

Isoconazole nitrate の抗真菌作用に関する研究

第4報 病原性酵母の保存菌株と新鮮分離株に対する抗菌作用の比較

岩田 和夫・山本 容正・上原 広子

明治薬科大学微生物学教室

(昭和 59 年 2 月 22 日受付)

イミダゾール系新抗真菌剤 isoconazole nitrate の医学的に重要な諸種病原性酵母としての *Candida* 属諸菌種, *Torulopsis glabrata* および *Cryptococcus neoformans* に対する抗菌作用を保存菌株と新鮮分離菌株とについて, 同系の抗真菌剤 clotrimazole, miconazole nitrate, econazole nitrate との比較において Sabouraud dextrose agar を用いる寒天平板希釈法による最小発育阻止濃度の測定により検討した。

Isoconazole nitrate は諸種病原性酵母の発育期の細胞に対し, 他の薬剤と同程度に強い発育阻止作用を有するが, 特に *Torulopsis glabrata* に対しては他の薬剤よりも明らかに強力に作用した。

各薬剤は, 一般的にいえば, 保存菌株に対し新鮮分離菌株よりも強力に作用した。

われわれは isoconazole nitrate (IS)^{1,2)} の抗真菌作用について, 試験管内で諸種病原真菌に対し発育阻止的に, また, ある程度殺菌的に作用すること³⁾, その抗菌作用に対し接種菌量その他の因子の影響は軽度であること⁴⁾, *C. albicans* の静脈内接種によるマウスの実験的系統感染に対し経口または腹腔内投与により, また, *Trichophyton mentagrophytes* の皮膚接種によるモルモットの実験的表在性に対し局所投与により, いずれも優れた治療効果を示すこと⁵⁾を報告した。さらに, われわれは本薬剤の錠剤が女性性器トルロブシス症に対し優れた臨床効果を発揮すること, そして, 菌学的にもその有効性を裏付ける成績を得た⁶⁾。

すなわち, IS 錠剤によるこの治療実験の過程で, 患者より新鮮分離された *T. glabrata* と *C. albicans* に対して IS の菌発育阻止作用は clotrimazole (CL)^{7,8)} よりやや強い傾向を有すること, また同時に分離された *C. albicans* に対しては両薬剤はほぼ同等に発育阻止作用を示すことを認めた⁹⁾。

今回, 著者らはこれら女性性器の主要起因菌の新鮮分離菌株 (以下新鮮株と略す) に対する IS ならびに CL の抗菌作用に関する成績と, すでに報告したこれらの2菌種を含む教室保存菌株 (以下保存株) に対する IS の抗菌作用⁹⁾に関する成績とを, さらに拡張する意味において, 最近諸機関より分与を受けた病原酵母の新鮮株とそれらの保存株とに対する IS の菌発育阻止作用を CL, miconazole nitrate (MC)^{9,10)} および econazole nitrate (EC)¹¹⁻¹³⁾ と比較検討した。

I. 材料と方法

薬剤: IS は日本シエーリング^株より分与された硝酸塩 (isoconazole nitrate) の精製原末標品 (SH K 265) を用いた。対照薬剤としての CL, MC および EC は, それぞれ, バイエル薬品^株, 持田製薬^株および大塚製薬^株より分与された精製原末標品を使用した。

菌株: 新鮮株は東北大学医学部産婦人科学教室 (鈴木雅洲教授), 千葉大学生物活性研究所病原真菌研究部 (宮治 誠教授), 順天堂大学医学部内科 (池本秀雄教授), 国際親善総合病院産婦人科 (水野重光院長), 横浜市立大学医学部皮膚科学教室 (中嶋 弘助教授), 横浜市立大学医学部内科科学教室 (伊藤 章講師), 日赤医療センター産婦人科 (永井英男部長), 金沢医科大学皮膚科学教室 (福代良一教授), 名古屋大学医学部産婦人科学教室 (友田 豊教授), および大阪大学医学部産婦人科学教室 (倉智敬一教授) の10研究室において1982年11月より1983年10月までの期間に諸種臨床例より分離され, 当研究室に分与された菌株である。未同定の菌株のみならず, 同定済みの菌株についても, 一律に API 20 C システム (ヤトロン)¹⁴⁾ による糖発酵試験, 糖利用試験およびアクチオン感受性試験, 37°C または 27°C (*Cr. neoformans* のみ), 48 時間 Sabouraud dextrose agar (SDA) (ブドウ糖 2%) 培養の各菌株の1白金耳量を仔ウシ血清に接種して 37°C, 3 時間インキュベートした後の発芽管の形成の有無を検査する germ-tube test, および CANDIDA CHECK¹⁵⁾ を用いる血清学的検査を組み合わせることにより同定検査を行なった。これらの菌株な

