANI and HIDEYO YAMAGUCHI

Research Center for Medical Mycology, Teikyo University School of Medicine

A systemic antifungal agent miconazole(base) had a potent *in vitro* activity against a wide range of pathogenic fungi including those associated with deep-seated and subcutaneous mycoses; it inhibited all of 155 testing strains of stock cultures at drug concentrations of 10  $\mu\text{g/ml}$  or less when tested by the agar dilution techniques. Similarly, clinical isolates from patients with various systemic mycoses were also highly susceptible to miconazole. Its MIC values to most of 54 isolates were less than 1.25  $\mu\text{g/ml}$ . The miconazole activity was greater than that of amphotericin B and flucytosine as the reference systemic antifungal agent.