

イミダゾール系新抗真菌剤 SS 717 に関する研究

第 2 報 モルモットの実験的白癬に対する治療効果と薬剤前投与による感染防御効果

浅岡 健光・川原 隆一・岩佐 曜

エスエス製薬株式会社中央研究所*

(平成 2 年 3 月 5 日受付・平成 2 年 4 月 5 日受理)

Trichophyton mentagrophytes によるモルモット実験的白癬に対する治療効果を、各種濃度の SS 717 クリーム剤および液剤について bifonazole を対照薬剤に、感染部位の病変スコアや培養試験による菌の陽性率を指標として比較検討を行った。

その結果、SS 717 クリーム剤 (0.25%, 0.5%, 1% および 2%) はいずれも顕著な症状改善や治療効果を示し、またその効果は 0.25% から 1% まで主薬の濃度に依存していた。しかし、1% と 2% の濃度間には有意な差は認められなかった ($P > 0.05$)。1% の SS 717 クリーム剤と液剤の治療効果は、対照薬である 1% bifonazole クリーム剤および液剤と比較して同等か、それ以上の優れた効果を示した。

薬剤前投与による予防的な感染防御効果は、1% SS 717 クリーム剤と 1% bifonazole クリーム剤は同等であり、その効果は薬剤塗布 72 時間後においても認められた。

Key words: 新規抗真菌剤, イミダゾール, SS 717, 実験的白癬, 感染防御効果

イミダゾール系抗真菌剤は、1969 年にバイエル社が clotrimazole を外用剤として開発して以来、次々に開発研究がなされてきた¹⁻⁴⁾。近年においても cloconazole⁵⁾ や bifonazole (BFZ)⁶⁾ などが開発され、そのほとんどがクリーム剤あるいは液剤などの外用剤であり、皮膚真菌症の治療薬として広く使用されている。

SS 717 はエスエス製薬(株)中央研究所にて合成開発された新規なイミダゾール系抗真菌剤であり、化学名は (E) 1-[2-(methylthio)-1-[2-(pentyloxy)phenyl]ethyl]-1H-imidazole hydrochloride である。

SS 717 の *in vitro* 活性については、別報⁷⁾にて投稿中であるが、糸状菌に対して活性が強く、中でも皮膚糸状菌に低い MIC 値を示した。また、従来のイミダゾール系抗真菌剤と比較して血清添加による活性低下も少なく、*in vivo* での効果が期待される。

そこで著書らは、*in vivo* における活性の測定としてモルモット実験的白癬に対する治療効果を、各種濃度含有の SS 717 クリーム剤と液剤について検討し、対照薬である 1% BFZ クリーム剤および液剤と比較した。また、薬剤前投与による予防的な感染防御効果について、1% BFZ クリーム剤を対照薬として検討したのであわせて報告する。

I. 実験材料と方法

1. 薬 剤

SS 717 のクリーム剤と液剤は、当研究所において合成した原末を主薬として各々調製し、濃度は 0.25%, 0.5%, 1% および 2% とした。対照薬の 1% BFZ クリーム剤と液剤は市販品 (マイコスポール[®]) を使用した。

2 使用動物

Hartley 系の雄性および雌性モルモット (日本 SLC 株) 体重 400~500 g を、室温 23 ± 3 °C で湿度 45~65% の実験室中に 1 ケージ (42×23×22 cm) 当り 1 匹ずつ入れ、固型飼料 (オリエンタル酵母(株), RC-4) と水を自由に摂取させ、1~2 週間予備飼育したものを使用した。

3. 使用菌株

接種菌は帝京大学医学部医真菌研究センターより分与された。*Trichophyton mentagrophytes* TIMM 1189 株を使用した。

4. 接種菌液の調製

前記菌株を 1/10 Sabouraud dextrose agar (Difco 製) 斜面培地に 27°C で 4 週間培養した後、0.1% (w/v) Tween 80 添加滅菌生理食塩水を加えてよく振り混

*千葉県成田市南平台 1143

せて、分生子を浮遊させた。その浮遊液を滅菌ガーゼにてろ過して菌糸塊を除去し、得られたろ液中の浮遊分生子数を血球計算板にて算定した。さらに、接種菌液は滅菌生理食塩水にて 2×10^7 分生子/ml の濃度に調製して使用した。

