

Nontoxic Concentration of Intravitreal Antimicrobial Agents (Ⅲ) Ofloxacin, Norfloxacin and Fosfomycin Sodium

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8383

抗微生物剤の眼内許容投与濃度の決定

Ⅲ. フルオロキノロン系抗菌剤およびホスホマイシン

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

岡 山 欣 彦

(平成4年7月7日受付)

オフロキサシン (ofloxacin, OFLX), ノルフロキサシン (norfloxacin, NFLX) およびホスホマイシンナトリウム (fosfomycin sodium, FOM) がシロウサギ網膜におよぼす影響を摘出眼杯の網膜電図 (electroretinogram, ERG) の a 波, b 波および律動様小波 (oscillatory potentials, OPs) を指標として検討した. OFLX 300 μ M では a 波および b 波は変化せず, OPs の振幅は低下した. OFLX 500 μ M では b 波の振幅は低下したが, その頂点潜時は変化せず, OPs の振幅は低下した. NFLX 50 μ M では a 波および b 波は変化せず, OPs の振幅は低下した. NFLX 300 μ M では b 波の振幅は増大したが, その頂点潜時は変化せず, OPs の振幅は低下した. FOM 9.0mM では b 波の振幅は低下し, その頂点潜時は延長し, OPs の振幅は低下した. FOM 12mM では b 波および OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した. 以上の ERG 変化は可逆的であった. a 波, b 波および OPs に影響をおよぼさない濃度すなわち OFLX 100 μ M (36 μ g/ml), NFLX 25 μ M (8.0 μ g/ml) および FOM 6.0mM (1100 μ g/ml) は黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 大腸菌および緑膿菌に対する OFLX, NFLX および FOM それぞれの最小発育阻止濃度を凌駕する. また近年問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による細菌性眼内炎の予防および治療において FOM は摘出眼杯 ERG を指標とする限り網膜に無害で硝子体内に注入あるいは硝子体切除術施行時の浸漬液に添加して使用できる抗菌剤である.

Key words ofloxacin, norfloxacin, fosfomycin sodium, electroretinogram, eye-cup

細菌性眼内炎の治療および予防の目的で抗生剤の硝子体内注入あるいは抗生剤添加浸漬液使用による硝子体切除術を施行する場合に選択すべき抗生剤の網膜に対して無害な許容濃度を調べることを目的として著者は第Ⅰ編¹⁾ではアミノ配糖体系抗生剤のうち硫酸ネチルマイシン (netilmicin sulfate, NTL), 硫酸アミカシン (amikacin sulfate, AMK) およびトブラマイシン (tobramycin, TOB) を, また第Ⅱ編²⁾では β -ラクタム系抗生剤に属するピペラシリンナトリウム (piperacillin sodium, PIPC) およびセフオペラゾンナトリウム (cefoperazone sodium, CPZ) を選択し, シロウサギ摘出眼杯の網膜電図 (electroretinogram, ERG) の a 波, b 波および律動様小波 (oscillatory potentials, OPs) が NTL 300 μ M (140 μ g/ml), AMK 300 μ M (170 μ g/ml), TOB 100 μ M (47 μ g/ml), PIPC 500 μ M (270 μ g/ml) および CPZ 300 μ M (200 μ g/ml) では有意な変化を来さないことを明らかにした.

ピリドンカルボン酸系抗菌剤ではその第一段階としてナリジクス酸およびピロミド酸が開発され, 第二段階としてピベミド酸が登場した. これらはいずれもグラム陰性桿菌には強い抗菌力を有するが, グラム陽性球菌には弱い抗菌力しか示さない³⁾. 一方フルオロキノロン系抗菌剤は母核の 6 位にフッ素を, 7 位にピペラジン環を有するピリドンカルボン酸系抗菌剤

であり, グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌さらに嫌気性菌にまで広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を発揮する^{3)~5)}.

ホスホマイシンナトリウム (fosfomycin sodium, FOM) は簡単な化学構造式を有し, 分子量も小さく, 抗原性も低く, また体内組織への移行も良好という特徴を有する⁶⁾. しかもその作用機序は β -ラクタム系抗生剤では細胞壁合成の最終段階であるムレイン架橋阻害であるのに対し, FOM では細胞壁合成の初期段階を阻害することにある⁷⁾.

Jevons⁸⁾によってメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) が報告されて以来, 耐性ブドウ球菌をはじめとして耐性菌による難治性眼感染症に対する抗菌剤の選択が問題となっている⁹⁾¹⁰⁾. MRSA は β -ラクタム系抗生剤および多くのアミノ配糖体系抗生剤に対して耐性を示す¹¹⁾. しかしフルオロキノロン系抗菌剤および FOM はこれらの耐性菌に対しても抗菌力を有する¹²⁾.

本編ではフルオロキノロン系抗菌剤からオフロキサシン (ofloxacin, OFLX) およびノルフロキサシン (norfloxacin, NFLX) を選択し, FOM と合わせて, これら 3 種の抗菌剤の網膜に対する許容濃度をシロウサギ摘出眼杯 ERG の a 波, b 波および OPs を指標として検討した.

Abbreviations: AMK, amikacin sulfate; CPZ, cefoperazone sodium; ERG, electroretinogram; FOM, fosfomycin sodium; GM, gentamicin; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSA, methicillin-susceptible

材料および方法

体重2～3kgのシロウサギ28羽39眼を使用した。24時間以上の暗順応を施行した後に暗赤色光下にて摘出眼杯を作製した。眼杯作製方法、浸漬液容器、灌流装置、ERG用光刺激装置および記録方法については第Ⅰ編¹⁾と同様であった。OFLX(研究用原末1g/1バイアル, 参天製薬, 大阪市), NFLX(研究用原末1g/1バイアル, 萬有製薬, 東京都)またはFOM(ホスミン[®]2g力価/1バイアル, 明治製薬, 東京都)を長山第Ⅱ液¹⁾に添加し, 抗菌剤を添加した長山第Ⅱ液の灌流開始15分後に白色弱刺激光(網膜面照度 2.0×10^{-2} lux, 持続時間500msecの矩形波光)によるERGを, さらにその3分後に強刺激光(網膜面照度 3.3×10^2 lux, 持続時間200msecの矩形波光)によるERGを記録した。

浸漬液のpHおよび浸透圧をそれぞれpHメーターType F-7(堀場製作所, 京都市)および浸透圧計OSM-1(島津製作所, 京都市)にて実測した。室温($20 \pm 5^\circ\text{C}$)にて長山第Ⅱ液のpHは 7.42 ± 0.02 であり, OFLX(100 μM , 300 μM および500 μM)およびNFLX(25 μM , 50 μM および300 μM)を添加した際の浸漬液のpHは上記実測値内にとどまった。FOMを3.0, 6.0, 9.0および12mMに添加した際の浸漬液のpHは室

温では 7.45 ± 0.02 であった。本実験条件下すなわち長山第Ⅱ液を対照浸漬液とし, 眼杯は2個の浸漬液容器間に固定され, 浸漬液を各容器に25ml/minで灌流し, 各容器の浸漬液に100%酸素ガスを1.0 l/minの割合で通気し, その温度を $31 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持した状態ではOFLX, NFLXおよびFOMを上記各濃度に添加した際の浸漬液容器内浸漬液のpHは8.00～8.20であった。長山第Ⅱ液の浸透圧は $300 \pm 3\text{mOsmol}$ であり, OFLXおよびNFLXを上記各濃度に添加した浸漬液においてもその浸透圧は $300 \pm 3\text{mOsmol}$ 内にとどまった。しかしFOMを3.0, 6.0, 9.0および12mMに添加した際の浸漬液の浸透圧はそれぞれ 310 ± 3 , 318 ± 3 , 328 ± 3 および $336 \pm 3\text{mOsmol}$ であった。FOM 9.0mM添加では長山第Ⅱ液成分中の塩化ナトリウム(以下NaClと略記)を減じて浸漬液の浸透圧を $302 \pm 3\text{mOsmol}$ とした状態でもERGを検討した。得られた成績は平均値±標準偏差で示した。第Ⅰ編に準じて, a波, b波およびOPsの振幅および頂点潜時の変動率(%)の有意差検定には対応のあるt検定を用いた。 $p < 0.01$ をもって有意差ありとした。

