

モルモットの実験的白癬に対する硝酸ミコナゾール液剤の治療効果

—クリーム剤との比較—

内田 勝久・山口 英世

帝京大学医学部医真菌研究センター

(昭和 59 年 8 月 25 日受付)

モルモットで作製した *T. mentagrophytes* による白癬モデルを使用し、1% 硝酸ミコナゾール (FLO-D) 液剤の治療効果について、1% クリーム剤のそれと比較検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 1% FLO-D 液剤を感染3日後より1日2回連続14日間局所に投与した場合、治療5日後より明らかな病変部症状の改善がみられ、13日後には大部分の動物において肉眼的病変は完全に消失した。また、治療終了後に行なった感染部位の皮膚組織片の培養成績から、白癬菌はほぼ完全に陰性化していることが認められた。
2. 1% FLO-D 液剤とクリーム剤との間で有意な薬効の差は認められなかった。
3. 液剤およびクリーム剤の各基剤はある程度の治療効果を示した。

近年、表在性ならびに深在性真菌症の世界的増加に伴い、抗真菌剤の開発研究は隆盛期を迎え、新規薬剤が数多く出現している。そのなかで、ベルギーの Janssen 社で合成された imidazole 系抗真菌剤の一つである硝酸ミコナゾール (以下 FLO-D と略) は、*in vitro* においてはほとんどすべての病原真菌に対して強力な抗菌作用を示すのみならず¹⁻¹¹⁾、嫌気性ならびに好気性グラム陽性細菌に対しても抗菌力を示し^{2,12,13)}、白癬その他の皮膚真菌症に対し局所的適用による治療効果が基礎的、臨床的に実証されている¹⁴⁻¹⁹⁾。これらの成績に基づいて現在までにクリーム剤がわが国でも商品化され、患者の治療に供せられている。

その後、FLO-D のクリーム剤とならんで液剤の実用化が要望されるようになったが、液剤の薬効に関する基礎的データは極めて乏しい。本研究は、モルモットの皮膚において作製した *T. mentagrophytes* の実験的感染に対する FLO-D 液剤の治療効果を従来のクリーム剤と比較検討したものである。

I. 材料と方法

実験動物：Hartley 系モルモット、雌性 (体重 460～560 g) を 1～2 週間予備飼育した後、実験に供した。飼育は 1 ケージ 1 匹ずつとし、固型飼料 (オリエンタル酵母工業, RC4) および水を自由に摂取させた。

使用菌株：接種菌には当センターに保存されている *Trichophyton mentagrophytes* TIMM 1189 株 (ハムスター由来、東京大学農学部家畜病院長谷川篤彦博士より

分与) を使用した。この菌株の FLO-D に対する寒天平板希釈法による MIC 値は 0.63 $\mu\text{g/ml}$ であった。

接種菌液の調製：上記菌株を 1/10 Sabouraud glucose (ペプトン 0.1%, グルコース 0.4%) agar 斜面培地にて 27°C, 3～6 週間培養した後、斜面部に 0.1% (w/v) Tween 80 含有生理食塩水を重層し、白金耳を用いて寒天培地表面から分生子を遊離させた後、浮遊液を回収し、3 枚重ねの滅菌ガーゼを通過させて菌米塊および寒天小片を除去した。得られた分生子浮遊液中の分生子数を Bürker-Turk 血球計算板で計測し、Tween 80 含有滅菌生理食塩水で希釈して所定濃度の動物接種用菌液を調製した。

感染方法：SAKAI *et al.*²⁰⁾ および NOGUCHI *et al.*²¹⁾ の方法を若干改変した感染方法を用いた。モルモット背部全面にわたって電気バリカンで毛を刈りとった後、適当な間隔で 4 か所に直径約 2 cm の円形の接種部位を設定した。そこにガムテープを貼り付けて、勢いよく剥がすという操作を 3 回くり返して大部分の毛を抜きとった後、毛抜きを使用して残った毛を完全に抜去した。次に、紙ヤスリで抜毛部位を出血しない程度に軽く擦って表皮に傷をつけた後、接種用菌浮遊液 0.05 ml を塗布した。なお、接種菌量は 1 感染部位当り全菌数で 3.9×10^8 、生菌数は 3.8×10^8 である。

