

Nontoxic Concentration of Intravitreal Antimicrobial Agents (Ⅱ) Piperacillin Sodium and Cefoperazone 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/2297/8382

抗微生物剤の眼内許容投与濃度の決定

Ⅱ. β -ラクタム系抗生剤

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)

ピペラシリンナトリウム (piperacillin sodium, PIPC) およびセフォペラゾンナトリウム (cefoperazone sodium, CPZ) 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。PIPC 1.0mM では a 波および b 波は変化せず, OPs の振幅は低下した。PIPC 3.0mM では b 波振幅は低下したが, その頂点潜時は変化せず, OPs 振幅は低下し, その頂点潜時は延長した。CPZ 500 μ M では a 波および b 波は変化せず, OPs の振幅は低下し, またその頂点潜時も延長した。CPZ 1.0mM および 3.0mM では b 波振幅は低下したが, その頂点潜時は変化せず, OPs 振幅は低下し, その頂点潜時は延長した。以上の ERG 変化は可逆的であった。低濃度の PIPC および CPZ による ERG 変化は OPs の選択的振幅減少であった。a 波, b 波および OPs に影響をおよぼさない濃度すなわち PIPC 500 μ M (270 μ g/ml) および CPZ 300 μ M (200 μ g/ml) は黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌および緑膿菌に対する PIPC および CPZ それぞれの最小発育阻止濃度を十分凌駕する。細菌性眼内炎の予防および治療において PIPC および CPZ 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手術時の灌流液に添加して使用できる抗生剤である。

Key words piperacillin sodium, cefoperazone sodium, electroretinogram, eye-cup

著者は第 I 編¹⁾において, アミノ配糖体系抗生剤に属する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) の網膜に対して無害な許容濃度を知ることが目的として, 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) を指標としてこれらの 3 種の抗生剤が網膜におよぼす影響を調べ, NTL 300 μ M (140 μ g/ml), AMK 300 μ M (170 μ g/ml) および TOB 100 μ M (47 μ g/ml) は a 波, b 波および OPs に有意な変化を来さないことを報告した。

β -ラクタム系抗生剤はペニシリン系抗生剤とセファロsporin系抗生剤に大別される²⁾。ペニシリン系抗生剤の開発はペニシリン G (penicillin G, PC-G) よりはじまり, 耐酸性ペニシリン, 耐性ブドウ球菌用ペニシリンさらに広域性ペニシリンへと進み, 抗緑膿菌作用を持つ広域性ペニシリンが現在臨床に広く使用されている³⁾。米村ら⁴⁾, Kawasaki ら⁵⁾ および大野木⁷⁾ はシロウサギで摘出眼杯 ERG を指標として PC-G, クロキサシリンナトリウム (cloxacillin sodium, MCIPC) およびスルベニシリンナトリウム (disodium sulbenicillin, SBPC) の網膜におよぼす影響を検討し, ウサギ ERG に対する上記 3 種の抗生剤の最小作用濃度を報告した。セファロsporin系抗生剤の開発は, グラム陽性菌に対する抗菌力を有する第一世代, グラム陰性菌の外膜通過性, β -ラクタマーゼに対する安定性またはペ

ニシリン結合タンパク (penicillin-binding protein, PBP) に対する結合親和性に改良を加えられた第二世代, さらに β -ラクタマーゼに対する高い安定性と広い抗菌スペクトルを有する第三世代へと進んできた⁶⁾。大野木⁷⁾ はシロウサギで摘出眼杯 ERG を指標としてセファゾリンナトリウム (cefazolin sodium, CEZ, 第一世代) およびセフスロジンナトリウム (cefsulodin sodium, CFS, 第二世代) の網膜に対して無害な許容濃度について検討した。

近年我国において臨床で使用されている全抗生剤の約80%が β -ラクタム系抗生剤であり²⁾, 現在も新しい β -ラクタム系抗生剤が次々に開発されている。アミノ配糖体系抗生剤の網膜に対する許容濃度について組織学的あるいは電気生理学的に数多く報告されている¹⁰⁾⁻¹⁶⁾。しかし β -ラクタム系抗生剤の網膜毒性についての報告は少ない^{4)-7), 17)}。このため細菌性眼内炎の予防あるいは治療の目的で眼内投与すべき β -ラクタム系抗生剤の網膜に対して無害な許容濃度の決定が望まれている。

本編では, β -ラクタム系抗生剤のうちペニシリン系抗生剤から緑膿菌に対して SBPC より強い抗菌力を示し従来ペニシリン剤の感受性の低かった肺炎桿菌, 変形菌およびセラチアなどにも抗菌力を示し広い抗菌スペクトルをもつ¹⁸⁾ ピペラシリンナトリウム (piperacillin sodium, PIPC) を, セファロsporin系抗生剤から第三世代の中では強い抗緑膿菌作用を示しグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有する¹⁹⁾ セ

Abbreviations: AMK, amikacin sulfate; CBPC, carbenicillin; CER, cephaloridine; CEZ, cefazolin sodium; CFS, cefsulodin sodium; CMD, cefamandole; CMX, cefmenoxime; CPZ, cefoperazone sodium; CTRX, ceftriaxone; ERG, electroretinogram; FMOX, flomoxef; LMOX, latamoxef; MCIPC, cloxacillin sodium;

フェペラゾンナトリウム (cefoperazone sodium, CPZ) を選出し、これらの抗生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。

材料および方法

体重 2~3 kg のシロウサギ 11羽 21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。略記すれば、長山第 II 液²⁰⁾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 で灌流した。各容器の浸漬液には 100% 酸素ガスを 1.0 l/min の割合で通気し、またその温度を 31±1℃ に維持した。浸漬液容器内の浸漬液の 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±5℃) にて長山第 II 液の pH は 7.42±0.02 であり、PIPC (500μM, 1.0mM, および 3.0mM) および CPZ (300μM, 500μM, 1.0mM および 3.0mM) 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。本実験条件においては、浸漬液容器内の浸漬液の浸透圧および pH は長山第 II 液ではそれぞれ 300±3mOsmol および 8.00~8.20 であり、PIPC または CPZ を上記各濃度に添加した浸漬液においても本編で用いた濃度では上記実測値内にとどまった。PIPC (研究用原末

1.052g/力価/1 バイアル, 富山化学, 東京都) または CPZ (研究用原末 1.048g/力価/1 バイアル, 富山化学) を長山第 II 液に添加し、抗生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 3.3×10² lux, 持続時間 200msec の矩形波光) による ERG を記録した。得られた成績は平均値±標準偏差で示した。第 I 編¹⁾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

1. PIPC

9 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 1 に PIPC 500μM (270μg/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。最下方の波形は抗生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 の上向きの振れを、

