原 著

5-Fluorocytosine の抗真菌活性に関する研究

第3報 実験的クリプトコックス感染に

対する感染防御効果

山 本 容 正 岩 田 和 夫

東京大学医学部細菌学教室

緒 言

著者らは新抗真菌剤 5-fluorocytosine (以下 5-FC と略) の抗真菌活性について、まず *in vitro* の活性について¹⁾、続いて本薬剤の重要な適応疾患であるカンジダ症に関する *in vivo* の活性について²⁾、それぞれ報告した。

本論文は同じく 5-FC の重要な適応の対象であるクリプトコックス症、特にクリプトコックス髄膜炎の感染防御効果を動物実験から検討した結果について報告する。

クリプトコックス髄膜炎に対する 5-FC の優れた臨床効果については、既に内外で多くの報告がみられ³⁾⁻¹³⁾、それらの臨床治験例には、同じく本症に対する抗真菌剤 amphotericin B の比較的強い毒性を緩和し、一方において 5-FC 長期治療中の耐性菌出現⁴⁾¹³⁾を防止し、抗菌力の相剋効果を挙げるなどの意図による両薬剤の併用法も含まれている¹⁰⁾。

このような 5-FC の治療効果は毒性が低く、かつ吸収が良いため体内並びに組織内濃度が他の化学療剤に比べて著しく高くなることに起因するものと思われる。

この臨床効果に対する動物実験による裏付けが比較的小さいのに鑑み、本論文はマウスの実験的クリプトコックス感染症に対する本剤の感染防御活性について延命効果と接種菌の陰性化などの点より確認することを企図した。臨床的にも動物実験的にも 5-FC の示すこのような活性の背景にもまして基本的には起因菌に対する本剤の強力な抗菌活性にあることはいうまでもなく、その *in vitro* の活性については諸氏⁶⁾¹⁴⁾¹⁷⁾⁻²⁰⁾及び著者ら¹⁾によ

り詳細に報告されているところである。

材料と方法

使用菌株: *Cryptococcus neoformans* MTU 13009 株 (肺クリプトコックス症患者の肺病巣より分離された) を用いた。5-FC に対する Bacto-yeast morphology 平板による最小発育阻止濃度 (MIC)¹¹⁾ は、 $<0.12\mu\text{g/ml}$ である。

実験動物: DD 系及び DD-Y 系の雄性マウスを使用した。体重は各実験系について結果の項で記す。飼育並びに実験は温度 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $50\pm 2\%$ の実験室で行ない、固形飼料 (日本クレア) 及び水は ad-lib に摂取させた。

使用 5-FC 標品: 日本ロシュ K.K. より分与された Lot No. A329278 の精製原末標品を用いた。

菌液の調製および菌接種法: *Cr. neoformans* MTU 13009 株 Sabouraud glucose broth に酵母エキス (大五栄養) を 0.3% の割に加えた培地で 27°C 、48 時間振盪培養後、生理食塩水で 2 度洗浄し、再び同液に再浮遊し、Thoma 血球計算板で菌数を数えた。尾静脈内接種用として 0.1ml 中に 1×10^5 個、脳内接種用として 0.02ml 中に 1×10^5 個あるいは 5×10^4 個の菌をそれぞれ含むように菌液を調整した。

マウスの実験的感染と感染防御実験: 実験は 6 種に分けた (実験 I—VI)。試験菌のマウスへの接種量、接種経路 (尾静脈内または脳内接種)、薬剤の投与量とその時間的關係などについて、それぞれ結果の項で具体的に記載する。

薬剤投与群は、マウスに菌を接種後、5-FC の一定量を含有する水溶液を給水瓶に入れ、ad-lib に摂取させる方法をとった。マウスの 1 日当たりの総吸水量を測定し、これより薬剤摂取量を逆算した。さらにマウスに菌接種後、各濃度の 5-FC 水溶液を胃ゾンデで直接経口投

Yoshimasa YAMAMOTO and Kazuo IWATA: Studies on Antifungal Activities of 5-Fluorocytosine 3. Infection-suppressive Effect of the Agent against Experimental Cryptococcosis, from Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

与する方法も用いた。なお、薬剤・非投与対照群は、菌接種後も 5-FC を含まない水を ad-lib に摂取させた。飼料は両群とも同一条件とした。なお、5-FC 溶液は 1 日おきに新しく調整した。