Table 1 The list of fresh clinical isolates and stock cultures of pathogenic yeasts

Organism	Fresh clinical isolate			No. of stock culture*
	No. of strains	Period of isolation year/month	Institution which supplied isolates	
<i>Candida albicans</i>	35	1983/Jan. —1983/Oct.	Juntendo University, Yokohama University, Kokusai Shinzen Hospital, Kanazawa Med. College	12
<i>Candida tropicalis</i>	9	1983/Apr. —1983/Oct.	Juntendo University, Yokohama University, Kokusai Shinzen Hospital	9
<i>Candida krusei</i>	4	1983/Mar. —1983/Oct.	Yokohama University	4
<i>Candida parapsilosis</i>	7	1983/Mar. —1983/Oct.	Yokohama University	3
<i>Candida guilliermondii</i>	1	1983/Oct.	Juntendo University	2
<i>Torulopsis glabrata</i>	30	1983/Feb. —1983/Oct.	Yokohama University, Tohoku University, Osaka University, Nagoya University, Kokusai Shinzen Hospital, Japan Red Cross Medical Center	5
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6	1982/Nov. —1983/Oct.	Juntendo University, Chiba University	10

* Stock cultures were from various institutions including the authors' isolates from clinical human sources before December 1975.

らびにその数は、Table 1 にまとめ記載した。

保存株は当教室保存株のうち、上記の新鮮株として用いられる病原真菌の菌種に相当する菌株で 1975 年 12 月以前に分離され、鉱油重層法により継代保存されてきた菌株から無作為的に選んだ。なお、これらの保存菌株についても、実験に先立ち、上と同様の方法で以前の同定結果の確認を行なった。それらの菌種、菌株数も Table 1 のなかに含め記した。

抗真菌活性の測定法：SDA を用いる寒天平板希釈法によった。

各薬剤を dimethyl sulfoxide (DMSO) に 10 mg/ml の割合に溶解し、それを原液として暗所に -20°C に保存した。

接種菌液の調製は、SDA 斜面に、*Candida* と *Torulopsis* は 37°C に、*Cryptococcus* は 27°C でいずれも 48 時間培養した後、白金耳で釣菌して適当量の生理食塩水に浮遊させ、光電光度計を用い、O. D.₅₃₀ 値が 0.01 になるように生理食塩水で調整した（菌数にして約 $10^6/\text{ml}$ ）。

薬剤の 2 倍階段希釈を含有する SDA の各系列の各平板に上記接種菌液の 0.01 ml ずつ (10^4 個の細胞) をコンラージ棒で画線塗抹し、 37°C にインキュベートし、集落形成の有無を観察した。薬剤の最小発育阻止濃度

(MIC) は、48 時間後に集落形成が認められなかった平板の最小薬剤濃度をもってした。

II. 成 績

1. 新鮮株の同定と保存株の同定確認

各機関より提供された新鮮株は、API 20C, CANDIDA CHECK および germ-tube test を用いて、未同定株の同定と、すでに同定済みの株の同定確認を行なった結果から、Table 1 に示すように、*C. albicans* 35 株、*C. tropicalis* 9 株、*C. krusei* 4 株、*C. parapsilosis* 7 株、*C. guilliermondii* 1 株、*T. glabrata* 30 株、*Cr. neoformans* 6 株、計 92 株であった。同様に保存株についても同定の確認を行なった結果は、*C. albicans* 12 株、*C. tropicalis* 9 株、*C. krusei* 4 株、*C. parapsilosis* 3 株、*C. guilliermondii* 2 株、*T. glabrata* 5 株、*Cr. neoformans* 10 株、計 45 株で、Table 1 に含めた。総計 137 株について試験をした。