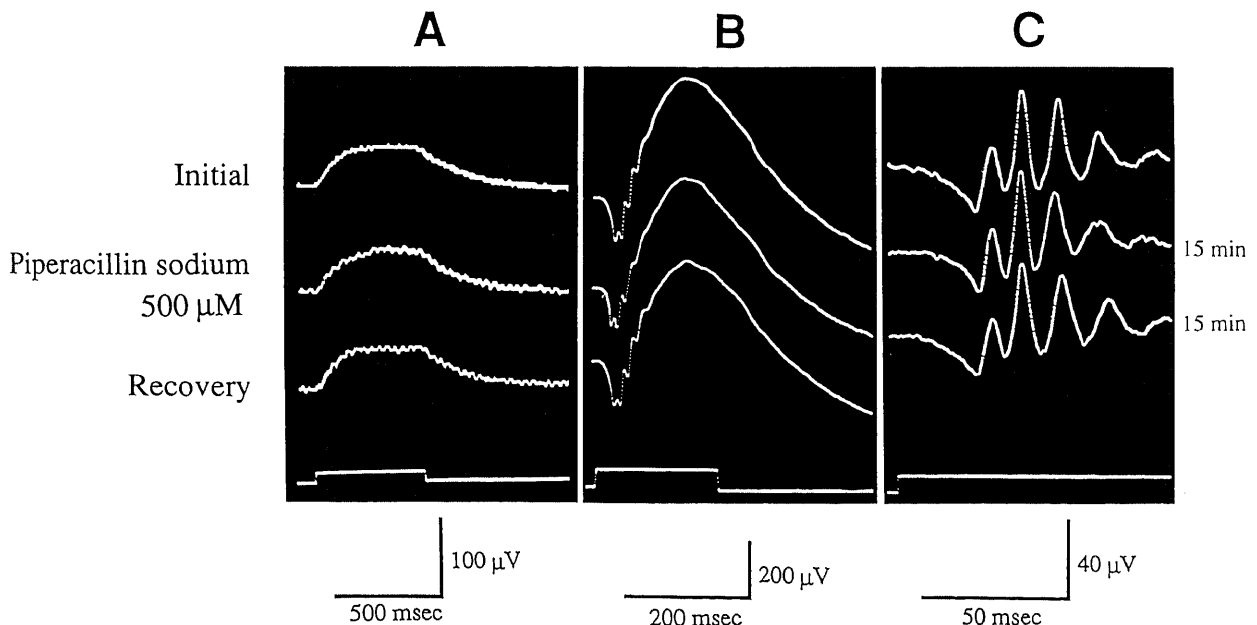


Fig. 1. Effects of 500μM piperacillin sodium (PIPC) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 500μM PIPC. Responses in A~C were obtained from the same eye-cup. The uppermost traces show responses during initial perfusion with Nagayama's control solution. The next traces show responses during perfusion with an antibiotic-containing solution. The lowest 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. These hold in all figures in the present paper. The stimulus intensity was 2.0×10⁻²lux in A and 3.3×10²lux in B and C. Direct-coupled amplification was used in A and B. The amplifier time constant was 3msec in C.

NTL, netilmicin sulfate; OPs, oscillatory potentials; PAE, postantibiotic effect; PBP, penicillin-binding protein; PC-G, penicillin G; PIPC, piperacillin sodium; SBPC, disodium sulbenicillin; SISO, sisomicin; TOB, tobramycin; 筋注, 筋肉内注射; 静注, 静脈内注射

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 2～7 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 PIPC $500 \mu\text{M}$ によって有意には変化しなかった。

図 2 に PIPC 1.0mM ($540 \mu\text{g/ml}$) 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、 O_2 と O_3 の振幅は低下した ($33 \pm 7.6\%$, $p < 0.01$) 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 PIPC 3.0mM (1.6mg/ml) 添加浸漬液灌流による ERG 変化を示す。b 波振幅は弱刺激光および強刺激光にて低下した (それぞれ $55 \pm 4.1\%$, $p < 0.01$ および $14 \pm 3.9\%$, $p < 0.01$) 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_1 , O_2 および O_3 の振幅は著しく低下し ($58 \pm 6.8\%$, $p < 0.01$)、またそれらの頂点潜時は延長した ($11 \pm 1.3\%$, $p < 0.01$)。上記の b 波および OPs の変化は可逆的であ

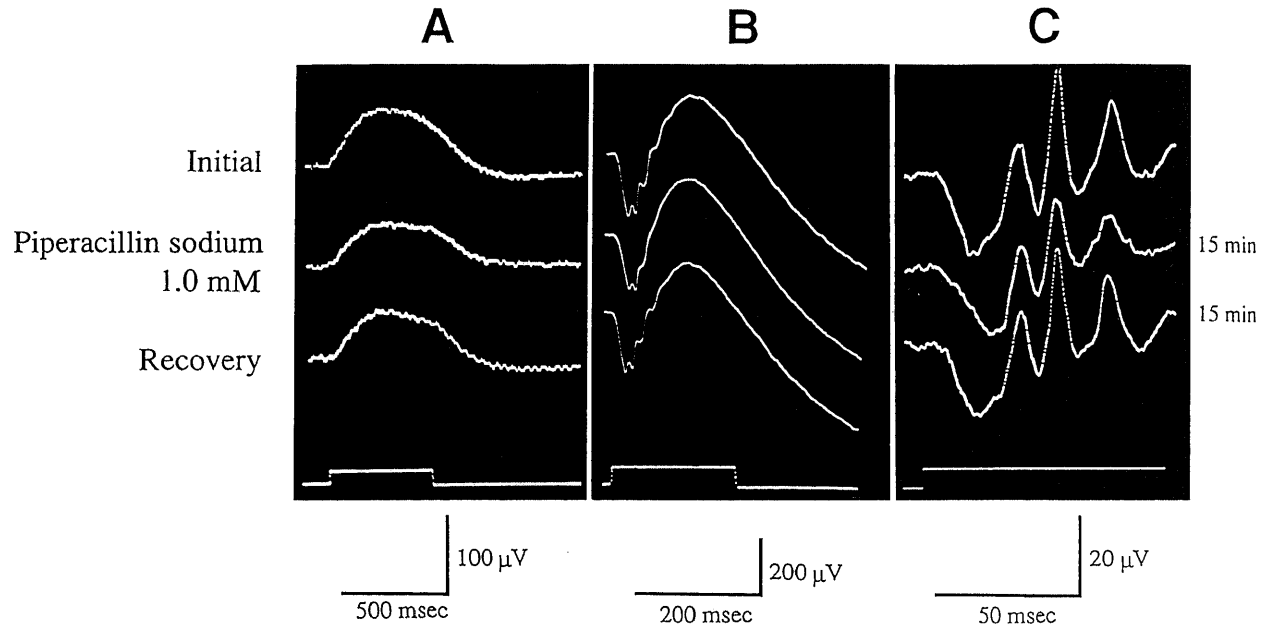


Fig. 2. Effects of 1.0mM piperacillin sodium (PIPC) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were slightly suppressed by 1.0mM PIPC. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

