

# Non-toxic Concentration of Antibiotics for Intravitreal Use

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8553">http://hdl.handle.net/2297/8553</a>

## 抗生物質の眼内許容濃度の決定

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

北 野 貢 市

セフェム系抗生剤のうちセフトジジム (ceftazidime, CAZ), セフゾナムナトリウム (cefuzonam sodium, CZON) およびセフメタゾールナトリウム (cefmetazole sodium, CMZ) の, オキサセフェム系抗生剤のうちフロモキシセフナトリウム (flomoxef sodium, FMOX) の, カルバペネム系抗生剤のうちイミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin sodium, IPM/CS) の, アミノ配糖体系抗生剤のうち硫酸ジベカシン (dibekacin sulfate, DKB) の, フルオロキノロン系抗生剤のうち塩酸シプロフロキサシン (ciprofloxacin hydrochloride, CPFX) の硝子体内許容投与濃度を決定することを目的として, これらの抗生剤が白色家兎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。2 個の浸漬液容器間に固定された摘出眼杯 (網膜, 脈絡膜および強膜から成る) からの ERG を記録した。対照浸漬液として長山第 II 液を使用し, その pH を 8.00~8.20 に, その温度を 31±1°C に維持した。この長山第 II 液灌流中での波形を対照とし, 抗生剤添加浸漬液の灌流中での波形を比較検討した。CAZ300μM, CZON300μM, CMZ500μM, FMOX500μM, IPM/CS 50μM/42μM, DKB300μM および CPFX10μM では a 波, b 波および OPs は有意には変化しなかった。CAZ500μM では OPs の振幅は低下した。CAZ1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。CZON500mM では OPs の頂点潜時は延長し, CZON1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。CMZ1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。CMZ3.0mM では b 波および OPs の振幅は低下し, OPs の頂点潜時は延長した。FMOX1.0mM および 3.0mM では OPs の頂点潜時は延長した。IPM/CS 100μM/84μM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。IPM/CS 300μM/252μM では a 波および b 波の振幅は増大し, OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。DKB500μM および 800μM では b 波および OPs の振幅は低下した。CPFX50μM では OPs の振幅は低下し, CPFX100μM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。a 波, b 波および OPs に影響をおよぼさない濃度すなわち CZON300μM (160μg/ml), CMZ500μM (250μg/ml), FMOX500μM (260μg/ml) および IPM/CS 50μM/42μM (16μg/ml/16μg/ml) は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* に対する CZON, CMZ, FMOX および IPM それぞれの最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を十分凌駕する。CAZ300μM (190μg/ml) および DKB300μM (140μg/ml) は *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する CAZ および DKB それぞれの MIC を十分凌駕する。細菌性眼内炎の治療において CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM/CS および DKB は網膜を障害せずに硝子体内に投与でき治療効果を期待できる抗生剤である。

**Key words** antibiotic, electroretinogram, endophthalmitis, intravitreal injection, toxicity

細菌性眼内炎の治療に際し, 抗生剤の全身投与法 (静注, 筋注) や眼外局所投与法 (点眼, 結膜下注射) では眼閉門のためほとんどの抗生剤では抗菌力を発揮するに十分な硝子体内濃度に達せず<sup>1)</sup>, そのため抗生剤の硝子体内注入法あるいは硝子体切除手術を行いその際に使用する眼内灌流液に抗生剤を添加する方法が採られるようになってきている<sup>2-7)</sup>。これらの硝子体内直接投与法では網膜に対する抗生剤の毒性が問題となり, 実際に抗生剤を硝子体内に直接投与した症例において抗生剤による網膜障害を来したとの報告は数多く見られる<sup>8-13)</sup>。本研究では抗生剤の網膜障害を来さない硝子体内許容投与濃度を決定することを目的として, 網膜電図 (electroretinogram, ERG) によって,

下記7種の抗生剤が網膜におよぼす影響を検討した。ERG におよぼす薬剤の影響を実験的に調べる際の薬剤投与法は生体眼の硝子体内に被験薬剤を注入する方法 (硝子体内注入法) と摘出眼杯を浸す浸漬液に被験薬剤を与える方法に大別される。硝子体内注入法では実際に網膜に接する抗生剤濃度は抗生剤の眼内クリアランスや注入の速度や方向, 硝子体の存在などのため一定しない可能性がある。摘出眼杯の ERG を指標とする方法の利点は, 摘出網膜標本に抗生剤を含有する浸漬液を直接作用させうるので, 抗生剤濃度を随意にしかも精密に規定することが可能であること, 可逆的な変化を観察しうること, 定量的な分析が可能であること, 振幅・潜時などの変化を指標として薬

平成6年1月13日受付, 平成6年3月18日受理

Abbreviations: AMK, amikacin sulfate; *B. cereus*, *Bacillus cereus*; CAZ, ceftazidime; CEZ, cefazolin sodium; CFS, cefsulodin sodium; CMD, cefamandole sodium; CMZ, cefmetazole sodium; CPFX, ciprofloxacin hydrochloride; CPZ, cefoperazon sodium; CS, cilastatin sodium; CZON, cefuzonam sodium; DKB, dibekacin sulfate; *E. coli*, *Escherichia coli*; ERG, electroretinogram; FMOX, flomoxef sodium; FOM, fosfomycin

物の作用を用量依存的に検討できることなどである。そこで本研究では摘出眼杯の ERG を指標とする方法を用いた。

細菌性眼内炎の起炎菌として *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) や *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) などのグラム陽性菌が多いが<sup>14)~20)</sup>, *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) などのグラム陰性菌も少なくない<sup>21)~24)</sup>。いったん発症すると急激に進行し視機能を著しく障害する危険性が極めて高い細菌性眼内炎の治療として緊急に硝子体切除術を行う際にはまだ起炎菌を同定できていない場合が多い。そこで細菌性眼内炎の治療として硝子体切除術の際の眼内灌流液に添加する抗生剤には広域スペクトルを有し、抗菌力の強いものを選択する必要がある。本研究では広域スペクトルを有する抗生剤としてセフェム系抗生剤のうちからセフトジジム (ceftazidime, CAZ), セフゾナムナトリウム (cefuzonam sodium, CZON) およびセフメタゾールナトリウム (cefmetazole sodium, CMZ) を、オキサセフェム系抗生剤のうちからフロモキシセフナトリウム (flomoxef sodium, FMOX) を、カルバペネム系抗生剤のうちからイミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin sodium, IPM/CS) を、アミノ配糖体系抗生剤のうちから硫酸ジベカシン (dibekacin sulfate, DKB) を、フルオロキノロン系抗生剤のうちから塩酸シプロフロキサシン (ciprofloxacin hydrochloride, CPFX) を選び、これらの抗生剤の網膜に対する許容濃度を白色家兎摘出眼杯 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。

#### 材料および方法

##### I. 実験動物

体重 2~3kg の成熟白色家兎 (家兎) 48羽95眼を用いた。

##### II. 眼杯作製方法

実験に先立ち家兎に24時間以上の暗順応を施行した後に暗赤色光下にて以下の手順に従って眼杯を作製した。塩酸ケタミン (ケタラル®<sup>®</sup>, 三共, 東京) 25mg/kg の筋肉内注射 1回によって麻酔し, 0.4% 塩酸オキシプロカイン (ベノキソール®<sup>®</sup>, 参天製薬, 大阪) による点眼麻酔および0.5% 塩酸リドカイン (キノロカイン®<sup>®</sup>, 藤沢製薬, 大阪) による球後麻酔後に球結膜全周を角膜輪部に沿って切開し, ついで外眼筋を切断し, 球後約 1mm の部位で視神経を切断して可及的速やかに眼球を摘出した。摘出した眼球を100%酸素ガス 1.0l/min の割で通気した対照浸漬液中 (4 l, 組成は次頁) に入れ赤道部で切半し, 後半の眼杯 (網膜, 脈絡膜および強膜よりなる) を実験に使用した。

##### III. 浸漬液容器および灌流装置

浸漬液容器は2個の相対するプラスチック製容器から成り, 各容器の相対する面には家兎の強膜曲率半径にほぼ適合するように半球状のカップが取り付けられており, この孔を塞ぐように両容器によって眼杯をはさんだ。容器の相対する面の間隙からの漏洩を防ぐ目的で, この間隙にシリコンラバーの薄板 (厚さ 1.3mm) をはさみこんだ。灌流液は眼杯の位置から約 50cm の落差をもって塩化ビニール製のチューブ (内径 3mm) を通り, ウォーマコイルを経由することによって 31±1°C に加

温された後に, 浸漬液容器の底部より流入し, 各容器内に 100ml 以上満ちたとき自動的に吸引排除された。浸漬液を各容器に 25ml/min で灌流し, 各容器の浸漬液には100%の酸素ガスを 1.0l/min の割で通気し, 浸漬液 pH を 8.00~8.20 に維持した。浸漬液の pH 測定には pH メーター Type F-7 (堀場製作所, 京都) を使用した。

##### IV. ERG 用刺激装置および記録方法

刺激光源として安定化電源にて点灯したキセノン・アーク灯 Xenon ARC 45 (三双製作所, 東京) を用いた。光路には中性フィルター, 中性ウエッジ (オプティカル ウエッジ) および集光レンズが組み込まれ, 刺激光強度を調節した。直径 6mm の硝子繊維束を介し刺激光を眼杯網膜側に照射した。電磁シャッターを硝子繊維束の入光端に設置して, 白色矩形波刺激光を得た。本装置で得られる矩形波刺激光の上昇時間 (シャッターが 90% 開くまでに要する時間) および下降時間 (シャッターが 90% 閉じるまでに要する時間) は, 真空光電管 5653 (RCA, Harrison, 米国) による測定でいずれも 1.8msec であった。白色弱刺激光 (網膜面照度  $2.0 \times 10^{-4}$  lux, 持続時間 500msec の矩形波光) による b 波および白色強刺激光 (網膜面照度  $3.3 \times 10^2$  lux, 持続時間 200msec の矩形波光) による a 波および b 波を記録した。なお, 強刺激光による記録の際には同時に OPs を時定数 3msec の交流増幅器 AB-622M (日本光電, 東京) を用いて記録した。眼杯を挟む 2 個の浸漬液容器内に固定された一対の銀・塩化銀電極 RDU-5 (臨床心電図用円盤状電極 NS type, 日本光電) にて ERG 電位を導出し, 直流増幅器 RDU-5 (日本光電) で増幅した。ERG 波形の上向きの振れは強膜側に対する硝子体側の陽性を意味する。柴田<sup>25)</sup>によると, 化学物質による b 波の変化は刺激強度によって異なった様相を呈する場合があるという。この点に鑑み, b 波に関して弱刺激および強刺激の両条件下にて検討を加えた。

a 波振幅として, その頂点から基線までの垂直距離を測り, b 波振幅として, その頂点から a 波の底までの垂直距離を測った。OPs 振幅の計測は米村らの計測法に準じた<sup>26)</sup>。まず対照浸漬液 (次頁) の灌流中に, 弱刺激およびその 3 分後に強刺激による ERG を記録し, a 波, b 波および OPs の振幅および頂点潜時が定常値にあることを確認した。次いで対照浸漬液に抗生剤を添加した液 (抗生剤添加液) の灌流を開始し, その 15 分後に再び弱刺激, さらにその 3 分後の強刺激による ERG を記録した。抗生剤添加液の灌流開始 15~18 分後に ERG を記録した理由は, ERG 波形の定常化に要する時間ならびに灌流中の抗生剤が浸漬液容器内で一定となるのに要する時間を考慮したことにある。再度対照浸漬液の灌流を開始し, その 15 分後に弱刺激, さらにその 3 分後に強刺激による ERG を記録した。上記諸波の振幅および頂点潜時を計測した。記載の便宜上以下では OPs の上向きのふれを頂点潜時の短い順に  $O_1, O_2, O_3$ , および  $O_4$  と呼称する。OPs の振幅として  $O_1, O_2, O_3, O_4$  の振幅の総和を計測した。ただし  $O_4$  が不明の場合には OPs の振幅として  $O_1, O_2, O_3$  の振幅の総和を用いた。OPs の頂点潜時として  $O_1, O_2, O_3, O_4$  の頂点潜時の総和を計測した。ただし  $O_4$  が不明の場合

sodium; GM, gentamicin sulfate; *H. influenzae*, *Haemophilus influenzae*; IPM, imipenem; KM, kanamycin monosulfate; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; MCIPC, cloxacillin sodium; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NFLX, norfloxacin; *N. meningitidis*, *Neisseria meningitidis*; NTL, netilmicin sulfate; OFLX, ofloxacin; OPs, oscillatory potentials; PC-G, penicillin

合には OPs の頂点潜時として  $O_1$ ,  $O_2$ ,  $O_3$  の頂点潜時の総和を用いた。

本編においては、対照浸漬液として長山第Ⅱ液<sup>27)</sup>を用いた。長山第Ⅱ液の組成(各成分の濃度単位 mM)は NaCl 119.50, KCl 3.60,  $CaCl_2$  1.15,  $MgSO_4$  1.06, ブドウ糖 26.00,  $NaHCO_3$  25.10 および  $NaH_2PO_4$  3.00 から成る。抗生剤として、CAZ (研究用原末 850 $\mu$ g 力価/mg, 田辺製薬, 東京), CZON (研究用原末, 904 $\mu$ g 力価/mg, 日本レダリー, 東京), CMZ (研究用原末, 940 $\mu$ g 力価/mg, 三共), FMOX (フルマリン<sup>®</sup> 1g 力価/1 バイアル, 塩野義製薬, 大阪), IPM/CS (研究用原末, イミベネム 956 $\mu$ g 力価/mg, シラスチンナトリウム 975 $\mu$ g 力価/mg, 万有製薬, 東京), DKB (研究用原末 675 $\mu$ g 力価/mg, 明治, 東京), CPFX (研究用原末, 858 $\mu$ g 力価/mg, バイエル薬品, 大阪)を使用した。浸透圧計 OSM-1 (島津製作所, 京都)にて実測した長山第Ⅱ液の浸透圧は  $300 \pm 3$  mOsmol であった。抗生剤添加による浸透圧上昇の影響を無視し得る範囲内にとどめるために、柴田の報告<sup>28)</sup>を考慮して、抗生剤添加による浸透圧上昇が 20 mOsmol を超えない濃度となるようにした。

#### V. 統計学的検討

諸計測項目について、対照浸漬液灌流中での値に対する抗生剤添加液灌流中での値の変化率を、平均値 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ S.D.) で表示した。諸計測項目について、対照浸漬液灌

流中での値に対する抗生剤添加液灌流中での値の変化率と対照浸漬液灌流中での経時的な変化率を対応のある t 検定を用いて比較検討した。危険率 5% 以下を有意とした。

### 成 績

#### I. セフトアジジム (CAZ)

13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 1 に CAZ300 $\mu$ M (190 $\mu$ 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生剤添加前の対照波形を示す。二番目の波形は抗生剤添加浸漬液灌流中の波形を示す。三番目の波形は抗生剤を添加していない浸漬液の灌流に再び戻した 15~18 分後の波形を示す。左方の波形は弱刺激による b 波を示す。中央の波形は強刺激による 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 (3 msec) で記録した波形を示す。a 波, b 波および OPs の振幅および頂点潜時は CAZ300 $\mu$ M によっては有意に変化しなかった。

図 2 に CAZ500 $\mu$ M (320 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。a 波および b 波は有意に変化しなかった。OPs の振幅は低下した ( $24.2 \pm 5.5\%$ ,  $p < 0.01$ )。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図 3 に CAZ1.0mM (640 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG

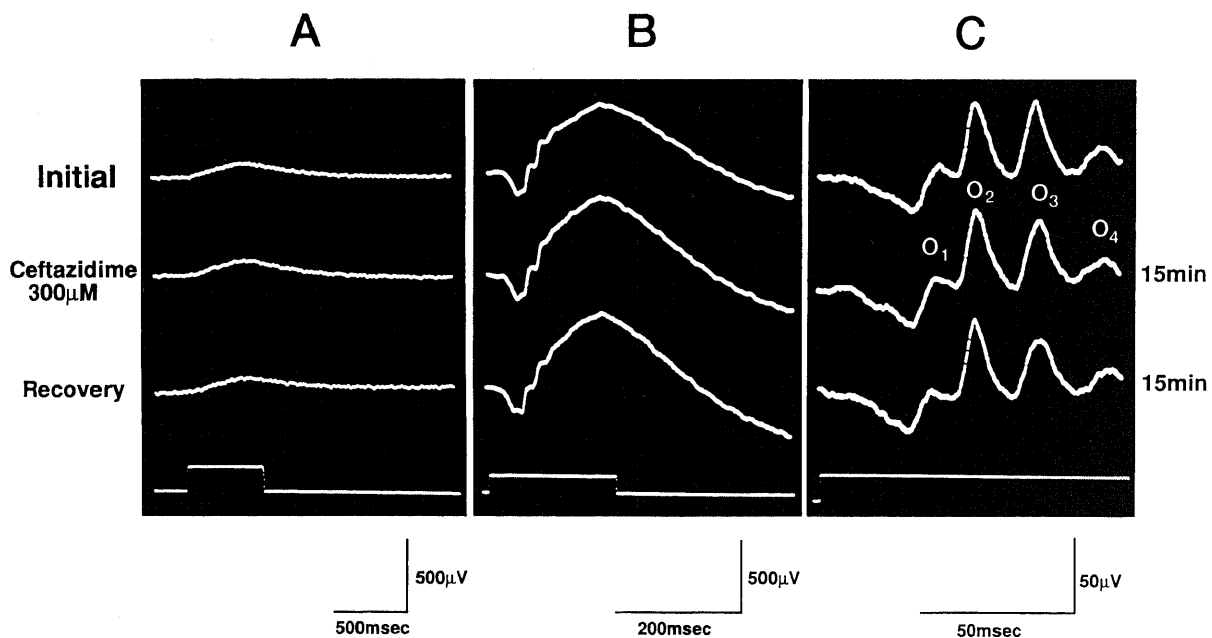


Fig. 1. Effects of 300  $\mu$ M ceftazidime (CAZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 300  $\mu$ M CAZ. Responses in A~C were obtained from the same eye-cup. The uppermost traces show responses during initial perfusion with Nagayama's control solution. The next traces show responses during perfusion with an antibiotic-containing solution. The third traces show responses after the antibiotic-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 the antibiotic-containing solution. The stimulus intensity was  $2.0 \times 10^{-2}$  lux in A and  $3.3 \times 10^2$  lux in B and C. Direct-coupled amplification was used in A and B. The amplifier time constant was 3 msec in C. The lowest traces indicate the onset (upward deflection) and the cessation (downward deflection) of stimulus light. These hold in all figures showing the ERG wave forms in the present paper.

