

Candida 属の疫学的研究

第3報 致死的感染と感染防禦

Epidemiological Studies on Genus of *Candida* Part 3 Lethal infection and defence of infection

高 橋 幸 治

Koji Takahashi

緒 言

我々は、第1報¹⁾において *Candida albicans* の各症例別分離菌による、マウス腸管感染に現れたその病原性と抗原性を実験し、第2報²⁾によって各疾患の分布と、その寄生獲得による生菌数の増加が、直接人体の生死に関与することを報告した。

各種の疾病について、その疾患を論ずる場合、原因とその環境因子に対する理論的説明が困難であることが多く、ことに最近の諸疾患はこの傾向が強く見られる。しかし疫学的には、生じた疾患から疑うに足る充分な原因とその環境因子となるものを推定することは容易であろう。従って発生するであろう疾病の予知と、予防ないしは防禦方法の時前処置が強く要望される。

このことから、第2次疾患としての真菌症の場合、結核など近代化学療法が発達による菌交代現象的なものから、生活様式の環境変化がもたらす癌、その他の消耗性慢性疾患を始めとし、手術技術の向上と共に、長時間を要する複雑な手術が可能となり、このため手術部位の露出延長が引金の役割と思われる新しい感染因子の真菌症も増加しつつある。これらについて、一部の経験者を除き、全くあえて真菌症の発生防禦を講じない例が非常に多く見られる。このことは頻発する *Candida* 症についても同様であり、*Candida* 症中最も多くの起因菌となる *Candida albicans* に対する感染防禦等の資料の乏しかったことにも原因があった。

我々は、先におこなった *Candida* 属の疫学的研究^{1) 2)}に続き、Amphotericin-B の人体経口投与による血中濃度の測定に関連し、そのM.I.C を求め、マウスによる *Candida albicans* に対する実験的な感染防禦試験によって十分その防禦ないしは発生を防止するに足る資料を得たので報告する。

I 実験材料

A, 供試菌株 *Candida albicans* I.F.O-0600(以下単に *C. albi*)

Aspergillus fumigatus I.F.O-4057

(以下単に *A. fumiga*)

Cryptococcus neoformans 患者株 (以下単に *Cr. neof*)

B, 供試培地 Sabouraud's glucose agar (以下単に Sabouraud 培地)

C, 供試薬剤 Amphotericin-B 865mcg/mg 力価標品 (以下 Amp-Bs)

Fungillrin 100 mg tablets (以下 Amp-Bt)

Fungizone intravenous 50 mg (以下 Amp-Bi)

D, 緩衝液	0.15 M KH_2PO_4 24.0ml	} 200ml PH 7.2
	0.15 M Na_2HPO_4 76.0ml	
	0.15 M NaCl 100.0ml	