成績

Ⅰ. OFLX

12眼を用いた。いずれにおいても同様の成績を得た。その典

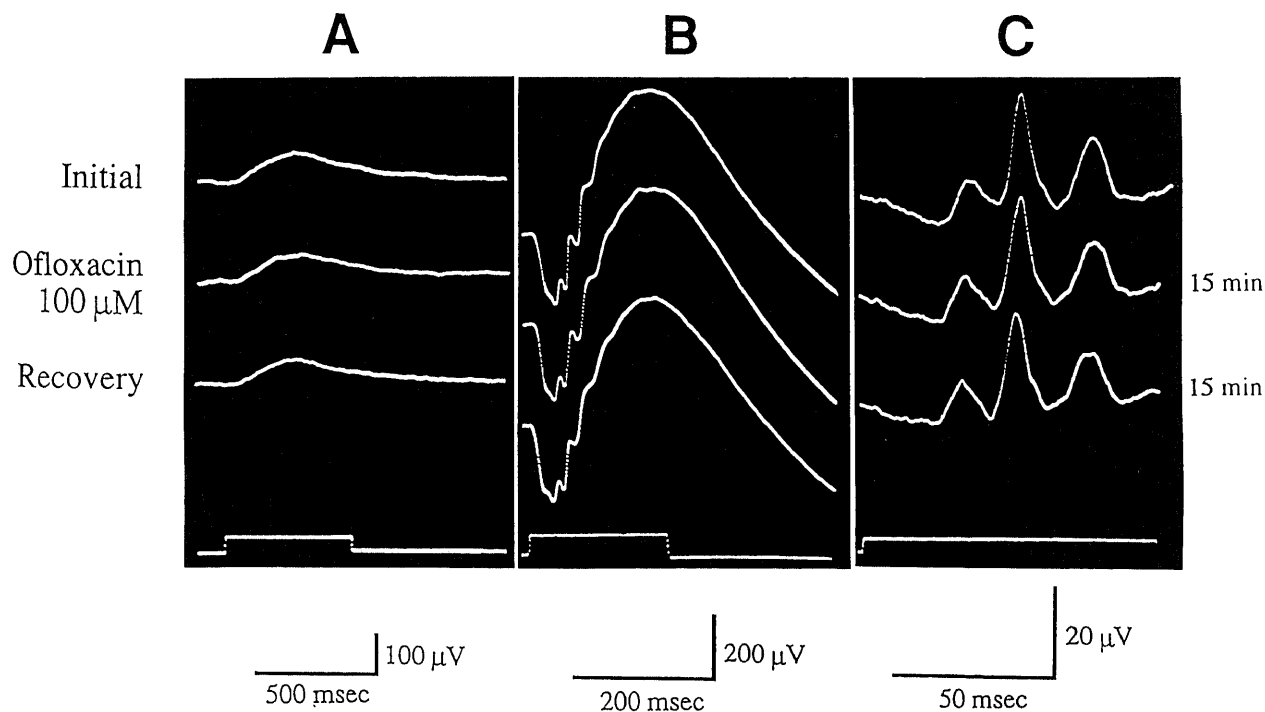


Fig. 1. Effects of 100 μM ofloxacin (OFLX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 100 μM OFLX. Responses in A～C were obtained from the same eye-cup. The uppermost traces show responses during initial perfusion with Nagayama's control solution. The next traces show responses during perfusion with an antimicrobial agent-containing solution. The lowest traces show responses after the antimicrobial agent-containing solution was washed out by Nagayama's control solution. Numerals at the right indicate the time (minutes) after onset of perfusion with Nagayama's control solution or an antimicrobial agent-containing solution. The stimulus intensity was 2.0×10^{-2} lux in A and 3.3×10^2 lux in B and C. Direct-coupled amplification was used in A and B. The amplifier time constant was 3msec in C.

Staphylococcus aureus; NFLX, norfloxacin; NTL, netilmicin sulfate; OFLX, ofloxacin; OPs, oscillatory potentials; PAE, postantibiotic effect; PIPC, piperacillin sodium; TOB, tobramycin; 光顕, 光学顕微鏡; 静注, 静脈内注射; 電顕, 電子顕微鏡

型例を以下に示す。

図1に OFLX 100 μ M (36 μ g/ml) 添加浸漬液灌流が ERG におよぼす影響を示す。図1の最上方の波形は抗菌剤添加前の対照波形を示す。二番目の波形は抗菌剤添加浸漬液灌流中の波形を示す。最下方の波形は抗菌剤を添加していない浸漬液の灌流

に再度戻した15分後の波形を示す。左方の波形は弱刺激光によるb波を示す。中央の波形は強刺激光によるb波を示す。右方の波形は主に OPs の観察を目的として短い時定数 (3msec) で記録した波形を示す。記載の便宜上、OPs の上向きを、頂点潜時の短い順に $O_1 \sim O_4$ と呼ぶことにする。これらは図

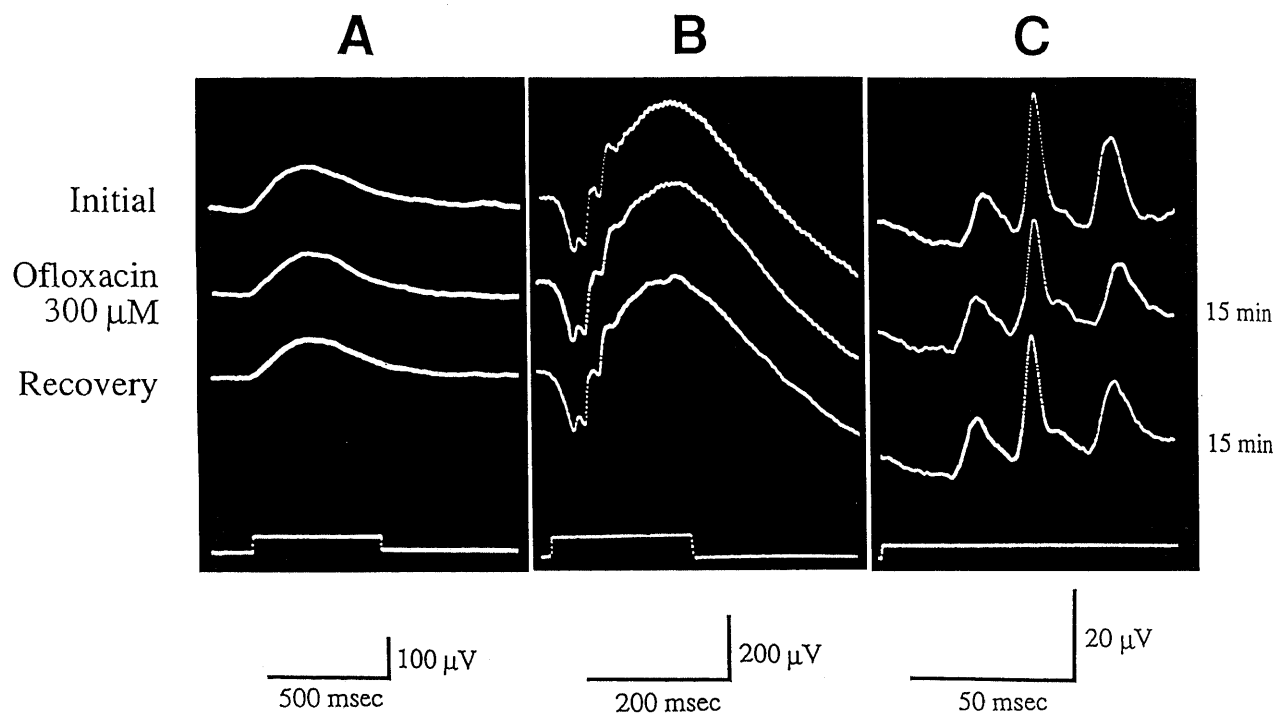


Fig. 2. Effects of 300 μ M ofloxacin (OFLX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were slightly suppressed by 300 μ M OFLX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

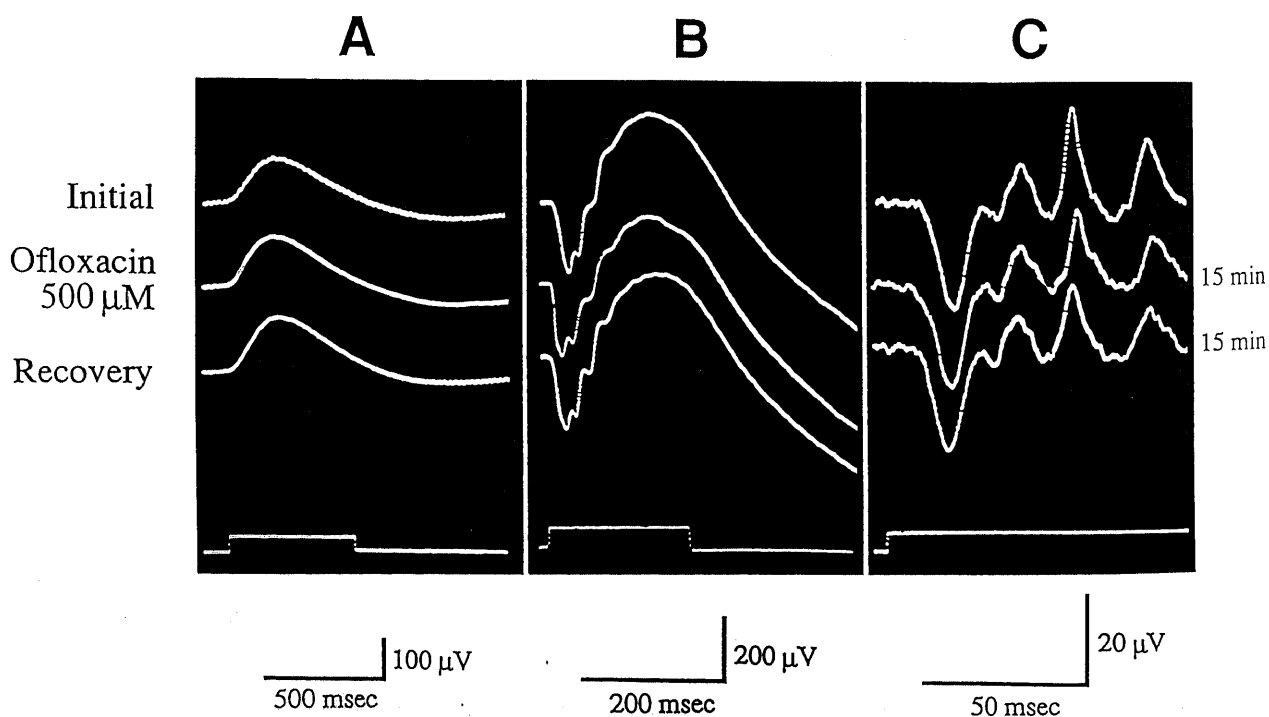


Fig. 3. Effects of 500 μ M ofloxacin (OFLX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged. The photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were diminished with 500 μ M OFLX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

2～5および図7～10においても同様である。a波、b波およびOPsの振幅および頂点潜時はOFLX 100 μ Mによって有意には変化しなかった。

図2に OFLX 300 μ M (110 μ g/ml) 添加浸漬液灌流によるERG変化を示す。a波およびb波は有意には変化しなかった。OPsに関しては、O₂とO₃の振幅は低下した(27 $\pm$ 5.6%,

$p < 0.01$) が、それらの頂点潜時は有意には変化しなかった。上記のOPsの変化は可逆的であった。

図3に OFLX 500 μ M (180 μ g/ml) 添加浸漬液灌流によるERG変化を示す。a波は有意には変化しなかった。b波振幅は強刺激光にて低下した(14 $\pm$ 2.3%, $p < 0.01$) が、その頂点潜時は有意には変化しなかった。OPsに関しては、O₂とO₃の振幅