5. 使用菌株の MIC 測定法

SS 717 および BFZ の精製原末標品は、当研究所にて合成および市販製剤より抽出精製して使用した。また、*T. mentagrophytes* TIMM 1189 に対する MIC 値は Sabouraud dextrose (2%) agar (SDA) の寒天平板希釈法により測定した。

6. 感染方法

内田および山口らの方法⁸⁻¹⁰⁾に従い、モルモット背部の毛を電気バリカンにて刈り取った後、適当な間隔の部位 4 か所を選び、そこに約 2 cm 角のガムテープを貼り付けては勢いよく剥がすという操作を 3~4 回繰り返した。これにより、感染部位の抜毛を行うと同時に皮膚角質層上部を剥離させ、さらに感染部位の残った毛は毛抜きを用いて完全に抜毛した。そして、抜毛部位に接種菌液を各部位当り 0.05 ml ずつ塗布接種した。

7. 治療実験法

実験(1)の SS 717 クリーム剤による治療実験はモルモット総数 22 匹を使用し、各背部に 4 か所ずつ作った感染部位の 1 か所を感染対照としてまったく処置を行わず、残り 3 か所に、SS 717 クリーム用基剤、SS 717 クリーム剤 (0.25%, 0.5%, 1% および 2%) および対照薬として 1% BFZ クリーム剤を乱数割付けした。治療は菌接種部位に紅斑が明らかに認められるようになった時点(菌接種後 5 日目)から開始し、連続で 14 日間行った。投与方法および量は、1 日 1 回の塗布で感染部位 1 か所当り 0.3 g とした。

実験(2)の SS 717 液剤による治療実験はモルモット総数 20 匹を使用し、各背部に 4 か所ずつ作った感染部位に、無処置対照、SS 717 液用基剤、SS 717 液剤 (0.25%, 0.5%, 1% および 2%) および対照薬として 1% BFZ 液剤を乱数割付けした。治療開始は実験(1)と同様に、菌接種部位に紅斑が明らかに認められるようになった時点から開始し、連続で 14 日間行った。投与方法および量は、1 日 1 回の塗布で感染部位 1 か所当り 0.2 ml とした。

8. 病変度の判定

菌接種後の感染部位の病変度を肉眼的に観察判定し、治療効果を検討した。病変度の判定基準は、Weinstein¹¹⁾や Gordee¹²⁾の方法を一部改変した、内田や山口らの方法⁸⁻¹⁰⁾を基準とした。すなわち、局所に病変が

まったく認められないものを 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した。

- +1: 少数個の小さな紅斑や紅斑性丘疹が島状に散在して認められる状態、または病変が軽快し新しい体毛が発育してきた状態。
- +2: 紅斑が感染部位全面に広がり、表皮の剝離を伴う状態。
- +3: 部分的に強い発赤や腫脹等の炎症症状が認められ、豊富な鱗屑が生じる状態。
- +4: 肥厚した痂皮の形成が認められる状態。

9. 培養試験

治療終了 2 日後に感染部位皮膚組織片の培養試験を行った。すなわち、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取った感染部位の皮膚を全面切り取り、ほぼ同等大の 10 個の小片に刻み、それぞれの小片を cycloheximide 500 µg/ml, mezlocillin 50 µg/ml, sisomicin 50 µg/ml を含む SDA 平板にのせ、27°C で 14 日間培養した。*T. mentagrophytes* の集落が発生したものを培養陽性とし、培養成績は各処置群の皮膚組織小片総数の中で、陽性を示した小片の数および率で表した。

10. 感染防御実験法と効果判定

モルモット総数 18 匹を使用し、無処置対照、1% SS 717 クリーム剤および 1% BFZ クリーム剤各々 6 匹の 3 群に分け、Plempel⁹⁾の方法を準用して行った。薬剤の塗布法はモルモット背部に 3 か所の感染部位を作り、異種薬剤間の影響をさけるため、同一モルモット背部に同一薬剤の塗布を行うこととし、薬剤は菌接種の 72 時間前、48 時間前および 24 時間前に各々 0.3 g ずつ塗布した。個々の時間(24, 48, および 72 時間)経過後、薬剤塗布部位と無処置対照部位に *T. mentagrophytes* の接種菌液を 0.05 ml ずつ接種し、12 日間にわたり病変度の変化を観察した。感染防御の効果判定は治療実験(1)および(2)と同様に、病変スコアや感染部位皮膚組織小片の培養試験結果に基づいて行った。ただし、病変スコアは小さな紅斑が認められるスコア +1 以上を感染成立として、その成立数で表した。