E, 乳 酸 特級, 75%乳酸

F, 濾紙円板 厚 2mm 径 6mm PH6.0 緩衝液通過後 乾熱乾燥

G, 供試マウス DD系平均体重20~22g ♂♀混合
自家最近交系, 平均体重20g ♂♀混合

II 実験1, Amphotericin-B 各製剤のM.I.C

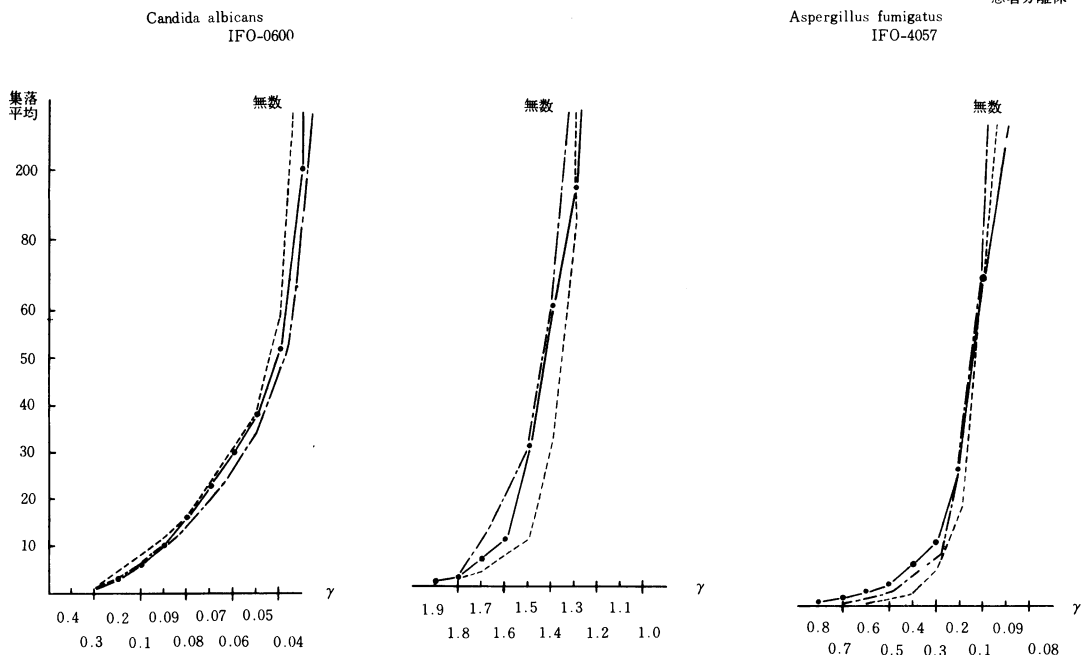
Amp-Bs, Amp-Bt, ならびに Amp-Bi を各1mg量, 平均力価 100 γ 濃度の量を正確に秤量し, 75%特級乳酸(以下単に乳酸)をそれぞれ3ccあて加え, 4~5分後淡黄色透明状溶解を認める, これに直ちに燐酸緩衝液(PH 7.2)を7cc加え, 全量を10ccとする。これによって各 Amp-B 製剤の標準 100 γ 溶液が得られる。

C. albi および *Cr. neof* は, Sabouraud 培地斜面であらかじめ 37°C 2日間培養し, 培養菌苔を 10⁵ cc量として滅菌生理的食塩水に浮游, *A. fumiga* は, Sabouraud 培地斜面で 37°C 7~8日間培養, 滅菌生理的食塩水を注入して, 浮游分生子を集め, 10⁴~⁵ cc量の分生子浮游液を準備する。

Sabouraud 培地を溶解し, 50°C 前後に冷却を待ち,

表 I Amphotericin-B の各真菌に対する M I C

— Amphotericin-B 865mcg/mg
 - - - Fungilin 100mg tablets
 ····· Fungizokeintravenous 50mg
 Cryptococcus neoformans
 患者分離株



1シャーレあて Sabouraud 培地18cc均等（実際は各菌苔浮游液 2cc が入るので 20 ccとなる）に対し、各 Amp-B 100 γ 液を希釈後、各 1~10 γ を含む量に添加し、逐次 0.1 γ まで混合、次に各菌苔浮游液を 2cc あて加えて良く混合、(PH 6.0 以下) 正確に全体量が 20cc となる様に調整して固形化。培養は 37 $^{\circ}$ C 24時間、その後室温（約 25 $^{\circ}$ C 前後）で 2~4 日間培養を継続する。それぞれの発芽により集落を形成したものについ

て各集落数により M.I.C を判定する。

各供試菌胞子に対する Amp-B の発芽 M.I.C は、表 I に見られる如く、C.albi は 0.4 γ で 1 個の発育集落も認めず、0.3 γ において 0~1~2 個を数え、0.05~0.04 γ では平均 38~52 集落平均を数え得たが、各製剤とも 0.03 γ では無数の集落を形成し、1.5 γ で平均 30 個集落、1.2 γ 附近に至って無数の集落を見ている。

Cr.neof では、0.3 γ において 1~2 集落を認め、0.07 γ では 30 集落平均以上となり、0.05 γ 以下で無数の集落形成があった。

以上の成績から、各 Amp-B 製剤に多少の差異は認められるが、ほぼ各供試菌株の胞子に対する M.I.C は、C.albi, 0.4 γ , A.fumiga, 1.9 γ , Cr.neof, では 0.3 γ 前後であるものと判定した。