使用薬剤：持田製薬(株)から分与された FLO-D 1% 液剤および市販のフロリード D クリーム (1% FLO-D 製剤) を、またそれぞれの対照として液剤およびクリー

Table 1 The therapeutic activities of FLO-D cream and solution in the topical treatment of guinea-pigs experimentally infected with *T. montagrophytes* (culture studies) - Experiment 1

Treatment with	Total number of infected loci on the skin	Infected loci with positive cultures	No. of skin blocks with positive cultures / total No. of skin blocks from infected locus (%)
None	10	10	52 / 100 (52.0)
Cream excipient	10	6	14 / 100 (14.0)
Solution excipient	10	6	16 / 100 (16.0)
FLO-D cream	15	0	0 / 150 (0.0)
FLO-D solution	15	1	2 / 150 (1.3)

Table 2 Statistical evaluation based on the culture studies data of the therapeutic activities of FLO-D cream and solution—Experiment 1

			Infected control	
			Cream excipient	P < 0.001
			Solution excipient	* P < 0.001
FLO-D cream		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
FLO-D solution	*	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001

Statistical significance was evaluated according to the FISHERS exact test.

* : Not significant (P > 0.05).

ム剤の基剤を用い治療実験を行なった。

治療方法：1群 10～15 匹の動物を使用し、菌接種 3 日後より薬剤ならびに対照薬剤による治療を開始した。液剤の場合には 1 日 2 回（朝、晩）各 0.15 ml を、またクリーム剤は 1 日 1 回約 0.3 g を局所全面に塗布した。治療は連続 14 日間、すなわち菌接種から 16 日後まで行なった。なお一部の動物については感染方法の項で述べたような前処置を施した局所部位に菌浮遊液を接種せずに、薬剤または基剤のみを塗布し、それぞれの剤形の薬剤処置の対照とした。

病変度および薬効の判定：感染局所皮膚病変の肉眼的所見および局所皮膚組織片の培養成績から薬効判定を行なった。

病変度（感染度）の判定に当っては、WEINSTEIN *et al.*²²⁾ が報告した方式を一部改変したものを基準とした。すなわち、局所病変がまったく認められない状態を 0 とし、病変が認められる場合はその程度に応じて次のように +1 から +4 までのスコアを用いて表わした。

+1：少数個の小さな紅斑性丘疹が島状に点在する状

態。

+2：紅斑が感染部位全面に拡大し、しかも部分的に強い紅斑、炎症、表皮剝離などの症状が認められる状態。

+3：感染部位のなかで部分的に痂皮形成が認められる状態。

+4：厚い痂皮形成および出血性膿瘍を伴って病変が極期に達した状態。

なお、抜毛した非感染正常皮膚面に FLO-D 液剤またはクリーム剤ならびにそれぞれの基剤を塗布した場合にも弱いながら明らかな皮膚紅斑が認められた。治療実験に際して薬剤による皮膚紅変効果を感染による紅斑と区別することはほとんど不可能であり、とくに紅斑を主症状とする感染初期において薬効の判定に支障をきたす。加えて、薬剤による皮膚紅変効果は、モルモットによってかなり大きな個体差がみられる。こうした薬剤または基剤の刺激作用の強さを動物個体ごとに考慮することは不可能であるので、実際に感染部位病変にスコアを与えるに当っては、薬剤（基剤）自身による刺激作用

および動物個体差をまったく度外視して判定を行なった。

もう一つの感染度測定法として、薬剤（基剤）塗布最終日の翌日（菌接種 17 日後）に感染局所皮膚組織片の逆培養試験を行なった。動物をエーテル麻酔下で屠殺し、あらかじめ残留する薬剤を温水ガーゼで充分拭きとった感染局所の皮膚を全面切りとり、ほぼ同大の 10 個の小片に刻み、それぞれの小片を cycloheximide 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$, kanamycin 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, sisomicin 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含む Sabouraud glucose agar 培地平板にのせ、27°C, 14 日間培養し、白黴菌集落が発育したものを培養陽性とした。培養陽性率は、各実験群の感染部位総数のうち培養陽性の小片を 1 個以上含む感染部位数をもって表わすとともに、同群由来の組織小片総数のなかで陽性を示した小片の数および陽性率で表わした。