2. 病原酵母の新鮮株ならびに保存株に対する isoconazole (IS) の菌発育阻止作用—他の imidazole

系抗真菌剤との比較—

Table 2 に IS の *Candida* 属諸菌種、*T. glabrata* および *Cr. neoformans* に対する菌発育阻止作用を新鮮株と保存株との比較および CL, MC, EC との比較成績を MIC 値の最小から最大にわたる範囲（以下範囲と略

Table 2 MICs of isoconazole (IS), clotrimazole (CL), miconazole (MC) and econazole (EC) against fresh and stock cultures of pathogenic yeasts

Organism		No. of strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$) ^a											
			IS			CL			MC			EC		
			Range	50%	90%	Range	50%	90%	Range	50%	90%	Range	50%	90%
<i>Candida albicans</i>	F	35	0.8-25	≤ 12.5	≤ 12.5	1.6-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5	0.8-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5	1.6-12.5	≤ 12.5	≤ 12.5
	S	12	1.6-12.5	≤ 3.2	≤ 6.3	0.8-6.3	≤ 3.2	≤ 3.2	1.6-6.3	≤ 6.3	≤ 6.3	3.2-12.5	≤ 6.3	≤ 6.3
<i>Candida tropicalis</i>	F	9	1.6-25	≤ 12.5	≤ 25	0.4-50	≤ 6.3	≤ 50	1.6-12.5	≤ 12.5	≤ 12.5	3.2-25	≤ 12.5	≤ 25
	S	9	6.3-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5	0.4-6.3	≤ 3.2	≤ 6.3	3.2-6.3	≤ 6.3	≤ 6.3	6.3-25	≤ 12.5	≤ 25
<i>Candida krusei</i>	F	4	1.6-3.2	≤ 3.2	≤ 3.2	0.2-6.3	≤ 0.4	≤ 6.3	1.6-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5	6.3-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5
	S	4	1.6-6.3	≤ 1.6	≤ 6.3	0.1-0.4	≤ 0.4	≤ 0.4	1.6-6.3	≤ 1.6	≤ 6.3	3.2-12.5	≤ 3.2	≤ 12.5
<i>Candida parapsilosis</i>	F	7	3.2-6.3	≤ 6.3	≤ 6.3	0.1-0.4	≤ 0.2	≤ 0.4	0.8-3.2	≤ 1.6	≤ 3.2	1.6-6.3	≤ 3.2	≤ 6.3
	S	3	3.2-12.5	≤ 12.5	≤ 12.5	0.4-1.6	≤ 1.6	≤ 1.6	1.6-6.3	≤ 6.3	≤ 6.3	3.2-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5
<i>Candida guilliermondii</i>	F	1	3.2	3.2	3.2	0.4	0.4	0.4	1.6	1.6	1.6	3.2	3.2	3.2
	S	2	0.4-12.5	≤ 0.4	≤ 12.5	0.1-6.3	≤ 0.1	≤ 6.3	0.8-12.5	≤ 0.8	≤ 12.5	1.6-12.5	≤ 1.6	≤ 12.5
<i>Torulopsis glabrata</i>	F	30	≤ 0.05 -6.3	≤ 3.2	≤ 6.3	≤ 0.05 -12.5	≤ 3.2	≤ 6.3	0.2-12.5	≤ 6.3	≤ 12.5	0.4-25	≤ 12.5	≤ 12.5
	S	5	0.1-1.6	≤ 1.6	≤ 1.6	≤ 0.05 -3.2	≤ 3.2	≤ 3.2	≤ 0.05 -1.6	≤ 0.4	≤ 1.6	0.1-3.2	≤ 0.8	≤ 3.2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	F	6	0.4-6.3	≤ 0.4	≤ 6.3	0.4-6.3	≤ 0.8	≤ 6.3	0.2-6.3	≤ 0.4	≤ 6.3	0.4-12.5	≤ 0.8	≤ 12.5
	S	10	0.2-1.6	≤ 0.8	≤ 1.6	0.4-6.3	≤ 1.6	≤ 3.2	0.05-0.8	≤ 0.2	≤ 0.4	0.1-3.2	≤ 0.8	≤ 1.6

^a Based on 48hr-incubation. MIC determinations at 37°C by an agar plate method.