11. 推計学的処理

病変スコアの一様性の検定は分散分析にて行い、対としての比較は Scheffe の多重比較により解析を行った。また、培養試験成績での陽性率は Bonferroni の不等式を利用した多重比較により解析を行った。

II. 実験結果

1. 使用菌株の MIC

SS 717 および BFZ のモルモット感染菌株 *T.*

mentagrophytes TIMM 1189 に対する MIC 値は、0.10 $\mu\text{g/ml}$ と 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 治療実験(1)

Table 1 および Fig. 1 に、無処置対照群と各種クリ

ーム剤群における病変スコアの経日的推移を示した。無処置対照群の病変スコアの推移は、菌接種後 2～3 日目までは病徴の発現は認められず、4～5 日目に紅斑性丘疹が小数個認められ、5 日～6 日目にはすべて

Table 1. Therapeutic activity of SS 717 cream on experimental dermatophytosis in guinea pigs in comparison with bifonazole

Treatment with ^{a)}	Total number of treatments	Day of treatment	Average lesion score \pm SD
Infected control	22	5	2.50 \pm 0.51
		8	3.68 \pm 0.48
		11	3.86 \pm 0.35
		14	3.68 \pm 0.48
Cream vehicle	10	5	2.60 \pm 0.52
		8	3.60 \pm 0.70
		11	3.70 \pm 0.48
		14	3.40 \pm 0.52
0.25% SS 717 cream	11	5	2.36 \pm 0.50
		8	1.91 \pm 0.54
		11	1.64 \pm 0.50
		14	1.27 \pm 0.65
0.5% SS 717 cream	11	5	1.91 \pm 0.30
		8	1.36 \pm 0.50
		11	0.82 \pm 0.40
		14	0.73 \pm 0.47
1% SS 717 cream	12	5	1.92 \pm 0.29
		8	1.08 \pm 0.29
		11	0.33 \pm 0.49
		14	0.17 \pm 0.39
2% SS 717 cream	10	5	1.80 \pm 0.42
		8	1.20 \pm 0.42
		11	0.20 \pm 0.42
		14	0.20 \pm 0.42
1% bifonazole cream	12	5	2.08 \pm 0.29
		8	1.33 \pm 0.49
		11	0.67 \pm 0.49
		14	0.50 \pm 0.52

^{a)}: Treatment was started on day 5 after infection, once a day for 14 consecutive days.

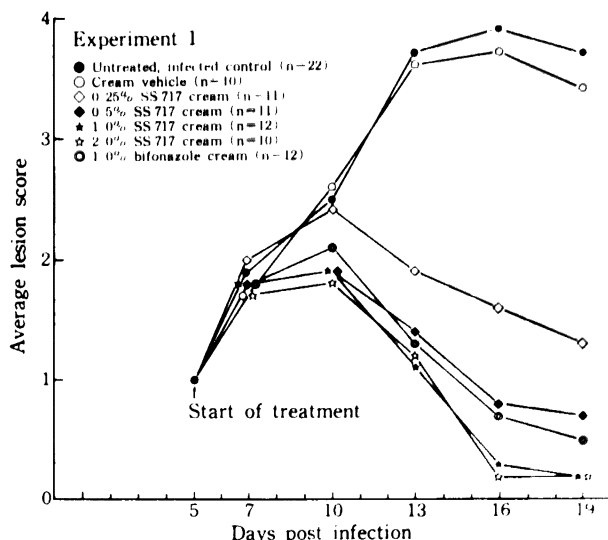


Fig. 1. Therapeutic activity of SS 717 cream on experimental dermatophytosis of guinea-pigs in comparison with bifonazole

Experiment 1

					Infected control
				Cream vehicle	-
			0.25% SS 717 cream	**	**
		0.5% SS 717 cream	-	**	**
	1% SS 717 cream	-	**	**	**
	2% SS 717 cream	-	**	**	**
1% bifonazole cream	-	-	*	**	**