推計学的処理：実験ごとに得られた成績について次の方法による推計学的解析を行ない、各実験群間の有意差を検定した。すなわち、病変度のスコアについては経時的にとったデータの *t*-検定を行ない、培養試験の成績のうち、感染部位の陽性率については FISHER 直接確率計算法を用いて解析した。

II. 成績

モルモットにおける実験的白黴菌感染に対する FLO-D 液剤の治療効果を検討し得られた結果を述べた。

実験 1

この実験では、同一処置または無処置対照群のなかの動物個体間で感染局所病変によるスコアにばらつきが甚だしかったので、治療終了後の逆培養試験の成績による

判定のみを行なった。その結果は Table 1 に示すように、非治療群では全感染部位で培養陽性を示したものの、感染局所組織小片についての陽性率は 52% と低い値に留まり、充分強い感染が成立しなかったことをうかがわせる。一方、FLO-D 液剤処置群では 15 個中 1 個のみが培養陽性であり、組織小片の培養陽性率も 1.3% と著しく低い値を示し、いずれも液剤の高い治療効果を裏づける成績であった。しかもこの成績は、FLO-D クリーム剤の成績に比べほとんど遜色のないものであった。

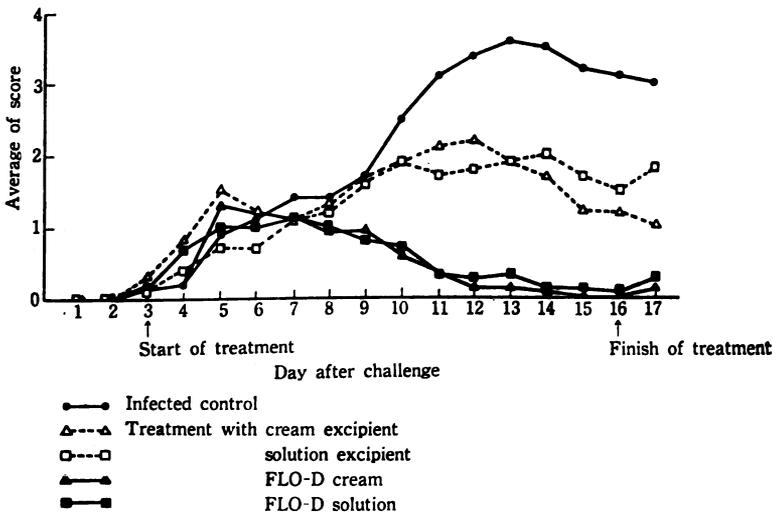
ただし、液剤ならびにクリーム剤の基剤にもある程度の治療効果が認められた。いずれの基剤処置群においても動物の培養陽性率は、無処置群に比べて明らかに低い値を示した。しかし、液剤、クリーム剤ともに FLO-D 処置群の陽性率は、基剤処置群より有意に低いことが推計学的解析の成績 (Table 2) から示され ($P < 0.001$)、したがって FLO-D 自体に高い薬効があることは疑いない。

実験 2

今回は、すべての接種部位において典型的な感染が成立した。菌接種 5~6 日後に、すべての感染局所に紅斑性丘疹を生じ、その後病変は徐々に拡大進行の傾向を辿り、10 日後頃にはそれに痂皮形成が加わり、12~13 日後には出血性膿瘍を伴い病変は最も顕著になった。その後も観察の終了する 17 日後まで病変はさほど軽快することなく継続した。

1% FLO-D 液剤を 1 日 2 回塗布した処置群においては、治療開始 4 日後（菌接種 6 日後）までは無処置群と

Fig. 1 The therapeutic activities of FLO-D cream and solution in the topical treatment of guinea-pigs experimentally infected with *T. mentagrophytes* (average daily lesion score)—Experiment 2