III 実験 2, Amp-B のディスク法による各菌の阻止帯測定法

感染防禦試験は、Amp-B の経口投与によって血中濃度の上昇が見られる場合始めてその実施上に可能性を生ずる。

このことに関して、共同研究者加藤³⁾が、すでに人体投与と日量 1,500mg 群と、900mg 群によって図 I の如く血中濃度の上昇を認めている。

しかし標準阻止帯濃度を示す、標準対照を欠くため、何 mcg/mg 何 γ に相当するものか不明であった。

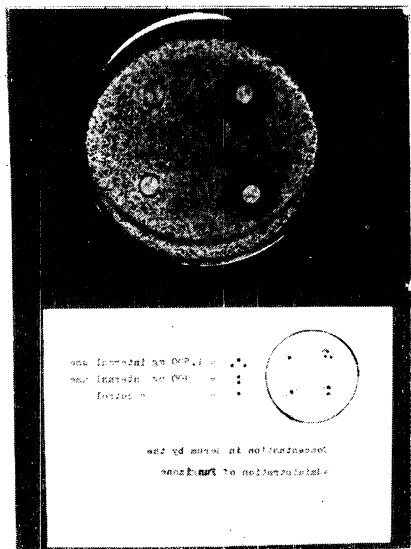


図 I Amp-B投与の患者血清による阻止帯

我々は、Amp-B の略完全溶媒としての乳酸を用い、
 磷酸緩衝液の希釈によって任意の γ 濃度を正確に得る
 方法を知ったので、ディスク法によって Amp-Bt の投
 与による人体血清の γ 量を求め、Amp-Bt による感染
 防禦実験に必要とする投与量決定の資料を得ることと
 した。

Amp-Bs, Amp-Bi のそれぞれを実験 I の方法によ
 って溶解し、各 Amp-B 原液を磷酸緩衝液で $1\gamma \sim 10$
 γ まで希釈調整する。Sabouraud 培地をシャーレに薄

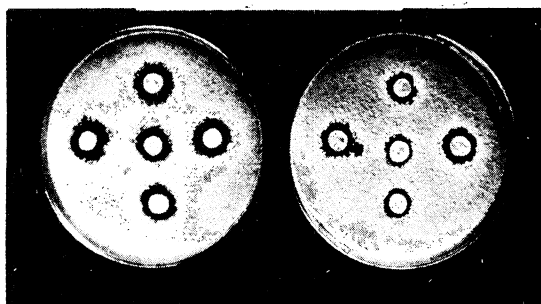


図 11 A. fumigatus による Amp-B の標準阻止帯

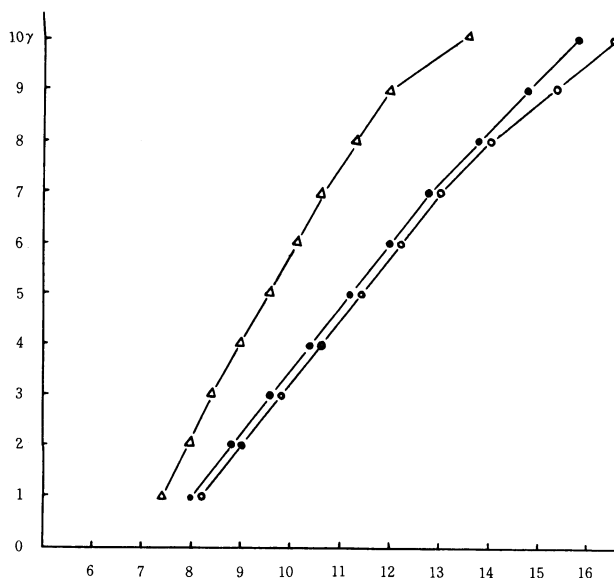


表 II Amphotericin-B ディスク法による阻止帯

標準力価 Amphotericin-B 865mcg/mg

○ Candida albicans IFO-0600
 △ Aspergillus fumigatus IFO-4057
 △ Cryptococcus neoformans 患者分離株
 標準相対偏差.....8.8
 変動係数.....0.12%
 許容誤差範囲.....0.75%(1.33mm)
 Amphotericin-Bsolution buffer
 乳酸 solution 3 + buffer 7-PH 5.6
 Sabouraud agar medium + 重層菌膜 10^2

↓
 4℃.....1 H
 ↓
 room temperature.....1 ~ 2 D
 ↓
 阻止帯測定

く(2 ~ 2.5mm)流して固め、更に Sabouraud 培地を
 約50℃前後に溶解保持し、各供試菌苔の胞子を $10^4 \sim 5$
 浮游濃度として添加し、良く混合、直ちに先に固めた
 Sabouraud 培地平板上に、厚さ約1mm前後に重層して
 固める。各供試菌株の胞子層固形化を待ち、あらかじめ
 十分乾燥し用意された濾紙円板に、各 Amp-B 各希
 釈 γ 溶液をそれぞれ十分に吸着させ、ディスクとして胞
 子重層面に適宜間隔に設置する。これを5℃前後に約
 1時間静置し、次に37℃、18~20時間培養、このあと
 室温で通算48~72時間培養を継続、濾紙円板周辺に形
 成された各孢子層の阻止帯を測定する。