Fig. 2. Statistical evaluation of the therapeutic activity of SS 717 and bifonazole creams based on the average lesion score on day 14 of treatment. Statistical significance was evaluated according to the Scheffe multiple comparison test

- : Not significant, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

の感染部位に明らかな紅斑性丘疹の拡大が認められた。接種 10 日後には紅斑性丘疹が部位全面に広がり鱗屑が認められ、次第にその感染度合を増し 13~16 日目に

かけて著明となり、豊富な鱗屑や厚い痂皮を形成するという典型的な経過が実験期間中持続した。また、クリーム基剤群も無処置対照群とほぼ同様な経過をたどった。しかし、0.25% SS 717 クリーム剤群では、接種 10 日後まで無処置群やクリーム基剤群と同様なスコア経過を示したが、以降のスコアは次第に下降した。その他の濃度の SS 717 クリーム剤群および 1% BFZ クリーム剤群では、いずれも接種 10 日後のスコア + 2 を最高とし、以降は明らかな病変の改善が認められた。

Fig. 2 に、判定最終日の病変スコアを有意差検定した結果を示したが、各薬剤治療群は無処置対照群およびクリーム基剤群と比較して高度に有意な治療効果を示した ($p < 0.01$)。また、SS 717 クリーム剤群においては 0.25% と 1% 濃度間で有意な差が認められ ($p < 0.01$)、0.5% 群の平均スコアが中間値を示すことより、薬剤の濃度に依存した病徴改善が認められた。しかし、1% と 2% SS 717 クリーム剤群および 1% BFZ クリーム剤群間には有意な差が認められなかった ($p > 0.05$)。

Table 2 に、治療終了 2 日後に行った培養試験の成績を示したが、各薬剤治療群は共に菌の陰性化傾向が認められた。無処置対照群とクリーム基剤群は 97.7% および 83.0% と高い陽性率を示したのに対して、各薬剤治療群は 1% BFZ クリーム剤群が 31.7% と比較的高い陽性率を示したほか、すべて低い陽性率であった。特に 1% SS 717 クリーム剤群ではその効果は顕著

Table 2. Effect of SS 717 cream on the elimination of organisms from guinea-pigs skin following infection with *Trichophyton mentagrophytes* in comparison with bifonazole

Treatment with	Total number of treatments	No. of skin blocks with positive cultures/total No. of skin blocks ^{a)} (%)
Infected control	22	215/220 (97.7%)
Cream vehicle	10	83/100 (83.0%)
0.25% SS 717	11	22/110 (20.0%)
0.5% SS 717	11	25/110 (22.7%)
1% SS 717	12	0/120 (0%)
2% SS 717	10	4/100 (4.0%)
1% bifonazole	12	38/120 (31.7%)

^{a)}: Reversed cultivation of inoculated organisms was made on 10 skin sections cut out from each treated site, 19 days after infection.

Experiment 1

					Cream vehicle	Infected control
						**
				0.25% SS 717 cream	**	**
			0.5% SS 717 cream	-	**	**
	1% SS 717 cream	**	**	**	**	**
	2% SS 717 cream	-	**	*	**	**
1% bifonazole cream	**	**	-	-	**	**

Fig. 3. Statistical evaluation of the therapeutic activity of SS 717 and bifonazole creams based on the culture studies data. Statistical significance was evaluated according to the Bonferroni multiple comparison test
 - : Not significant, * : $\chi^2_0 > \chi^2_{0.05F}/21(1) = 9.230$, ** : $\chi^2_0 > \chi^2_{0.01F}/21(1) = 12.207$

であり、菌の検出はまったく認められなかった。

Fig. 3に、培養試験成績を有意差検定した結果を示したが、1% BFZクリーム剤群の治療効果を各濃度のSS 717クリーム剤群と比較した場合、1%と2% SS 717クリーム剤群は有意に優れており ($P < 0.01$)、0.25%および0.5% SS 717クリーム剤群とほぼ同程度の治療効果であった ($P > 0.05$)。しかし、SS 717クリーム剤の1%と2%群間では、有意な差を認めなかった ($P > 0.05$)。

3. 治療実験(2)