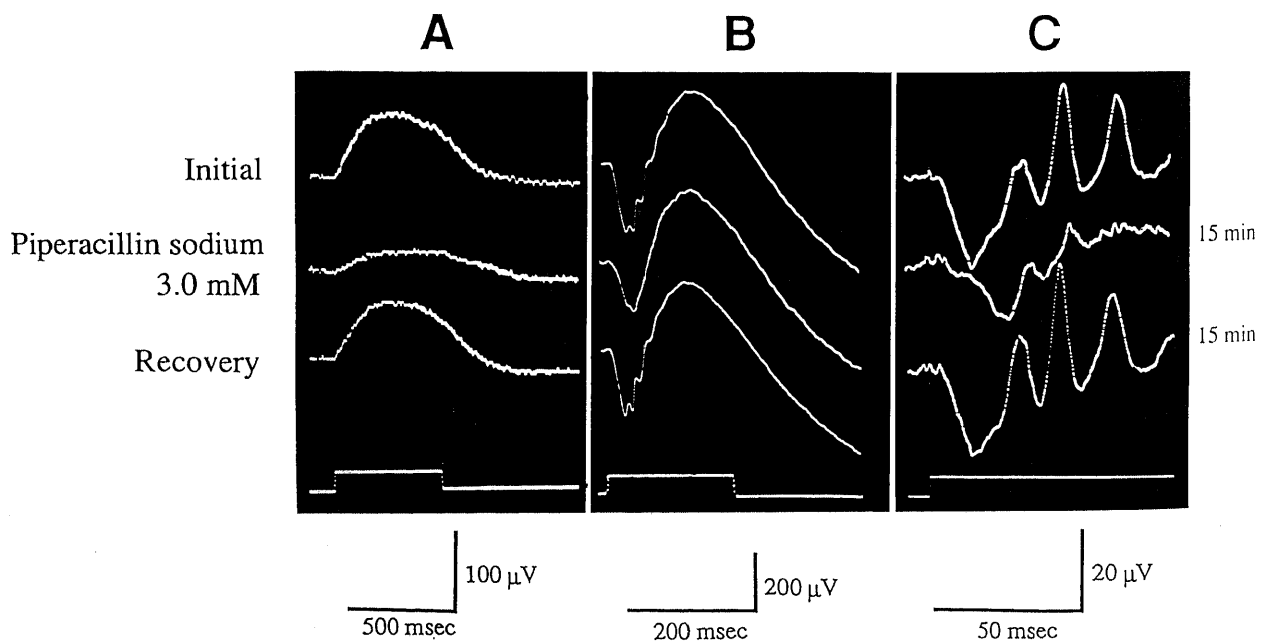


Fig. 3. Effects of 3.0mM piperacillin sodium (PIPC) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The scotopic b-wave (A), the photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were diminished with 3.0mM PIPC. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 3.0mM PIPC. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

た。

II. CPZ

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 CPZ 300 μ M (200 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5に CPZ 500 μ M (330 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, O₃ および O₄ の振幅は低下し (28 \pm 9.6%, p<0.01), それらの頂点潜時は延長した (13 \pm 2.7%, p<0.01)。上記の OPs の変化は可逆的であった。

図6に CPZ 1.0mM (660 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減弱した (18 \pm 5.5%, 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, O₃ および O₄ の振幅は低下し (33 \pm 9.5%, p<0.01), それらの頂点潜時は延長した (17 \pm 4.7%, p<0.01)。上記の b 波および OPs の変化

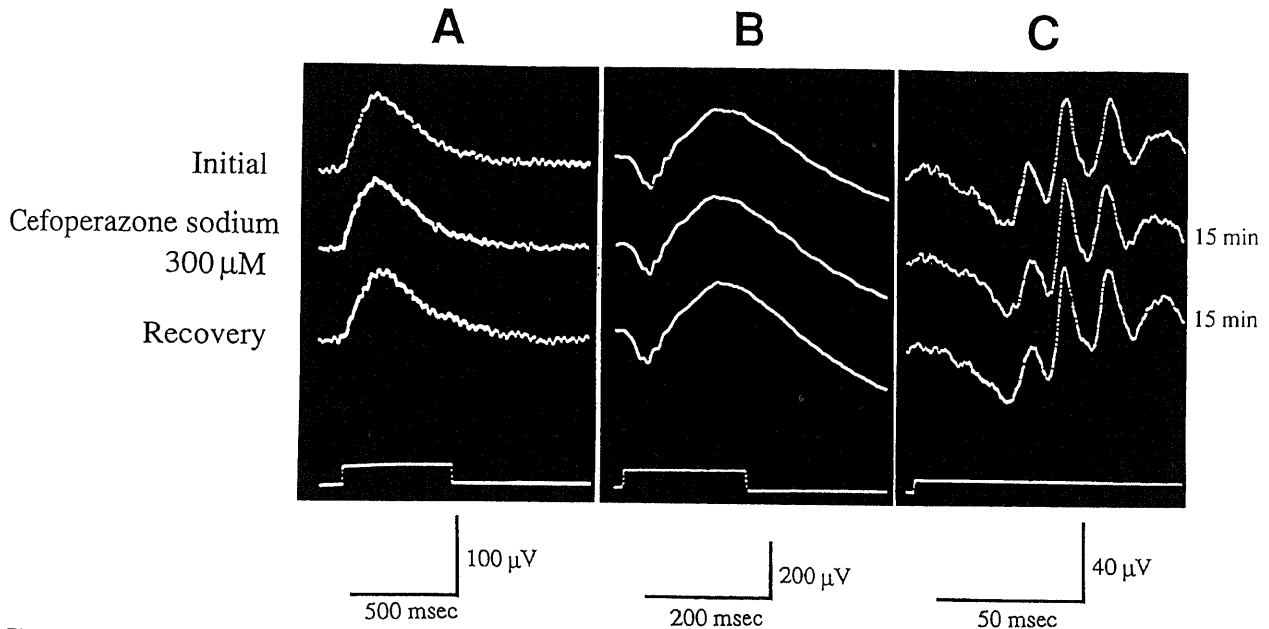


Fig. 4. Effects of 300 μ M cefoperazone sodium (CPZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, the scotopic b-wave, the photopic b-wave and the oscillatory potentials were not deteriorated by 300 μ M CPZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