同程度に病変の進行がみられたが、治療5日後(菌接種7日後)からは一転して軽減に向い、治療10日後には80%、14日後には87%の部位において病変は肉眼的に完全に消失した。一方、1% FLO-D クリーム剤を1日1回塗布した処置群では、実験期間を通して液剤処置群とほぼ同じ経過を辿ったが、液剤を若干上回る速度で治癒に向い傾向がみられた。

液剤の基剤で処置した場合は、実験期間を通して無処置感染群よりも明らかに低いスコアで経過した。感染8日後までは両群間の差異は比較的小さかったが、無処置群の病変が急激に進行する感染10日後からはその差異が顕著化し、基剤処置の効果が認められた。一方、クリーム剤の基剤で処置した群も、これとほぼ同様の経過を辿ったが、感染初期には、無処置対照群よりもむしろ高いスコアを示した。

無処置群および各処置群について得られた上述の成績の推計学的解析を行なった結果 (Table 4), 無処置群と

FLO-D 液剤またはクリーム剤処置群との間では、治療5日後からいずれにおいても病変度に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。また、それぞれの基剤処置群と比較した場合も、ともに治療6日目から有意差がみられた。それに対して、FLO-D 液剤とクリーム剤による各処置群間には実験期間を通して何ら有意な差は認められなかった。

治療終了後、各実験群の感染部位すべてについて皮膚組織片の遊培養試験を行なった結果、上述の病変度の成績とほぼ対応する成績が得られた (Table 5)。無処置群においては、全例培養陽性を示した。液剤およびクリーム剤の各基剤による処置群での感染局所における培養陽性率は、それぞれ 10/10, 9/10 であり、無処置群とほとんど変わらなかった。しかし、感染局所組織小片の培養陽性率を比較すると、無処置群より明らかに低く、両基剤がある程度の治療効果をもつことは培養上からうかがえた。

Table 3 The therapeutic activities of FLO-D cream and solution in 14 days of the topical treatment of guinea-pigs experimentally infected with *T. mentagrophytes* (lesion scores)—Experiment 2. Treatment was started on the 3rd day postinfection.

Treatment with	Daily dose (mg)	Total number of loci tested	Day after infection	No. of loci and lesion score*					Average lesion score
				0	1	2	3	4	
Infected control	0	10	3	8	2	0	0	0	0.20
			7	0	6	4	0	0	1.40
			8	0	3	7	0	0	1.70
			12	0	0	0	4	6	3.60
			16	0	1	0	7	2	3.00
Cream excipient	1×300	10	3	7	3	0	0	0	0.30
			7	0	7	3	0	0	1.30
			8	0	3	7	0	0	1.70
			12	2	2	1	5	0	1.90
			16	3	4	3	0	0	1.00
Solution excipient	2×150	10	3	9	1	0	0	0	0.10
			7	0	8	2	0	0	1.20
			8	0	4	6	0	0	1.60
			12	3	1	2	2	2	1.90
			16	1	4	1	4	0	1.80
FLO-D cream	1×300	15	3	13	2	0	0	0	0.13
			7	1	14	0	0	0	0.93
			8	3	10	2	0	0	0.93
			12	13	2	0	0	0	0.13
			16	13	2	0	0	0	0.13
FLO-D solution	2×150	15	3	13	2	0	0	0	0.13
			7	0	15	0	0	0	1.00
			8	4	10	1	0	0	0.80
			12	12	2	0	1	0	0.33
			16	13	1	0	1	0	0.26

* : Subjected to statistical analyses (see Table 4).

Table 4 Statistical evaluation based on lesion scores of infected loci of the therapeutic activities of FLO-D cream and solution—Experiment 2

7th day after infection				Infected control	8th day after infection				Infected control
			Cream excipient	*				Cream excipient	*
		Solution excipient	*	*			Solution excipient	*	*
	FLO-D cream	*	P<0.05	P<0.01		FLO-D cream	P<0.01	P<0.01	P<0.01
FLO-D solution	*	*	P<0.05	P<0.01	FLO-D solution	*	P<0.01	P<0.001	P<0.001
12th day after infection				Infected control	16th day after infection				Infected control
			Cream excipient	P<0.01				Cream excipient	P<0.001
		Solution excipient	*	P<0.01			Solution excipient	*	P<0.05
	FLO-D cream	P<0.001	P<0.001	P<0.001		FLO-D cream	P<0.001	P<0.01	P<0.001
FLO-D solution	*	P<0.01	P<0.01	P<0.001	FLO-D solution	*	P<0.001	P<0.05	P<0.001

Statistical significance was evaluated according to *t*-test.