F, fresh cultures; S, stock cultures.

50% and 90%, MICs inhibiting 50 and 90% of strains respectively.

す), および全体の株数の 50% ならびに 90% を占める MIC 値 (MIC₅₀ ならびに MIC₉₀) の表示で示した。

すなわち, MIC 値の範囲は, IS が *T. glabrata* の新鮮株に対して ≤ 0.05 ~6.3 $\mu\text{g/ml}$ で, 他の 3 薬剤よりも小さく, 菌発育阻止作用が最も強力であることが認められた。なお, 保存株に対しては 0.1~1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。IS は *Cr. neoformans* に対しても新鮮株, 保存株ともに MIC 値の範囲が狭かった。*C. albicans* の新鮮株, *C. guilliermondii* の保存株に対しても下限は低いが, *C. albicans*, *C. tropicalis* の新鮮株の上限は比較的高かった。

IS の MIC₅₀ は, *Cr. neoformans* の新鮮株で 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 保存株で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり, 両株に対する MIC 値を併せ考えれば, 被検菌種中, MIC 値は最も低く, 次いで *C. guilliermondii*, さらに, *C. krusei*, *T. glabrata* は同程度に低かった。*C. albicans* と *C. tropicalis* の新鮮株は, ともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で比較的高かったが, 保存株は, それぞれ 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ と低かった。

MIC₉₀ は, 新鮮株に対しては *C. krusei*, *C. guilliermondii* ともに 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, 保存株に対しては, *T. glabrata*, *Cr. neoformans* ともに 1.6 $\mu\text{g/ml}$ で, それぞれ最低値であった。*C. albicans*, *C. tropicalis* の新鮮株は, それぞれ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い MIC

値であり, これに対し, *C. albicans* の保存株は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低く, *C. tropicalis* は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高かった。

このように, IS の新鮮株よりも保存株に対してより強く作用する菌種としては, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *T. glabrata*, *Cr. neoformans* であり, その逆の菌種に *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* であった。

CL を IS と比べれば, *C. albicans* に対しては新鮮株において範囲の下限が高く, 上限が低いこと, いいかえれば, 少数の菌株は IS に対し, CL よりもわずかに強い感受性を示し, また同じく少数の菌株はわずかに弱い感受性を示した。50% の菌株は新鮮株において MIC 値は IS よりも低く, 保存株においては同等であり, 90% の菌株は新鮮株において, IS と同等であり, 保存株でわずかに低かった。*C. tropicalis* に対しては, 範囲の上限が新鮮株において IS よりも高いもの (50 $\mu\text{g/ml}$) があったが, 保存株については上限, 下限ともに低かった。50% の菌株は IS よりも若干低い値を示した。90% の菌株のなかには, 新鮮株のなかにも上記の高い上限値を示したものも含まれたが, 保存菌株に対しては IS よりもわずかに低かった。*C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* については, 新鮮株, 保存株ともに MIC 値の範囲, MIC₅₀, MIC₉₀ のいずれについても CL が IS より低い

値であったが、*T. glabrata* と *Cr. neoformans* については、一般的に IS の方が CL よりも低値を示した。

MC についての同様の比較のうち、注目すべき点は、*T. glabrata* に対し新鮮株では上記の3つの値のいずれも IS, CL より高いが、保存株では IS, CL と同等もしくは低値を示す菌株もあった。また、*Cr. neoformans* については、3つのパラメーターとも IS と同等もしくはこれよりやや低い値を示した。*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* を除けば保存株の方が新鮮株よりも MIC 値が3つの値ともに低い傾向があった。

EC については、*C. parapsilosis* に対し、新鮮性と保存株において IS と同等もしくは少数株がいくぶん低い値であった以外は、総体において IS よりも高い値を示した。