G; PIPC, piperacillin sodium; *Pro. acnes*, *Propionibacterium acnes*; *Ps. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*; SBPC, disodium sulbenicillin; *St. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; TOB, tobramycin

変化を示す。a 波および b 波は変化しなかった。OPs の振幅は低下し ( $34.3 \pm 7.2\%$ ,  $p < 0.05$ ), それらの頂点潜時は延長した ( $2.6 \pm 1.4\%$ ,  $p < 0.01$ )。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図 4 に CAZ300 $\mu$ M, 500 $\mu$ M および 1.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の振幅の変化を示す。a 波および b 波は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった。OPs の振幅は 300 $\mu$ M では有意には変化しなかったが, 500 $\mu$ M では有意に低下した。1.0mM では OPs の振幅はさらに

低下した。

図 5 に CAZ300 $\mu$ M, 500 $\mu$ M および 1.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の頂点潜時の変化を示す。a 波および b 波の頂点潜時は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった。OPs の頂点潜時は 300 $\mu$ M および 500 $\mu$ M では有意には変化しなかったが, 1.0mM では有意に延長した。

II. セフゾナムナトリウム (CZON)

15眼を用いた。いずれにおいても同様の成績を得た。その典

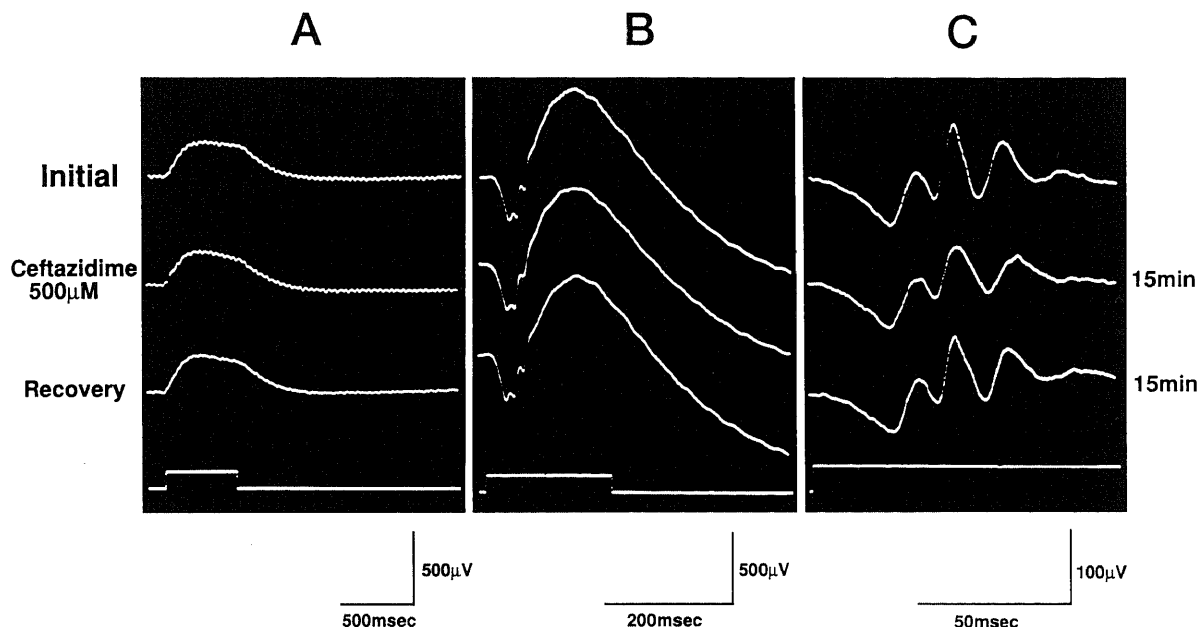


Fig. 2. Effects of 500  $\mu$ M ceftazidime (CAZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were slightly suppressed by 500  $\mu$ M CAZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

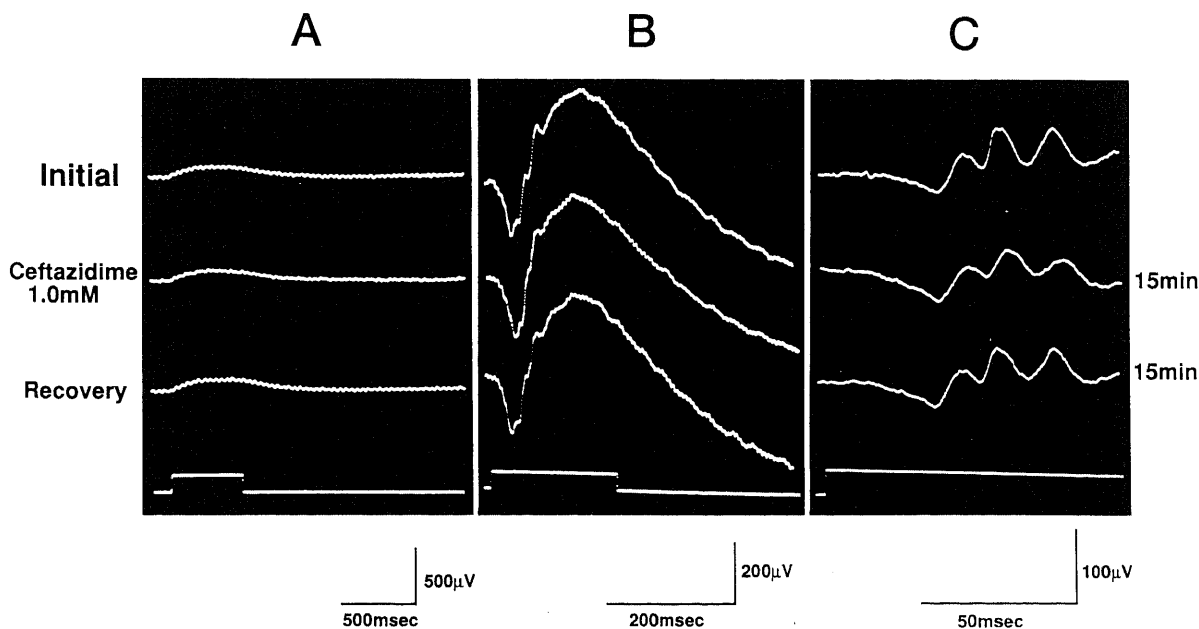


Fig. 3. Effects of 1.0 mM ceftazidime (CAZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 1.0 mM CAZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 1.0 mM CAZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

型例を以下に示す。

図6に CZON300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流が ERG におよぼす影響を示す。a 波, b 波および OPs は有意に変化しなかった。

図7に CZON500 $\mu$ M (270 $\mu$ 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 の頂点潜時は有意に延長した ( $3.0 \pm 1.9\%$ ,  $p < 0.01$ )。上記の

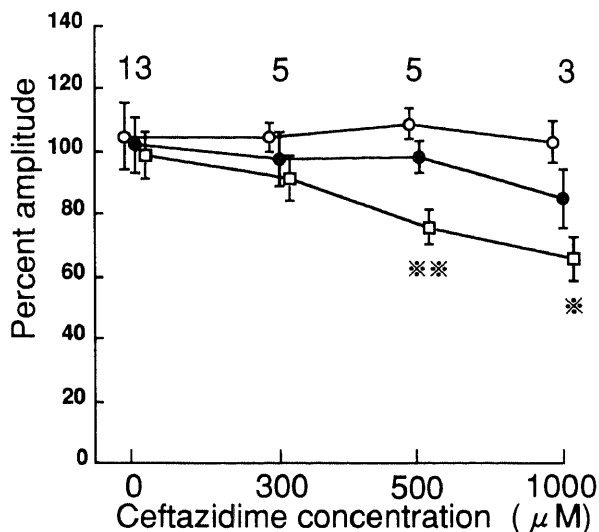


Fig. 4. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of ceftazidime-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*,  $p < 0.05$  vs. control ( $0 \mu$ M); \*\*,  $p < 0.01$  vs. control ( $0 \mu$ M). Means and standard deviations are shown, and the numbers of eyes examined are indicated by numerals in Figures, 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 25, 26, 30, 31, 35 and 36.

OPs 変化は可逆的であった。

図8に CZON1.0mM (540 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。3眼中2眼で a 波および b 波は変化しなかったが, 1眼では a 波および b 波は増大した。OPs の振幅は低下し ( $24.0 \pm 2.8\%$ ,  $p < 0.01$ ), それらの頂点潜時は延長した ( $4.9 \pm 0.4\%$ ,  $p < 0.05$ )。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図9に CZON300 $\mu$ M, 500 $\mu$ M および 1.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の振幅の変化を示す。a 波および b 波の振幅は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった。OPs の振幅は 300 $\mu$ M および 500 $\mu$ M では有意に

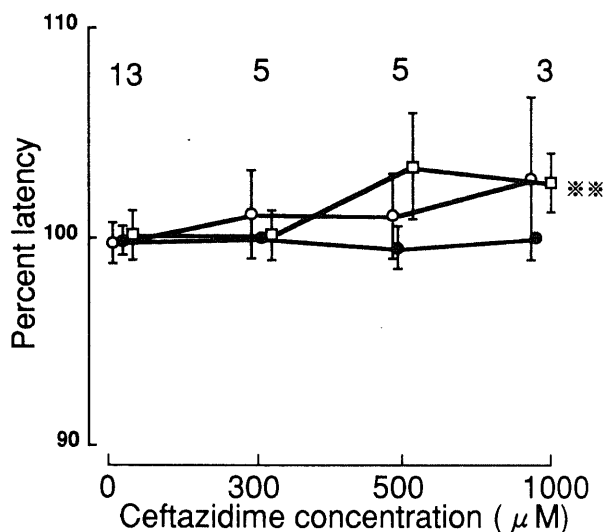


Fig. 5. Changes in latencies of the a-wave, photopic b-wave and oscillatory potentials induced by perfusion of ceftazidime-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*\*,  $p < 0.01$  vs. control ( $0 \mu$ M).

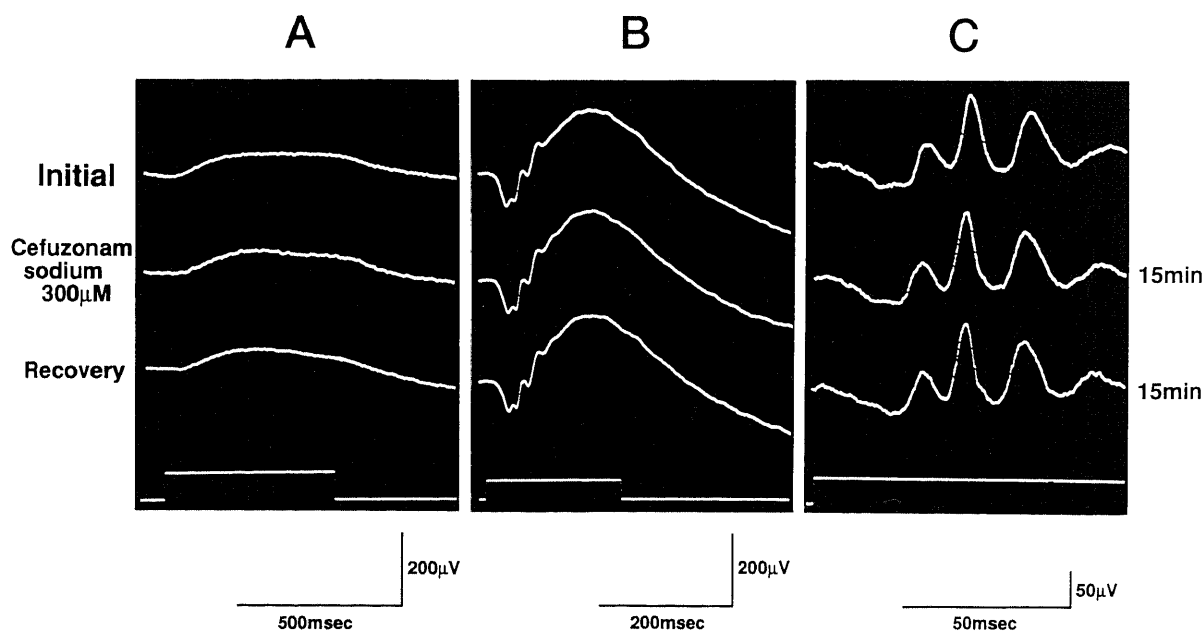


Fig. 6. Effects of  $300 \mu$ M cefuzonam sodium (CZON) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by  $300 \mu$ M CZON. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

は変化しなかったが、1.0mM では有意に低下した。

図10に CZON300 $\mu$ M, 500 $\mu$ M および 1.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の頂点潜時の変化を示す。a 波および b 波の頂点潜時は上記のいずれの濃度においても変化しなかった。OPs の頂点潜時は 300 $\mu$ M では有意には変化しなかったが、500 $\mu$ M および 1.0mM では有意に延長した。

Ⅲ. セフメタゾールナトリウム (CMZ)

13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11に CMZ500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流が ERG にお

よぼす影響を示す。a 波, b 波および OPs は有意には変化しなかった。

図12に CMZ1.0mM (500 $\mu$ 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 の振幅は有意に低下し (17.3 $\pm$ 7.4%,  $p < 0.01$ ), それらの頂点潜時は有意に延長した (2.8 $\pm$ 1.5%,  $p < 0.01$ )。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図13に CMZ3.0mM (1500 $\mu$ 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。強刺激光による b 波の振幅は低下した (14.9 $\pm$ 3.1%,  $p < 0.05$ )。OPs の振幅

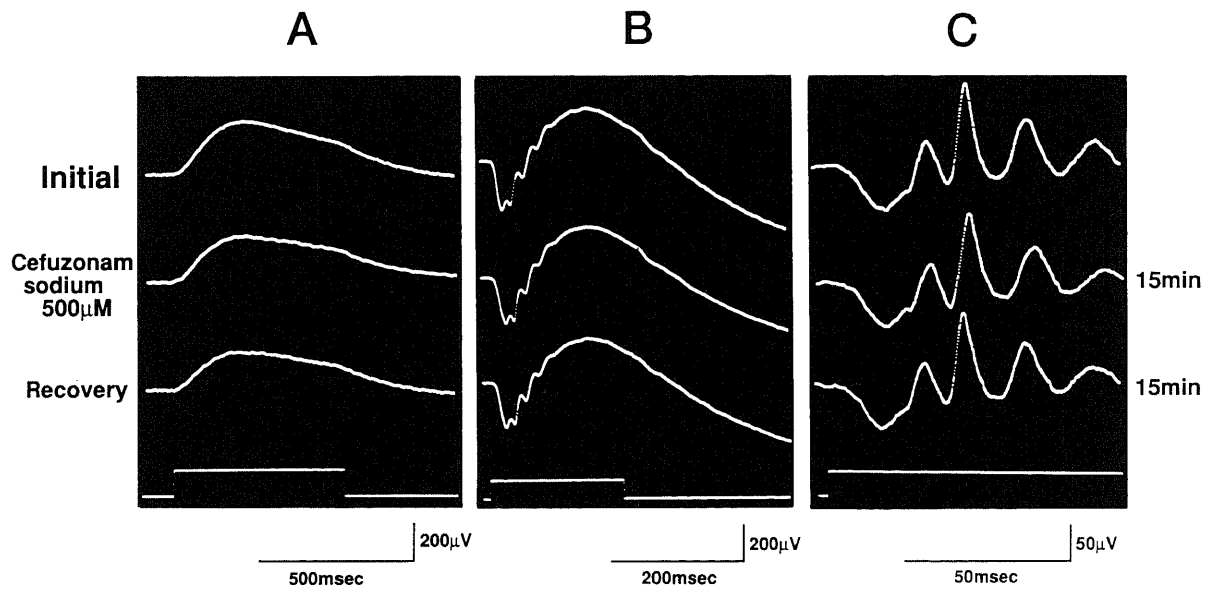


Fig. 7. Effects of 500  $\mu$ M cefuzonam sodium (CZON) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the peak latencies of the oscillatory potentials (C) were delayed by 500  $\mu$ M CZON. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

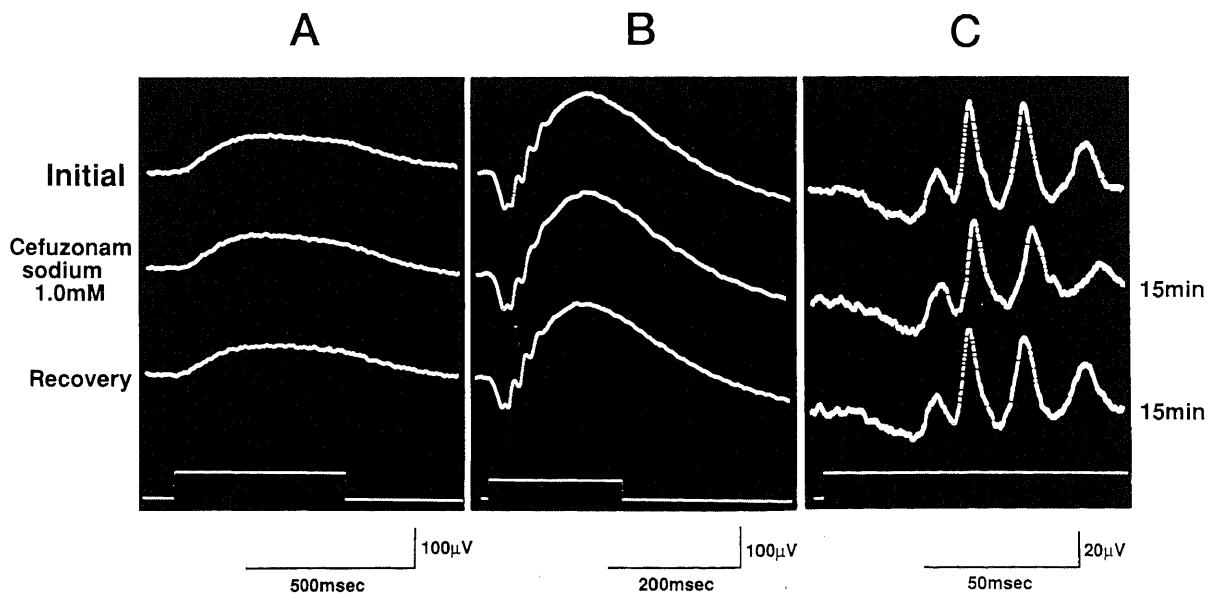


Fig. 8. Effects of 1.0 mM cefuzonam sodium (CZON) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 1.0 mM CZON. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 1.0 mM CZON. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

は低下し ( $40.4 \pm 12.2\%$ ,  $p < 0.01$ ), それらの頂点潜時は延長した ( $8.2 \pm 2.5\%$ ,  $p < 0.01$ ). 上記の変化は可逆的であった。

図14に CMZ500 $\mu$ M, 1.0mM および 3.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の振幅の変化を示す。a 波は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった。OPs の振幅は 500 $\mu$ M では有意には変化しなかったが, 1.0mM では有意に低下し, 3.0mM ではさらに低下した。強刺激光による b 波の振幅は 500 $\mu$ M および 1.0mM では有意には変化しなかったが, 3.0mM では有意に低下した。

図15に CMZ500 $\mu$ M, 1.0mM および 3.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の頂点潜時の変化を示す。a 波お

よび b 波頂点潜時は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった。OPs の頂点潜時は 500 $\mu$ M では有意には変化しなかったが, 1.0mM および 3.0mM では有意に延長した。

IV. フロモキシセフナトリウム (FMOX)

14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16に FMOX500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流が ERG におよぼす影響を示す。a 波, b 波および OPs は有意には変化しなかった。

図17に FMOX1.0mM (520 $\mu$ 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。

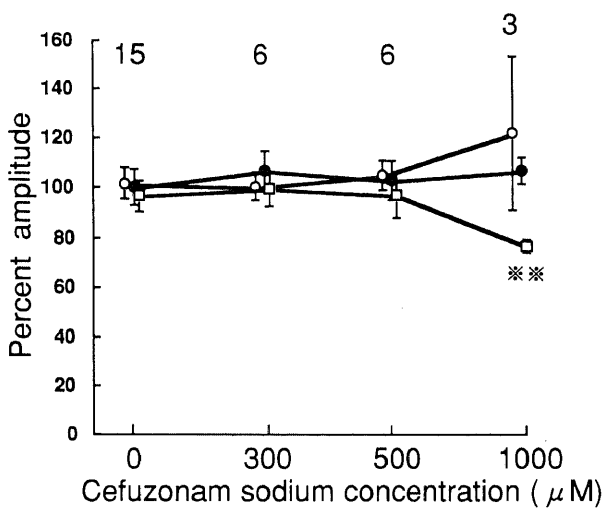


Fig. 9. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of cefuzonam sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*\*\*,  $p < 0.01$  vs. control (0  $\mu$ M).

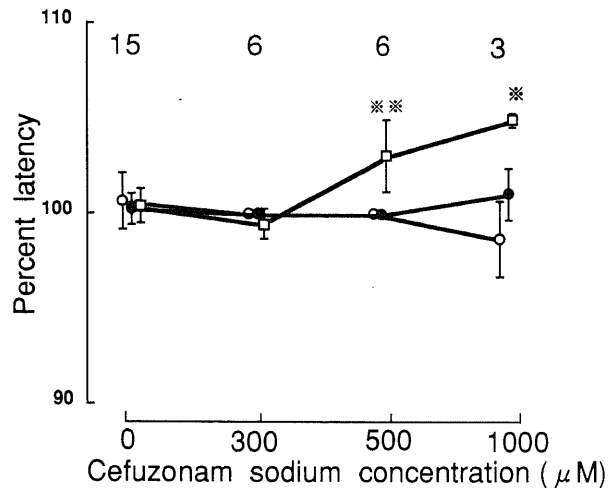


Fig. 10. Changes in latencies of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of cefuzonam sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*,  $p < 0.05$  vs. control (0  $\mu$ M). \*\*,  $p < 0.01$  vs. control (0  $\mu$ M).