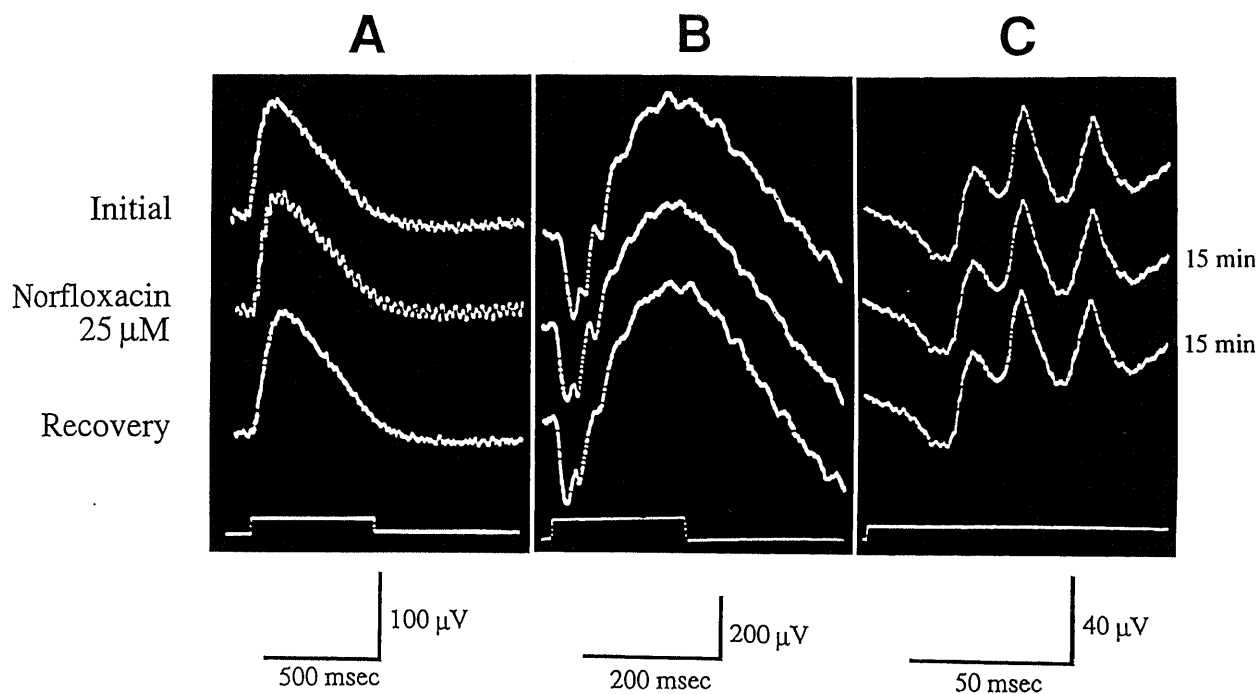


Fig. 4. Effects of 25 μ M norfloxacin (NFLX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 25 μ M NFLX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

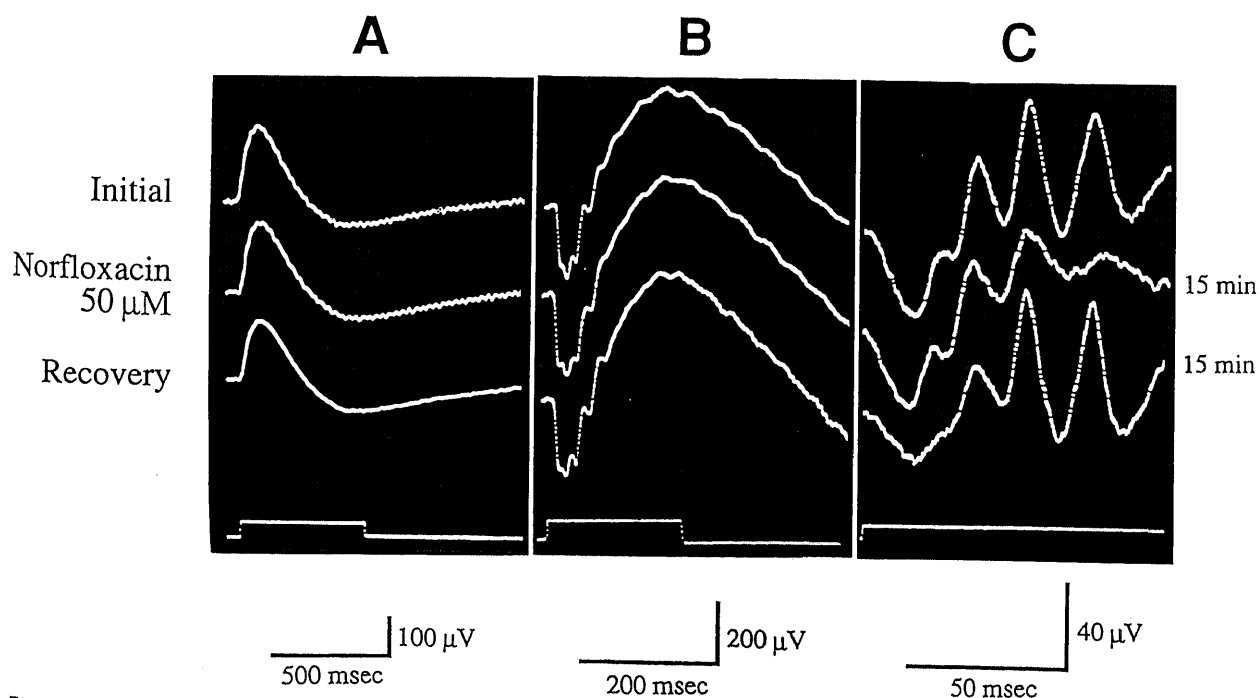


Fig. 5. Effects of 50 μ M norfloxacin (NFLX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were slightly suppressed by 50 μ M NFLX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

は低下した ($39 \pm 5.9\%$, $p < 0.01$) が, それらの頂点潜時は有意には変化しなかった. 上記の b 波の変化は可逆的であった.

Ⅱ. NFLX

12眼を用いた. いずれにおいても同様の成績を得た. その典

型例を以下に示す.

図 4 に NFLX $25\mu\text{M}$ ($8.0\mu\text{g/ml}$) 添加浸漬液灌流中の ERG 所見を示す. a 波, b 波および OPs の振幅および頂点潜時は有意には変化しなかった.

図 5 に NFLX $50\mu\text{M}$ ($16\mu\text{g/ml}$) 添加浸漬液灌流による

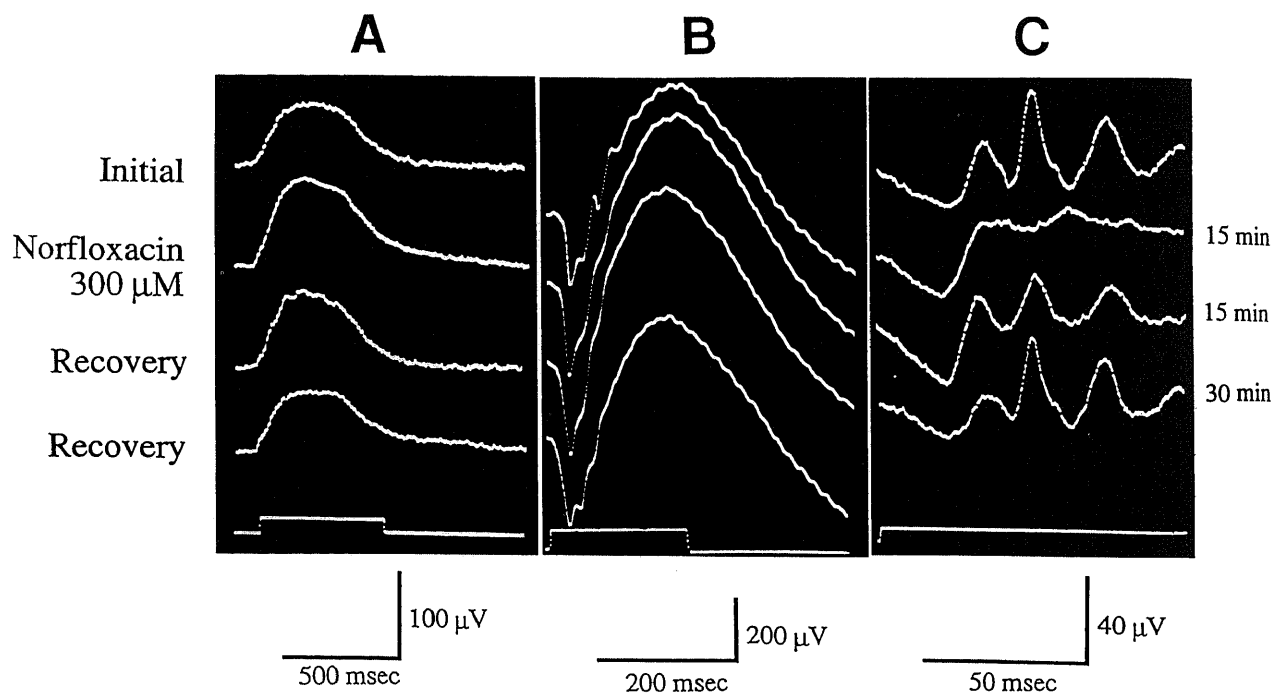


Fig. 6. Effects of $300\mu\text{M}$ norfloxacin (NFLX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) was unchanged. The scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were enhanced, while the oscillatory potentials (C) were diminished with $300\mu\text{M}$ NFLX. The uppermost traces show responses during initial perfusion with Nagayama's control solution. The second traces show responses during perfusion with an antimicrobial agent-containing solution. The third and lowest traces show responses after the antimicrobial agent-containing solution was washed out by Nagayama's control solution. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