* : Not significant ($P > 0.05$).

Table 5 The therapeutic activities of FLO-D cream and solution in the topical treatment of guinea-pigs experimentally infected with *T. mentagrophytes* (culture studies) —Experiment 2

Treatment with	Total number of infected loci on the skin	Infected loci with positive cultures	No. of skin blocks with positive cultures/total No. of skin blocks from infected locus(%)
None	10	10	89/100 (89.0)
Cream excipient	10	9	50/100 (50.0)
Solution excipient	10	10	64/100 (64.0)
FLO-D cream	15	2	3/150 (2.0)
FLO-D solution	15	1	1/150 (0.6)

一方、FLO-D 液剤による処置群の培養陽性を示したものは 1/15 に過ぎず、同クリーム剤治療群は 2/15 であった。感染局所組織小片の培養成績もほぼこれに対応し、培養陽性率は液剤処置群で 0.6%、クリーム処置群で 2% といずれも極めて低い値を示した。液剤およびクリーム剤処置群における培養陽性率が無処置群のみならず、各基剤処置群と比較しても有意に低いこと ($P < 0.001$) は FISHER 直接確率法からも示された (Table 6)。

また、FLO-D 液剤およびクリーム剤の両者がほぼ同程度に強力な治療効果を発揮することも確認された。

III. 考 察

1% FLO-D クリーム剤が白癬動物モデルにおいて充分高い治療効果を示すことは、すでに江川ら¹⁹⁾によって報告されている。著者らが今回用いた治療実験系は大綱において江川ら¹⁹⁾のそれと近似しているが、最も大きな相違は菌接種後の治療開始時期である。これは液剤という剤形の特殊性を考慮してのことである。液剤の場合には皮膚局所に適用可能な 1 回の用量がクリーム剤に比べて小さいため、局所に残留する薬剤量が少なく、したがって組織内の薬剤濃度が低値になる可能性が懸念されたからである。液剤の投与回数を 1 日 2 回としたの

Table 6 Statistical evaluation based on culture studies data given in Table 5 of the therapeutic activities of FLO-D cream and solution Experiment 2

				Infected control
			Cream excipient	P < 0.001
		Solution excipient	*	P < 0.001
	FLO-D cream	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001
FLO-D solution	*	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001

Statistical significance was evaluated according to the FISHERS exact test.

* : Not significant (P > 0.05).

もまったく同じ理由からである。投与回数は異なっても、液剤とクリーム剤の1日の用量は同一(0.3g:硝酸ミコナゾールとして3mg)になるように条件を設定したので、両剤の治療効果を直接比較してもさほど問題はないと考えられる。

今回行った二つの実験のうち、実験1では感染局所組織の培養陰性化を、また実験2ではそれに加えて局所症状(病変度)の改善をそれぞれ指標として薬剤処置による治療効果を判定した。これら二つの指標のうち、治療効果および治癒の判定基準としては培養成績の方がはるかに勝っていることはいうまでもないことで、これは臨床上の治療効果の判定の場合とまったく軌を一にする。しかも臨床実験の場合には、感染局所表皮の鱗屑しか培養用の検体として使用できないのに対して、動物実験においては、感染局所全領域の皮膚片を表皮全層を含めて切り出し、そのすべてを培養に付することができるため、菌が生存する場合の培養陽性率は比較にならないほど高くなる。したがって、この方法で陽性率がゼロかまたはゼロに近い低値であれば、それは生菌がまったくまたはほとんど存在しないことを示す。白癬についても、他の感染症の場合と同様に、治療効果の判定には、こうした微生物学的評価が最も信頼される。しかしながら、この培養法の最大の欠点は定量性に乏しいことである。それは白癬菌が皮膚組織内において増殖する場合菌糸型をとるためである。この点を改善すべく著者らは、感染局所組織のキチン含有量を定量し、評価する方法を考案し検討中である²³⁾。