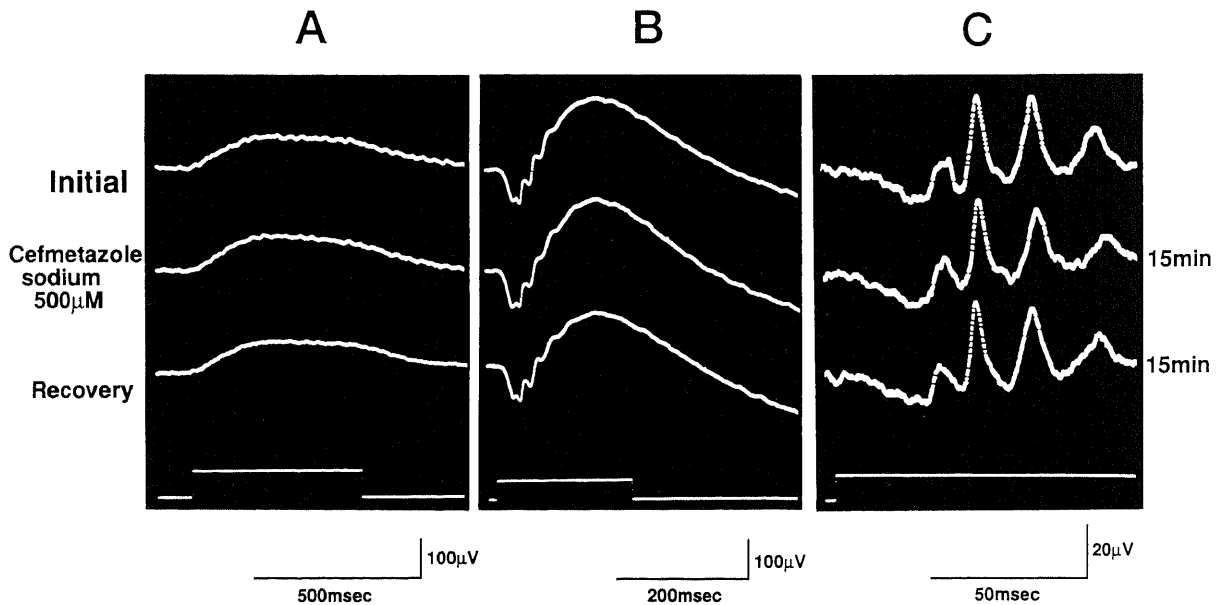


Fig. 11. Effects of 500  $\mu$ M cefmetazole sodium (CMZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 500  $\mu$ M CMZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.



OPsの頂点潜時は有意に延長した(4.4±1.8%, p<0.01). 上記のOPsの変化は可逆的であった.

図18に FMOX3.0mM (1560μg/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 の頂点潜時は延長した (4.0±1.5%, p<0.05). 上記の OPs の変化は可逆的であった.

図19に FMOX500μM, 1.0mM および 3.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の振幅の変化を示す. a 波, b 波および OPs の振幅は上記のいずれの濃度においても有意に

は変化しなかった.

図20に FMOX500μM, 1.0mM および 3.0mM 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の頂点潜時の変化を示す. a 波および b 波は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった. OPs の頂点潜時は 500μM では有意には変化しなかったが, 1.0mM では有意に延長し, 3.0mM でも同程度に延長した.

V. イミベネム/シラスタチンナトリウム (IPM/CS)

14眼を用いた. いずれにおいても同様の成績を得た. その典

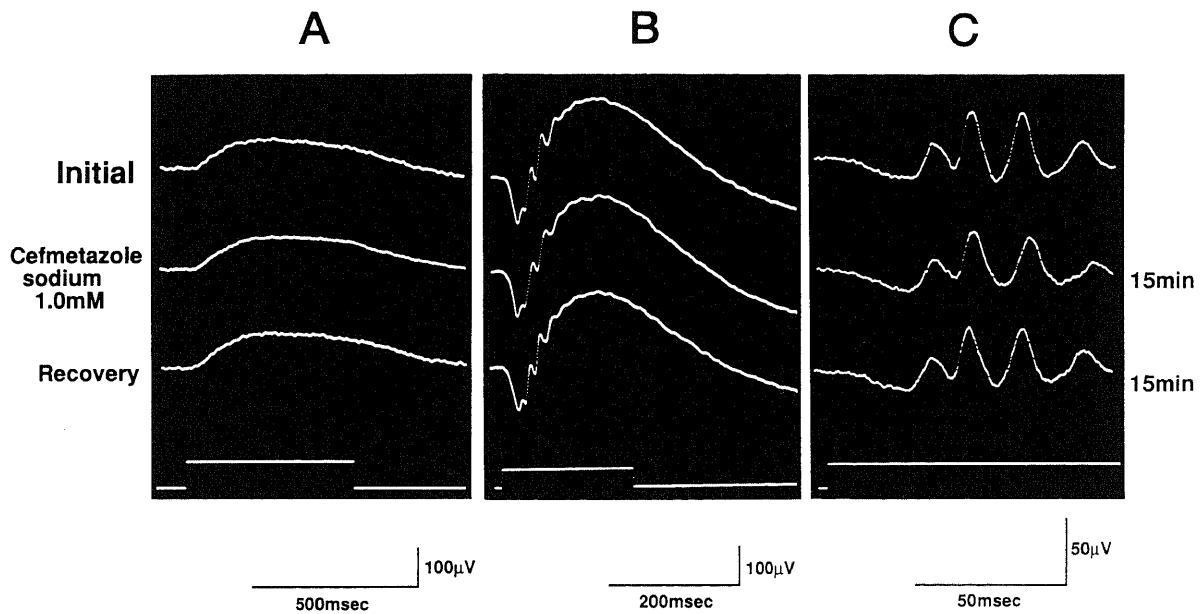


Fig. 12. Effects of 1.0 mM cefmetazole sodium (CMZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 1.0 mM CMZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 1.0 mM CMZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

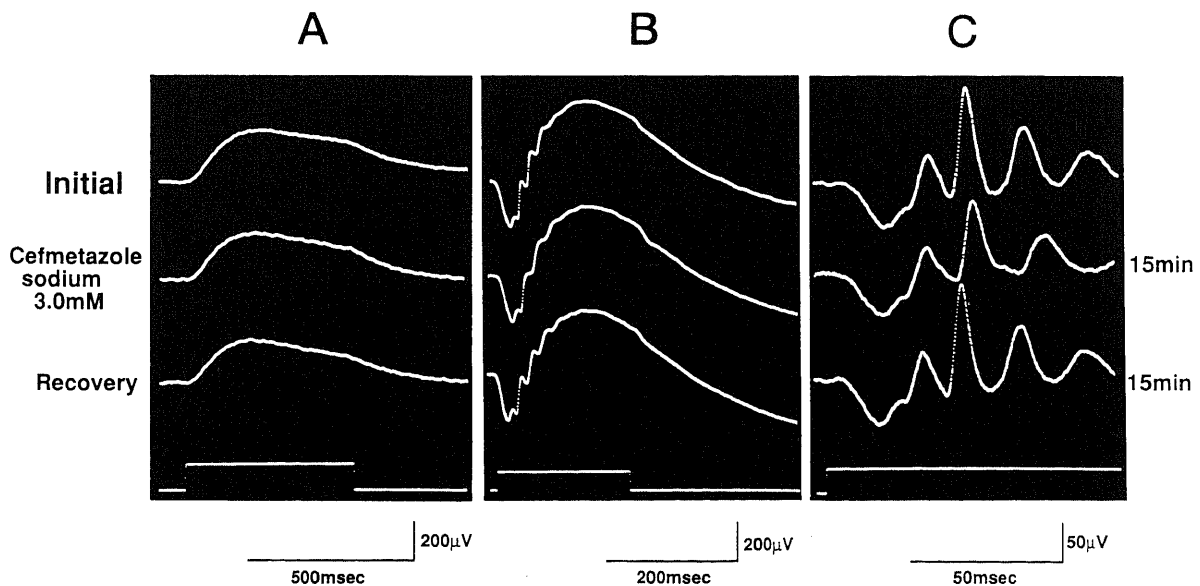


Fig. 13. Effects of 3.0 mM cefmetazole sodium (CMZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged, while the photopic b-wave and the oscillatory potentials (C) were diminished with 3.0 mM CMZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 3.0 mM CMZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

型例を以下に示す。

図21に IPM50 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml)・CS42 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流が ERG におよぼす影響を示す。a 波, b 波および OPs は有意には変化しなかった。

図22に IPM100 $\mu$ M (32 $\mu$ g/ml)・CS84 $\mu$ M (32 $\mu$ 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 の振幅は低下し (20.0 $\pm$ 3.9%,  $p$ <0.01), それらの頂点潜時は延長した (2.1 $\pm$ 0.3%,  $p$ <0.01)。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図23に IPM300 $\mu$ M (96 $\mu$ g/ml)・CS252 $\mu$ M (96 $\mu$ g/ml) 添加浸漬

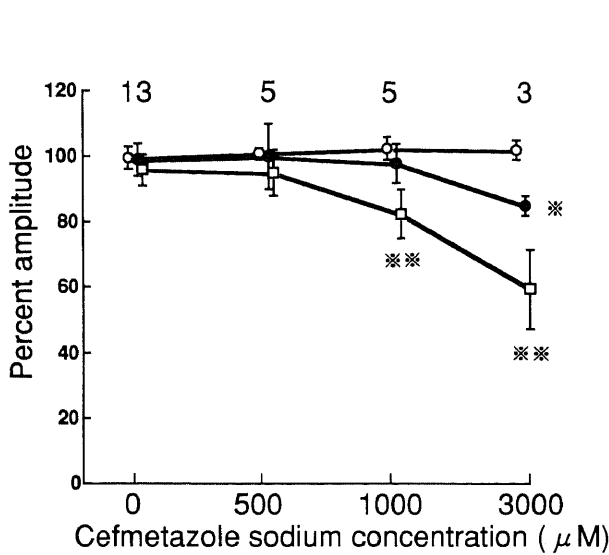


Fig. 14. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of cefmetazole sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*,  $p$ <0.05 vs. control (0  $\mu$ M); \*\*,  $p$ <0.01 vs. control (0  $\mu$ M).

液灌流による ERG 変化を示す。強刺激光による a 波および b 波の振幅は増大した (それぞれ 12.9 $\pm$ 1.1%,  $p$ <0.01 および 10.9 $\pm$ 6.0%,  $p$ <0.05)。OPs の振幅は低下し (52.2 $\pm$ 12.2%,  $p$ <0.05), それらの頂点潜時は延長した (8.5 $\pm$ 1.8%,  $p$ <0.01)。上記の変化は可逆的であった。

図24に IPM1.0mM (320 $\mu$ g/ml)・CS840 $\mu$ M (320 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。強刺激光による a 波および b 波の振幅は増大した。OPs の振幅は著しく低下した。O<sub>3</sub>および

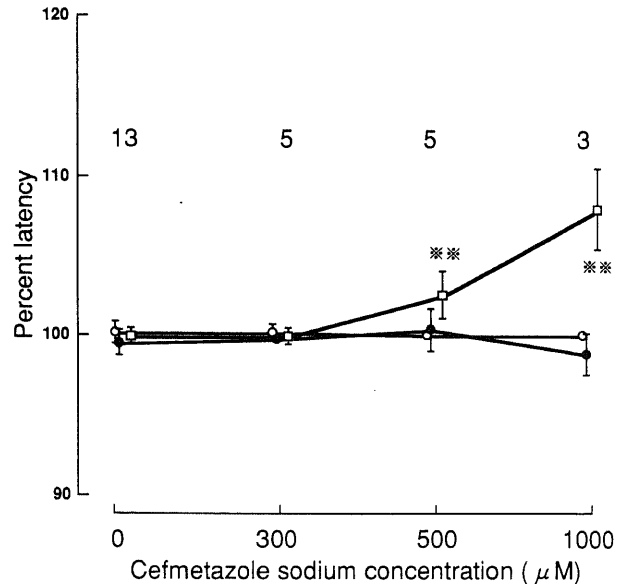


Fig. 15. Changes in latencies of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of cefmetazole sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*\*,  $p$ <0.01 vs. control (0  $\mu$ M).

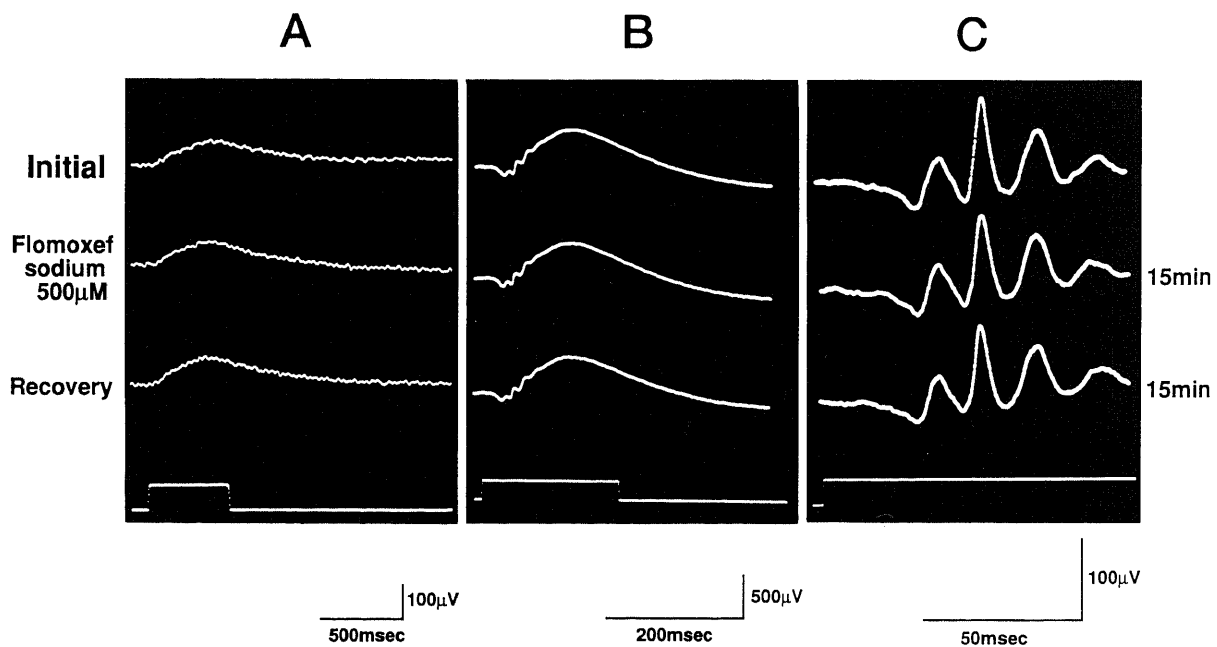


Fig. 16. Effects of 500  $\mu$ M flomoxef sodium (FMOX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and oscillatory potentials were not deteriorated by 500  $\mu$ M FMOX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

び  $O_4$  は消失したので、OPs の頂点潜時は計測不能であった。上記の変化は可逆的であった。

図25に IPM50 $\mu$ M $\cdot$ CS42 $\mu$ M, IPM100 $\mu$ M $\cdot$ CS84 $\mu$ M, IPM300 $\mu$ M $\cdot$ CS252 $\mu$ M および IPM1.0mM $\cdot$ CS840 $\mu$ M 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の振幅の変化を示す。a 波および b 波の振幅は IPM50 $\mu$ M $\cdot$ CS42 $\mu$ M および IPM100 $\mu$ M $\cdot$ CS84 $\mu$ M では有意には変化しなかった。OPs の振幅は IPM50 $\mu$ M $\cdot$ CS42 $\mu$ M では有意には変化しなかった。IPM100 $\mu$ M $\cdot$ CS84 $\mu$ M では OPs の振幅は有意に低下した。IPM300 $\mu$ M $\cdot$ CS252 $\mu$  およ

び IPM1.0mM $\cdot$ CS840 $\mu$ M では OPs の振幅はさらに減少し、a 波および b 波は増大した。

図26に IPM50 $\mu$ M $\cdot$ CS42 $\mu$ M, IPM100 $\mu$ M $\cdot$ CS84 $\mu$ M, IPM300 $\mu$ M $\cdot$ CS252 $\mu$ M および IPM1.0mM $\cdot$ CS840 $\mu$ M 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の頂点潜時の変化を示す。a 波および b 波は有意には変化しなかった。OPs の頂点潜時は IPM50 $\mu$ M $\cdot$ CS42 $\mu$ M では有意には変化しなかったが、IPM100 $\mu$ M $\cdot$ CS84 $\mu$ M では有意に延長し、IPM300 $\mu$ M $\cdot$ CS252 $\mu$ M ではさらに延長した。IPM1.0mM $\cdot$ CS840 $\mu$ M では  $O_3$  および

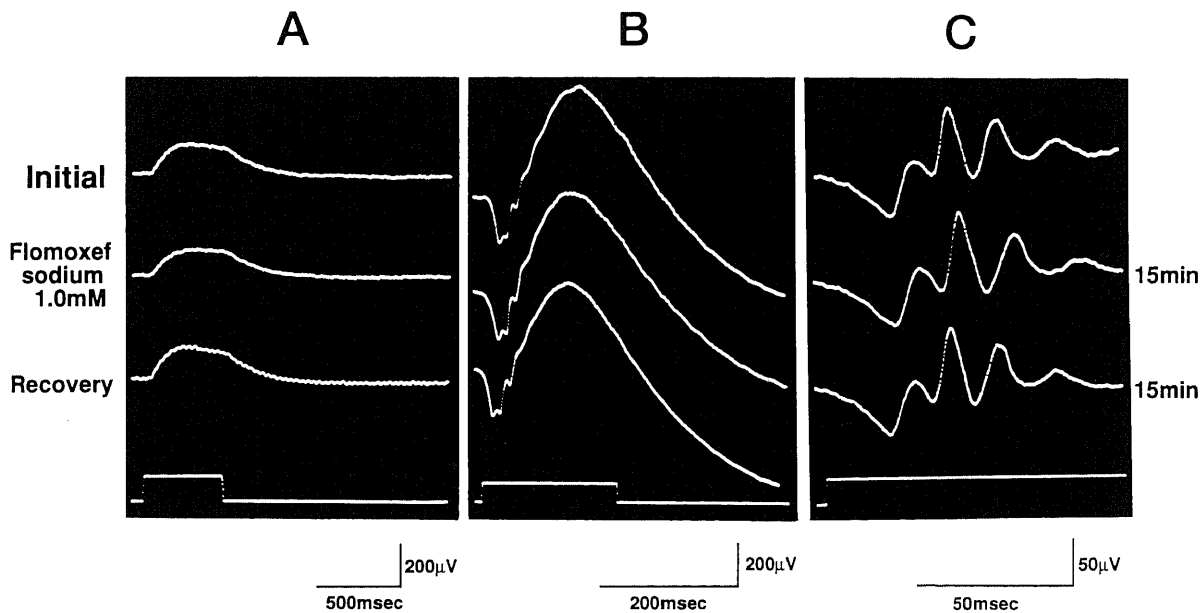


Fig. 17. Effects of 1.0 mM flomoxef sodium (FMOX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the peak latencies of the oscillatory potentials (C) were delayed by 1.0 mM FMOX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

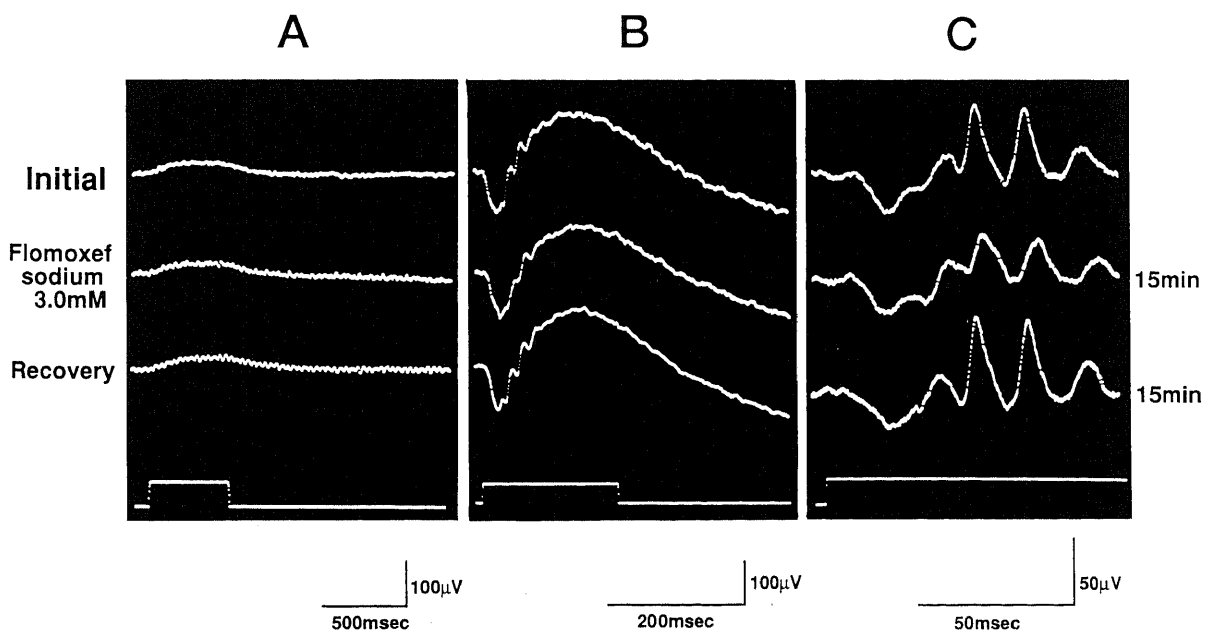


Fig. 18. Effects of 3.0 mM flomoxef sodium (FMOX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the peak latencies of the oscillatory potentials (C) were delayed by 3.0 mM FMOX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