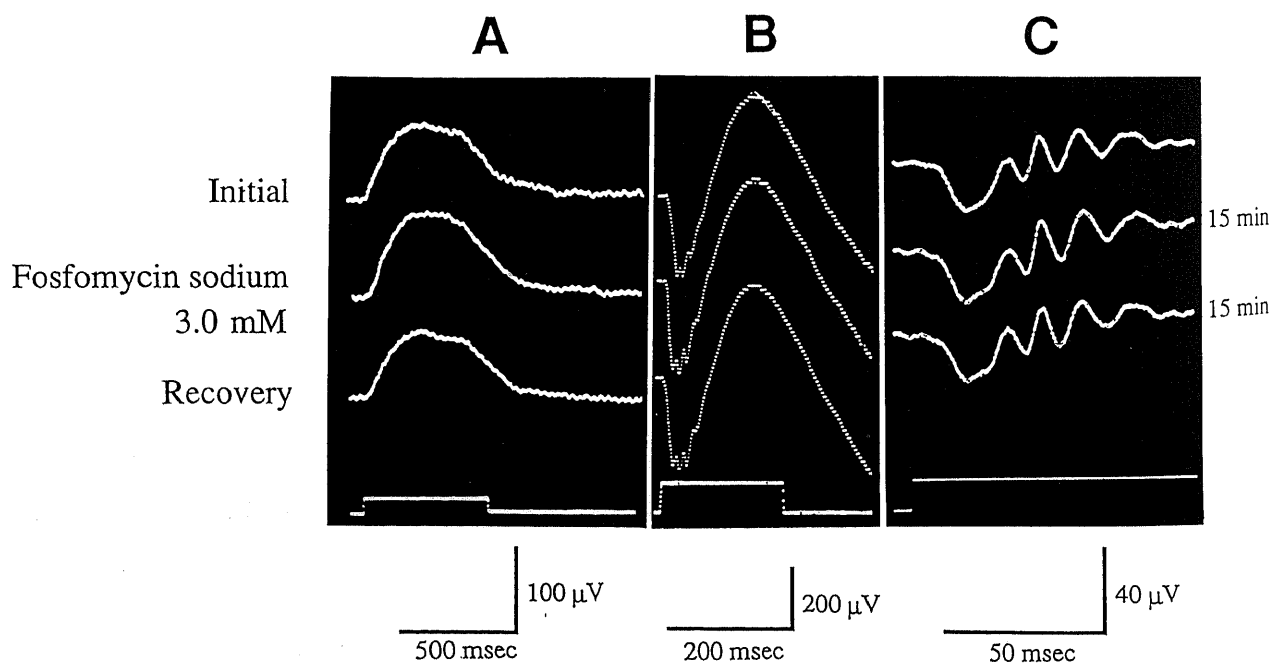


Fig. 7. Effects of 3.0mM fosfomycin sodium (FOM) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 3.0mM FOM. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

ERG 変化を示す。a 波および b 波は有意には変化しなかった。OPs に関しては、 O_2 と O_3 の振幅は低下した ($40 \pm 7.5\%$, $p < 0.01$) が、それらの頂点潜時は有意には変化しなかった。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図 6 に NFLX $300 \mu\text{M}$ ($96 \mu\text{g/ml}$) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。図 6 の最上方の波形は抗菌剤添加前の対照波形を示す。二番目の波形は抗菌剤添加浸漬液灌流中の波形を

示す。三番目の波形は抗菌剤を添加していない浸漬液の灌流に再度戻して 15 分後の波形を示す。最下方の波形は抗菌剤を添加していない浸漬液の灌流に戻して 30 分後の波形を示す。a 波は有意には変化しなかった。b 波振幅は弱刺激光および強刺激光にて増大した (それぞれ $30 \pm 3.9\%$, $p < 0.01$ および $25 \pm 3.2\%$, $p < 0.01$) が、その頂点潜時は有意には変化しなかった。OPs に関しては、 O_2 と O_3 の振幅は低下した ($74 \pm 6.3\%$, $p < 0.01$)。

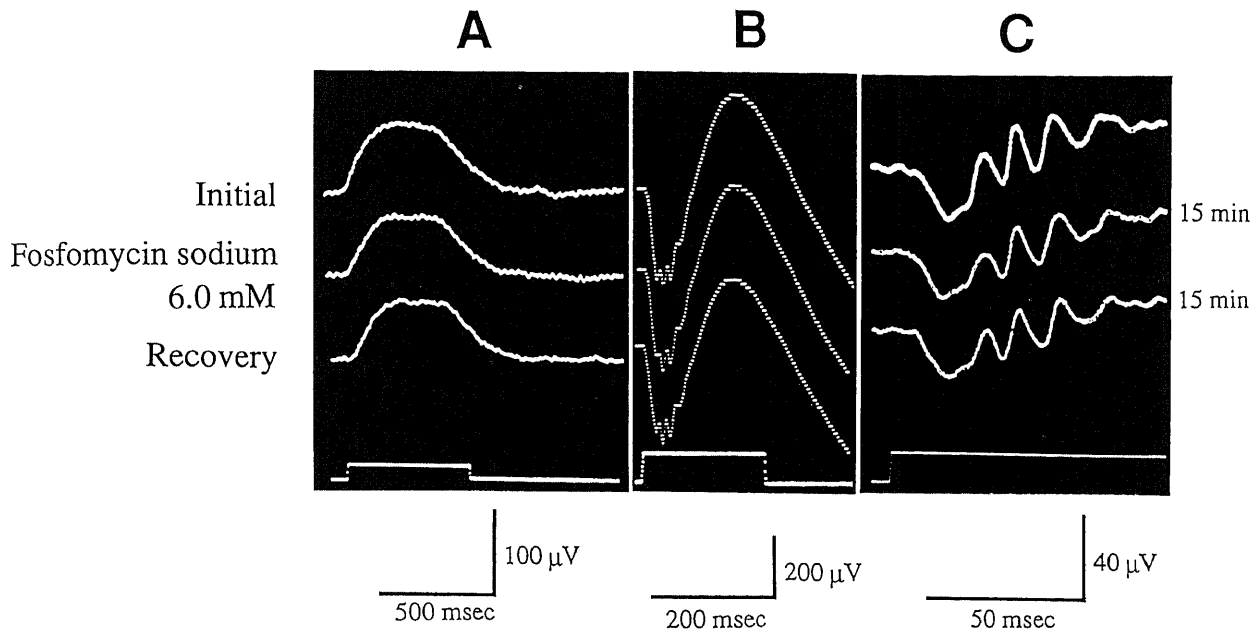


Fig. 8. Effects of 6.0mM fosfomycin sodium (FOM) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 6.0mM FOM. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

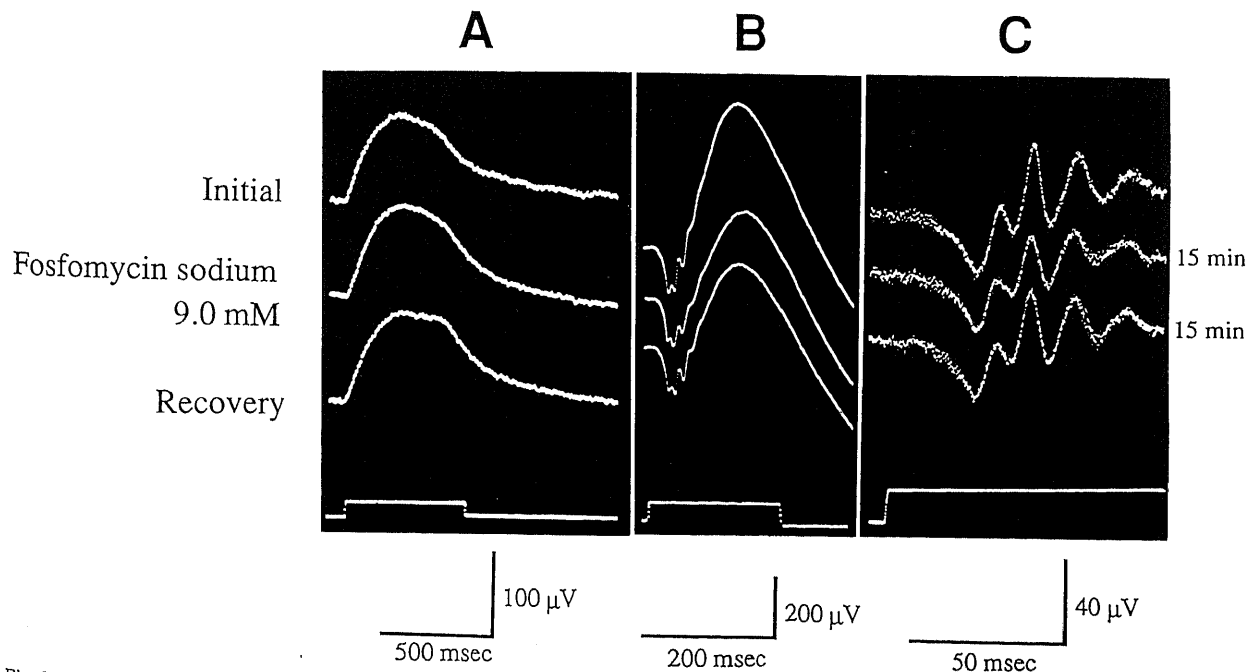


Fig. 9. Effects of 9.0mM fosfomycin sodium (FOM) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged. The photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were diminished with 9.0mM FOM. The peak latency of the photopic b-wave was delayed by 9.0mM FOM. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

上記のb波およびOPsの変化は可逆的であった。

Ⅲ. FOM

15眼を用いた。いずれにおいてもほぼ同様の成績を得た。その一例を以下に示す。

図7に FOM 3.0mM (560 μ g/ml) 添加浸漬液灌流中の ERG 所見を示す。a波、b波およびOPsの振幅および頂点潜時は有意には変化しなかった。

図8に FOM 6.0mM (1100 μ g/ml) 添加浸漬液灌流中の ERG 所見を示す。a波、b波およびOPsの振幅および頂点潜時は有意には変化しなかった。

