

ガリウムイオンの抗真菌活性と真菌鉄代謝との関連について

¹千葉大学 真菌医学研究センター 臨床感染症分野、
²千葉大学 医学部附属病院 感染症管理治療部

○豊留 孝仁¹、工藤 奈都¹、亀井 克彦^{1,2}

【目的】真菌症は近年の医療の高度化などを背景として年々増加傾向にある。抗糸状菌活性を持ついくつかの新たな抗真菌薬がこの10年の間に上市されてきたが、治療を行ってさえも真菌症の致死率はいまだ高率にとどまっており、新たな抗真菌薬の創出が望まれている。

ガリウムイオンは生体内で三価の鉄イオンと置き換わることができる一方で、二価を取れずに多くの生体内反応を阻害することが知られている。細菌や寄生虫の成育阻害活性は調べられているが、病原真菌に対する活性を検討した報告はほとんどない。そこで我々は、ガリウムイオンの抗真菌活性について検討を行った。

【材料と方法】菌株は主要な病原真菌である *Candida* 属菌、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* 属菌、接合菌から計7属13種41株を用いた。感受性測定は、おおむね CLSI M27-A3 および M38-A2 に則って行った。硝酸ガリウム水和物濃度は 0.62~630 μg/mL に設定して検討を行った。48時間もしくは72時間培養後に酵母様真菌は濁度測定によって、糸状菌は XTT 法によって菌量を評価した。

【結果および考察】ほぼ全ての菌種に対して硝酸ガリウムが抗真菌活性を示した。特に *Aspergillus* 属菌と *Candida glabrata* に対して比較的高い抗真菌活性を示し、9.84~78.75 μg/mL の濃度で90%の生育阻害が見られた。一方、接合菌はいずれも低感受性であった。この結果からガリウムイオンが多くの病原真菌に対して抗真菌活性を示すことが明らかとなった。現在進めている抗真菌活性のメカニズムに関する検討や応用への課題も含めて報告・考察を行いたい。

会員外共同研究者：加治洋美（千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野）

ミダゾラムと VCM 併用による悪性症候群の一症例

¹医療法人 雄心会 函館新都市病院 薬剤科

○濱谷 忠佑¹、和田 育男¹

【目的】ミダゾラム (MDZ) は CYP3A4 などによって活性代謝物 1-OH-MDZ などとして約75%が尿中排泄される。腎障害患者では代謝物の排泄が遅延するため慎重投与となっている。MDZ 投与患者に VCM を投与した患者で、MDZ による悪性症候群が疑われた症例を経験したので報告する。【症例】82歳、男性。身長165cm、体重69.6kg。心不全で入院。感染性ショックを併発し各種抗菌薬を使用。第2病日より鎮静目的で MDZ 開始。第9病日、38.8℃、VCM 投与開始。第14病日の VCM トラフ値 26.6 μg/mL のため中止。第18病日に VCM 再開 (トラフ値 12.9 μg/mL)。第20病日、WBC 11,710/μL、CK 5,137 U/L。第21病日、異常発汗があり、WBC 13,150/μL、CK 6,903 U/L。第22病日、悪性症候群を疑い MDZ 中止。中止1日後、呼名で開眼、うなずきあり。中止5日後、問いに對しうなずき、首振りあり。中止9日後、自分の名前言える。単語での発語がみられる。WBC 10,460/μL、CK 204 U/L。中止12日後、WBC 6,710/μL、CK 106 U/L。中止19日後軽快し一般病棟へ転棟となる。【考察】MDZ による悪性症候群は添付文書にも記載があるが頻度不明であり本邦における報告も少ない。本症例では VCM などの治療で CRP は 0.97 mg/dL まで低下したが 38℃台の発熱、WBC 1万台が持続し CK 高値を認めた。血中、尿中ミオグロビン濃度の測定は出来ていないが、臨床症状や他の検査経過から悪性症候群を強く疑っている。一方、VCM による腎機能障害は腎毒性の高い薬物との併用で起こりやすいことが知られている。MDZ は肝で代謝され代謝物が腎より排泄される。本症例では MDZ の投与中に VCM を投与した事により MDZ や代謝物の排泄遅延を生じたことによって悪性症候群の症状が強くなったのではないかと考えている。また、悪性症候群では発熱、白血球増多などを認めるため感染症に合併したと考えられる本症例のような場合には注意が必要である。