

(57)

氏名(生年月日)	フカ 深	ダ 田	トモ 智	コ 子
本籍				
学位の種類	医学博士			
学位授与の番号	乙第983号			
学位授与の日付	平成元年1月20日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	キノロン系薬の尿中抗菌力に及ぼす諸因子について			
論文審査委員	(主査)教授 福山 幸夫			
	(副査)教授 高尾 篤良, 教授 田川 宏			

### 論文内容の要旨

#### 目的

Ofloxacin (OFLX) など新キノロン系薬の抗菌力は尿中で低下がみられるので、その要因について検討した。

#### 材料と方法

使用菌株は臨床分離の *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, 薬剤は OFLX, ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFVX), tosufloxacin (TFLX), pefloxacin (PFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX), nalidixic acid (NA), pipemidic acid (PPA) などを用いた。

培地は, Mueller Hinton Broth (MHB) およびヒト正常尿 (pH 6前後) を pH 7.4 および pH 5.5 に調整後, 濾過滅菌し用いた。添加実験では上記培地に各種尿中成分 (Ca, Mg, Fe など) を添加後, pH を再調整, 濾過滅菌し使用した。

最小発育阻止濃度 (MIC) は液体希釈法により測定 (接種菌量は  $10^6$  CFU/ml), また, 増殖曲線を作成した。成績

1) 新キノロン系薬の抗菌力は酸性 pH で低下し, グラム陰性菌に対する MIC 値は pH 7.4 に比し pH 5.5 で 4~64 倍上昇し, グラム陽性菌では 2 倍程度上昇した。NA では pH の影響はみられなかった。

2) 増殖曲線の検討では, OFLX, CPFX, LFLX 添加時の *E. coli* の菌数減少は尿では MHB に比し少なく, 特に酸性尿で菌数減少は少なかった。

3) 新キノロン系薬の抗菌力は Ca, Mg 濃度の増加に伴い低下した。 *E. coli* では尿 (pH 7.4) 中 Ca の 4

倍濃度の Ca の MHB への添加で MIC 値は対照の 2~4 倍となり, Mg の 4 倍濃度の添加で MIC 値は 4~8 倍となり, Ca, Mg とも高濃度になるにつれてさらに抗菌力は低下した。

*S. aureus* では尿 (pH 7.4) 中 Ca の 4 倍濃度の Ca の添加で MIC 値は 2 倍, Mg の 4 倍濃度の添加で MIC 値は 4~8 倍となり, Ca, Mg 高濃度添加では抗菌力低下は増強した。

Ca, Mg の影響は, Ca に比し Mg で強く, また *S. aureus* に比し *E. coli* で明らかであった。

4) Fe を高濃度に MHB に添加した場合は抗菌力の低下を認めたが, 肉眼的血尿時の Fe 濃度の添加では Fe の影響はみられなかった。

5) Na, K, P, クレアチニン, 尿酸, 尿素, Zn, Cu, Ni, Mn は, 新キノロン系薬の抗菌力に影響を与えなかった。

#### 考案および結論

新キノロン系薬の尿中抗菌力低下の主な要因は, 酸性 pH, Ca, Mg であった。したがって, 酸性尿で MIC 値が高い菌による感染, および尿路結石などで尿中 Ca 濃度の高い場合の感染などでは, 新キノロン系薬の使用にあたって十分注意をしなければならない。

## 論文審査の要旨

本研究は、尿添加特殊培地を用いて、各種新キノロン系薬剤の菌最小発育阻止濃度および増殖曲線を測定し、これら薬剤の尿中抗菌力が標準的 *in vitro* 試験による結果に比べ低下を示すこと、この尿中での抗菌力低下には、尿酸性、Ca および Mg の影響が大であることを明らかにした。学術的、臨床的に重要な研究である。

### 主論文公表誌

キノロン系薬の尿中抗菌力に及ぼす諸因子について  
東京女子医科大学雑誌 第58巻 第11号  
1092～1102頁（昭和63年11月25日発行）

### 副論文公表誌

- 1) 肥満児の栄養および運動指導におけるポケット・コンピュータの利用—第1報—そのプログラムについて  
小児保健研究 45 (4) 322～325 (1986)
- 2) 当科における化膿性髄膜炎症例中3例にみられた異常な発熱  
日小児会誌 90 (2) 242～246 (1986)
- 3) 抗菌薬の尿中抗菌力と腎排泄  
日本臨床 44 (12) 2620～2624 (1986)
- 4) 防塵・防菌マット（粘着シート）と細菌汚染  
医器学 57 (6) 272～276 (1987)
- 5) Carumonam の体内動態に関する研究  
Chemotherapy 35 (S-2) 234～236 (1987)
- 6) 化学療法の今後への展望  
臨床と研究 別冊 65 (1) 1～9 (1988)
- 7) NY-198に関する基礎的・臨床的研究  
Chemotherapy 36 (S-2) 545～548 (1988)
- 8) TE-031の基礎的・臨床的検討  
Chemotherapy 36 (S-3) 594～599 (1988)
- 9) 防塵・防菌マットの除菌効果  
感染症 18 (4) 145～147 (1988)
- 10) 炎症巣への  $\beta$ -lactam の移行  
Chemotherapy 36 (9) 632～639 (1988)