図9に FOM 9.0mM (1700 μ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。b波振幅は強刺激光にて軽度低下し ($23 \pm 2.2\%$, $p < 0.01$), その頂点潜時は延長した ($12 \pm 1.7\%$, $p < 0.01$)。OPs に関しては、 O_2 および O_3 の振幅は低下した ($26 \pm 6.4\%$, $p < 0.01$) が、それらの頂点潜時は有意には変化しなかった。上記のb波およびOPsの変化は可逆的であった。

図10に FOM 12mM (2200 μ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。a波は有意には変化しなかった。b波振幅は強刺激光にて低下し ($33 \pm 3.5\%$, $p < 0.01$), その頂点潜時は延長した ($13 \pm 2.9\%$, $p < 0.01$)。OPs に関しては、 O_2 および

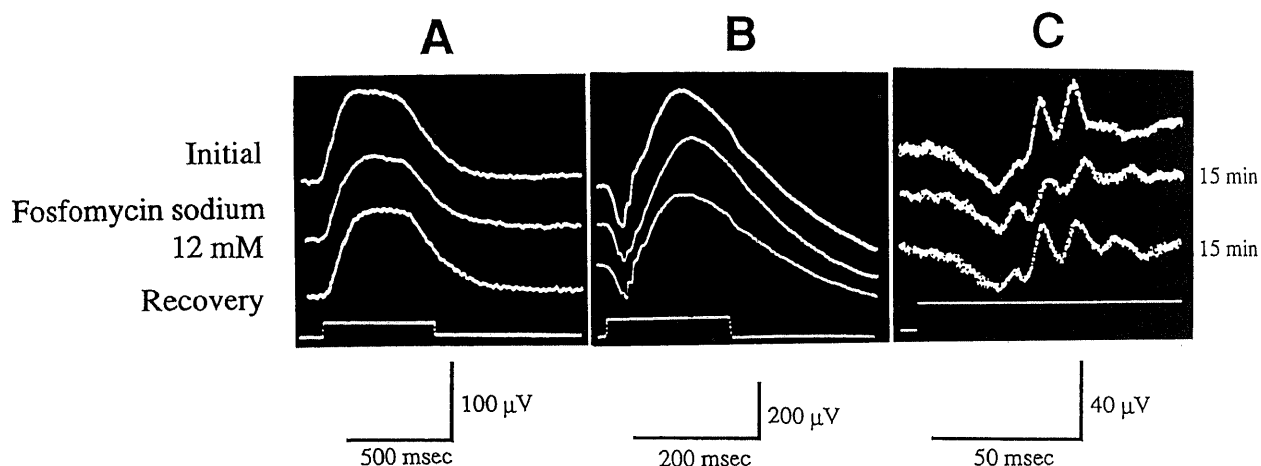


Fig. 10. Effects of 12.0mM fosfomycin sodium (FOM) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged. The photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were suppressed by 12.0mM FOM. The peak latencies of the photopic b-wave and the oscillatory potentials were delayed by 12.0mM FOM. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

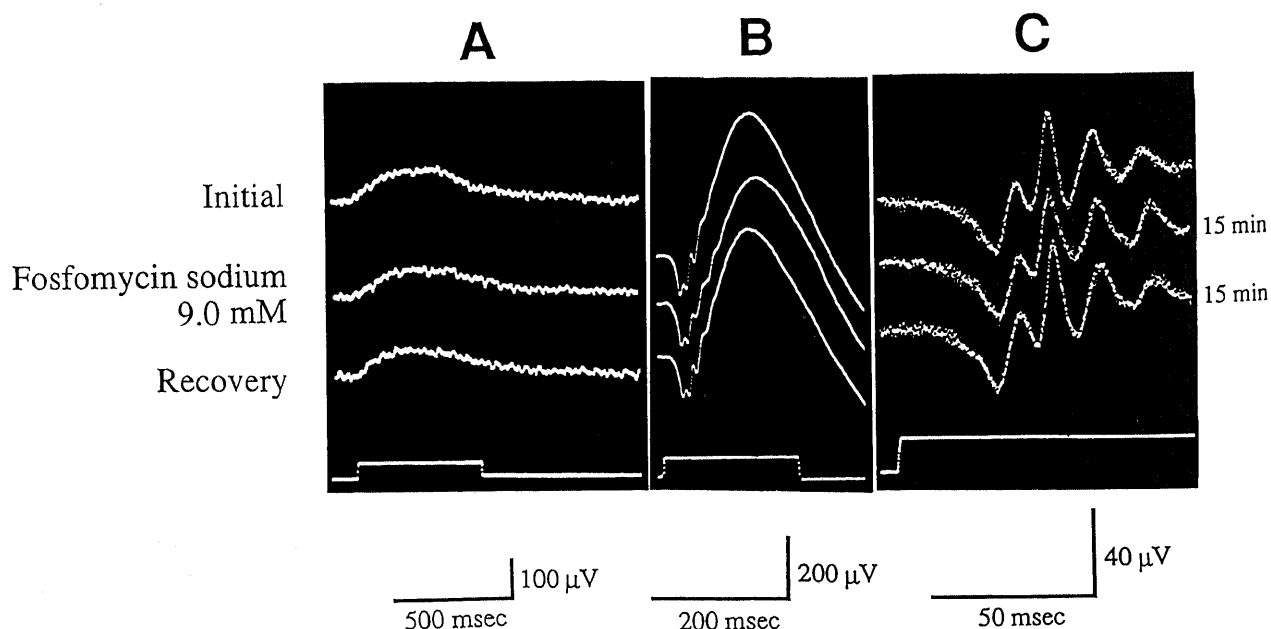


Fig. 11. Effects of 9.0mM fosfomycin sodium (FOM) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged. The photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were diminished with 9.0mM FOM. The peak latency of the photopic b-wave was delayed by 9.0mM FOM. The uppermost traces show responses during initial perfusion with Nagayama's control solution. The next traces show responses during perfusion with an antimicrobial agent-containing solution. To adjust the osmotic pressure, the concentration of sodium chloride in the Nagayama's control solution was reduced. The lowest traces show responses after the antimicrobial agent-containing solution was washed out by Nagayama's control solution. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

O₂の振幅は著しく低下し(41±6.3%, $p<0.01$), それらの頂点潜時は延長した(15±3.3%, $p<0.01$). 上記のb波およびOPsの変化は可逆的であった.

図11の最上方の波形は抗菌剤添加前の長山第Ⅱ液灌流中の対照波形を示す. 二番目の波形は長山第Ⅱ液成分中のNaClを減じてFOM 9.0mM添加した際に生ずる浸透圧上昇分を調整したFOM 9.0mM添加浸漬液灌流中の波形を示す. 最下方の波形は長山第Ⅱ液に再度戻した15分後の波形を示す. a波は有意には変化しなかった. b波振幅は強刺激光にて低下し(15±2.3%, $p<0.01$), その頂点潜時は延長した(14±2.8%, $p<0.01$). OPsに関しては, O₂およびO₃の振幅は低下した(20±5.0%, $p<0.01$)が, それらの頂点潜時は有意には変化しなかった. 上記のb波およびOPsの変化は可逆的であった.

考 察

抗菌剤を添加した浸漬液に摘出眼杯を浸漬して, 抗菌剤が網膜におよぼす影響を評価する際には, 抗菌剤添加による浸漬液のpHおよび浸透圧の変化の有無を検討する必要がある. 本研究ではOFLX, NFLXおよびFOM添加浸漬液のpHは室温にてそれぞれ7.42±0.02, 7.42±0.02および7.45±0.02であったが, 本実験条件下(100%酸素ガスを1.0 l/minの割合で通気し, その温度を31±1℃に維持した状態)では対照浸漬液のpHは8.00~8.20であり, 抗菌剤添加浸漬液のpHはOFLX, NFLXおよびFOM添加のいずれの場合でも8.00~8.20の範囲内にとどまったから, 本編における抗菌剤添加によるERG変化はpHの変化に起因するものではない.

OFLX (100, 300および500μM)およびNFLX (25, 50および300μM)添加浸漬液ではその浸透圧は300±3mOsmol内にとどまった. 一方FOMを3.0, 6.0, 9.0および12mMに添加した際の浸透圧はそれぞれ310±3, 318±3, 328±3および336±3mOsmolであり, 対照浸漬液である長山第Ⅱ液の浸透圧300±3mOsmolに比べて上昇した. 柴田¹⁴⁾によれば浸漬液にショ糖, マニトールまたはNaClを添加して浸透圧を上昇させた場合に浸漬液の浸透圧の20mOsmolの増加はb波振幅の軽度な低下を来し, 50mOsmolの増加はb波振幅の高度な低下とその頂点潜時の延長およびOPsの振幅低下を来した. よって本編のFOM 9.0mMおよび12mM添加で来したERG変化(図9および図10)は浸漬液の浸透圧増加によるERG変化も含む可能性も考慮しなければならない.

柴田¹⁴⁾は長山第Ⅱ液中のNaCl濃度を減じて得られた低張液によるERG変化を検討し, 20mOsmolの浸透圧減少がERGに有意な変化を来さず, 50mOsmolの浸透圧減少がa波振幅の増大とb波振幅の低下を来したと述べた. さらに柴田¹⁴⁾は長山第Ⅱ液のNaClの適当量をマニトールで置換することによって得られた低NaCl濃度等張液によるERG変化を検討し, 10および25mMのNaCl濃度減少は有意なERG変化を来さず, 50mMのNaCl濃度減少はb波およびOPsの振幅低下を来したと報告した. 柴田¹⁴⁾の報告より浸漬液の約20mOsmolの浸透圧上昇を長山第Ⅱ液成分中のNaCl濃度を減じることによって調整してもERG(a波, b波およびOPs)は有意な変化を来さないといえる. FOMは1分子に2個のNaを有するので, 完全に電離するとFOM 9.0mM添加による浸透圧は理論的に27mOsmol上昇する. FOM 3.0, 6.0, 9.0および12mMに添加によって浸漬液の浸透圧はそれぞれ平均10, 18, 28および

36mOsmol上昇した. FOM 9.0mM添加による浸透圧上昇を長山第Ⅱ液中のNaCl濃度を減じることによって打ち消した場合に得られた調整液の成分の対照液と比較した濃度変化は理論上FOM 9.0mM上昇, Na⁺ 4.5mM上昇およびCl⁻ 13.5mM低下となる. 高橋¹⁵⁾はシロウサギ摘出眼杯ではCl⁻ 100mM低下はb波消失を来すが, Cl⁻ 25mM低下はb波振幅の軽度低下を来すにとどまると述べた. 柴田¹⁴⁾および高橋¹⁵⁾の報告から, FOM 9.0mM添加による浸透圧上昇を長山第Ⅱ液中のNaCl濃度を減じることによって打ち消した浸漬液によって惹起されたERG変化(図11)は浸透圧, Na⁺およびCl⁻濃度の変化によるものではなく, FOM自体に起因すると解される.