図 II は、Amp-Bt の $1\gamma \sim 10\gamma$ までの A. fumiga
 分生子層における発芽阻止帯形成像である。また各供
 試菌の胞子層に形成された、各 γ 濃度の発芽阻止帯を
 測定記録したのが表 II である。岩田⁴⁾等は、Amp-B
 の拡散性に劣ることから、ディスク法では、各 mcg/ml
 濃度で測定比較する十分なものは得られないと示適し
 ているが、C. albi にこの傾向が見られた。

しかし A. fumiga では、M.I.C の場合と若干異った

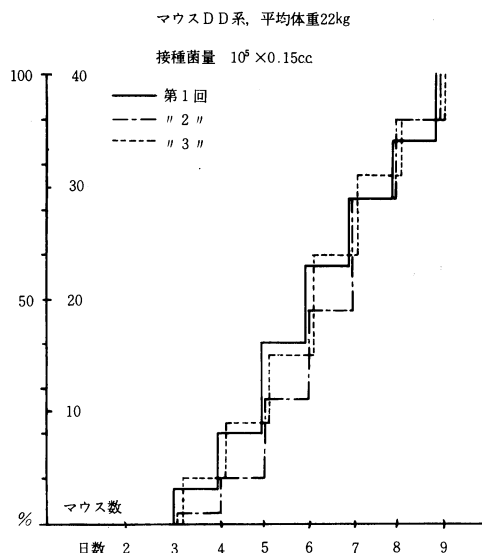
が、 1γ 直径平均 7.5mm, 2γ 8mm の如く比較的安定
 性があり、血中濃度測定の比較基準表として十分と思
 われるものが得られた。Cr. neof も、A. fumiga と同
 様各 γ 順位の発芽阻止帯を示したが、標準株の入手に
 よって改ためて再測定をおこなう予定である。

このデスク法により、Amp-Bt 人体投与 1日3回、
 日量 1,500mg 7日間以上で血中濃度約 4 ~ 5 γ 、900
 mg投与では 3 ~ 4 γ に相当する平均 γ 濃度を保持する
 ことを知った。

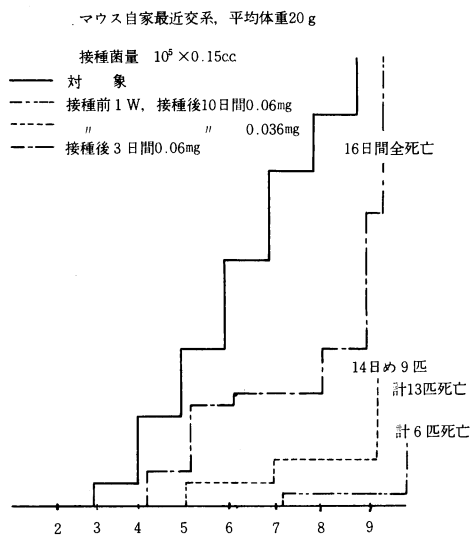
なお培地の PH が、5.0, 0.6, 7.0のものについ
 て各 Amp-B 磷酸緩衝液希釈後、10時間、20時間、30
 時間に分けてそれぞれ静置し、各々同一条件のもとに
 比較検討してみた。その結果、培地の PH 5.0 の場合、
 各 Amp-B の各 γ 濃度段階別に阻止帯の形成も良く、
 培地が中性の域附近で各 γ の低濃度と、高濃度差が不
 明瞭であった。このことから Amp-B は、酸性側にお
 いて良く作用し、従って拡散性も賦与されるのではない
 かと思われる。

磷酸緩衝液希釈後の時間的変動は、30時間までは完

表III Candida albicans. I.F.O-0600のM.L.D(1)



Candida albicans. I.F.O-0600に対する Amphotericin-B の感染防禦試験(1)