一方、局所症状(病変度)は、必ずしも感染の強さと関係なく、薬剤自体さらには基剤による局所刺激作用にかなり影響されるのみならず、感染局所を動物がなめたり噛んだりすることによって増悪することである。また病変度のスコアリングが肉眼的判定に依存するために、

客観性に乏しいこともその信頼性に対するマイナス要因となる。

今回の実験成績から、これらの二つの異なる治療効果判定のための指標を用いた場合に、そのいずれに基づく判定によっても FLO-D 液剤およびクリーム剤が推計学的に有意な治療効果が認められ、しかも培養試験でほぼ完全な陰性化が得られたことは、本剤の治療効果が優れていることの確証となるものであろう。

また今回の実験成績は、液剤およびクリーム剤の基剤自体に低いながら治療効果があることも示している。江川ら¹⁹⁾も FLO-D クリーム剤の基剤について同様の成績を報告している。基剤が薬効を示す理由を説明する証拠は現在のところ得られていないが、基剤成分として抗真菌菌活性をもつ化合物が含まれている可能性は否定的であり、おそらく皮膚組織に対する何らかの作用により真菌の組織内発育を抑制する皮膚の非特異的感染防御機構を活性化するためであると推察される。

液剤、クリーム剤を問わず、治療開始後明らかな薬効が発現するまでこの日までの lag がみられる (Fig. 1)。しかしながら、これは見掛け上の lag であり、実際には薬剤の治療効果はもっと速やかに発現していると考えられる。その理由として、液剤およびクリーム剤がもつ皮膚の紅変などの局所刺激作用が局所病変部のスコアを高める役割を演じており、薬効による病変の軽減を相殺していることが考えられる。こうした薬剤の副作用がもつスコアをおし上げる効果は、病変自体のスコアが小さく、しかも薬剤の刺激作用と区別し難い紅斑性病変が主体となる感染初期にとくに強く現われることになる。したがって、少なくとも感染初期、つまり治療開始数日間における薬剤の実際の治療効果は、スコアに示されるものよりもさらに高いはずである。

次の問題は、この薬剤の刺激作用が FLO-D 自体にあ

るのか、基剤成分によるのか、またはその両者に由来するのか、という点である。液剤に関して薬剤と基剤とを比較すると、感染7日後までは前者よりも後者がより低いスコアを示すことから、刺激作用をもつ本体は FLO-Dにあることを示唆する。これに対しクリーム剤の場合には、基剤処置群が薬剤処置群よりも高いスコアを示す傾向があり、クリーム剤については基剤にも刺激作用にかかわる成分が含まれている可能性が考えられる。

1% FLO-D 液剤がクリーム剤と同様、単に白癬の肉眼的病変を消失させるだけでなく、感染局所の白癬菌を完全に消失させるという今回の実験成績は、本剤の優れた治療効果を裏付けるものであり、臨床的使用に際してもその強力な殺菌の抗菌力により完全治癒を期待させる有望な外用抗真菌製剤となろう。