Table 3およびFig. 4に示した液剤群における病変スコアの経日的推移から明らかのように、無処置対照群は治療実験(1)とほぼ同様な感染経過をたどり、菌接種10日後には紅斑性丘疹が部位全面に広がり、次第にその強度を増し13日から16日にかけて最盛となり厚い痂皮を形成した。しかし、液基剤群ではスコア推移パターンがクリーム基剤群に似ているものの、全体的に低いスコアであった。また、各種濃度のSS 717液剤群と1% BFZ液剤群は、スコア平均において実験期間中+2を越えることはなかったが、菌接種後10日以降のスコアの下降推移は明らかに治療実験(1)のクリーム剤よりも遅れた。

Fig. 5に、判定最終日の病変スコアを有意差検定した結果を示したが、各薬剤治療群は無処置対照群およ

Table 3. Therapeutic activity of SS 717 solution on experimental dermatophytosis in guinea pigs in comparison with bifonazole

Treatment with ^{a)}	Total number of treatments	Day of treatment	Average lesion score \pm SD
Infected control	11	5	3.36 \pm 0.50
		8	3.82 \pm 0.40
		11	3.64 \pm 0.50
		14	3.73 \pm 0.65
Solution vehicle	11	5	2.73 \pm 0.47
		8	3.36 \pm 0.50
		11	3.36 \pm 0.50
		14	3.09 \pm 0.30
0.25% SS 717 solution	11	5	1.19 \pm 0.54
		8	1.64 \pm 0.50
		11	1.55 \pm 0.69
		14	1.18 \pm 0.87
0.5% SS 717 solution	11	5	1.64 \pm 0.50
		8	1.91 \pm 0.54
		11	1.73 \pm 0.90
		14	1.45 \pm 0.82
1% SS 717 solution	12	5	1.50 \pm 0.52
		8	1.50 \pm 0.52
		11	1.08 \pm 0.51
		14	0.58 \pm 0.67
2% SS 717 solution	12	5	1.58 \pm 0.51
		8	1.58 \pm 0.67
		11	1.25 \pm 0.45
		14	0.75 \pm 0.62
1% bifonazole solution	12	5	1.67 \pm 0.65
		8	1.58 \pm 0.51
		11	0.92 \pm 0.29
		14	0.67 \pm 0.49

^{a)}: Treatment was started on day 5 after infection, once a day for 14 consecutive days.

び液基剤群と比較して高度に有意な治療効果を示した ($P < 0.01$)。しかし、各薬剤治療群共に判定最終日のスコアが若干高く、SS 717 濃度と治療効果との間に顕著な濃度依存性は認められなかった ($P > 0.05$)。

Table 4 に、治療終了 2 日後に行った培養試験の成績を示したが、各薬剤治療群は共に菌の陰性化傾向が認められた。無処置対照群と液基剤群が 90.9% および 82.7% と高い陽性率を示したのに対して、各薬剤治療

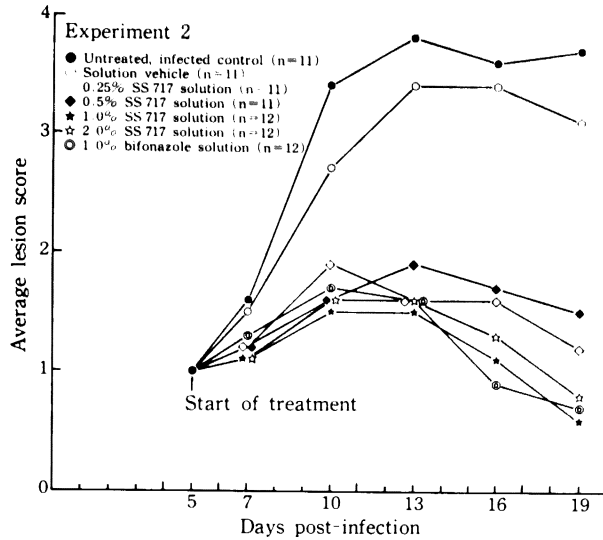


Fig. 4. Therapeutic activity of SS 717 solution on experimental dermatophytosis of guinea-pigs in comparison with bifonazole

Experiment 2

					Infected control
				Solution vehicle	-
			0.25% SS 717 solution	**	**
		0.5% SS 717 solution	-	**	**
	1% SS 717 solution	-	-	**	**
2% SS 717 solution	-	-	-	**	**
1% bifonazole solution	-	-	-	**	**