臓器培養：治療期間中に死亡したマウス及び実験終了時まで生残したマウスは殺して、いずれも脳の定性培養を行なった。すなわち摘出した脳を乳鉢内で同量（重量）の滅菌生理食塩水を加えて適度にホモジナイズし、その 0.1ml を上記酵母エキス 0.3% 及び kanamycin 100 μ g/ml の割に添加した Sabouraud glucose agar 平板に塗布し、27 $^{\circ}$ C 3 日間培養後の接種菌の発育の有無を調べ、菌の逆培養の結果を陽性または陰性とした。なお、5-FC 投与によるマウス脳内における菌の消長を詳細に知るため、実験 VI では定量培養を行なった。

5-FC のマウス血中濃度の測定：実験 VI においては上述のように、菌の消長を調べるとともに血中濃度を測定した。血中濃度の測定には心血を採血して分離した血清について 5-FC の濃度を測定した。これらの濃度測定は著者らの方法¹⁸⁾によった。

逆培養より分離した接種菌の 5-FC 感受性の測定：同じく実験 VI において、使用菌株の 5-FC 投与による *in vivo* での耐性獲得の有無を調べるために、投与中及び終了時のマウスの脳から逆培養し、5-FC に対する感受性を本剤投与前の MIC (<0.12 μ g/ml) と比較した。その測定法は著者らの方法¹⁸⁾によった。

結 果

実験 I *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果

DD 系雄性マウス、体重 19 $\pm$ 1 g、1 群 17 匹に *Cr. neoformans* 1 $\times$ 10⁵ 個ずつを脳内に接種し、24 時間後より 5-FC 水溶液を飲料水として ad-lib 摂取させるようにして投与を開始した。本剤投与及び観察の期間は 30 日とし、その間のマウスの体重及び飲料水摂取量を 24 時間毎に測定し、また薬剤投与期間中に死亡したマウスについては、脳の逆培養を行なった。投与期間中のマウスの 1 日平均摂取量は表 6 に示すように 1 日当たり薬剤投与群の 0.9 mg/ml 投与群では 3 ml、0.45 mg/ml 投与群では 3.8 ml、0.225 mg/ml 投与群では 2.7 ml であり、薬剤非投与群では 2.3 ml であった。この値から薬剤の推定摂取量を算出すると、1 日体重 1 kg 当たりそれぞれ 135 mg、85 mg、30 mg となる。

このような条件下での感染防御実験の結果は、図 1 及び表 1 に示すとおりである。図 1 は 5-FC 各量投与群及

図 1 *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果（実験 I）

表 1 *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果（実験 I）

薬剤投与量 (mg/kg/日)	累積死亡率 %	脳の培養	P** (Fisher の直 接確率法)
0	94	1/1 *	
30	94	1/1	
85	76	4/4	0.3353
135	35	11/11	0.0008

* 培養陽性数/生存マウス数

** 各数値は 5-FC 非投与群に対する危険率を示す。

び非投与群の累積死亡曲線の比較で、投与終了時（菌接種 30 日後）における死亡率は非投与群と 30 mg 投与群が 94% であったのに対し、85 mg 投与群で 76.4%，135 mg 投与群では 35% であり、dose-response relationship が認められ、直接確率法の危険率が示すように、5-FC のある程度以上の投与量によつて有意差をもつて有効性があることが認められた。但し、投与期間中に死亡し、または投与終了時まで生残した各マウスの脳の逆培養では、全例が陽性を示した。死亡マウスの脳の剖検では、生残マウスに比べ注射局所を中心に病変が強く、中には頭蓋骨の変形などの所見も観察された。

逆培養により脳から分離された菌に対する 5-FC の MIC はいずれも 0.12 μ g/ml 以下で耐性菌の出現は認められなかった。

実験 II *Cr. neoformans* 尾静脈内接種マウスに対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果

DD 系雄性マウス、体重 19 $\pm$ 1 g、1 群 5 匹に 1 $\times$ 10⁵ 個の菌を尾静脈内に接種し、脳内接種の場合と同様、菌接種 24 時間後より 5-FC 加飲料水による投与を行なった。マウスの 1 日平均摂取量より換算した薬剤摂取量は、1 日体重 1 kg 当たりそれぞれ 194 mg、94 mg、23 mg であった。

図2 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種 マウス に対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果 (実験Ⅱ)

表2 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種 に対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果 (実験Ⅱ)