全溶解層（黄色）と燐酸緩衝液層（無色）に分離はしているが、振り混ぜると良く混合し、その各 γ 濃度が保有する力価には差異を認めなかった。また Amp-Bt の乳酸溶媒を添加後、燐酸緩衝液を加えて作った高濃度原液、および各希釈 γ 溶液について、再添加による回収試験はおこない得なかったが、各 γ の加乗法による組合せでは、 $1\gamma + 2\gamma$ は 3γ 、 $2\gamma + 3\gamma$ は 5γ の如く正確に加乗数力価の γ 濃度を認めている。

IV 実験3, C.albi の感染実験

C.albi の致死感染実験について、岩田⁴⁾のおこなったマウス尾静注法が優れた成績を得ているので、我々も同方法を実施し、その目的は感染防禦の前段階試験を前提とし、100%死亡域を計画した。供試菌株は C.albi のみでおこない、あらかじめマウス尾静脈に試験接種し、その肝臓より再分離した生体通過株を用い、Sabouraud の血液寒天培地に1代継代したものを逐次使用原株とした。

接種菌苔は、37℃増殖、分芽平均5～6時間のもので、Sabouraud 培地において72時間以内では比較的仮性菌糸の発生を見ない集落を選定し、Sabouraud 培地斜面増菌した。

72時間培養の C.albi を20%ブドウ糖生理的食塩水で洗い採り、菌塊、寒天片の無いことを確しかめ、一部を取って孢子数を計算し、光電比色計により 620—640—660—の直線の希釈関係にあることを確認したのち、 10^5 菌数の接種用菌浮游液を調整した。

第1報¹⁾において、C.albi が $10^5 \times 0.15\text{cc}$ でマウス静注接種によって全死亡の経験があるが、血塞栓などの関係もあり、高濃度菌液を避け、接種量によって調整することとした。

なおこの菌数は、第2報²⁾における患者分離菌数の 10^8 前後に相当し、その患者は放置されることによって生命の危険に晒されることを報告した。

マウスはD系、平均体重20～22gで尾静脈接種の容易な大きさのものとし、♂♀混合50匹を1実験的接種群とした。

C.albi 10^5 ブドウ糖生理的食塩水浮游菌液をマウス尾静脈に0.15ccあて接種し、48時間以内に死亡したものは機械的な物理的死亡として除き、なお実験数を揃えるため接種48時間後生存するマウスを無作意に40匹1群として、残余のマウスは除外した。

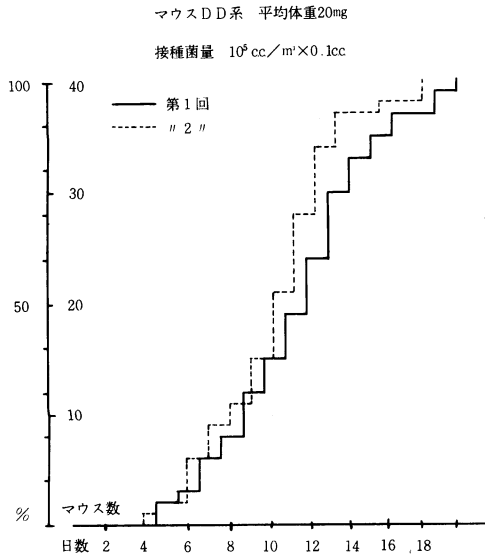
表IIIは接種マウスの累計死亡を表したもので、縦軸外側は%を、累計記録された内側は、各10匹ごとに目盛り、100%40匹が1実験群である。横軸は、C.albi 接種後の日数を示し、従って第1回の3日目3匹、4日目5匹、5日目8匹で約20%が集中的に死亡し、6日目では7匹が死亡、累計23匹、50%を越え、8日目まで累計35匹死亡し85%に至っている。以上の手技を計3接種実験群おこない、本実験方法において、一応 C.albi は $10^5 \times 0.15\text{cc}$ で致死感染が成立する接種最小致死量 (M.L.D) であることを確かめた。