O<sub>1</sub>が消失したので、OPsの頂点潜時は計測不能であった。

VI. 硫酸ジベカシン (DKB)

13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27にDKB300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流がERGにおよぼす影響を示す。a波、b波およびOPsは有意には変化しなかった。

図28にDKB500 $\mu$ M (230 $\mu$ 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波の振幅は強刺激光にて低下した(20.4 $\pm$ 8.5%, p<0.01)。OPsの振幅は低下した(22.0 $\pm$ 13.0%, p<0.05)。上記の変化は可逆的であった。

図29にDKB800 $\mu$ M (370 $\mu$ 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波の振幅は強刺激光にて低下した(40.0 $\pm$ 4.5%, p<0.01)。OPsの振幅は著しく低下した(51.9 $\pm$ 5.5%, p<0.01)。上記の変化は可逆的であった。

図30にDKB300 $\mu$ M, 500 $\mu$ M および 800 $\mu$ M 添加浸漬液灌流によるa波、b波およびOPsの振幅の変化を示す。300 $\mu$ Mではa波、b波およびOPsは変化しなかった。500 $\mu$ M および 800 $\mu$ Mではb波およびOPsの振幅は低下した。

図31にDKB300 $\mu$ M, 500 $\mu$ M および 800 $\mu$ M 添加浸漬液灌流によるa波、b波およびOPsの頂点潜時の変化を示す。a波、

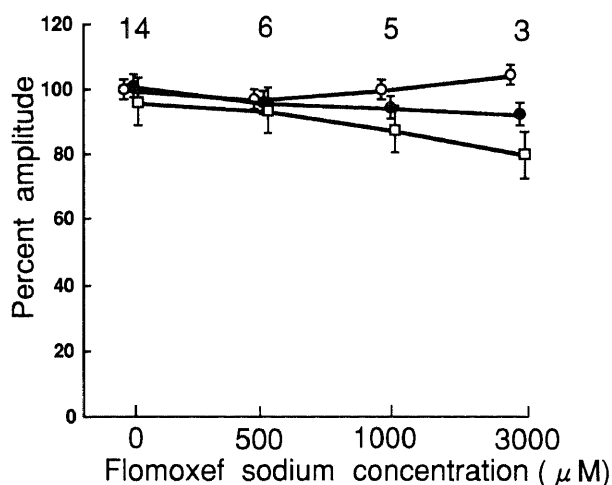


Fig. 19. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of flomoxef sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials

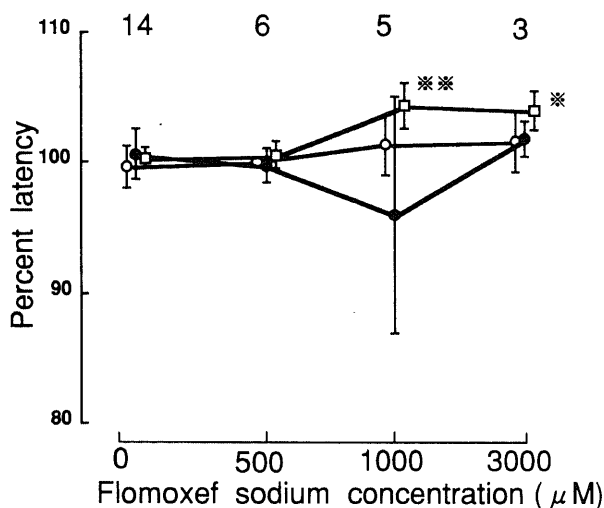


Fig. 20. Changes in latencies of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of flomoxef sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. ※, p<0.05 vs. control (0  $\mu$ M); ※※, p<0.01 vs. control (0  $\mu$ M).

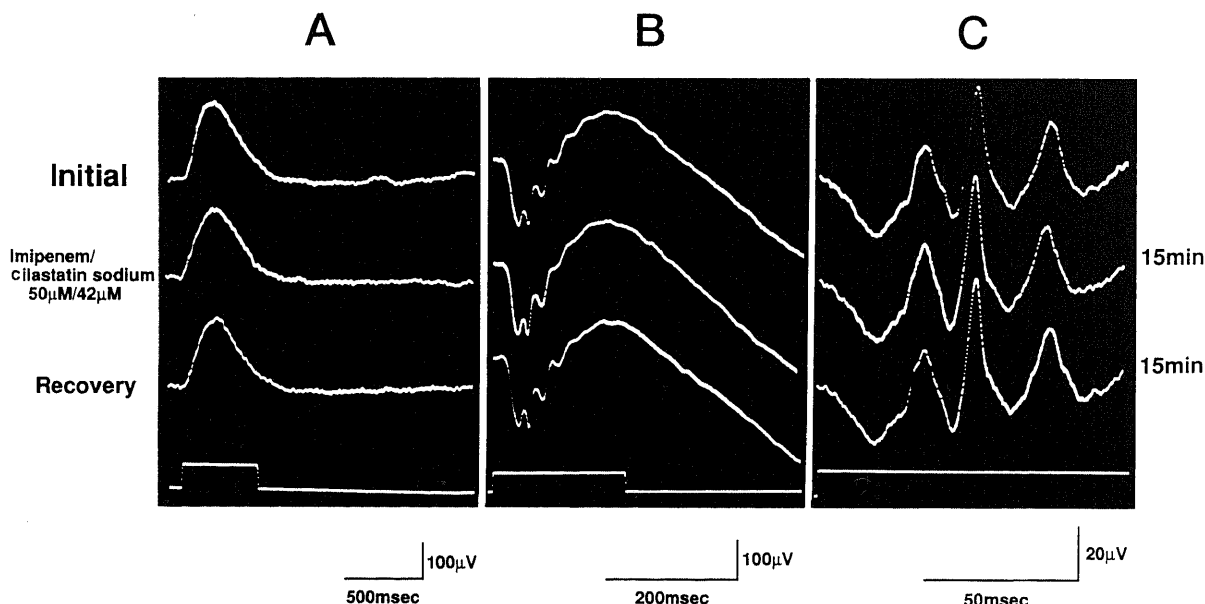


Fig. 21. Effects of 50  $\mu$ M imipenem/42  $\mu$ M cilastatin sodium (IPM/CS) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 50  $\mu$ M IPM/42  $\mu$ M CS. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

b 波および OPs の頂点潜時は上記のいずれの濃度においても有意には変化しなかった。

Ⅶ. 塩酸シプロフロキサシン (CPFX)

13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32に CPFX10 $\mu$ M (3.9 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流が ERG におよぼす影響を示す。a 波, b 波および OPs は有意には変化しなかった。

図33に CPFX50 $\mu$ M (19 $\mu$ 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 の振幅は低下した (30.0 $\pm$ 4.3%,  $p < 0.01$ )。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図34に CPFX100 $\mu$ M (39 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。a 波および b 波は変化しなかった。OPs の振幅は著しく低下し (60.7 $\pm$ 13.7%,  $p < 0.01$ )、それらの頂点潜時は延長した (10.1 $\pm$ 4.4%,  $p < 0.05$ )。上記の OPs の変化は可逆的

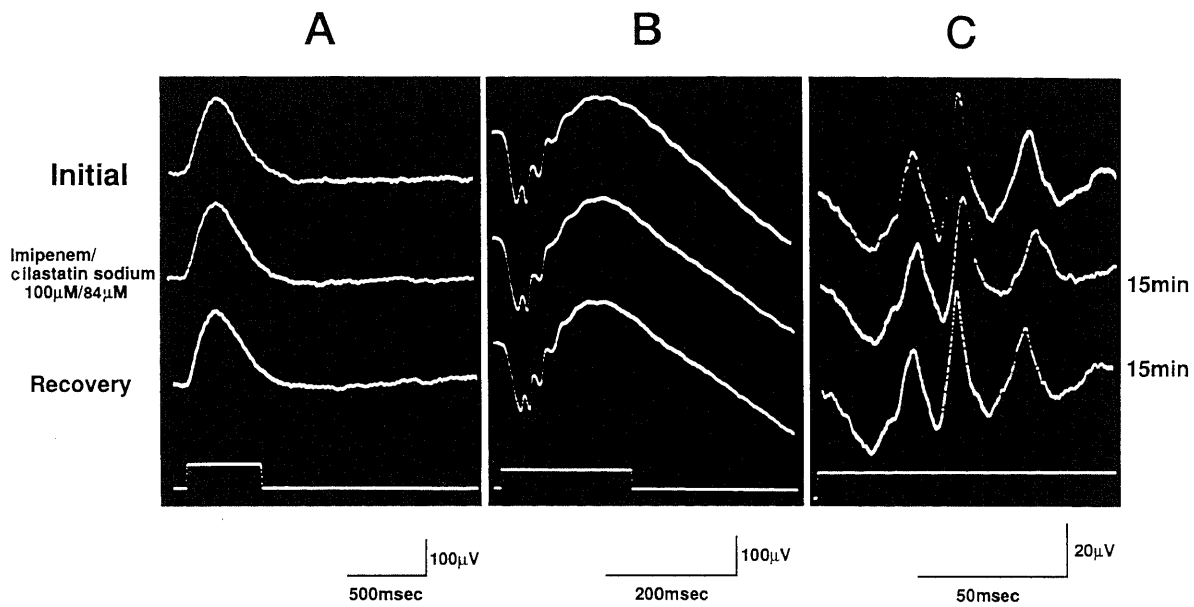


Fig. 22. Effects of 100  $\mu$ M imipenem/84  $\mu$ M cilastatin sodium (IPM/CS) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 100  $\mu$ M IPM/84  $\mu$ M CS. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 100  $\mu$ M IPM/84  $\mu$ M CS. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

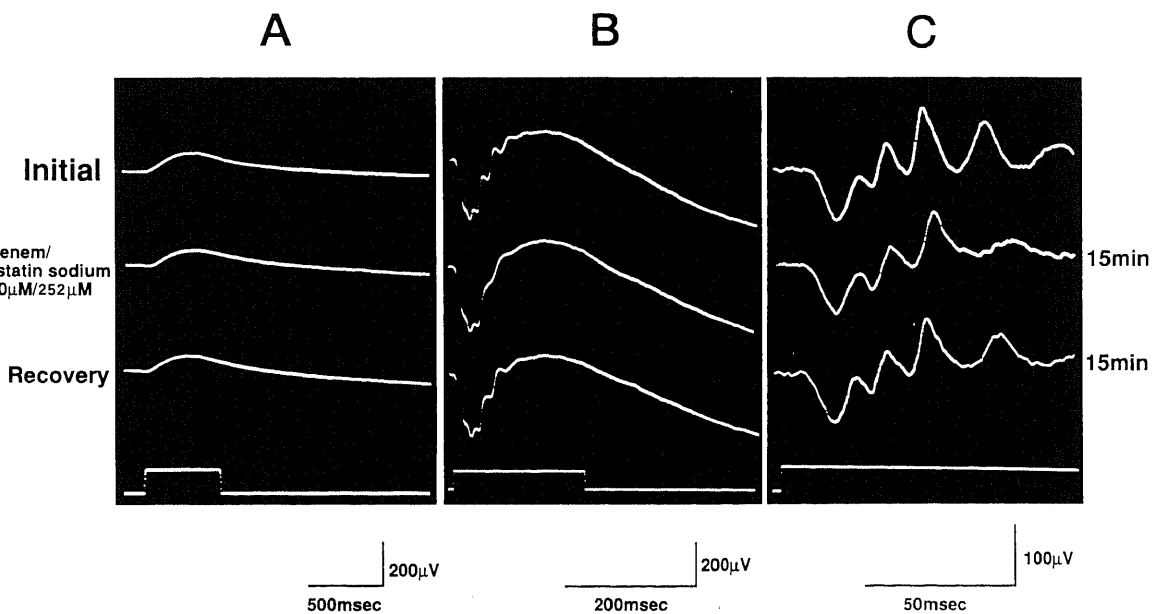


Fig. 23. Effects of 300  $\mu$ M imipenem/252  $\mu$ M cilastatin sodium (IPM/CS) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the photopic b-wave (B) were enhanced, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 300  $\mu$ M IPM/252  $\mu$ M CS. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 300  $\mu$ M IPM/252  $\mu$ M CS. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

であった。

図35に CPMX10 $\mu$ M, 50 $\mu$ M および 100 $\mu$ M 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の振幅の変化を示す。a 波および b 波は上記のいずれの濃度でも有意には変化しなかった。OPs の振幅は 10 $\mu$ M では有意には変化しなかったが, 50 $\mu$ M では有意に低下し, 100 $\mu$ M ではさらに低下した。

図36に CPMX10 $\mu$ M, 50 $\mu$ M および 100 $\mu$ M 添加浸漬液灌流による a 波, b 波および OPs の頂点潜時の変化を示す。a 波および b 波は上記のいずれの濃度でも有意には変化しなかった。

OPs の頂点潜時は 10 $\mu$ M および 50 $\mu$ M では有意には変化しなかったが, 100 $\mu$ M では有意に延長した。

考 察

抗生剤が網膜におよぼす急性毒性を評価する際には ERG に影響をおよぼすとされる薬物以外の要因 (pH, 浸透圧など) について検討しておく必要がある。まず pH に関して考察する。Kato ら<sup>29)</sup>はコイ遊離網膜では ERG (b 波振幅) を指標として網膜機能を保持するためには浸漬液 pH8.0 が好ましいと報告し

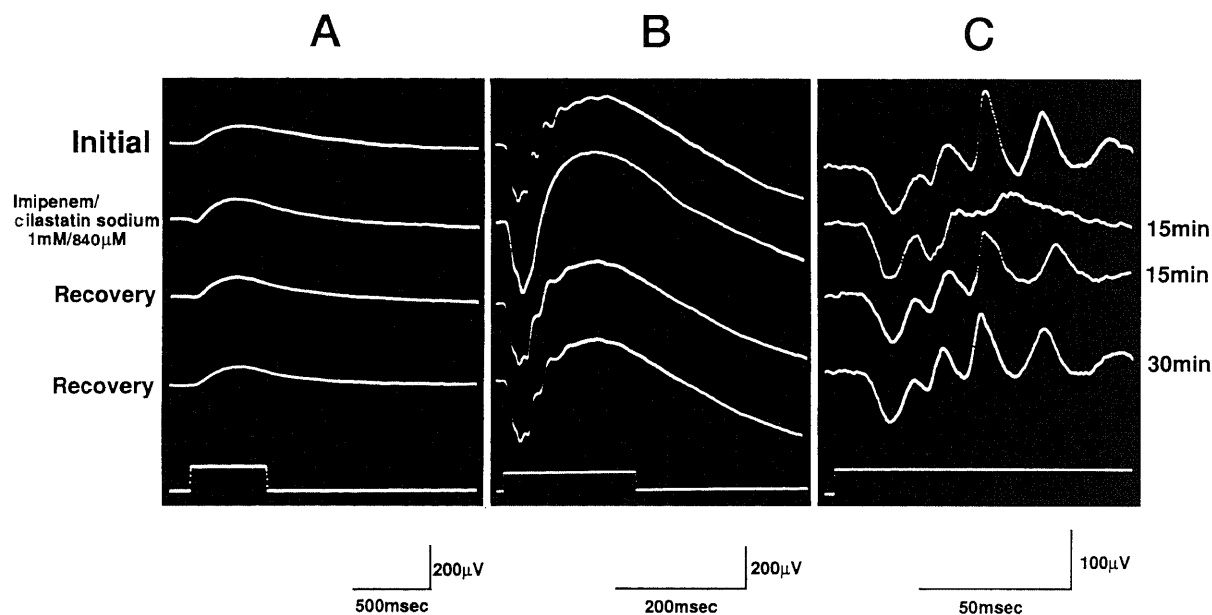


Fig. 24. Effects of 1.0 mM imipenem/840  $\mu$ M cilastatin sodium (IPM/CS) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the photopic b-wave (B) were enhanced, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 1.0 mM IPM/840  $\mu$ M CS. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 1.0 mM IPM/840  $\mu$ M CS. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

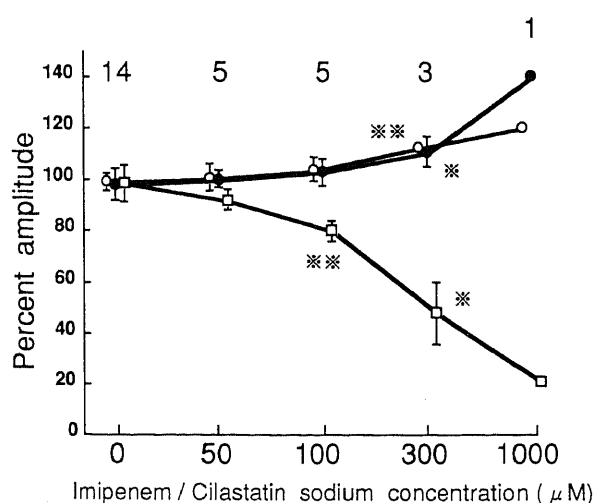


Fig. 25. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of imipenem/cilastatin sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit.  $\circ$ , a-wave;  $\bullet$ , b-wave;  $\square$ , oscillatory potentials.  $*$ ,  $p < 0.05$  vs. control (0  $\mu$ M);  $**$ ,  $p < 0.01$  vs. control (0  $\mu$ M).

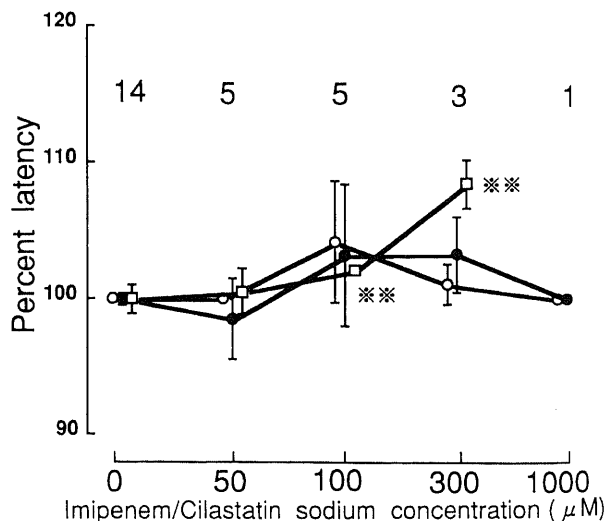


Fig. 26. Changes in latencies of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of imipenem/cilastatin sodium-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit.  $\circ$ , a-wave;  $\bullet$ , b-wave;  $\square$ , oscillatory potentials.  $**$ ,  $p < 0.01$  vs. control (0  $\mu$ M).