Fig. 5. Statistical evaluation of the therapeutic activity of SS 717 and bifonazole solutions based on the average lesion score on day 14 of treatment. Statistical significance was evaluated according to the Scheffe multiple comparison test
 - : Not significant, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Experiment 2

					Infected control
				Solution vehicle	-
			0.25% SS 717 solution	**	**
		0.5% SS 717 solution	-	**	**
	1% SS 717 solution	**	**	**	**
2% SS 717 solution	-	**	**	**	**
1% bifonazole solution	-	-	**	**	**

Fig. 6. Statistical evaluation of the therapeutic activity of SS 717 and bifonazole solutions based on the culture studies data. Statistical significance was evaluated according to the Bonferroni multiple comparison test
 - : Not significant, * : $\chi^2_0 > \chi^2_{0.05F}/21(1) = 9.230$, ** : $\chi^2_0 > \chi^2_{0.01F}/21(1) = 12.207$

群は低い陽性率を示し、中でも1% SS 717液剤群が13.3%と最も低い陽性率であった。

Fig. 6に、培養試験成績を有意差検定した結果を示

したが、SS 717液剤群の0.25%から1%の各濃度間では明らかに濃度に依存した治療効果が認められた。しかし、1%と2% SS 717液剤群および1% BFZ液

Table 4. Effect of SS 717 solution on the elimination of organisms from guinea pigs skin following infection with *Trichophyton mentagrophytes* in comparison with bifonazole

Treatment with	Total number of treatments	No. of skin blocks with positive cultures/total No. of skin blocks* ¹ (%)
Infected control	11	100/110 (90.9%)
Solution vehicle	11	91/110 (82.7%)
0.25% SS 717	11	60/110 (54.5%)
0.5% SS 717	11	40/110 (36.4%)
1% SS 717	12	16/120 (13.3%)
2% SS 717	12	17/120 (14.2%)
1% bifonazole	12	27/120 (22.5%)

*¹: Reversed cultivation of inoculated organisms was made on 10 skin sections cut out from each treated site, 19 days after infection.

Table 5. Protective effects of pretreatment with SS717 and bifonazole on the development of dermatophytosis in guinea-pigs

Treatment with	Days before infection	Infected foci with clinical symptoms/No. of sites treated	No. of skin blocks with positive culture/total No. of skin blocks* ¹
Infected control		18/18	168/180 (93.3%)
1% SS 717 cream	- 1	0/6	1/60 (1.7%)
	- 2	0/6	2/60 (3.3%)
	- 3	0/6	8/60 (13.3%)
1% bifonazole cream	- 1	0/6	4/60 (6.7%)
	- 2	0/6	0/60 (0%)
	- 3	1/6	7/60 (11.7%)

*¹: Ten skin sections were cut out from each treated site.

剤群間では、有意な差が認められなかった ($P > 0.05$)。

4. 感染防御実験

Table 5に、病変スコア+1以上の感染成立数と培養試験成績を示した。無処置対照群が菌接種後12日目のスコア最終判定日においてほぼスコア+3を示したのに対し、1% SS 717クリーム剤群では肉眼的な感染成立は認められなかった。また、1% BFZクリーム剤

群でも72時間前塗布群で1例スコア+1の発症例が認められるのみであった。一方、培養試験成績も1% BFZクリーム剤群に若干のばらつきが認められるものの、両薬剤群共に十分な感染防御効果が認められた。

Fig. 7に、培養試験成績を有意差検定した結果を示したが、両薬剤処置群は共に無処置対照群に比較してきわめて有意な感染防御効果を示した ($P < 0.01$)。そ

						Infected control
					1% SS 717 cream 24 h	**
					1% SS 717 cream 48 h	**
					1% SS 717 cream 72 h	**
		1% BFZ cream 24 h	-	-	-	**
	1% BFZ cream 48 h	-	-	-	-	**
1% BFZ cream 72 h	-	-	-	-	-	**

BFZ : bifonazole

Fig. 7. Statistical evaluation of protective effects of pretreatment with SS 717 and bifonazole (BFZ) creams based on the culture studies data. Statistical significance was evaluated according to the Bonferroni multiple comparison test

- : Not significant, * : $\chi^2_0 > \chi^2_{0.05F}/21(1) = 9.230$, ** : $\chi^2_0 > \chi^2_{0.01F}/21(1) = 12.207$