なおマウスの累計死亡数線は、岩田⁴⁾等の提案する C.albi I.F.O-0600の標準累積死亡曲線と呼びたい。

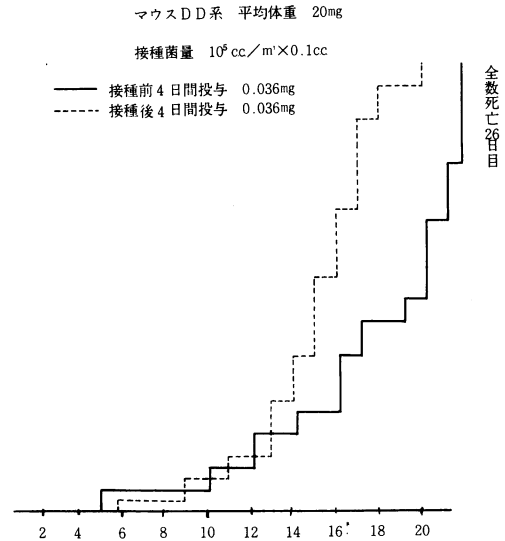
V 実験4, Amp-B による実験的感染防禦

感染防禦試験は、実験Iによる Amp-B の C.albi に対する発芽最小阻止濃度 (M.I.C) が 0.4γ であることを基礎とし、実験により求め得た Amp-Bt の人体投与、日量 1,500mgの血中濃度5～ 4γ 、日量 900mgの血中濃度3～ 4γ から、佐久間⁶⁾の推計により、攻撃菌 C.albiに対する Amp-Bt, M.I.Cの10倍血中濃

表Ⅳ *Candida albicans* IFO-0600のMLD(2)



Candida albicans IFO-0600に対する
Amphotericin-B の感染防禦試験(2)



度域^{7) 8)}を感染防禦の阻止域と仮定して実験を計画した。

即ち人体50kg換算%kg/mgは、日量 1,500mgでは平均体重20gのマウスに対する1日投与量とし0.06mgが相当し、人体日量 900mg投与では、マウスの1日投与量は0.036mg相当の如く計算される。

C.albi の感染方法は実験3における方法で実施し、マウスの致死感染量 M.L.D を尾静脈接種の菌容量でおこなった。

菌接種マウスへの Amp-Bt 投与は、1日1回0.06mg 1週間、*C.albi* 静注後引き続き10日間同量投与の群と、同じく Amp-Bt 0.036mg 1週間、*C.albi* 静注後引き続き10日間同量投与の群、さらに *C.albi* 静注後 Amp-Bt 1日1回0.06mg 3日間投与の群と、対象群として Amp-Bt 無投与、*C.albi* 接種の1群40匹単位、4実験群を同時に実施した。

表Ⅳはその累計死亡曲線を記録したもので、対象群は実験3の感染実験における標準累積死亡曲線と同様の経過を示し、全数死亡した。Amp-Bt 0.06mg 1週間投与後 *C.albi* 接種、同量引続き10日間投与した群は、7日目1匹、13日目1匹の如く、30日間までに計6匹が死亡したのみで、他は生存した。Amp-Bt 0.036mg 1週間投与と *C.albi* 接種後引続き10日間同量投与群は、5日目2匹、7日目2匹以降30日間までに計13匹、25%強の死亡数があった。

また *C.albi* 接種後 Amp-Bt 0.06mg 3日間投与の群では、菌接種後4日め以降16日めまでに全数死亡したが、対象群との間に防禦延命の有意差は認められる。

Ⅵ 実験5、感染防禦効果の比較実験

実験4のマウスによる感染防禦実験によって、Amp-

Bt の人体投与換算量0.6mg、0.036mg共に想像以上の成績を示し、Amp-Bt の血中濃度が、*C.albi* の M.I.C を約10倍上廻った場合、治療上においても著効を示すであろうことが予想される。

しかし、*C.albi* 接種後に Amp-Bt を投与したマウスは、対象に比較して延命は認められたが全数の死亡を見たことから、*C.albi* の接種前投与と、接種後投与によって防禦効果の比較実験をおこなってみた。

この実験では、接種菌量を $10^5 \times 0.1$ cc に落して M.L.D 域の再確認と共に、Amp-Bt も0.036mg投与のみとし偏差を縮小するため長期観察を画した。

表Ⅴは、接種菌量 $10^5 \times 0.1$ cc 静注による M.L.D と、Amp-Bt 0.036mg を *C.albi* 接種前と後のそれぞれの投与によって死亡したマウスの累積死亡曲線を記録したものである。

C.albi の致死感染域 (M.L.D) は、菌量の減少に比例して生存日数が延長したのみで、全死亡の確率は保持されている。

この (M.L.D) を対象とした Amp-Bt 0.036mg の菌接種後4日間投与の群では、50%死亡が15日間めで、(M.L.D) の対象群よりは3~4日間の延長が見られるが、そのあと全数死亡までとほとんど大差が認められない。このことは感染前の血中濃度効果と、感染後の血中濃度効果に差異があるものと思われるが、感染防禦の有効性は感染前投与が優れていることを明瞭に証明したものと考える。