た. Winkler<sup>30)</sup>はラット遊離網膜を使用して CO<sub>2</sub>ガス濃度あるいは HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度を变化させ、pH7.65, 7.40 および 7.10 における ERG 波形を観察し、b 波振幅は pH7.40 にくらべて pH7.65 では増大し、pH7.10 では減少すると報告した. 川口ら<sup>31)</sup>は白色家兎摘出網膜では浸漬液の pH が 8.0~8.2 の状態で安定な ERG (a 波, b 波および OPs) が記録され、この値より酸性になると b 波振幅は減弱し、この値よりアルカリ性になると b 波振幅は増大し、その頂点潜時が延長し、安定な摘出眼 ERG を長時間保持するためには pH を 8.0~8.2 に維持する必

要があると報告した. 本研究で使用した長山第Ⅱ液は100%酸素ガス通気前では pH7.4 であったが、通気中にアルカリ側 (pH8.0~8.2) へ変化し、この状態では ERG は安定に記録された. この値は Kato ら<sup>29)</sup>, Winkler<sup>30)</sup>および川口ら<sup>31)</sup>の所論に一致する. 次に浸透圧について考察する. 中島ら<sup>32)</sup>によれば白色家兎硝子体の浸透圧は約 322±10mOsmol である. 本田<sup>33)</sup>によれば温血動物の摘出網膜 ERG の記録に適する灌流液の浸透圧は 310mOsmol である. 柴田<sup>28)</sup>によれば浸透圧増加が20mOsmol 未満であれば ERG (a 波, b 波および OPs) におよぼす浸透圧の

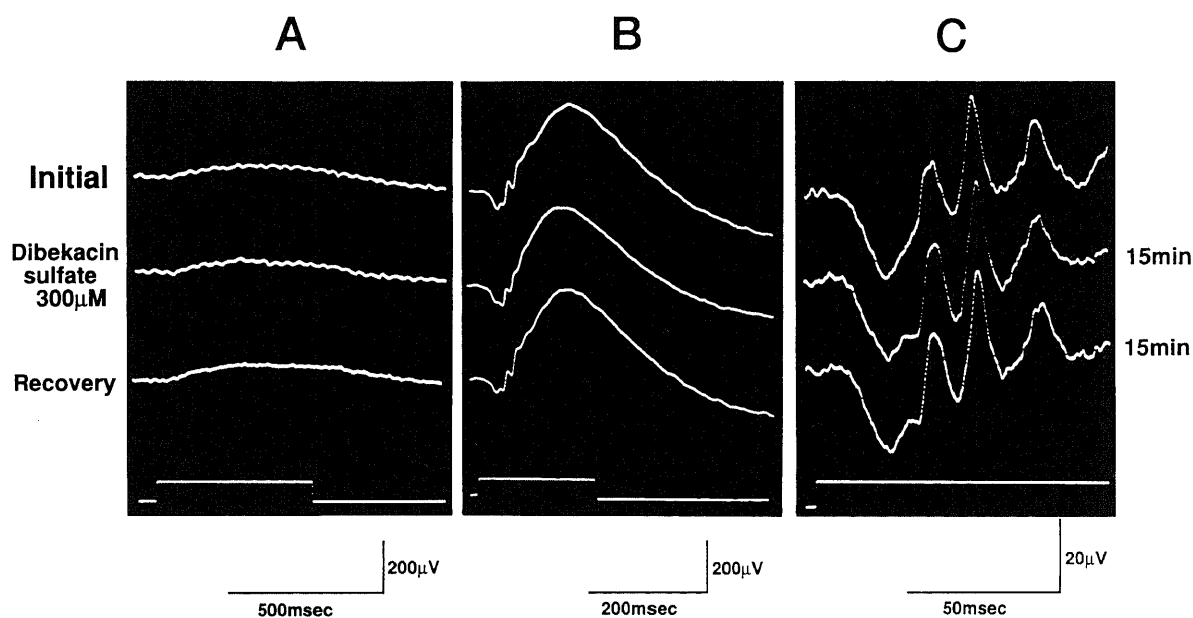


Fig. 27. Effects of 300  $\mu$ M dibekacin sulfate (DKB) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 300  $\mu$ M DKB. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

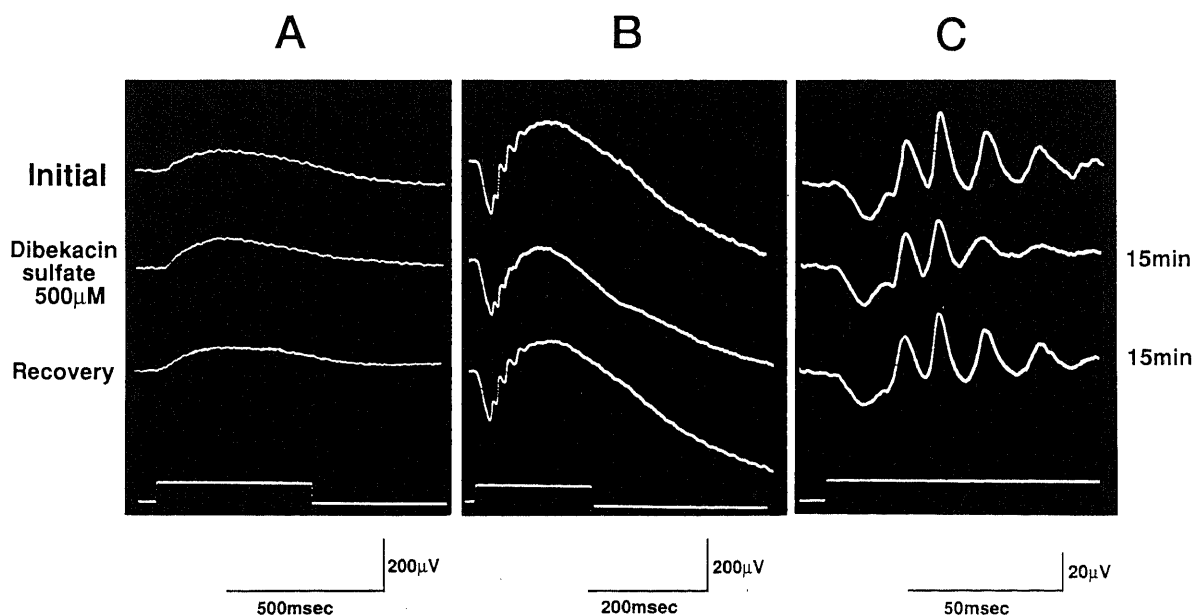


Fig. 28. Effects of 500  $\mu$ M dibekacin sulfate (DKB) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged, while the photopic b-wave and the oscillatory potentials (C) were diminished with 500  $\mu$ M DKB. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

影響はほとんど認められず、浸透圧が 20mOsmol 増加すると ERG の b 波振幅が約10%減弱した。また Kato ら<sup>29)</sup>によれば 30mOsmol 以上の浸透圧増加でコイ遊離網膜の b 波および神経節細胞放電が減弱した。本研究で使用した長山第Ⅱ液の浸透圧および100%酸素ガス通気中の pH はそれぞれ 300±3 mOsmol および 8.0~8.2 であり、抗生剤 (CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM/CS, DKB および CPFX) 添加浸漬液灌流時の浸漬液容器内の浸透圧および pH は長山第Ⅱ液の上記の実測値の範囲内であった。以上から本研究での抗生剤添加による ERG 変

化は pH および浸透圧の影響ではないと解される。ERG 記録時点において抗生剤が所定の濃度で網膜に作用しているか否かが問題となるが、本研究で使用した抗生剤の溶解後の力価低下は本研究の実験条件下では理論的にはほとんどありえない<sup>30)~32)</sup>。市村ら<sup>4)</sup>は蛍光法を用いて灌流中の硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate, GM) の網膜側浸漬液灌流容器内での濃度推移を実測し、灌流開始15~18分後 (ERG 記録時点) では浸漬液容器内 GM 濃度は原液とほぼ同程度になると報告した。本報では灌流系および灌流条件が市村ら<sup>4)</sup>の実験と同一であるの

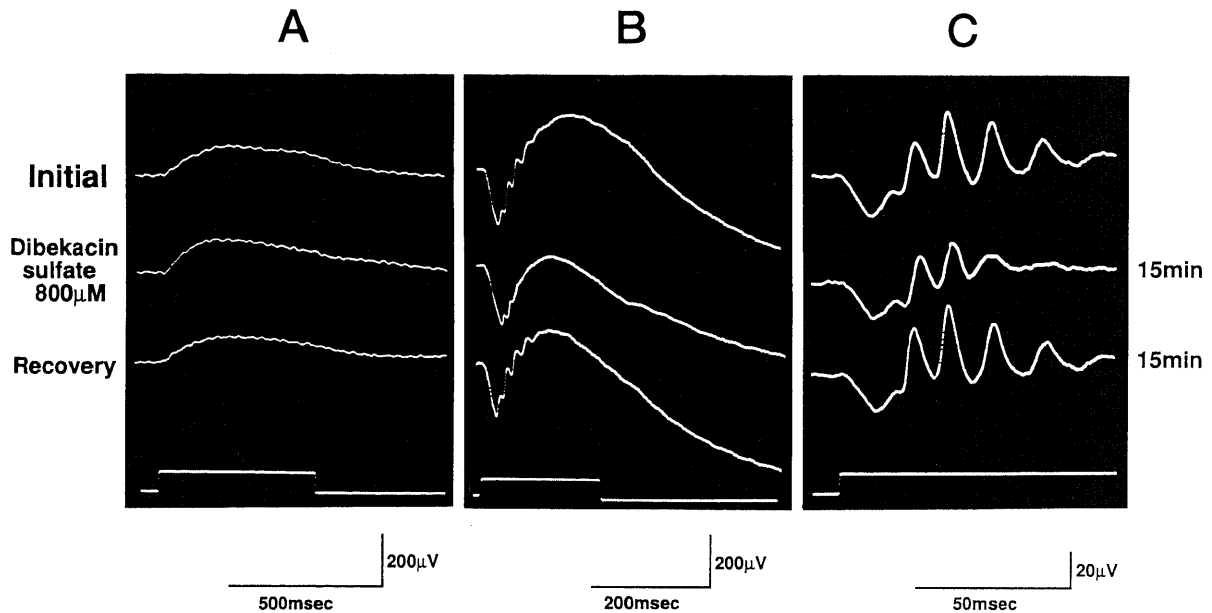


Fig. 29. Effects of 800  $\mu$ M dibekacin sulfate (DKB) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged, while the photopic b-wave and the oscillatory potentials (C) were diminished with 800  $\mu$ M DKB. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

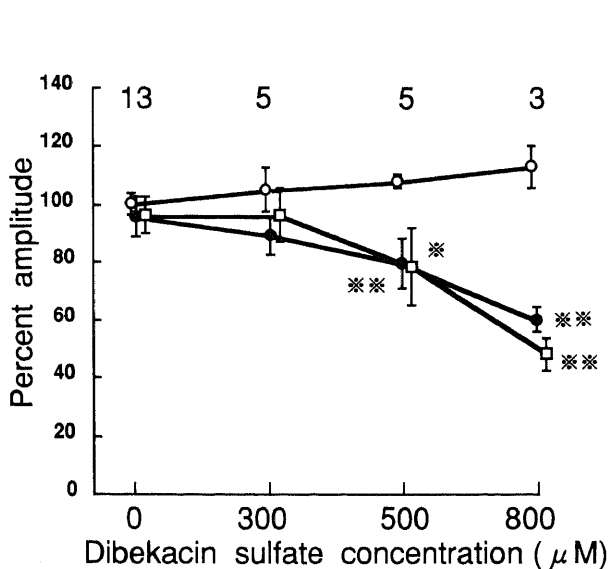


Fig. 30. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of dibekacin sulfate-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit.  $\circ$ , a-wave;  $\bullet$ , b-wave;  $\square$ , oscillatory potentials. \*,  $p < 0.05$  vs. control (0  $\mu$ M); \*\*,  $p < 0.01$  vs. control (0  $\mu$ M).

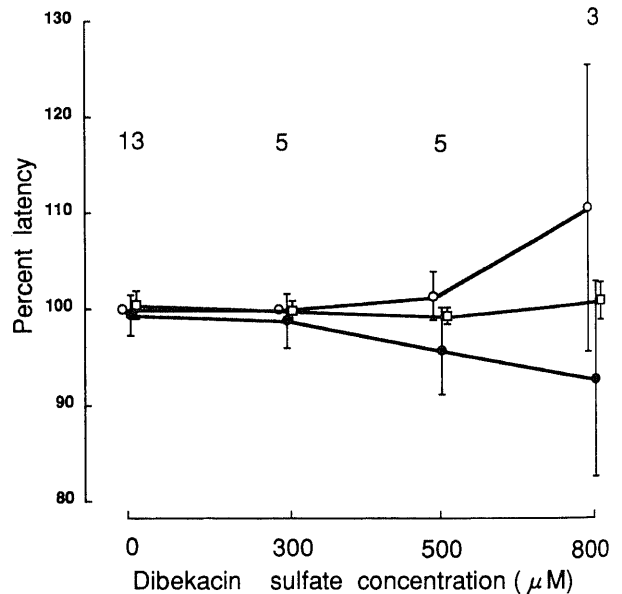


Fig. 31. Changes in latencies of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of dibekacin sulfate-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit.  $\circ$ , a-wave;  $\bullet$ , b-wave;  $\square$ , oscillatory potentials



で、CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM/CS, DKB および CPFX も上記の GM と同様な濃度推移を示すであろうと十分に推定される。

Ames ら<sup>43)</sup>は家兎遊離神経網膜を用いた実験では細胞外液と浸漬液は大部分1分以内で置換されると報告した。Kuffler ら<sup>44)</sup>はサンショウウオの摘出視神経で細胞外液の Na<sup>+</sup> の75%が浸漬液中のショ糖 (分子量360) と10~20秒で置換されると述べている。Peyman ら<sup>44)</sup>は白色家兎硝子体内に注入されたペロキサンダーゼ (分子量40,000) が注入後15分後で網膜色素上皮細胞

間の密着結合まで到達すると報告した。Tsuboi ら<sup>45)</sup>はイヌ摘出網膜を使用し、フルオレセイン (分子量372) の硝子体側より強膜側への移動をフルオレセインスペクトロフォトメーターにて測定したところ、15~30分後より急速に強膜側でのフルオレセイン濃度の増加が観察されたと報告した。CAZ, CMZ, CZON, FMOX, IPM/CS, DKB および CPFX の分子量はそれぞれ637, 494, 536, 518, 317/380, 451 および386であり、Kuffler ら<sup>44)</sup>, Peyman ら<sup>44)</sup> および Tsuboi ら<sup>45)</sup>の結果を勘案すれば本研究の灌流15~18分後においても浸漬液に添加された7種類の抗生

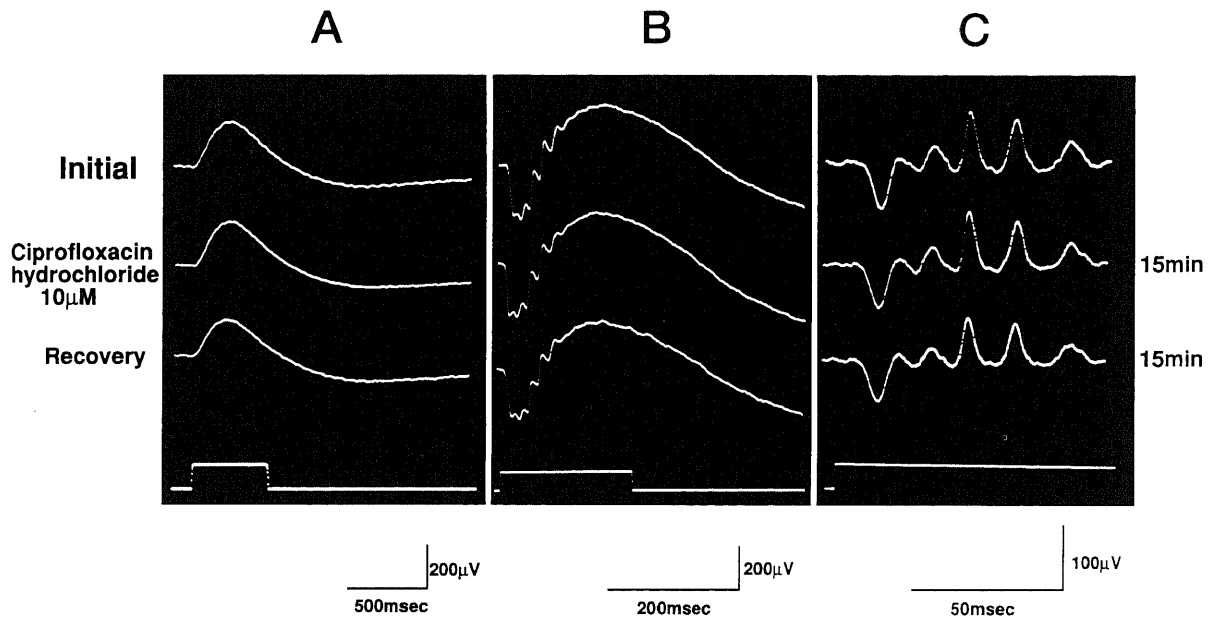


Fig. 32. Effects of 10  $\mu\text{M}$  ciprofloxacin hydrochloride (CPFH) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 10  $\mu\text{M}$  CPFH. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

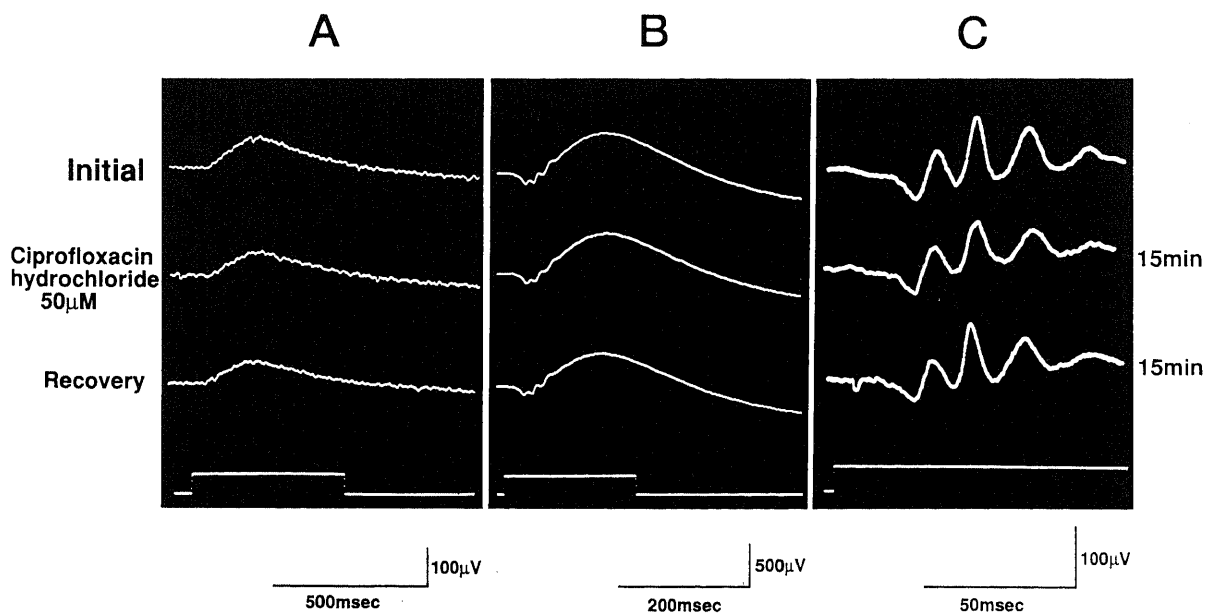


Fig. 33. Effects of 50  $\mu\text{M}$  ciprofloxacin hydrochloride (CPFH) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 50  $\mu\text{M}$  CPFH. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

剤はそれぞれ網膜全層に到達していたと考えられる。

当教室の大野木<sup>46)</sup>によればβ-ラクタム系抗生剤において、ペニシリンG (penicillin G, PC-G) 0.1mM ではa波, b波およびOPsは変化せず, PC-G0.3mMではOPsは減弱したが, PC-G1.0mMでもa波およびb波は変化しなかった。クロキサシリンナトリウム (cloxacillin sodium, MCIPC) 0.03mMではb波およびOPsは変化しなかったが, 0.05mMでは両者は軽度に減弱した。スルペニシリンナトリウム (disodium sulbenicill-

in, SBPC) 1mMではa波, b波およびOPsは変化しなかったが, SBPC3mMおよび6mMではb波およびOPsともに減弱した。セファゾリンナトリウム (cefazolin sodium, CEZ) 0.1mMではa波, b波およびOPsは変化せず, CEZ0.3mMではOPsは軽度に減弱し, CEZ1.0mMではb波はわずかに増大した。セフスロジンナトリウム (cefsulodin sodium, CFS) 0.1mMではa波, b波およびOPsは変化せず, CFS0.3mMではOPsは軽度に減弱し, 1.0mMではb波はわずかに増大し

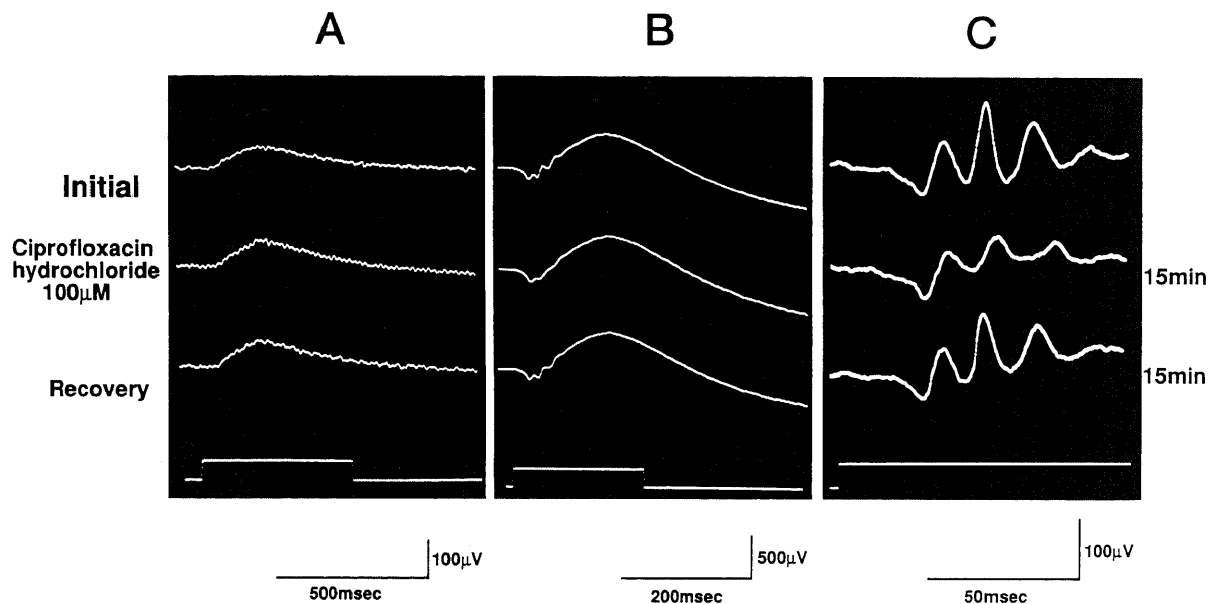


Fig. 34. Effects of 100 μM ciprofloxacin hydrochloride (CPFX) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were diminished with 100 μM CPFX. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 100 μM CPFX. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

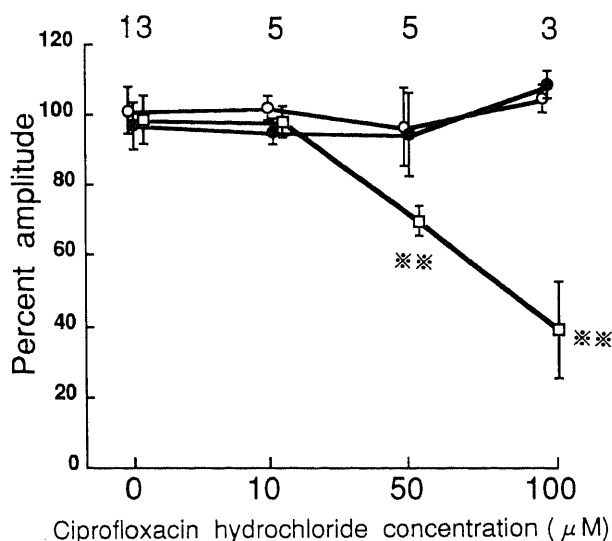


Fig. 35. Changes in amplitudes of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of ciprofloxacin hydrochloride-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*\*\*, p<0.01 vs. control (0 μM).