の効果は薬剤塗布 72 時間後でも持続的に認められた。

III. 考 察

初期のモルモット実験の白癬モデルの作成方法は、Sakai ら¹³⁾や Noguchi ら¹⁴⁾により報告されているが、共に感染後、3 日目から治療を開始している。治療開始の時期については、内田ら⁹⁾が感染後 3 日目および 5 日目に、俵ら¹⁵⁾が 2 日目および 5 日目に於いて、共に感染後 5 日目からの処置の方がより治療的であると指摘している。一方、予防的な効果を期待した治療開始時期の早い実験法は、Waitz ら¹⁶⁾が菌接種 3～6 時間後から、Polak¹⁷⁾が菌接種 6 時間後から治療を開始している報告がある。今回、我々が使用した感染菌株による実験の白癬では、感染 3 日目では明らかな病徴は認められず、5 日目で小数個の紅斑が認められることより、感染が成立した 5 日目からの治療開始とした。すなわち、より治療的な効果を目的とした検討である。

また、現在までに報告されている数多くの実験的な *T. mentagrophytes* 感染モデルは、末期に出血、びらん、潰瘍などを伴い、比較的短い期間で自然治癒をすることが知られている。しかし、帝京大学医学部医真

菌研究センターより分与された本感染菌株は、内田らの使用菌株^{9,10)}であり、ハムスター病巣から分離され、人や動物の白癬により近い局所病変を呈し、その病変度は緩和であるが感染期間が比較的長く持続すると報告されている。本実験の実施期間中においても、感染対照群の病徴には自然治癒が認められなかったことから、抗真菌剤としての有用性を評価するのに十分な感染モデルであると考えられる。

以上のことを考慮して実験成績を考察してみると、SS 717 クリーム剤および液剤はモルモット実験の白癬に対して各種濃度共にすぐれた治療効果を示し、0.25% から 1% まではその主薬の含有濃度に依存して高い効果を示した。しかし、1% と 2% 濃度できわめて強い治療効果が認められたものの、両濃度間には有意な差は認められなかった ($P > 0.05$)。すなわち、SS 717 の製剤中での有効な濃度は 1% で充分であり、強い治療効果が期待できるものとする。一方、対照比較薬として使用してきた 1% BFZ クリーム剤の治療効果は、0.5% SS 717 クリーム剤とほぼ同程度であり、同液剤は 1% SS 717 液剤とほぼ同程度の治療効果であった。

次に、薬剤前投与による予防的な感染防御効果に関する報告例は数が少なく、Plempel ら⁶⁾や近江ら¹⁸⁾による報告などが見られるだけである。感染防御効果とは、1 回の薬剤塗布における防御の持続時間を測定するものであり、薬剤の皮膚滞留時間を推定する方法である。この実験法により、1 日 1 回の適用で十分な治療効果を上げる皮膚滞留時間の長い治療薬を作り出すことは、Meinhof ら¹⁹⁾が指摘しているような、治療患者が医師の指示に従わずに、なかなか治りが悪くなった、ノンコンプライアンス解決への一助となるものと考えられている。

本感染防御実験で 1% SS 717 クリーム剤は、1% BFZ クリーム剤と同等な効果であり、薬剤塗布 24 時間から 72 時間後においても十分な防御効果が認められた。このことより、SS 717 は BFZ と同様に、ヒトの白癬に対して 1 日 1 回の適用で良好な治療効果が期待できるものとする。

謝 辞

白癬菌を分与され、また諸種御指導を賜りました帝京大学医学部医真菌研究センター山口英世教授ならびに内田勝久博士に深謝いたします。

文 献

- 1) Plempel M, Bartmann K, Büchel K H, Regel E : Bay b 5097, a new orally applicable antifungal substance with broad-spectrum activity. Antimi-