細菌性眼内炎の予防あるいは治療の目的で抗菌剤を全身投与あるいは眼外局所投与(結膜下注射および点眼など)する際には抗菌剤の眼内移行が問題となる. OFLXの眼内移行に関して大石¹⁶⁾はシロウサギにおいてOFLX 20mg/kgを内服させた2時間後では前房水, 網脈絡膜および硝子体でのOFLX濃度はそれぞれ0.32μg/ml, 0.95μg/gおよび0.21μg/mlであったと報告した. 森河¹⁷⁾はシロウサギにおいて0.3% OFLXを5分ごとに5回点眼した1時間後では前房水でのOFLX濃度は1.47μg/mlであったが, 硝子体および網脈絡膜ではOFLXは検出されなかったと述べた. NFLXの眼内移行に関して大石¹⁸⁾はシロウサギを使用して0.3% NFLXを5分ごとに5回点眼した1時間後では前房水, 網脈絡膜および硝子体でのNFLX濃度はそれぞれ0.3μg/ml, 0.14μg/gおよび0.02μg/mlであり, 6時間後ではそれぞれ0.17μg/ml, 0.08μg/gおよび0.01μg/mlであったと報告した. FOMの眼内移行に関して大石¹⁸⁾はシロウサギにおいてFOM 50mg/kgを静脈内注射(静注)した1時間後では前房水, 網脈絡膜および硝子体でのFOM濃度はそれぞれ15.3μg/ml, 29.2μg/gおよび0.99μg/mlであったと報告した. 大石¹⁶⁾¹⁸⁾および森河¹⁷⁾の報告から, FOMでは前房水および網脈絡膜への移行がやや良好であるが, 硝子体への移行はOFLX, NFLXおよびFOMともに充分とはいえない. よって細菌性眼内炎の治療目的で上記3剤を選択する場合には硝子体内投与も考慮しなければならない.

本編でシロウサギ摘出眼杯ERG(a波, b波およびOPs)を指標としてOFLX, NFLXおよびFOMが網膜におよぼす影響を検討した結果, OFLXおよびNFLXではOPsがa波およびb波より影響を受けやすいことが判明した. b波に関してOFLX 500μMでは振幅が低下し, NFLX 300μMでは振幅は増大し, 同じフルオロキノロン系抗菌剤でもOFLXとNFLXとではb波に対して異なる態様を示した. FOMでは低濃度でのERG変化はb波およびOPsの振幅低下であり, b波およびOPsはa波に比べFOMの影響を受けやすかった.

大桃¹⁹⁾によれば1ml中にOFLX 3mgを含有する点眼液をシロウサギに硝子体内注入したところOFLX 300μgはa波, b波およびOPsには有意な変化を来さず, 光学顕微鏡(光顕)上も外顆粒層, 外網状層, 内顆粒層および神経線維層には変化を来さなかった. 望月²⁰⁾はシロウサギおよび有色ウサギにおいてOFLX 200μg硝子体内注入がERG(b波, c波およびOPs)に注入後4週まで変化を来さなかったと報告した. シロウサギ硝子体容積を1.7mlとしOFLXが硝子体中に均等に拡散したとすれば, 本編でERG(a波, b波およびOPs)に変化を来さなかった濃度100μM(36μg/ml)は60μg硝子体内注入に相当し, ERG(OPs)に変化を来した濃度300μM(110μg/ml)は

180 μ g 硝子体内注入に相当する。大桃¹⁹⁾および望月ら²⁰⁾の硝子体内注入法では OFLX が網膜に直接接触せず、硝子体の存在がいわゆるショックアブソーバー²¹⁾の役割となった可能性がある。よって、大桃¹⁹⁾および望月ら²⁰⁾の硝子体内注入量は硝子体存在のもとで容認できるものといえる。しかし、硝子体内に注入された物質には硝子体から視神経乳頭へ向かう生理的な流れがあることが指摘されているから^{22,23)}、注入された OFLX が硝子体内に均等に拡散されるとはいえないので十分な注意が必要である。また、硝子体の存在の少ない硝子体切除術後眼における硝子体内注入では硝子体非切除眼に比べ注入された抗菌剤による網膜毒性の危険性が高いと考えられる。

横田ら²⁴⁾によればマウス神経芽細胞増殖は NFLX 10 μ g/ml では60%阻止され、NFLX 100 μ g/ml では完全に阻止される。瀬川ら²⁵⁾によると1 ml 中に NFLX 3mg を含有する点眼液をシロウサギに1日3回3週間連続して点眼したところ、電子顕微鏡(電顕)上で角膜表層部と結膜粘液細胞ではミクロブリカの消失を来したが網膜では変化を来さなかった。入倉ら²⁶⁾はネコにおいて NFLX 40mg/kg 静注および NFLX 200mg/kg 内服では ERG (a 波, b 波および OPs) は変化を来さなかったと報告した。田村ら²⁷⁾によれば1 ml 中に NFLX 3mg 含有する点眼液を1日5回2日間点眼した白内障手術前患者4例では ERG は正常であった。OFLX および NFLX に関する大石ら^{10,18)}および森河ら¹⁷⁾の報告から、内服および点眼では網膜および硝子体への OFLX および NFLX の移行は高くないので、瀬川ら²⁵⁾、入倉ら²⁶⁾および田村ら²⁷⁾の報告では NFLX が網膜に影響を来さなかったと考えられる。大桃¹⁹⁾は1 ml 中に NFLX 3mg を含有する点眼液をシロウサギに硝子体内注入したところ、NFLX 300 μ g は光顕では外顆粒層、外網状層、内顆粒層および神経線維層に変化を来さなかったが、ERG では注入3時間後に b 波および OPs の振幅は低下し、両波とも投与3日後には回復したと報告した。シロウサギ硝子体容積を1.7ml とし NFLX が硝子体中に均等に拡散したとすれば、本編で a 波, b 波および OPs に変化を来さなかった濃度 25 μ M (8.0 μ g/ml), OPs に変化を来した濃度 50 μ M (16 μ g/ml) および b 波および OPs に変化を来した濃度 300 μ M (96 μ g/ml) はそれぞれ 14 μ g, 28 μ g および 170 μ g の硝子体内注入に相当する。大桃¹⁹⁾は NFLX 300 μ g 硝子体内注入による ERG 変化は一過性であるので、NFLX 300 μ M 硝子体内注入は許容されると述べたが、網膜におよぼす直接的影響を観察した本編の成績にもとづいて推測した硝子体内許容注入量 14 μ g との間に大差があることから、硝子体の存在を考慮しても NFLX 300 μ g 硝子体内注入では網膜毒性を来す危険が高いことを指摘したい。

清澤ら²⁸⁾は FOM のシロウサギおよび有色ウサギの硝子体内注入では FOM 20mg は網膜に光顕的变化を来さず、FOM 40mg は視細胞内節および外節の変性および萎縮を来したと述べた。さらに清澤ら²⁸⁾は有色ウサギに FOM を 2mg, 5mg, 10mg および 20mg 硝子体内注入した30分後に b 波振幅は低下したが、19日後では ERG 変化を認めなかったと報告した。しかし清澤ら²⁸⁾の実験では FOM の硝子体内注入による浸透圧上昇を考慮していない。清澤ら²⁸⁾の 5mg, 10mg および 20mg 硝子体内注入による ERG 変化には浸透圧による影響も含まれると考えられる。本編で ERG 変化を来さなかった FOM 濃度 6.0mM (1100 μ g/ml) はシロウサギ硝子体容積を 1.7ml とし FOM が硝子体中に均等に拡散したとすれば 2.9mg 硝子体内

注入に相当し、清澤ら²⁸⁾の 2mg 硝子体内注入量に近似している。しかし清澤ら²⁸⁾の報告では対照として使用した生理食塩水の硝子体内注入においても b 波振幅は低下しているので、硝子体内に刺入した注射針の位置や向きによって生じる注入時の機械的な影響および生理食塩水そのものの影響などが考えられる。

本編の結果より、摘出眼杯 ERG を指標とする限り網膜に対して毒性を与えずに硝子体内投与を行なうには、OFLX, NFLX および FOM でそれぞれ 100 μ M (36 μ g/ml), 25 μ M (8.0 μ g/ml) および 6.0mM (1100 μ g/ml) を越えるべきではないと考える。摘出眼杯 ERG (a 波, b 波および OPs) に影響をおよぼさない濃度は第 I 編¹⁾および第 II 編²⁾で示したアミノ配糖体系抗生剤および β -ラクタム系抗生剤である NTL, AMK, TOB, PIPC および CPZ [それぞれ 300 μ M (140 μ g/ml), 300 μ M (170 μ g/ml), 100 μ M (47 μ g/ml), 500 μ M (270 μ g/ml) および 300 μ M (200 μ g/ml)] に比べてフルオロキノロン系抗菌剤である OFLX および NFLX ではやや低濃度であり FOM ではかなり高濃度である。よって上記8種類の抗菌剤の中で摘出眼杯 ERG を指標とした網膜毒性はフルオロキノロン系抗菌剤である NFLX, 続いて OFLX で高く、アミノ配糖体系抗生剤である TOB, NTL, AMK さらに β -ラクタム系抗生剤である CPZ, PIPC の順に低くなり、FOM はかなり高濃度でも網膜に影響を来さないといえる。