(謝辞) 菌株を分与された東京大学農学部家畜内科学教室長谷川篤彦博士、薬剤および基剤を分与された持田製薬株式会社の御厚意に深謝します。

文 献

- 1) GODEFRONI, E. E.; J. HEERS, 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. THIEUONT: Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy (Basel)* 17: 392~404, 1972
- 3) HOLT, R. J.: Laboratory studies on miconazole. *In Proceeding of the 8th International Congress of Chemotherapy*, Athens, p. 430, 1973
- 4) HOLT, R. J.: Recent developments in antimycotic chemotherapy. *Infection* 2: 95~107, 1974
- 5) SWAMY, K. H. S.; M. SIRSI & G. R. RAO: Studies on the mechanism of action of miconazole: Effect of miconazole on respiration and cell permeability of *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 420~426, 1974
- 6) SCHAR, G.; F. H. KAYSER & M. C. DUPONT: Antimicrobial activity of econazole and miconazole *in vitro* and in experimental candidiasis and aspergillosis. *Chemotherapy (Basel)* 22: 211~220, 1976
- 7) 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
- 8) 江川朝生, 山口英世, 岩田和夫: Miconazole の *in vitro* 抗菌活性 第3報 抗真菌作用に関する研究補遺. 真菌誌 20: 20~30, 1979
- 9) SHADOMY, S.; L. DAXTON, A. ESPINEL-INGROFF & H. J. SHADOMY: *In vitro* studies with miconazole and miconazole nitrate. *J. Antimicrob. Chemother.* 3: 147~152, 1977
- 10) COSTA, A. L.; A. VALENTI, L. E. LOTETA & S. MIDILI: Antimycotic activity of miconazole (R 18134) *in vitro* and *in vivo*. *Mykosen* 20: 431~440, 1977
- 11) DIXON, D.; S. SHADOMY, H. T. SHADOMY, A. ESPINEL-INGROFF & T. M. KERKERING: Comparison of the *in vitro* antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R 41400. *J. Infect. Dis.* 138: 245~248, 1978
- 12) 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 の嫌気性並びに好気性細菌に対する抗菌活性. 真菌誌 19: 298~302, 1978
- 13) BUTTER, A. A.: Further experiences with miconazole nitrate, a broad-spectrum antimycotic antibacterial activity. *Mykosen* 15: 179~183, 1972
- 14) BUTTER, A. A.: Topical treatment of nail and skin infections with miconazole, a new broad-spectrum antimycotic. *Mykosen* 14: 187~191, 1971
- 15) SVEJGAARD, E.: Double-blind trial of miconazole in dermatomycosis. *Acta Dermatovenerol.* 53: 497~500, 1973
- 16) VANDERDOUCKT, J.; W. LAUWERS & J. BOCKAERT: Miconazole alcoholic solution in the treatment of mycotic nail infections. *Mykosen* 19: 251~256, 1976
- 17) GRAYBILL, J. R.; L. MITCHELL & H. B. LEVINE: Treatment of experimental murine cryptococcosis: a comparison of miconazole and amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 277~283, 1978
- 18) WINBLAND, B.: Experimental renal candidiasis in mice and guinea-pigs. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 83: 406~414, 1975
- 19) 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
- 20) SAKAI, S.; T. KADA, G. SAITO, N. MURAOKA & Y. TAKAHASHI: Studies on chemotherapy of *Trichophyton* infections I. Antifungal properties of halogen phenol ester. *J. Scient. Res. Inst.* 46: 113~117, 1952
- 21) NOGUCHI, T.; A. KAJI, Y. IGARASHI, A. SHIGEMATSU & K. TANIGUCHI: Anti-trichophyton activity of naphthiomates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 259~267, 1963
- 22) WEINSTEIN, M. J.; E. M. ODEN & E. MOSS: Antifungal properties of tolnaftate *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob. Agent Chemother.* 595~601, 1965
- 23) UCHIDA, K. & H. YAMAGUCHI: Assessment of

in vivo activity of bifonazole against dermatophytic infection in guinea-pigs on the basis of the amount of a specific fungal cell wall

component chitin in the infected skin. *Dermatologica* 169: suppl. 1, 47~50, 1984

THE THERAPEUTIC ACTIVITIES OF MICONAZOLE NITRATE
SOLUTION IN THE TOPICAL TREATMENT OF
GUINEA-PIGS EXPERIMENTALLY INFECTED WITH
TRICHOPHYTON MENTAGROPHYTES

KATSUHISA UCHIDA and HIDEYO YAMAGUCHI

Research Center for Medical Mycology, Teikyo University School of Medicine

The therapeutic activities of miconazole nitrate solution on experimental cutaneous *Trichophyton mentagrophytes* infection in guinea-pigs was investigated in comparison with miconazole nitrate cream. Twice daily dose 1% miconazole(FLO-D) solution topical treatments were started 3 days after infection and continued for 14 days. Complete healing in terms of disappearance of developed lesions and negative cultures in the infected loci was attained with a guinea-pigs treated for 2 weeks. No significant difference was observed in such therapeutic activities between FLO-D cream and solution. Solution and cream excipient also showed not a few potency in this experimental system.