III. 考 察

病原性酵母として医学的に重要な *C. albicans* をはじめとする *Candida* 属諸菌種、*T. glabrata* および *Cr. neoformans* の新鮮株と保存株に対する IS の試験管内抗菌作用の比較を同じ imidazole 系の CL, MC, EC との比較において検討することは、これら抗真菌剤の臨床的適応のための基礎的資料を得るために重要であると思われる。

著者らは、各地の10研究室において1982年11月より1983年10月まで12か月間に臨床材料より分離された菌株と教室保存株とについて感受性試験を行なった。この新鮮株と保存株間の薬剤感受性の差異は真菌を含む諸種微生物について問われるところであり、従来より多くの薬剤について検討がなされているが、新鮮株の方が保存株より感受性が強いとする成績と、その逆の成績、あるいは両者間に特に差異は認められないとする成績など、薬剤により微生物の種類により報告はまちまちである。imidazole 系抗真菌剤については従来かかる報告は見当たらない。

同定のための検査方法は、便宜上迅速簡易同定としての API 20 C の糖発酵ならびに利用能試験およびアクチゾン感受性試験と CANDIDA CHECK による血清学的試験のほかに germ-tube test による形態学的検査を組み合わせた上で、総合的に同定したので、その結果は誤りがないと思われる。

感受性試験は SDA の寒天平板希釈法のみによったが、これは従来著者らがこれらの薬剤について液体培地 Sabouraud dextrose broth を用いた希釈法と比較して MIC 値に関し、とくに認むべき差異がないことを確認しているためである。

MIC 値の判定には、*Candida* 属諸菌種と *T. glabrata* は 37°C, 48 時間培養後に、また *Cr. neoformans* につい

ては 37°C の培養で発育が不十分な菌株が一部存在したので、一様に 27°C にて 48 時間培養後に行なった。

IS の病原性酵母の新鮮株と保存株とに対する MIC 値を同系の抗真菌剤3種との比較に当って、その上限と上限の範囲のほかに MIC₅₀ と MIC₉₀ を検討することは、各薬剤の菌発育阻止作用を相対的、量的に表現するうえで有用と思われる。このような基準で各薬剤の MIC 値を比較するとき、IS は *Candida* 属諸菌種、*T. glabrata* および *Cr. neoformans* の各菌株を強力に発育阻止し得ることが明らかであり、他の薬剤に勝るとも劣らない抗菌活性を示した。特に *T. glabrata* に対しては最も強力に作用し、また *C. albicans* に対しても他の薬剤と同等に作用することは、本剤を腔錠[®]として使用するとき、女性性器真菌感染症の主要起因菌が *C. albicans* と *T. glabrata* である点にかんがみて臨床適応の有効性を裏付けるものであろう。

新鮮株と保存株とに対する IS の発育阻止作用は、*C. albicans*, *C. tropicalis*, *T. glabrata*, *Cr. neoformans* においては保存株に対し、新鮮株に対するよりも強力であるのに対し、*C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* においては逆の傾向がみられた。この点を他の薬剤についてみると、CL と MC では *C. parapsilosis* と *C. guilliermondii* において新鮮株により強く、EC では *C. tropicalis* に対して同等に作用した以外は CL, MC と同じ傾向であった。なお、*C. guilliermondii* は特に使用菌株数が少なかったため、十分な比較の対象にはならないが、一応結果について記述した。

これらを通覧すると、各薬剤は総体的にはいずれも保存株に対し新鮮株よりも強力に作用するとみなすことができる。このような差異は、保存株中には *Cr. neoformans* を含め発育の程度が若干衰えているものもある点から人工培地における長期の継代保存により代謝活性が低下しているために、代謝の旺盛な新鮮株よりも抗菌作用をより強く受けるものと理解される。

各菌種について、より多数の菌株を用いれば、各薬剤の新鮮株と保存株の感受性の差異がどのように認められるかが明らかとなるが、本実験の成績からみて両者間に著しい差異はないものと推測される。

〈謝辞〉 新鮮分離株を分与された水野重光、福代良一、池本秀雄、鈴木雅洲、宮治 誠、中嶋 弘、伊藤 章、永井英男、友田 豊、倉智敏一の諸氏ならびに薬剤を提供された日本シエーリング、大塚製薬、持田製薬、バイエル薬品の各会社のご厚意を感謝する。