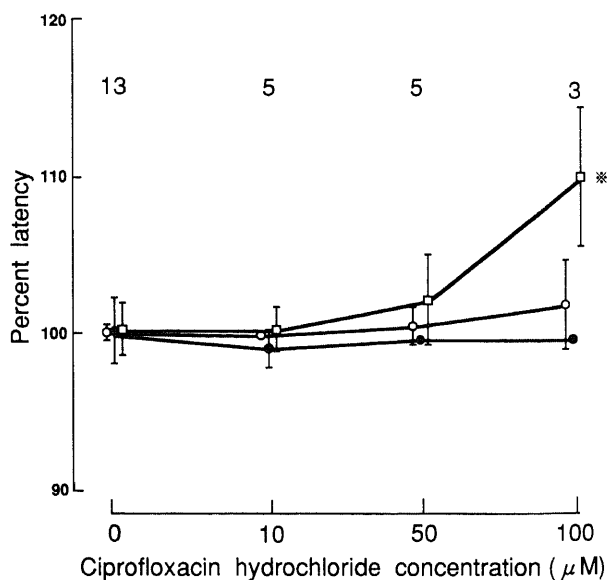


Fig. 36. Changes in latencies of the a-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials induced by perfusion of ciprofloxacin hydrochloride-containing solution in the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. ○, a-wave; ●, b-wave; □, oscillatory potentials. \*, p<0.05 vs. control (0 μM).

た。当教室の岡山<sup>46)</sup>によればピペラシリンナトリウム (piperacillin sodium, PIPC) 500 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化しなかったが, PIPC1.0mM では OPs の振幅は低下し, PIPC3.0mM では b 波振幅は低下し, OPs 振幅は低下し, その頂点潜時は延長した。セフォペラゾンナトリウム (cefoperazon sodium, CPZ) 300 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化せず, CPZ500 $\mu$ M では OPs の振幅は低下し, その頂点潜時は延長し, CPZ1.0mM および 3.0mM では b 波振幅は低下した。

CAZ, CZON, CMZ, FMOX および IPM/CS 添加浸漬液灌流による ERG 変化を上記の大野木<sup>46)47)</sup>および岡山<sup>46)</sup>の  $\beta$ -ラクタム系抗生剤 (PC-G, MCIPC, SBPC, PIPC, CEZ, CFS および CPZ) の報告と比較すると, CAZ, CZON, CMZ, FMOX および IPM/CS は低濃度では PC-G, PIPC, CEZ, CFS および CPZ と同様に OPs 振幅減弱または潜時延長を来した。網膜毒性の程度を ERG に変化を来す濃度でみると, a 波, b 波あるいは OPs に変化を来した濃度は PC-G では 0.3mM, MCIPC では 0.05mM, SBPC では 3.0mM, PIPC では 1.0mM, CEZ では 0.3mM, CFS では 0.3mM, CPZ では 0.5mM, CAZ では 0.5mM, CZON では 0.5mM, CMZ では 1.0mM, FMOX では 1.0mM, IPM/CS では 0.1mM/0.084mM であり, ERG でみる限り, SBPC の次に CMZ および FMOX の網膜毒性が低く (PIPC と同程度), それらの次に CAZ および CZON の網膜毒性が低く (CPZ と同程度), それらの次に PC-G, CEZ および CFS の網膜毒性が低く, IPM/CS の網膜毒性はそれらと MCIPC の網膜毒性との中間に位置した。本研究における CAZ, CZON, CMZ, FMOX および IPM/CS が ERG に変化を来す低い濃度での変化は OPs の選択的減弱であり, 特にこの変化はセフェム系抗生剤においては共通にみられた変化であった。

次にアミノ配糖体系抗生剤の ERG 変化について考察する。大野木<sup>46)</sup>によれば硫酸カナマイシン (kanamycin monosulfate, KM) 0.1mM では, a 波, b 波および OPs は変化せず, KM0.4mM では b 波および OPs は軽度に減弱した。GM0.05mM では a 波, b 波および OPs は変化せず, GM0.1mM では b 波および OPs は軽度に減弱した。GM0.4mM では a 波の振幅は軽度に増大し, その頂点潜時はやや延長した。岡山<sup>46)</sup>によれば硫酸ネチルマイシン (netilmicin sulfate, NTL) 300 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化せず, NTL500 $\mu$ M, 800 $\mu$ M および 1,400 $\mu$ M では b 波および OPs の振幅は低下し, NTL1,400 $\mu$ M では OPs の頂点潜時は延長した。硫酸アミカシン (amikacin sulfate, AMK) 300 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化せず, AMK500 $\mu$ M および 800 $\mu$ M 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。トブラマイシン (tobramycin, TOB) 100 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化せず, TOB300 $\mu$ M および 500 $\mu$ M では b 波および OPs の振幅は低下した。DKB 添加浸漬液灌流による ERG 変化を大野木<sup>46)</sup>と岡山<sup>46)</sup>のアミノ配糖体系抗生剤 (KM, GM, NTL, AMK および TOB) の報告と比較すると, DKB, KM, GM, NTL, AMK および TOB のいずれも低濃度で b 波および OPs の振幅低下を来した。網膜毒性を ERG に変化を来す濃度でみると a 波, b 波あるいは OPs に変化を来した濃度は KM では 0.4mM, GM では 0.1mM, NTL では 0.5mM, AMK では 0.5mM, TOB では

0.3mM, DKB では 0.5mM であり, ERG でみる限り, DKB の網膜毒性は GM, TOB, KM よりも低く, NTL, AMK と同程度であることがわかった。本研究における DKB の ERG に変化を来す低い濃度での変化は b 波および OPs の振幅減少であり, これは大野木<sup>46)</sup> (KM および GM) および岡山<sup>46)</sup> (NTL, AMK および TOB) のアミノ配糖体系抗生剤の結果と共通している。

次にニューキノロン系抗生剤の ERG 変化について考察する。岡山<sup>46)</sup>によればオフロキサシン (ofloxacin, OFLX) 100 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化せず, OFLX300 $\mu$ M では OPs の振幅は低下し, OFLX500 $\mu$ M では b 波および OPs の振幅は低下した。ノルフロキサシン (norfloxacin, NFLX) 25 $\mu$ M では a 波, b 波および OPs は変化せず, NFLX50 $\mu$ M では OPs の振幅は低下した。NFLX300 $\mu$ M では b 波の振幅は増大し, OPs の振幅は低下した。CPFEX 添加浸漬液灌流による ERG 変化を岡山<sup>46)</sup>の報告と比較すると, CPFEX は OFLX および NFLX と同様に低濃度での ERG 変化は OPs の選択的減弱であった。網膜毒性を ERG に変化を来す濃度でみると, a 波, b 波および OPs に変化を来した濃度は OFLX では 300 $\mu$ M, NFLX では 50 $\mu$ M, CPFEX では 50 $\mu$ M であり, ERG でみる限り, CPFEX の網膜毒性は NFLX と同程度であり, OFLX より高いことがわかった。本研究の結果より, 網膜に対する毒性を回避するためには眼内灌流液に添加する抗菌剤の濃度は, 摘出眼杯 ERG を指標とする限り, CAZ で 300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml), CZON で 300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml), CMZ で 500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml), FMOX で 500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml), IPM/CS で 50 $\mu$ M/42 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml/16 $\mu$ g/ml), DKB で 300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) および CPFEX で 10 $\mu$ M (3.9 $\mu$ g/ml) を越えるべきではないと考える。

次に抗生剤あるいは抗菌剤が網膜におよぼす毒性に関する諸家の報告を検討する。家兎生体眼 ERG を指標として, 当教室の望月ら<sup>50)</sup>は CAZ の硝子体内注入が網膜におよぼす影響を検討し, CAZ200 $\mu$ g 注入では注入後 4 週まで b 波, c 波および OPs はほとんど変化せず, CAZ500 $\mu$ g および 1,000 $\mu$ g 注入では b 波, OPs の減弱がみられたと報告した。白色家兎硝子体容積を 1.7ml とし抗生剤が硝子体中に均等に拡散したと仮定すると, ERG (a 波, b 波および OPs) に変化を来さなかった濃度 300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml) は 320 $\mu$ g 硝子体内注入に相当し, ERG (OPs) に変化を来した濃度 CAZ500 $\mu$ M (320 $\mu$ g/ml) は 540 $\mu$ g 硝子体内注入に相当する。すなわち ERG に変化を来した CAZ 濃度は本研究における摘出眼 ERG の成績と望月ら<sup>50)</sup>の生体眼 ERG の成績とではほぼ同程度であった。上記を勘案すれば, CAZ500 $\mu$ M の硝子体内注入は網膜に毒性をおよぼす危険があるといえる。

家兎生体眼 ERG を指標として, 当教室の小松ら<sup>51)</sup>は FMOX の硝子体内注入が網膜におよぼす影響を検討し, FMOX200 $\mu$ g 注入では b 波, c 波および OPs はほとんど変化せず, FMOX500 $\mu$ g および 1mg 注入では b 波は減少し, c 波および OPs は変化したが, その変化は一定ではなかったと報告した。本研究において ERG (a 波, b 波および OPs) に変化を来さなかった FMOX 濃度 500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml) は 440 $\mu$ g 硝子体内注入に相当し, ERG (OPs) に変化を来した FMOX 濃度 1.0mM (520 $\mu$ g/ml) は 880 $\mu$ g 硝子体内注入に相当する。すなわち ERG (OPs) に変化を来した濃度は本研究における摘出眼 ERG の成績と小松ら<sup>51)</sup>の生体眼 ERG の成績とではほぼ同程度で

あった。上記を勘案すれば、FMOX1.0mMの硝子体内注入は網膜に毒性をおよぼす危険があるといえる。

Finlayら<sup>54)</sup>はIPM/CSを白色家兎の硝子体内に注入し眼毒性を調べたところ、4mg注入では4例中全例で白内障と網膜の障害を来し、2mg注入では4眼中2眼において白内障および4眼中全例で網膜の障害を来し、1mg注入では視細胞に軽度の変化を来し、0.5mg以下では変化は生じなかったと報告した。本研究でERG(a波、b波およびOPs)に変化を来さなかったIPM/CS濃度50 $\mu$ M/42 $\mu$ M(16 $\mu$ g/ml/16 $\mu$ g/ml)は27 $\mu$ g硝子体内注入に相当し、ERG(OPs)に変化を来した濃度100 $\mu$ M/84 $\mu$ M(32 $\mu$ g/ml/32 $\mu$ g/ml)は54 $\mu$ g硝子体内注入に相当する。Finlayら<sup>54)</sup>の報告では0.5mg以下では網膜に変化を来さなかったと述べているが、本研究の結果に基づいて推測した硝子体内許容注入量27 $\mu$ gとの間には大差があり、IPM/CS0.5mg硝子体内注入では網膜毒性を来す危険が高いと考える。

家兎のERG、組織検査、相除灯顕微鏡、検眼鏡所見を指標として、大石ら<sup>55)</sup>はDKBの硝子体内注入が網膜におよぼす影響を検討し、眼障害を来さない硝子体内注入量として0.25mg~0.5mgが妥当であると報告した。本研究においてERG(a波、b波およびOPs)に変化を来さなかったDKB濃度300 $\mu$ M(140 $\mu$ g/ml)は230 $\mu$ g硝子体内注入に相当し、ERG(b波およびOPs)に変化を来した濃度500 $\mu$ M(230 $\mu$ g/ml)は390 $\mu$ g硝子体内注入に相当する。三木ら<sup>19)</sup>は全眼球炎の症例に対し硝子体手術を施行し、その際に術中の眼内灌流液(オベガード<sup>®</sup>、千寿製薬、大阪)500ml中にDKB100mgを混入し、手術後に網膜中心静脈閉塞様出血が出現し、ERGが消失し、視神経萎縮を来し、失明したと報告した。この報告<sup>19)</sup>での灌流液中のDKB濃度は0.2mg/ml相当し、本研究においてERG(b波およびOPs)に変化を来した濃度500 $\mu$ M(230 $\mu$ g/ml)と同程度である。上記を勘案すれば、DKB500 $\mu$ Mの硝子体内注入は網膜に毒性をおよぼす危険があるといえる。

家兎のERG(b波)、光学顕微鏡および電子顕微鏡による組織学的所見を指標として、Stevensら<sup>56)</sup>はCPFEXの硝子体内注入が網膜におよぼす影響を検討し、CPFEX100 $\mu$ g注入ではERG、光学顕微鏡および電子顕微鏡所見のいずれにおいても異常がなく、250 $\mu$ g以上の注入で電子顕微鏡所見上の網膜毒性(視細胞外節の異常)がみられ、1,000 $\mu$ g注入で注入4週後にERG(b波)振幅の減少および光学顕微鏡所見上の網膜毒性(視細胞外節、内節、内、外顆粒層の萎縮性変化)がみられ、網膜毒性を評価するには電子顕微鏡所見が鋭敏であると報告した。本研究においてERG(OPs)に変化を来したCPFEX濃度50 $\mu$ M(19 $\mu$ g/ml)は32 $\mu$ g硝子体内注入に相当し、この濃度はStevensら<sup>56)</sup>の報告で網膜に異常を来さなかったCPFEX濃度100 $\mu$ g注入の約1/3であり、ERGのOPsをも指標として検討した本研究の方が網膜毒性を評価するにはより鋭敏と思われる。CPFEX50 $\mu$ Mの硝子体内注入は網膜に毒性をおよぼす危険があるといえる。

細菌性眼内炎の治療あるいは予防の目的で抗生剤を全身投与あるいは点眼または結膜下注射によって眼局所投与する際には、抗生剤がはたして十分に眼内に移行しうるかについて考慮しなければならない。白色家兎の正常眼、硝子体切除眼、硝子体および水晶体切除眼において、CAZ100mg/kg静注後1時間の前房水および硝子体中のCAZ濃度を測定した山下ら<sup>57)</sup>によると、正常眼において静注後1時間の前房水中CAZ濃度は

3.4~8.9 $\mu$ g/ml(平均5.0 $\mu$ g/ml)、硝子体中CAZ濃度は0.1~0.2 $\mu$ g/mlであり、硝子体切除眼あるいは水晶体切除眼においては手術直後に静注した場合には静注後1時間の前房水中CAZ濃度は平均44.4 $\mu$ g/ml、硝子体中濃度は1.9~24.5 $\mu$ g/ml(平均8.7 $\mu$ g/ml)であり、正常眼に比し高濃度であった。

大石ら<sup>58)</sup>は白色家兎において、CZON50mg/kg静注後の眼組織内のCZON濃度を測定し、静注後15分の硝子体中濃度は2.35 $\mu$ g/mlであったと報告した。また、彼らは角膜ブドウ腫のため眼球摘出の止むなきに至った症例において眼球摘出の4時間前にCZON1.0gを点滴静注し、摘出された眼組織内のCZON濃度を測定し、硝子体中CZON濃度はわずか(0.58 $\mu$ g/ml)であったと報告した。

白色家兎の正常眼および硝子体切除眼において、FMOX100mg/kg静注後30分、1および2時間の前房水および硝子体中のFMOX濃度を測定した山下ら<sup>59)</sup>によると、正常眼において前房水中FMOX濃度は静注後30分には3.74~9.68 $\mu$ g/ml、1時間には2.42~11.7 $\mu$ g/ml、2時間には3.52~4.18 $\mu$ g/mlであり、硝子体中FMOX濃度はいずれの採取時間においても測定限界(0.1 $\mu$ g/ml)未満であった。手術直後の硝子体切除眼では硝子体中FMOX濃度は静注後30分には0.19~47.2 $\mu$ g/ml、1時間には12.2~23.0 $\mu$ g/mlであり、正常眼に比し高濃度であった<sup>59)</sup>。

玉井ら<sup>60)</sup>は硝子体手術を必要とする増殖性硝子体網膜症、増殖性糖尿病性網膜症および硝子体出血(Terson症候群を含む)の症例において、FMOX2gを術前に点滴静注し(硝子体液採取2時間から2時間30分前)、FMOXの硝子体内移行を調べた。硝子体中FMOX濃度は2.22 $\pm$ 2.28 $\mu$ g/mlであり<sup>60)</sup>、このうちTerson症候群の症例における硝子体出血はいずれも単純なものであり、増殖性硝子体網膜症がみられなかったことから<sup>60)</sup>、これらの症例における成績は正常眼における硝子体内移行をかなりの程度反映していると思われる、これらの症例において硝子体中FMOX濃度は0.1未満~0.16 $\mu$ g/mlとわずかであったと報告した<sup>60)</sup>。またFMOXおよびセファマンドールナトリウム(cefamandole sodium, CMD)をそれぞれ1g静注2時間から2時間30分後のFMOXおよびCMDの硝子体中濃度も測定し、それぞれ1.57 $\pm$ 1.09 $\mu$ g/mlおよび0.786 $\pm$ 0.615 $\mu$ g/mlであり、CMDにくらべFMOXではより眼内移行が良いと報告した<sup>60)</sup>。山下ら<sup>59)</sup>および玉井ら<sup>60)</sup>の報告より、CAZおよびFMOXは硝子体切除術の施行あるいは増殖性網膜症により眼血液槽の破壊が推測される眼では硝子体内移行が高まることが示された。

大石ら<sup>61)</sup>は白色家兎を用いて、IPM/CS50mg/50mg/kg静注後の前房水および眼組織内のIPM濃度を測定し、静注後15分の前房水中濃度は3.4 $\mu$ g/mlであり、網脈絡膜中濃度は9.37 $\mu$ g/gであったが、硝子体中濃度は0.95 $\mu$ g/mlであり、硝子体へのIPMの移行はわずかであったことを報告した。

大石ら<sup>62)</sup>は白色家兎を用いて、DKB20mg/kg筋注後2時間、0.5%DKB水溶液を5分毎に5回点眼後1時間および5mg/0.5ml結膜下注射後1時間における眼組織中DKB濃度を測定し、前房水中濃度はそれぞれ4.4、1.5および17.0 $\mu$ g/mlであり、網脈絡膜中濃度はそれぞれ2.6、0および0 $\mu$ g/mlであり、硝子体中濃度はそれぞれ2.2、0および1.6 $\mu$ g/mlであり、いずれの投与方法でも硝子体へのDKBの移行は充分ではなかったことを報告した。

Behrens-Baumannら<sup>63)</sup>は有色家兎を用いてCPFEX12mg静注

後1, 4, 10および24時間後の硝子体中 CPFX 濃度を測定し, 1時間後では  $0.028 \pm 0.024 \text{ mg/l}$ , 4, 10, 24時間後では測定限界値 ( $0.003 \text{ mg/l}$ ) 以下であったと報告した. また CPFX  $1 \text{ mg}$  結膜下注射後の硝子体中 CPFX 濃度は注射4時間後に2眼で  $0.042$  および  $0.045 \text{ mg/l}$  であったが, その他の2眼および注射後1, 10および24時間後のいずれにおいても測定限界値以下であった. Lüthy ら<sup>64</sup> は眼手術をうける患者の手術前に CPFX  $200 \text{ mg}$  を8時間毎3回静注後100~110分の硝子体中 CPFX 濃度を測定し, CPFX 濃度は  $0.16 \sim 0.29 \mu\text{g/ml}$  (平均  $0.24 \mu\text{g/ml}$ ) といずれの投与方法でも CPFX の硝子体への移行はわずかであったと報告した.