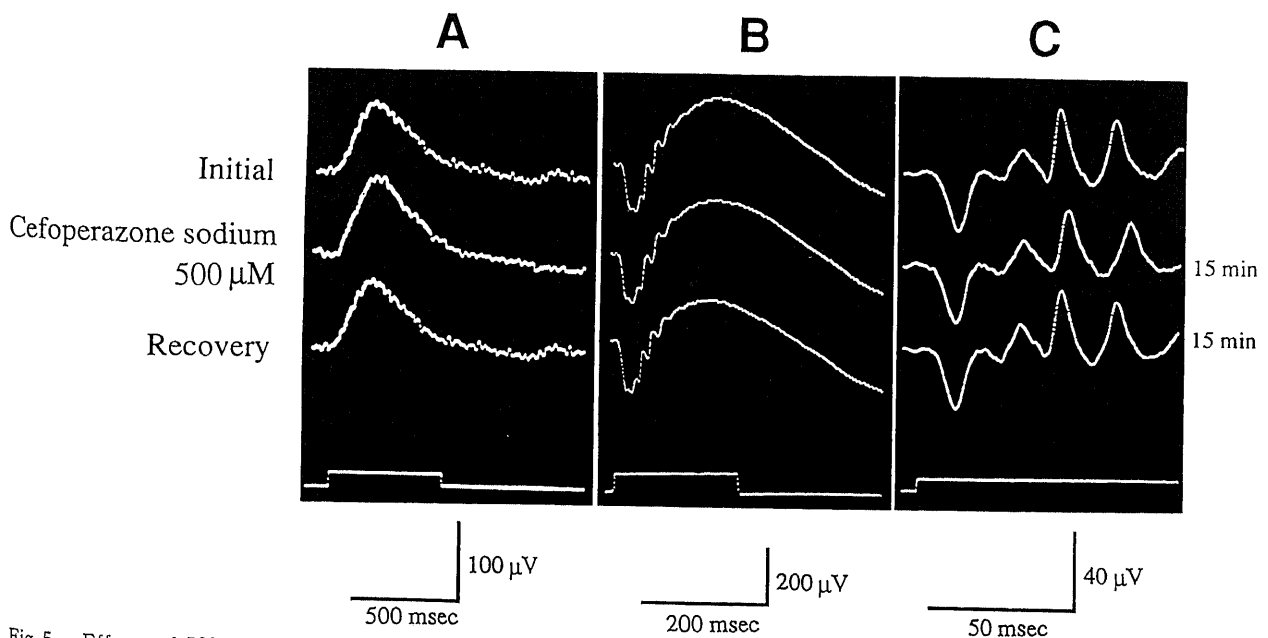


Fig. 5. Effects of 500 μ M cefoperazone sodium (CPZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B), the scotopic b-wave (A) and the photopic b-wave (B) were unchanged, while the oscillatory potentials (C) were slightly suppressed by 500 μ M CPZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 500 μ M CPZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

は可逆的であった。

図 7 に CPZ 3.0mM (2.0mg/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 ($28 \pm 4.5\%$, $p < 0.01$) 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 , O_3 および O_4 の振幅は低下し ($61 \pm 11\%$, $p < 0.01$)、それらの頂点潜時は延長した ($18 \pm 4.8\%$, $p < 0.01$)。上記の b 波および OPs の変化は可逆的であった。

考 察

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 PIPC および CPZ が網膜におよぼす影響を検討した結果、これらの抗生剤に対して OPs が a 波および b 波より高い感受性を示した。

大野木⁷⁾によればペニシリン系抗生剤において PC-G 0.1 mM では a 波, b 波および OPs は変化せず, PC-G 0.3mM で

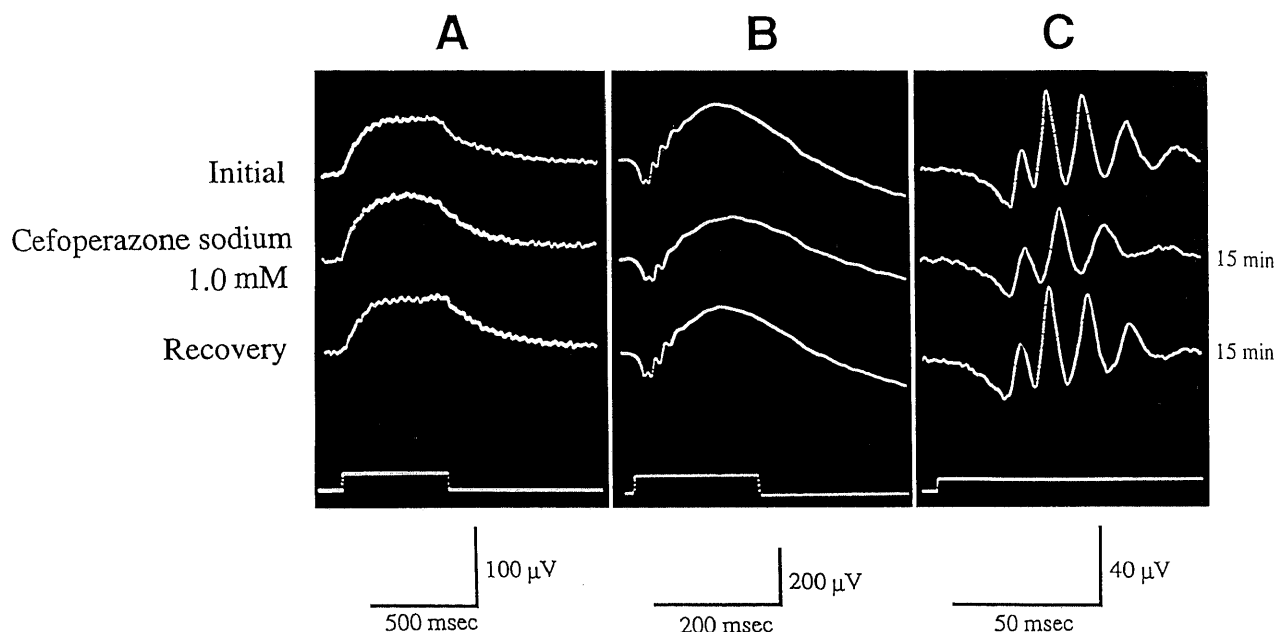


Fig. 6. Effects of 1.0mM cefoperazone sodium (CPZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged. The photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were diminished with 1.0mM CPZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 1.0mM CPZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