Ⅶ 死亡マウス臓器の *C.albi* 分布

実験3~5までの累積死亡50%までと、50%を越えて死亡した各死亡日のマウスを剖検し、その一部より *C.albi* の培養をおこなった。その成績は、感染実験

の場合、累積死亡30%までは肝、腎臓に多く、一部に脳内の検出も見られ、40~60%に至って肝、腎、脾、一部に脳内からも分離された。70~80%では肝、腎、脾臓に乳白色斑点状の集落増殖が見られ、培養において無数の *C.albi* を検出し、血液、肺、膀胱尿、脳の一部からも検出されている。

累積死亡80%を越えたマウスでは全臓器に寄生増殖像を認め、培養無数を示し、死亡数時間で腐敗状を呈し剖検各臓器の処理に困難を極めた。

Amp-Bt 投与後の *C.albi* 感染死亡マウスでは、累計死亡10~15% (4-6 匹) で、菌接種日に近いものほど脾、腎、肝臓の順位で *C.albi* の検出数を示し、20~40% (7-16) の間で死亡したものは、脾臓の定量培養検出数が最高で、肝、腎臓の検出数が減少傾向を認めており、脳内の一部に菌検出が見られた。50%を越える頃のマウスでは遂次肝臓内増殖像が認められ、腎からの検出頻度も多くなり、肺、血液からも一部の死亡マウスで認めるに至っている。70%台から最終死亡のマウスでも、全臓器から普遍的な検出が望め得なかった例もあり、特に脳内、血液、肺、膀胱尿、腸管などにおいて不定のことが多かった。

考 察

真菌症には、人体外来の真菌による外因性真菌症と、常在あるいは常在に近い真菌によって起る内因性真菌症とがあり、更に外因性、内因性に関係なく、人体の外側部あるいは比較的浅い部分が侵される表在性真菌症と、臓器または脳内の如く深部に侵入して発症する深部真菌症とがあることは、既に知られたところである。

これらのうち、抗生物質の乱用、慢性疾患その他消耗性の諸疾患に多く、内因性に属し、表在性ならびに深部真菌症として最も発生の高率な *Candida* 症は、一時期において酵母菌症あるいは *Monilia* 症とも云われたが、人と酵母との拘りはかなりの世代に亘って関係深い。

しかし古代エジプトのパンの発酵から、ギリシャ、ローマ時代には薬用としても用いられ、またブドウ酒の自然発酵にも利用されながら数千年に亘って無名酵母の時代であった。

Candida が現在の微生物学位置を占めるに至ったのは、糖の単独発酵現象を証明した Louis Pasteur (1822-1895) の偉大な貢献に端を発し、Diddens & Lodder⁸⁾, Lodder & Kreger-vanRij⁹⁾ に負う一連の形態学的ならびに生物学的分類の発表によってその所属名称が区分され、更に Rieth¹⁰⁾ などの人の材料から分離される酵母属の分布報告によって現在の内因性真菌症

として最大の発生を見るに至った *Candida* 症へと受け継がれてきた。

我々は、病原カンジダとして高頻度に分離される *C.albi* の病原性と抗原性¹⁾ ならびにその播種分布による寄生獲得²⁾ について報告してきたが、当然起りうる *Candida* 症の実験的な感染方法を用いて、感染予防および防禦の成否を実験した。*C.albi* は、結核患者の如く慢性消耗性の疾患で、抗結核剤投与のきけ得られぬ場合、その常住性をうながし、且つ相当数に播種して 10^8 附近が持続すると人命を奪うに至る。本実験は感染成立の根拠を生菌数に求め、*C.albi* をマウスに静注完全感染する数量に対し、抗真菌剤 Amp-Bt の投与で血中濃度を M.I.C. 10倍附近においたとき、感染前後の継続投与によって可成のマウスに生存率を示し、静注感染と云う極大な感染方法でも感染後の投与のみである程度の致命延長の効果が認められ、将来益々激増が予想される各症 *Candida* 症に対し、予測患者の事前チェックによって *Candida* の防禦排除を推進し、感染者の発生を防止しうることが可能であることを考察した。