以上の如く, 本研究において検討した7種の抗生物質のうち6種 (CAZ, CZON, FMOX, IPM, DKB および CPFX) では眼外投与した場合の硝子体内移行は良好とはいえない.

CMZ の硝子体内移行を調べた報告は著者の調べた限り見当たらず, CMZ と構造上関連のあるセフェム系抗生物質の CAZ, CZON, CMD および FMOX の硝子体内移行と同様の傾向を有するとすれば, 硝子体への移行は充分でない可能性はおおいにあると考えられる.

次に抗生物質の硝子体内注入後の硝子体内濃度の推移に関して検討する. まず  $\beta$ -ラクタム系抗生物質に関して考察する. 山下ら<sup>57</sup> によると, 白色家兎において CAZ  $200 \mu\text{g}$  硝子体内注入後の硝子体中 CAZ 濃度は硝子体内注入後12時間後まで半減期約7.4時間で指数関数的に減少し, その後やや緩徐に低下し, 硝子体内注入48時間後において硝子体中 CAZ 濃度は平均  $13.0 \mu\text{g/ml}$  であった. 山下ら<sup>57</sup> によると, 白色家兎において FMOX  $200 \mu\text{g}$  硝子体内注入後の硝子体中 FMOX 濃度はほぼ指数関数的に減少し, その半減期は約4.4時間であった. ベンガル猿を用いて CEZ  $1 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$  を硝子体内注入後の硝子体中 CEZ 濃度を測定した Barza ら<sup>65</sup> によると, その半減期は7時間であった. 白色家兎を用いて有水晶体眼 (1群), 無水晶体眼 (2群) および硝子体切除術が施行された無水晶体眼 (3群) で非炎症状態あるいは *S. epidermidis* 感染による炎症状態において, CEZ  $2.25 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$  を硝子体内注入後の硝子体中 CEZ 濃度を測定した Ficker ら<sup>66</sup> によると, その半減期は非炎症状態においては1, 2および3群ではそれぞれ6.5, 8.3および6.0時間であり, 炎症状態においては1, 2および3群ではそれぞれ10.4, 9.0および6.7時間であった. 次にアミノ配糖体系抗生物質の硝子体内注入後の硝子体内濃度の推移に関して考察する. DKB の硝子体内注入後の硝子体内濃度の半減期についての詳細な報告はないので, DKB と構造上関連のある GM, TOB および AMK に関する諸家の報告をもとに検討する. 有色家兎眼において非炎症状態あるいは *S. aureus* 感染による炎症状態において, GM  $50 \mu\text{g}$  を硝子体内注入後の硝子体中 GM 濃度を測定した Kane ら<sup>67</sup> によると, その半減期は非炎症状態では24時間であり, 炎症状態では14時間であった. ベンガル猿を用いて GM  $100 \mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$  を硝子体内注入後の硝子体中 GM 濃度を測定した Barza ら<sup>68</sup> によると, その半減期は33時間であった. Peyman ら<sup>69</sup> は白色家兎では TOB および AMK の硝子体内注入後の半減期はそれぞれ96時間および24~46時間であったと報告した. 硝子体内注入されたセフェム系抗生物質である CMZ および CZON が CEZ, CAZ および FMOX と近似した硝子体内濃度の半減期を示し, アミノ配糖体系抗生物質である DKB が GM, TOB および AMK と近似した硝子体内濃度の半減期を示

すとすれば, CMZ および CZON は DKB に比べてその半減期は短いと推測される. 抗生物質を硝子体内に投与するために硝子体内注入法を施行した場合には抗生物質の硝子体内濃度は眼内クリアランスにより注入後漸減するので, 半減期の長いアミノ配糖体系抗生物質を使用する場合は硝子体内注入法でもよいが, 半減期の短い  $\beta$ -ラクタム系抗生物質を使用する場合はむしろ, 手術時間中はば一定の抗生物質濃度を維持できる抗生物質添加灌流液を用いた硝子体切除術を施行するほうが望ましいと考えられる.

Cohen ら<sup>69</sup> は硝子体切除術を施行した患者の硝子体腔より手術直後に硝子体液を採取し, 細菌培養をしたところ, 33例中2例 (6%) で培養陽性であったという. Dickey ら<sup>70</sup> および Sherwood ら<sup>71</sup> は人工水晶体挿入術を施行した患者の前房水を手術終了時に採取し, 細菌培養をしたところ, 29%から43%で培養陽性であったという. 人工水晶体挿入術あるいは硝子体手術などの内眼手術の件数は近年増加しており, 眼手術後細菌性眼内炎の危険が増大すると考えられる. 細菌性眼内炎はひとたび発症すると, 視機能を急激かつ著しく障害する危険性が極めて高く, 迅速に治療を開始する必要がある. そのため, 起炎菌が同定される前に抗生物質の投与あるいは硝子体切除術を緊急に行わなければならない場合が多い. そこで細菌性眼内炎の起炎菌の種類と動向を把握したうえで治療および予防に努めることが肝要となる. 秦野ら<sup>24</sup> は過去20年間の細菌性眼内炎および真菌性眼内炎280例323眼について発症動機と起炎菌を調べた. 発症動機別の割合は内因性31.5%, 外因性68.5%であり, 外因性のうち眼外傷性33.2%, 眼手術後性31.4%, 潰瘍性 (角膜潰瘍および強膜潰瘍) 3.9%であった<sup>24</sup>. 79例で起炎菌が同定され, 眼外傷性および眼手術後性眼内炎の起炎菌ではグラム陽性菌が多く, そのうちコアグラールゼ陰性 *Staphylococcus* を含む *Staphylococcus* 株が最も多く, 次いで *Streptococcus* 株, *Enterococcus* 株, *Bacillus* 株の順であった<sup>24</sup>. またグラム陰性菌では *Ps. aeruginosa* が多かった<sup>24</sup>. 内因性眼内炎では *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E. coli*) などのグラム陰性菌が多かった. Boldt ら<sup>72</sup> によると, 穿孔性外傷性眼内炎の起炎菌として *Bacillus* 株が最も多く, 次いで *S. epidermidis*, ジフトロイドなどが多かった. Stern ら<sup>73</sup> によると, 眼手術後性眼内炎の起炎菌として *S. epidermidis* が最も多く, 次に *Streptococcus* 株が多かった. また Greenwald ら<sup>74</sup> によると, 内因性眼内炎の起炎菌として *Streptococcus* 株, *Bacillus cereus* (*B. cereus*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) などが多く, 予後不良の経過をとった症例では *B. cereus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* などが多かった. また近年の眼内レンズ挿入術の普及に伴い, *Propionibacterium acnes* (*Pro. acnes*), *S. epidermidis* などの弱毒菌による眼手術後性眼内炎の報告が増えている<sup>75-81</sup>. そこで細菌性眼内炎の起炎菌として上記の菌が重要となるが, このうち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* 株, *B. cereus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* および *Pro. acnes* に対し本研究で調べた各抗生物質および抗菌剤がはたして有効に抗菌力を発揮しうるか否かを以下で検討する. 上記の菌種に対する CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM, DKB および CPFX の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC,  $\mu\text{g/ml}$ ) と本研究で得た CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM, DKB および CPFX の抽出眼杯 ERG (a 波, b 波および OPs) に変化を来さ

ない濃度すなわちそれぞれ 300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml), 300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml), 500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml), 500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml), 50 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml), 300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) および 10 $\mu$ M (3.9 $\mu$ g/ml) とを比較する。下記各菌株<sup>82-86)</sup>に対する CAZ, CZON および CMZ の MIC ( $\mu$ g/ml) の値と CAZ300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml), CZON300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml) および CMZ500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml) の比は, *S. aureus* ではそれぞれ 30~61, 410~6,400 および 320, *S. epidermidis* ではそれぞれ 61, 51 および 160, *Streptococcus pneumoniae* (*St. pneumoniae*) ではそれぞれ 49, 12,800 および 320~640, *E. coli* ではそれぞれ 950, 1,600~3,200 および 320~640, *K. pneumoniae* ではそれぞれ 950, 37,000 以上 および 640, *Ps. aeruginosa* ではそれぞれ 61~430, 13~51 および 2.5 未満, *Pro. acnes* では CAZ で 1,900 となる。したがって細菌性眼内炎の予防および治療において CAZ, CZON および CMZ はともに *Ps. aeruginosa* 以外の上記各菌株に対して安全にしかも有効に抗菌力を発揮すると期待できる。*Ps. aeruginosa* に対しては CAZ および CZON が安全にしかも有効に抗菌力を発揮すると期待できる。下記各菌株<sup>87-94)</sup>に対する FMOX および IPM の MIC ( $\mu$ g/ml) の値と FMOX500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml) および IPM50 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml) の比は *S. aureus* ではそれぞれ 170~1,300 および 640~2,700, *S. epidermidis* ではそれぞれ 670 および 1,200, *St. pneumoniae* ではそれぞれ 1,300~2,600 および 1,200~2,700, *B. cereus* ではそれぞれ 170 および 80~640, *E. coli* ではそれぞれ 1,300~5,200 および 80, *K. pneumoniae* ではそれぞれ 2,600~5,200 および 80, *Ps. aeruginosa* ではそれぞれ 2.6 未満 および 1.28~21, *Pro. acnes* ではそれぞれ 1,300 および 320 となる。したがって細菌性眼内炎の予防および治療において FMOX および IPM はともに *Ps. aeruginosa* 以外の上記各菌株に対して安全にしかも有効に抗菌力を発揮すると期待できる。下記各菌株<sup>95-98)</sup>に対する DKB および CPFIX の MIC ( $\mu$ g/ml) の値と DKB300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) および CPFIX10 $\mu$ M (3.9 $\mu$ g/ml) の比は *S. aureus* ではそれぞれ 360~3,100 および 2.5~39, *S. epidermidis* ではそれぞれ 1,600 および 10, *St. pneumoniae* ではそれぞれ 2.8 および 2.5~5, *E. coli* ではそれぞれ 22~90 および 7.8~78, *K. pneumoniae* ではそれぞれ 22 および 310, *Ps. aeruginosa* ではそれぞれ 90~180 および 5~20, *Pro. acnes* では CPFIX で 5~20 となる。細菌性眼内炎の予防および治療において DKB は上記各菌株に対して安全にしかも有効に抗菌力を発揮すると期待できる。*S. aureus* および *St. pneumoniae* に対しては CPFIX の MIC に対する ERG を変化させない濃度の比が小さい菌株があるので, *S. aureus* および *St. pneumoniae* の感染が否定できない眼内炎では  $\beta$ -ラクタム系抗生剤などの併用が望ましい。CMZ, FMOX および IPM では *Ps. aeruginosa* に対する MIC と ERG を変化させない濃度との比が小さいので, *Ps. aeruginosa* に対しては CMZ および FMOX はほぼ無効と考えられ, *Ps. aeruginosa* の感染が否定できない症例ではアミノ配糖体系抗生剤などの併用が望ましい。1982年より第3世代セフェム系抗生剤が登場し, その使用頻度が高まるにつれ, メチシリン耐性ブドウ球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) による感染が増加し, 重要な問題となってきている。本山ら<sup>99)</sup>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%と漸増傾向を認めた。安本ら<sup>100)</sup>は眼感染症を呈しない老人(平均

77.2歳)の結膜嚢内常在菌を同定し, 分離された *S. aureus* のうち約28%が MRSA であったと報告した。本山ら<sup>99)</sup>および安本ら<sup>100)</sup>の報告より MRSA による細菌性眼内炎の発症頻度が今後高まると予想され, MRSA による細菌性眼内炎に対する抗生剤の選択が問題となっている。CMZ, CZON, FMOX および IPM/CS は単剤でも MRSA に有効であるが<sup>101)102)</sup>, ホスホマイシンナトリウム (*fosfomycin sodium*, FOM) と併用するとより効果的であるという<sup>101)102)</sup>。横田<sup>101)</sup>によると 1/4MIC 以上の FOM 存在下では MRSA は抗ブドウ球菌作用の強い  $\beta$ -ラクタム系抗生剤に対し感受性化する。永沢ら<sup>102)</sup>によると FOM12.5 $\mu$ g/ml と CMZ, CZON または FMOX との併用によって MRSA に対する効力が増大するという。岡山<sup>51)</sup>によれば FOM6.0mM (1,100 $\mu$ g/ml) 添加浸漬液灌流では摘出眼 ERG の a 波, b 波 および OPs は変化せず, この濃度の FOM は網膜を障害しないと推論した。この濃度は上記の 12.5 $\mu$ g/ml<sup>102)</sup>をはるかに凌駕する。MRSA による細菌性眼内炎に対しては本研究において網膜に対して無害であると判明した CMZ500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml), CZON300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml), FMOX500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml) または IPM/CS50 $\mu$ M/42 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml/16 $\mu$ g/ml) のいずれか と FOM6.0mM (1,100 $\mu$ g/ml) とを併用して添加した眼内灌流液を用いた硝子体切除術を推奨する。

以上, 本研究によって ERG を指標として網膜障害を来さない許容濃度が7種の抗生剤について決定された。この成果は細菌性眼内炎の治療ならびに予防の目的で抗生剤を硝子体内に投与する際に極めて重要な知見となる。

## 結 論

CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM/CS, DKB および CPFIX の網膜に対する許容濃度を決定することを目的として, 白色家兔摘出眼杯を浸す浸漬液に上記の抗生剤を添加して 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. CAZ300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波 および OPs は変化しなかった。CAZ500 $\mu$ M では OPs の振幅は低下した。CAZ1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。

2. CZON300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波 および OPs は変化しなかった。CZON500 $\mu$ M では OPs の頂点潜時は延長した。CZON1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。

3. CMZ500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波 および OPs は変化しなかった。CMZ1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。CMZ3.0mM では b 波 および OPs の振幅は低下し, OPs の頂点潜時は延長した。

4. FMOX500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波 および OPs は変化しなかった。FMOX1.0mM および 3.0mM では OPs の頂点潜時は延長した。

5. IPM/CS50 $\mu$ M/42 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml/16 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波 および OPs は変化しなかった。IPM/CS100 $\mu$ M/84 $\mu$ M および IPM/CS300 $\mu$ M/252 $\mu$ M では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した。IPM/CS300 $\mu$ M/252 $\mu$ M では a 波 および b 波の振幅は増大した。

6. DKB300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波 および OPs は変化しなかった。DKB500 $\mu$ M および 800 $\mu$ M では b 波 および OPs の振幅は低下した。

7. CPFX10 $\mu$ M (3.9 $\mu$ g/ml) では a 波, b 波および OPs は変化しなかった. CPFX50 $\mu$ M では OPs の振幅は低下し, CPFX100 $\mu$ M では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長した. 上記の 1~7 の ERG 変化はいずれも可逆的であった.

8. ERG を指標として決定した網膜に対する許容濃度は CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM/CS, DKB および CPFX でそれぞれ 300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml), 300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml), 500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml), 500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml), 50 $\mu$ M/42 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml/16 $\mu$ g/ml), 300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) および 10 $\mu$ M (3.9 $\mu$ g/ml) であった. 網膜毒性は上記 7 剤のうちでは FMOX, CMZ で最も低く, 次いで CAZ, CZON, DKB, IPM/CS, CPFX の順であった.

9. a 波, b 波および OPs に影響をおよぼさない濃度すなわち CMZ500 $\mu$ M (250 $\mu$ g/ml), FMOX500 $\mu$ M (260 $\mu$ g/ml) および IPM/CS50 $\mu$ M/42 $\mu$ M (16 $\mu$ g/ml/16 $\mu$ g/ml) は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *St. pneumoniae*, *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する CMZ, FMOX および IPM/CS それぞれの MIC を十分凌駕する. a 波, b 波および OPs に影響をおよぼさない濃度すなわち CAZ300 $\mu$ M (190 $\mu$ g/ml), CZON300 $\mu$ M (160 $\mu$ g/ml) および DKB300 $\mu$ M (140 $\mu$ g/ml) は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *St. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Ps. aeruginosa* に対する CAZ, CZON および DKB それぞれの MIC を十分凌駕する. 従って *S. aureus*, *S. epidermidis*, *St. pneumoniae*, *E. coli* および *K. pneumoniae* による眼内炎の治療および予防に CAZ, CZON, CMZ, FMOX, IPM/CS および DKB の硝子体内投与は有用である. *Ps. aeruginosa* による眼内炎の治療および予防に CAZ, CZON および DKB の硝子体内投与は有用である.