薬剤投与量 (mg/kg/日)	累積死亡率 %	脳の培養	P** (Fisher の直 接確率法)
0	100	—	
33	100	—	
94	60	2/2 *	0.4444
194	0	5/5	0.0079

* 培養陽性数/生存マウス数

** 各数値は 5-FC 非投与群に対する危険率を示す。

図2及び表2に示されるように、静脈内接種による方が上述の脳内接種による場合よりも(接種菌量は同じ)、感染死の起こるの遅いが、短期間で死亡するものが多いという傾向が認められた。5-FC の推定摂取量は、上述のように本実験系の方が前実験より多いため、より優れた感染防御効果が認められるが、この効果は菌の接種経路の相違、つまり感染成立過程の差異に起因するところも大であると考えられる。dose-response relationship は本実験系においても認められた。

生存マウスの脳の逆培養の結果では、菌の陰性化はみられなかつた。静脈接種群においても、感染の進行とともに頭蓋骨の変形等、菌の脳への強い侵襲を示唆する所見が得られた。

実験Ⅲ *Cr. neoformans* 尾静脈内接種マウスに対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果

DD-Y 系雄性マウス、体重 27 ± 1 g、1群10匹を用い、他は実験Ⅱと同一の条件でくり返し実験を行なつた。但し、薬剤摂取量は換算すると、1日体重1 kg 当たり154 mg 及び 202 mg の2群と薬剤非投与対照群である。

図3、表3に示されるように、本実験群ではマウスの体重が大であるため薬剤非投与群の死亡経過が緩慢であ

図3 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種 マウス に対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果 (実験Ⅲ)

表3 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種 に対する 5-FC ad-lib 摂取による感染防御効果 (実験Ⅲ)

薬剤投与量 (mg/kg/日)	累積死亡率 %	脳の培養	P** (Fisher の直 接確率法)
0	100		
154	10	9/9 *	0.0001
202	20	8/8	0.0071

* 培養陽性数/生存マウス数

** 各数値は 5-FC 非投与群に対する危険率を示す。

つたが、202mg 投与群に2匹の死亡がみられるだけで154mg 投与群では全例が感染死をまぬがれた。全体としては実験Ⅱと同様の傾向であつた。なお、生存マウスの脳は全例培養陽性であつた。

実験Ⅵ *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに対する 5-FC の胃ゾンデ経口投与による感染防御効果

DD 系雄性マウス、体重 26 ± 1 g、1群10匹に 5×10^4 個の菌を脳内接種し、1時間後に 5-FC 水溶液を胃ゾンデで直接マウスに経口投与した。以後24時間毎に、30日間連続投与した。

結果は図4、表4に示すように、1日体重1 kg 当たり50mg、100mg、150mg 各投与群のいずれも、対照群に比して感染が抑制されているように見えるが各投与群の間に著明な差は認められなかつた。脳の逆培養も全例

図4 *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに対する 5-FC の胃ゾンデ経口投与による感染防御効果 (実験Ⅳ)

表4 *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに対する 5-FC の胃ゾンデ経口投与による感染防御効果 (実験IV)

薬剤投与量 (mg/kg/日)	累積死亡率 %	脳の培養	P** (Fisher の直 接確率法)
0	80	2/2 *	
50	50	5/5	0.3498
100	60	4/4	0.6285
150	60	4/4	0.6285

* 培養陽性数/生存マウス数

** 各数値は 5-FC 非投与群に対する危険率を示す。

図5 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種マウスに対する 5-FC の胃ゾンデ経口投与による感染防御効果 (実験V)

陽性であつた。

実験V *Cr. neoformans* 尾静脈内接種マウスに対する 5-FC の胃ゾンデ経口投与による感染防御効果

上記実験IVと同一条件のマウスを用い、 1×10^6 個を尾静脈内に接種し、1時間後に5-FC水溶液を胃ゾンデを用いて経口投与し、以後24時間毎に30日間連続投与した。

図5、表5にみるように、薬剤投与終了時における死

表5 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種マウスに対する 5-FC の胃ゾンデ経口投与による感染防御効果 (実験V)

薬剤投与量 (mg/kg/日)	累積死亡率 %	脳の培養	P** (Fisher の直 接確率法)
0	100		
50	100		
100	70	3/3 *	0.2174
150	90	1/1	1.0000