結 論

我々は、第1¹⁾, 2²⁾ 報を参考に、*C.albi* の致死感染実験をおこない、真菌症中第2次疾患として最も発生頻度の高い *C.albi* に対する感染防禦成立の可能性について実験した。

防禦剤として Amp-B を用い、その最小発育阻止濃度 (M.I.C.) を求め、その一定力価を基礎として人体投与者の血中濃度が M.I.C. の10倍に相当する上昇が予測され、これに相当する Amp-Bt の換算量をマウスに投与し、*C.albi* に対する感染防禦実験によって次の如き知見を得た。

1) *C.albi* $10^8 \times 0.15\text{cc}$ のマウス尾静脈接種では約10日、 $10^5 \times 0.10\text{cc}$ では約20日間以内に感染致死を見る。この菌数と量は消耗性の慢性疾患々々の腸内に増殖した場合、死亡例を見た²⁾ 生菌数に相当する。

2) Amp-Bt の投与で、血中濃度が4~5 γ 相当に上昇の予測されたことは、明らかに Amp-Bt の腸管吸収を意味し、マウスに *C.albi* 致死感染量の静注前1週間、後10日間の継続投与により、その75~80%が感染を防禦し得ることを知った。

3) また血中濃度が3~4 γ 前後の上昇域を示す Amp-Bt 投与では、*C.albi* の静注前投与と、静注後の投与でその延命効果と感染防禦力に大きく差異を認め、*C.albi* の致死感染侵襲後では Amp-Bt の強力な血中静菌作用も発揮し得ないことを知った。このことは、激増殖する *C.albi* を予測し、予防ないしは防禦する上において最も重要な点であろうと思われる。

4) 以上のことは、各実験群の感染死亡マウスに見られる臓器剖検像と、その起因菌定量培養成績にも認められ、Amp-Btの投与群と無投与群で、各臓器、器官のC.albi寄生増殖像と共にその培養菌数による順位が大きく異なることから察知される。しかしこの問題も、マウスの個体を考慮すべき点が多く、加えてC.albiの毒力(感染力)と共に真菌症の最も重要性を充める、宿主の条件が大きく左右することは論をまたない。

前述各実験により、抗結核剤を含め、抗生物質投与者における菌交代現象の予測患者、あるいは成人病、癌等の消耗性疾患、長時間を要する手術患者等、臓器移植における抗体減弱者など、多発するC.albiの侵襲予防、ないしは感染防禦が十分果しうることを確認した。

稿を終えるにあたって、種々御指導を賜った北大医学部細菌学教室、飯田広夫教授、ならび当所薬学部の各研究職員の方々に深く感謝申し上げ、各実験に休暇を惜しまず援助された学院生にお礼申し上げる。

なおAmphotericin-Bの各製剤と、標準原末を贈与された日本スクイブ株式会社医学部、臨床研究課の御好意に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 高橋 幸治ほか：北海道立衛生研究所報 ; 14, 1964
- 2) 高橋 幸治 ; 北海道立衛生研究所報 ; 20, 1970
- 3) 加藤 行男ほか；新薬と臨床；21, 1, 13 1972
- 4) 岩田 和夫ほか；真菌と真菌症；12, 1, 13, 1971
- 5) 佐久間 昭；生物検定法；東京大学出版会, 1970
- 6) 今原 広次ほか；微生物薬品化学；広川書店, 1969
- 7) 中垣 正幸ほか；薬物の生体内移行；南江堂, 1970
- 8) Diddens, H.A. and Lodder, J. : Die Anaskospogenen Hefen, Zweite, North Holl. Publ. Co. Amsterdam, 1942
- 9) Lodder, J. and Kreger-vanRij, N.J.W. ; The Yeaste, North Holl. Publ. Co. Amsterdam, 1952
- 10) Pieth, H.; Untersuchunger zur Hefediagnostik in der Dermatologie, Arch. Klin. exp.

Derm., 207, 413-430, 1958

Epidemiological Studies on Gandida Part 3 Lethal infection and defence of infection

Koji Takahashi

Microbisme substiute and chronic emaciating diseases predisposes patients to candidiasis, one of deep mycoses, as the succeeding disease. The inhibition of the growth and the defence of infection of Candida albicans were studied.

Administion of ten fold M.I.C. of Amphoter-icin-B was able to inhibit the lethal infestion of Candida albicans and postpone the death even after infection in the mice.