- crof Agents Chemother 1969 : 271~274, 1970
- 2) Van Cutsem J M, Thienpont D : Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy* 17 : 392~404, 1972
 - 3) 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* の抗菌活性。真菌誌 18 : 65~72, 1977
 - 4) 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 試験管内抗真菌活性。真菌誌 18 : 216~224, 1977
 - 5) 依 勝也, 砂川則雄, 竹間盛夫 : 710674 S の抗真菌作用に関する研究, 第1報 *In vitro* 抗菌活性。真菌誌 25 : 281~289, 1984
 - 6) Plempel M, Regel E, Büchel K H : Antimycotic efficacy of bifonazole *in vitro* and *in vivo*. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 33 : 517~524, 1983
 - 7) 浅岡健光, 川原隆一, 岩佐 曜 : イミダゾール系新抗真菌剤 SS 717 に関する研究, 第1報 *In vitro* 抗菌活性。Chemotherapy 38 : 753~768, 1990
 - 8) 内田勝久, 山口英世 : モルモットの白癬モデルに対する新規イミダゾール誘導体 oxiconazole nitrate クリーム剤の治療効果。Chemotherapy 32 : 585~601, 1984
 - 9) 内田勝久, 山下 悟, 山口英世 : 局所的イミダゾール系抗真菌剤 bifonazole の実験的白癬菌感染症に対する治療効果。Chemotherapy 32 : 842~854, 1984
 - 10) 山口英世, 平谷民雄, 永田淳子, 内田勝久 : Tioconazole の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗菌活性の特徴。Chemotherapy 34 : 146~156, 1986
 - 11) Weinstein M J, Oden E M, Moss E : Antifungal properties of tolnaftate *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1964 : 595~601, 1965
 - 12) Gordee R S, Matthews T R : Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of pyrrolnitrin. *Antimicrob Agents Chemother* 1967 : 378~387, 1968
 - 13) Sakai S, Kada T, Saito G, Muraoka N, Takahashi Y : Studies on chemotherapy of *Trichophyton* infections, (I) Anti-fungal properties of halogen phenol esters. *J Sci Res Inst* 46 : 113~117, 1952
 - 14) Noguchi T, Kaji A, Igarashi Y, Shigematsu A, Taniguchi K : Antitrichophyton activity of naphthiomates. *Antimicrob Agents Chemother* 1962 : 259~267, 1963
 - 15) 依 勝也, 砂川則雄, 竹間盛夫 : 710674 S の抗真菌活性に関する研究, 第2報 実験的白癬に対する治療効果。真菌誌 25 : 351~357, 1984
 - 16) Waitz J A, Moss Jr E L : Prophylactic activity of tolnaftate in experimental *Trichophyton mentagrophytes* infections of guinea pigs. *Chemotherapy* 14 : 170~175, 1969
 - 17) Polak A : Oxiconazole, a new imidazole derivative. Evaluation of antifungal activity *in vitro* and *in vivo*. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 32 : 17~24, 1982
 - 18) 近江哲人, 小坂広美, 内田又左衛門, 山口英世 : 新規イミダゾール系抗真菌剤, NND-318 の抗真菌作用 (第3報)。第32回日本医真菌学会総会, pp. 93, 1988
 - 19) Meinhof W, Girardi R M, Stracke A : Patient noncompliance in dermatomycosis : results of a survey among dermatologists and general practitioners and patients. *Dermatologica* 169 : 57~66, 1984

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF SS 717, A NEW IMIDAZOLE ANTIMYCOTIC

II. THERAPEUTIC EFFECT AND PROTECTIVE EFFECT OF PRETREATMENT
ON EXPERIMENTAL DERMATOPHYTOSIS IN GUINEA PIGS

Takemitsu Asaoka, Ryuichi Kawahara and Akira Iwasa

Central Research Laboratories, SS Pharmaceutical Co., Ltd.,
Narita, Chiba 286, Japan

We studied the therapeutic effect of various concentrations of SS 717 cream and solution formulations on experimental cutaneous *Trichophyton mentagrophytes* infection in guinea pigs in comparison with those of bifonazole cream and solution formulations.

The evaluation of the therapeutic effect was made in terms of the average lesion score and the rate of appearance of positive cultures from infected skin sections.

SS 717 cream and solution (0.25, 0.5, 1 and 2 %) were effective in treating a dermatophyte model for 14 consecutive days when treatment was initiated 5 days after infection.

Excellent therapeutic efficacy of SS 717 cream was observed in the order of 1 %, 0.5 % and 0.25 %, but no significant differences were detected between the 1 % and 2 % cream treated groups.

The therapeutic activity of SS 717 1 % cream and solution was superior or equivalent to those of bifonazole 1 % cream and solution.

The protective effect of pretreatment with 1 % SS 717 cream on an experimental dermatophytosis was also confirmed and the data showed a prophylactic effect against infection for 24–72 h.