* 培養陽性数/生存マウス数

** 各数値は 5-FC 非投与群に対する危険率を示す。

表6 *Cr. neoformans* 尾静脈内接種マウスに対する 5-FC の治療期間中における1日当たりの飲料水摂取量

	体重* (g)	飲料水中の 5-FC 濃度(mg/100ml)				
		0	22.5	45	90	135
実験 I	18—20	2.3**	2.7	3.8	3.0	—
実験 II	18—20	3.3	2.8	4.0	4.1	—
実験 III	26—28	3.4	—	—	4.8	4.2

* 使用マウスの体重

** マウス1匹当たりの1日平均飲料水摂取量 (ml)

亡率からみると、対照群とほとんど差がなく、1日体重1kg 当たり 100mg 投与群において若干死亡率が低い程度で、150mg 投与群では 100mg 投与群より高い値を示した。但し、累積死亡曲線からすれば、投与群には感染抑制の傾向が認められる。

表7 *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに 5-FC 胃ゾンデで投与した場合の脳内菌数の消長 (実験VI)

薬剤投与量 (mg/kg/日)	菌 接 種 後 日 数				
	4	11	16	23	32**
0	4.0×10^7 *	2.5×10^8	3.1×10^8	2.5×10^8	—
	2.2×10^7	1.2×10^8	4.2×10^7	—	—
50	6.2×10^5	1.7×10^8	8.8×10^5	9.1×10^7	—
	1.6×10^6	1.7×10^8	1.7×10^7	2.3×10^8	—
100	3.4×10^5	5.0×10^7	1.0×10^8	7.3×10^7	1.6×10^6
	4.3×10^5	8.6×10^7	1.4×10^8	5.4×10^7	—
150	3.7×10^4	5.7×10^7	1.2×10^8	6.8×10^7	5.3×10^7
	6.6×10^5	9.1×10^7	3.6×10^8	8.8×10^7	4.4×10^7

* 数値は脳1g中の生菌数を示す。

** 32日目は薬剤投与後24時間、他は3～5時間後にマウスを屠殺した。

実験Ⅳ及びⅤの成績は、胃ゾンデによる 5-FC 水溶液の強制投与方法で実験Ⅰ、Ⅱ、Ⅲの ad-lib 摂取による方法と治療効果の点で劣ることが明らかにされた。

実験Ⅵ *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに 5-FC を胃ゾンデで投与した場合の脳内菌数および血中濃度の消長。

DD 系雄性、体重 26 ± 1 g、1 群 10 匹のマウスに、 5×10^4 個の菌を脳内接種し、実験Ⅳと同様、胃ゾンデで薬剤を投与し、一定期間毎に各治療群から 2 匹ずつ殺し、5-FC の血中濃度を測定し、同時に脳内の菌数を定量培養により測定した。なお、マウスの屠殺は、薬剤投与 3～5 時間後に行なつた。

脳内菌数は表 7 にみるように、感染初期（4 日後）には、薬剤投与量の増大とともに菌数を若干減少させる傾向がみられたが、感染後期（16 日後）になると、薬剤非投与群との間に差異が認められなくなつた。この成績は、上記実験Ⅰ—Ⅴにおいて脳の定性的な逆培養がいずれも陽性であつたことを裏書きするものである。5-FC 投与マウスの血中濃度は表 8 に示すとおりで、薬剤の投

かつた。

今回、われわれの行なつた実験においても延命効果が認められ、特に ad-lib 摂取による治療群では薬剤の投与量と、延命効果との間にある程度の dose-response relationship が認められた。しかし、脳の逆培養においては、全実験を通して菌の陰性化は 1 例も証明されず、脳の経時的定量培養においても、感染初期には、菌の増殖を抑制する傾向が認められたが、感染後期に至ると、その効果は認められなかつた。胃ゾンデによる 5-FC の経口投与によつて血中濃度が MIC を充分上廻る濃度に到達することを認めたが、脳内濃度としては MIC まで到達しなかつたことも考えられ、今後この点の検討を加えたい。しかしながら、臨床的にも動物実験的にも 5-FC の *Cr. neoformans* 感染に対する有効性が明らかに証明されており、動物実験における場合、中枢神経系において菌の陰性化が認められないのはヒトの自然の感染と病態生理学的に著しい差があり、あまりに大量の菌が急激に脳組織内に増殖分布するためにそれを阻止しえないためであろう。この点で動物実験の系そのものに検討を加える必要があろう。なお菌の陰性化に関し、前報²⁾に記載したように、(*Candida albicans* のマウス尾静脈内接種による感染実験では、5-FC の経口投与は優れた効果を發揮したという点で著しい差異が認められ、両種の真菌の感染病理の大きな相違に基づくものと思われる。