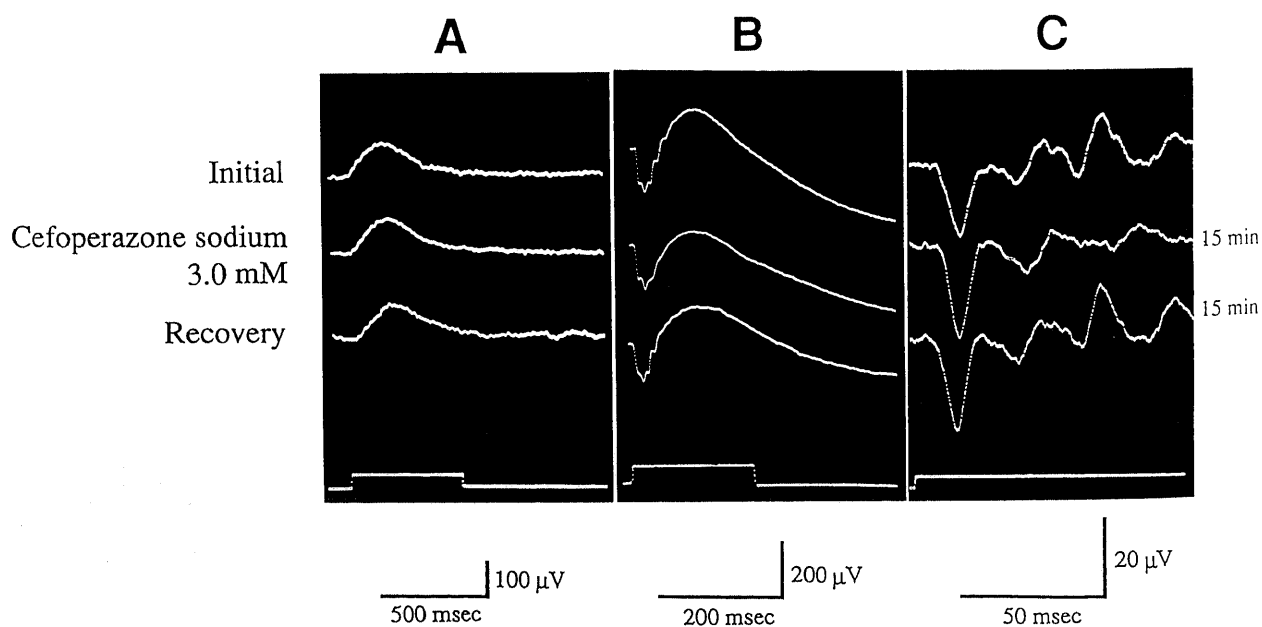


Fig. 7. Effects of 3.0mM cefoperazone sodium (CPZ) on the ERG of the in-vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave (B) and the scotopic b-wave (A) were unchanged. The photopic b-wave (B) and the oscillatory potentials (C) were diminished with 3.0mM CPZ. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed by 3.0mM CPZ. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

は OPs は減弱したが、PC-G 1mM でも a 波および b 波は変化しなかった。MCIPC 0.03mM では b 波および OPs は変化しなかったが、MCIPC 0.05mM では両者は軽度減弱した。さらに SBPC 1mM では a 波、b 波および OPs は変化しなかったが、SBPC 3mM では b 波および OPs は軽度減弱した。一方セファロスポリン系抗生剤において CEZ 0.1mM では a 波、b 波および OPs は変化せず、CEZ 0.3mM では OPs は減弱したが、CEZ 1mM では b 波はやや増大した。また CFZ 0.1mM では a 波、b 波および OPs は変化せず、CFZ 0.3mM では OPs は減弱した。CFS 1mM では b 波は増大し、OPs は減弱しその頂点潜時は延長した。

ペニシリン系抗生剤である PIPC 添加浸漬液灌流による ERG 変化 (図 1, 図 2 および 図 3) を大野木⁷⁾のペニシリン系抗生剤 (PC-G, MCIPC および SBPC) の報告と比較すると、PIPC は低濃度では PC-G と同様に OPs 振幅減弱を来し、より高濃度では OPs 振幅減弱に加えて b 波振幅減弱を来した。一方 MCIPC および SBPC による ERG 変化は b 波および OPs 振幅減弱であり、PIPC による ERG 変化とは異なった。しかし PIPC と構造上似かよった SBPC と PIPC を比較すると、PIPC および SBPC はともにより高濃度 (すなわち PIPC 3.0mM および SBPC 3.0mM) では OPs 頂点潜時延長を来し、PC-G や MCIPC による ERG 変化とは異なった。網膜毒性の程度を ERG 変化を来す濃度でみると、a 波、b 波あるいは OPs の変化を来した濃度は PC-G では 0.3mM, MCIPC では 0.05mM, PIPC では 1.0mM および SBPC では 3.0mM であり、ERG でみる限り上記 4 種のペニシリン系抗生剤のうちでは SBPC のつぎに PIPC の網膜障害が低いことが判明した。

セファロスポリン系抗生剤である CPZ 添加浸漬液灌流による ERG 変化 (図 4, 図 5, 図 6 および 図 7) を大野木⁷⁾のセファロスポリン系抗生剤 (CEZ および CFS) の報告と比較すると、CPZ は低濃度では CEZ および CFS と同様に OPs 振幅減弱を来し、より高濃度では OPs 振幅減弱に加えて b 波振幅減弱を来した。CPZ, CEZ および CFS はより高濃度 (すなわち CPZ 0.5mM, CEZ 1.0mM および CFS 0.3mM) では OPs 振幅の減弱およびその頂点潜時の延長を来した。一方 b 波振幅は CPZ 1.0mM で減弱したが、CEZ 1.0mM および CFS 1.0mM で増大した。網膜毒性の程度を ERG 変化を来す濃度でみると、a 波、b 波あるいは OPs の変化を来した濃度は CPZ では 0.5mM, CEZ では 0.3mM および CFS では 0.3mM であり、ERG でみる限り上記 3 種のセファロスポリン系抗生剤のうちでは CPZ の網膜毒性が最も低いことが判明した。

本編の実験で得られた PIPC および CPZ 添加浸漬液灌流による ERG 変化から、PIPC および CPZ による ERG 変化は PC-G, CEZ および CFS の場合⁷⁾と同様に OPs の選択的減弱を特徴としていることを強調したい。OPs の発生部位として内顆粒層 (双極細胞層) およびその近傍が有力視される²¹⁾²²⁾ことから、PIPC および CPZ は網膜中層の神経細胞群に主に作用することが示唆される。より高濃度での変化を比べてみると、CEZ 1.0mM および CFS 1.0mM は b 波増大を来し、一方 PIPC 3.0mM および CPZ 1.0mM は b 波減弱を来し、同じ β-ラクタム系抗生剤でも PIPC および CPZ は CEZ や CFS とは異なる ERG 変化を来した。Honda ら²³⁾はシロウサギ摘出眼杯 ERG ではセファロリジン (cephaloridine, CER) 10^{-3} ~ 10^{-4} g/

ml (約 2.4mM~0.24mM) によって b 波が増大すると述べた。本編、大野木⁷⁾および Honda ら²³⁾の報告から、β-ラクタム系抗生剤のうちでも PIPC および CPZ の二者と CEZ, CFS および CER の三者とでは b 波におよぼす影響に相違が見られることが判明した。

硝子体切除術の適応疾患の一つとして糖尿病性網膜症がある。また糖尿病患者では一般に感染に対する抵抗力が低い²⁴⁾ことから、糖尿病患者に対し硝子体切除術を施行する場合には術後に細菌性眼内炎の予防目的で灌流液に抗生剤を添加することは望ましい。しかし糖尿病性網膜症では OPs がしばしば減弱する²¹⁾ことから、OPs の選択的減弱を来す PIPC および CPZ の添加灌流液を糖尿病患者において硝子体切除術に用いる場合には本編で ERG (a 波、b 波および OPs) に変化を来さなかったことが判明した濃度すなわち PIPC 0.5mM および CPZ 0.3mM を越えないように注意することがより重要と考えられる。