## 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岡山欣彦博士, 鈴木俊之学士, 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) 大石正夫: 抗生剤の眼内移行—理論と実際—. 眼科, 31, 49-55 (1989).
- 2) Forster, R. K., Abbott, R. L. & Gelender, H.: Management of infectious endophthalmitis. Ophthalmology, 87, 313-319 (1980).
- 3) Harris, G. S. & Chow, A. W.: Management of infectious endophthalmitis by pars plana vitrectomy. Can. J. Ophthalmol., 17, 194-198 (1982).
- 4) Chen, C. J.: Management of infectious endophthalmitis by combined vitrectomy and intraocular injection. Ann. Ophthalmol., 15, 968-979 (1983).
- 5) Verbraeken, H., Geeroms, B. & Karemera, A.: Treatment of endophthalmitis by pars plana vitrectomy. Ophthalmologica, 197, 19-25 (1988).
- 6) 根木 昭: 硝子体腔内注入物質. 臨眼, 43, 1967-1972 (1989).
- 7) Campochiaro, P. A. & Conway, B. P.: Aminoglyco-
- side toxicity—A survey of retinal specialists, Implications for ocular use. Arch. Ophthalmol., 109, 946-950 (1991).
- 8) Balam, J. J.: Accidental intraocular tobramycin injection: a case report. Ophthalmic Surg., 17, 353-354 (1982).
- 9) Snider, J. D., Cohen, H. B. & Chenoweth, R. G.: Acute ischemic retinopathy secondary to intraocular injection of gentamicin. In S. J. Ryan, A. K. Dawson & H. L. Little (eds.), Retinal Disease, 1st ed., p227-232, Grune & Stratton, Orlando, Florida, 1985.
- 10) Conway, B. P. & Campochiaro, P. A.: Macular infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamicin. Arch. Ophthalmol., 104, 367-371 (1986).
- 11) McDonald, H. R., Schatz, H., Allen, A. W., Chenoweth, R. G., Cohen, H. B., Crawford, J. B., Klein, R., May, D. R. & Snider, III, J. D.: Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection. Ophthalmology, 93, 871-877 (1986).
- 12) Judson, P. H. & Conn, H.: Aminoglycoside macular toxicity after subconjunctival injection. Arch. Ophthalmol., 107, 1282-1283 (1990).
- 13) 三木大二郎, 矢田浩二, 前田利根, 樋田哲夫, 藤原隆明: 抗生剤の硝子体注入による薬物性網膜障害. あたらしい眼科, 7, 143-145 (1990).
- 14) Puliafito, C. A., Baker, A. S., Haaf, J. & Foster, C. S.: Infectious endophthalmitis, Review of 36 case. Ophthalmology, 89, 921-929 (1982).
- 15) Ho, P. C. & Tolentino, F. I.: Bacterial endophthalmitis after closed vitrectomy. Arch. Ophthalmol., 102, 207-210 (1984).
- 16) Stern, G. A., Engel, H. M. & Driebe, W. T.: The treatment of postoperative endophthalmitis, Results of differing approaches to treatment. Ophthalmology, 96, 62-67 (1989).
- 17) Boldt, H. C., Pulido, J. S., Blodi, C. F., Folk, J. C. & Weingeist, T. A.: Rural endophthalmitis. Ophthalmology, 96, 1722-1726 (1989).
- 18) Koul, S., Philipson, A. & Philipson, B. T.: Incidence of endophthalmitis in Sweden. Acta. Ophthalmol., 67, 499-503 (1989).
- 19) Fox, G. M., Joondeph, B. C., Flynn, H. W., Pflugfelder, S. C. & Roussel, T. J.: Delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. Am. J. Ophthalmol., 111, 163-173 (1991).
- 20) Speaker, M. G., Milch, F. A., Shah, M. K., Eisner, W. & Kreswirth, B. N.: Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. Ophthalmology, 98, 639-650 (1991).
- 21) Greenwald, M. J., Wohl, L. G. & Sell, C. H.: Metastatic bacterial endophthalmitis: A contemporary reappraisal. Surv. Ophthalmol., 31, 81-101 (1986).
- 22) Driebe, W. T., Mandelbaum, S., Forster, R. K., Schwartz, L. K. & Culbertson, W. W.: Pseudophakic

- endophthalmitis. *Ophthalmology*, 93, 442-448 (1986).
- 23) Irvine, W. D., Flynn, H. W., Miller, D. & Pflugfelder, S. C.: Endophthalmitis caused by gram-negative organisms. *Arch. Ophthalmol.*, 110, 1450-1454 (1992).
- 24) 秦野 寛, 井上克洋, 的場博子, 栗田正幸, 池田祥子, 田川義継, 亀井俊也, 坂本真栄, 石橋康久, 渡辺亮子, 中野直樹, 吉沢 徹, 玉置泰裕, 澤 充, 矢野啓子, 上杉るり子, 大戸純恵, 臼井正彦, 関 文治, 高村悦子, 中川ひとみ, 三国郁雄, 田沢 博, 坂上富士男, 大石正夫, 桐生純一, 石郷岡均, 横井則彦, 天津 寿, 原 吉幸, 杉本麗子, 塩田 洋, 兼松和代, 阿部真知子, 高岡明彦, 坂田広志, 梶原 良, 鎌田龍二, 宮川真一, 大野重昭, 内田幸男, 北野周作: 日本の眼内炎の現状—発症動機と起炎菌—. *日眼会誌*, 95, 369-376 (1991).
- 25) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対するアミノ酸の影響. *日眼会誌*, 81, 431-451 (1977).
- 26) 米村大蔵, 河崎一夫: 臨床網膜電図学, 第1版, 104-123頁, 医学書院, 東京, 1985.
- 27) 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).
- 28) 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, 844-875 (1974).
- 29) Kato, S. & Negishi, K.: Effects of variations in the perfusate on the ERG and discharge of ganglion cells in carp retina. *Exp. Eye Res.*, 26, 363-376 (1978).
- 30) Winkler, B. S.: The electroretinogram of the isolated rat retina. *Vision Res.*, 12, 1183-1198 (1972).
- 31) 川口博治, 米村大蔵, 河崎一夫, 柴田二郎, 白倉弘子, 田辺讓二, 中川寛忠: 家兎眼 in vitro ERG におよぼす浸漬液 pH の影響. *日眼会誌*, 83, 1-3 (1980).
- 32) 中島久雄, 水野勝義: 硝子体内アミノ酸注入における網膜変化. *日眼会誌*, 87, 903-910 (1983).
- 33) 本田孔士: 硝子体置換, 硝子体外科の基礎としての電気生理学的研究の重要性, 硝子体環境変化の網膜機能に及ぼす影響について. *眼科*, 20, 541-550 (1978).
- 34) 田辺製薬株式会社: インタビューフォーム モダシン静注用, 7頁, 田辺製薬株式会社, 大阪, 1986.
- 35) 日本レダリー株式会社: インタビューフォーム コスモン静注用, IV-4 頁, 日本レダリー株式会社, 東京, 1991.
- 36) 三共株式会社: インタビューフォーム セフメタゾン静注用, セフメタゾン筋注用, 別紙 1-1-1-6 頁, 三共株式会社, 東京, 1985.
- 37) 塩野義製薬株式会社: インタビューフォーム フルマリン静注用, 8頁, 塩野義製薬株式会社, 大阪, 1988.
- 38) 万有製薬株式会社: インタビューフォーム チエナム点滴用, 51頁, 万有製薬株式会社, 東京, 1987.
- 39) 明治製薬株式会社: インタビューフォーム 注射用パニマシリン, 5-6 頁, 明治製薬株式会社, 東京, 1974.
- 40) バイエル薬品株式会社: インタビューフォーム シプロキサン錠 100mg シプロキサン錠 200mg, 4頁, バイエル薬品株式会社, 大阪, 1989.
- 41) 市村藤雄, 出口芳春, 古瀬 裕, 大野木淳二, 米村大蔵, 河崎一夫, 田辺讓二: In-vitro 実験における網膜側チェーン内での抗生剤の濃度推移. 高速液体クロマトグラフィーによる検討. *臨眼*, 80, 131 (1986).
- 42) Ames, A. III. & Gurian, B. S.: Electrical recordings from isolated mammalian retina mounted as a membrane. *Arch. Ophthalmol.*, 70, 837-841 (1963).
- 43) Kuffler, S. W., Nicholls, J. G. & Orkland, R. K.: Physiological properties of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J. Neurophysiol.*, 29, 768-787 (1966).
- 44) Peyman, G. A., Spitznas, M. & Straatsma, B. R.: Peroxidase diffusion in the normal and photocoagulated retina. *Invest. Ophthalmol.*, 10, 181-189 (1971).
- 45) Tsuboi, S., Fujimoto, T., Uchihori, Y., Emi, K., Iizuka, S., Kishida, K. & Manabe, R.: Measurement of retinal permeability to sodium fluorescein in vitro. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 25, 1146-1150 (1984).
- 46) 大野木淳二: In-vitro ERG に対する抗生剤の影響. I. 家兎眼におけるペニシリン系抗生剤の検討. *十全医会誌*, 95, 468-480 (1986).
- 47) 大野木淳二: In-vitro ERG に対する抗生剤の影響. II. 家兎眼におけるセファロスポリン系抗生剤の検討. *十全医会誌*, 95, 481-490 (1986).
- 48) 岡山欣彦: 抗微生物剤の眼内許容投与濃度の決定. II.  $\beta$ -ラクタム系抗生剤. *十全医会誌*, 101, 698-707 (1992).
- 49) 大野木淳二: In-vitro ERG に対する抗生剤の影響. III. 家兎眼におけるアミノグリコシド系抗生剤の検討. *十全医会誌*, 95, 491-504 (1986).
- 50) 岡山欣彦: 抗微生物剤の眼内許容投与濃度の決定. I. アミノ配当体系抗生剤. *十全医会誌*, 101, 685-697 (1992).
- 51) 岡山欣彦: 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. *十全医会誌*, 101, 708-719 (1992).
- 52) 望月清文, 鳥崎真人, 小松雅樹, 山下陽子, 棚橋俊郎, 河崎一夫: セフトジジム硝子体内注入のウサギ網膜に及ぼす影響. *あたらしい眼科*, 9, 141-144 (1992).
- 53) 小松雅樹, 望月清文, 鳥崎真人, 山下陽子, 佐々木次壽, 河崎一夫: 新しい抗生剤(フロモキシセフナトリウム)の網膜に及ぼす影響—in vivo ERG による検討—. *あたらしい眼科*, 8, 1173-1176 (1991).
- 54) Finlay, K. R. & Chow, A. W.: Ocular toxicity and pharmacokinetics of intravitreal N-formimidoyl thienamycin (MK787/MK791). Program and Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, p117, American Society for Microbiology, Las Vegas, 1983.
- 55) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 抗生剤の眼内注入による眼障害ならびに眼内 Clearance に関する検討. *日眼会誌*, 80, 1117-1124 (1975).
- 56) Stevens, S. X., Fouraker, B. D. & Jensen, H. G.: Intraocular safety of ciprofloxacin. *Arch. Ophthalmol.*, 109, 1737-1743 (1991).
- 57) 山下陽子, 望月清文, 鳥崎真人, 小松雅樹, 棚橋俊郎, 河崎一夫: セフトジジム(モダシン®)の眼内動態. *あたらしい眼科*, 8, 987-990 (1991).
- 58) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 水流恵子: 眼科領域における L-105 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 34 (S-3), 725-731 (1986).



- 59) 山下陽子, 望月清文, 鳥崎真人, 小松雅樹, 河崎一夫, 松田繁雄: オキサセフェム系抗生剤の眼内クリアランス。一フロモキシセフナトリウム。あたらしい眼科, 7, 415-418 (1990).
- 60) 玉井 信, 阿部俊明: 薬剤の眼内移行—その2—硝子体内移行。日眼会誌, 94, 219-223 (1990).
- 61) 大石正夫, 水流恵子, 坂上富士男, 大桃明子, 永井重夫: 眼科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 33 (S-4), 1122-1128 (1985).
- 62) 大石正夫, 今井正雄, 高橋篁子, 中枝武豊: 眼科領域における 3', 4'-Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy, 22, 1012-1018 (1974).
- 63) Behrens-Baumann, W. & Martel, J.: Ciprofloxacin concentration in the rabbit aqueous humor and vitreous following intravenous and subconjunctival administration. Infection, 16, 54-57 (1988).
- 64) Lüthy, R., Joos, B. & Gassmann, F.: Penetration of ciprofloxacin into the human eye. In H. C. Neu & H. Weuta (eds.), 1st International Ciprofloxacin Workshop, 1st ed., p192-196, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
- 65) Barza, M., Kane, A. & Baum, J.: Pharmacokinetics of intravitreal carbenicillin, cefazolin, and gentamicin in rhesus monkeys. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., 24, 1602-1606 (1983).
- 66) Ficker, L., Meredith, T. A. & Wilson, L. A.: Cafazolin levels after intravitreal injection. Effect of inflammation and surgery. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., 31, 502-505 (1990).
- 67) Kane, A., Barza, M. & Baum, J.: Intravitreal injection of gentamicin in rabbits. Effect of inflammation and pigmentation on half-life and ocular distribution. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., 20, 593-597 (1981).
- 68) Peyman, G. A. & Schulman, J. A.: Intravitreal drug therapy. In M. F. Goldberg (ed.), Intravitreal Surgery, Principles and Practice, 1st ed., p407-455, Appleton-Century-Crofts Press, Norwalk, 1986.
- 69) Cohen, S. M., Benner, J. B., Landers, III, M. B. & Morse, L. S.: Intraocular fluid cultures after primary pars plana vitrectomy. Am. J. Ophthalmol., 114, 697-699 (1992).
- 70) Dickey, J. B., Thompson, K. D. & Jay, W. M.: Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. Am. J. Ophthalmol., 112, 278-282 (1991).
- 71) Sherwood, D. R., Rich, W. J., Jacom, J. S., Hart, R. J. & Fairchild, Y. L.: Bacterial contamination of intraocular and extraocular fluids during extracapsular cataract extraction. Eye, 3, 308-312 (1989).
- 72) Olson, J. C., Flynn, H. W., Forster, R. K. & Culbertson, W. W.: Results in the treatment of postoperative endophthalmitis. Ophthalmology, 90, 692-699 (1983).
- 73) Meisler, D. M., Palenstin, A. G., Vastine, D. W., Dermartin, D. R., Murphy, B. F., Reinhart, W. J., Zakov, Z. N., McMahon, J. T. & Cliffl, T. P.: Chronic *Propionibacterium* endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. Am. J. Ophthalmol., 102, 733-739 (1986).
- 74) Jaffe, G. J., Whitcher, J. P., Biswell, R. & Irvine, A. R.: *Propionibacterium acnes* endophthalmitis seven months after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. Ophthalmic Surg., 17, 791-793 (1987).
- 75) Ormerod, L. D., Paton, B. G., Haaf, J., Topping, T. M. & Baker, A. S.: Anaerobic bacterial endophthalmitis. Ophthalmology, 94, 799-808 (1978).
- 76) Roussel, T. J., Culbertson, W. W. & Jaffe, N. S.: Chronic postoperative endophthalmitis associated with *Propionibacterium acnes*. Arch. Ophthalmol., 105, 1199-1201 (1987).
- 77) Meisler, D. M., Zakov, Z. N., Bruner, W. E., Hall, G. S., McMahon, J. T., Zachary, A. A. & Barna, B. P.: Endophthalmitis associated with sequestered intraocular *Propionibacterium acnes*. Am. J. Ophthalmol., 104, 428-429 (1987).
- 78) Sawusch, M. R., Bruner, W. E., Michels, R. G., Annable, W. L., Stark, W. J. & Green, W. R.: Endophthalmitis due to *Propionibacterium acnes* sequestered between IOL optic and posterior capsule. Ophthalmic Surg., 20, 90-92 (1989).
- 79) Zambrano, W. Z., Flynn, H. W., Pflugfelder, S. C., Roussel, T. J., Culbertson, W. W., Holland, S. & Miller, D.: Management options for *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. Ophthalmology, 96, 1100-1105 (1989).
- 80) 木村 実, 大鹿哲郎, 新家 真: 眼内レンズ挿入術後に発生した表皮性ぶどう球菌による慢性細菌性眼内炎の2例。臨眼, 43, 1293-1295 (1989).
- 81) 荻原博実, 今井正之, 野近裕美子, 谷口重雄, 深道義尚: 後房レンズ移植後に発生した持続性眼内炎の3例。眼紀, 40, 1734-1739 (1989).
- 82) 武田憲三, 大橋康宏, 田口邦夫, 増田順一, 加藤日出子, 持田佐枝子, 奥村和夫: Cefazidime (SN401) の抗菌作用について。Chemotherapy, 31 (S-3), 136-145 (1983).
- 83) 上野一恵, 渡辺邦友, 磯野美登利, 沢 赫代, 梅村厚志, 小林とよ子, 神野英毅, 青木 誠, 山田 寿: Cefazidime の嫌気性菌に対する抗菌力について。Chemotherapy, 31 (S-3), 69-73 (1985).
- 84) 疋田宗生, 三橋 進, 井上松久: L-105 の細菌学的評価。Chemotherapy, 34 (S-3), 1-16 (1985).
- 85) 西野武志, 宇津井幸雄, 中沢昭三: CS-1170 に関する細菌学的評価。Chemotherapy, 26 (S-5), 40-56 (1978).
- 86) 小林晋作, 上岡利春, 熊倉清次, 岩田宣芳, 小池博之, 高木 弘: CS-1170 の一般薬理作用。Chemotherapy, 26 (S-5), 115-126 (1978).
- 87) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻 明良, 桑原章吾: 新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の細菌学的評価。Chemotherapy, 35 (S-1), 1-21 (1987).
- 88) 沢 赫代, 青木 誠, 神野英毅, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: 6315-S (Flomoxef) の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy, 35 (S-1), 44-56 (1987).
- 89) 亀田康雄, 永田 弘, 元川清司, 深尾 孝, 中本省三, 渡辺芳浩, 中田 正: Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomox-

- ef) の in vitro 抗菌作用. *Chemotherapy*, 35 (S-1), 76-107 (1987).
- 90) 伊予部志津子, 久保田たみ子, 三橋 進: 6315-S (Flomoxef) の in vitro および in vivo 抗菌活性. *Chemotherapy*, 35 (S-1), 22-32 (1987).
- 91) 西野武志, 大槻雅子, 東山伊佐夫, 山下由佳, 谷野輝雄: 新しい Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy*, 35 (S-1), 57-75 (1987).
- 92) 朝日良成, 渡辺邦友, 今朝洞忠孝, 上野一恵: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の嫌気性菌に対する抗菌力. *Chemotherapy*, 33 (S-4), 54-73 (1985).
- 93) 西野武志, 中村和則, 田中真由美, 後藤季美, 大槻雅子, 谷野輝雄: Imipenem (MK-0787) の in vitro 抗菌力について. *Chemotherapy*, 33 (S-4), 74-90 (1985).
- 94) 今朝洞忠孝, 朝日良成, 布施愛索, 橋爪照隆, 小柏美恵子, 小松哲郎, 奥本泰裕: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の細菌学的評価. *Chemotherapy*, 33 (S-4), 98-118 (1985).
- 95) 中沢昭三, 大槻雅子, 中尾雅文, 塚沢志津代, 邦波久彰, 二木克巳: 3', 4'-DideoxykanamycinB の細菌学的研究—とくに電子顕微鏡による作用機序. *Chemotherapy*, 22, 779-785 (1974).
- 96) 山下 悟, 矢島英彦, 井上松久, 三橋 進: BAYo9867 (Ciprofloxacin) の抗菌作用. *Chemotherapy*, 33 (S-7), 1-17 (1985).
- 97) 五島瑳智子, 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抗菌剤 BAYo9867 (Ciprofloxacin) の in vitro, in vivo 抗菌作用. *Chemotherapy*, 33 (S-7), 18-30 (1985).
- 98) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 米山恵子: 眼感染症に対する BAYo9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy*, 33 (S-7), 1014-1021 (1985).
- 99) 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).
- 100) 安本京子, 西田輝夫, 大鳥利文: 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).
- 101) 横田 健: MRSA の耐性機構と対策. *日本臨床*, 46, 189-200 (1988).
- 102) 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. *Pro. Med.*, 9, 3162-3172 (1989).

**Non-toxic Concentration of Antibiotics for Intravitreal Use** Kohichi Kitano, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., 103, 542—566 (1994)

**Key words** antibiotic, electroretinogram, endophthalmitis, intravitreal injection, toxicity

#### Abstract

Non-toxic concentrations of the following antibiotics for intravitreal use were assessed electroretinographically (ERG) in the perfused eye-cup of the rabbits. One of ceftazidime (CAZ), cefuzonam sodium (CZON), cefmetazole sodium (CMZ), flomoxef sodium (FMOX), imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), dibekacin sulfate (DKB) and ciprofloxacin hydrochloride (CPFX), was added to a control perfusing solution (119.5 mM NaCl, 3.60 mM KCl, 1.15 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.06 mM MgSO<sub>4</sub>, 26.00 mM glucose, 25.10 mM NaHCO<sub>3</sub> and 3.00 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), which was maintained at a constant 31±1°C and pH 8.00~8.20. The ERGs (a-wave, b-wave, oscillatory potentials), recorded 15 min after the perfusate was changed from the control solution to one containing an antibiotic, were compared with the ERGs in the control solution. None of the a-wave, the b-wave and the oscillatory potentials deteriorated with 300 μM CAZ, 300 μM CZON, 500 μM CMZ, 500 μM FMOX, 50 μM/42 μM IPM/CS, 300 μM DKB and 10 μM CPFX. The oscillatory potentials diminished with 500 μM and 1.0 mM CAZ, and the peak latencies of the oscillatory potentials were prolonged by 1.0 mM CAZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were prolonged by 500 μM and 1.0 mM CZON. The oscillatory potentials diminished with 1.0 mM CZON, and also with 1.0 and 3.0 mM CMZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were prolonged by 1.0 and 3.0 mM CMZ. The photopic b-wave diminished with 3.0 mM CMZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were prolonged by 1.0 and 3.0 mM FMOX. The oscillatory potentials diminished with 100 μM/94 μM and 300 μM/282 μM IPM/CS. The peak latencies of the oscillatory potentials were prolonged by 100 μM/92 μM IPM/CS and 300 μM/282 μM IPM/CS. The a-wave and the photopic b-wave were enhanced by 300 μM/282 μM IPM/CS. The photopic b-wave and the oscillatory potentials diminished with 500 and 800 μM DKB. The oscillatory potentials diminished with 50 and 100 μM CPFX. The peak latencies of the oscillatory potentials were prolonged by 100 μM CPFX. The concentration which did not affect the ERGs (300 μM for CZON, 500 μM for CMZ, 500 μM for FMOX and 50 μM for IPM) was higher than their respective minimum inhibitory concentration (MIC) against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Escherichia coli*. The concentration which did not affect the ERGs (300 μM for CAZ and 300 μM for DKB) was higher than their respective MIC against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Intravitreal use of CAZ, CMZ, CZON, FMOX, IPM and DKB is thus recommended for treatment of bacterial endophthalmitis.