本編で網膜毒性を来さないことが判明した OFLX, NFLX および FOM の濃度すなわちそれぞれ 100 μ M (36 μ g/ml), 25 μ M (8.0 μ g/ml) および 6.0mM (1100 μ g/ml) は果たして細菌性眼内炎の起因菌に対して有効に抗菌力を発揮しうるか否かを臨床使用に際して考慮しなければならない。そこで若干の菌株に対する OFLX, NFLX および FOM の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) (μ g/ml) を文献的に挙げ、上記濃度と比較検討する。Wolfson ら²⁹⁾によると黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌に対する MIC₉₀ (菌株の90%の発育を阻止する最小薬剤濃度) は OFLX ではそれぞれ 0.4, 0.05, 0.1 および 0.8 μ g/ml であり、NFLX ではそれぞれ 0.4, 0.05, 0.1 および 0.8 μ g/ml である。Osato ら³⁰⁾によると OFLX および NFLX は結膜、涙液、前房水および硝子体より採取した臨床分離株ではゲンタミシン (gentamicin, GM), TOB およびポリミキシン B に比べて優れた抗菌力を示し、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌および緑膿菌に対する MIC₉₀ (菌株の90%の発育を阻止する最小薬剤濃度) は OFLX ではそれぞれ 0.5, 0.5, 2.0 および 4.0 μ g/ml であり、NFLX ではそれぞれ 2.0, 2.0, 14 および 4.0 μ g/ml である。五島ら³¹⁾によると黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌に対する MIC は OFLX ではそれぞれ 0.2, 0.78, 0.1, 0.025 および 6.25 μ g/ml であり、NFLX ではそれぞれ 0.78, 1.56, 0.1, 0.025 および 6.25 μ g/ml である。OFLX および NFLX の上記各種菌株に対する MIC の値と OFLX および NFLX の網膜毒性を来さない濃度 [それぞれ 100 μ M (36 μ g/ml) および 25 μ M (8 μ g/ml)] との比は黄色ブドウ球菌ではそれぞれ 180 および 10, 表皮ブドウ球菌ではそれぞれ 46 および 5.1, 大腸菌ではそれぞれ 360 および 80, 肺炎桿菌ではそれぞれ 1400 および 320, 緑膿菌ではそれぞれ 5.8 および 1.3 となる。ゆえに OFLX は上記の菌による細菌性眼内炎の予防および治療において、NFLX は緑膿菌を除く上記の菌による細菌性眼内

炎の予防および治療において安全にしかも有効に殺菌力を発揮しうると推定される。Osato ら³⁰⁾の報告を勘案すれば、肺炎球菌などではNFLXの効果が期待できないこともあり、細菌性眼内炎に対する抗菌剤の硝子体内注入療法ではNFLXに比べてOFLXの方がより安全で有効な抗菌剤であるといえる。宮内ら³¹⁾によるとFOMのMICは黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌ではそれぞれ12.5, 6.25, 50および6.25μg/mlである。FOMの上記各種菌株に対するMICの値とFOM 6.0mM (1100μg/ml)との比は黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌ではそれぞれ90, 180, 22および180となる。FOMは硝子体内投与に際して選択すべき安全で有効な抗菌剤であるといえる。

細菌性眼内炎の起病因菌ではグラム陽性球菌が多く、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌が多数を占めている。Puliafito ら³²⁾によれば内眼手術の術後細菌性眼内炎の40~50%が黄色ブドウ球菌による。近年眼感染症の原因菌としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE) が問題となってきた⁹⁾。MRSAは多くの染色体外遺伝子(プラスミド)をもち、各種抗菌剤に耐性を示した1950年代後半の多剤耐性黄色ブドウ球菌に染色体変化によるβ-ラクタム剤耐性が追加された新しい型の多剤耐性黄色ブドウ球菌である³³⁾。本山ら³⁴⁾は1982年から6年間に検出されたMRSAによる眼感染症の22症例の増加率を年次別に検討し、1982年0%, 1983年6.9%, 1984年9.6%, 1985年17.1%, 1986年17.9%と漸増の傾向を認めた。安本ら³⁵⁾は平均77.2歳の患者の結膜嚢内常在菌を同定し、約9%にMRSEを検出し、約28%にMRSAを検出した。田沢ら³⁶⁾はシロウサギ硝子体内にMRSAおよびメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) を接種した48時間後に前房内炎症と硝子体内生菌数はMRSAおよびMSSAともに極期に達し、炎症所見はMSSAではMRSAより強い傾向を示したが、接種7日後には両者とも強い硝子体混濁を示し、硝子体内生菌数は24時間後に最大値に達したが、MSSAとMRSAの間には硝子体内生菌数に有意差はみられなかったと述べた。Bode ら³⁷⁾によれば人工水晶体移植術、硝子体切除術および角膜移植術後のコアグラゼ陰性ブドウ球菌による感染28症例のうちメチシリン耐性が8例、GM耐性が6例であった。Puliafito ら³²⁾は水晶体摘出術後、人工水晶体移植術後、眼外傷および菌血症による細菌性眼内炎感染の36例を検討し、表皮ブドウ球菌が18例に検出され、そのうちMRSEは5例であったと述べた。Lambert ら³⁸⁾はメチシリンおよびGM耐性表皮ブドウ球菌による人工水晶体移植後の細菌性眼内炎1例を報告した。Puliafito ら³²⁾、本山ら³⁴⁾および安本ら³⁵⁾の報告より今後MRSAおよびMRSEによる細菌性眼内炎の発症の頻度が高まることが考えられる。しかし横田¹¹⁾によればアミノ配糖体系抗生剤、マクロライド系抗生剤およびテトラサイクリン系抗生剤に対してそれぞれ8%, 50%および20~30%のMRSAは耐性を示し、β-ラクタム系抗生剤に対してもMRSAは一般的に耐性を示す。一方OFLX, NFLXおよびFOMはMRSAに対して有効な抗菌力を発揮するとされている。そこでOFLX, NFLXおよびFOMをより効果的に使用するにはそれぞれの硝子体内濃度の半減期および増殖抑制効果(postantibiotic effect, PAE)時間を考慮しなければならない。

しかしOFLX, NFLXおよびFOMの硝子体内濃度の半減期はそれぞれ約2時間³⁹⁾、約5.4時間²⁰⁾および約13時間²⁰⁾であり、アミノ配糖体系抗生剤およびβ-ラクタム系抗生剤に比べてその半減期は短いと推測されるので、細菌性眼内炎の治療に際してOFLX, NFLXおよびFOMを硝子体内投与する場合には硝子体内注入法より抗菌剤添加浸漬液を使用した硝子体切除術による投与法が効果的といえる。浅利ら⁴⁰⁾はMRSAに対するOFLXのPAE時間は1MIC (100μg/ml)では50分、5MIC (500μg/ml)では8時間30分であり、OFLXでは5MIC濃度以上でMRSAと接触させる方が効果的であると報告した。本編で網膜に対して安全とみなされるOFLXの硝子体濃度は36μg/mlであるので、MRSAによる細菌性眼内炎の治療では有効な濃度すなわち100μg/mlの硝子体内投与は網膜に毒性をおよぼす危険があることを考慮しておく必要がある。MRSAに対するFOMの作用は興味深い。FOMはムレイン前駆体の合成阻害剤であるが、1/4MIC以上のFOM存在下ではMRSAはβ-ラクタム系抗生剤に対して感受性となる¹¹⁾。永沢ら⁴¹⁾はFOM (12.5μg/ml)にβ-ラクタム系抗生剤を併用するとMRSAに効果があったと報告した。本編で安全とみなされるFOMの硝子体内濃度は1100μg/mlであるので、FOMはMRSAによる細菌性眼内炎の治療にも有効であることを強調したい。

結 論

OFLX, NFLXおよびFOMの網膜に対する許容濃度を調べることを目的として、シロウサギ摘出眼杯を浸す浸漬液に上記の抗菌剤を添加してERG (a波, b波およびOPs)の変化を検討し、以下の結果を得た。

1. OFLX 100μM (36μg/ml)ではb波およびOPsは変化しなかった。OFLX 300μMではOPsの振幅は低下したが、b波は変化しなかった。OFLX 500μMではb波およびOPsの振幅は低下した。上記の変化は可逆的であった。

2. NFLX 25μM (8.0μg/ml)ではb波およびOPsは変化しなかった。NFLX 50μMではOPsの振幅は低下したが、b波は変化しなかった。NFLX 300μMではb波の振幅は増大し、OPsの振幅は低下した。上記の変化は可逆的であった。

3. FOM 6.0mM (1100μg/ml)ではb波およびOPsは変化しなかった。FOM 9.0mMではb波の振幅は低下し、その頂点潜時は延長し、OPsの振幅は低下した。上記の変化は可逆的であった。FOM 12mMではb波およびOPsの振幅は低下し、それらの頂点潜時は延長した。上記の変化は可逆的であった。

4. フルオロキノロン系抗菌剤であるOFLXおよびNFLXではアミノ配糖体系抗生剤であるNTL, AMKおよびTOBおよびβ-ラクタム系抗生剤であるPIPCおよびCPZに比べて網膜毒性が高かった。これら8種の抗菌剤のうちでFOMの網膜毒性が最も低かった。

5. 硝子体注入した際の硝子体内濃度の半減期が短いOFLX, NFLXおよびFOMを眼内感染予防や細菌性眼内炎の治療の目的に使用する場合には、硝子体内注入法より抗菌剤添加灌流液使用による硝子体切除術の方が効果的である。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師河崎一夫教授に深甚の謝意を捧げます。また本研究に御協力下さいまし