本編の結果より、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 PIPC および CPZ の濃度は摘出眼杯 ERG を指標とする限りそれぞれ $500\mu\text{M}$ ($270\mu\text{g/ml}$) および $300\mu\text{M}$ ($200\mu\text{g/ml}$) を越えるべきではないと考える。この値は第 I 編¹⁾で示したアミノ配糖体系抗生剤である NTL, AMK および TOB での摘出眼杯 ERG (a 波、b 波および OPs) に影響をおよぼさない濃度すなわち $300\mu\text{M}$ ($140\mu\text{g/ml}$), $300\mu\text{M}$ ($170\mu\text{g/ml}$) および $100\mu\text{M}$ ($47\mu\text{g/ml}$) に比べてやや高濃度である。よって摘出眼杯 ERG を指標とした網膜毒性はアミノ配糖体系抗生剤である NTL, AMK および TOB に比べて β-ラクタム系抗生剤である PIPC および CPZ ではより低いといえる。本編ではシロウサギを使用した。ヒトでは抗生剤とメラニンとの親和性について考慮しなければならない。Barza ら²⁵⁾²⁶⁾はクリンダマイシンが眼組織内のメラニン色素に非特異的に吸着することを指摘した。福田ら²⁷⁾によれば β-ラクタム系抗生剤である CEZ, ラタモキセフ (latamoxef, LMOX) およびアミノ配糖体系抗生剤である硫酸シソマイシン (sisomicin, SISO) と合成メラニンとの結合率 (%) はそれぞれ 55.3, 38.3 および 75.3 であり、β-ラクタム系の CEZ および LMOX に比べてアミノ配糖体系の SISO は高いメラニン結合率を示した。さらに福田ら²⁷⁾はメラニンと結合した上記 3 剤の大腸菌に対する抗菌活性を生物学的測定法によって検討したところ、CEZ および LMOX では抗菌活性は低下しなかったが、SISO では 60% の抗菌活性の低下を示したと報告した。Barza ら²⁵⁾もアミノ配糖体系抗生剤ではメラニンとの結合による 50~80% の抗菌活性の低下を報告している。PIPC および CPZ が同じ β-ラクタム系抗生剤である CEZ に近似したメラニン結合率と抗菌活性低下率を示すとすれば、網膜色素上皮細胞にはメラニン色素が高濃度に存在する²⁸⁾²⁹⁾ことから、細菌性眼内炎の予防および治療の目的で抗生剤を硝子体内投与する場合にはアミノ配糖体系抗生剤である NTL, AMK および TOB に比べて β-ラクタム系抗生剤である PIPC および CPZ の方がより効果的であると推測される。

細菌性眼内炎の予防あるいは治療の目的で硝子体内に抗生剤を直接投与する際には抗生剤各々の網膜毒性の程度が重要な条件であるが、その他にも抗生剤の全身投与における眼内移行の程度あるいは硝子体内投与後の抗生剤の硝子体内濃度の半減期の違いを考慮しなければならない。上谷ら³⁰⁾は糖尿病患者においてセフメノキシム (cefmenoxime, CMX) 2g を静脈内注射

(静注)した1時間後にCMXの硝子体内濃度は緑膿菌を除く臨床分離株に対するCMXのMICを凌駕していたと報告した。Sharirら³⁰は硝子体手術予定患者においてセフトリアキソン(ceftriaxone, CTRX)1~2gの筋肉内注射(筋注)4.5時間後でCTRX硝子体内濃度は5.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、CTRXは良好な硝子体内移行を示すと報告した。玉井ら³¹は糖尿病患者でフロモキシセフ(flomoxef, FMOX)およびセファマンドール(cefamandole, CMD)それぞれ1g静注2時間後のFMOXおよびCMDの硝子体内濃度はそれぞれ1.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および0.786 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、FMOXではCMDに比べて眼内移行がよいと報告した。上谷ら²⁹、Sharirら³⁰および玉井ら³¹の結果は静注された β -ラクタム系抗生剤の眼内移行は抗生剤の種類によって異なることを示している。

大石ら³²はシロウサギにおいてPIPCおよびCPZをそれぞれ50mg/kg筋注した1時間後ではPIPCおよびCPZの網脈絡膜での濃度はそれぞれ7.04 $\mu\text{g}/\text{g}$ および7.12 $\mu\text{g}/\text{g}$ であったが、硝子体にはPIPCおよびCPZともに検出できなかったと報告した。Martinら³³はシロウサギにおいてCEZを50mg/kg静注して生物学的測定法によって測定したCEZの硝子体内濃度は有水晶体眼では静注1時間後、24時間後および48時間後において測定限界(1.0mg/l)未満であり、硝子体切除術が施行された無水晶体眼では静注1時間後、25時間後および49時間後においてそれぞれ4.2, 3.7および2.1mg/lであったと報告した。大石ら³²およびMartinら³³の報告は非炎症眼では β -ラクタム系抗生剤であるPIPC, CPZおよびCEZの硝子体内移行が極めて悪く、硝子体切除術が施行された眼すなわち血液眼柵の破壊が推測される眼では抗生剤の硝子体内移行が高まることを示しているといえる。しかしMartinら³³の硝子体切除術眼におけるCEZの硝子体内濃度は緑膿菌などいくつかの菌のMICを凌駕しないので起因菌が不明な場合が多い細菌性眼内炎の治療に β -ラクタム系抗生剤の全身投与のみでは充分とはいえない。

Jacobsら³⁴はシロウサギ硝子体内に大腸菌を注入して細菌性眼内炎を誘発し、2週間後に20~40ngの内毒素を硝子体中に検出し、グラム陰性菌による細菌性眼内炎では菌死滅後も内毒素による眼内炎が問題となると述べた。Jacobsら³⁴の報告は細菌性眼内炎とくにグラム陰性菌による眼内炎では抗生剤の硝子体内注入のほかに硝子体切除術による積極的な菌および毒素の除去も必要であることを意味する。Talleyら³⁵によれば有色ウサギ硝子体に黄色ブドウ球菌を感染させた後、CEZ 2.25mgおよびGM 0.1mg硝子体内注入群(A)、硝子体切除術および上記抗生剤注入群(B)、硝子体切除術のみの群(C)の3群で治療2週間後の硝子体培養による菌検出は(A)群では9眼中2眼で陽性、(B)群では9眼全てで陰性、(C)群では2眼中2眼とも陽性であった。Jacobsら³⁴およびTalleyら³⁵の結果から細菌性眼内炎の治療に硝子体切除術を抗生剤の硝子体内注入と同時に施行すれば抗生剤の硝子体内注入単独より治療効果が上がるといえる。