Cr. neoformans の接種経路として尾静脈内接種と脳内接種との感染の成立過程に若干の差異がみられたことは当然であるが、後者はもとより前者の接種経路によつて本菌の中枢神経系への親和性は強く、その限りにおいてもクリプトコックス髄膜炎に 5-FC による治療実験のモデルとしては、両接種方法ともに妥当であるといえる。但し、感染死亡が始まり累積死亡率が 100% またはそれに近くなるまでの比較的短く、脳に注射による直接的障害を与えない尾静脈内接種法の方がより合理的といえよう。事実、5-FC による実験効果も、尾静脈内注射による感染実験において、より有効な成績が得られた。

薬剤の投与方法としては、ad-lib 摂取では摂取量の個体差が比較的大きく、感染の進行に伴いマウスの吸水量が減少し、その結果として感染の阻止が困難となる悪循環をきたす恐れはあるが、反面、飲料水による摂取という自然な状態での治療であり、また 5-FC の速やかな吸収、排泄を考慮に入れるならば、薬剤の 1 回投与に比べて一定の有効血中濃度が維持される長所がある。これに対して胃ゾンデによる経口投与では投与量は正確である

表 8 *Cr. neoformans* 脳内接種マウスに 5-FC を胃ゾンデで投与した場合の血中濃度の消長（実験Ⅵ）

薬 剤 投与量 (mg/ kg/日)	菌 接 種 後 日 数				
	4	11	16	23	32**
50	2.4*	2.5	2.0	2.7	—
	2.4	3.4	—	—	—
100	4.0	3.9	2.4	9.5	0.78
	4.0	2.1	2.2	—	—
150	5.8	2.7	4.8	17.0	0.78
	—	7.4	4.5	15.0	—

* 数値は血清 1 ml 中の 5-FC 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

** 32 日目は薬剤投与後 24 時間、他は 3～5 時間後にマウスを屠殺した。

与量にほぼ比例して上昇し、いずれも接種菌株に対する 5-FC の *in vitro* の MIC を優に上廻つた。但し、32 日後の血中濃度は、薬剤投与 24 時間後に殺したマウスについて測定したもので、低い濃度を示したが、MIC 値をほぼ維持していることが示された。

考 察

マウスの *Cr. neoformans* の実験的感染に対する 5-FC の著明な延命効果が 1964 年 Grunberg ら¹⁴⁾によつて報告されて以来、それは諸氏によつても確認されているが^{14)~16)}、いずれも脳の逆培養における菌陰性化は認められな

が、今回の実験のように1日1回の投与では有効血中濃度の維持に問題があり、かつ30日間の連続投与を行なう上でそれ以上の回数は食道や胃を傷つける頻度が大きくなり、技術的に無理である。かくして ad-lib 摂取による治療群の方が胃ゾンデによる治療群よりも延命効果が大きであったことも成績の示すとおりである。

Fass⁴⁾ はクリプトコックス症治療において、5-FC に対する耐性が生ずる可能性を示唆し、Block ら¹⁰⁾ も 5-FC 耐性菌の出現を問題にしており（臨床適応においては、既にそれは証明されているけれども）、今回、われわれの行なつた実験に関する限り耐性菌の出現は認めえなかつた。

結 論

マウスにおける実験的 *Cryptococcus neoformans* 感染に対する 5-fluorocytosine 感染防御を行ない、下記の成績を得た。

1) *Cr. neoformans* のマウス脳内接種及び尾静脈内接種による感染に対し 5-FC の経口投与は、ともに延命効果と菌陰性化の点で明らかな感染防御効果を示した。