た大野木淳二博士、酒井宏之修士に感謝いたします。浸漬液容器の作製に御協力下さいました本学工作係水野清澄技官に感謝いたします。

文 献

- 1) 岡山欣彦: 抗微生物剤の眼内許容濃度の決定, I. アミノ配糖体系抗生剤, 十全医会誌, 101, 685-697 (1992).
- 2) 岡山欣彦: 抗微生物剤の眼内許容濃度の決定, II. β -ラクタム系抗生剤, 十全医会誌, 101, 698-707 (1992).
- 3) 五島達智子, 藤元輝男, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 DL-8280 の in vivo における細菌学的評価. *Chemotherapy*, 32, 22-46 (1984).
- 4) 西野武志, 田中真由美, 河端繁勝, 藪 千晶, 山中邦俊, 谷野輝男: 新しい合成化学療法剤 DL-8280 に関する細菌学的評価. *Chemotherapy*, 32, 62-83 (1984).
- 5) Fernanders, P. B. & Swanson, R. N.: Correlation of in vitro activities of the fluoroquinolones to their in vivo efficacies. *Drug. Exp. Clin. Res.*, 14, 375 (1988).
- 6) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼科領域における静注用 Fosfomycin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 23, 3633-3637 (1975).
- 7) Kahan, F. M., Kahan, J. S., Cassidy, P. J. & Kropp, H.: The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 235, 364-386 (1974).
- 8) Jevons, M. P.: "Celbenin" -resistant staphylococci. *Br. Med. J.*, 1, 124-126 (1961).
- 9) 大石正夫: MRSA 感染症. *眼紀*, 41, 18-25 (1990).
- 10) Hobden, J. A., Reidy, J. J., O'Callaghan, R. J., Insier, M. S. & Hill, J. M.: Quinolones in collagen shields to treat aminoglycoside-resistant pseudomonal keratitis. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 31, 2241-2243 (1990).
- 11) 横田 健: MRSA 感染症. MRSA の耐性機構をめぐって (横田 健, 松本慶蔵編), 1-11 頁, ライフサイエンス社, 東京, 1986.
- 12) 後藤 元, 島田 馨: MRSA 感染症の対策. *臨床消化器内科*, 6, 641-652 (1991).
- 13) 長山理三郎: 摘出家兎網膜 ERG の実験的研究. 第1報 摘出家兎網膜からの ERG の誘導. *日眼会誌*, 73, 1900-1908 (1969).
- 14) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対する浸透圧の影響. *日眼会誌*, 78, 844-857 (1974).
- 15) 高橋捷允: 家兎剥離網膜からの電位誘導について. 浸漬液中 Cl^- 濃度の影響. 特に網膜の Spreading depression について. *日眼会誌*, 81, 1709-1715 (1977).
- 16) 大石正夫, 永井重夫: 眼科領域における DL-8280 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 32, 1050-1055 (1984).
- 17) 森河康一, 山内秀泰, 磯 正: 合成抗菌剤 Ofloxacin の家兎での眼内移行に関する研究. *眼紀*, 36, 1968-1971 (1985).
- 18) 大石正夫, 大桃明子, 坂上富士男, 田沢 博, 草島久生, 内田 広: Norfloxacin 点眼液の結膜嚢内滞留時間ならびに眼内動態に関する研究. *日眼会誌*, 91, 161-167 (1987).
- 19) 大桃明子: Norfloxacin, Ofloxacin の硝子体内注入に関する基礎的検討—第II報 網膜毒性—. *あたらしい眼科*, 8, 651-654 (1991).
- 20) 望月清文, 島崎真人, 山下陽子, 白尾 裕, 佐々木次壽: パンコマイシンおよびオフロキサシンの家兎 in-vivo ERG に対する影響. *日眼会誌*, 93, 322-328 (1989).
- 21) 島田宏之: 硝子体手術に関する基礎的研究, その1 家兎網膜に及ぼす影響に関する実験的研究. *眼紀*, 33, 878-890 (1982).
- 22) Tso, M. O. M., Shih, C-Y. & McLean, M. I. W.: Is there a blood-brain barrier at the optic nerve head? *Arch. Ophthalmol.*, 93, 815-825 (1975).
- 23) Rodriguez-Peralta, L.: The blood-aqueous barrier in five species. *Am. J. Ophthalmol.*, 80, 713-725 (1975).
- 24) 横田 健, 関口玲子: AM-715 とナリジクサ酸およびピペミド酸との動物細胞に対する毒性の比較. *Chemotherapy*, 29, 49-55 (1981).
- 25) 瀬川雄三, 裏川佳夫, 宮崎守人: Norfloxacin の家兎眼に対する細胞毒性について. *眼臨医報*, 2, 297-304 (1987).
- 26) 入倉 勉, 平山隆士, 大久保秀夫, 伊藤由規男, 西納啓吾: AM-715 のネコ網膜に対する影響. *Chemotherapy*, 29, 946-952 (1981).
- 27) 田村 修, 阿部真知子, 児玉俊夫, 井上慎三, 松村香代子, 井上須美子: ノルフロキサシン点眼液の手術前無菌法および術後感染防止効果, 付: 同剤の前房水内移行ならびに網膜に及ぼす影響. *あたらしい眼科*, 5, 453-462 (1988).
- 28) 清澤崇晃, 林 英之, 大平明弘, 加藤 整, 田野繁樹, 百枝 栄, 大島健司: ホスホマイシンナトリウムの実験的眼球内注入. *基礎と臨床*, 21, 174-178 (1987).
- 29) Wolfson, J. S. & Hooper, P. C.: The fluoroquinolones. Structures, mechanism of action and resistance and spectra of activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28, 581-586 (1985).
- 30) Osato, M. S., Jensen, H. G., Trousdale, M. D., Bosso, J. A., Borrmann, L. R., Frank, J. & Akers, B.: The comparative in vitro activity of ofloxacin and selected ophthalmic antimicrobial agents against ocular bacterial isolates. *Am. J. Ophthalmol.*, 108, 380-386 (1989).
- 31) 宮内慶之輔, 吉田 隆, 笠井隆夫, 斎藤喬子, 平野英子, 陶山佳代子, 吉村正子, 石井孝弘: Fosfomycin に関する細菌学的研究 第1報. *Jpn. J. Antibiot.*, 28, 320-330 (1975).
- 32) Puliafito, C. A., Baker, A. S., Haaf, J. & Foster, C. S.: Infectious endophthalmitis, Review of 36 cases. *Ophthalmology*, 89, 921-929 (1982).
- 33) 横田 健: MRSA の発生機序とその毒性. *臨床消化器内科*, 6, 615-627 (1991).
- 34) 本山まり子, 大石正夫, 田沢 博, 宮尾益也: MRSA (Methicillin resistant *S. aureus*) による眼感染症の臨床的検討. *あたらしい眼科*, 6, 901-904 (1989).
- 35) 安本京子, 西田輝夫, 大島利文: 老人における結膜嚢内常在菌の検索および多剤耐性菌の存在について. *臨眼*, 44, 296-297 (1990).
- 36) 田沢 博, 大石正夫, 宮尾益也, 坂上富士男, 本山まり子: 黄色ブドウ球菌による実験的眼内炎. *あたらしい眼科*, 8, 1315-1318 (1991).
- 37) Bode, D. D., Gelender, H. & Forster, R. K.: A

retrospective review of endophthalmitis due to coagulase-negative staphylococci. Br. J. Ophthalmol., 69, 915-919 (1985).

38) Lambert, S. R. & Stern, W. H.: Methicillin- and gentamicin-resistant staphylococcus epidermidis endophthalmitis after intraocular surgery. Am. J. Ophthalmol., 99, 725-726 (1985).

39) 大桃明子: Norfloxacin, Ofloxacin の硝子体内注入に関する基礎的検討—第 I 報 眼内動態—. あたらしい眼科, 8,

291-295 (1991).

40) 浅利誠志, 中川直子, 大橋祐一, 網野信行, 宮井 潔: MRSA に対するオフロキサシン (OFLX) の PAE に関する基礎検討と臨床効果. 新薬と臨床, 39, 1624-1629 (1990).

41) 永沢善三, 西村忠隆, 南雲文夫, 植田 寛, 只野寿太郎, 加藤 収, 山田穂積: 臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌に対する単独および併用薬剤による抗菌力の検討について. Prog. Med., 9, 3162-3172 (1989).

Nontoxic Concentration of Intravitreal Antimicrobial Agents. (III) Ofloxacin, Norfloxacin and Fosfomycin Sodium Yoshihiko Okayama, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med. Soc., 101, 708—719 (1992)

Key words ofloxacin, norfloxacin, fosfomycin sodium, electroretinogram, eye-cup

Abstract

The effects of ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) and fosfomycin sodium (FOM) on the rabbit electroretinogram (ERG) were studied to establish the nontoxic concentration for intravitreal use of antimicrobial agents. The ERGs were recorded before and 15 min after the perfusate was changed from the control solution to an antimicrobial agent-containing solution. The ERG waves studied here were the a-wave, the b-wave and the oscillatory potentials (OPs). None of the a-wave, the b-wave and the OPs deteriorated with 100 μ M OFLX, 25 μ M NFLX or 6.0 mM FOM. The OPs were suppressed by 300 μ M OFLX. The photopic b-wave and the OPs were diminished with 500 μ M OFLX. The OPs were diminished with 50 μ M NFLX. The scotopic b-wave and the photopic b-wave were enhanced and the OPs were suppressed by 300 μ M NFLX. The photopic b-wave and the OPs were diminished and the peak latency of the b-wave was delayed by 9.0 mM FOM. The photopic b-wave and the OPs were suppressed and the peak latencies of both the b-wave and the OPs were delayed by 12 mM FOM. These changes in the ERG were reversible. The minimum concentration affecting the ERG (100 μ M for OFLX, 25 μ M for NFLX, 6.0 mM for FOM) was higher than their respective minimum inhibitory concentration against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) have become an increasing problem in a wide range of bacterial endophthalmitis. Intravitreal use of OFLX and NFLX is recommended for treatment of bacterial endophthalmitis particularly due to *Staphylococcus epidermidis* or *Escherichia coli*. An intravitreal injection of FOM would be useful for the treatment of MRSA-induced endophthalmitis.