PIPCおよびCPZの硝子体内注入後の硝子体内濃度の半減期に関する詳細な報告はない。したがってPIPCと構造上関連あるカルベニシリン(carbenicillin, CBPC)およびCPZと構造上関連あるCEZに関する諸家の報告をもとに検討する。Barzaら^{36,37}によるとCBPC 1mg/0.1ml硝子体内注入後のCBPCの硝子体内濃度の半減期は有色ウサギでは約5時間であ

り、サルでは約10時間であった。 β -ラクタム系抗生剤では炎症状態で硝子体内注入後の硝子体内濃度の半減期が延長することが指摘されている^{36,37}。Fickerら³⁸によればシロウサギの有水晶体眼(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)で非炎症状態と表皮ブドウ球菌感染による炎症状態におけるCEZの硝子体内濃度の半減期を測定した結果、非炎症状態では1, 2および3群の半減期はそれぞれ6.5, 8.3および6.0時間であり、炎症状態では1, 2および3群の半減期はそれぞれ10.4, 9.0および6.7時間であった。またPeymanら³⁹はシロウサギではCBPC, TOBおよびAMKの硝子体内注入後の硝子体内濃度の半減期はそれぞれ16~24時間、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PIPCおよびCPZがCBPCおよびCEZと近似した硝子体内濃度の半減期を示すとすれば、 β -ラクタム系抗生剤であるPIPCおよびCPZではアミノ配糖体系抗生剤であるTOBおよびAMKに比べてその半減期は短いと推測される。

細菌性眼内炎の予防および治療の目的で抗生剤を硝子体内に投与する方法として、(1)抗生剤の単独硝子体内注入法、(2)抗生剤添加灌流液使用による硝子体切除術、(3)硝子体切除術施行後抗生剤の硝子体内注入法が考えられる。(1)および(3)では投与された抗生剤の濃度が眼内クリアランスによって漸減するのに対して(2)では手術施行時間中はば一定の抗生剤濃度を維持される点で大きな違いがある。抗生剤の投与方法を考える場合にEagle⁴⁰の理論を適用すると、抗生剤の増殖抑制効果(postantibiotic effect, PAE)時間が問題となる。Craigら⁴¹およびGudmundssonら⁴²によればCPZのPAE時間は黄色ブドウ球菌、大腸菌および緑膿菌に対してそれぞれ1.6時間、0.1時間および-0.4時間であり、NTL, AMKおよびTOBの上記の各菌株に対するPAE時間に比べて短時間である。 β -ラクタム系抗生剤の多くは約5MICの濃度でグラム陽性菌に対して1~2時間のPAE時間を示すが、グラム陰性菌に対してほとんどPAE時間を有しないかまたは負の値のPAE時間を示す。一方アミノ配糖体系抗生剤は約5MICの濃度でグラム陽性菌に対して2~3時間のPAE時間を示し、グラム陰性菌に対しても2~6時間のPAE時間を示す⁴¹。つまり β -ラクタム系抗生剤は時間依存性の比較的緩徐な抗菌効果を示し、アミノ配糖体系抗生剤は用量依存性の急速な抗菌効果を示す。したがって細菌性眼内炎の予防および治療の目的で β -ラクタム系抗生剤であるPIPCおよびCPZを選択する際には起因菌に対するそれぞれのMIC以上の濃度を一定時間維持することが効果的である。一般に β -ラクタム系抗生剤ではアミノ配糖体系抗生剤に比べて硝子体内注入後の硝子体内濃度の半減期が短く^{36~39}、また細菌性眼内炎のいくつかの起因菌に対するPAE時間が短い^{41,42}ので、細菌性眼内炎の予防および治療の目的で β -ラクタム系抗生剤であるPIPCおよびCPZを使用する場合にはPIPCあるいはCPZ添加灌流液使用による硝子体切除術を施行することが望ましいと考えられる。本編ではシロウサギを用いており、ヒトとの種差による違いはあるが、摘出眼杯を使用しPIPCおよびCPZを添加した浸漬液の網膜に対する直接的作用を評価していることを特記したい。

細菌性眼内炎の重要な起因菌の菌株に対するPIPCおよびCPZのMICと本編で得たPIPCおよびCPZの摘出眼杯ERG(a波, b波およびOPs)に影響をおよぼさない濃度すなわち500 μM (270 $\mu\text{g}/\text{ml}$)および300 μM (200 $\mu\text{g}/\text{ml}$)とを以下に

比較する。植尾¹⁸⁾によると PIPC の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌および緑膿菌ではそれぞれ0.39, 3.13, 0.1, 3.13および3.13である。また西野¹⁹⁾によると CPZ の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌および緑膿菌ではそれぞれ0.78, 3.13, 0.19, 0.1および3.13である。PIPC および CPZ の上記各菌株に対する MIC の値と PIPC 500 μM (270 $\mu\text{g/ml}$) および CPZ 300 μM (200 $\mu\text{g/ml}$) との比は黄色ブドウ球菌では690および260, 表皮ブドウ球菌では86および64, 大腸菌では2700および1100, 肺炎桿菌では86および2000, 緑膿菌では86および64となり, 細菌性眼内炎の予防および治療において PIPC および CPZ はともに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。

結 論

PIPC および CPZ 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. PIPC 500 μM (270 $\mu\text{g/ml}$) では b 波および OPs は変化しなかった。PIPC 1.0mM では OPs の振幅は低下したが, b 波は変化しなかった。PIPC 3.0mM では OPs および b 波の振幅は低下し, OPs の頂点潜時が延長した。上記の変化は可逆的であった。

2. CPZ 300 μM (200 $\mu\text{g/ml}$) では b 波および OPs は変化しなかった。CPZ 500 μM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長したが, b 波は変化しなかった。CPZ 1.0mM では OPs の振幅は低下し, それらの頂点潜時は延長し, b 波の振幅は低下した。上記の変化は可逆的であった。

3. β -ラクタム系抗生剤である PIPC および CPZ ではアミノ配糖体系抗生剤である NTL, AMK および TOB に比べて網膜毒性が低かった。

4. 抗菌スペクトルは広いグラム陰性菌に対する PAE 時間が短い PIPC および CPZ 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生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北野貢市学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) 藤井良知: 化学療法剤の進歩, 化学療法剤開発の動向. 日本臨牀, 44, 805-813 (1986).
- 3) 齋藤 玲: 化学療法剤の進歩, ペニシリン剤. 日本臨牀, 44, 814-817 (1986).
- 4) 米村大蔵, 河崎一夫, 大野木淳二, 市村藤雄, 出口芳春, 古瀬 裕: 白色家兎 ERG in vitro に対する 2, 3 のペニシリン系抗生剤の影響. 眼紀, 35, 399-406 (1984).
- 5) Kawasaki, K., Ohnogi, J., Okayama, Y. & Yonemura,

D.: Effects of antibiotics on the in vitro ERG of the albino rabbit, Penicillins and cephalosporins antibiotics. Doc. Ophthalmol., 66, 75-84 (1987).