2) 薬剤投与方法としては飲料水に溶解して ad-lib に摂取させる方法が胃ゾンデによる溶液の直接投与よりもより有効であつた。

3) 菌の接種方法としては尾静脈内注射による感染の場合が脳内注射による場合よりも防御効果がより良好であつた。

4) 感染マウスの脳における菌の逆培養では感染初期には菌の減少効果は認められたが完全な陰性はみられなかつた。

5) 30日間の 5-FC 投与期間中、耐性菌の出現はみられなかつた。

本論文の要旨は第18回日本医真菌学会総会（昭和49年10月20日千葉市）において発表した。

5-FC の原末を分与された日本ロシュ K.K. に感謝する。

文 献

- 1) 岩田和夫, 山口英世, 内田勝久, 平谷民雄, 山本容正: 5-Fluorocytosine の抗真菌活性に関する研究 第1報 試験管内抗菌活性, 特に抗菌スペクトルと抗菌活性に及ぼす諸因子の影響, 真菌誌, 17, 52—59, 1976.
- 2) 平谷民雄, 岩田和夫: 5-Fluorocytosine の抗真菌活性に関する研究 第2報 実験的カンジダ症に対する感染防御効果, 真菌誌, 17, 60—66, 1976.

- 3) Tassel, D. and Madoff, M.A.: Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus* meningitis with 5-fluorocytosine. J.A.M.A., 206: 830—832, 1968.
- 4) Fass, R.J. and Perkins, R.L.: 5-Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycoses. Ann. Intern. Med., 74: 535—539, 1971.
- 5) Vandeveld, A.G., Mauceri, A.A. and Johnson, J.E.: 5-Fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. Ann. Intern. Med., 77: 43—51, 1972.
- 6) Steer, P.L., Marks, M.I., Klite, P.D. and Eickhoff, T.C.: 5-Fluorocytosine an antifungal compound. A report on clinical and laboratory experience. Ann. Intern. Med., 76: 15—22, 1972.
- 7) Utz, J.P., Tynes, B.S., Shadomy, H.J., Duma, R.J., Kannan, M.M. and Mason, K.N.: 5-Fluorocytosine in human cryptococcosis. Antimicrob. Agents & Chemother. 1968, p. 344—346, 1969.
- 8) McDonald, R., Greenberg, E.N. and Kramer, R.: Cryptococcal meningitis. Arch. Dis. Child., 45: 417—420, 1970.
- 9) Philpot, C.R. and David, L.: Cryptococcal meningitis in pregnancy. Med. J. Aust., 2: 1005—1007, 1972.
- 10) Block, E. and Bennett, J.E.: The combined effect of 5-fluorocytosine and amphotericin B in the therapy of murine cryptococcosis. P.S. E.B.M., 142: 476—480, 1973.
- 11) 三代俊治, 与芝 真, 清水喜八郎: クリプトコックス 髄膜炎に対する 5-Fluorocytosine (5-FC) の効果, chemotherapy, 23: 2595—2598, 1975.
- 12) 野沢胤美, 内瀧雅信, 田辺 等: 癩呆と Parkinson 症候群を呈した中枢神経系 クリプトコックス症の1治験例—5-fluorocytosine の使用経験について, 内科, 35: 524—528, 1975.
- 13) 伊藤 章, 進藤邦彦, 加藤 進, 戸田有亮: 5-Fluorocytosine とアンフオテリシン B によるクリプトコックス髄膜炎の1治験例, 内科, 35: 883—888, 1975.
- 14) Grunberg, E.E., Tisworth, E. and Bennett, M.: Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine. Antimicrob. Agents & Chemother. 1963, p. 566—568, 1964.
- 15) Grunberg, E.E., Prince, H.N. and Utz, J.P.: Observations on the activity of two newer antifungal agents, saramycetin (X-5079C) and 5-fluorocytosine. In: 5th International Congress of Chemotherapy (Vienna, Austria, 26 June—1 July, 1967), Vol. 4, p. 69—76, Med. Akademie, Vienna, 1967.

- 16) Shadomy, S., Shadomy, H.J. and Utz, J.P.: *In vivo* susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to hamycin, amphotericin B, and 5-fluorocytosine. *Infect. Immun.*, **1**: 128—134, 1970.
 - 17) Shadomy, S.: *In vitro* studies with 5-fluorocytosine. *Appl. Microbiol.*, **17**: 871—877, 1969.
 - 18) 東京大学医学部細菌学教室編, 5-Fluorocytosine に関する真菌学的検査法ならびに体液内濃度測定法.
 - 19) Scholer, H.J.: Antimycoticum 5-fluorocytosine (oral antimycotic agent, 5-fluorocytosine). *Mykosen*, **13**: 179—188, 1970.
 - 20) Shadomy, S., Shadomy, H.J., McCay, J.A. & Utz, J.P.: *In vitro* susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B, hamycin and 5-fluorocytosine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1968, p. 452—460, 1969.
-