文 献

- 1) GODEFROI, E. F.; J. HEERES, J. VAN CUSTUM & D. A. J. JANSSEN: The preparation and anti-

- mycotic properties of derivatives of 1-phenetyl-imidazole. *J. Med. Chem.* 12: 784~791, 1969
- 2) KESSLER, von H.-J.: Mikrobiologische Untersuchungen mit Isoconazolnitrat, einem Breitspektrum-Antimykotikums aus der Gruppe der Imidazol-Derivativ. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 29: 1344~1351, 1979
 - 3) 岩田和夫, 内田勝久: Isoconazole の抗真菌作用に関する研究 (第1報)—試験管内抗菌活性—。 *Chemother.* 29: 1149~1153, 1981
 - 4) 岩田和夫, 内田勝久: Isoconazole の抗真菌作用に関する研究 第2報 試験管内抗菌活性に及ぼす諸因子の影響。 *Chemother.* 30: 409~413, 1982
 - 5) 岩田和夫, 内田勝久: 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。 *Chemother.* 30: 1216~1221, 1982
 - 6) 水野重光, 他(8施設及び関連施設): 女性性器トロブシス症に対する Isoconazole nitrate(アデスタン) 錠錠の臨床効果。 *産婦人科の世界* 35: 977~996, 1983
 - 7) PLEMPER, M. & K. BARTMAN: Experimental studies on the antimycotic action of clotrimazole *in vitro* and after local application *in vivo*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 22: 1280~1289, 1972
 - 8) SHADOMY, S.: *In vitro* antifungal activity of clotrimazole (Bay b 5097). *Infect. Immun.* 4: 143~148, 1971
 - 9) VAN CUSTUM, J. M. & D. THIENPONT: Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemother.* 17: 392~404, 1972
 - 10) 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。 *真菌と真菌症* 18: 65~72, 1977
 - 11) THIENPONT, D.; J. VAN CUSTEM, S. J. M. VAN NUETEN, C. J. E. NIEMEGERES & R. MARSBOOM: Biological and toxicological properties of econazole, a broad-spectrum antimycotic. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 25: 224~230, 1975
 - 12) 山崎良治, 内田勝久, 山口英世, 平谷民雄, 山本容正, 岩田和夫: Econazole の抗真菌活性に関する研究 第1報 試験管内抗菌活性。 *真菌と真菌症* 18: 216~224, 1977
 - 13) SCHAR, G.; F. H. KAYSER & M. C. DUDONT: Antimicrobial activity of econazole and miconazole *in vitro* and in experimental candidiasis and aspergillosis. *Chemother.* 22: 211~220, 1976
 - 14) 山本容正, 岩田和夫: API 20C 培地によるカンジダ属及び関連酵母の迅速同定法の有用性について。 *臨床検査* 22: 315~321, 1978
 - 15) CANDIDA CHECK (カンジダチェック): Iatron Document, RM 302-K

STUDIES OF THE ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF ISOCONAZOLE NITRATE

IV. COMPARISON OF ITS GROWTH-INHIBITORY ACTIVITY AGAINST PATHOGENIC YEASTS BETWEEN THEIR FRESH AND STOCK CULTURES

KAZUO IWATA, YOSHIMASA YAMAMOTO, and HIROKO UEHARA
Department of Microbiology, Meiji College of Pharmacy

The growth-inhibitory activity of isoconazole nitrate against medically important pathogenic yeasts was determined between their fresh and stock cultures by an agar plate dilution method using Sabouraud dextrose agar in comparison with other imidazole compounds, clotrimazole, miconazole nitrate and econazole nitrate.

Isoconazole exhibited a potent inhibitory effect against the growing cells of *Candida albicans* and other species of the *Candida* genus, *Cryptococcus neoformans* and *Torulopsis glabrata*, particularly *T. glabrata*. The other three imidazoles were also active in this effect in the almost same degree with isoconazole nitrate except against *T. glabrata*.

The stock cultures of these yeasts were, in general, considerably sensitive to all of these drugs than to the fresh cultures.