6) Kawasaki, K. & Ohnogi, J.: Nontoxic concentration of antibiotics for intravitreal use evaluated by human in vitro ERG. Doc. Ophthalmol., 70, 301-308 (1989).

7) 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).

8) 澤井哲夫: 各種抗菌薬の将来と問題点, β -ラクタム系抗菌薬. 日本臨牀, 39, 41-48 (1981).

9) 藤井良知: I. わが国における化学療法の歩み. 日本臨牀, 46, 15-24 (1988).

10) Peyman, G. A., May, D. R., Ericson, E. S. & Apple, D.: Intraocular injection of gentamicin. Toxic effects and clearance. Arch. Ophthalmol., 92, 42-47 (1974).

11) Palimeris, G., Moschos, M., Chimonidou, E., Panagakis, E., Anreanos, D. & Smirnof, T.: Intravitreal injection of gentamicin. Experimental findings. Doc. Ophthalmol. Proc. Series., 15, 45-52 (1978).

12) Bennett, T. O. & Peyman, G. A.: Toxicity of intravitreal aminoglycosides in primates. Can. J. Ophthalmol., 9, 475-478 (1974).

13) Kawasaki, K. & Ohnogi, J.: Nontoxic concentration of kanamycin and gentamicin for intravitreal use -evaluated by in-vitro ERG. Doc. Ophthalmol., 69, 331-340 (1988).

14) 岡山欣彦, 河崎一夫, 北野貢市, 大野木淳二: 硫酸ジベカシンの硝子体内投与とその適正濃度について-in vitro ERG による評価-I. あたらしい眼科, 5, 1223-1225 (1988).

15) D'Amico, D. J., Libert, J., Kenyon, K. R., Hanninen, L. A. & Caspers-Velu, L.: Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. An electron microscopic study. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., 25, 564-572 (1984).

16) D'Amico, D. J., Caspers-Velu, L., Libert, J., Shanks, E., Schrooyen, M., Hanninen, L. A. & Kenyon, K. R.: Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am. J. Ophthalmol., 100, 264-275 (1985).

17) 河崎一夫, 望月清文, 米村大蔵, 大野木淳二, 岡山欣彦: 網膜におよぼすルベニシリンナトリウム (Lilacillin[®]) の影響, 家兎 in vivo ERG による検討. 日眼会誌, 89, 1334-1339 (1985).

18) 植尾健次, 田井 賢, 林 敏雄, 福岡義和, 三橋 進: T-1220 の in vitro および in vivo 抗菌作用について. Chemotherapy, 25, 700-709 (1977).

19) 西野武志, 大槻雅子, 宮川行正, 大井麻実子, 平野葉子, 谷野輝雄: セファロスポリン系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) に関する細菌学的評価. Chemotherapy, 28, 45-67 (1980).

20) 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).

21) Yonemura, D. & Kawasaki, K.: Electrophysiological study on activities of neural and nonneural retinal elements in man with reference to its clinical application. Jpn. J.

- Ophthalmol., 22, 195-213 (1978).
- 22) **Wachtmeister, L. & Dowling, J. E.**: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 17, 1176-1188 (1978).
- 23) **Honda, Y. & Nagata, M.**: A neurological side effect of cephaloridine; Enhancement of the electroretinogram. *Ophthalmic Res.*, 7, 395-400 (1975).
- 24) **Ho, P. C. & Tolentino, F. I.**: Bacterial endophthalmitis after closed vitrectomy. *Arch. Ophthalmol.*, 102, 207-210 (1984).
- 25) **Barza, M., Baum, J. & Kane, A.**: Inhibition of antibiotic activity in vitro by synthetic melanin. *Antimicro. Agents Chemother.*, 10, 569-570 (1976).
- 26) **Barza, M., Kane, A. & Baum, J.**: Marked differences between pigmented and albino rabbits in the concentration of clindamycin in iris and chroid-retina. *J. Infect. Dis.*, 139, 203-208 (1979).
- 27) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与. *日眼会誌*, 92, 1839-1843 (1988).
- 28) **Zinn, K. M. & Benjamin-Henkind, J. V.**: Anatomy of the human retinal pigment epithelium. *In* K. M. Zinn & M. F. Marmor (eds.), *The Retinal Pigment Epithelium*, p3-31, Harvard University Press, Cambridge, 1979.
- 29) 上谷彌子, 高塚忠宏: Cefmenoxime (CMX) のヒト硝子体腔中移行に関する実験的研究. *日眼会誌*, 89, 518-522 (1985).
- 30) **Sharir, M., Triester, G., Kneer, J. & Rubinstein, E.**: The intravitreal penetration of ceftriaxone in man following systemic administration. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 30, 2179-2183 (1989).
- 31) 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).
- 32) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫: 眼科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 28, 897-903 (1980).
- 33) **Martin, D. F., Ficker, L. A., Aguilar, H. A., Gardner, S. K., Wilson, L. A. & Meredith, T. A.**: Vitreous cefazolin levels after intravenous injection. Effects of inflammation, repeated antibiotic doses and surgery. *Arch. Ophthalmol.*, 108, 411-414 (1990).
- 34) **Jacobs, D. R. & Cohen, H. B.**: The inflammatory role of endotoxin in rabbit gram-negative bacterial endophthalmitis. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 25, 1074-1079 (1984).
- 35) **Talley, A. R., D'Amico, D. J., Talamo, J. H., Casey, V. J. & Kenyon, K. R.**: The role of vitrectomy in the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.*, 105, 1699-1702 (1978).
- 36) **Barza, M., Kane, A. & Baum, J.**: The effects of infection and probenecid on the transport of carbenicillin from the rabbit vitreous humor. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 22, 720-726 (1982).
- 37) **Barza, M., Kane, A. & Baum, J.**: Pharmacokinetics of intravitreal carbenicillin, cefazolin and gentamicin in rhesus monkeys. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 24, 1602-1606 (1983).
- 38) **Ficker, L., Meredith, T. A. & Wilson, L. A.**: Cefazolin levels after intravitreal injection. Effects of inflammation and surgery. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 31, 502-505 (1990).
- 39) **Peyman, G. A. & Schulman, J. A.**: Intravitreal drug therapy *In* M. F. Goldberg (ed.), *Intravitreal Surgery, Principles and Practice*, p407-455, Appleton-Century-Crofts Press, Norwalk, 1986.
- 40) **Eagle, H.**: The recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J. Clin. Invest.*, 28, 832-836 (1949).
- 41) **Craig, W. A. & Gudmundsson, S.**: The postantibiotic effect. *In* V. Lorian (ed.), *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2nd ed., p515-536, William & Wilkins Press, Baltimore, 1986.
- 42) **Gudmundsson, S., Vogelmann, B. & Craig, W. A.**: The in-vivo postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials. *J. Antimicrob. Chemother.*, 18, 67-73 (1986).

